

Place de l'intervention gériatrique chez les sujets âgés traités pour un cancer. Essai de phase III

Étude PREPARE



Conception, Organisation

- Comité de Pilotage
 - Carine Belleria *Methodologiste, CTD INCa*
 - Simone Mathoulin-Pélissier *Statisticienne, CTD INCa*
 - Muriel Rainfray *Gériatre, UCOG Aquitaine*
 - Olivier Saint-Jean *Gériatre, UCOG HEGP-Institut Curie*
 - Pierre Soubeyran *Oncologue médical, UCOG Aquitaine*
 - Catherine Terret *Oncologue médicale, UCOG Rhône-Alpes*
- Organisation
 - Caroline Lalet *ARC Coordinatrice de l'essai et SIRIC BRIO*
 - Angéline Galvin *Data Manager, SIRIC BRIO*
 - Camille Chakiba *Oncologue Médicale, Bordeaux*

Pourquoi l'essai PREPARE ?

- **Car l'évaluation oncologique « standard » des patients âgés peut induire :**
 - Soit un sur-traitement et des toxicités superflues
 - Soit un sous-traitement et une perte de chance
 - **Car l'évaluation gériatrique est une opportunité pour :**
 - identifier les sujets fragiles
 - mieux évaluer les risques et apprécier les chances
 - définir la stratégie thérapeutique la plus adéquate
- **Utilisation du questionnaire G8 comme outil de repérage de la fragilité en consultation oncologique**

(Soubeyran et al. Plos One 2014; Bellera et al. Annals Oncol, 2012)

Objectif principal

Evaluer l'apport de **l'intervention gériatrique** dans la prise en charge des patients âgés (70 ans et plus) traités pour un cancer et détectés par le questionnaire G8 comme étant « fragiles / à risque » par **comparaison de l'efficacité de deux interventions** :

- **Bras A : Prise en charge oncologique standard.** Les patients sont traités selon des protocoles de prise en charge oncologiques standards.
- **Bras B : Prise en charge gériatrique.** En plus de la prise en charge oncologique standard, le patient bénéficie d'une prise en charge gériatrique incluant un suivi du patient par une infirmière formée à la gestion de cas.
- L'efficacité sera évaluée à partir d'un **co-critère de jugement** associant survie globale et qualité de vie.

Objectifs secondaires (1)

- 1. Comparer l'efficacité des interventions A et B en termes de :**
 - Survie globale et survie sans progression à 1 et 3 ans
 - Taux de réponse objective à 6 mois
 - Qualité de vie à 1 an et 18 mois
 - Toxicités
 - Nb et durée cumulée d'hospitalisations à 1 an

- 2. Évaluer les paramètres gériatriques des patients Bras B**
 - Évaluation fonctionnelle
 - Évaluation des fonctions cognitives et thymiques
 - Évaluation nutritionnelle
 - Évaluation des fonctions motrices

Objectifs secondaires (2)

3. Décrire une cohorte parallèle (non randomisée) de patients détectés par le G8 comme « non à risque » (score > 14)

- Survie globale et survie sans progression à 1 et 3 ans
- Lieu de vie à 1 et 3 ans

4. Évaluation médico-économique (L. Perrier, CLB Lyon)

Analyse coût-utilité de la prise en charge gériatrique (bras B innovant) comparée à la prise en charge oncologique standard (bras A) selon les recommandations HAS 2011

