

PLACE DE L'INTERVENTION GÉRIATRIQUE CHEZ LES SUJETS AGÉS TRAITÉS POUR UN CANCER ESSAI DE PHASE III

Résumé PREPARE

Version n°3.0 du 09/02/2017
intégrant la modification substantielle n°1 du 18/03/2016
intégrant la modification substantielle n°2 du 09/02/2017

N° IB 2015 - 08

ID-RCB n° 2015-A01417-42

Cet essai bénéficie d'un soutien financier dans le cadre du PHRC-K 2012 (PHRC 12-105)
Cet essai bénéficie d'un soutien financier dans le cadre du PHRC-K 2014 (PHRC-K 14-126)

Coordonnateur

Pr Pierre-Louis SOUBEYRAN
Onco-hématologue

Département d'Oncologie Médicale
Institut Bergonié
229 cours de l'Argonne – 33076 BORDEAUX Cedex
Tel.: 05.56.33.32.69 – Fax : 05.56.33.04.85 – E-mail : p.soubeyran@bordeaux.unicancer.fr

Unité de Recherche et d'Epidémiologie Cliniques (UREC)

Pr Simone MATHOULIN-PELISSIER, *Responsable de l'Unité*
Carine BELLERA, *Méthodologiste, Biostatisticienne*
Caroline LALET, *Responsable d'études cliniques*

Institut Bergonié, Bordeaux
Institut Bergonié, Bordeaux
Institut Bergonié, Bordeaux

Comité scientifique

Carine BELLERA, *Méthodologiste, Biostatisticienne*
Pr Franck BONNETAIN, *Méthodologiste,*
Dr Camille CHAKIBA, *Oncologue*
Caroline LALET, *Responsable d'études cliniques*
Pr Simone MATHOULIN-PELISSIER, *Responsable UREC*
Dr Isabelle PELLEGRIN, *Virologue, Immunologiste*
Lionel PERRIER, *Médico-économiste*
Pr Muriel RAINFRAY, *Gérialre*
Pr Olivier SAINT JEAN, *Gérialre*
Pr Pierre-Louis SOUBEYRAN, *Onco-hématologue*
Dr Catherine TERRET, *Oncologue*
Dr Emilie TOULZA, *Pharmacien pharmacovigilant*

Institut Bergonié, Bordeaux
Plateforme Qualité de Vie et Cancer, CHU de Besançon
Institut Bergonié, Bordeaux
Institut Bergonié, Bordeaux
Institut Bergonié, Bordeaux
CHU de Bordeaux
Centre Léon-Bérard, Lyon
CHU de Bordeaux
Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
Institut Bergonié, Bordeaux
Centre Léon-Bérard, Lyon
Institut Bergonié, Bordeaux

RÉSUMÉ

Titre de l'étude	Place de l'intervention gériatrique chez les sujets âgés traités pour un cancer. Essai de phase III.
Acronyme	Etude PREPARE
Promoteur	Institut Bergonié, Centre de Lutte Contre le Cancer, Bordeaux
Investigateur coordonnateur	Pr. Pierre-Louis SOUBEYRAN
Nombre de patients	1500 patients
Durée de l'étude	<ul style="list-style-type: none">• Période d'inclusion : 2 ans (septembre 2016 à septembre 2018).• Durée des évaluations : 18 mois.• Durée du suivi : 18 mois après la fin des évaluations du dernier patient inclus.• Durée de participation : minimum de 3 ans pour tous les patients et pouvant aller jusqu'à 5 ans pour les premiers patients inclus.• Durée de l'étude (de la 1^{ère} inclusion à la fin du dernier suivi) : 5 ans.• Fin de l'étude : septembre 2021.
Indication	Sujets âgés de 70 ans et plus traités pour un cancer.
Pré-sélection des patients	<p>Selon les résultats d'une première étude exploratoire et de l'étude ONCODAGE, les patients éligibles seront pré-sélectionnés en utilisant l'outil de dépistage du G8 (Geriatric 8). Comme initialement développé, le score du questionnaire peut aller de 0 à 17. Un score ≤ 14 est considéré comme anormal et correspond à des patients qui ont besoin d'une évaluation gériatrique.</p> <p>Ainsi selon le score du questionnaire du G8, les patients seront randomisés dans l'essai PREPARE (score anormal ≤ 14) ou inclus dans une étude de cohorte prospective (score normal > 14).</p>
Méthodologie	Etude randomisée de phase III multicentrique nationale.
Sélection des centres participants	<p>L'essai PREPARE a d'abord été proposé aux centres via les Unités de Coordination en OncoGériatrie (UCOG). Pour les centres intéressés, la faisabilité logistique de l'étude a été vérifiée, notamment au niveau de l'équipe à constituer avec au minimum un oncologue, un gériatre, une infirmière et un(e) attaché(e) de recherche clinique. Les investigateurs se sont engagés à suivre les protocoles de prise en charges rédigés par des experts pour chaque bras de l'étude. Chaque oncologue investigateur a été contacté individuellement afin de s'assurer de son adhésion au principe de randomisation du protocole, plus particulièrement il s'engage à ce que les patients inclus dans le bras « Prise en charge oncologique standard » ne reçoivent pas d'évaluation ni d'intervention gériatrique avant le début du traitement pas plus que dans l'année qui suit. Les centres qui n'étaient pas en mesure de respecter ces conditions n'ont pas été sélectionnés pour participer à l'étude PREPARE. De plus, chaque UCOG a eu la possibilité de proposer un ou deux centres investigateurs périphériques (hôpitaux communautaires ou en pratique privée de la même région) à la condition qu'ils respectent les mêmes conditions préliminaires. Le nombre de centres investigateurs prévu était d'environ 50 centres.</p>

