

Efficacité et tolérance de l'Immunothérapie chez le sujet âgé. Exemple du NIVOLUMAB dans le traitement des Cancers bronchiques non à petites cellules.

Emanuel NICOLAS
Dr. Frédérique ROUSSEAU
Dr. Renaud SABATIER

Centre régional de lutte contre le cancer Provence-Alpes-Côte d'Azur



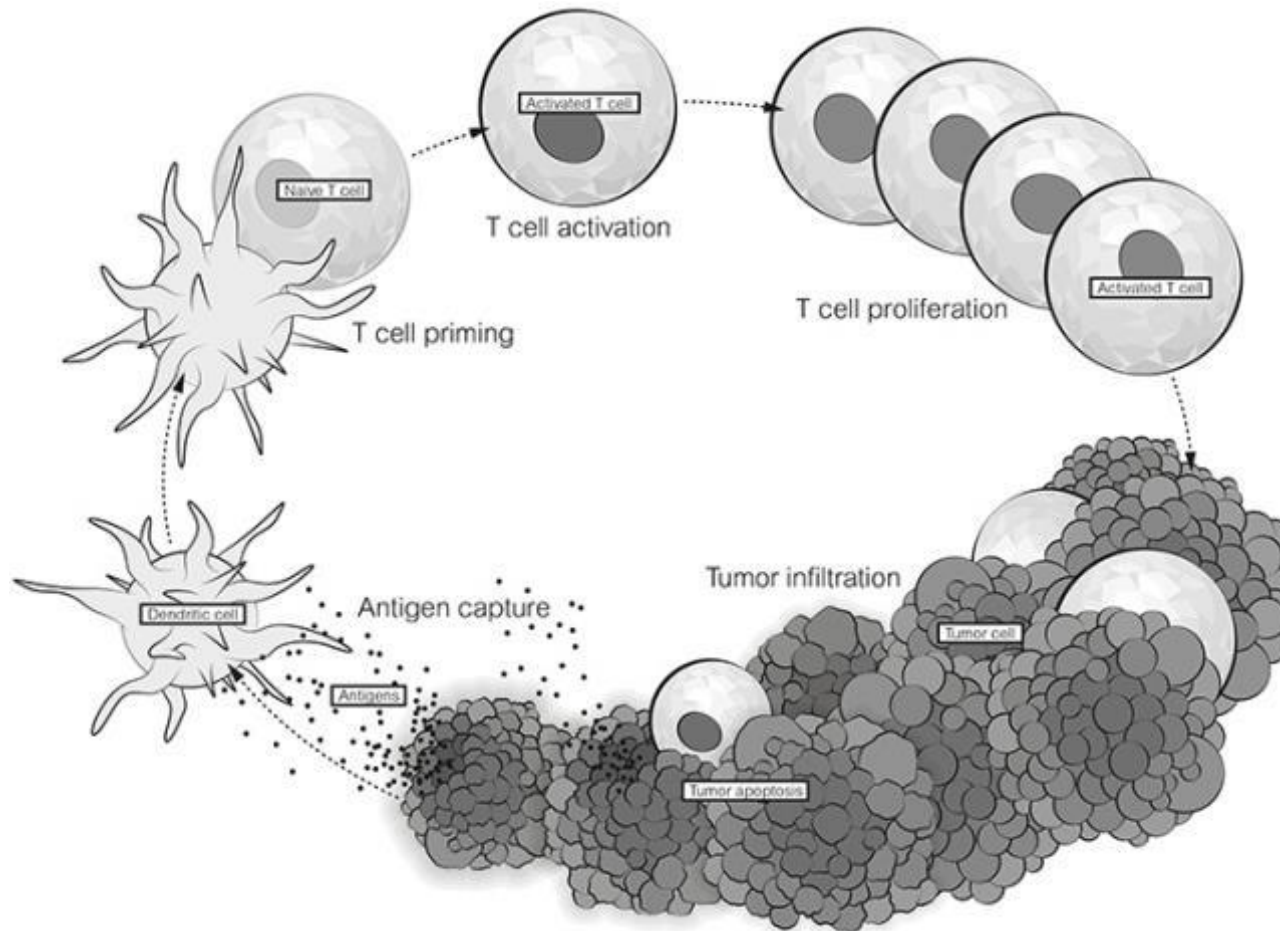
Plan

- 1/ Généralités
- 2/ Etudes princeps
- 3/ Analyse rétrospective (Tolérance / Efficacité)
- 4/ Autres traitements 2^{ème} ligne CBNPC (Chimio/TKI)
- 5/ Conclusion
- 6/ Perspectives (*PHRC EPITOP*)