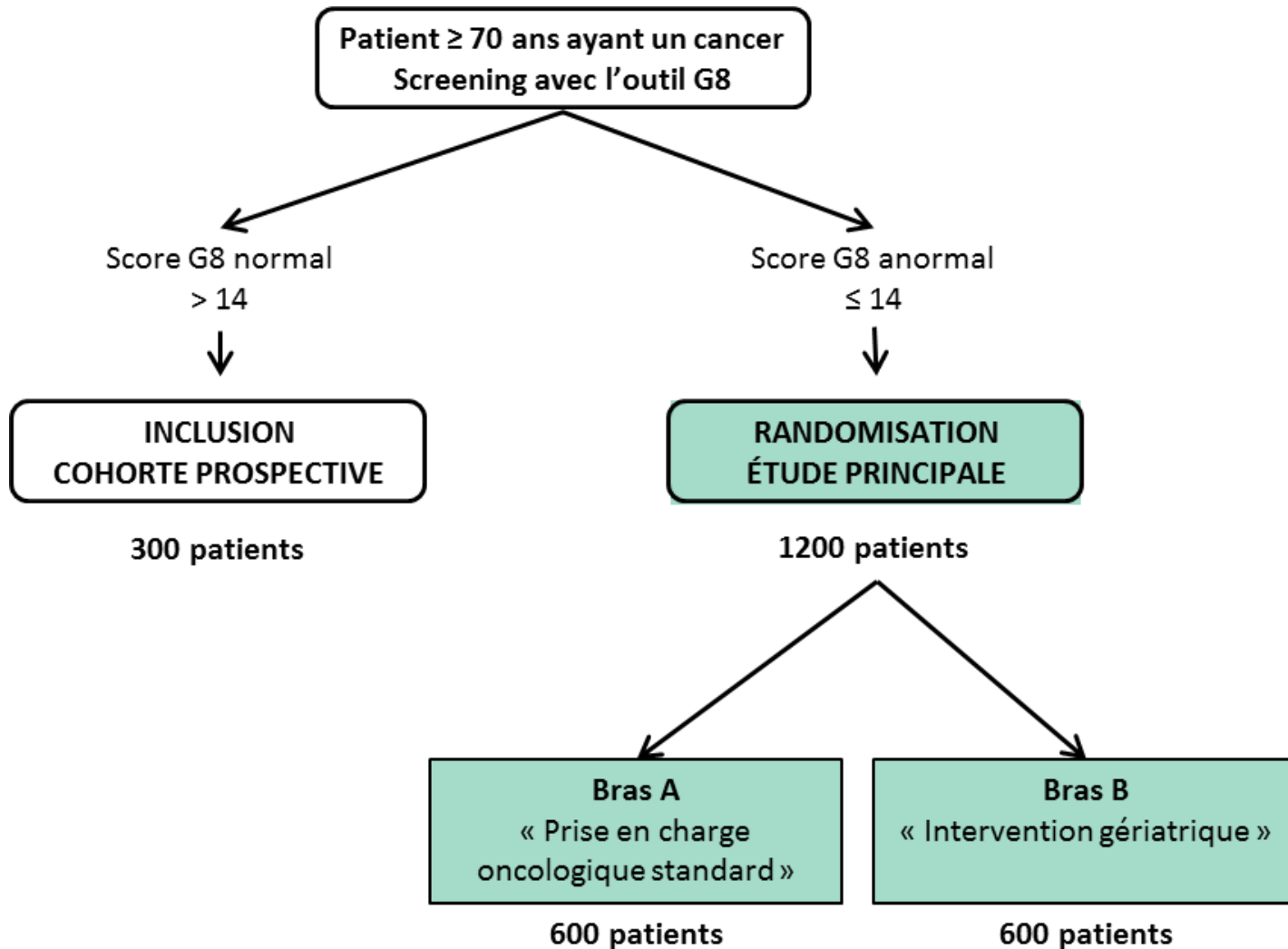
5. Étude biologique (optionnelle) non ouverte à ce jour

Identifier des **biomarqueurs** ayant montré un intérêt en termes de fragilité, survie ou longévité en population générale

Informations sur l'étude

- **Étude nationale multicentrique de phase III**
- **52 centres** (CLCC, CHU, CH, structures privées...)
- **Avis favorable du CPP** 16/12/2015 + MSA1 27/04/2016
- **Autorisation ANSM** 11/12/2015 + MSA1 28/04/2016
- Période de recrutement : **avril 2016 à avril 2018**
- Durée de l'étude : **5 ans** (3 ans de suivi)
- Nombre de patients : **1500 patients au total**

Schéma de l'étude et nombre de patients à inclure



Bilan d'inclusion et randomisation

Patients Bras A et Bras B

Critères d'inclusion (1)

