



Etude ESOGIA: quelles interprétations possibles,  
quels enseignements pour de futurs essais?

Romain CORRE  
Service de Pneumologie

# L'enjeu d'ESOGIA:

A quoi vaut-il mieux se fier pour débiter un traitement?

$\mathbb{R}^E$ , we have

$$\begin{aligned} \text{amax}_t(\vec{x}) &= \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j} \left( t \ln \left( \sum_{e \in E} \exp \left( \frac{x_e}{t} \right) \right) \right) \\ &= \frac{\partial}{\partial j} \left[ \frac{\exp \left( \frac{x_i}{t} \right) - \exp \left( -\frac{x_i}{t} \right)}{\sum_{e \in E} \exp \left( \frac{x_e}{t} \right) + \exp \left( -\frac{x_i}{t} \right)} \right] \\ &= \frac{1}{t} \frac{(\vec{1}^T \vec{c}) \mathbb{1}_{i=j}(\vec{c}_i) - \vec{s}_i \vec{s}_j}{(\vec{1}^T \vec{c})^2}. \end{aligned}$$

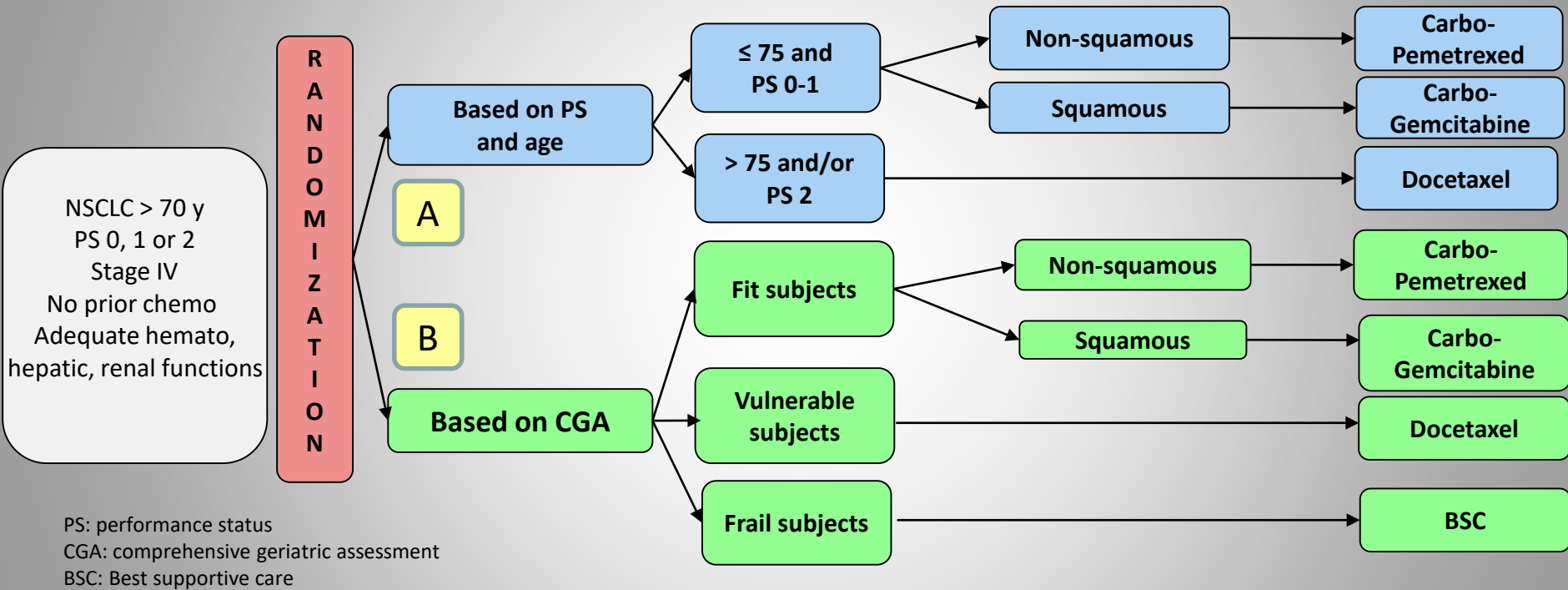


L'œil du maquignon?

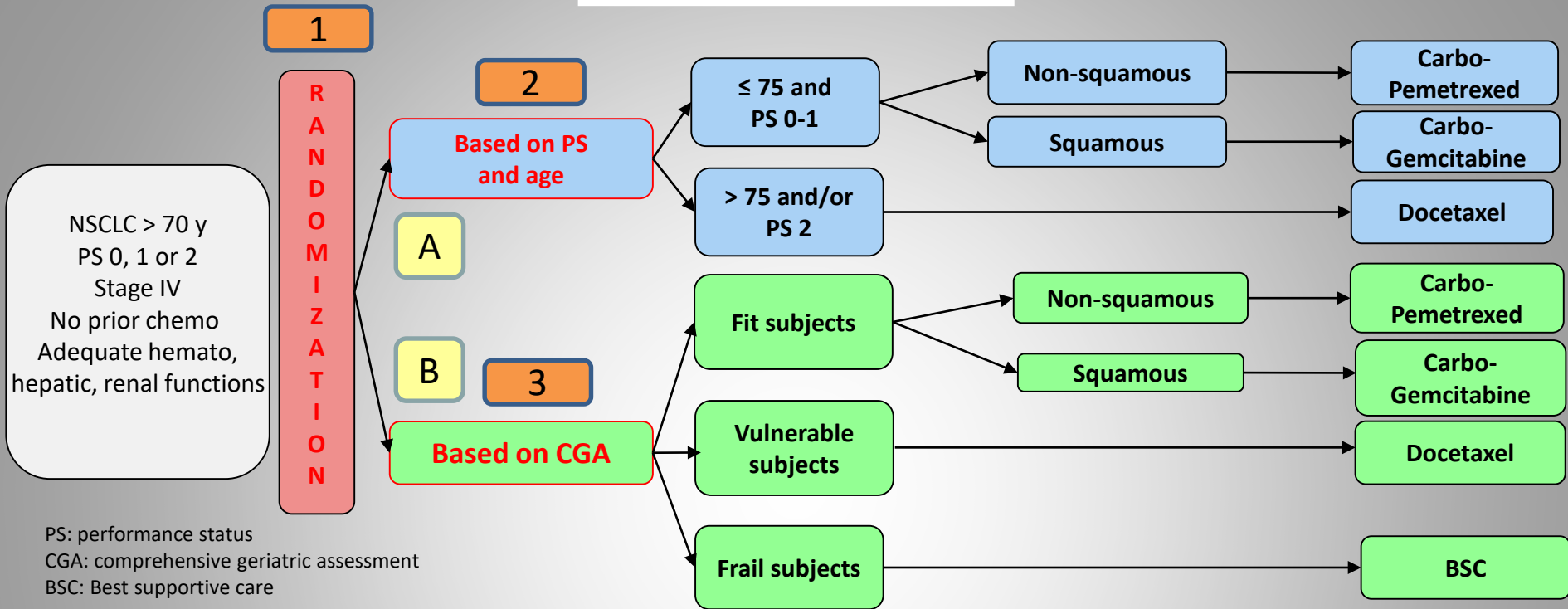


ou un algorithme issu de l'EGS?

# Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study



# STUDY DESIGN



1- **Originalité**: premier essai à évaluer prospectivement l'impact d'un algorithme d'attribution de traitement basé sur des éléments de l'EGS.

2- **Bras standard** : conforme aux recommandations de l'ESMO de 2010, mais plus à celles de 2012

- Alternative possible: un bras dans lequel les traitements auraient été attribués par les cliniciens conformément à leur pratique courante. Aurait pu réduire des biais de participation et de non participation. Mais biais de suivi+++

3- **Bras Experimental** : définitions des sujets « fit, vulnérable and frail »

### 3-DEFINITIONS DES PATIENTS INDEPENDANTS, VULNERABLES ET FRAGILES

Inspirées des critères de Balducci

Geriatric Parameters	Fit: All Criteria	Vulnerable: One of the Bold Criteria	Frail: One of the Bold Criteria
PS	0 or 1	2	0-2
ADL (0-6)	6	6	≤ 5
IADL (0-4)	0	1	≥ 2
Schultz-Larsen MMSE (0-11)	≥ 9		
Folstein MMSE (0-30)		> 23	≤ 23
Geriatric syndrome	No	No	Yes
Charlson comorbidity index	0-1	2-3	≥ 4 (≥ 3 if > 80 years)
GDS5 (0-5)	0-1	2-3	4-5

EGS: non systématiquement conduites par des gériatres mais le plus souvent par les cliniciens.

