



CLINICAL TRIALS FOR OLDER ADULTS WITH CANCER : SOME STATISTICAL CONSIDERATIONS

Marina Pulido, Msc

INSERM CIC-EC 14.01 Institut Bergonié, Centre de Lutte Contre le Cancer,
Plateforme PACAN
March 23, 2023





CLINICAL TRIALS FOR OLDER ADULTS WITH CANCER : AN OVERVIEW

Underrepresentation of older adults in cancer clinical trials

- **NCI/USA : National Clinical Trials Network** *(Mishkin and al., 2022)*
 - over 60,000 adults pts enrolled in 300 trials (2016 and 2021)
 - Inclusions of pts vs. estimated incident cancer cases by age group
 - Underrepresentation of older pts with cancer + it gets worse for older age groups (70-74, 75-79, 80-84 years)
- **France**
 - 2% of pts aged 75-85 yrs included in clinical trials *(INCa 2022)*
- **A few advances** *(Le Saux and al. 2016 : 2001-2004 vs 2011-2014)*
 - % of ph3 dedicated to the older adults with cancer remains low and stable (5% of ph3)
but ...
 - ↑ percentage of subgroup analyses in the older adults with cancer

Accrual barriers of older adults in cancer clinical trials

- **NCI** : Survey of 305 NCORP members (*Hopkins et al., JNCI Monogr 2022*)
 - **84% main barrier = Stringent eligibility criteria**
- **Hesitation of MD**
 - Based on ‘chronologic/real’ age rather than ‘functional’ age
 - Key barriers according to MD (*Kornblith et al. Cancer 1995*)
 - Comorbidities will affect response to treatment
 - Treatment regimens too toxic for older patients
 - Difficulty in understanding clinical research → poor compliance
- **Hesitation of patients**
 - Fear, received ideas (*"I don't want to be a guinea pig", "I will take the place of a younger person"*)
 - Difficulty in understanding trial → complex consent forms
 - Logistic issues: transportation, time consuming

Freedman et al. The Oncologist 2018; Sedrak et al. CA Cancer J Clin 2021

How to improve accrual ?

- **Different levels / leverage:**

Patient	Physician	Other stakeholders (nurses, care professionals, pharmacists etc.) / Sponsor
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Simplify consent forms ➤ Improve recruitment materials for older adults + families ➤ Develop interaction with the geriatric nurse coordinator ➤ Integrate social support ➤ Create educational interventions ➤ Reduce burden of travel 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Improve communication and education of older patients in understanding clinical research (dispel fears) ➤ Adopt a team approach ➤ Develop dedicated trials to older adults with cancer ➤ Train young physicians in clinical research on older adults 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Engage the clinical staff (care team and research team) ➤ Develop various interventions <ul style="list-style-type: none"> → Training of clinical staff → Improve logistics in the center: transportation, telemedicine, etc. → Educational interventions for caregivers and families

Hopkins et al., JNCI Monographs 2022 ; Sedrak et al., CA cancer J Clin 2021 ; Freedman, The Oncologist 2018 ; Recommandations FDA mars 2022



Designing a trial for older adults with cancer: Q1 : selecting the target population

From the study conception: target the relevant population to improve recruitment of older adults in cancer clinical trials

Target population

- **Older adults → Heterogeneous population**
 - **Patients:** comorbidity, physical performance, cognitive functions
 - **Differences in the efficacy/tolerance to treatment (PK)**
 - **Care practices:** treatments often adapted at the physician's discretion
- **Identify vulnerable/frail people with full CGA (+ crucial to define oncologic treatment plan +/- supportive care (SIOG) but - time- and resource-consuming)**
 - Need for a rapid tool to detect those who need CGA
 - **G8 : one of the most widely used screening tools for geriatric vulnerability in older cancer patients (INCa)**
 - « abnormal » score : referral to a geriatrician and/or full CGA or supportive care

Soubeyran P et al., PLoS One 2014 ; Bellera CA et al., Ann Oncol. 2012



Designing a trial for older adults with cancer

Q2 : selecting the trial design

Trial design considerations for suitable studies in older cancer patients

ASTER 70s : Randomized phase III clinical trial

PI: Dr E. Brain / Sponsor: Unicancer

≈ Nearly 2,000 patients aged 70 and older enrolled *with hormone-dependent breast cancer in a dedicated trial to older patients*

- Primary objective: to evaluate the benefit of chemotherapy on OS in case of tumor aggressiveness (high genomic grade index): CT + HT vs. HT alone
- **Largest study ever conducted** to offer tailor-made treatment for breast cancer patients over 70
- Results presented during ASCO 2022: No significant survival benefit of adding CT to HT

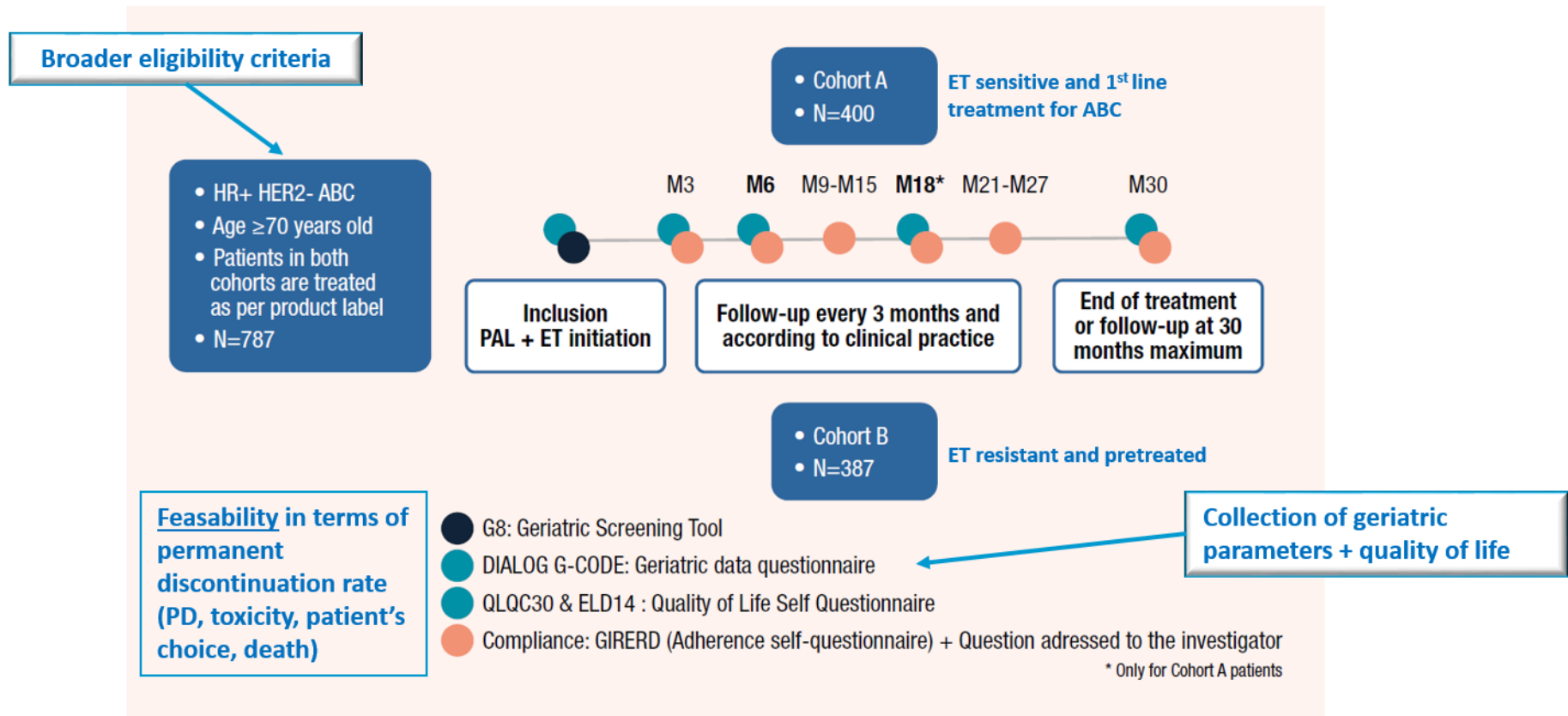
Addresses the issues of therapeutic optimization and de-escalation / highlights the critical needs for dedicated clinical research in older cancer patients with focus on QoL

Final results from a phase III randomized clinical trial of adjuvant endocrine therapy ± chemotherapy in women ≥ 70 years old with ER+ HER2- breast cancer and a high genomic grade index: The Unicancer ASTER 70s trial. Etienne Brain, Alessandro A. Viansone, Emmanuelle Bourbouloux, Olivier Rigal, Jean-Marc Ferrero, Sylvie Kirscher, Djelila Allouache, Veronique D'hondt, Aude Marie Savoye, Xavier Durando, Francois P. Duhoux, Laurence Venat-Bouvet, Emmanuel Blot, Jean-Luc Re Canon, Florence Rollot, Herve R. Bonnefoi, J. Lemonnier, Magali Lacroix-Triki, Franck Bonnetain, Dewi Vernerey, and GERICO and UCBG, Unicancer. Journal of Clinical Oncology 2022 40:16_suppl, 500-500

French real-world, prospective, non-interventional, multi-centre study that evaluates the feasibility of Palbociclib (PAL), as per market authorization, combined with endocrine therapy (ET) in a real-life setting in patients aged ≥ 70 yo with HR+, ER2- ABC.