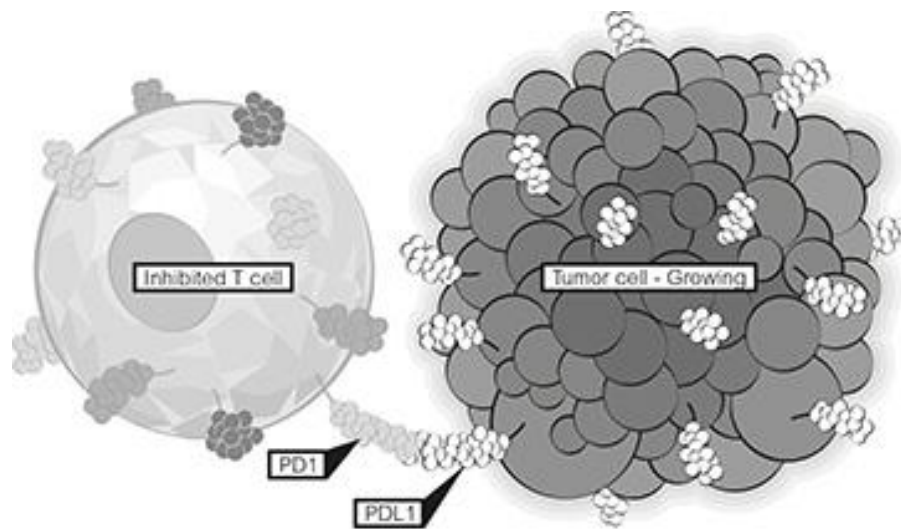
Généralités

- Âge médian du diagnostic : 65 à 70 ans.
- Très faible participation des patients âgés aux essais cliniques.
- 1^{ère} Ligne métastatique (70 à 79 ans): Doublet par CARBOPLATINE / PACLITAXEL hebdomadaire (Recommandation grade 1A).