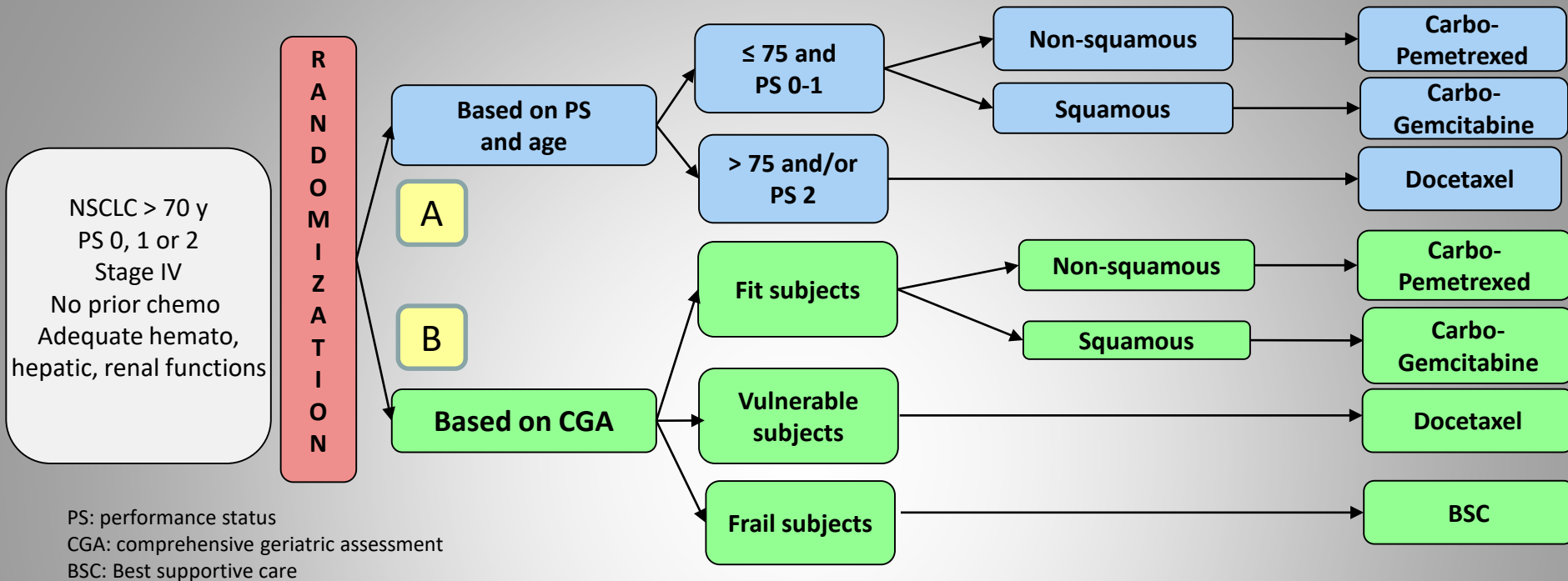
Echelles et cut-offs utilisés discutables

Manquent a posteriori:

- les paramètres nutritionnels (Kanesvaran, JCO 2011)
- la sévérité des comorbidités

NB: Definition of geriatric syndrome: repeated falls, fecal and/or continence and irreversible urinary incontinence

# STUDY DESIGN



**Critère de jugement principal:** Treatment failure-free survival (TFFS) documented progression, death of any cause, exit for toxicity considered unacceptable, or withdrawal of consent

- critère combiné
- prend en considération les toxicités et pas uniquement l'efficacité des traitements

**Secondary endpoints:** OS, ORR, toxicities, QoL (LCSS, EQ-5D)

**Planned sample size:** 490 patients for an expected hazard ratio of 1.30, a power of 80%, a two-sided overall type 1 error of 5%, assuming 5% of dropout patients.



# ESOGIA: CHARACTERISTICS OF PATIENTS AT BASELINE

N=494 patients

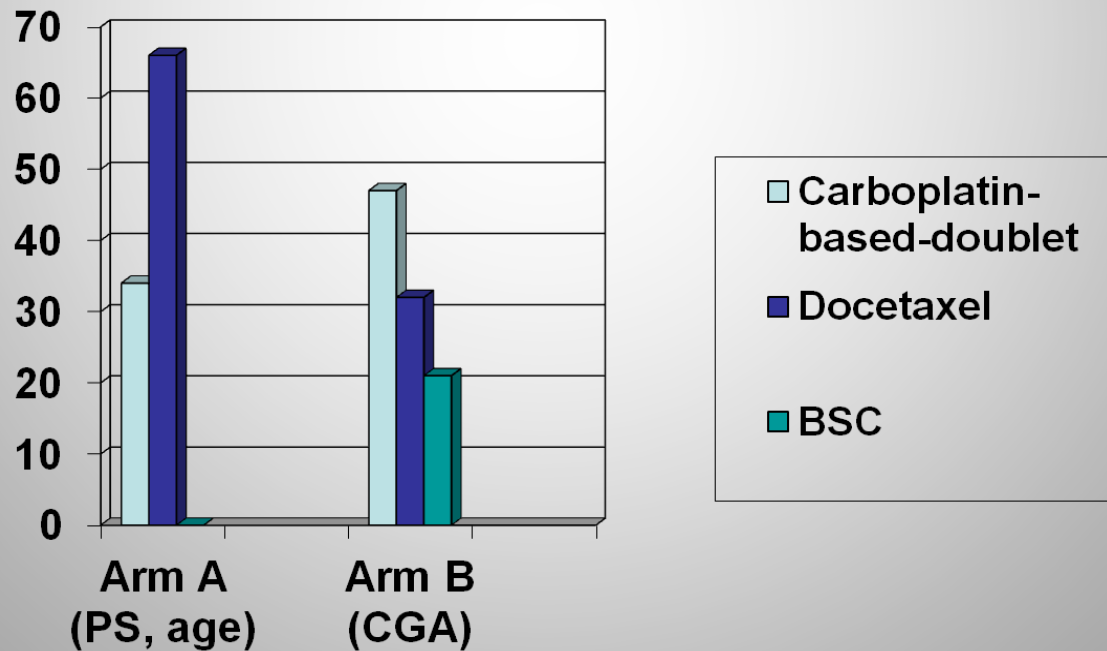
**Table 2.** Baseline Patient Characteristics

Characteristic	Standard Arm (n = 251)	CGA Arm (n = 243)
Age, years		
Median	76	77
Range	70-91	70-87
Men, %	74.5	74.1
Histology, %		
Squamous	27.1	28.8
Nonsquamous	72.9	71.2
Never-smokers, %	20.8	19.6
BMI < 20 kg/m <sup>2</sup> , %	16.3	13.2
Performance status, %		
0-1	80.9	81.5
2	19.1	18.5
ADL score = 6, %	82.1	89.3
IADL score, %		
0	71.7	71.2
1	16.3	20.2
≥ 2	12.0	8.6
Folstein MMSE > 23, %	83.7	85.6
No geriatric syndrome, %	90	91.4
Charlson comorbidity index		
0-1	76.5	75.7
≥ 2	23.5	24.3
GDS5		
0-1	85.7	83.5
2-3	12.7	12.0
4-5	1.6	4.5