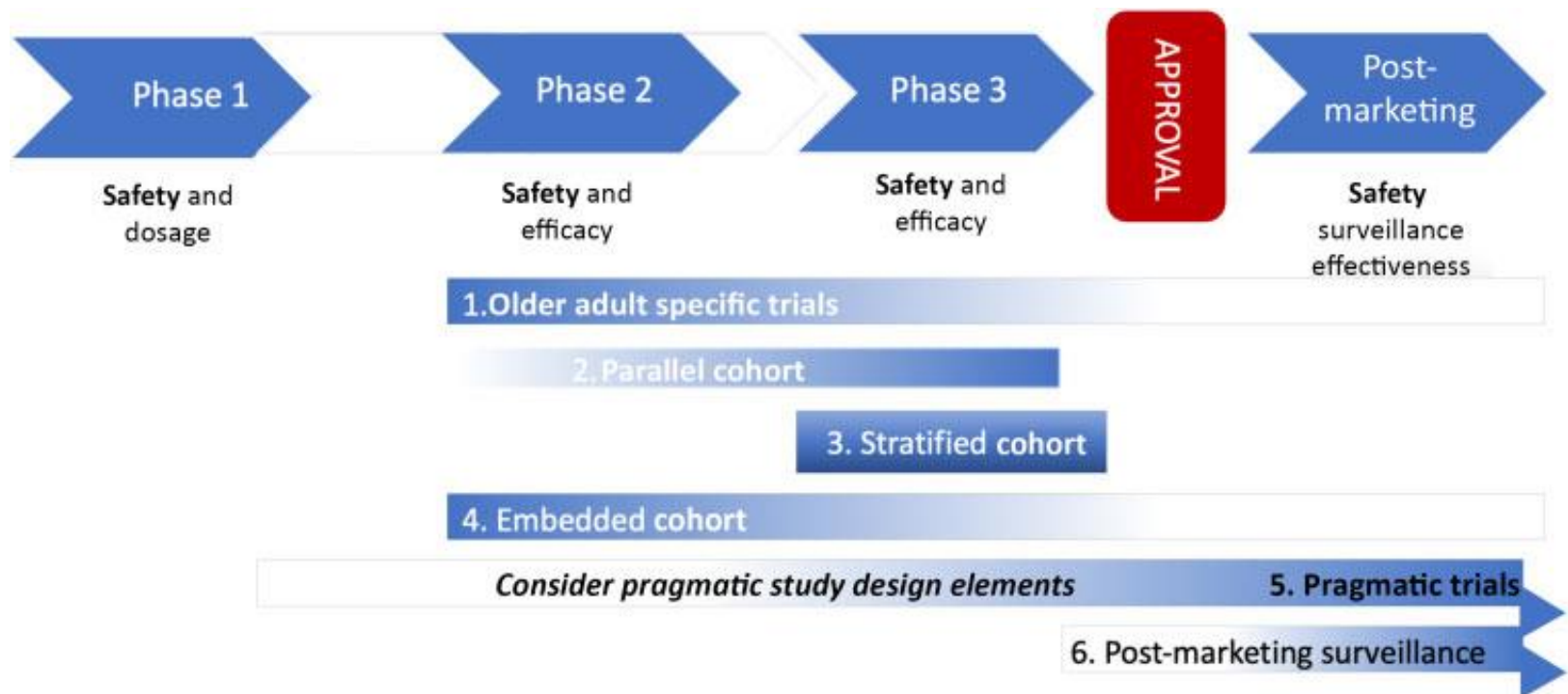


Figure 1. PalomAGE study design



PI: Dr E. Carola ; promoteur : Pfizer

Trial design



Le-Rademacher et al., JNCI Monograph 2022

≠ Trial designs options

But what are the endpoints for older cancer patients ???



Designing a trial for older adults with cancer: Q3 : selecting the primary efficacy endpoint

Select relevant primary endpoint for older adults with cancer

Endpoints ?

- **Primary endpoint**
 - To evaluate treatment efficacy
 - Clinically relevant for the patient
 - Define the minimal clinically difference to be shown
- **Main endpoints in oncology**
 - **Disease-centered outcomes:** PFS, DFS, response, surrogate endpoint (e.g PFS) / Surrogacy of the PFS questionable (BOLERO-2¹ ; SOLAR-1²) – formal validation of surrogacy is often lacking
 - **Patient-centered outcomes:** Overall survival, QoL, Fatigue, pain

¹Piccart M et al. Ann Oncol 2014; ²André F et al., NEJM 2019

Endpoints ?

- Validated endpoint RCT : OS
 - But is it the most relevant endpoint for older adults ?**
 - Death due to causes other than cancer
 - Relapse does not necessarily affect OS
 - Treatment may lead to severe toxicities, impact on QoL/autonomy, etc
- Priorities & preferences of older adults
 - May differ from younger adults
 - Quality (of life) rather than quantity (of life)
 - older : live longer without impact on QoL
 - younger : prioritize life expectancy

Endpoints? Composite endpoints – combination of several criteria into ONE criterion

- Disease-specific survival (DSS)
 - + accounts for cancer-related deaths
 - ▢ information on cause of death may not be available/reliable
- Time-to-treatment failure (TTF)
 - + accounts for survival + treatment discontinuation
 - ▢ definitions for cause of trt discontinuation are heterogenous
- PRO – Quality of life (QoL) as co-primary endpoint
 - + accounts for OS + QoL
 - ▢ need clear decision rule for both. E.g. improve OS / improve QoL / improve either one / improve one without deteriorate the other one
- Maintenance of relevant functions and other PRO
 - + relevance : e.g. autonomy
 - ▢ threshold for available tools may not available ?

The best endpoint?

Recommendations ?

VOLUME 31 · NUMBER 20 · OCTOBER 10 2013

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

SPECIAL ARTICLE

original article

Annals of Oncology 22: 1922–1926, 2011
doi:10.1093/annonc/mdq687
Published online 25 January 2011

EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors

A. G. Pallis^{1*}, A. Ring², C. Fortpied³, B. Penninckx⁴, M. C. Van Nes⁵, U. Wedding⁶, G. vonMinckwitz⁷, C. D. Johnson⁸, L. Wyld⁹, A. Timmer-Bonte¹⁰, F. Bonnetain¹¹, L. Repetto¹², M. Aapro¹³, A. Luciani¹⁴ & H. Wildiers¹⁵ on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Elderly Task Force

End Points and Trial Design in Geriatric Oncology Research: A Joint European Organisation for Research and Treatment of Cancer–Alliance for Clinical Trials in Oncology–International Society of Geriatric Oncology Position Article

Hans Wildiers, Murielle Mauer, Athanasios Pallis, Arti Hurria, Supriya G. Mohile, Andrea Luciani, Giuseppe Curigliano, Martine Extermann, Stuart M. Lichtman, Karla Ballman, Harvey Jay Cohen, Hyman Muss, and Ulrich Wedding

Besides the 'classical' efficacy end points (overall survival, time to tumor progression, progression-free survival), cancer clinical trials in the older patients should have an assessment of the impact of treatment on QoL, functional status and independence of the patient. These issues could be incorporated either as co-primary end points or as composite end points (in combination with efficacy end points)

QoL-related end points: level at specified time point or time until deterioration compared with baseline

Evaluation of QoL through validated instruments at baseline and during course of disease/treatment/study

Often used as secondary end point in clinical trials but should be promoted as primary end point or part of composite end point

QoL may be more important than duration of life for many older individuals

Maintenance of functional capacity/dependence: level at specified time point or time until deterioration compared with baseline

Evaluation of evolution of functioning and (in)dependence through validated instruments during course of disease/treatment/study

Rarely measured in oncology trials but crucial to include

Main contributor to QoL in elderly patients with cancer

**Although there is no consensus on the optimal efficacy endpoint...
Consensus to consider QoL + other patient-centered outcomes
rather than disease-centered outcomes**

Endpoints?

- Ongoing initiative : **DATECAN-Elderly**

Assessing patient-reported outcomes (PROs) and patient-related outcomes in randomized cancer clinical trials for older adults: results of DATECAN-ELDERLY initiative.