Objectifs	<p>Objectif principal</p> <ul style="list-style-type: none">• 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 « à risque ». On comparera l'efficacité de deux interventions à partir d'un essai clinique avec randomisation :• Bras A : Prise en charge oncologique usuelle (« 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 (« Bras B : Intervention 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.
	<p>Objectifs secondaires</p> <ul style="list-style-type: none">• Comparer l'efficacité des interventions « Bras A : Prise en charge oncologique standard » et « Bras B : Intervention gériatrique » chez des patients âgés (70 ans et plus) traités pour un cancer et détectés par le questionnaire G8 comme étant « à risque » en termes de :<ul style="list-style-type: none">○ Survie globale à 1 et 3 ans (une fois un minimum de 1 ou 3 ans de suivi atteint),○ Survie sans progression à 1 et 3 ans (une fois un minimum de 1 ou 3 ans de suivi atteint),○ Taux de réponse objective à 6 mois selon les critères standards,○ Qualité de vie relative à la santé (QdV) à 1 an et 18 mois (questionnaires EORTC (European Organization of Research and Treatment for Cancer) QLQ-C30, ELD14 et EuroQoL EQ-5D 3L),○ Lieu de vie, habitat et entourage à 1 et 3 ans,○ Toxicités,○ Nombre et durée cumulée d'hospitalisations (>24h) à un an.• Evaluer les paramètres gériatriques des patients bénéficiant du « Bras B : Intervention gériatrique ». Les paramètres gériatriques ainsi que leur évolution dans le temps seront décrits aux différents temps de mesure.<ul style="list-style-type: none">○ Evaluation fonctionnelle (ADL - Activities of Daily Living / IADL – Instrumental Activities of Daily Living)○ Evaluation de fonctions cognitives et thymiques (MMSE – Mini mental Status Examination, GDS-15 – Geriatric Depression Score-15)○ Evaluation nutritionnelle (MNA – Mini Nutritionnal Assessment)○ Evaluation des fonctions motrices (GUAGT - Get Up and Go Test et SPPB Short Physical Performance Battery)• La prise en charge gériatrique des patients bénéficiant du « Bras B : Intervention gériatrique » sera décrite à partir des interventions (fréquence et type) prescrites par le gériatre.• La faisabilité de l'intervention gériatrique sera évaluée dans le « Bras B : Intervention gériatrique » à partir du nombre d'interventions réalisées (suivis téléphoniques et consultations gériatriques).• Décrire une cohorte parallèle de patients (non randomisés) détectés par le questionnaire G8 comme étant « non à risque » :<ul style="list-style-type: none">○ Progression à 1 et 3 ans,○ Survie globale à 1 et 3 ans,○ Lieu de vie à 1 et 3 ans.• Evaluation médico-économique : Analyse coût-utilité de la prise en charge gériatrique (bras B innovant) comparée à la prise en charge oncologique

	<p>usuelle (bras A standard) conforme aux recommandations HAS (Haute Autorité de Santé) 2011 (Guide méthodologique de l'évaluation économique).</p>
<p>Critères d'inclusion</p>	<p>1. Patient âgé de 70 ans et plus.</p> <p>2. Conditions de vie 0 à 3 (index OMS – Organisation Mondiale de la Santé).</p> <p>3a. Questionnaire G8 complété et score disponible.</p> <p>3b. Questionnaire de qualité de vie QLQ-C30 complété et score des items 29 et 30 disponible.</p> <p>Ce critère d'inclusion 3b n'est pas applicable pour la cohorte.</p> <p>4. Patient n'ayant jamais eu d'évaluation gériatrique dans le cadre de la prise en charge du cancer. La simple passation du questionnaire G8 (à une ou plusieurs reprises et sans consultation gériatrique associée) ne constitue pas un critère de non-inclusion.</p> <p>Ce critère d'inclusion 4 n'est pas applicable pour la cohorte.</p> <p>5. Maladie cancéreuse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5a. 1^{ère} ligne de traitement médical (chimiothérapie +/- thérapie ciblée): <ul style="list-style-type: none"> - Cancer du sein localement avancé ou métastatique (hormono-dépendant ou non et quel que soit le statut Her2). Les patientes ayant déjà reçu une ou plusieurs lignes palliatives d'hormonothérapie sont incluables. - Cancer du côlon métastatique (métastases non résécables). - Cancer du rectum métastatique (métastases non résécables). - Cancer de la prostate métastatique réfractaire à la castration hormonale. Un patient est réfractaire à la castration s'il progresse sous traitement hormonal (analogue, antagoniste ou blocage androgénique complet). La 1^{ère} ligne de traitement correspond à une chimiothérapie ou une hormonothérapie (par acétate d'abiraterone ou enzalutamide) et le traitement hormonal sus nommé devra être poursuivi. - 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). • 5b. Ou 2^{ème} ligne de traitement médical (chimiothérapie +/- thérapie ciblée): <ul style="list-style-type: none"> - Cancer du sein localement avancé ou métastatique (hormono-dépendant ou non et quel que soit le statut Her2). Les patientes ayant déjà reçu une ou plusieurs lignes palliatives d'hormonothérapie sont incluables. - Cancer du côlon métastatique (métastases non résécables), - Cancer du rectum métastatique (métastases non résécables), - Cancer de la prostate métastatique réfractaire à la castration hormonale. Un patient est réfractaire à la castration s'il progresse sous traitement hormonal (analogue, antagoniste ou blocage androgénique complet). La 2^{ème} ligne de traitement correspond à une chimiothérapie ou une hormonothérapie (par acétate d'abiraterone ou enzalutamide) et le traitement hormonal sus nommé devra être poursuivi. - Cancer de l'ovaire en stade avancé (stade IIb à IV), - Lymphomes indolents (folliculaire, lymphocytaire, zone marginale ganglionnaire, zone marginale extra-ganglionnaire, zone marginale