# Distribution des traitements par bras

**Table 3.** Treatments and Outcomes

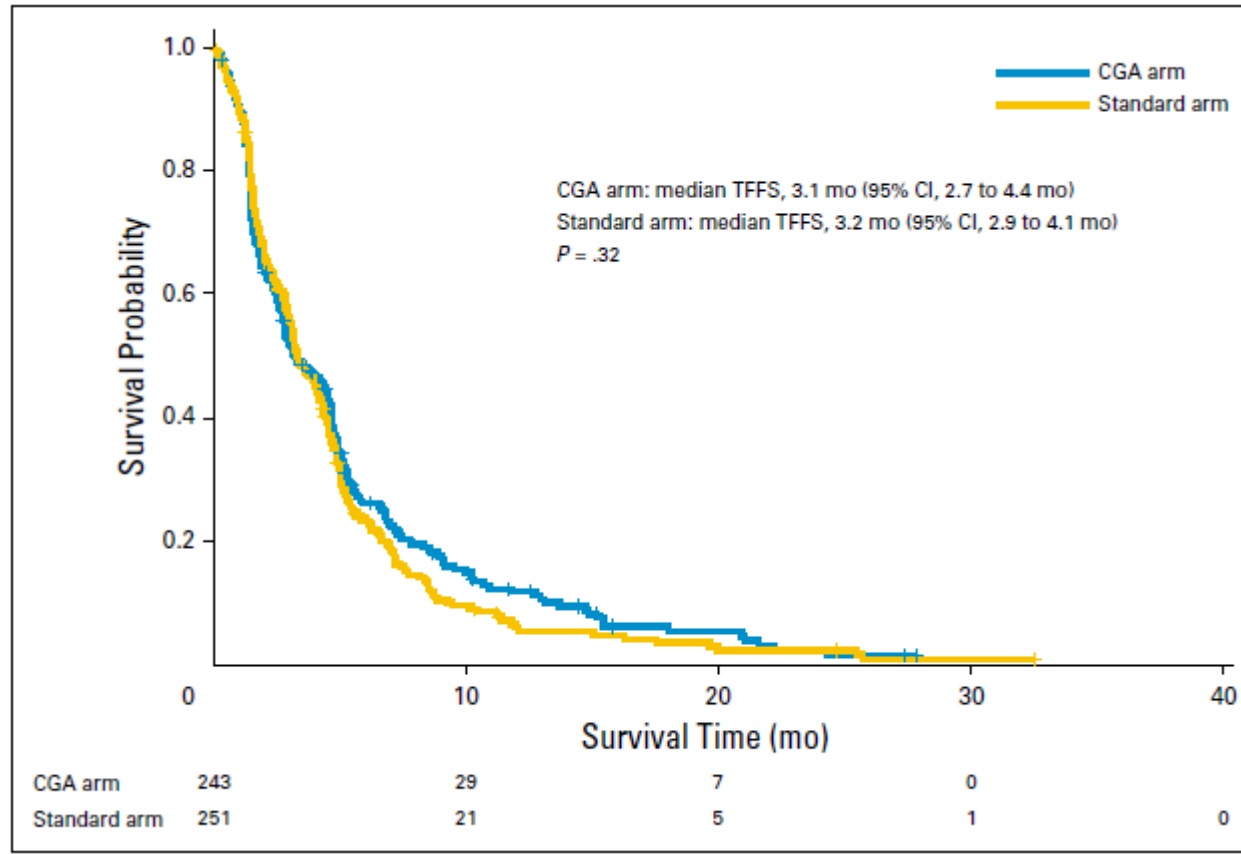
Treatment and Outcome	Standard Arm (n = 251)	CGA Arm (n = 243)	<i>P</i> (Log-Rank Test)
Treatment allocation, No. (%)			< .001
Monotherapy	163 (64.9)	76 (31.3)	
Doublet	88 (35.1)	111 (45.7)	
BSC		56 (23.0)	





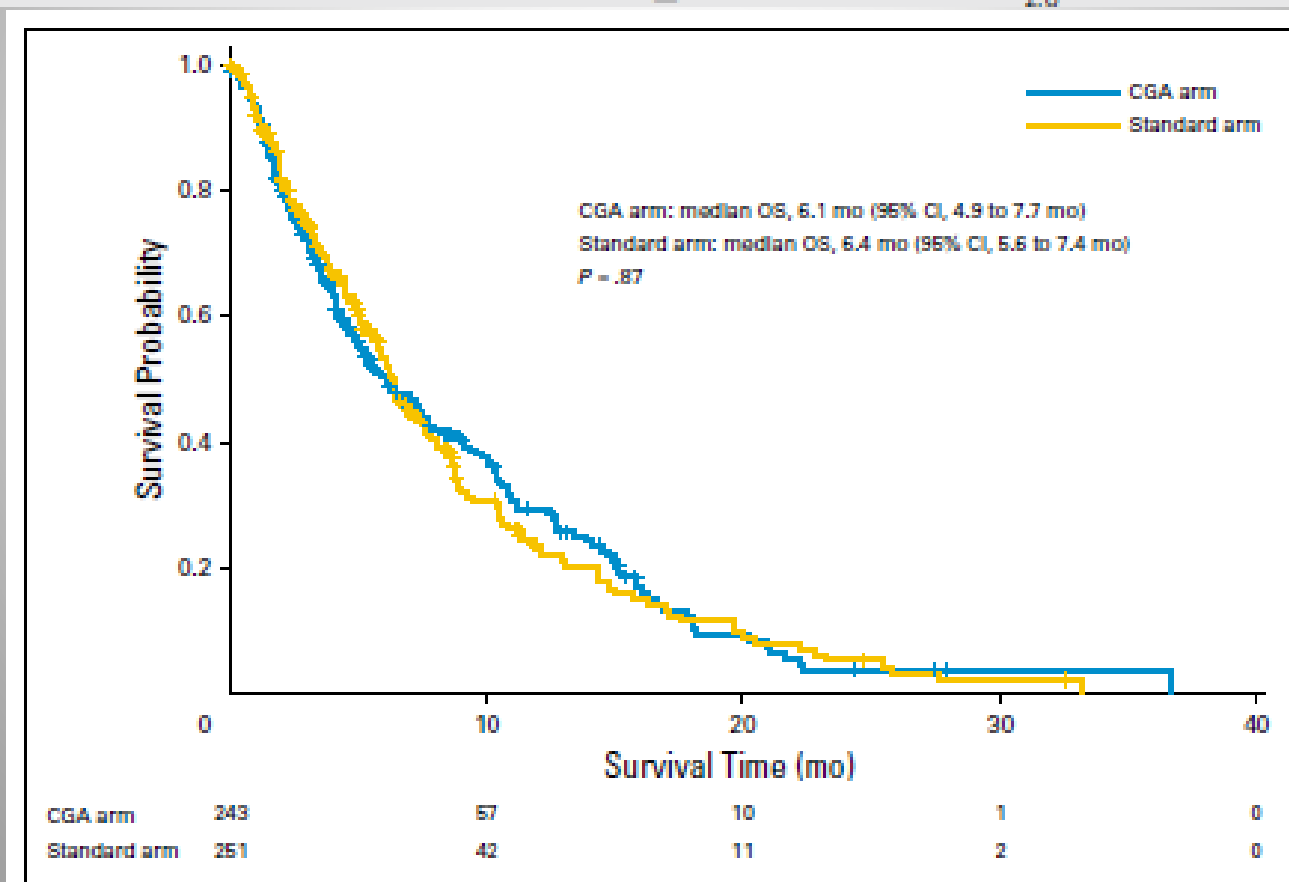
# CRITERE PRINCIPAL: RESULTATS TFFS

Treatment and Outcome	Standard Arm (n = 251)	CGA Arm (n = 243)	P (Log-Rank Test)
Treatment allocation, No. (%)			< .001
Monotherapy	163 (64.9)	76 (31.3)	
Doublet	88 (35.1)	111 (45.7)	
BSC		56 (23.0)	



# SURVIE GLOBALE

Treatment and Outcome	Standard Arm (n = 251)	CGA Arm (n = 243)	P (Log-Rank Test)
Median OS, months			.87
All	6.4	6.1	
Doublet	8.6	10.0	
Monotherapy	5.7	4.9	
BSC	—	2.8	



# ESOGIA: TOXICITES

**Table 4.** Grade 3 or 4 Toxicities

Toxicity	% of Patients		<i>P</i>
	Standard Arm (n = 251)	CGA Arm (n = 243)	
All grades	93.4	85.6	.01
Grade 3-4	71.3	67.9	.41

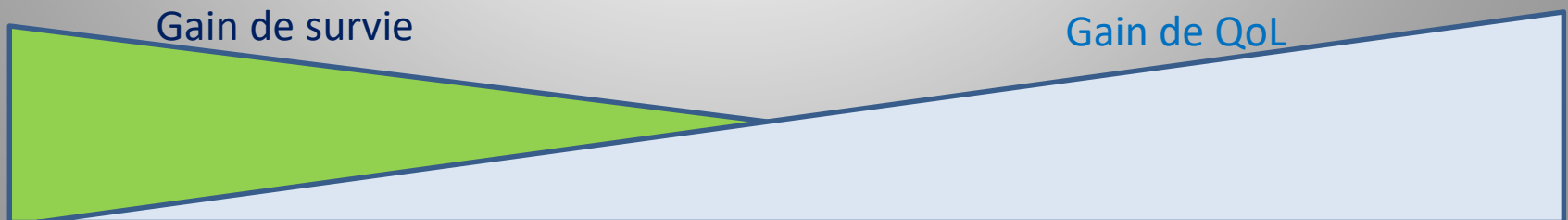
**Table 3.** Treatments and Outcomes

Treatment and Outcome	Standard Arm (n = 251)	CGA Arm (n = 243)	<i>P</i> (Log-Rank Test)
Reasons for treatments failures, No. (%)			
Missing data	14	15	
Progression	156 (65.8)	158 (69.3)	.42
Toxicity	28 (11.8)	11 (4.8)	.01
Toxicity except for BSC in the CGA arm	28 (11.8)	11 (6.3)	.06
Withdrawal of consent	9 (3.8)	7 (3.1)	.67
Death	31 (13.1)	32 (14.0)	.76
Other	13 (5.5)	20 (8.8)	.17
Mean life expectancy adjusted on QoL, months	4.3	4.4	.51