Angéline Galvin¹, Pierre Soubeyran^{2,3}, Etienne Brain⁴, Kwok-Leung Cheung⁵, Marije E. Hamaker⁶, Ravindran Kanesvaran⁷, Murielle Mauer⁸, Supriya Mohile⁹, Isacco Montroni¹⁰, Martine Puts¹¹, Siri Rostoft^{12,13}, Hans Wildiers¹⁴, Simone Mathoulin-Pélissier^{1,15}, Carine Bellera^{1,15}

In revision

- Objectives
 - Identify relevant geriatric domains to assess trt benefit in older adults with cancer
 - extensive review of available tools related to each domain bringing clear elements to guide the choice of researchers coordinating cancer RCTs involving older patients.



Designing a trial for older adults with cancer: Q4: What relevant data to collect ?

Collect relevant geriatric data for older adults

Geriatric minimum dataset

- Few information collected and heterogeneity of geriatric parameters collected
- Recommendations (*ASCO, SIOG, FDA mars 2022; EMEA ; INCa*)

Fields <i>In addition to age and comorbidities</i>	G-CODE + social status <i>Paillaud Eur J Cancer 2018</i>	MinDS G8, IADL Charlson <i>Pallis et al. Annals Oncol 2011</i>
Autonomy/physical function	X	X
Nutritional status	X	(X)
Cognitive status	X	(X)
Depression/psychological status	X	(X)

Relevant data @ relevant timepoints

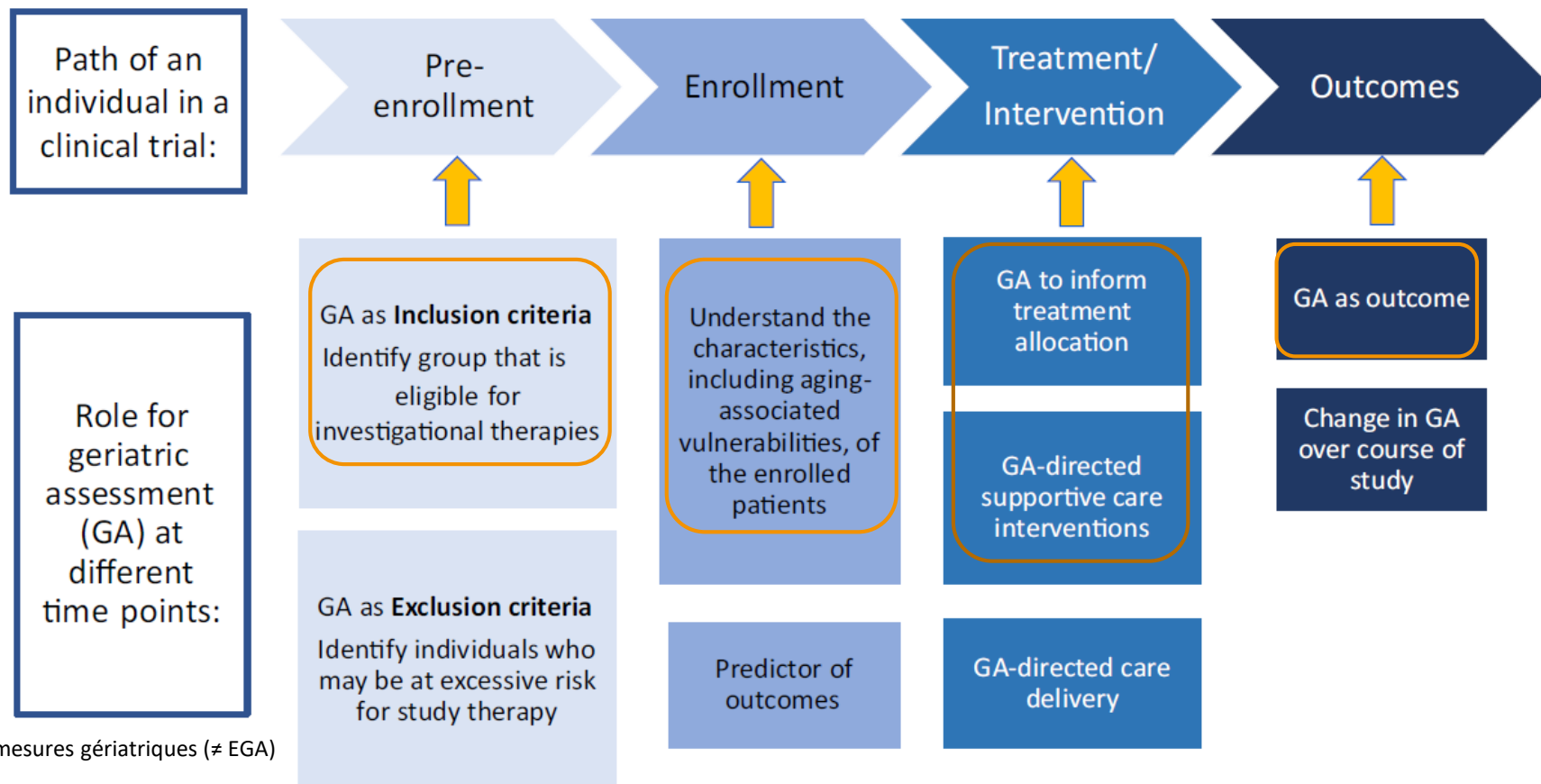


Figure 1. Time points for integration of geriatric measures in clinical trial design

Magnuson et al., *J Natl Cancer Inst Monogr* 2022

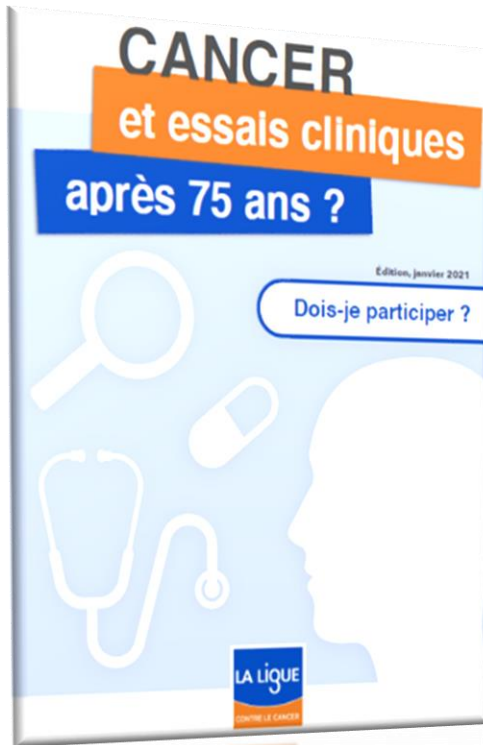
Conclusion

- **Need to improve inclusion of older adults with cancer**
 - Reduce barriers @ all levels (patients/MD/sponsor)
 - Trial level: need to adapt study designs to develop trials in this heterogeneous population
 - Better target the population of older adults
 - Include PRO and patient-centered outcomes as efficacy endpoints
 - Collect a minimal set of geriatric data (autonomy, nutrition, cognition, etc.)
- **At the national level: continue to provide supporting structures for clinical research for older adults with cancer**

Provide supporting structures

- **Specific/dedicated teams/units**

- SIOG → International Sty of geriatric oncology
- EORTC → Task Force for Elderly
- **Intergroupe DIALOG (INCA)** → GERICO, SOFOG (UCOG), **PACAN**



Plateforme nationale de soutien méthodologique à la recherche clinique en oncogériatrie

Développer un **soutien méthodologique** pour la conception d'études de **recherche clinique** chez les **patients âgés** :

- ❖ Revue des projets soumis à la plateforme (méthodologistes/oncogéatries)
- ❖ Réflexion /discussion des projets au cours de réunions

Proposer des actions de **communication/formation** pour améliorer le recrutement **des personnes âgées dans les essais cliniques**

Contact : pacan@bordeaux.unicancer.fr ; c.lalet@bordeaux.unicancer.fr

Thank you for your attention





Questionnaires G8/ G-CODE / ELFI index

ELFI index : 1 étude INTEGRATE 2022

Etude pragmatique randomisée

Critère principal : QOL évalué à l'aide du score ELFI

	Items	Réponses possibles	Score
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie	__
B	Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 kilos 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kilos 3 : pas de perte de poids	__
C	Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile	__
E	Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique	__
F	Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC = 19 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23	__
H	Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non	__
P	Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure	__
	Age (ans)	0 : > 85 1 : 80-85 2 : < 80	__
	SCORE TOTAL	0 – 17	__

Questionnaires Dialogue Geriatric Core Dataset (DIALOG G – CODE)