	<p>splénique, lymphoplasmocytaire, lymphome du manteau).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5c. Absence d'un autre cancer évolutif simultané. • 5d. Antécédent de cancer autorisé uniquement si le patient est en rémission depuis plus de 2 ans. Les patients ayant eu un cancer de la prostate ou du sein, en rémission depuis plus de 2 ans mais toujours sous hormonothérapie adjuvante sont inclusibles. <p>6. Espérance de vie estimée supérieure à 6 mois.</p> <p>7a. Note d'information remise au patient.</p> <p>7b. Consentement éclairé signé.</p> <p>Ce critère d'inclusion 7b n'est pas applicable pour la cohorte.</p> <p>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).</p>
<p>Critères de non inclusion</p>	<p>1. Patients ayant déjà reçu 2 lignes de traitement médical.</p> <p>2. Métastase cérébrale connue ou localisation cérébrale connue d'un lymphome.</p> <p>3. Traitement exclusif de 1^{ère} ou 2^{ème} lignes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hormonothérapie (sauf pour les cancers de la prostate cf critères d'inclusion 5a et 5b), - Chirurgie, - Radiothérapie. <p>4. Traitement symptomatique exclusif type « Best Supportive Care ».</p> <p>5. Patient incapable de comprendre les questionnaires de qualité de vie.</p> <p>Ce critère de non-inclusion 5 n'est pas applicable pour la cohorte.</p> <p>6. Patient incapable de suivre et de respecter les procédures de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques.</p> <p>7. Patient placé sous tutelle ou curatelle.</p> <p>8. Participation concomitante à un autre essai interventionnel médicamenteux prévue pendant les 12 mois qui suivent l'inclusion dans l'étude randomisée PREPARE.</p> <p>Ce critère de non-inclusion 8 n'est pas applicable pour la cohorte.</p> <p>9. Patient déjà inclus dans la présente étude.</p>
<p>Déroulement de l'étude</p>	<p>Chaque patient sera présélectionné en complétant le questionnaire du G8 avec l'oncologue.</p> <p>Les patients avec un score G8 anormal ≤ 14 seront randomisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bras A « Prise en charge oncologique standard » : les patients seront traités selon la prise en charge oncologique habituelle telle que définie, pour chaque type de cancer, dans le « Protocole de prise en charge Oncologie » rédigé et validé par un groupe d'oncologues experts. La qualité de vie sera évaluée tous les 3 mois pendant la première année et à 18 mois. Le suivi protocolaire durera jusqu'à 3 ans après l'inclusion du dernier patient et on recueillera tous les 6 mois des données sur le statut vital du patient, son poids et son lieu de vie ainsi que le statut de la maladie. • Bras B « Intervention gériatrique » : les patients seront traités selon la même prise en charge oncologique que les patients inclus dans le bras « Prise en charge oncologique standard », c'est-à-dire selon le « Protocole de prise en charge Oncologie » rédigé et validé par un groupe d'oncologues experts. <ul style="list-style-type: none"> - Une évaluation gériatrique approfondie sera réalisée avant le début du traitement médical par le gériatre et l'infirmière qui définiront un plan de prise en charge gériatrique, selon le « Protocole de prise en charge