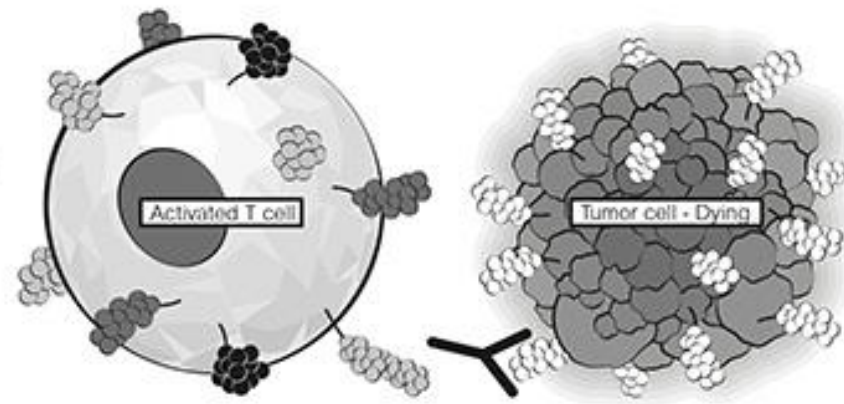
Immunité anti-tumorale



Principe de l'immunothérapie



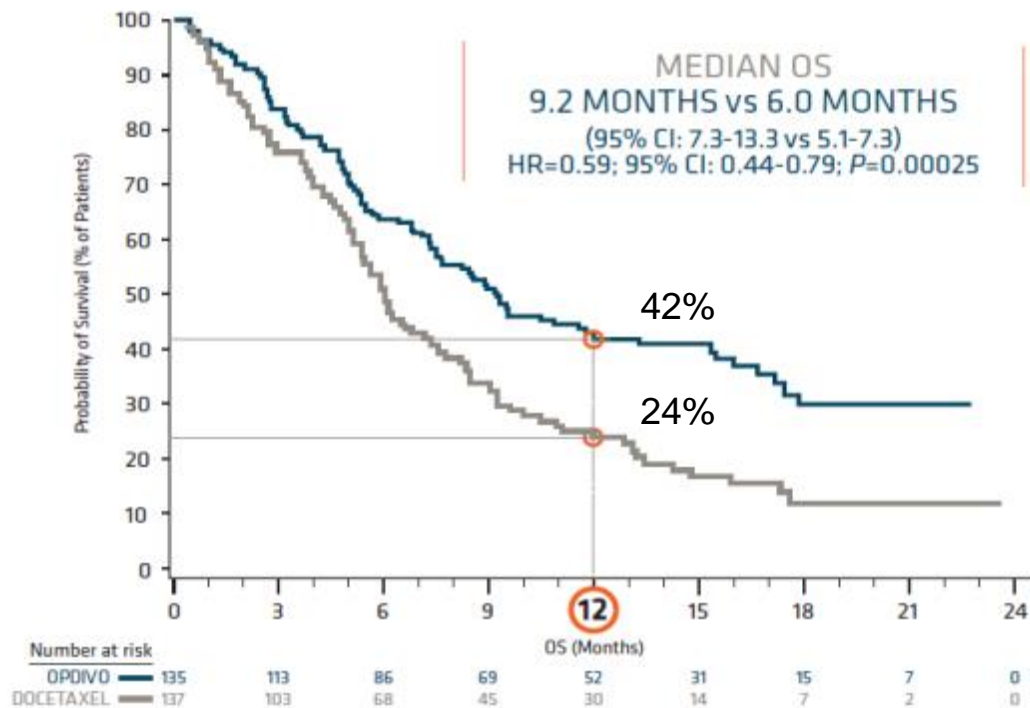
T cell inhibition by tumor cell



T cell activation by immunotherapy

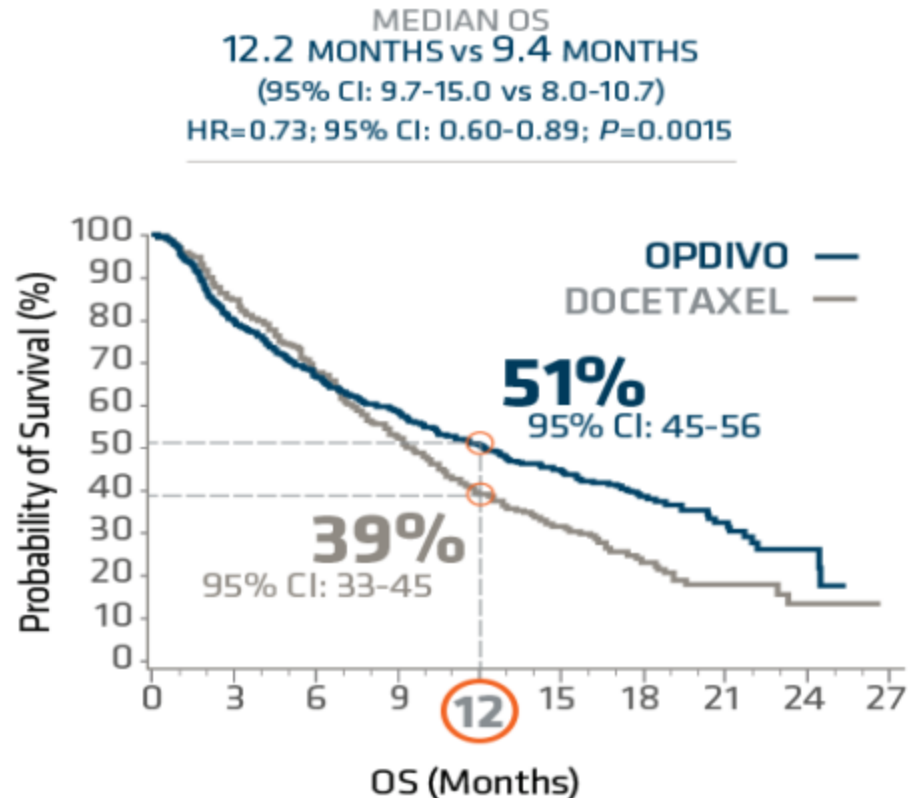
CheckMate 017 : 2^{ème} ligne NIVOLUMAB vs DOCETAXEL

