

COMMUNICATION

Résultats du premier essai randomisé de phase III évaluant la survie de patients atteints de cancer du poumon via un suivi médié par une web-application comparé au suivi standard

MOTS-CLÉS : TUMEURS DU POUMON. SURVEILLANCE SENTINELLE. SURVIE. QUALITÉ DE VIE. COÛTS ET ANALYSE DES COÛTS

Results of the first Phase III Randomized Trial assessing Overall Survival in Lung Cancer Patients using a Web-application-mediated Follow-up compared to Standard Modality

KEY-WORDS: LUNG NEOPLASMS. SENTINEL SURVEILLANCE. SURVIVAL. QUALITY OF LIFE. COSTS AND COST ANALYSIS

Fabrice DENIS *,** Thibaut LIZEE *, Pierre TRÉMOLIÈRES ***, Christophe LETELLIER **

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Introduction : Le suivi des symptômes des patients atteints de cancer pourrait augmenter la survie. Nous avons développé une web-application permettant une détection des récurrences symptomatiques, des complications et la réalisation de soins de support précoces entre les visites systématiques chez des patients traités pour un cancer du poumon à haut risque. Une analyse dynamique algorithmique des symptômes auto-rapportés par le patient de façon hebdomadaire déclenchait des visites chez l'oncologue.

* Institut Inter-régional de Cancérologie Jean Bernard, 9 rue Beauverger, 7200 Le Mans ; e-mail : f.denis@cjb.org

** CORIA UMR 6614 — Normandie Université, CNRS — Université et INSA de Rouen, Campus Universitaire du Madrillet, F-76800 Saint-Étienne du Rouvray, France

*** Institut du Centre Ouest Paul Papin, rue Moll, 49000 Angers

Tirés à part : D^f Fabrice DENIS, même adresse

Article reçu le 20 mars 2016, accepté le 27 juin 2016

Méthodes : Nous avons réalisé une étude multicentrique de phase III randomisée pour comparer la survie globale entre i) un suivi hebdomadaire par notre web-application (bras expérimental) dans laquelle les patients transmettaient leurs symptômes entre les consultations programmées à leur oncologue et ii) un suivi clinique classique avec scanner systématique (tous les 3 à 6 mois ou à la discrétion de l'investigateur — bras standard). Les patients à haut risque de rechute non évolutifs après traitement étaient inclus. Un traitement de maintenance ou par inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) était autorisés. Un accès à internet était requis. Dans le bras expérimental, un email d'alerte était envoyé au médecin si des critères d'association ou de dynamique de symptômes étaient remplis. Un bilan d'imagerie était alors rapidement prescrit. et des soins de support précoces réalisés si besoin. Les critères d'évaluation secondaires étaient la qualité de vie, l'état général à la rechute (performance status — PS) et l'analyse coût-efficacité (surcoût par année de vie gagnée (ICER-LY) et par année de vie de bonne qualité : (ICER QALY)).

Résultats : 133 patients ont été randomisés et 121 ont pu être inclus dans l'analyse en intention de traiter. 96 % des patients avaient un stade III/IV, 60 étaient dans le bras expérimental et 61 dans le bras standard. Le suivi médian était de 9 mois. La survie médiane était de 19 mois versus 12 mois en faveur du bras expérimental ($p=0.0014$ — HR 0,325 95 % CI 0.157 to 0.672). La survie à 1 an était de 75 % versus 49 % dans le bras expérimental et standard respectivement ($p=0.0025$). Le PS à la rechute était à 0-1 (bon ou très bon état général) chez 77 % des patients du bras expérimental (versus 33 % dans le bras standard — $p<0.001$). La qualité de vie était améliorée dans le bras expérimental (FACT-L, FACT-L TOI, FACT-G, $p=0.02$, $p=0.01$, $p=0.04$ respectivement) et la réduction du coût annuel du suivi était de 37 %.

Conclusion : Cet essai est le premier à montrer une amélioration significative de la survie globale et de la qualité de vie en utilisant une web-application de télésurveillance des symptômes auto-rapportés par le patient atteint d'un cancer du poumon. Elle permet une détection précoce des rechutes chez des patients ayant un état général conservé et des soins de support précoces à un coût raisonnable.

SUMMARY

Background: Symptoms monitoring of cancer patients may improve survival. We developed a web-application for an early detection of symptomatic relapses or complications between screening visits, allowing early supportive care in high-risk lung cancer patients. An algorithmic surveillance of the weekly self-reported symptoms automatically triggered visits to the oncologist.

