PRO/QOL評価を組み込んだ臨床試験の実際

岡山大学病院　乳腺・内分泌外科
平　成人

2021/11/23 清田班　Webシンポジウム

営利目的でのご利用はご遠慮ください

Clinical Review & Education

JAMA | Special Communication

Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols
The SPIRIT-PRO Extension

Melanie Calvert, PhD; Derek Kyte, PhD; Rebecca Mercieca-Bebber, PhD; Anita Slade, PhD; An-Wen Chan, MD, DPhil; Madeleine T. King, PhD; and the SPIRIT-PRO Group

- 既存のPRO特異的プロトコル作成ガイドラインの系統的なレビュー
- ISOQOLによるリストの改良と重複の削除、チェックリストの作成
- 国際的なデルファイ法による意見の集約
- コンセンサス会議

The SPIRIT(Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) – PRO extension、プロトコール作成チェックリストの公開

JAMA. 2018;319(5):483-494. doi:10.1001/jama.2017.21903

研究計画でQOL/PRO評価に特異的な注意点

- **QOL/PRO評価の目的、仮説**
- **QOL/PRO評価結果の位置づけ**

  -主要評価項目、副次評価項目

  - QOL/PRO評価尺度内での順位付け（複数の要約スコア・尺度）
- **QOL/PRO尺度と評価時期の妥当性**

  - 尺度の信頼性と妥当性

  - 疾病・症状特異的

  - 評価時期、想起期間
- **QOL/PROデータの収集**

  - 紙媒体、電子媒体、TEL…

  - proxy-reported outcomeを許容する場合にはその妥当性

  - 欠測を最小とするための方策

  - QOL/PROデータ収集終了に関する明記

N-SAS BC07：RESPECT 試験デザイン

手術可能なHER2陽性原発性乳がんの高齢女性
年齢：70歳以上，80歳以下
病期：Ⅰ（pT≧1 cm），ⅡA，ⅡB，ⅢA／M0
HER2：IHC 3＋，またはFISH＋

本試験参加の説明

同意あり

同意なし

N-SAS BC07観察研究
付随研究参加に同意した
患者に対し観察研究を実施

割付調整因子
年齢：75歳以下/76歳以上
PS：0/1
ホルモン受容体：陰性/陽性
リンパ節転移：有/無
施設：各施設

登録
ランダム
割付

トラスツズマブ単独療法
H群　150名
トラスツズマブ（1年投与）

トラスツズマブ＋化学療法併用療法
H＋CT群　150名
トラスツズマブ（1年投与）　＋
化学療法（PTX/DTX/AC/EC/CMFから選択）

観察，検査，評価（～研究期間終了まで）

注） ホルモン受容体陽性患者の場合，内分泌療法を行う．
乳房温存手術またはリンパ節転移陽性患者の場合，必要に応じ放射線療法を行う．

- ●主要評価項目：無病生存期間
- ●副次的評価項目：全生存期間，無再発生存期間，有害事象，
  健康関連QOL (HRQOL; Health Related Quality of Life)，
  高齢者総合的機能評価（CGA），費用対効果

N-SAS BC07：QOL/PRO評価の準備

- **先行研究のレビューを行う（2009/4当時）**

  -先行研究（高齢乳がん患者、化学療法有無のQOL評価：無し）

  - IBCSG-trial Ⅶ (pN+, CMF vs. HT, 高齢者サブ解析 2000年)
  - CALGB 49907 (高齢乳がん、AC/CMF vs. Capecitabine, QoL2011年)

- **専門化に聞く**

  - 高齢者総合的機能評価(CGA)の重要性（東京大学　高橋都先生）

  - CGAのレビュー、レビュー論文を書く　(Taira N et al. Breast Cancer 2010)

- **老いについて学ぶ**

  - 図書館に通う、ボーヴォワール『老い』

N-SAS BC07：QOL/PRO評価の意義・目的

「H＋CT群は，H群に比べQOLの影響が多大であると容易に推察されるが，両群における身体面，精神心理面，社会面，機能面での短期的・長期的差異と推移を科学的に検証すること。。。」

「CGAの結果が患者の予後に影響する可能性もあり，治療方法選択の指標となる可能性がある。」

(1) 臨床病期 I～IIIAの原発性乳がんにおいて，トラスツズマブ単独療法群とトラスツズマブ+化学療法併用療法群とのHRQOL，高齢者総合的機能に及ぼす影響の相違を明らかにする。