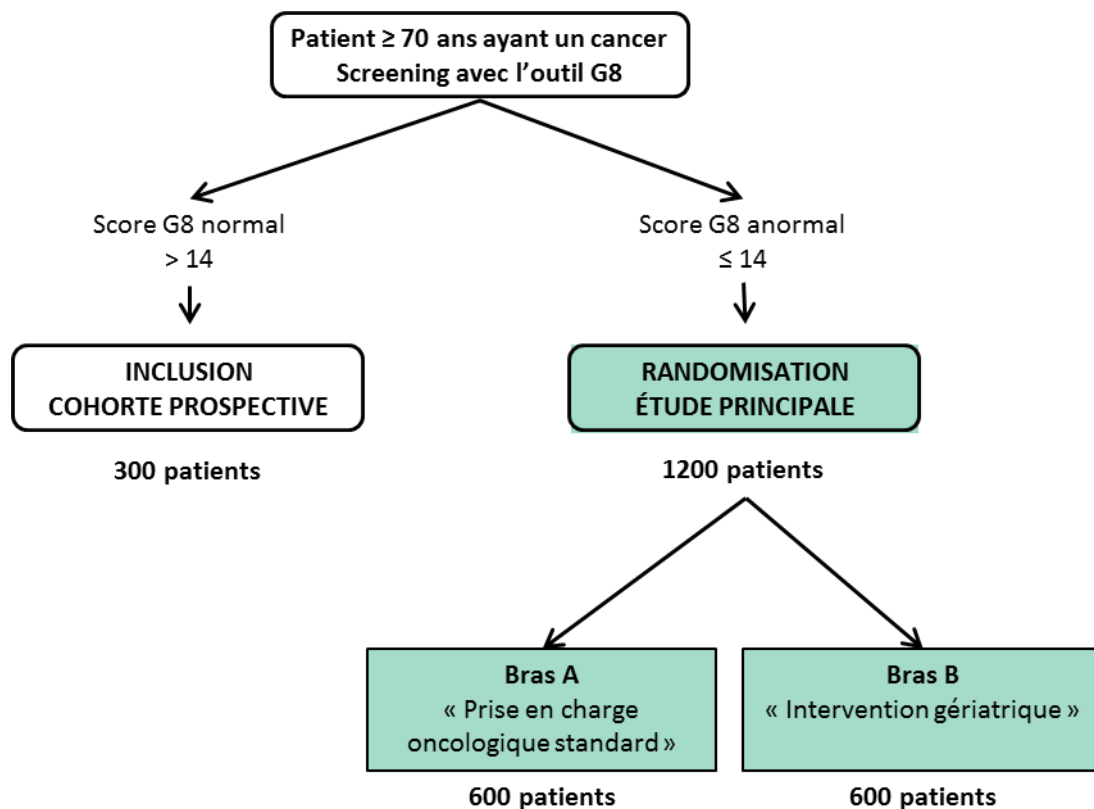
Gériatrie » rédigé et validé par des gériatres experts.

- L'infirmière, sous le contrôle du gériatre, assurera le suivi des interventions gériatriques mises en place. Un suivi téléphonique sera réalisé tous les mois pendant 5 mois puis à 9 mois ou lors d'un changement de situation (hospitalisation, prise en charge en SSR (Soins de Suite et de Réadaptation, en EPHAD (Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes)...). Un plan d'entretien téléphonique pré-établi sera suivi par l'infirmière. Les patients seront revus en consultation gériatrique pour une évaluation globale à 6 mois et 12 mois.
- La durée de l'intervention gériatrique sera de 12 mois. La qualité de vie sera évaluée tous les 3 mois pendant la première année et à 18 mois. Le suivi protocolaire durera jusqu'à 3 ans après l'inclusion du dernier patient et on recueillera tous les 6 mois des données sur le statut vital du patient, son poids et son lieu de vie ainsi que le statut de la maladie.

Une formation spécifique sera dispensée aux infirmières qui effectueront les évaluations et les suivis des patients inclus dans le bras « Intervention gériatrique ».

Les patients avec un score G8 normal > 14 ne seront pas randomisés. Ils seront inclus dans une cohorte prospective. Les données prospectives (progression, statut vital) seront enregistrées.

Schéma de l'étude



Critères de jugement	<p><u>Critère de jugement principal</u></p> <ul style="list-style-type: none">• L'efficacité des interventions sera comparée à partir d'un co-critère de jugement principal associant survie globale et qualité de vie : on considérera que le « Bras B : Intervention gériatrique » est plus efficace que le « Bras A : Prise en charge oncologique standard » en cas d'amélioration de la survie globale et/ou d'amélioration de la qualité de vie.• Le « Bras B : Intervention gériatrique » sera jugé plus efficace que le « Bras A : Prise en charge oncologique standard » si l'une des conditions suivantes est observée à 1 an :• Amélioration de la survie globale ET Amélioration de la qualité de vie• OU Amélioration de la survie globale ET absence de détérioration de la qualité de vie;• OU Amélioration de la qualité de vie ET absence de détérioration de la survie globale.• La survie globale est définie par le délai entre la date de randomisation et la date de décès quelle que soit la cause. Une différence absolue de 10% de la probabilité de survie à 1 an entre les 2 groupes sera considérée cliniquement significative.• Les dimensions cibles de qualité de vie relative à la santé seront les trois dimensions du questionnaire QLQ-C30 développé par l'EORTC : l'échelle fonctionnelle physique, l'échelle fonctionnelle émotionnelle et l'échelle de qualité de vie globale.• Pour chacune de ces 3 échelles, on considère qu'il existe une différence cliniquement significative entre deux groupes en cas de différence du score de 10 points ou plus.• On considérera qu'il y a amélioration de la qualité de vie à 1 an en cas d'amélioration significative d'au moins une dimension ciblée sans détérioration significative des autres dimensions ciblées.• On considérera qu'il y a détérioration significative de la qualité de vie à 1 an en cas de détérioration significative d'au moins une dimension ciblée. <p><u>Critères de jugement secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none">• La survie sans progression est définie par le délai entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie ou de décès quelle qu'en soit la cause.• Concernant les tumeurs solides autres que les tumeurs de la prostate, la progression est définie selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 2009 v1.1 ;• Concernant les tumeurs de la prostate, la progression est définie selon les critères de Scher 2008 (PCWG2) ;• Concernant les lymphomes, la progression est définie selon les critères de Cheson 2014.• La réponse objective (réponses complètes ou partielles) à 6 mois est définie :<ul style="list-style-type: none">○ selon les critères RECIST 2009 v1.1 pour les tumeurs solides autres que les tumeurs de la prostate ;○ selon les critères de Scher 2008 (PCWG2) pour les cancers de la prostate ;)○ selon les critères de Cheson 2014 pour les lymphomes ;• Dimensions secondaires de QdV à 1 an :<ul style="list-style-type: none">○ Les autres dimensions du QLQ C30 non prises en compte pour le co-critère principal ;
-----------------------------	---