Overall Survival¹



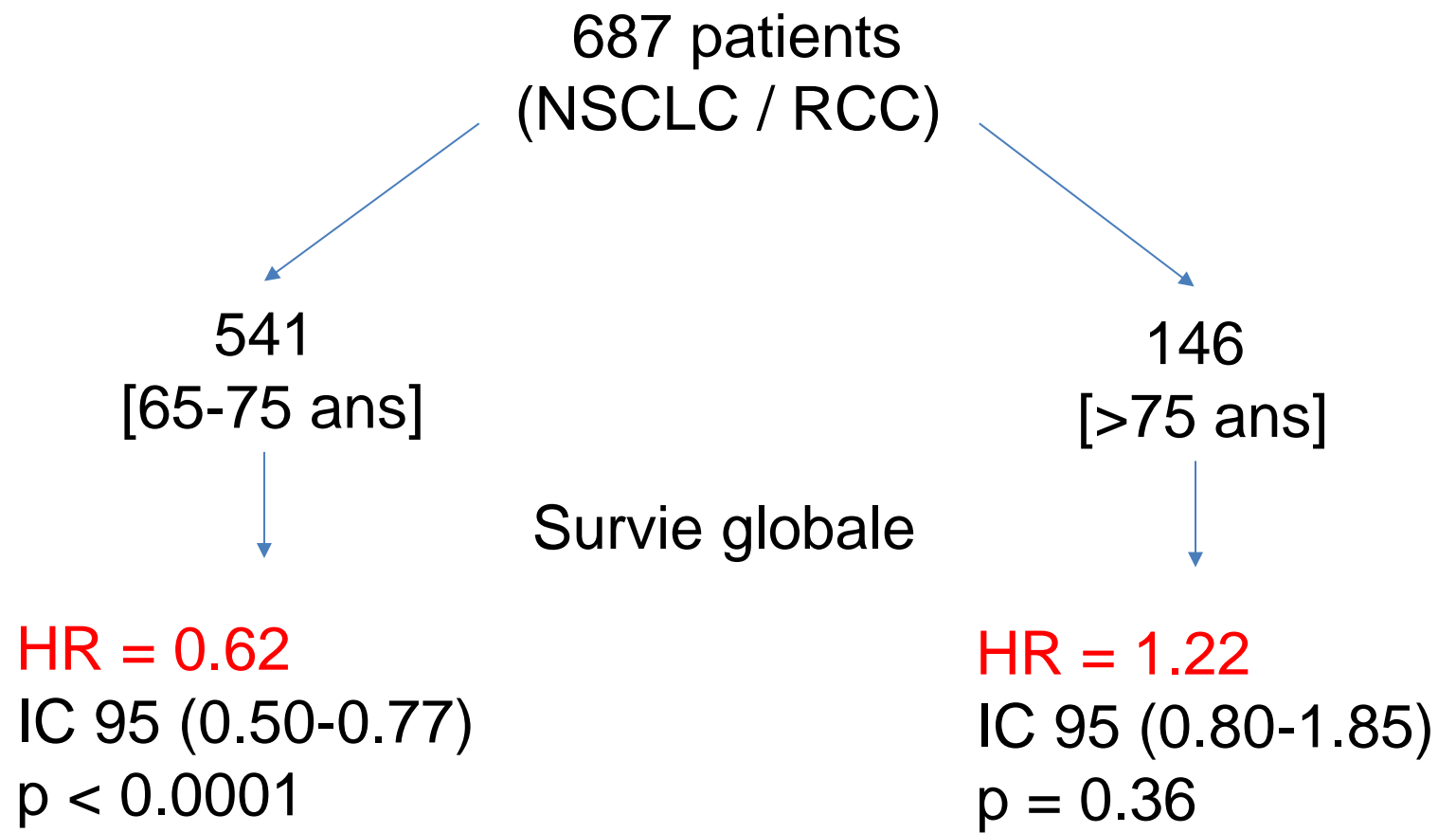
HR =1.85 (95CI 0.76-4.51) pour les patients >75ans. **N=11/135**