Methods: We performed a multi-institutional phase III randomized study to compare survival between i) a web-application follow-up (experimental arm) for which patient's self-scored symptoms were weekly sent (between planned visits) to the oncologist and ii) a clinical routine assessment with a CT-scan (every 3-6 months or at investigator's discretion — standard arm). High-risk lung cancer patients without progression after an initial treatment were included. Internet access was required. Maintenance chemotherapy or TKI therapy were allowed. In the experimental arm, an email alert was sent to the oncologist when some predefined clinical criteria were fulfilled: an imaging check was then quickly prescribed. Early supportive cares were provided if adequate. Secondary outcomes were quality of life (QOL), performance status at relapse and cost-effectiveness assessed by Incremental Cost-Effectiveness Ratio of Life-Year (ICER-LY) and Quality-Adjusted Life Year (ICER QALY).

Results: 133 patients were randomized and 121 patients were included in the intent-to-treat analysis (96 % stage III/IV): 60 in the experimental arm and 61 in standard arm. Median follow-up was 9 months. Median overall survival was 19 months vs 12 in favor of experimental arm ($p=0.0014$ — hazard ratio, 0.325 95 % CI 0.157 to 0.672 ; $p=0.0025$) and the performance status at the first relapse was 0-1 for 82 % of the patients in the experimental and 35 % in standard arm ($p < .001$). One-year survival was 75 % versus 49 % in experimental and standard arms respectively ($p=0.0025$). QOL was improved in experimental arm (FACT-L, FACT-L TOI, FACT-G, $p=0.02$, $p=0.01$, $p=0.04$ respectively) and the annual cost of the follow-up was reduced by 37 %.

Conclusions: This trial shows a significant survival and QOL improvement using symptom self-reporting follow-up by this web-application that allowed better performance status at relapse, earlier supportive care and limited cost.

INTRODUCTION

Le cancer bronchique

Le cancer broncho-pulmonaire est la première cause de mortalité par cancer dans le monde avec 6 millions de morts par an. En France son incidence était estimée à 39 500 nouveaux cas en 2011. Il représente chaque année près de 11 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers. C'est le 2^e cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^e chez la femme. Avec une survie à 5 ans de l'ordre de 15 % le cancer broncho-pulmonaire est un cancer de très mauvais pronostic. Environ 70 à 75 % des cancers sont diagnostiqués à des stades avancés. Les rechutes sont fréquentes et rarement curables. En France en 2011, plus de 29 000 décès lui sont imputables, ce qui représente près de 20 % des décès par cancer [1].

La surveillance post-thérapeutique

La surveillance après traitement des cancers broncho-pulmonaire est devenue un enjeu de santé publique. Elle est nécessaire pour diagnostiquer les rechutes, les complications et séquelles des traitements. Selon les pratiques habituelles, elle entraîne la répétition de multiples examens potentiellement iatrogènes, anxiogènes et coûteux. De plus, ses modalités reposent quasiment exclusivement sur des habitudes qui diffèrent d'un centre à l'autre et dont l'intérêt a été peu étudié. Plusieurs études d'évaluation ont montré leur impact faible voire nul sur une éventuelle amélioration du pronostic. En particulier, un suivi systématique et rigide peut retarder un diagnostic de rechute et diminuer les possibilités d'instituer un traitement optimal. Au moins 75 % des rechutes sont symptomatiques et il n'y a pas de standard de suivi après traitement à visée curative ou non [2-7]. Actuellement, la stratégie la plus commune de surveillance consiste en la réalisation d'un examen clinique tous les 3 à 6 mois associé à une imagerie de type radiographie thoracique ou scanner. Un suivi intensif clinique et par imagerie n'a pas pour l'instant démontré d'avantage en survie mais le suivi des symptômes semble avoir un avantage

médico-économique important par rapport au suivi par imagerie [8]. L'approche non personnalisée actuelle est une source d'anxiété pour les patients (inutile en l'absence de rechute), notamment à l'approche de la date du bilan d'imagerie, voire plusieurs semaines avant les examens. À l'opposé, cette surveillance peut laisser des patients symptomatiques avec une récurrence non traitée pendant plusieurs semaines car beaucoup de patients symptomatiques attendent la date de ce bilan pour consulter [9]. Cette dégradation, parfois rapide, de l'état général peut réduire l'accessibilité à des thérapeutiques spécifiques et compromettre le pronostic à court ou moyen terme. Enfin, le coût de cette surveillance est élevé pour la communauté avec un surcoût estimé à 265 000 euros par année de vie gagnée de bonne qualité avec l'utilisation de scanners ou de TEP systématiques par rapport à un suivi clinique [10].