1. 70 ans et plus
2. OMS 0 à 3
3. Questionnaires G8 et QLQ-C30 complétés (pas QLQ-C30 pour cohorte)
4. Patient n'ayant jamais eu d'évaluation gériatrique (pdt cancer)
5. Maladie cancéreuse localement avancée ou métastatique :
 - a. **1^{ère} ligne de traitement** :
 - **Cancer du sein** localement avancé ou métastatique hormono-résistant et Her2 -
 - **Cancer du côlon** métastatique (métastases non résécables)
 - **Cancer du rectum** métastatique (métastases non résécables)
 - **Cancer de la prostate** métastatique réfractaire à la castration hormonale
 - **Cancer de la vessie** avancé ou métastatique
 - **Cancer de l'ovaire** en stade avancé (stade IIb à IV)
 - **Cancer bronchique** non à petites cellules métastatiques
 - **Lymphomes indolents** (folliculaire, lymphocytaire, zone marginale ganglionnaire, zone marginale extra-ganglionnaire, zone marginale splénique, lymphoplasmocytaire, lymphome du manteau)
 - **Lymphomes agressifs** (diffus à grandes cellules B, T périphériques, lymphome du manteau)

Critères d'inclusion (2)

b. Ou 2^{ème} ligne de traitement :

- Cancer du **sein** localement avancé ou métastatique hormono-résistant et Her2 -
 - Cancer du **côlon** métastatique (métastases non résécables)
 - Cancer du **rectum** métastatique (métastases non résécables)
 - Cancer de la **prostate** métastatique réfractaire à la castration hormonale
 - Cancer de l'**ovaire** en stade avancé (stade IIb à IV)
 - **Lymphomes indolents** (folliculaire, lymphocytaire, zone marginale ganglionnaire, zone marginale extra-ganglionnaire, zone marginale splénique, lymphoplasmocytaire, lymphome du manteau).
6. Espérance de vie estimée supérieure à 6 mois,
 7. Consentement éclairé signé.
 8. Patients affiliés à un régime de sécurité sociale français en conformité avec la loi française relative à la recherche biomédicale (Article 1121-11 du Code français de Santé Publique).

Critères de non-inclusion

1. Patients ayant déjà reçu 2 lignes de traitement médical.
2. Métastase cérébrale ou localisation cérébrale d'un lymphome.
3. Traitement exclusif de 1^{ère} ou 2^{ème} lignes :
 - Hormonothérapie (sauf pour les cancers de la prostate, l'acétate d'abiraterone et l'enzalutamide sont autorisés),
 - Chirurgie,
 - Radiothérapie.
4. Traitement symptomatique type « Best Supportive Care ».
5. Patient incapable de comprendre les questionnaires de qualité de vie.
6. Patient incapable de suivre et de respecter les procédures de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques.
7. Patient placé sous tutelle ou curatelle.
8. Participation concomitante à un autre essai interventionnel médicamenteux prévue pendant les 12 mois qui suivent l'inclusion dans l'étude randomisée PREPARE.
9. Patient déjà inclus dans la présente étude.

Bilan d'inclusion (1)

- Dans les 7 jours avant l'inclusion
- **Consultation avec l'oncologue avant l'initiation du traitement :**
 1. Signature du consentement
 2. Interrogatoire et examen clinique
 - Histoire de la maladie et traitements réalisés,
 - Principaux antécédents, comorbidités et traitements en cours,
 - Poids, taille et état général OMS.
 - Questionnaires de qualité de vie EORTC QLQ-C30, ELD 14 et EuroQoL EQ-5D 3L.

Les scores des questions 29 et 30 du QLQ-C30 seront nécessaires pour faire la demande de randomisation.

Bilan d'inclusion (2)

3. Biologie

- NFS, plaquettes,
- bilirubine totale, SGOT, SGPT,
- calcium,
- protides totaux,
- TSH,
- créatinine et clairance (Cockcroft and Gault),
- albumine sérique,
- CRP,
- cholestérol HDL.