CheckMate 057 : 2^{ème} ligne NIVOLUMAB vs DOCETAXEL

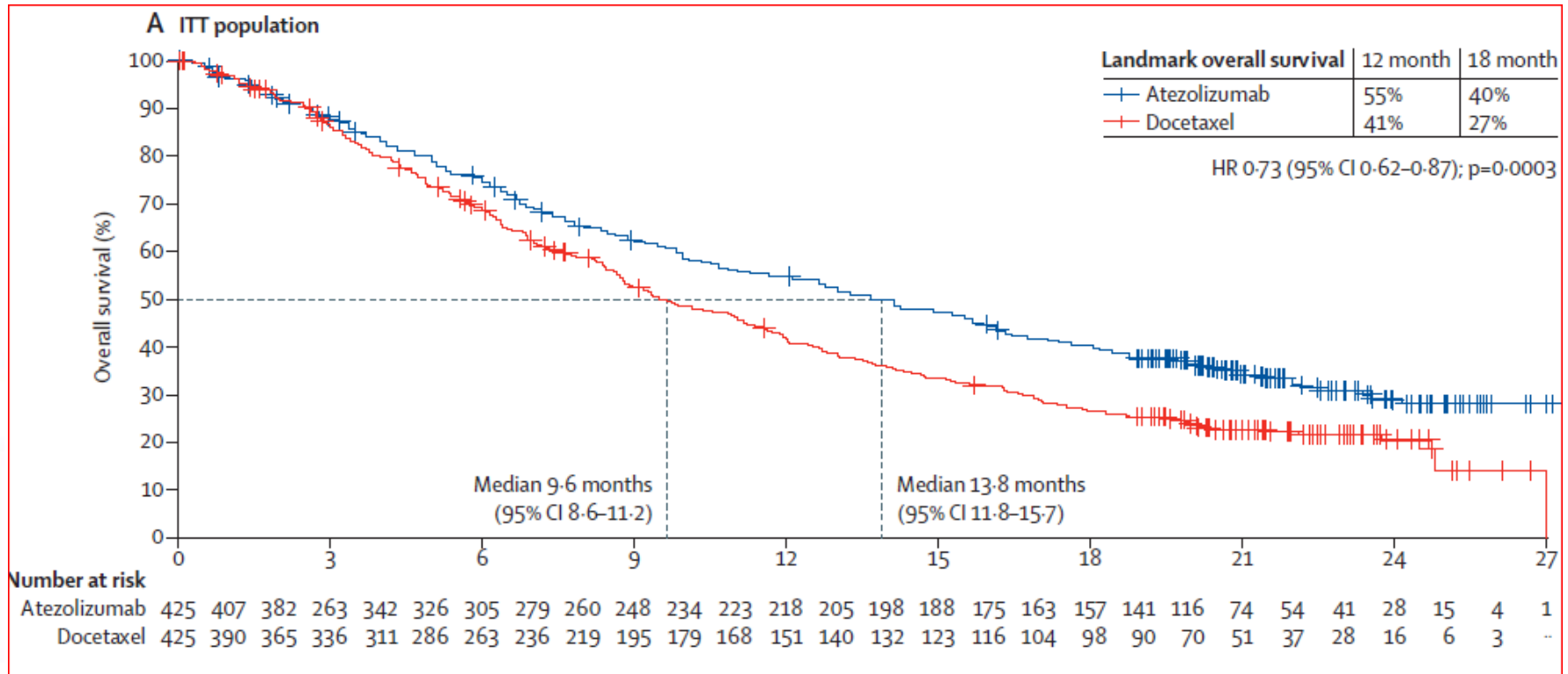


HR =0.90 (IC95= 0.43-1.87) pour les patients >75 ans. N=20/292

Analyse en sous-groupe : NIVOLUMAB vs contrôle

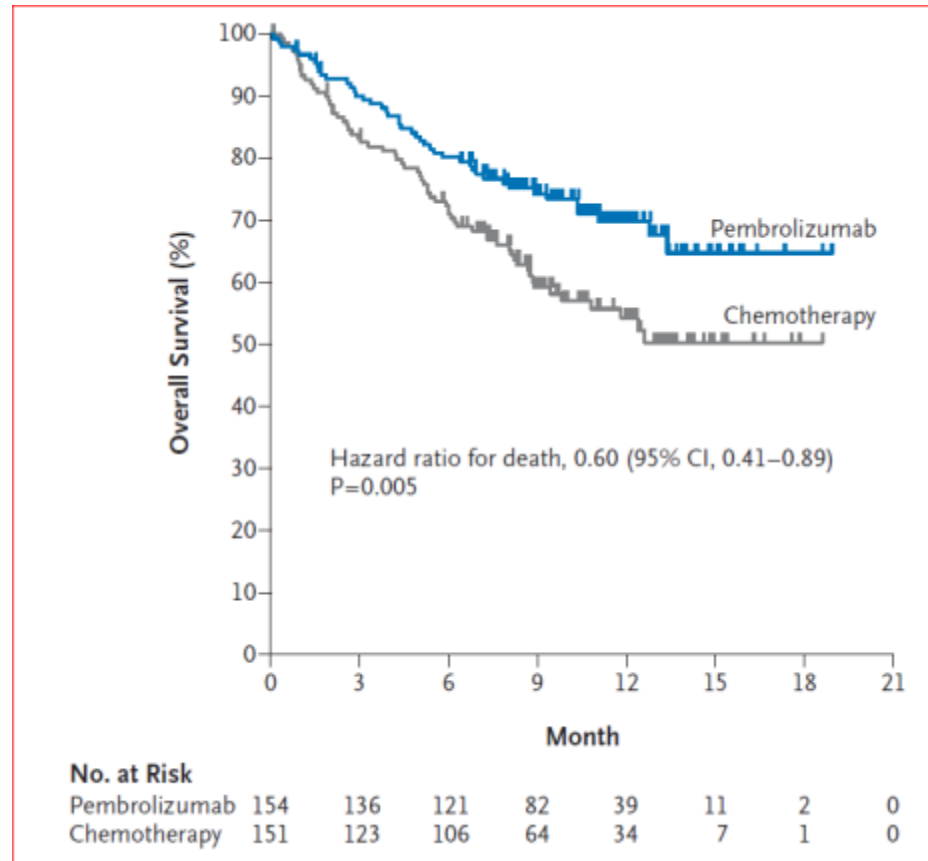


OAK : 2^{ème} ligne ATEZOLIZUMAB vs DOCETAXEL



HR = 0,66 (0,52-0,83) pour les patients âgés >65 ans. (N=191/425)