(2) 高齢乳癌患者のHRQOL, 高齢者総合的機能の把握を行い，今後の高齢乳癌患者の治療指針や支援体制の整備に役立つ情報を得る。

N-SAS BC07：QOL/PRO評価計画

尺度	登録時（同意取得～登録票FAX送信前）	プロトコール治療開始2ヶ月後	プロトコール治療開始1年後	プロトコール治療開始3年後
FACT-G	○	○	○	○
HADS	○	○	○	○
EQ-5D	○	○	○	○
PNQ	○	○	○	○
老研式活動能力指標	○		○	○
MMSE*	○		○	○
PGCモラールスケール	○		○	○
社会活動性の調査	○		○	○

負担なく調査可能なのか？　の意見

営利目的でのご利用はご遠慮ください

HER2陽性の高齢者原発性乳癌に対する術後補助療法における トラスツズマブ単剤と化学療法併用のランダム化比較試験 N-SAS BC07 : QOL パイロット試験

- 2008年乳がん手術例、70歳以上25名を対象としたQOLパイロット試験
- 調査項目：調査時間、データ欠測、文字サイズ、負担感、調査の意義等

平均年齢75.2歳、調査時間平均34分（12-60分）

各尺度のデータ欠測

調査票	欠測数平均/項目数	欠測率 (%)	最多欠測数
FACT-G	3.75/27	14%	23
HADS	0/14	0	-
EQ-5D	0/5	0	-
PNQ	0.25/2	12.5%	2
老研式活動能力指標	0/13	0	-
社会活動性	0/2	0	-
PGCモラールスケール	0/17	0	-

日本乳癌学会学術集会2009 平 澤木 他

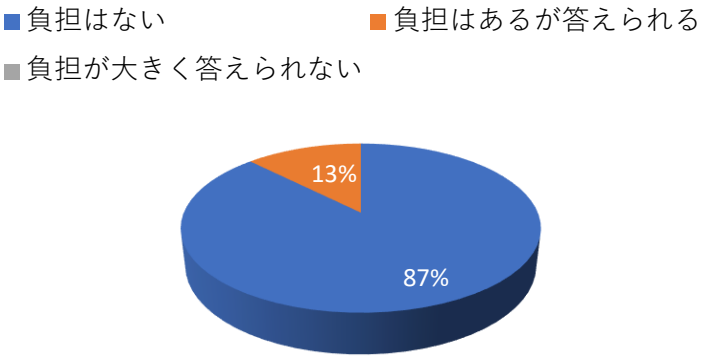
営利目的でのご利用はご遠慮ください

FACT-G欠測のパターン

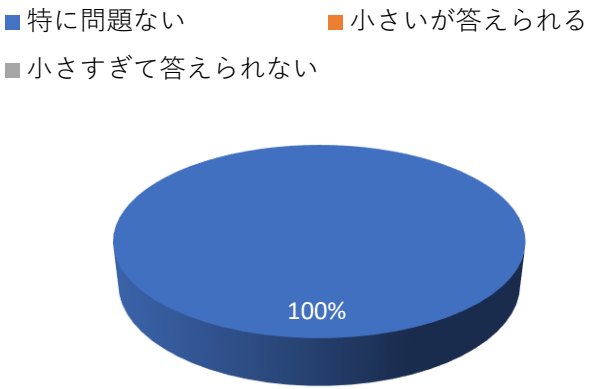
過去７日間を対象に、自分の回答として最も適した番号を
~~各項目につき一つ選び、~~〇で囲んでください。