- Le module QLQ-ELD14 (Wheelwright et al. Br J Cancer 2013)
- Le questionnaire EQ-5D 3L pour les scores d'utilité.
- Analyse du temps jusqu'à détérioration d'un score de QdV.
- Lieu de vie, habitat et entourage :
 - Le lieu de vie sera considéré de manière binaire : milieu rural / milieu urbain.
 - L'habitat sera considéré selon différentes modalités : votre domicile / domicile de la famille ou d'un proche / en résidence pour personnes âgées (RPA) / en institution (EPHAD, USLD...) / en soins de suite et de réadaptation (SSR) / en structure hospitalière (hôpital, clinique...) / autre.
 - L'entourage sera considéré de manière binaire : vit seul ou non.
- Les toxicités seront évaluées à partir de l'échelle de toxicités NCI-CTC AE v4 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).
- Les paramètres gériatriques évalués seront les suivants :
 - Dépendances fonctionnelles pour les activités de la vie courante : Echelles ADL (Katz 1963) et IADL (Lawton 1969);
 - Etat nutritionnel : questionnaire MNA (Guigoz 1994) ;
 - Fonctions supérieures : MMSE (Folstein 1975) ;
 - L'humeur : GDS15 (Sheikh 1986, Yesavage 1988).
 - Evaluation de l'équilibre et de la marche : GUAGT (Podsiadlo 1991).
 - Performances motrices : SPPB (Short Performance Physical Battery, Guralnick 1995, Freire 2012)
- La prise en charge gériatrique sera décrite à partir des interventions (fréquence et type) prescrites par le gériatre : modifications thérapeutiques, traitement de la douleur, intervention nutritionnelle, augmentation de l'activité physique, kinésithérapie, soutien psychologique, prévention de la confusion, prise en charge des troubles du sommeil, prise en charge sociale, mise en place d'un plan d'aide à domicile. Les interventions seront décrites pour chacune des consultations gériatriques (inclusion, 6 et 12 mois).
- La faisabilité de l'intervention gériatrique sera évaluée à partir du nombre d'interventions réalisées : nombre de suivis téléphoniques et de consultations gériatriques. Les interventions seront décrites à chaque temps de suivi téléphonique et chaque temps de consultations gériatriques (inclusion, 1 à 6 mois, puis 9 et 12 mois).
- Paramètres économiques
 - Estimation des coûts de la prise en charge gériatrique et de la prise en charge oncologique usuelle ;
 - Calcul des années de vie gagnées en bonne santé (pondération de la survie globale par les scores d'utilité issus du questionnaire EQ-5D) ;
 - Calcul du ratio coût-utilité différentiel exprimé en coût par année de vie gagnée en bonne santé (coût par QALY – Quality-Adjusted Life Year).

<p>Hypothèses statistiques et calcul du nombre de patients à inclure</p>	<p><u>Nombre de sujets nécessaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Essai clinique randomisé • Hypothèses statistiques pour le calcul du nombre de sujets nécessaires : <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypothèse nulle : <ul style="list-style-type: none"> - 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 : <ul style="list-style-type: none"> - n°1 [Différence significative de SG ET absence de différence significative de QdV à 1 an] OU - n°2 [Différence significative de QdV ET absence de différence significative de SG à 1 an] OU - n°3 [Différence significative de SG ET différence significative de QdV à 1 an] ○ L'erreur de première espèce (alpha) est fixée à 5% et répartie entre les deux tests d'hypothèses (Bonferonni): <ul style="list-style-type: none"> - 2% pour le test de la survie globale - 3% pour la qualité de vie (chacune des trois sous-dimensions sera testée de façon indépendante). ○ Nombre de sujets nécessaires pour le test de la survie globale : <ul style="list-style-type: none"> - Erreur de première espèce de 2% (bilatérale) - Puissance de 85% - Taux de survie attendu à 1 an <ul style="list-style-type: none"> - « Bras A : Prise en charge oncologique standard » : 50% (<i>Bourdel-Marchasson et al. Plos One 2014 : 61% et 52% pour 1ère et 2ème ligne</i>) - « Bras B : Intervention gériatrique » : 60% (<i>HR = 0.74</i>) ➔ Un total de 1096 patients (548 par groupe ; 486 évènements) sera nécessaire afin de mettre en évidence une différence significative de SG entre les 2 groupes (<i>HR = 0.74; log-rank test</i>) ○ Nombre de sujets nécessaires pour le test de la qualité de vie : <ul style="list-style-type: none"> - 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 s'avère efficace, on s'attend, pour une échelle donnée, à ce que le score moyen à 1 an dans le « Bras B : Intervention gériatrique » soit supérieur d'au moins 10 points au score moyen du bras « Bras A : Prise en charge oncologique standard ». - Déviation standard 20 points. - La comparaison de la survie globale nécessite 548 sujets par groupe. Cet effectif permettra de tester chacune des 3 échelles de qualité de vie au seuil de 1% (bilatéral) avec une puissance supérieure à 99% (t-test pour comparaison de moyennes pour 2 groupes avec variances égales). • Synthèse : 548 sujets seront donc nécessaires par groupe (minimum de 486 évènements) pour un total de 1096 sujets randomisés. • Afin d'anticiper les cas de sujets non éligibles (score de qualité de vie non disponible au baseline, etc.), nous prévoyons de randomiser environ 10% de sujets supplémentaires soit 1200 sujets. • Seuls les sujets avec un score G8 ≤ 14 seront randomisés. Nous anticipons que
---	--