# RESULTATS DANS LE BRAS EGS

	Bras EGS n=232			
	Carbo-Pem N=84 (36%)	Carbo-Gem N=25 (11%)	Doc N=73 (32%)	BSC N=50 (21%)
mTFFS (mois)	4.9	4.8	2.7	1.3
mOS (mois)	10.2	8.4	4.9	2.9

	ESOGIA Doublet carbo N=109	IFCT 05-01 Carbo-Paclitaxel N=225	ESOGIA Docetaxel N=73	ELVIS Vinorelbine N=74	IFCT 05-01 Gemcitabine ou Navitoclax N=226	ESOGIA Bras MSS N=50	ELVIS Bras MSS N=75
mOS mois	9,93	10,3	4.9	6.5	6.1	2.9	4,9



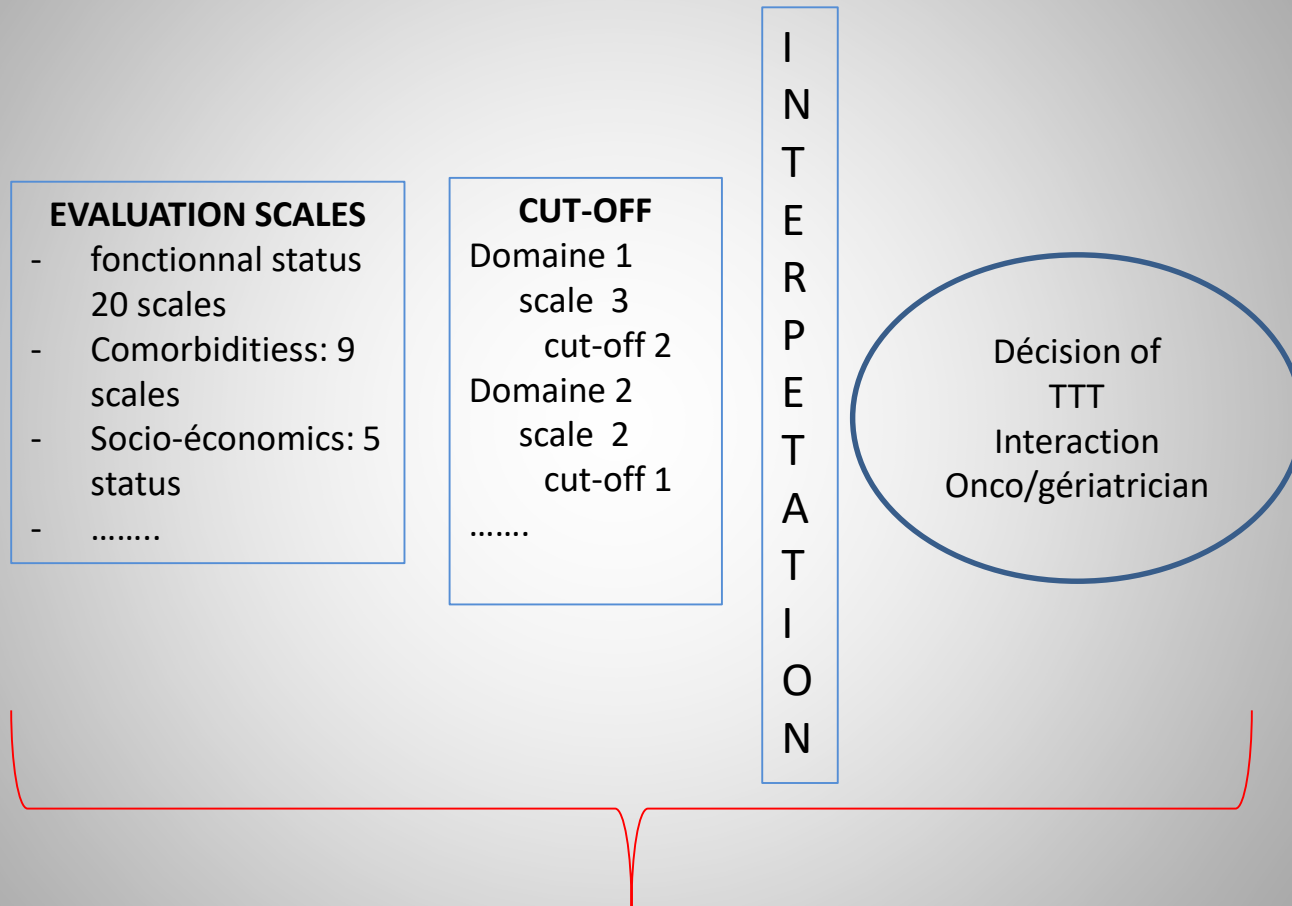
# MULTIVARIATE ANALYSIS OF TFFS (COX MODEL)

n=473

Stepwise variable selection procedure, entry level=0.20, stay level=0.05

VARIABLES	HR [IC95%]	p
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
[20-25]	1	
≤20	2.63 [1.64 ; 4.21]	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Smoking status</b>		
No smoking	1	<b>0.0002</b>
Former smoker	2.69 [1.56 ; 4.64]	
Current smoker	2.27 [1.50 ; 3.44]	
<b>Number of cycles of chemo</b>		
≤3	1	
4	0.21 [0.15 ; 0.29]	<b>&lt;0.0001</b>
<b>ADL score</b>		
6	1	
≤5	2.13 [1.12 ; 4.05]	<b>0.0207</b>
<b>Charlson index</b>		
0	1	
1	0.92 [0.65 ; 1.31]	
≥2	1.71 [1.12 ; 2.62]	<b>0.0026</b>

ESOGIA évalue la capacité d'une EGS à aider à la décision et au choix thérapeutique