KEYNOTE 024 : 1^{ère} ligne : PEMBROLIZUMAB vs Chimio



HR = 0,45 IC95(0,29-0,70) pour les patients >65ans (N=98/145)

Tolérance du Nivolumab

Table 2 Meta-analysis of nivolumab in terms of rate of common AEs

Types of common AEs	Any grade rate (%)	95% CI	Grade 3/4 rate (%)	95% CI
Fatigue	0.28	0.09–0.33	0.08	0.06–0.11
Nausea	0.12	0.09–0.16	0.03	0–0.23
Asthenia	0.1	0.08–0.13	0.02	0–0.36
Anemia	0.03	0.01–0.03	0.01	0–0.01
Decreased appetite	0.13	0.09–0.17	0.01	0–0.02
Myalgia	0.03	0.02–0.05	0.01	0–0.02
Pneumonitis	0.04	0.02–0.06	0.01	0–0.03
Rash	0.04	0.02–0.06	0.01	0–0.02
Diarrhea	0.08	0.06–0.11	0.01	0–0.02

Abbreviations: AEs, adverse effects; CI, confidence interval.

63% toxicités dont 10% G3/4

(Huang et al; OncoTarget ; 2016)

Efficacité et tolérance de l'Immunothérapie chez le sujet âgé ?

Centre régional de lutte contre le cancer Provence-Alpes-Côte d'Azur



Etude rétrospective mono centrique

- >70ans
- cancer bronchique non à petite cellule
- trt par NIVOLUMAB en ligne ≥ 2
- Inclusion : 07/2015 à 01/2017

Caractéristiques de la population

30 patients

11 Carcinomes
épidermoïdes

19 Carcinomes non
épidermoïdes

7 patients mutés (EGFR / KRAS
/ ALK ...)

Caractéristiques de la population

Age médian : **75.2 ans** (70.8-86.8)

ECOG	
0	4 patients
1	17 patients
2	8 patients
3	0 patient
4	1 patient

1/ Score de G8 médian : **11,5** (min:8 ; max:16)

2/ Score de Charlson médian : **2** (min:0 ; max:8)

3/ Polymédication (≥ 3 médicaments) : **87%** (26/30)

Traitement

→ NIVOLUMAB IV 3mg/kg tous les 15 jours

2 ^{ème} ligne	20/30
3 ^{ème} ligne	4/30
4 ^{ème} ligne	4/30
5 ^{ème} ligne	2/30

→ 1 à 37 injections ; Médiane : **7 injections**

Tolérance

Toxicité survenant chez 63% des patients (19/30) dont :

- Grade 1 à 2 : 50% (15/30)
- Grade ≥ 3 : 20% (6/30)
- Suspension du traitement pour toxicité : 16% (5/30)
- Arrêt du traitement pour toxicité : 6% (2/30)