Est-ce que le questionnaire DIALOG G – CODE a été réalisé oui non

Date de réalisation du questionnaire |__|_|_| |__|_|_| |__|_|_|_|_|

Statut Social

Vivez-vous seul ?	Oui
	Non
Avez-vous une personne ou un soignant capable de vous aider	Oui
	Non

Autonomie

ADL Score (___ /6)

Hygiène Corporelle	Autonomie pour s
	A besoin d'aide p
	Aide totale
Habillage	Autonome pour le
	A besoin d'une ai
	compte des lacets
Aller aux toilettes	Dépendante
	Autonome pour al
	rhabiller
	Doit être accompa
	déshabiller ou s'ha
	Ne peut pas aller é

iADL (___ /4)

Aptitude à utiliser le téléphone	Se sert normaleme
	Compose quelques
	Répond au télépho
	N'utilise pas le tél
	de l'utiliser.
Moyen de transport	Utilise les transpor
	conduit sa propre v
	Organise ses dépla
	transport public.
	Utilise les transpor
	ou accompagnée.
	Déplacements limi
	l'aide de quelqu'un

Mobilité: Time Up and Go test

Se lever d'un fauteuil avec accoudoirs	Fait
	Ne fait pas
	Non réalisable
Traverser la pièce (distance 3 m)	Fait
	Ne fait pas
	Non réalisable
Faire demi – tour	Fait
	Ne fait pas
	Non réalisable

Nutrition

Perte de poids non intentionnelle > 10% en 6 mois	Oui
	Non
IMC (Kg / m2)	___

Etat cognitif

Apprentissage des 3 mots (mémoriser)	Clef
	Citron
	Ballon
	Dessin normal (si cercle fait par le patient), chiffre et aiguilles en position approximativement correcte. Les aiguilles des heures étant clairement distinctes de celles des minutes.
	Légère erreur dans le placement des aiguilles (pas exactement sur le 10 et le 2) mais pas franchement sur un autre chiffre, ou un chiffre manquant sur l'horloge.
	Erreur plus notable dans le placement des heures et des minutes (moins de chiffres), l'espace entre les chiffres
	Placement des aiguilles de façon significativement fausse (plus d'un chiffre).
	Usage inapproprié des aiguilles (par exemple, affichage digital ou entoure les chiffres des heures malgré les instructions répétées). Accumulation des
Test de la montre / Horloge	
Rappel des 3 mots appris	Clef
	Citron
	Ballon

Etat Thymique Mini GDS (___ /4)

Vous sentez vous souvent découragée et triste ?	Oui
	Non
Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?	Oui
	Non
Etes-vous heureuse la plus part du temps ?	Oui

Comorbidité : Index de morbidité de Charlson ajusté (___ /28)

Tumeur solide métastatique	Oui
	Non
SIDA	Oui
	Non
Maladie hépatique modérée à sévère	Oui
	Non
N'importe quelle tumeur incluant leucémie et lymphome	Oui
	Non

ELFI index



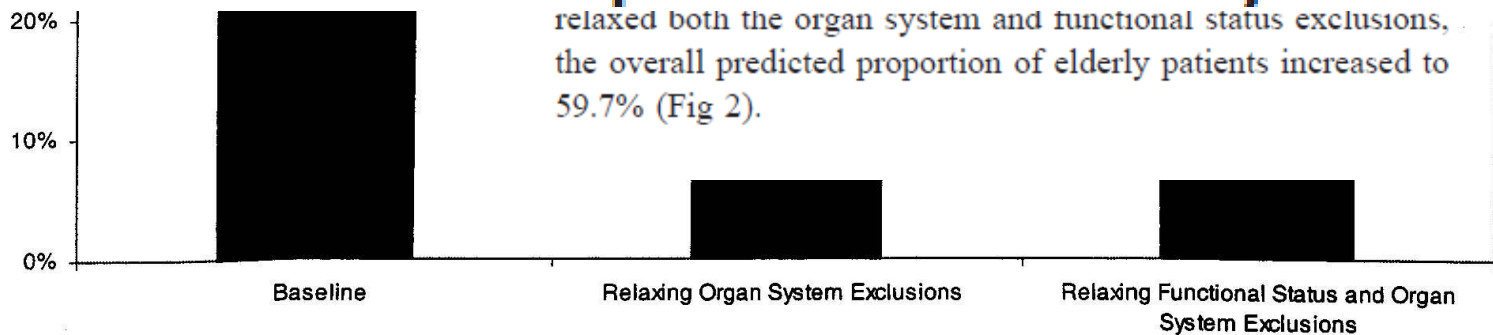
Freins et leviers à l'inclusion des PA

Participation of Patients 65 Years of Age or Older in Cancer Clinical Trials

By Joy H. Lewis, Meredith L. Kilgore, Dana P. Goldman, Edward L. Trimble, Richard Kaplan, Michael J. Montello, Michael G. Housman, and José J. Escarce



Patients and Methods: We conducted a retrospective analysis using NCI data, analyzing patient and trial characteristics for 59,300 patients enrolled onto 495 NCI-sponsored, cooperative group trials, active from 1997 through 2000. Our main outcome measure was the proportion of elderly patients enrolled onto cancer clinical trials compared with the proportion of incident cancer patients who are elderly.



relaxed both the organ system and functional status exclusions, the overall predicted proportion of elderly patients increased to 59.7% (Fig 2).

Fig 2. Predicted elderly enrollment when exclusion criteria are relaxed. Exclusions include cardiac function, hypertension, hematologic, and pulmonary function.

Freins à l'inclusion des PA dans les études cliniques

- Critères d'éligibilité stricts
 - Disqualifient d'emblée les 65+ (bonnes fonctions cardiaques + rénales + biol + pulmonaires + etc)
 - Espérance de vie
 - Etat de santé (Comorbidités, limitations fonctionnelles)
 - Médication concomitante
- Critères d'éligibilité « indirects »
 - Facteurs socio-éco
 - Accès aux soins / déplacements
 - Couverture médicale ? Pas nécessairement (étude Can.)

Freedman et al. The Oncologist 2018; Sedrak et al. CA Cancer J Clin 2021

Freins à l'inclusion des PA dans les études cliniques

[Exemple] Critères d'inclusion d'un protocole d'essai Clinique actuellement en cours :

1. Histology ...
2. Advanced non resectable / metastatic disease
3. Patients for which either there is no further established therapy that is known to provide clinical benefit
4. Age ≥ 18 years,
5. ECOG, Performance status ≤ 1 ,
6. Measurable disease according to RECIST v1.1,
7. Life expectancy > 3 months,
8. ≥ 1 previous line (s) of systemic therapy,
9. Adequate hematological, renal, metabolic and hepatic functions:
 - a. Hemoglobin ≥ 9 g/dl (patients may have received prior red blood cell [RBC] transfusion, if clinically indicated); absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/l$ and platelet count $\geq 100 \times 10^9/l$.
 - b. Alkaline phosphatase (AP), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (ASP) ≤ 2.5 x upper limit of normality (ULN) (≤ 5 in case of extensive skeletal involvement for AP exclusively and ≤ 5 x ULN in case of liver metastasis for AST and ALT).
 - c. Total bilirubin ≤ 1.5 x ULN.
 - d. Albumin ≥ 25 g/l.
 - e. Calculated creatinine clearance (CrCl) ≥ 30 ml/min (according to Cockcroft and Gault formula).
 - f. Creatine phosphokinase (CPK) ≤ 2.5 x ULN
 - g. INR ≤ 1.5 x ULN
 - h. aPTT ≤ 1.5 X ULN.
 - i. Lipase ≤ 1.5 X ULN
 - j. Cohort specific criteria: Patients with hepatocellular carcinoma must have a correct hepatocellular function, id est Child-Pugh A.

10. etc....