	<p>80% des patients éligibles auront un score G8 ≤ 14 (Bellera et al. Ann Oncol 2012). Ainsi, il sera nécessaire de screener 1500 patients afin d'atteindre 1200 sujets à randomiser.</p> <ul style="list-style-type: none">• Cohorte parallèle : 300 patients <p><u>Analyses statistiques</u></p> <ul style="list-style-type: none">• L'analyse principale portera sur la population mITT (modified-Intent To Treat : il s'agit des sujets de la population ITT pour lesquels un score de qualité de vie est disponible à l'inclusion pour les dimensions ciblées). Une analyse de sensibilité sera conduite sur la population Per Protocol. <p><u>Survie globale à 1 an</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Pour chaque bras, la survie médiane et le taux de survie à 1 an seront calculés à partir de la méthode de Kaplan-Meier et présentés avec leurs intervalles de confiance à 98%.• Le recul médian sera calculé à partir de la méthode de Kaplan-Meier inversé• Un test de comparaison sera effectué à partir d'un test du log-rank stratifié sur les facteurs de stratification de la randomisation (test bilatéral, alpha = 2%).• La taille de l'effet (risque relatif) sera obtenue à partir d'un modèle de Cox dans lequel seront prises en compte la variable « intervention » ainsi que les facteurs de stratification. <p><u>Qualité de vie à 1 an</u></p> <ul style="list-style-type: none">• 3 dimensions sont ciblées : l'échelle fonctionnelle physique, l'échelle fonctionnelle émotionnelle et l'échelle de qualité de vie globale du QLQ-C30.• Pour chaque dimension :<ul style="list-style-type: none">○ Le score moyen sera calculé par bras de traitement avec standard déviation.○ Une différence de 10 points ou plus à 1 an sera testée entre les 2 bras de traitement pour chaque échelle (t-test ; variances égales ; alpha = 1% bilatéral, IC à 99%).○ Des analyses de variance seront réalisées avec ajustement sur les facteurs de stratification de la randomisation et prise en compte de l'intervention comme variable d'ajustement.
--	--

Schéma « Bras A - Prise en charge oncologique standard ».

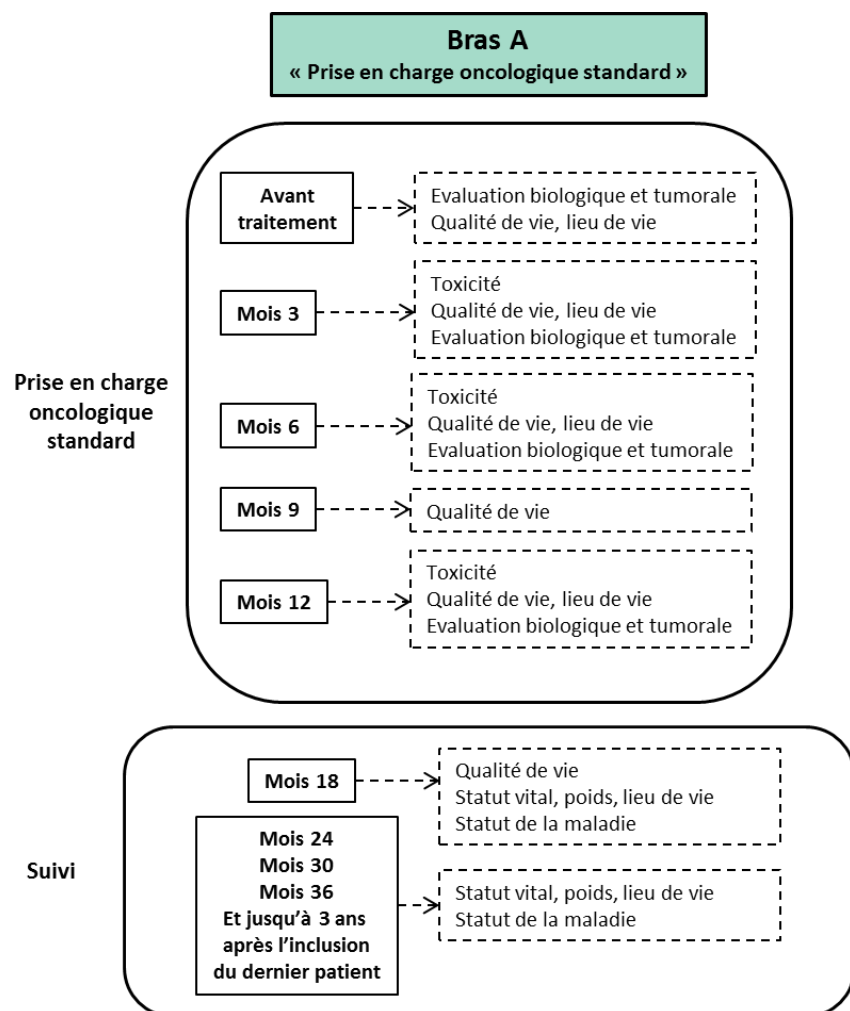


Schéma « Bras B - Intervention gériatrique ».