4. Radiologie

Evaluation tumorale réalisée à partir des **examens standards** pour chaque pathologie (si possible dans les 30 jours avant l'inclusion). Aucune lésion cible ne sera décrite. **L'évaluation tumorale sera renseignée de manière globale.**

Randomisation des patients (1)

- Décentralisée sur chaque site (autonomie +++)
- Via Internet = Logiciel TenAlea
 - Bras A : Prise en charge oncologique standard
 - Bras B : Intervention gériatrique
- Patients de n° 1 à 1200
- Codes d'accès pour investigateurs oncologues et ARCs
- Procédure spécifique en cas de panne du logiciel (formulaire papier à envoyer par fax et par mail au promoteur)

Évaluation et suivi oncologique

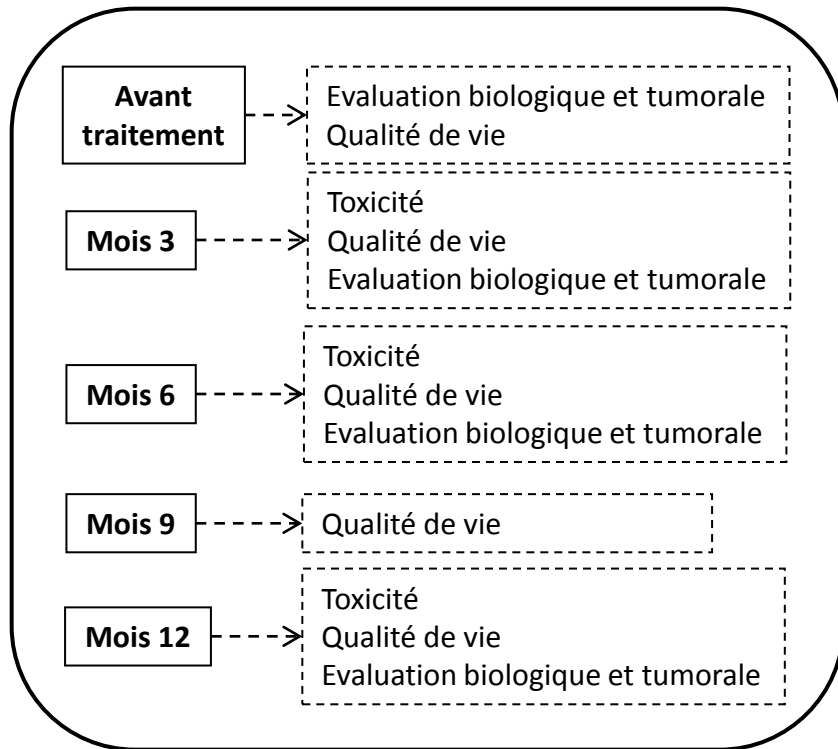
Patients Bras A et Bras B

Évaluation et suivi oncologique (1)

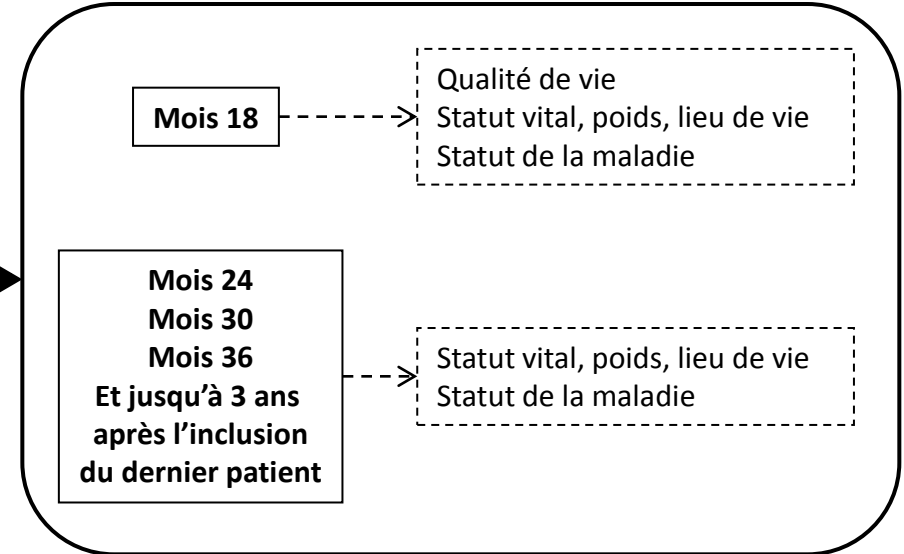
- **Identique** patients bras A et bras B
- **Pas de modification** de la prise en charge oncologique du patient
- **Référentiel « Oncologie »** pour uniformiser les schémas de chimiothérapie utilisées au sein des différents centres investigateurs : types de traitement et adaptations de doses
- **Bras A : pas d'évaluation ou de prise en charge gériatrique** pendant les 12 premiers mois de l'étude