Algorithme d'ESOGIA  
= 1 combinaison parmi d'autres possibles



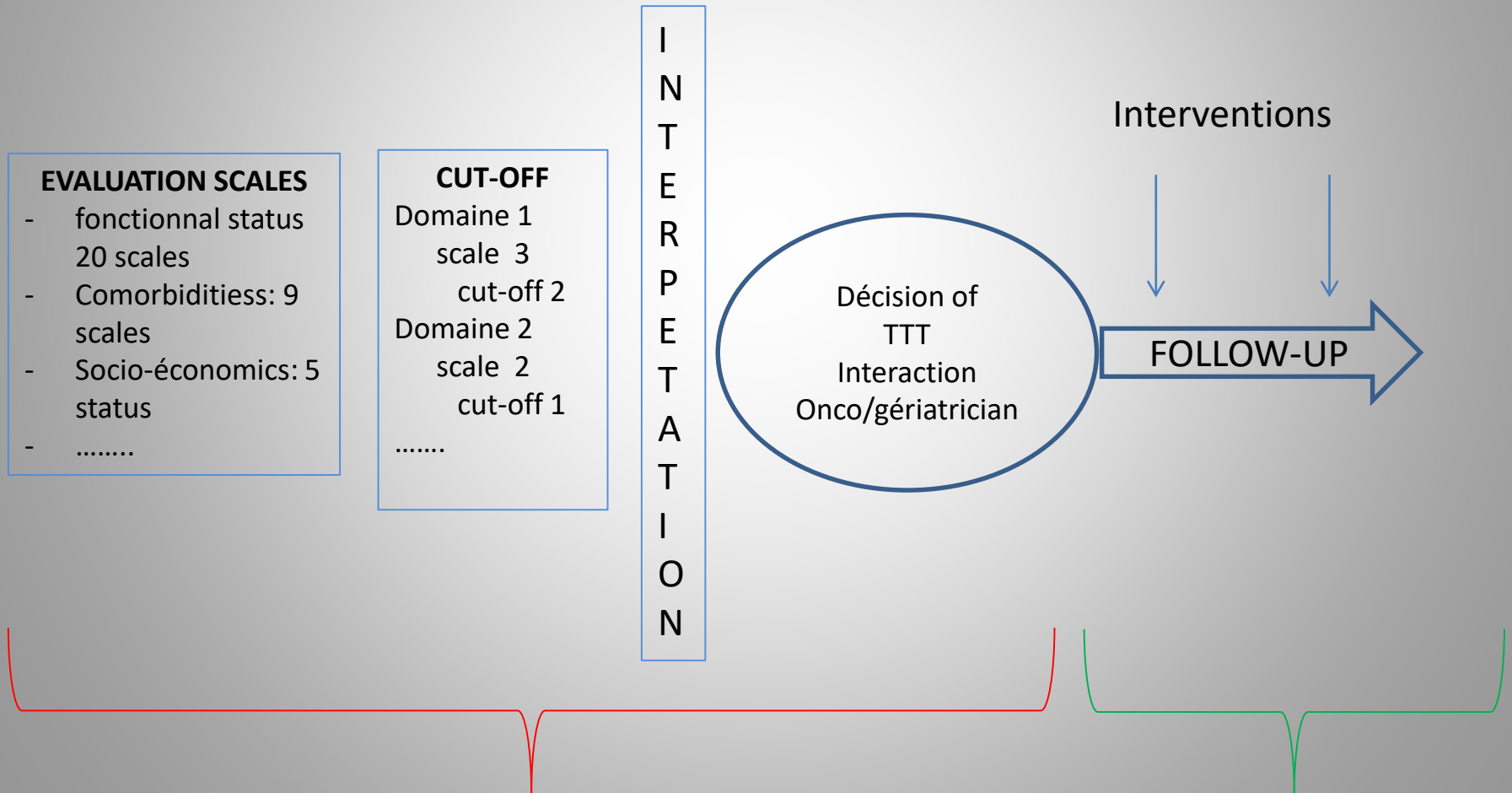
# CHAQUE DOMAINE PEUT ETRE EXPLORÉ PAR DES ECHELLES VARIEES

**Table 1. Domains and Instruments Used in GA\***

Domain	Tool
Demographic data and social status	Questions on living situation, marital status, educational level, safety of environment, financial resources <sup>15,18</sup> MOS Social Activity Survey <sup>19,21</sup> Caregiver burden <sup>22</sup> MOS Social Support Survey (Emotional/Information and Tangible Subcales) <sup>19,21</sup> Summary of some criteria (eg, availability of family support, appropriateness of social environment) <sup>16,17,23,24</sup>
Comorbidity	Charlson comorbidity index <sup>14,21,24,25,26,27</sup> CIRS <sup>28,29</sup> CIRS-G <sup>14,17,29,31</sup> NYHA <sup>21</sup> No. of comorbid conditions <sup>21</sup> Simplified comorbidity score <sup>24</sup> Summary of comorbidities <sup>25</sup> Hematoepoietic cell transplantation comorbidity index <sup>22</sup> Physical Health Section (subscale of OATG) <sup>19,30</sup>
Functional status	ADLx (Katz index) <sup>14,17,20,24,26,30,32</sup> IADLx (Lawton scale) <sup>14,17,20,24,26,27,31,33</sup> PS index <sup>27</sup> Bethel index (any version) <sup>24,26</sup> Lawton-Brody IADL Scale <sup>24</sup> Nottingham Extended ADL Scale <sup>26</sup> ADLx (subscale of MOS Physical Health) <sup>19,21</sup> IADLx (subscale of OATG) <sup>19,21</sup> Pepper assessment tool for disability <sup>22</sup> Visual and/or hearing impairment, regardless of use of glasses or hearing aids <sup>17,22,23</sup> MOS Physical Health (any version) <sup>19,18</sup> Mobility problem (requiring help or use of walking aid) <sup>22</sup> Timed Get Up and Go <sup>14,15,20,26,27,32</sup> Hand grip strength <sup>22</sup> Short Physical Performance Battery <sup>22</sup> One-leg standing balance test <sup>16,27</sup> Walking problems, gait assessment, and gait speed <sup>16,17,23</sup> ECOG PS <sup>23,24,26</sup> Kernofsky self-reported performance rating scale <sup>19,21</sup> Kernofsky health care professional-rated performance rating scale <sup>19,21</sup>
Cognition	Mini Mental State Examination (any version) <sup>14,17,23,26,30,31,33,34</sup> Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (any version) <sup>27,24</sup> Modified Mini Mental State Examination <sup>22</sup> Clock-drawing test <sup>23,26</sup> Blessed Orientation-Memory-Concentration Test <sup>19,20</sup>
Depression	Geriatric Depression Scale (any version) <sup>14,17,20,29,31,33</sup> Center for Epidemiologic Studies Depression Scale <sup>22</sup> Hospital Anxiety and Depression Scale <sup>19,20</sup> Mental health index <sup>20</sup> Presence of depression (ie, geriatric syndrome) <sup>20</sup> Distress thermometer <sup>22</sup>
Nutrition	Body-mass index (weight and height) <sup>14,21,26</sup> Weight loss (unintentional loss in 3 or 6 months) <sup>14,17,19,21,23,24</sup> Mini Nutritional Assessment (any version) <sup>14,14,24,27,28,32,34</sup> Short Nutritional Assessment Questionnaire <sup>22</sup> DETERMINE Nutritional Index <sup>20</sup>
Fatigue	MOS-F <sup>14</sup>
Polyparmacy	Beers criteria <sup>24,4</sup> STOPP and START criteria <sup>24,4</sup>
Geriatric syndromes†	Dementia <sup>24,26,29,30</sup> Delirium <sup>24,26,29,30</sup> Incontinence (fecal and/or urinary) <sup>14,17,20,24,26,29,30</sup> Osteoporosis or spontaneous fractures <sup>27,24,26,29,30</sup> Neglect or abuse <sup>24,26,29,30</sup> Failure to thrive <sup>24,29</sup>

(continued on following page)

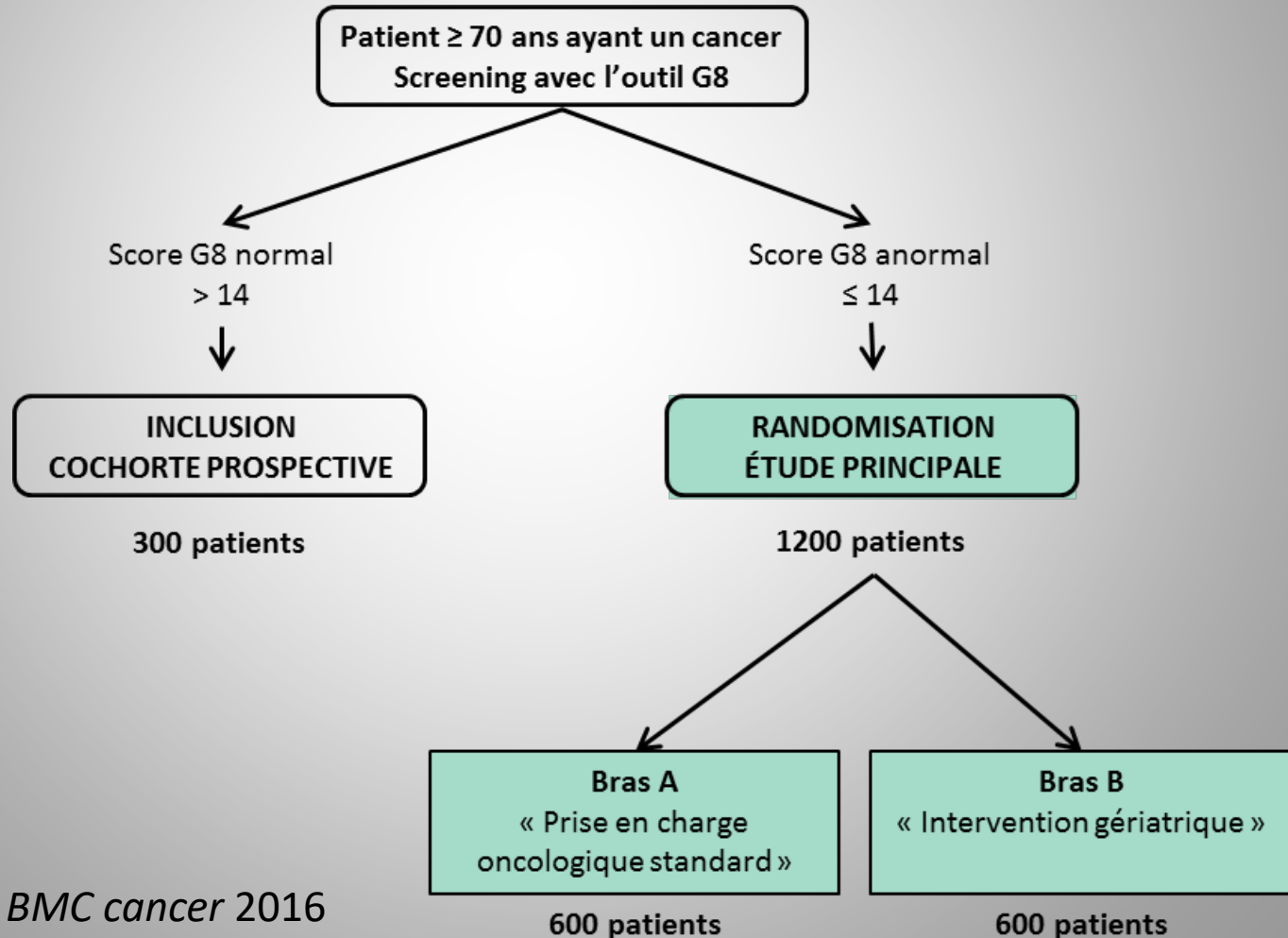
# L'ONCOGERIATRIE C'EST AUSSI UN SUIVI DES PATIENTS ET DES MESURES DE CORRECTION DES FRAGILITES CONSTATEES