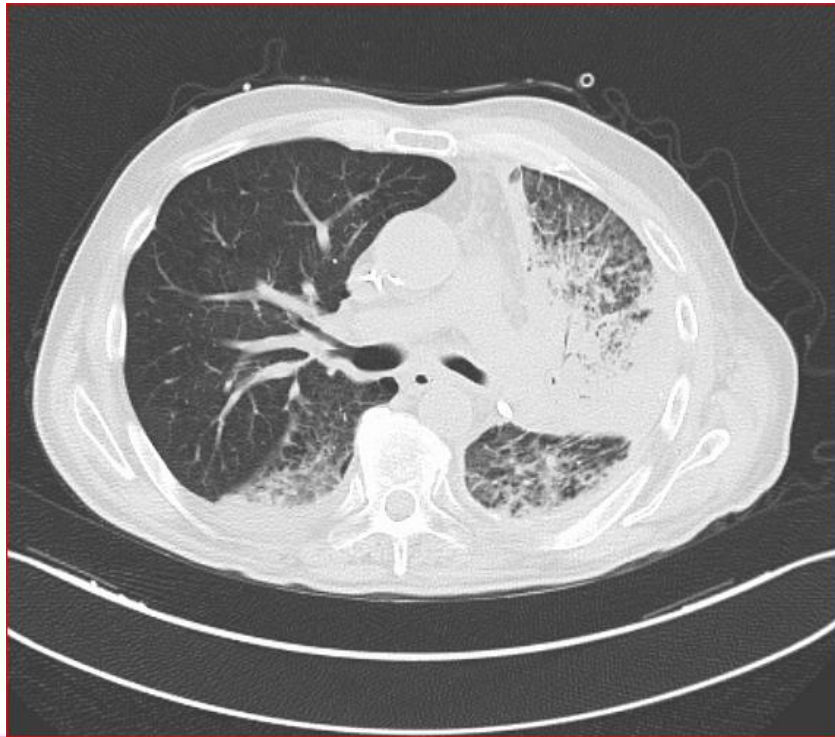
Tolérance

Toxicités les plus fréquentes	Toxicité de grade 3 ou +
Asthénie : 23% (7/30)	Pneumopathies : 13% (4/30)
Dysthyroïdie : 20% (6/30)	Anémie 3% (1/30)
	Asthénie 3% (1/30)

Tolérance

- **Taux de dénutrition** pendant le traitement : 13/30 (**40%**), taux d'albuminémie minimale médian = **30,5 g/l**
- **Nombre d'hospitalisations intercurrentes** : 9/30 (**30%**), de 1 à 3 hospitalisations
- **Corticothérapie** : **16%** des patients (10mg/jour jusqu'à 1g/jour), durée moyenne : 20 jours

Pneumopathie N°1



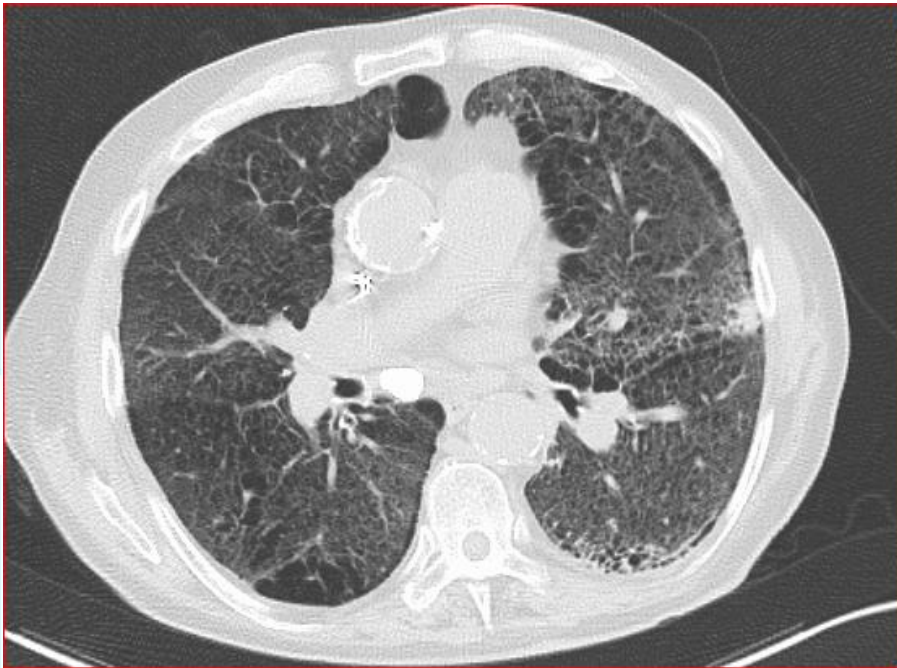
- Patient de 78 ans ; ADK KRAS muté, en 2ème ligne de traitement.
- Dyspnée d'apparition progressive, sans contexte septique, survenant après 3 injections de NIVOLUMAB.
- Bilan de pneumopathie exhaustif réalisé revenu négatif. LBA stérile.
- Antibiothérapie empirique par AUGMENTIN/TAVANIC 10 jours.
- Décès survenu 1 mois après le début des symptômes.

Pneumopathie N°2



- Patiente de 78 ans ; Carcinome épidermoïde ; 2ème ligne de traitement.
- Tableau de sepsis sévère survenant après la 6ème injection de NIVOLUMAB
- Bilan infectieux retrouvant une septicémie à staph. lugdunensis qui nécessite l'ablation du port à cathéter et ATBthérapie par TIENAM/VANCO
- PID Infectieuse ? Lymphangite carcinomateuse ? NIVOLUMAB ?
- Corticothérapie 40mg/jour. Décès 1,5 mois après le début des symptômes.