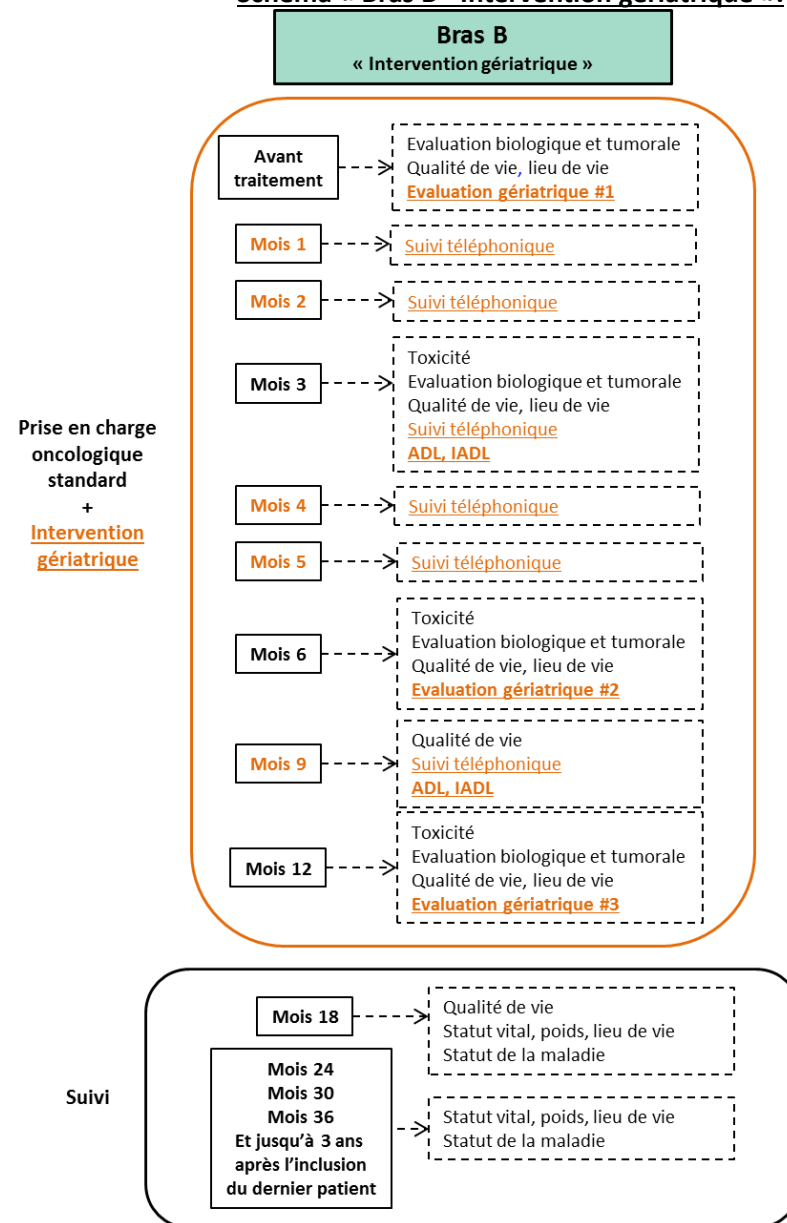


Tableau 1 : Calendrier d'évaluations des patients inclus dans le bras A « Prise en charge oncologique standard »

BRAS « PRISE EN CHARGE ONCOLOGIQUE STANDARD »	PRISE EN CHARGE ONCOLOGIQUE STANDARD					SUIVI				
	Bilan Inclusion	M 3	M 6	M 9	M 12	M 18	M 24	M 30	M 36	Tous les 6 mois jusqu'à 3 ans après l'inclusion du dernier patient
V (visite)	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10, V11...
G8 ≤ 14	X									
Signature consentement éclairé	X									
Critères d'inclusion/non-inclusion	X									
Qualité de vie (QLQ-C30/ELD14/EQ-5D 3L)	X ¹	X	X	X	X	X				
Histoire de la maladie/traitements antérieurs	X									
Comorbidités/traitements concomitants	X									
Examen clinique	X	X	X		X	<----- Statut vital ----->				
Conditions de vie (OMS)	X	X	X		X					
Taille ² , poids	X	X	X		X	<----- Poids ----->				
Lieu de vie, habitat, entourage ³	X	X	X		X	<----- Lieu de vie, habitat, entourage----->				
Bilan biologique										
Hématologie ⁴	X	X	X		X					
Créatinine et clairance (Cockcroft and Gault)	X	X	X		X					
Bilirubine totale, ASAT/SGOT, ALAT/SGPT, GGT ⁴	X	X	X		X					
Albumine sérique, CRP	X	X	X		X					
Calcium, protides totaux, TSH, Cholestérol HDL ⁴	X	X	X		X					
Etude des biomarqueurs (optionnelle)⁵	X									
Evaluation tumorale⁶	X	X	X		X					
Randomisation	X					<----- Statut de la maladie ----->				
Tolérance au traitement		X	X		X					

¹ Les scores des questions 29 et 30 du QLQ-C30 seront nécessaires pour faire la demande de randomisation.

² La taille ne sera recueillie qu'à la visite de base.

³ Lieu de vie(milieu rural/urbain), habitat (domicile/domicile de la famille/RPA/institution (EPHAD, USLD)/SSR/en structure hospitalière/autre, entourage (vit seul)....