# ETUDE 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** :

**co-critère de jugement** associant survie globale et qualité de vie



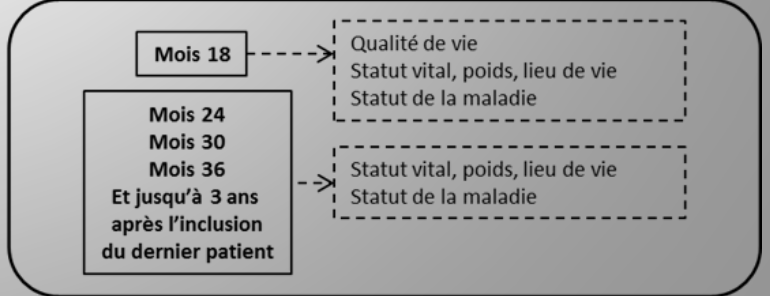
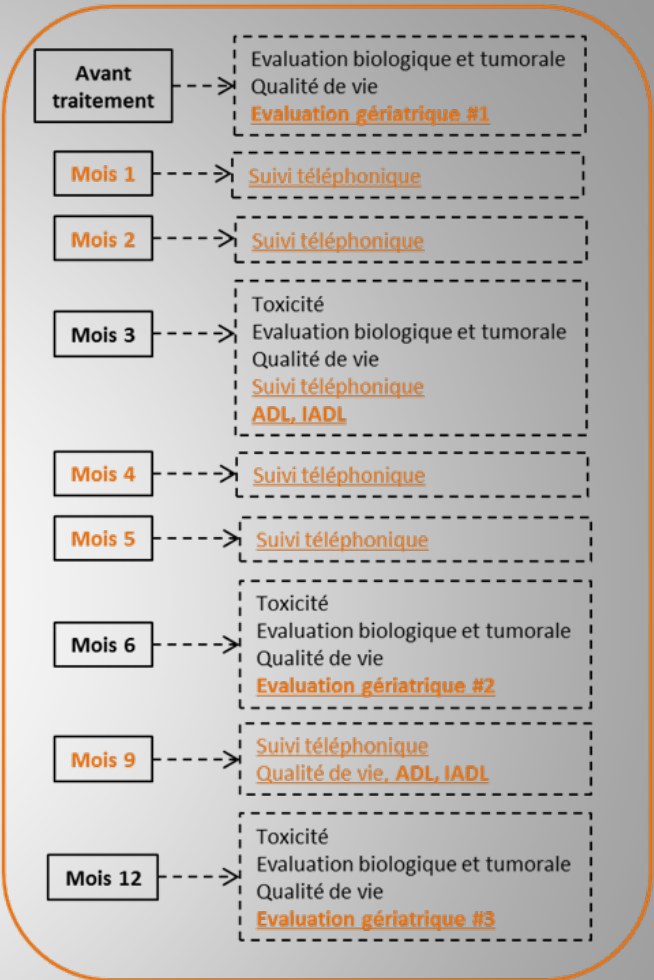
# PREPARE: Un suivi interventionnel rapproché

## Intervention gériatrique

- Révision des traitements
- Equilibration de pathologies chroniques
- Traitement de la douleur
- Intervention nutritionnelle
- Activité physique
- Kinésithérapie
- Soutien psychologique
- Traitement troubles du sommeil
- Prévention de la confusion

Prise en charge  
oncologique  
standard  
+  
Intervention  
gériatrique

### Bras B « Intervention gériatrique »



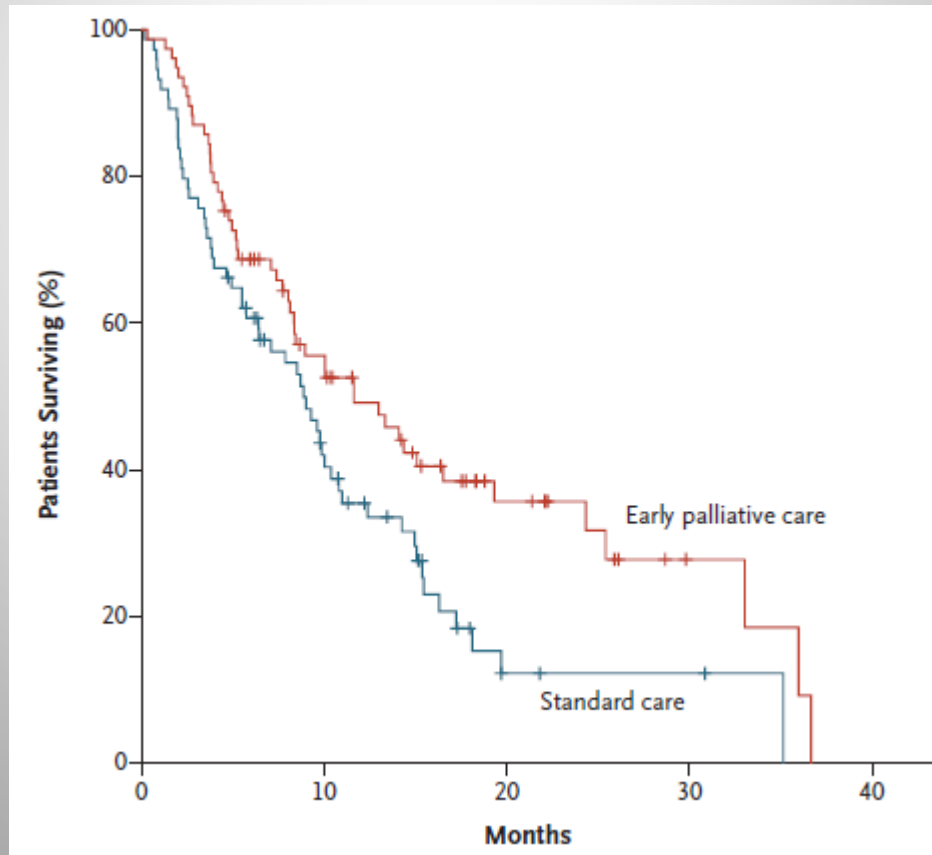
# Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer

Jennifer S. Temel, M.D., Joseph A. Greer, Ph.D., Alona Muzikansky, M.A.,

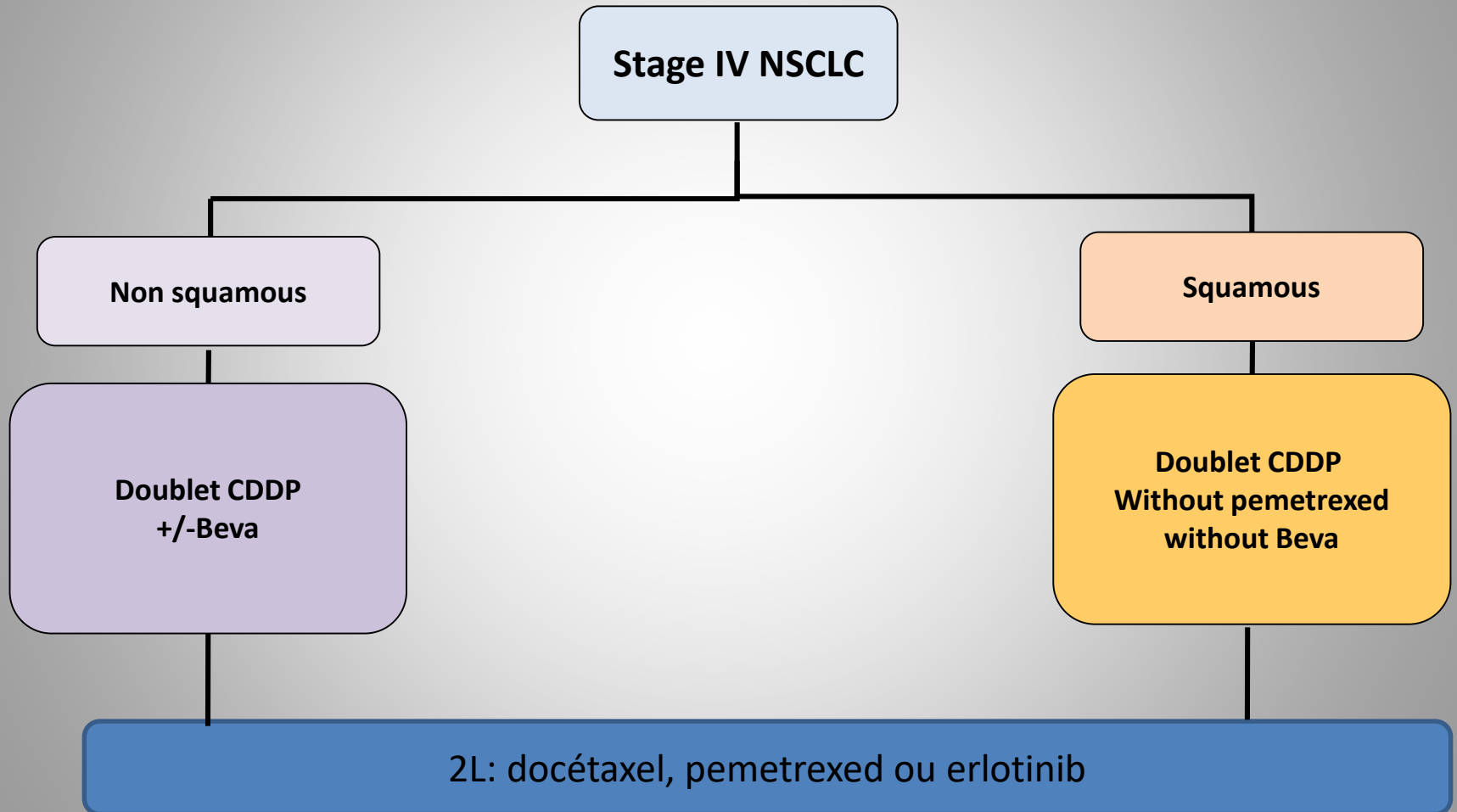
N=151, randomisation entre soins standards + soins palliatifs précoces et soins standards seuls.

Soins palliatifs précoces: rencontres dans les 3 sem puis au min mensuelles avec un clinicien et des infirmières praticiennes. Attention particulière accordée aux symptômes physiques et psycho-sociaux avec mesures correctrices.

Age médian: 65 ans

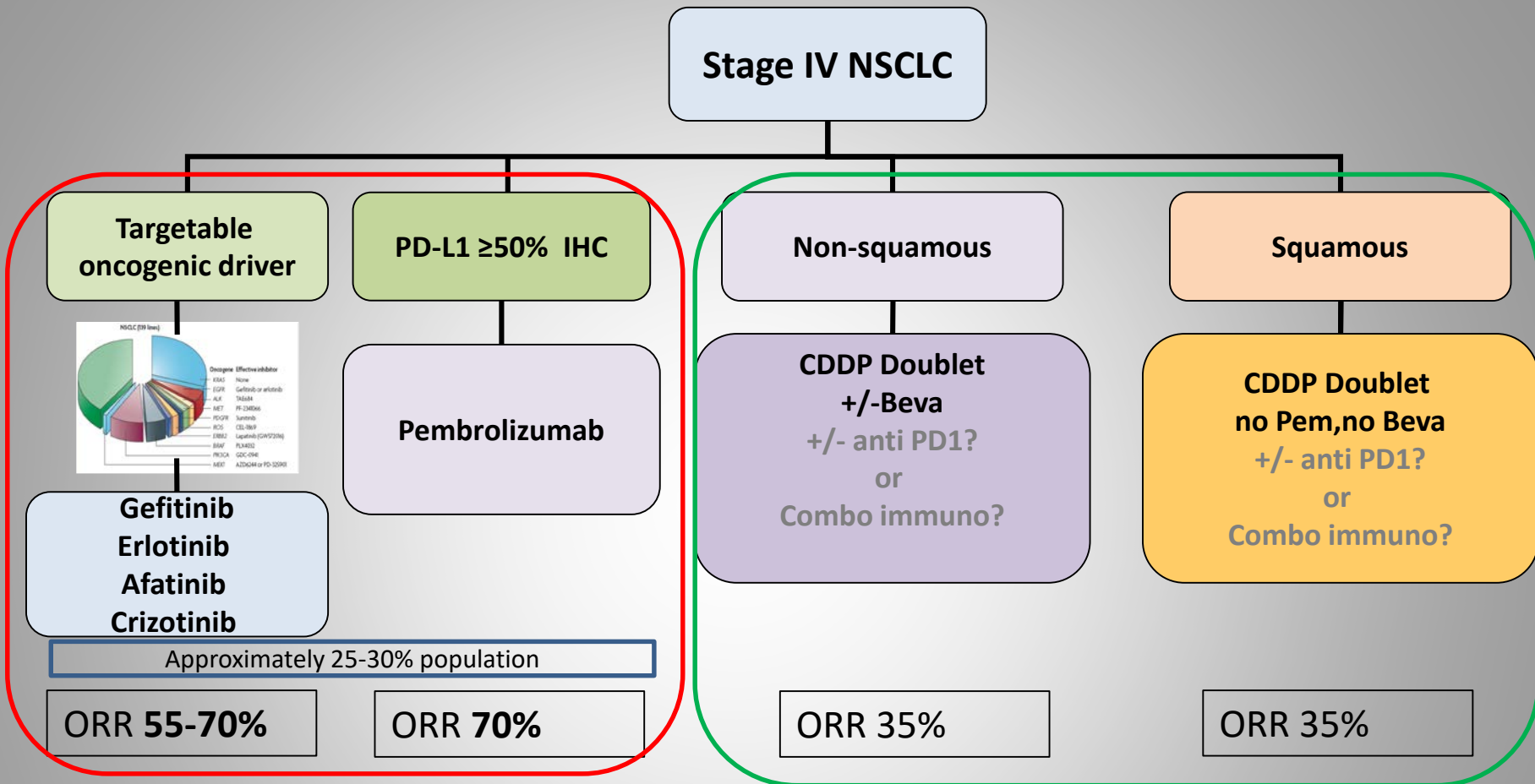


# Quelle est la population concernée? Stratégies thérapeutiques jusqu'en 2005





# 1L therapeutic strategies at the end of 2017



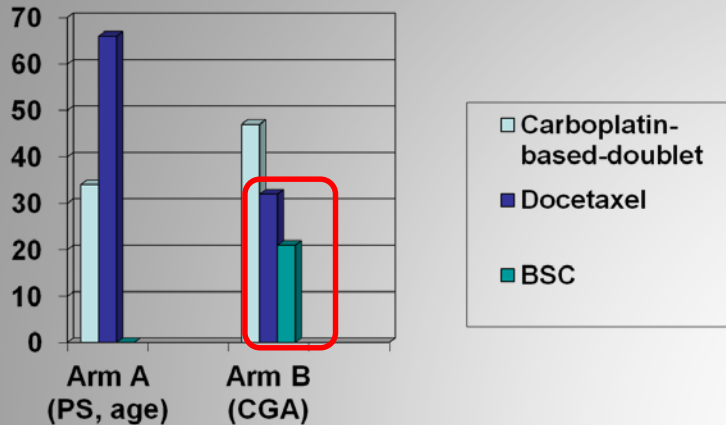
Kudoh, *JCO* 2007 – Reck, *NEJM* 2016

## Potential impact of CGA on

- Decision making:	low	Low? Immunesence?	++	++
- Tailored interventions :	+++	+++	+++	+++

# LE CHALLENGE DES SUJETS VULNERABLES ET FRAGILES (UNFIT)

## 1- Une majorité des patients, des survies médiocres



	CGA arm n=232		
	Carbo based-doublet N=109 (47%)	Doc N=73 (32%)	BSC N=50 (21%)
mTFFS (months)	4.8	2.7	1.3
mOS (months)	10.0	4.9	2.9

2- La nécessité d'un consensus sur la définition de la fragilité (outils, cut-offs).

Le rôle des sociétés savantes (ASCO, SIOG, ESMO, SoFOG).