Évaluation et suivi oncologique (2)

Prise en charge oncologique standard



Suivi



Évaluation et suivi oncologique (3)

À 3, 6 et 12 mois :

1. **Examen clinique** : état général (OMS) et poids
2. **Qualité de vie (+ à 9 mois)** : QLQ-C30, ELD14 et EQ-5D 3L.
3. **Évaluation de la tolérance du (des) traitement(s) anti-cancéreux** :

Recueil uniquement des toxicités d'intérêt :

- Nausées
- Vomissements
- Diarrhées
- Trouble de l'hydratation
- Anorexie
- Neutropénie fébrile
- Anémie
- Insuffisance rénale
- Neuropathie périphérique
- Infection
- Fracture, tassement
- Insuffisance respiratoire
- Embolie pulmonaire
- Décompensation du diabète
- Décompensation cardiaque
- Décompensation respiratoire
- Décompensation rénale
- Décompensation cognitive
- Autre toxicité considérée comme cliniquement significative ou ayant entraîné une hospitalisation

→ **Recueil dans le CRF de TOUTES LES HOSPITALISATIONS (y compris < 24h et hors centre)**

Évaluation et suivi oncologique (4)

À 3, 6 et 12 mois :

4. Biologie : NFS, plaquettes, bilirubine totale, SGOT, SGPT, calcium, protides totaux, TSH, créatinine et clairance (Cockcroft and Gault), albumine sérique, CRP.



dans les tableaux flowchart du protocole et résumé, il manque les croix indiquant la réalisation du bilan biologique à M3

5. Evaluation tumorale : réalisée à partir des examens réalisés de manière standard pour chaque pathologie. Aucune lésion cible ne sera décrite. L'évaluation tumorale sera renseignée de manière globale et selon les critères de réponse correspondant à chaque pathologie :

- Critères RECIST 2009 v1.1 pour les tumeurs solides : sein, colon, rectum, vessie, ovaire, bronches,
- Critères de Scher 2008 pour les cancers de la prostate,
- Critères de Cheson 2007 pour les lymphomes.

Évaluation et suivi oncologique (5)

Suivi : tous les 6 mois pendant année 2 et 3

(et jusqu'à 3 ans après l'inclusion du dernier patient) :

1. Qualité de vie à 18 mois seulement :

Questionnaires de qualité de vie QLQ-C30, ELD14 et EQ-5D 3L.

2. Données patients :

- **statut vital du patient** : patient vivant, décédé ou perdu de vue
- **statut de la maladie**
- **poids**
- **lieu de vie** et si le patient vit seul

Évaluation et suivi oncologique (6)

En conclusion :

1. Un patient ne sort jamais de l'étude même en cas de :

- progression,
 - changement de ligne de traitement,
 - patient inclus dans Bras A qui aurait une cs/évaluation gériatrique
- **maintien des visites de suivi protocolaires jusqu'à la fin de l'étude**

2. Données à recueillir +++ :

- Lieu de vie
 - Toutes les hospitalisations y compris < 24h et hors centre
 - Toxicités d'intérêt
- **PAS de déclaration d'EIG pour les toxicités au(x) traitement(s)**

Évaluation et interventions gériatriques

Patients Bras B

Évaluations et interventions gériatriques

- Uniquement pour les **patients inclus bras B**
- **Référentiel « Gériatrie » :**
 - pour uniformiser la prise en charge gériatrique basée sur la collaboration d'un médecin gériatre et d'une infirmière dans les différents centres investigateurs.
 - pour présenter les différentes consultations ainsi que les domaines d'intervention.
- **Formation obligatoire des IDE impliquées :**
 - Session de 2 jours
 - 1 à 2 IDE/centre