Freins patient / médecin/promoteur

Hopkins et al., JNCI Monographs 2022	Sedrak et al., CA cancer J Clin 2021	Freedman, The Oncologist 2018	Recommandations FDA, mars 2022
Elargir les critères d'éligibilité des études	Elargir les critères d'éligibilité des études	Elargir les critères d'éligibilité des études (assouplir les critères de non -inclusion liés aux comorbidités)	Développer des essais précoces (données de tolérance/ réponse/intéactions/ comorbidités)
Développer des essais dédiés/centrés PA (conception d'essais spécifiques PA)	Développer des essais dédiés/centrés PA (conception d'essais spécifiques PA)	Développer des essais dédiés/centrés PA (conception d'essais spécifiques PA)	Développer des design spécifiques PA (approche flexible, stratifiée sur l'âge, cohorte parallèle de safety)
Inclure une EGA dès l'inclusion (recruter en fonction de la fragilité et non + en se basant sur l'âge)	Mesure d'endpoints pertinents chez les PA	Inclure dans ts les essais une sorte de "cohorte d'extension" spécifique PA (efficacité/tolérance/qualité de vie)	Incorporer/introduire EGA et PRO dans les études pour collecter des données gériatriques
			Rapporter des données de patients + âgés (+ de 75 ans) -> analyse en sous-groupe
	Etendre la portée de la RC au-delà des essais standards : Mise en place d'essais pragmatiques + études en vie réelle	Financement pour ces essais (centres)	Développer les études en vie-réelle (données observationnelles ou registre) / étude post-AMM

Freins au niveau de l'essai

	Hopkins et al., JNCI Monographs 2022	Sedrak et al., CA cancer J Clin 2021	Freedman, The Oncologist 2018	Recos FDA, mars 2022
Essai	Critères d'éligibilité			
	Essais dédiés/centrés PA			
		Endpoints pertinents PA	« Cohorte d'extension » PA	- Essais précoces -Analyse en sous- groupes essais tt venant
		Essais pragmatiques Etudes en vie réelle		Etudes en vie réelle
	EGA dès l'inclusion		Financement pour ces essais (centres)	EGA et PRO dans les études



Populations

Population cible

- **Le G8: un outil pour détecter les PA susceptibles de bénéficier d'une EGA**
 - Un des outils de dépistage de la fragilité gériatrique en oncologie les plus utilisés (INCa)
 - Score « anormal » : recours au gériatre et/ou une évaluation gériatrique plus complète ou une prise en charge appropriée (soins de su...



original article

Screening older cancer patients: first use of the G-8 geriatric screening tool

C. A. Bellera^{1,2*}, M. Rainfray^{3,4}, S. Mathoulin-Pélissier^{1,2,5}, C. M. P. L. Soubeyran⁶



CrossMark
click for updates

OPEN ACCESS

Citation: Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, et al. (2014) Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLOS ONE* 9(12): e115888. doi:10.1371/journal.pone.0115888

RESEARCH ARTICLE

Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study

Pierre Soubeyran^{1,2*}, Carine Bellera^{3,4}, Jean Goyard⁵, Damien Heitz⁶, Hervé Curé⁷, Hubert Rousselot⁸, Gilles Albrand⁹, Véronique Servent¹⁰, Olivier Saint Jean¹¹, Isabelle van Praagh⁵, Jean-Emmanuel Kurtz⁶, Stéphane Périn⁷, Jean-Luc Verhaeghe¹², Catherine Terret¹³, Christophe Desauw¹⁴, Véronique Girre¹⁵, Cécile Mertens^{1,16}, Simone Mathoulin-Pélissier^{2,3,4}, Muriel Rainfray^{2,16}

Population cible

- Sélectionner à partir de la fragilité plutôt que l'âge
- Exemple: Essai randomisé PREPARE

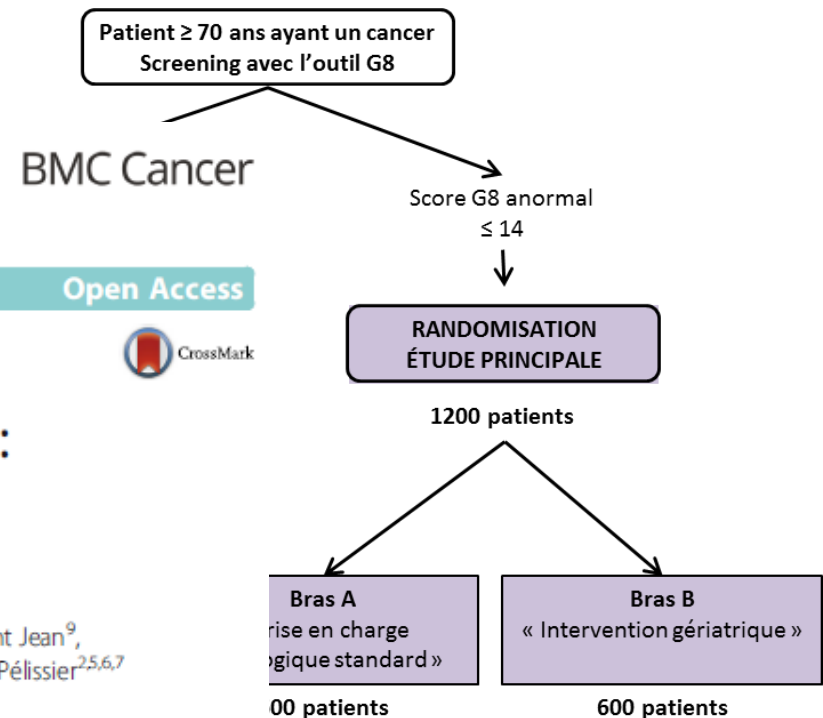
Soubeyran et al. *BMC Cancer* (2016) 16:932
DOI 10.1186/s12885-016-2927-4

STUDY PROTOCOL

Open Access

Role of geriatric intervention in the treatment of older patients with cancer: rationale and design of a phase III multicenter trial

Pierre Soubeyran^{1,2,3,11*}, Catherine Terret⁴, Carine Bellera^{5,6,7}, Franck Bonnetain⁸, Olivier Saint Jean⁹, Angéline Galvin^{3,6}, Camille Chakiba^{1,3}, Marie-Dominique Zwolakowski¹, Simone Mathoulin-Pélissier^{2,5,6,7} and Muriel Rainfray^{2,3,7,10}



Population cible

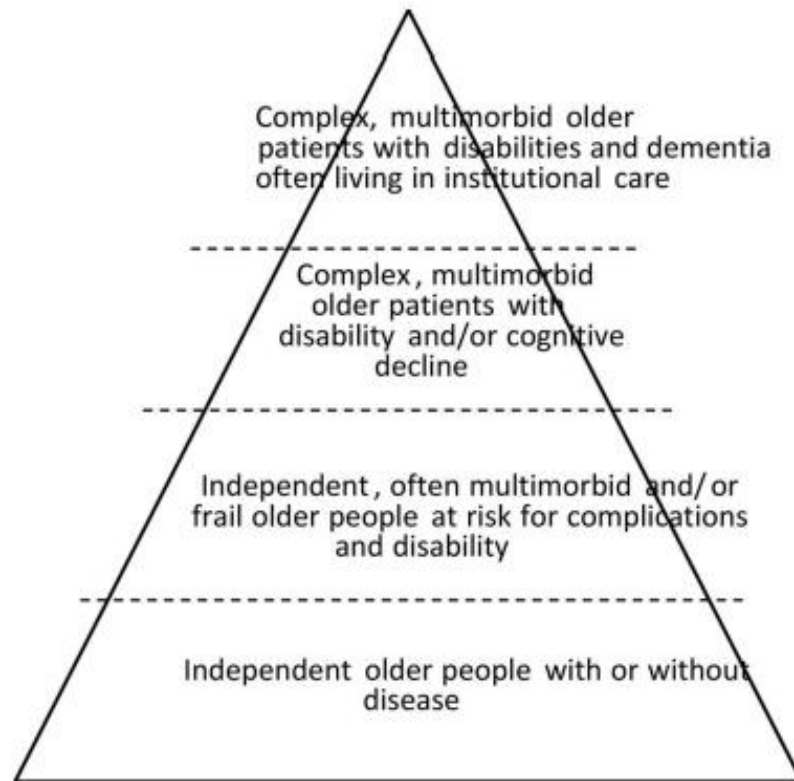


Figure 1. Older people in clinical trials are heterogeneous. The trial target group should be described in detail. This triangle may roughly help describe the target population.