No.	身体							社会									精神						活動							欠測	不適格
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7		
1	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	2	0	0	0	3	0	1	0	0	0	1	0	3	3	3	0	3	2	2	0	0
2																															0
3					1	2	1	1	2	2	0,2		0	3	0	0	3	0	1	1	4	4	2	1	1	1	0	1	0	5	1
4	0	0	0	2	0	0	0	4	4	4	4	3	4	4	4	0	0	3	0	0	0	1	4	4	4	4	4	4	4	0	0
5	0	0	0	0	0	1	0	3	4	0	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0	0	1	3	3	2	4	3	3	2	0	0
6			3									2										3						3		25	0
7	1										4							3					4							25	0
8	1	0	0	1	0	1	0	3	3	3	2	4	3	3	3	0	0	4	0	1	0	1	3	2	3	3	3	3	2	0	0
9	0	0	1	0	0	1	0	1	4	4	0	4	4	4	4	0	0	3	0	0	2	3	2	2	3	3	4	3	3	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	2.4	3	1.2	0	0.4	4	4	4	0	0	4	0	0	0	2	4	4	3	4	2	2	4	0	3
11	2	0	1	2	0	0	0	2	3	3	4	4	4	4	4		0	0	0	0	0	1	3	3	3	4	4	4	4	1	0
12	2	1	0	0	2	1	1	1	3	3	0	4	3	3	3	0	2	2	1	1	2	3	3	2	2	3	2	1	3	0	0
13								3	4	2	1	3	1	4	4	0	2	2	0	1	0	1	4	4	4	4	3	4	4	7	0
14	0	0	0	1	0	0	0	3	4	4	3	4	4	4	4	0	1	1	0	1	0	2	3	3	3	3	4	3	3	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	4	4	2	2	4	4	4	4	0	0	4	0	0	0	1	4	4	4	4	4	4	4	0	0
16	1	0	1	3	0	1	0	2	3	3	1	3	2	3	3	0	2	2	0	1	0	1	3	3	3	3	4	4	4	0	0
17	3	0	2	1	0	3	1	3	4	4	4	4	3	4	4	0	1	1.3	0	1		0	2	3	3	3	4	3	3	1	1