Le suivi par web-application

Le suivi grâce à une web-application utilisée par le malade peut pallier beaucoup des difficultés de ce suivi et contribuer à améliorer le pronostic. Ainsi, dans un essai non randomisé de phase II monocentrique, nous avons montré qu'un suivi par web-application des cancers bronchiques non progressifs après traitement permettait une détection précoce des rechutes et de complications et aboutissait, *in fine*, à une possible amélioration de la survie par rapport à un groupe contrôle. Nous avons en effet développé un score fondé sur la dynamique et l'association de signes cliniques spécifiques permettant d'alerter le médecin d'une possible récurrence d'un cancer bronchique. Les variables concernées sont la variation de poids, l'appétit, la dyspnée, l'asthénie, la toux, les douleurs, l'existence ou non de fièvre, de crachats hémoptoïques, de nodules/ganglions sous-cutanés, d'une dysphonie et d'un syndrome cave supérieur. Ces symptômes sont auto-évalués par les patients chaque semaine et envoyés par leur Smartphone ou ordinateur par eux-mêmes ou un proche via Internet au médecin. Ils sont analysés par un logiciel qui détermine une forte probabilité ou non de rechute ou de complication. Le médecin référent est ainsi alerté précocement et, si besoin est, convoque le patient pour un bilan. L'étude prospective de cette application a montré des résultats intéressants sur ces patients avec une sensibilité de 100 %, une spécificité de 89 %, une valeur prédictive positive (VPP) de 81 % et une valeur prédictive négative (VPN) de 100 % avec 11 symptômes étudiés. [11] Dans l'étude initiale visant à établir un algorithme de détection à partir de seulement 6 symptômes (validé par l'équipe du Pr Letellier, CNRS CORIA-Rouen), une sensibilité de 86 % et une VPN de 93 % était déjà notée [9]. Par ailleurs, les rechutes étaient détectées en moyenne 5 à 6 semaines avant la date prévues du bilan de suivi (imageries tous les 3 mois). Une analyse en survie globale (monocentrique et non-randomisée) dans notre centre suggérait par ailleurs un gain absolu en survie de près de 27 % à 1 an (86.6 % avec l'application versus 59.1 % avec le suivi standard $p=0,02$). [12] Ces résultats nous ont incité à réaliser la première étude mondiale randomisée de phase III multicentrique évaluant la survie globale en critère de jugement principal chez des patients traités pour un cancer du poumon comparant un suivi classique et un suivi par notre web-application.

MÉTHODES

Design de l'étude

Les patients avec un cancer bronchique avancé étaient inclus après tirage au sort pour recevoir le suivi par la web-application ou un suivi standard comprenant des consultations et imageries de routine systématiques (scanner ou TEP). L'objectif principal était la survie globale, les objectifs secondaires étaient la qualité de vie évaluée par les questionnaires FACT-L, FACT-L TOI, et FACT-G spécifiques des cancers du poumon, l'état général à la rechute (performance status — PS) et l'analyse médico-économique. Le recrutement a débuté le 1^{er} Juin 2014 après validation par le comité de protection des personnes et l'agrément de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Les patients signaient un accord écrit de consentement éclairé.

Les patients

Pour être éligibles, les patients devaient avoir un cancer du poumon, quelle que soit l'histologie, de stade IIa (seulement les TxN1) à IV (métastatiques), et avoir terminé leur dernier traitement depuis moins de 3 mois. Le bilan d'inclusion devait montrer une maladie stable ou en réponse. Un traitement par chimiothérapie de maintenance était autorisé ou un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) si ils étaient métastatiques et sensibles. Enfin, ils devaient avoir accès à internet ou un de leur proche.

Surveillance

Bras standard

Les consultations avaient lieu tous les 3 mois et les scanners ou TEP de surveillance tous les 3 à 6 mois selon le stade. Des examens et consultations plus rapprochés pouvaient être réalisés à la discrétion de l'investigateur, notamment lors des reprises de traitement pour des réévaluations (Tableau 1).

Bras expérimental avec web-application

Les patients inclus dans le bras expérimental recevaient une formation de 5 minutes sur l'utilisation de l'application et un email avec les instructions leur était envoyé (ou à un proche) avec leurs identifiants. Ils devaient ensuite se connecter chaque semaine pour répondre aux 11 questions du formulaire (Figure 1). Ils disposaient d'une fenêtre de texte libre (Figure 2a). En fonction de la dynamique et de l'association des symptômes, des alertes email étaient envoyées par le calculateur à l'oncologue qui pouvait consulter l'historique des symptômes (Figure 2b). Une confirmation téléphonique des symptômes était alors réalisée par l'oncologue qui convoquait le patient avec un examen d'imagerie rapidement si l'alerte suggérait une rechute ou