Pitkala et., Age and Ageing 2022



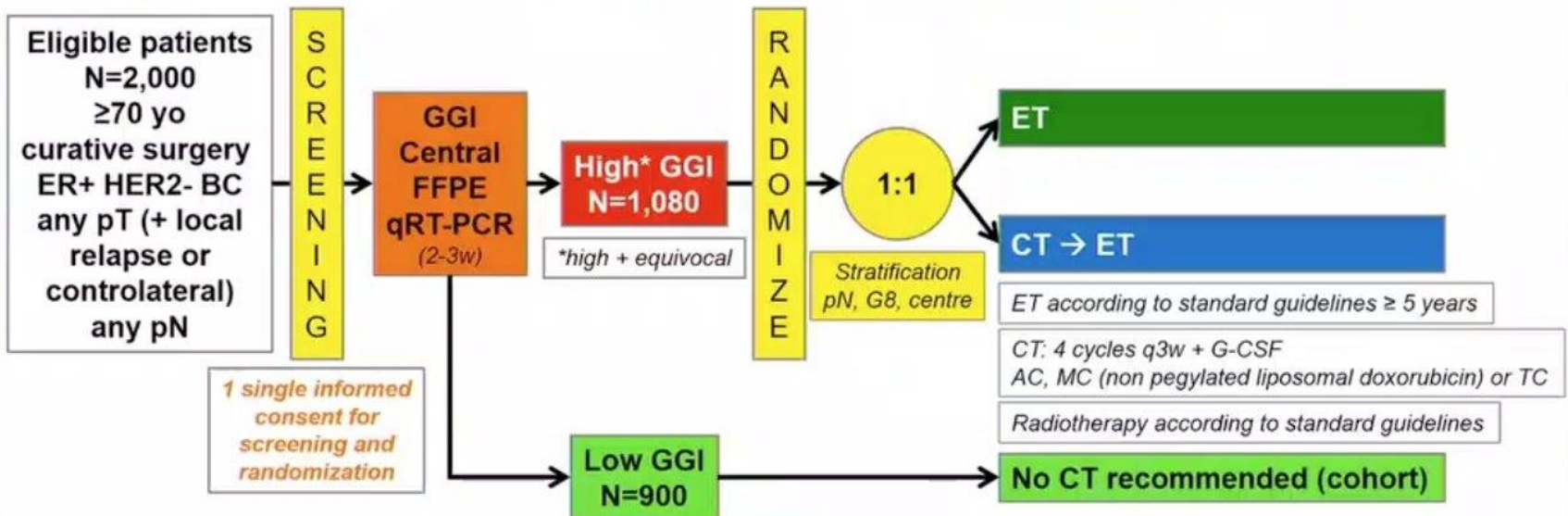
Quelques exemples d'études cliniques

ASTER 70s



ASTER 70s Study Design

Adjuvant systemic treatment for ER+ HER2- BC in women over 70 according to GGI
 Hypothesis: 4-year OS with CT → ET > 4-year OS with ET only if high GGI



All patients Lee score, G8, CCI, polypharmacy (baseline, 4 years)

Randomized patients IADL, MMSE, QLQ C30 & ELD15, socioeconomic, willingness, blood & serum (baseline, 3 months, yearly x 4 years)

ASTER 70s : Randomized phase III clinical trial

PI: Dr E. Brain / Sponsor: Unicancer

≈ Nearly 2,000 patients aged 70 and older enrolled *with hormone-dependent breast cancer in a dedicated trial to older patients*

- Primary objective: to evaluate the benefit of chemotherapy on OS in case of tumor aggressiveness (high genomic grade index): CT + HT vs. HT alone
- **Largest study ever conducted** to offer tailor-made treatment for breast cancer patients over 70
- Results presented during ASCO 2022: No significant survival benefit of adding CT to HT

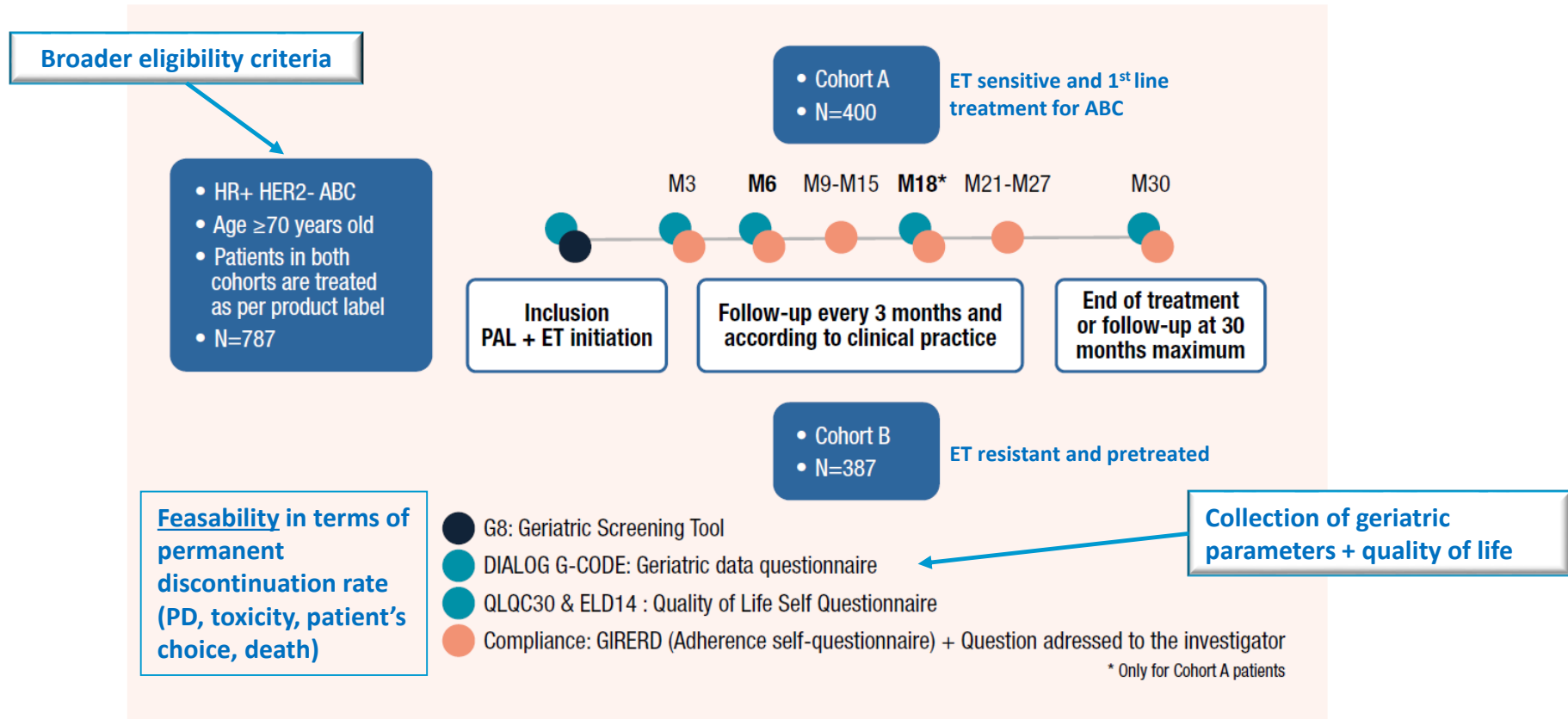
Addresses the issues of therapeutic optimization and de-escalation / highlights the critical needs for dedicated clinical research in older cancer patients with focus on QoL

Final results from a phase III randomized clinical trial of adjuvant endocrine therapy ± chemotherapy in women ≥ 70 years old with ER+ HER2- breast cancer and a high genomic grade index: The Unicancer ASTER 70s trial. Etienne Brain, Alessandro A. Viansone, Emmanuelle Bourbouloux, Olivier Rigal, Jean-Marc Ferrero, Sylvie Kirscher, Djelila Allouache, Veronique D'hondt, Aude Marie Savoye, Xavier Durando, Francois P. Duhoux, Laurence Venat-Bouvet, Emmanuel Blot, Jean-Luc Re Canon, Florence Rollot, Herve R. Bonnefoi, J. Lemonnier, Magali Lacroix-Triki, Franck Bonnetain, Dewi Vernerey, and GERICO and UCBG, Unicancer. Journal of Clinical Oncology 2022 40:16_suppl, 500-500

French real-world, prospective, non-interventional, multi-centre study that evaluates the feasibility of Palbociclib (PAL), as per market authorization, combined with endocrine therapy (ET) in a real-life setting in patients aged ≥ 70 yo with HR+, ER2- ABC.



Figure 1. PalomAGE study design



PI: Dr E. Carola ; promoteur : Pfizer

Etude CALG 361101

Clinical Trial > Blood Adv. 2022 Jun 28;6(12):3812-3820.