⁴ Hémoglobine, globules rouges, globules blancs (total et différentiel), plaquettes. GGT et Cholestérol HDL à réaliser uniquement au bilan d'inclusion.

⁵ Etude des biomarqueurs (optionnelle) : avant le début du traitement : prélèvement de 4 tubes secs de 7 ml sans gel (ou 5 tubes secs avec gel) et 6 tubes EDTA de 7 ml.

⁶ Examens standards réalisés pour l'évaluation tumorale.

Tableau 2 : Calendrier d'évaluations des patients inclus dans le bras B « Intervention gériatrique »

BRAS « INTERVENTION GERIATRIQUE »	PRISE EN CHARGE ONCOLOGIQUE STANDARD									SUIVI				
	Bilan Inclusion	M 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6	M 9	M 12	M 18	M 24	M 30	M 36	Tous les 6 mois jusqu'à 3 ans après l'inclusion du dernier patient
V (visite), CT (Contact Téléphone)	V1	CT1	CT2	V2	CT3	CT4	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10, V11...
G8 ≤ 14	X													
Signature consentement éclairé	X													
Critères d'inclusion/non-inclusion	X													
Qualité de vie (QLQ-C30/ELD14/ EQ-5D 3L)	X ¹			X			X	X	X	X				
Histoire de la maladie/traitements antérieurs	X													
Comorbidités/traitements concomitants	X													
Examen clinique	X			X			X		X	<----- Statut vital ----->				
Conditions de vie (OMS)	X			X			X		X					
Taille ² , poids	X	<----- Poids ----->								<----- Poids ----->				
Lieu de vie, habitat, entourage ³	X	X	X	X	X	X	X	X	X	<----- Lieu de vie, habitat, entourage ----->				
Bilan biologique														
Hématologie ⁴	X			X			X		X					
Créatinine et clairance (Cockcroft and Gault)	X			X			X		X					
Bilirubine totale, ASAT/SGOT, ALAT/SGPT, GGT ⁴	X			X			X		X					
Albumine sérique, CRP	X			X			X		X					
Calcium, protides totaux, TSH, Cholestérol HDL ⁴	X			X			X		X					
Etude des biomarqueurs (optionnelle)⁵	X													
Evaluation tumorale⁶	X			X			X		X	<----- Statut de la maladie ----->				
Randomisation	X													
Evaluation gériatrique	X						X		X					
Evaluation par l'infirmière ⁷	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Evaluation par le gériatre	X						X		X					
Revue du dossier (infirmière + gériatre)	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Tolérance au traitement		X	X	X	X	X	X	X	X					

¹ Les scores des questions 29 et 30 du QLQ-C30 seront nécessaires pour faire la demande de randomisation.

² La taille ne sera recueillie qu'à la visite de baseline.

³ Lieu de vie (milieu rural/urbain), habitat (domicile/domicile de la famille/RPA/institution (EPHAD, USLD)/SSR/en structure hospitalière/autre, entourage (vit seul).

⁴ Hémoglobine, globules rouges, globules blancs (total et différentiel), plaquettes. GGT et Cholestérol HDL à réaliser uniquement au bilan d'inclusion.

⁵ Etude des biomarqueurs (optionnelle) : avant le début du traitement : prélèvement de 4 tubes secs de 7 ml sans gel (ou 5 tubes secs avec gel) et 6 tubes EDTA de 7 ml.

⁶ Examens standards réalisés pour l'évaluation tumorale.

⁷ L'évaluation par l'infirmière consiste à téléphoner au patient une fois par mois ou dès que nécessaire (par exemple en cas de changement de situation ou d'hospitalisation...). Au suivi à 3 mois et 9 mois, l'autonomie sera évaluée avec les questionnaires ADL et IADL réalisés téléphoniquement.

Tableau 3 : Calendrier d'évaluations des patients inclus dans la « Cohorte »

« COHORTE »	Bilan Inclusion	SUIVI Tous les ans jusqu'à 3 ans après l'inclusion du dernier patient
G8 > 14	X	
Note d'information/non-opposition	X	
Critères d'inclusion/non-inclusion	X	
Histoire de la maladie/traitements antérieurs	X	
Comorbidités/traitements concomitants	X	
Examen clinique	X	Statut vital ³
Conditions de vie (OMS)	X	
Taille ¹ , poids	X	Poids
Lieu de vie, habitat, entourage ²	X	Lieu de vie, habitat, entourage
Bilan biologique	+/- 7 jrs	
Hématologie ⁴	X	
Créatinine et clairance (Cockcroft and Gault)	X	
Bilirubine totale, ASAT/SGOT, ALAT/SGPT/GGT ⁵	X	
Albumine sérique, CRP	X	
Calcium, protides totaux, TSH, Cholestérol HDL ⁵	X	
Evaluation tumorale ⁶	X	Statut de la maladie
Inclusion	X	

¹ La taille ne sera recueillie qu'à la visite de baseline.

² Lieu de vie (milieu rural/urbain), habitat (domicile/domicile de la famille/RPA/institution (EPHAD, USLD)/SSR/en structure hospitalière/autre, entourage (vit seul).

³ Statut vital du patient : patient vivant, décédé ou perdu de vue.

⁴ Hémoglobine, globules rouges, globules blancs (total et différentiel), plaquettes. Cholestérol

⁵ GGT et Cholestérol HDL à réaliser uniquement au bilan d'inclusion.

⁶ Examens standards réalisés pour l'évaluation tumorale.