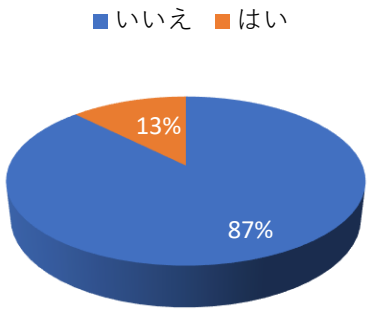
負担感



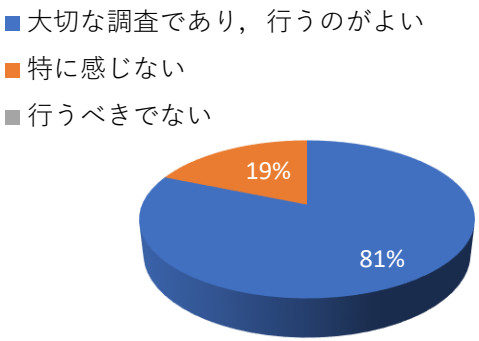
文字サイズ



調査票の記入に，だれかの助けを必要としましたか？



このような調査が全国的に行われることをどう感じますか？



N-SAS BC07：QOL/PRO評価の実施

- **欠測を最小すること**

  -特にベースライン（登録適格基準に設定するなど。。）

  - モニタリング、リマインド、ePROの利用など

- **欠測理由を調査すること**

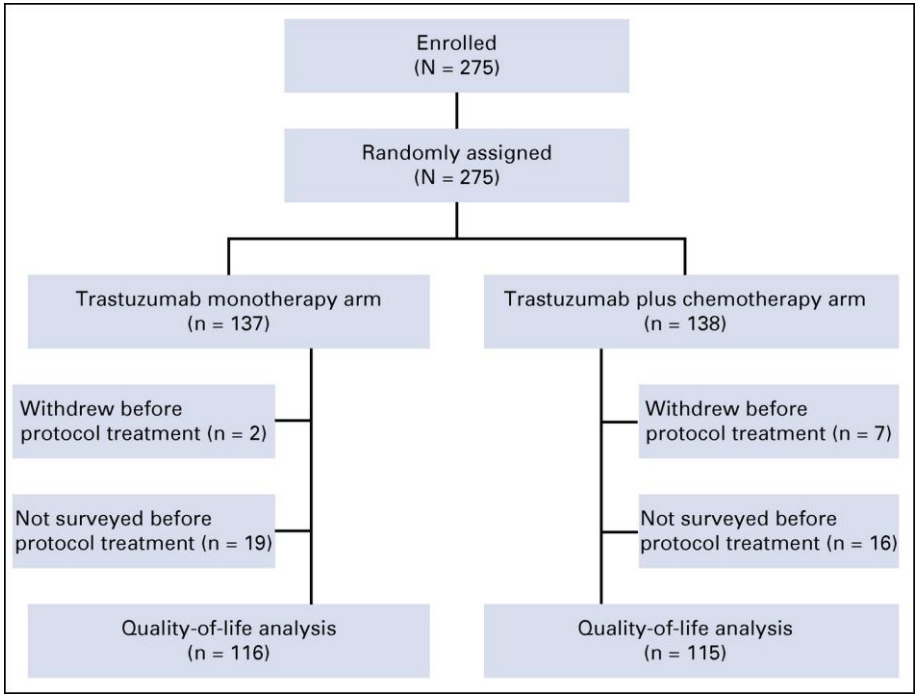


TABLE A1. Reasons for Missing Surveys

Parameter	Trastuzumab Monotherapy (n = 116) No. of Patients (%)	Trastuzumab Plus Chemotherapy (n = 115) No. of Patients (%)
2 months		
No. of expected responses	116	115
No. of responses collected	104 (90)	94 (82)
No. of missing surveys	12 (10)	21 (18)
Reasons for missing surveys		
Medical staff forgot to conduct the survey	7 (58)	5 (24)
Lost the questionnaire before distribution	—	1 (5)
Lost to follow-up	1 (8)	—
Exacerbation of medical condition	—	1 (5)
Patient refusal	—	2 (10)
Other	—	3 (14)
Unknown	4 (33)	9 (43)
Total	12	21
1 year		
No. of expected responses	115	109
No. of responses collected	91 (79)	86 (79)
No. of missing surveys	24 (21)	23 (21)
Reasons for missing surveys		
Medical staff forgot to conduct the survey	10 (42)	7 (30)
Lost to follow-up	—	1 (4)
Patient refusal	1 (4)	2 (9)
Other	—	2 (9)
Unknown	13 (54)	11 (48)
Total	24	23
3 years		
No. of expected responses	104	101
No. of responses collected	93 (89)	85 (84)
No. of missing surveys	11 (11)	16 (16)
Reasons for missing surveys		
Missing questionnaire after distribution	1 (9)	—
Medical staff forgot to conduct the survey	2 (18)	4 (25)
Lost the questionnaire before distribution	1 (9)	—
Lost to follow-up	1 (9)	1 (6)
Patient refusal	2 (18)	1 (6)
Other	—	1 (6)
Unknown	4 (36)	9 (56)
Total	11	16

J Clin Oncol 39:2452-2462.

営利目的でのご利用はご遠慮ください

QOL/PROデータ解析

National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer（N-SAS BC）

Evaluation of Trastuzumab without Chemotherapy as a Postoperative Adjuvant Therapy in HER2 Positive Elderly Breast Cancer Patients: Randomized Controlled Trial

(FACT-G, IADL: Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index of Competence, PNQ, PGC, HADS)

Statistical Analysis Plan

May 8, 2018　Version1.0

Prepared by:
Takuya Kawahara, Biostatistics Division, Clinical Research Support Center, The University of Tokyo Hospital

- SAPの英語版を用意しておき、添付資料として投稿する。
- Top journalでは統計専門家が査読に加わるので。。
- QOL/PROでは多数の比較項目があるので、主たる比較項目を規定する（FDA PROガイダンス）

This is a sound secondary analysis of data from the RESPECT trial. **The statistical methods were pre-specified and carried out appropriately**.

I have only minor comments:

1) Please revise first sentence of Analysis section to avoid confusion with "population" and "target" and "subgroup." suggest something like: The target group for the HRQoL subgroup analysis was drawn from all registered RESPECT participants, excluding those that....

2) Add percentage in abstract and Results section to indicate 231/275 who could be included in the analysis.

SPECIAL COMMUNICATION

Reporting of Patient-Reported Outcomes in Randomized Trials

The CONSORT PRO Extension

- RCTにおいてPRO評価が実施される場合が増えているものの、794論文のレビューの結果
  - PRO評価の論理的根拠を記した論文：56%
  - PRO評価の仮説を記した論文：50%
  - 欠測の扱いに関する記載のある論文：28%

- CONSORT PRO Extension
  - ISOQOLタスクフォース、コンセンサスミーティング
  - RCTにおけるPRO報告ガイドライン、チェックリスト

JAMA. 2013;309(8):814-822

営利目的でのご利用はご遠慮ください

N-SAS BC07：公開プランを話合い、担当者を決める

- 複数エンドポイント試験
- 各々が独立した論文として成立するコンテンツ配分

(1) 主要評価項目；　無病生存期間

(2) 副次評価項目；　全生存期間

無再発生存期間

有害事象

QOL/CGA

主論文（Sawaki, JCO 2020)

FACT-G

HDAS

PGCMS

PNQ

IADL

QOLの群間比較（Taira, JCO 2021)