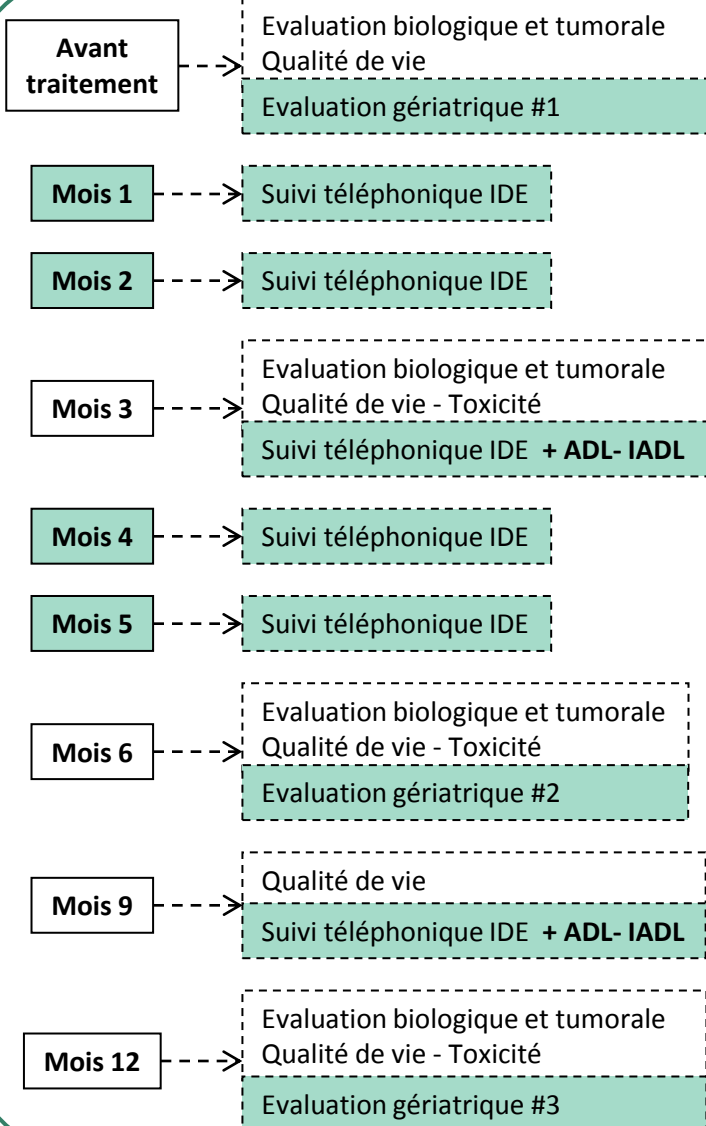


Rôle de l'IDE : management en Oncogériatrie

Missions principales :

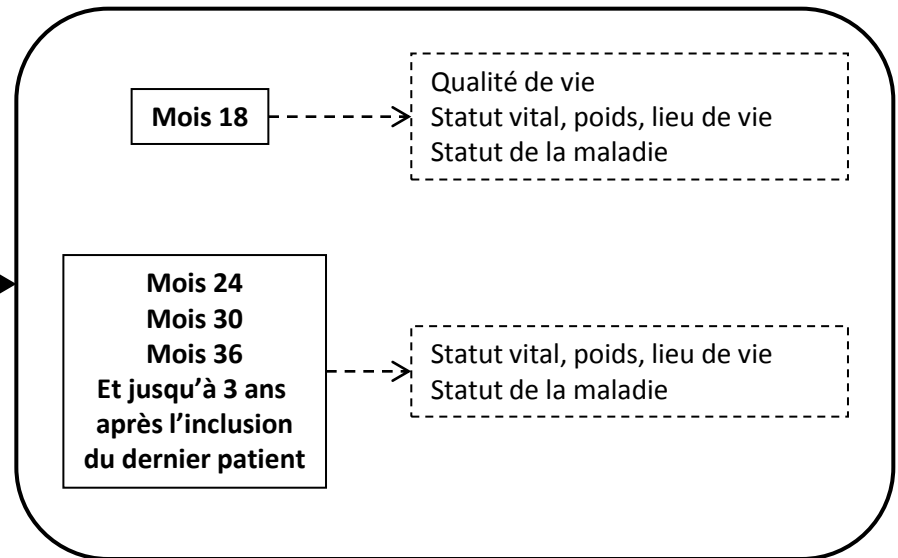
- Analyser le territoire
- Se faire connaître des acteurs pour légitimer son intervention au-delà des murs de l'hôpital
- Connaître le plan de prise en charge du malade pour en être le garant du suivi des interventions et de leur adaptation en cas de besoin
- Être un interlocuteur privilégié du malade :
 - Pour décrire et encadrer le parcours de soins
 - Dépister les signes d'alerte
 - Lors des phases de transition à risque (sortie d'hôpital, avant les admission en HDJ pour traitements)