BRAS STANDARD	J0	3 MOIS	6 MOIS	9 MOIS	12 MOIS	15 MOIS	18 MOIS	21 MOIS	24 MOIS
Stades <3B	X		TDM		TDM		TDM		TDM
Stades 3B/4	X	TDM	TDM	TDM	TDM	TDM	TDM	TDM	TDM
BRAS APPLICATION	J0	3 MOIS	6 MOIS	9 MOIS	12 MOIS	15 MOIS	18 MOIS	21 MOIS	24 MOIS
Stades <3B	X		TDM		TDM				TDM
Stades 3B/4	X				TDM				TDM

TABLEAU I. — Répartition des examens systématique de suivi dans l’essai de phase III de surveillance de patients traités pour un cancer du poumon. Dans le bras témoin, les examens sont systématiques tous les 3 à 6 mois). Dans le bras web-application, les scanners systématiques sont 2 à 3 fois moins nombreux. L’imagerie est déclenchée en cas d’alerte par l’application, en fonction des signes cliniques rapportés par le patient. (TDM=tomodensitométrie)

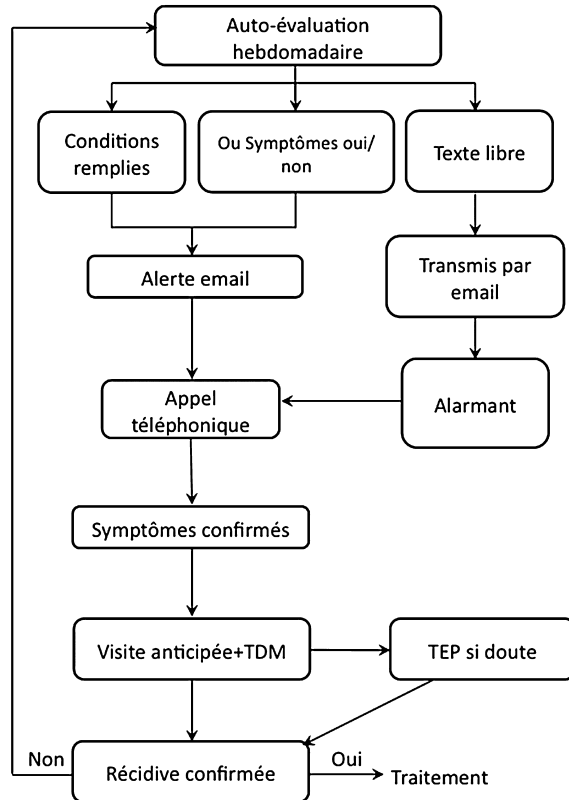


FIG. 1. — Diagramme de l’étude dans le bras expérimental

Saisie du 09/09/2015
DENIS

Poids (Si poids en décimales, saisir : 80.4 et non 80,4)

Appétit <input type="text" value="problème léger"/>	Sensation de faiblesse <input type="text" value="problème moyen"/>
Douleur <input type="text" value="problème léger"/>	Toux <input type="text" value="pas de problème"/>
Essoufflement <input type="text" value="problème léger"/>	Déprime <input type="text" value="problème léger"/>
Fièvre au moins égale à 38.2 <input type="text" value="non"/>	Gonflement brutal du visage <input type="text" value="non"/>
Apparition d'une boule sous la peau <input type="text" value="oui"/>	Changement de la voix <input type="text" value="non"/>
Apparition ou augmentation du sang dans les crachats <input type="text" value="non"/>	

Commentaire libre (champ facultatif)

Envoyer

FIG. 2a. — Formulaire spécifique du cancer du poumon rempli chaque semaine par le patient et envoyé par internet à l'oncologue.

une complication, et/ou il lui organisait des soins de support. Le nombre d'exams systématiques étaient réduits de 30 à 50 % selon le stade de la maladie au moment de la randomisation (1 par an pour les stades IIIB/IV) (Tableau 1).

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal était la survie globale en intention de traiter entre la date de randomisation jusqu'au décès. Les critères secondaires étaient l'état général à la rechute estimé par le pourcentage de patients ayant un performance status à 0 ou 1 (très bon ou bon état général) au moment du diagnostic de la rechute et le caractère optimal ou non du traitement administré. Un traitement non-optimal était un traitement avec une diminution des doses voire une abstention de traitement

jjlmm	2301	3101	0802	1302	2002	2702	0603	1303	2003	2703	0304	1004	1704
aa	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
POIDS	87.5	87.5	87.6	87.5	88	88	88	88	88.5	88.3	88.5	88.5	88.3
DELTA POIDS	0	0	-0.1	0	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-1	-0.8	-1	-1	-0.8
APPETIT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FAIBLESSE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DOULEUR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOUX	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
ESOUFFLEMENT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DEPRIME	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FIEVRE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VISAGE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PEAU	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VOIX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
CRACHATS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