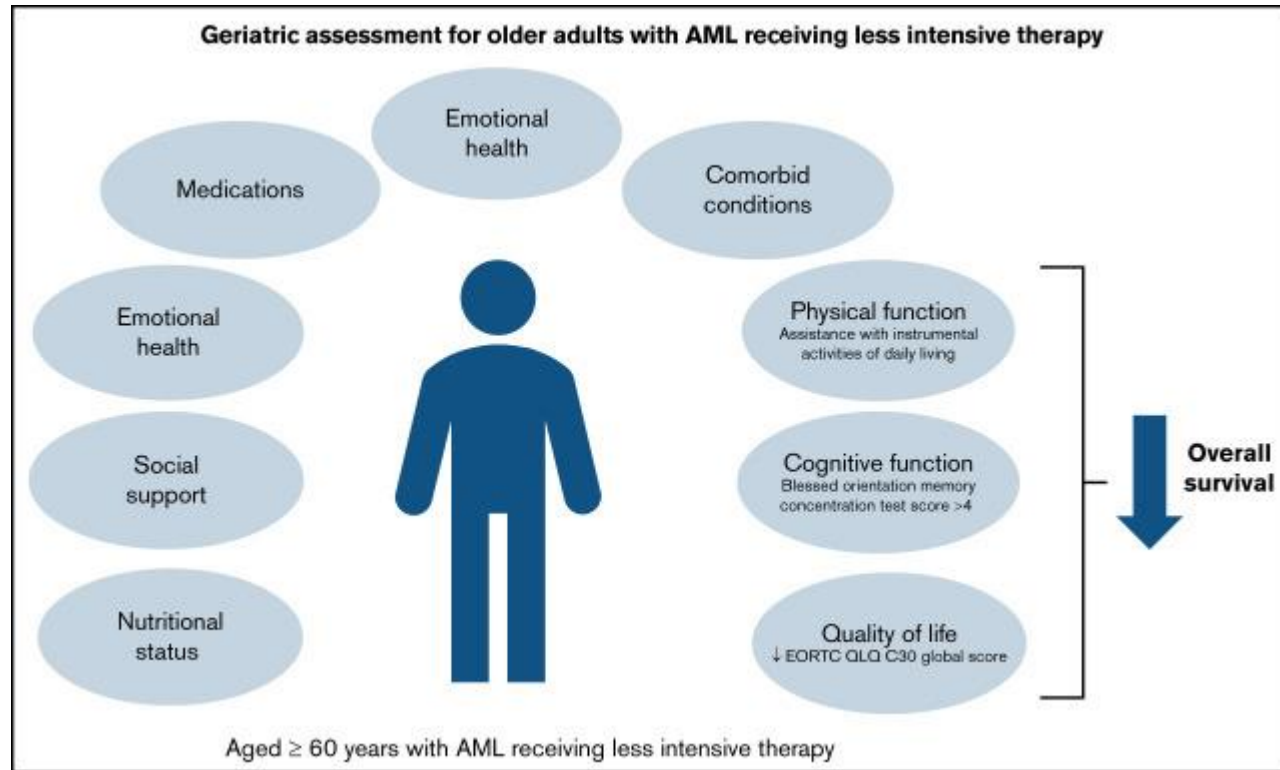
doi: 10.1182/bloodadvances.2021006872.

Geriatric assessment for older adults receiving less-intensive therapy for acute myeloid leukemia: report of CALGB 361101

Ellen K Ritchie ¹, Heidi D Klepin ², Elizabeth Storrick ³, Brittany Major ³, Jennifer Le-Rademacher ³, Martha Wadleigh ⁴, Alison Walker ⁵, Richard A Larson ⁶, Gail J Roboz ¹

Geriatric assessment (GA) predicts survival among older adults with acute myeloid leukemia (AML) treated intensively. We evaluated the predictive utility of GA among older adults treated with low-intensity therapy on a multisite trial. We conducted a companion study (CALGB 361101) to a randomized phase 2 trial (CALGB 11002) of adults ≥60 years and considered "unfit" for intensive therapy, testing the efficacy of adding bortezomib to decitabine therapy. On 361101, GA and quality of life (QOL) assessment was administered prior to treatment and every other subsequent cycle.

Ritchie EK et al., Blood Adv. 2022 – CLAGB 110002



Evaluer une intervention gériatrique

Etude Gain 2021 – Etude pragmatique

- Intérêt de l'intervention gériatrique avant chimiothérapie chez les sujets âgés fragiles : encore de nouvelles données
- Geriatric Assessment–Driven Intervention (GAIN) on Chemotherapy-Related Toxic Effects in Older Adults With Cancer A Randomized Clinical Trial JAMA Oncol. Published online September 30, 2021
- Cette fois ci, une étude randomisée américaine évaluant l'impact des interventions gériatriques sur la survenue de toxicité sévère.
- Entre 2015 et 2019, 613 patients de plus de 65 ans débutant un traitement par chimiothérapie ont été inclus. Tous ont bénéficié d'une évaluation oncogériatrique et ont été randomisés entre le bras intervention gériatrique (IG) versus prise en charge usuelle (PCU).
- Pour les patients du bras IG, des interventions gériatriques personnalisées ont été mises en place avant l'initiation du traitement systémique par une équipe multidisciplinaire formée en gériatrie qui a analysé en amont les résultats de l'évaluation oncogériatrique.
- Des patients avec une moyenne d'âge de 71 ans (65-91) ans présentant le plus fréquemment des cancers digestifs (202 [33.4%]), du sein (136 [22.5%]), du poumon (97 [16.0%]), uro-génitaux (91 [15.0%]) et gynécologiques (54 [8.9%]), majoritairement à un stade avancé (Stade IV : 432 (71.4%)).
- Pour ce qui est de l'objectif principal, l'incidence de toxicité sévère, de grade 3 ou plus, était de 50,5 % (IC à 95 %, 45,6 % à 55,4 %) dans le bras IG et de 60,6 % (IC à 95 %, 53,9 % à 67,3 %) dans le bras PCU, c'est à dire une réduction significative de 10,1 % (IC à 95 %, -1,5 à -18,2 % ; p = 0,02).
- En revanche pas de différence rapportée concernant les passages aux urgences, les hospitalisations non planifiées, la durée moyenne de séjour, les modifications de dose / arrêt de chimiothérapie ou la survie globale.
- Une nouvelle étude donc suggérant l'impact des interventions gériatriques dans le déroulement de la chimiothérapie des personnes âgées dites fragiles.

Evaluer une intervention gériatrique

Etude GERICO 2021

- Cancer colorectal : intérêt de l'intervention gériatrique avant chimiothérapie chez les sujets âgés fragiles
- The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO)
- Br J Cancer. 2021 Jun;124(12):1949-1958.
- Si l'intérêt de l'évaluation gériatrique standardisée dans la prise en charge des sujets âgés atteints de cancer est largement démontré, très peu d'études traitent de l'impact des interventions gériatriques.
- L'étude de phase III randomisée GERICO a donc tenté d'évaluer l'impact des interventions gériatriques (IG) versus prise en charge usuelle (PCU) dans la réalisation des chimiothérapies (CT) en situation adjuvantes ou métastatiques des personnes âgées dites fragiles atteintes d'un cancer colorectal.
- L'objectif principal de cette étude était le taux de réalisation complète de la chimiothérapie. Les objectifs secondaires portaient quant à eux sur la toxicité, la survie et la qualité de vie.
- 153 patients de plus de 70 ans, dits fragiles (c'est à dire avec un score G8 < 14) ont été inclus dans l'étude, 77 dans le bras IG et 76 dans le bras PCU.
- 92% des patients dans le bras IG ont nécessité la mise en place d'interventions gériatriques qui consistaient le plus fréquemment à un ajustement des médicaments (62%), une prise en charge nutritionnelle (51%) ou motrice (39%).
- Concernant l'objectif principal de l'étude, le taux de réalisation de la CT dans le groupe IG était plus élevé comparativement au bras usuel (45 % vs 28% (p=0.036)). Cette différence était en revanche plus importante en situation adjuvante (p=0.0097).
- La survenue de toxicité sévère était plus élevée dans le bras PCU versus IG mais n'était pas statistiquement significatif (33% vs 28% (p=0.15)).
- Enfin, il a été noté une amélioration des critères de qualité de vie (QLQ C30 et QLQ ELD 14) dans le groupe IG concernant et le ressenti global de la maladie (p=0.048) et les capacités de mobilisation (p=0.008).
- **Ces données suggèrent donc l'intérêt des interventions gériatriques dans le déroulement de la chimiothérapie des personnes âgées dites fragiles atteintes d'un cancer colorectal. Tout ceci sera à confirmer dans une étude multicentrique à plus large effectif.**



- Etude pragmatique :**
- **GAP-70 cluster RCT**
 - **INTEGRATE cluster RCT**
 - **GAIN cluster RCT 2020**

Spectre des études pragmatiques , Le-Rademacher et al., Natl Cancer Monogr 2022

Explanatory	Trial element	Pragmatic
Narrow	Eligibility criteria	Broad
Targeted	Recruitment strategies	General
Academic	Clinic setting	Community
Research	Expertise and resources	Clinical practice
Prescriptive	Intervention delivery	Flexible
Closely monitored	Intervention adherence	As usual care
Closely followed	Follow-up requirements	As usual care
Relevant to providers	Primary outcomes	Relevant to patients
Per protocol	Primary analysis	Intention to treat