Les paramètres gériatriques doivent être intégrés dans les critères d'inclusion

3- La population idéale pour l'utilisation de critères composites ou de critères conjoints

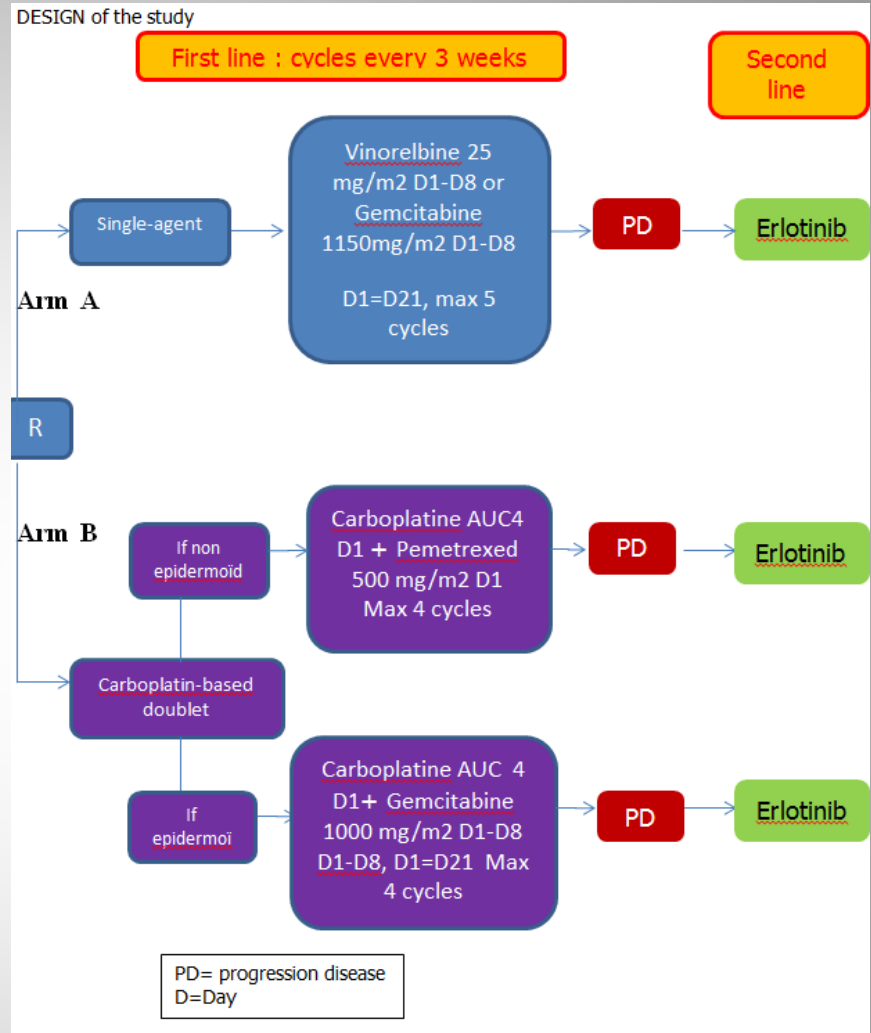
4- Une place pour des doses réduites de chimiothérapie?

5- Avec quelles sources de financements?

# Suite d'ESOGIA

-Patient considered as unfit according to the screening test of frailty what means:

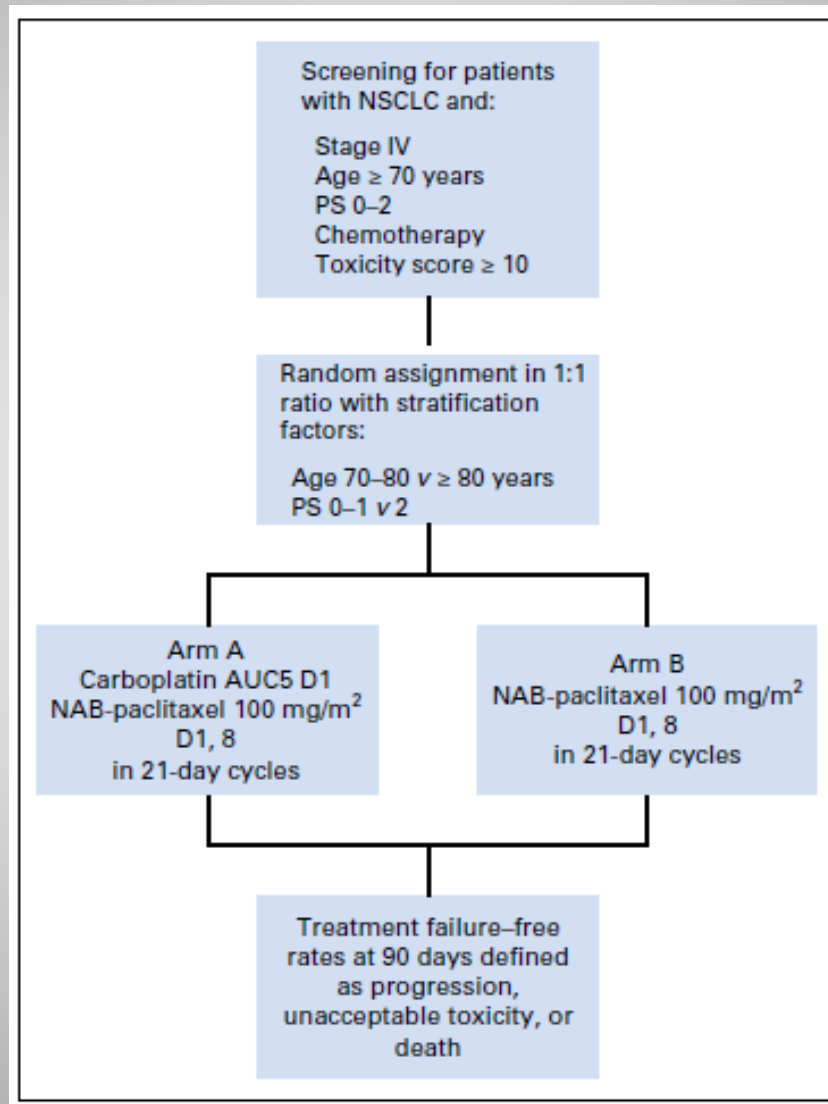
- Oncodage G8 test positive ( $\leq 14/17$ ) and at least one positive of the following geriatric test
- Social Evaluation  $> 0$
- motricity and balance : one-leg-balance test  $< 5$  sec and/or at least one fall during the 3 previous month
- Folstein MMSE :  $\leq 23$
- nutrition : Albumin  $< 35$  g/l and/or loss of weight ( $\geq 5\%$  during the previous month)
- Charlson index :  $\geq 2$  (lung cancer excluded) when  $\geq 80$  years old  
 $\geq 3$  (lung cancer excluded) when  $70 \leq < 80$  years old



## 2 critères principaux conjoints

- 1- Overall survival (all cause of deaths) (OS)
- 2- Health related Quality of life (QLQC30) with three dimensions : global, dyspnea and fatigue

# Et aux Etats-Unis OLGA study...



# CONCLUSION (1)

- ESOGIA: première étude à évaluer prospectivement l'impact d'un algorithme décisionnel basé sur des paramètres issus de l'EGA.
- Pas d'amélioration des paramètres de survie dans la bras EGA.
- **Des points encourageants** dans le bras EGA:
  - Une réduction du taux de toxicité de tous grades.
  - Une réduction du taux d'échecs de traitement pour toxicité
  - Permet l'identification d'un sous groupe de patients fragiles ayant un très mauvais pronostic spontané.
  - Minimisation des sur-traitements et sous-traitements sans impact négatif sur la survie
- La prise en charge dans le bras EGA ne comportait pas une stratégie prédéfinie d'interventions gériatriques adaptées aux fragilités identifiées.

## CONCLUSION (2)

- Près d'un quart des CBNPC métastatiques présentent un marqueur biologique conférant une forte sensibilité à un traitement spécifique: l'impact de l'EGA dans la décision thérapeutique pour cette population reste à préciser.
- Un gros travail reste à mener sur l'identification des sujets âgés les plus à même de bénéficier d'une immunothérapie
- Pour les  $\frac{3}{4}$  restant, l'enjeu prédominant concerne la prise en charge des patients dits fragiles. Nécessité d'une part d'une définition consensuelle de la fragilité et de sa mesure opérationnelle d'autre part.
- L'intégration des paramètres de l'EGA dans les critères d'inclusion paraît désormais indispensable
- Les critères de jugement combinés ou conjoints ont toute leur place dans cette population de patients fragiles.