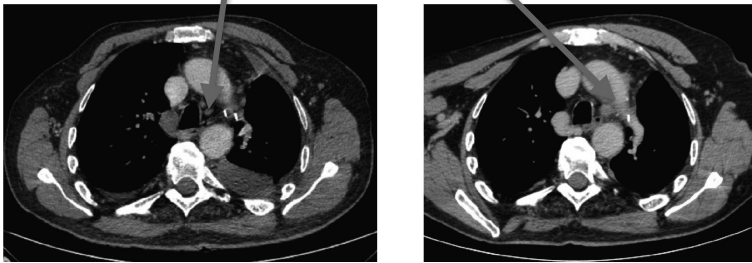


FIG. 2b. — Tableau des symptômes vus par l'oncologue : exemple de rechute ganglionnaire détectée par l'application suite à une dysphonie 3 mois avant la date prévue du scanner systématique. Rechute détectée et traitée rapidement chez un patient en très bon état général.

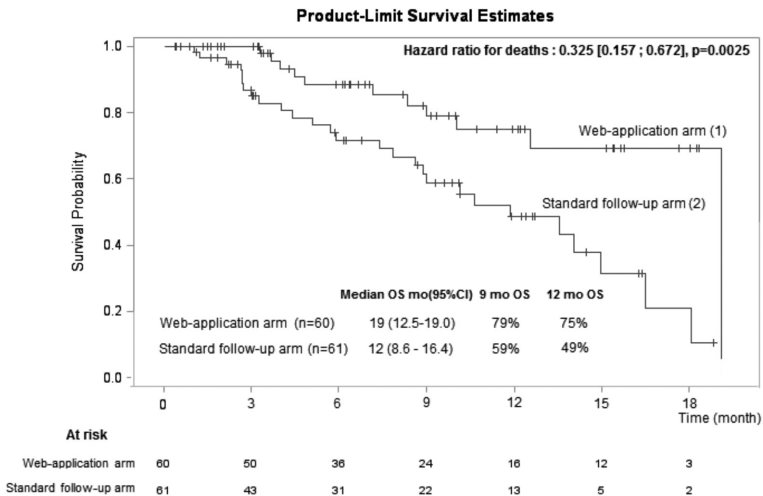


FIG. 3a. — Survie globale. Un bénéfice de 26 % de survie globale à 1 an est observée dans le bras web-application, une médiane de survie augmentée de 7 mois et un risque de décès réduit de 67 % (Hazard ratio à 0,325), p=0.0025. (mo=mois) par comparaison au bras témoin.

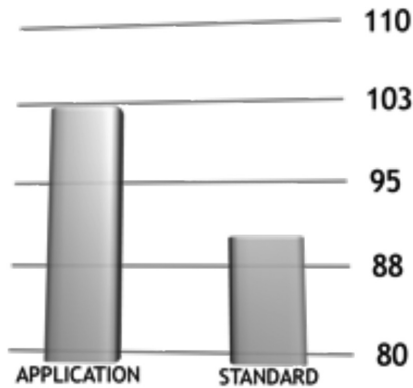


FIG. 3b. — Qualité de Vie. La qualité de vie à 6 mois était significativement supérieure avec l'application de télé-surveillance par rapport au suivi classique par scanner pour tous les questionnaires (ici le FACT-L: $p=0.015$).

de la rechute (liées à un état général non compatible avec le traitement). La qualité de vie était évaluée par les questionnaires FACT-L, FACT-G, FACT-L TOI. La compliance du suivi par web-application était évaluée par le ratio entre le nombre de connexion réelles sur le nombre de connexion maximale théorique. Le temps de gestion médical des alertes était quantifié. Enfin une analyse médico-économique était réalisée pour évaluer le surcoût par année de vie gagnée de bonne qualité avec le suivi par web-application par-rapport au suivi classique par scanner.

Analyse statistique

Compte tenu des résultats de la phase II (+27 % de survie à 1 an), nous avons considéré un essai de phase III de supériorité avec un test unilatéral pour comparer les survies [12]. Nous espérons pouvoir obtenir un taux de survie globale à 9 mois de 82 % dans le groupe de patients suivi grâce à l'application versus 70 % dans le groupe suivi de façon classique. Afin de déterminer le plus rapidement possible si l'utilisation de l'application permettait une nette amélioration de la survie globale, nous avons prévu dans les calculs d'effectif d'effectuer une analyse intermédiaire, afin de pouvoir conclure, si les résultats le permettent, avant la fin théorique de l'étude. L'analyse intermédiaire était réalisée lorsque 50 % des événements étaient obtenus (soit 37 décès). Si H_0 n'était pas conservée ($p \leq 0.006$) alors on concluait à l'efficacité de l'application sur la survie des patients. Si au contraire H_0 n'était pas rejetée ($p > 0.006$) alors l'étude se poursuivait afin d'atteindre la totalité des événements nécessaires à l'obtention d'une conclusion définitive, soit 73 décès et 220 patients randomisés. Les analyses étaient réalisées en intention de traiter en excluant les patients inéligibles après randomisation [13].