PREPARE

Question de recherche – protocole

PREPARE

- **Questionnaire G8**

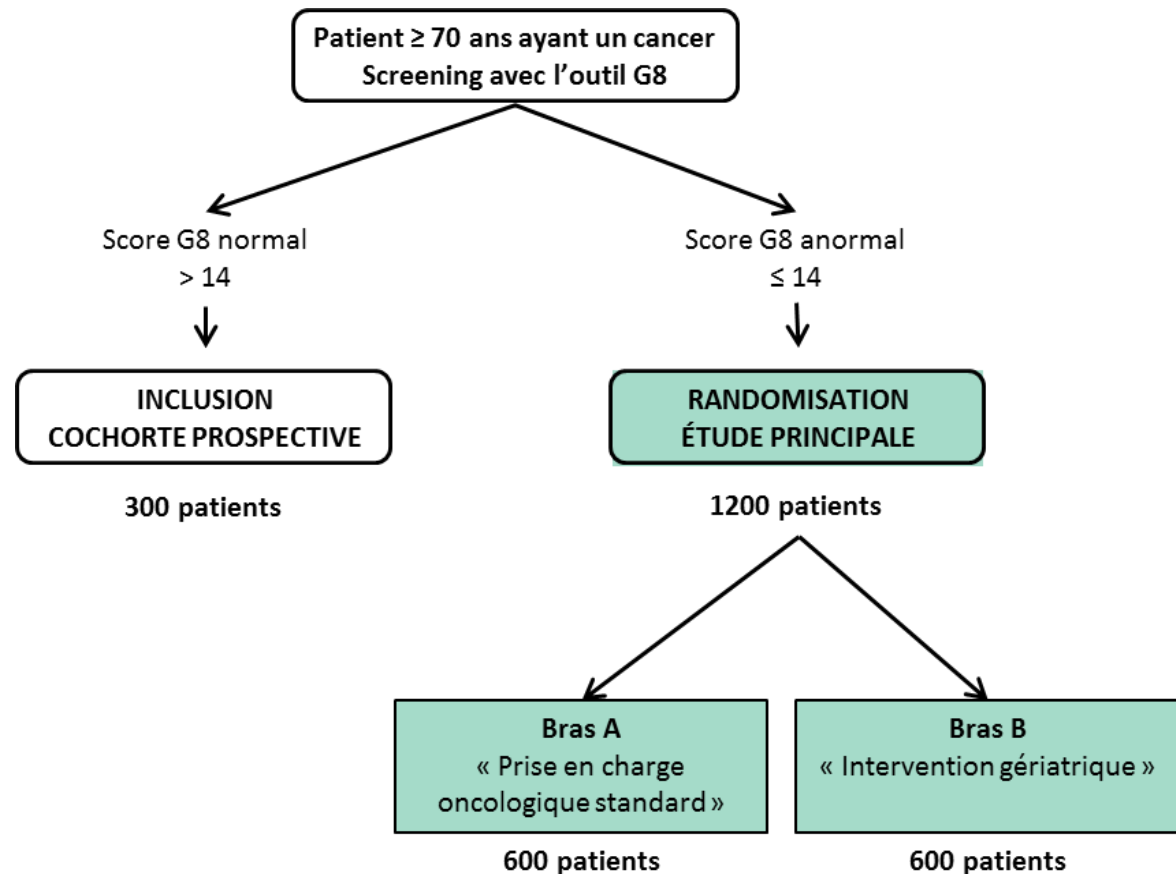
- Repérage de la fragilité en consultation oncologique (Soubeyran et al. Plos One 2014; Bellera et al. Annals Oncol, 2012)
- Permet à l'oncologue d'évaluer de façon + attentive les patients identifiés « fragiles »
- Autre option: **proposer d'emblée une intervention gériatrique**

- **Les données: L'intervention gériatrique (approche de type « case management » coordonné par infirmière + gériatre)**

- Sujets âgés: Amélioration de la survie
- Sujets âgés avec cancer:
 - Qqs données avec bénéfices fonctionnels de certaines interventions (nutrition, exercice physique) sans bénéfice survie
 - Bénéfice de survie dans sous-groupe stades avancés (McCorkle et al. JAGS 2000)

Exemple étude : PREPARE

- Etude randomisée de phase III multicentrique nationale
- Sélection de la population à partir de la fragilité



Objectif principal – protocole PREPARE

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:**

← Population

▪ **Bras A : Prise en charge oncologique standard**

← Interventions

▪ **Bras B : Prise en charge gériatrique**

En plus de la prise en charge oncologique standard, le patient bénéficie d'une prise en charge gériatrique.

← Interventions

*L'efficacité sera évaluée à partir d'un **co-critère de jugement principal** associant survie globale et qualité de vie*

Critère principal – protocole PREPARE

- Le « Bras B : Intervention gériatrique » sera jugé plus efficace que le « Bras A : Prise en charge standard » si l'une des conditions suivantes est observée à 1 an :
 - Amélioration de la **survie globale** ET absence de détérioration de la **qualité de vie**,
 - Amélioration de la qualité de vie ET absence de détérioration de la survie globale,
 - Amélioration de la qualité de vie ET Amélioration de la survie globale
- Survie globale (delai date de randomisation - date de décès)
 - Différence cliniquement significative à 1 an: difference absolue de 10% entre les 2 groupes

Critère principal (2) – protocole

PREPARE

- Qualité de vie relative à la santé
 - **EORTC QLQ-C30** (30 items – Echelles : 5 fonctionnelles / 9 symptômes/1 QdV globale – scores standardisés)
 - **3 dimensions ciblées** (fonctionnelle physique, émotionnelle et QdV globale).
 - Différence cliniquement significative : différence du score de 10 points ou plus (Osoba et al. JCO 1998).
 - Amélioration de la QdV à 1 an : amélioration significative d'au moins une dimension ciblée sans détérioration significative des autres
 - détérioration de la QdV à 1 an : détérioration significative d'au moins une dimension ciblée.

Exemple étude : PREPARE

- **Critère double : Survie et QDV (co-primary)**
- Survie globale : Différence cliniquement significative à 1 an de 10% entre les 2 bras
- Qualité de vie relative à la santé :
 - EORTC QLQ-C30 (30 items – Echelles : 5 fonctionnelles / 9 symptômes/1 QDV globale)
 - 3 dimensions ciblées (physique, émotionnelle et QdV globale) -MCID : \neq de score ≥ 10 pts
- **Le bras « Intervention gériatrique » sera jugé plus efficace que le bras « Prise en charge standard » si l'une des conditions suivantes est observée à 1 an :**
 - Amélioration de la **survie globale** ET absence de détérioration de la **qualité de vie**,
 - Amélioration de la qualité de vie ET absence de détérioration de la survie globale,
 - Amélioration de la qualité de vie ET Amélioration de la survie globale

Schéma d'étude – protocole PREPARE

- Essai randomisé comparatif de supériorité
- Hypothèses
 - Hypothèse nulle
 - Absence de différence significative de la survie globale (SG) ET absence de différence significative de la qualité de vie (QdV) à 1 an entre les 2 bras.
 - $SG(A) = SG(B)$ ET $QdV(A) = QdV(B)$
 - Hypothèses alternatives :
 - $n^{\circ}1$ [Différence significative de SG ET absence de différence significative de QdV à 1 an] **OU**
 - $n^{\circ}2$ [Différence significative de QdV ET absence de différence significative de SG à 1 an] **OU**
 - $n^{\circ}3$ [Différence significative de SG ET différence significative de QdV à 1 an]

Schéma d'étude – protocole PREPARE

• Calcul taille d'échantillon

- L'erreur de première espèce (alpha) est fixée à 5% et répartie entre les deux tests d'hypothèses (Bonferroni):
 - 2% pour le test de la survie globale
 - 3% pour la QdV (chacune des 3 sous-dimensions sera testée de façon indépendante)
- **Survie globale**
 - Erreur de première espèce de 2% (bilatérale)
 - Puissance 85%
 - Taux de survie attendu à 1 an
 - Bras A : 50% (*Bourdel-Marchasson et al. Plos.One 2015 : 61% et 52% pour 1ère et 2ème ligne*)
 - Bras B : 60% (*HR = 0.74*)
- 1096 patients nécessaires (548 par groupe)
 - 486 évènements
 - Pour mise en évidence une différence significative de SG entre les 2 groupes (*HR = 0.74; log-rank test*)
- **Qualité de vie**
 - Erreur de première espèce de 3% (*bilatérale*)
 - Chacune des 3 échelles sera testée de façon indépendante, avec pour chacune une erreur de première espèce de 1% (*bilatérale*).
- Si l'intervention est efficace:
 - score moyen à 1 an dans le Bras B **supérieur d'au moins 10** points au score moyen du Bras A.
 - Déviation standard 20 points.
- La comparaison de la SG nécessite 548 sujets par groupe.
- Cet effectif permettra de tester chacune des 3 échelles de QdV au seuil de 1% (*bilatéral*) avec une puissance > 99% (t-test pour comparaison de moyennes pour 2 groupes avec variances égales).

- Synthèse : 1096 sujets à randomiser (min 486 DC)
- +10% non évaluables, i.e **1200 sujets**
- $G8 \leq 14 \rightarrow$ 80% des sujets
- Screening : 1500 patients pour atteindre 1200 pts évaluables
- Cohorte prospective : **300 sujets**