**Prise en charge oncologique standard
+ Intervention gériatrique**



Bras B « Intervention gériatrique »

Suivi



Évaluations gériatriques complètes (1)

À l'inclusion, mois 6 et 12

Se décomposent en 3 temps :

- Temps 1 : IDE seule
- Temps 2 : gériatre seul
- Temps 3 : IDE et gériatre :
 - Synthèse des informations
 - Élaboration d'un plan d'aides
 - Éléments de surveillance

Évaluations gériatriques complètes (2)



- Evaluation clinique
 - TA, Fc couché/debout
 - Poids, taille, BMI
 - Fonctions visuelle et auditive
 - Questionnaires
 - Autonomie : ADL/IADL
 - Cognitif : MMSE
 - Nutrition : MNA
 - Humeur : GDS-15
 - Evaluation sociale
 - Mode de vie
 - Aides professionnelles/informelles
 - Facilité d'accès aux soins
 - Réseau géronto. CLIC, MAIA, CCAS...
- Marche et équilibre : GUAGT
 - Performances physiques : SPPB
 - Perte de poids 3 mois/6 mois
 - Santé subjective (G8)
 - Chute dans l'année
 - CIRS-G
 - Comorbidités et traitements habituels
 - Douleur : EVA
 - Sommeil : questionnaire

SYNTHÈSE

- Éléments de surveillance
- Interventions / Plan d'aide
- Lettre au médecin traitant

Synthèse des évaluations

- **Polymédication** : nombre de médicaments (si ≥ 3)
- **Présence de comorbidités** : CIRS-G (au moins 1 comorbidité grade $> 3-4$)
- **Douleur** : EVA > 1
- **Dénutrition** : perte de poids $\geq 5\%$ en 3 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois ou MNA ≤ 17
- **Perte d'autonomie** : ADL ≤ 5 ; IADL ≤ 7
- **Troubles de la marche et de l'équilibre** : GUAGT > 20 s
- **Anomalie des performances motrices** : SPPB ≤ 9
- **Dépression** : GDS-15 ≥ 6
- **Troubles cognitifs** : MMSE < 24

➔ **Plan de prise en charge et prescriptions d'interventions gériatriques**

Interventions gériatriques prescrites

1. Modifications thérapeutiques et équilibrage des pathologies chroniques (en accord avec le médecin généraliste)
2. Traitement de la douleur
3. Intervention nutritionnelle
4. Augmentation de l'activité physique
5. Kinésithérapie
6. Soutien psychologique
7. Prévention de la confusion (en cas d'hospitalisation)
8. Prise en charge des troubles du sommeil
9. Prise en charge sociale
10. Mise en place d'un plan d'aide à domicile

Suivi téléphonique mensuel par IDE

- M1, M2, M3, M4, M5 et M9 ou plus si besoin
- Grille d'entretien téléphonique
- Signes d'alerte
 - Troubles récents du sommeil
 - Troubles digestifs
 - Perte de poids
 - Douleur mal contrôlée
 - Troubles neuropsych. (confusion, anxiété, dépression)
- Toxicités
- Plan d'aides à domicile
- Vérification des dates des prochains RV