L'analyse médico-économique étudiait la différence de coût entre les 2 modalités de suivi en comparant le coût de la détection de la rechute entre les 2 bras (coût des transports sanitaires, de l'imagerie et des consultations dans les 2 bras, coût de l'application dans le bras expérimental). Le cout par année de vie gagnée de bonne qualité est le produit de l'année de vie gagnée par la réduction de la qualité de vie par l'index d'utilité calculé selon les données de la littérature [14].

RÉSULTATS

Patients

Entre Juin 2014 et Janvier 2016, 133 patients ont été inclus dans 5 institutions (privées et publiques) dont 4 n'avaient jusqu'alors aucune expérience en télésurveillance en oncologie. Douze patients étaient inéligibles après randomisation car n'ayant pas les critères d'inclusion. Ainsi, 121 patients étaient évaluables en intention de traiter avec des bras équilibrés sur le plan démographique, de l'histologie et de la pathologie (61 patients dans le bras témoin et 60 dans le bras expérimental). On notait 96 % de patients avec un stade III/IV et 40 % étaient traités par une chimiothérapie de maintenance ou un traitement par TKI. L'âge médian était de 65 ans dans les deux bras.

Résultats cliniques

La survie globale était significativement plus longue avec la web-application par rapport au suivi standard (hazard ratio, 0.325 ; 95 % CI, 0.157 to 0.672 ; $p=0.0025$, soit un risque de décès divisé par 3). Figure 3a. La survie médiane était de 12 mois et de 19 mois dans le bras standard et le bras expérimental respectivement ($p=0.0014$). La survie à 1 an était de 75 % dans le bras expérimental et 49 % dans le bras témoin ($p=0.0025$). Comme l'analyse de survie globale intermédiaire programmée montrait un « p » à 0.0014 en faveur du bras expérimental (et donc inférieur à 0.006), le recrutement a été stoppé le 9/1/2016 par le comité indépendant de monitoring des données, soit après 37 décès et 133 inclusions.

Le taux de rechute était comparable entre les 2 bras (51 % dans le bras standard versus 49 % dans le bras expérimental) et la survie sans rechute non significativement différente ($p=0.14$).

L'état général au moment de la rechute était conservé (performance status à la rechute à 0-1) chez 77 % des patients du bras web-application contre 33 % des patients du bras témoin ($p<0.001$) aboutissant à un traitement optimal de la rechute chez 74 % des patients du bras web-application versus 33 % dans le bras témoin ($p<0.001$).

La compliance à l'utilisation était de 84 % chez les 60 patients du bras expérimental. Le temps médical moyen de gestion des alertes était de 15 minutes par semaine pour 60 patients suivis par l'application.

La qualité de vie à 6 mois était significativement meilleure dans le bras expérimental par rapport au bras témoin pour tous les questionnaires (FACT-L $p=0.02$, FACT-G $p=0.01$, FACT-L TOI $p=0.04$). Figure 3b

L'analyse médico-économique montrait une diminution du coût de la surveillance de 37 % dans le bras expérimental par rapport au bras témoin (hors coût de l'application).

DISCUSSION

Cette étude randomisée est la première au monde à évaluer l'intérêt sur la survie globale d'un suivi par télésurveillance de patients ayant un cancer du poumon. Elle montre un net bénéfice en survie globale, ainsi qu'un bénéfice en qualité de vie pour un coût par année de vie gagnée de bonne qualité faible. Deux autres études randomisées de télésurveillance de patients ayant un cancer (quel que soit le primitif) cherchaient à évaluer la qualité de vie de patients et suggéraient un bénéfice en survie de 14 et 15 % (critère secondaire). [15, 16] Ce type d'approche semble donc apporter un bénéfice sur la survie globale des patients en permettant notamment la détection de rechute chez des patients en bon état général, ainsi qu'en facilitant le diagnostic de complications telles que les complications thromboemboliques, septiques ou autre. Dans notre étude, 77 % des patients en rechute avaient un bon ou très bon état général au moment de la rechute dans le bras expérimental contre seulement 33 % dans le bras scanner. Or, l'efficacité des traitements est directement liée au bon état général. [17] De plus, nos études pilotes montraient un diagnostic anticipé des rechutes avec l'application de 5 à 6 semaines en moyenne par rapport au suivi classique. [9,11] L'aggravation notable de l'état général liée à une rechute est donc rapide et peut, en quelques semaines, modifier l'ambition thérapeutique en rendant inaccessible au traitement un patient trop altéré.