CGAモデル開発（Kawahara, 投稿中)

MMSE → 認知機能論文（Hagiwara, BCRT 2021)

EQ-5D → 医療経済論文 (Shiroiwa, 投稿中）

営利目的でのご利用はご遠慮ください

Randomized Controlled Trial of Trastuzumab With or Without Chemotherapy for HER2-Positive Early Breast Cancer in Older Patients

Masataka Sawaki, MD, PhD[1]; Naruto Taira, MD, PhD[2]; Yukari Uemura, PhD[3]; Tsuyoshi Saito, MD, PhD[4]; Shinichi Baba, MD[5]; Kokoro Kobayashi, MD[6]; Hiroaki Kawashima, MD, PhD[7]; Michiko Tsuneizumi, MD, PhD[8]; Noriko Sagawa, MD, PhD[9]; Hiroko Bando, MD, PhD[10]; Masato Takahashi, MD, PhD[11]; Miki Yamaguchi, MD, PhD[12]; Tsutomu Takashima, MD, PhD[13]; Takahiro Nakayama, MD, PhD[14]; Masahiro Kashiwaba, MD, PhD[5]; Toshiro Mizuno, MD, PhD[15]; Yutaka Yamamoto, MD, PhD[16]; Hiroji Iwata, MD, PhD[1]; Takuya Kawahara, PhD[17]; Yasuo Ohashi, PhD[18]; and Hirofumi Mukai, MD, PhD[19], for the RESPECT study group

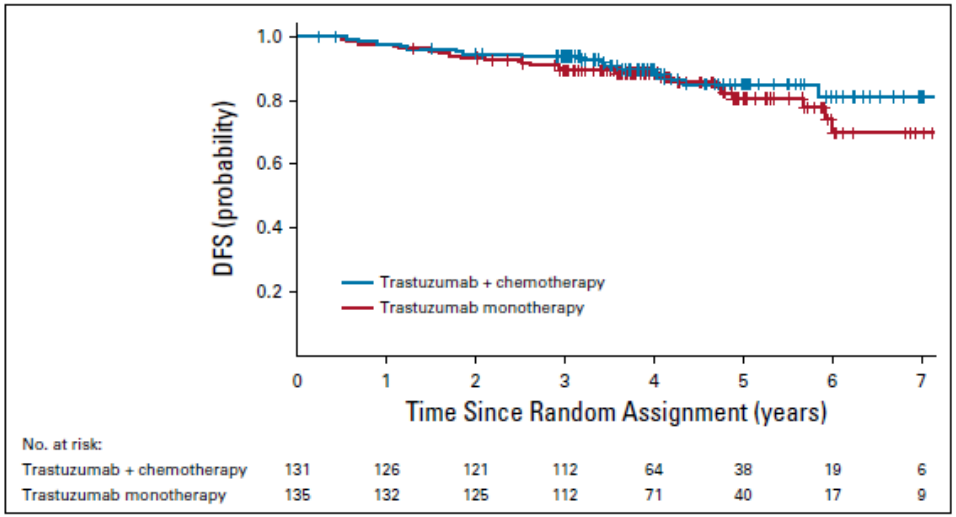


FIG 2. Kaplan-Meier estimates of disease-free survival (DFS). DFS at 3 years was 89.5% (95% CI, 82.9 to 93.6) in the trastuzumab monotherapy group versus 93.8% (95% CI, 87.9 to 96.8) in the trastuzumab + chemotherapy group (HR, 1.36; 95% CI, 0.72 to 2.58; $P = .51$). The difference in restricted mean survival time for DFS between the study arms at 3 years was −0.39 months (95% CI, −1.71 to 0.93; $P = .56$). Tick marks indicate censored data.

HRQoL

We detected a significant difference between treatment groups in clinically meaningful HRQoL deterioration rate using the FACT-G at 2 months (31% for trastuzumab monotherapy v 48% for trastuzumab 1 chemotherapy; P 5 .016), and at 1 year (19% v 38%; P 5 .009), …….

There was no significant difference between the two arms at 3 years

営利目的でのご利用はご遠慮ください

PRO/QOL評価を組み込んだ臨床試験を実施するために

- 先行研究・進行中の研究を十分に調査、QOL/PROの位置づけ
  公開予定時に色褪せない試験デザイン
- 研究計画書・公開レポートの作成にはPROガイドラインを参考に
- 専門家の意見を聞く
- 必要があればパイロット研究を行う