Revue du dossier tous les mois

IDE et gériatre


- RV pris dès la 1^{ère} consultation
- Événements intercurrents : signes d'alerte
- Suivi des interventions recommandées
- Tolérance de la chimio
- Nécessité de nouvelles interventions
- Lien avec l'oncologue si besoin
- Lien avec le médecin traitant si besoin

Cohorte prospective

Inclusion et suivi des patients

Critères de sélection - Cohorte

Critères identiques à l'essai randomisé sauf :

- CI n°3 : Questionnaires G8 et QLQ-C30 complétés
- CI n° 4 : Patient n'ayant jamais eu d'évaluation gériatrique (pdt cancer)
- CI n° 7 : Consentement éclairé signé → note d'information +++
 *erreur dans le protocole page 50*
- CNI n° 5 : Patient incapable de comprendre les questionnaires de qualité de vie.
- CNI n° 8 : Participation concomitante à un autre essai interventionnel médicamenteux prévue pendant les 12 mois qui suivent l'inclusion dans l'étude randomisée PREPARE.

Enregistrement des patients

- Décentralisée sur chaque site (autonomie +++)
- Via Internet = Logiciel TenAlea
- Patients de n° **9001** à 9300
 - pour éviter doublons avec essai randomisé
- Codes d'accès pour investigateurs oncologues et ARCs
- Procédure spécifique en cas de panne du logiciel (formulaire papier à envoyer par fax et par mail au promoteur)

Bilan d'inclusion - Cohorte

- Uniquement patients avec score **G8 > 14**
- **Consultation avec l'oncologue avant l'initiation du traitement :**
 1. Pas de consentement à signer, seulement note d'info
 2. Interrogatoire et examen clinique
 - Histoire de la maladie et traitements réalisés,
 - Principaux antécédents, comorbidités et traitements en cours,
 - Poids, taille et état général OMS.
 3. Biologie : NFS, plaquettes, bilirubine totale, SGOT, SGPT, calcium, protides totaux, TSH, créatinine et clairance (Cockcroft and Gault), albumine sérique, CRP, cholestérol HDL.
 4. Radiologie : évaluation tumorale réalisée à partir des examens standards pour chaque pathologie.

Suivi - Cohorte

Suivi : une fois/an pendant la durée de l'étude
(jusqu'à 3 ans après l'inclusion du dernier patient) :

Recueil de données patients simples :

- **statut vital du patient** : patient vivant, décédé ou perdu de vue
- **statut de la maladie**
- **poids**
- **lieu de vie** et si le patient vit seul

Recueil des données

eCRF et monitorings

Recueil des données / monitorings

- Via **eCRF** (MACRO 4 – société Infermed)
- 3 eCRF :
 - eCRF Données Oncologiques (patients bras A + B)
 - eCRF Données Gériatriques (patients bras B)
 - eCRF Cohorte
- **Formation téléphonique** (1h environ) avec vérification préalable que la connexion est possible après envoi de l'identifiant et du mot de passe
- **Monitorings à distance** (régulier): équipe promotion
- **Monitorings sur site** (fréquence en fonction du recrutement) : CRO

Contacts de l'étude

- **Coordonnateur de l'étude** : Pr Pierre SOUBEYRAN

✉ p.soubeyran@bordeaux.unicancer.fr

- **Coordonnateur associé (Gériatrie)** : Pr Muriel RAINFRAY

✉ muriel.rainfray@chu-bordeaux.fr

- **Responsable d'études cliniques** : Mme Caroline LALET

✉ c.lalet@bordeaux.unicancer.fr - ☎ 05.56.33.33.47

- **ARC promotion** : Mme Mélissa DONET

✉ m.donet@bordeaux.unicancer.fr - ☎ 05.56.33.78.00

- **Affaires réglementaires** :

– Mme Pauline BEAUFRÈRE ✉ p.beaufrere@bordeaux.unicancer.fr

– Mme Marie-Laure MARTY ✉ m.marty@bordeaux.unicancer.fr

- **Contact technique (eCRF et randomisation)** : Mme Christelle REICHLIN

✉ c.reichlin@bordeaux.unicancer.fr - ☎ 05.56.33.33.88

**Merci pour votre
attention !**