Par ailleurs, la réalisation précoces de soins de support est notablement facilitée par notre télésurveillance. En effet, des alertes spécifiques sur les douleurs, l'anorexie, l'asthénie, les troubles de l'humeur etc. permettent d'orienter rapidement le patient vers une prise en charge symptomatique et d'en suivre les effets au cours de temps. La réalisation précoce de soins de support dans les cancers du poumon semble, en soi, améliorer la survie globale selon l'étude Temel. [18]

La compliance à l'utilisation de l'application était élevée (84 %) et confirme les résultats de la phase 2 qui montrait un taux de 82 %. [11] Le temps moyen de gestion des alertes par le médecin était de 15 minutes par semaine pour 60 patients suivis dans le bras web-application. Bien que nous ne l'ayons pas quantifié, les appels téléphoniques intempestifs par les patients semblaient réduits car les patients pouvaient communiquer avec leur médecin via la fenêtre de texte libre de l'application. De plus, le médecin de famille peut aussi être destinataire des données médicales saisies par le patient.

Concernant le coût de cette prise en charge, il est un des plus avantageux rapporté au bénéfice en survie de bonne qualité. En effet, le bénéfice observé est de 7 mois pour une réduction du coût annuel de suivi de 37 % par rapport au bras standard, là où certaines nouvelles molécules ont un surcout de plus de 450 000 euros [19, 20]. De même, la surveillance par scanner est loin d'avoir fait la preuve de son utilité dans le suivi des carcinomes pulmonaires et des lymphomes par exemple [21-22].

Cette modalité de surveillance pourra être étendue à une proportion importante de patients atteints de cancer, car la possibilité de télé-surveillance de patients sans aucun accès à internet pourra être envisagée via des appels téléphoniques de service d'oncologie à terme. Elle pourra être étendue aussi à d'autres types de cancer (et/ou à des cancers qui s'accompagnent d'un risque élevé de rechute), ainsi qu'à des pathologies chroniques (neurologiques, rhumatologiques, inflammatoires, etc.)

La télésurveillance de cancer est probablement un moyen de personnalisation de la prise en charge. Elle doit être évaluée rigoureusement via des essais cliniques prospectifs.

RÉFÉRENCES

- [1] Situation du cancer en France en 2011 — Institut National de Cancer — Octobre 2011.
- [2] Walsh GL, O'Connor M, Willis KM, et al. Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective ? *Ann Thorac Surg.* 1995;60(6):1563-70.
- [3] Gilbert S, Reid KR, Lam MY, et al. Who should follow up lung cancer patients after operation? *Ann Thorac Surg.* 2000;69(6):1696-700.
- [4] Westeel V, Choma D, Clement F, et al. Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(4):1185-90.
- [5] Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 [Epub ahead of print].
- [6] Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non—small-cell lung cancer guideline: Update 2003. *J Clin Oncol.* 2004;22:330-353.
- [7] NCCN Guidelines [dT] Version 1. Non-Small Cell Lung Cancer. 2012.
- [8] Younes RN, Gross JL, Deheinzelin D. Follow-up in lung cancer: how often and for what purpose? *Chest.* 1999;115(6):1494-99.
- [9] Denis F, Viger L, Charron A, et al. Detecting lung cancer relapse using self-evaluation forms weekly filled at home: the sentinel follow-up. *Support Care Cancer.* 2014;22:79-85.
- [10] van Loon J, Grutters JP, Wanders R et al. 18FDG-PET-CT in the follow-up of non-small cell lung cancer patients after radical radiotherapy with or without chemotherapy: an economic evaluation. *Eur J Cancer.* 2010;46(1):110-119.
- [11] Denis F, Viger L, Charron A, et al. Detection of lung cancer relapse using self-reported symptoms transmitted via an Internet Web-application: pilot study of the sentinel follow-up. *Support Care Cancer.* 2014;22:1467-73.

- [12] Denis F, Yossi S, Septans AL *et al.* Improving survival in patient treated for a lung cancer using self-evaluated symptoms reported via a web-application. *Am J Clin Oncol.* 2015; [Epub ahead of print].
- [13] Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S *et al.* Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2015;373:697-4.
- [14] Sturza J. A review and meta-analysis of utility values for lung cancer. *Med Decis Making.* 2010; 30(6):685-93.
- [15] Basch E, Deal AM, Kris MG, *et al.* Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2015; 10.1200/JCO.2015.63.0830.
- [16] Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, *et al.* Early versus delayed initiation of concurrent palliative oncology care: patient outcomes in the ENABLE III randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:1438-45.
- [17] Masters GA, Temin S, Azzoli CG, *et al.* Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015;33:3488-515.
- [18] Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, *et al.* Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:733-42.
- [19] Goldstein DA, Ahmad BB, Chen Q, *et al.* Cost-Effectiveness Analysis of Regorafenib for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3727-32.
- [20] Durkee BY, Qian Y, Pollom EL, *et al.* Cost-Effectiveness of Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 —Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Sep 8. pii: JCO.2015.62.9105. [Epub ahead of print]
- [21] Mereaglia M and Cairns J. Economic evaluations of follow-up strategies for cancer survivors: a systematic review and quality appraisal of the literature. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2015;1-17.
- [22] Huntington SF, Svoboda J, Doshi JA. Cost-effectiveness analysis of routine surveillance imaging of patients with diffuse large B-cell lymphoma in first remission. *J Clin Oncol.* 2015; 33(13):1467-74.

DISCUSSION

M. Jacques BELGHITI

C'est une très belle étude médicale qui montre un vrai bénéfice clinique, économique et en qualité de vie. Pouvez-vous préciser l'observance des lieux de centralisation des données ?

Et qui fera un retour aux malades ?

L'observance est importante : 84 % de saisies observées soit au moins 48 saisies hebdomadaires par an sur 52 théoriques. Les données sont centralisées par des serveurs agréés données de santé.

Le retour au malade est fait par l'infirmière et/ou le médecin avec un appel téléphonique à chaque alerte. Des rappels automatiques à l'équipe médicale sont créés pour ne pas laisser des alertes sans réaction médicale.

M. Jacques ROUËSSÉ

Étant donné les résultats très spectaculaires que sont les vôtres, la phase III donnant des résultats aussi importants que la phase II et ayant été interrompue pour des raisons éthiques au vu de l'avantage manifeste du test expérimental, est-il éthique d'entreprendre de nouvelles phase III ?

Les résultats de nos études sur 300 patients avec cet algorithme, et ceux sur près de 1000 autres patients par d'autres auteurs sur ce type de suivi intensif dans les autres cancers me font penser que des études non-randomisées de validations des algorithmes pourraient être suffisantes. On peut craindre en effet que les patients ne souhaitent pas être randomisés pour valider quelque chose qui est du ressort du bon sens clinique : écouter ces patients chaque semaine amène plus d'informations pertinentes que de les laisser seuls pendant des mois chez eux avec des symptômes. De plus, les algorithmes de détection de rechute ou complications sont purement cliniques : perte de poids inexplicée, apparition de symptômes pathognomoniques (crachat hémoptoïques, altération de l'état général etc...). La question est donc : faut-il faire d'autres essais randomisés pour valider la pertinence de ces signes cliniques enseignés à tous nos étudiants ? À mon avis, non, mais les autorités de santé auront peut-être un autre avis... Valider des algorithmes pour les autres cancers (avec les spécificités de chaque tumeur) peut-être fait en 18 mois à un coup modeste sur peu de malades. Refaire des essais randomisés pour tous les cancers mettra 2 à 3 fois plus de temps avec 3 fois plus de patients et de coûts... et ces essais retrouveront probablement la sémiologie clinique connue.

M^{me} Catherine BUFFET

Les malades porteurs d'un cancer du poumon que vous avez inclus sont assez symptomatiques, avec toux, hémoptysie, perte de poids, etc. Vous envisagez d'étendre ce protocole à d'autres cancers. En hépato-gastroentérologie, les malades sont souvent moins symptomatiques, si on prend l'exemple des malades atteints de métastases hépatiques de cancers coliques opérés. Pensez-vous pouvoir appliquer un algorithme à ce type de patients ?

Beaucoup de cancers ont des symptômes au moment de la rechute métastatique. Par exemple, dans les cancers du sein, la plupart des métastases sont détectées cliniquement car la seule imagerie de suivi est la mammographie. Pour les cancers colo-rectaux, il n'a pas été montré que le suivi par scanner allongeait la survie, et la rechute n'a pas lieu le jour du scanner. Il serait justement intéressant de voir dans un essai à un seul bras avec le scanner comme gold-standard ce que l'adjonction de l'application apporte comme diagnostic de complications ou rechute entre 2 examens.

M. Claude HURIET

Quel est le rôle et quelles sont les modalités de la transmission du dossier, de la télétransmission et de l'exploitation rapide des symptômes d'alerte ?

Les données que le patient (ou un proche) produit sont envoyées à un serveur d'un hébergeur sécurisé et agréé pour les données de santé. L'exploitation des données est faite par ce serveur qui analyse les résultats et renvoie les alertes pertinentes et les pancartes avec les signes cliniques au médecin référent, à l'équipe médicale et, si le patient le souhaite, au médecin généraliste.