Pneumopathie N°3



- Patient de 74 ans ; Carcinome épidermoïde ; 2ème ligne de traitement ; ATCD BPCO

- Décompensation respiratoire faisant suite à 1 injection de NIVOLUMAB.

- Traitement par TAZOCILLINE et corticothérapie 60mg/jour pendant 10 jours
-->reprise de immunothérapie.

- Ré hospitalisation à 2 reprises en réanimation pour le même tableau. Documentation à *Klebsiella pneumoniae*.

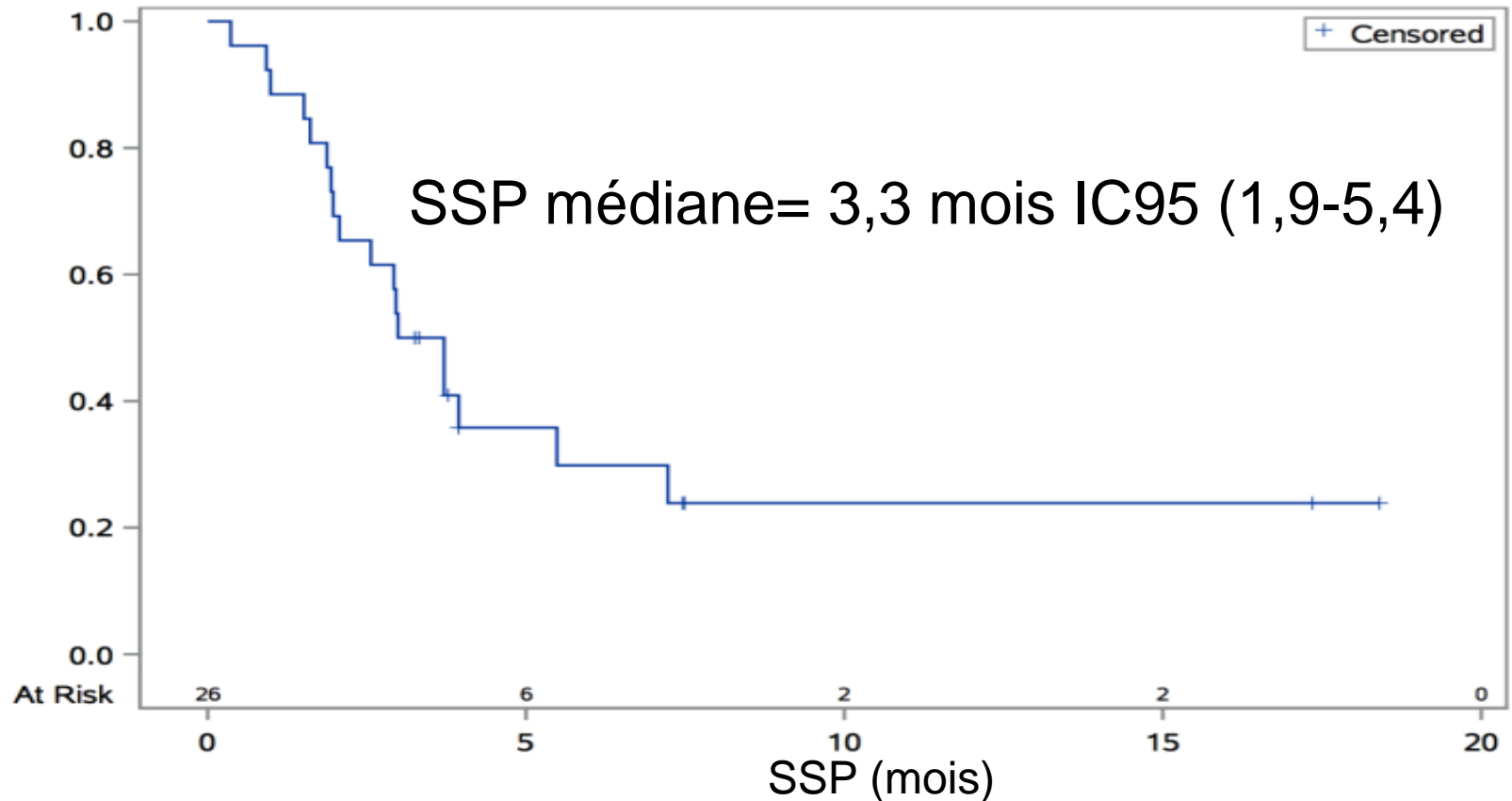
- Décès survenant à 3 mois du début de l'immunothérapie.

Efficacité (N=30)

Réponse partielle	2/30 (6,7%)
Maladie stable	8/30 (26,7%)
Progression	16/30 (53,3%)
Non renseigné	4/30 (13,3%)

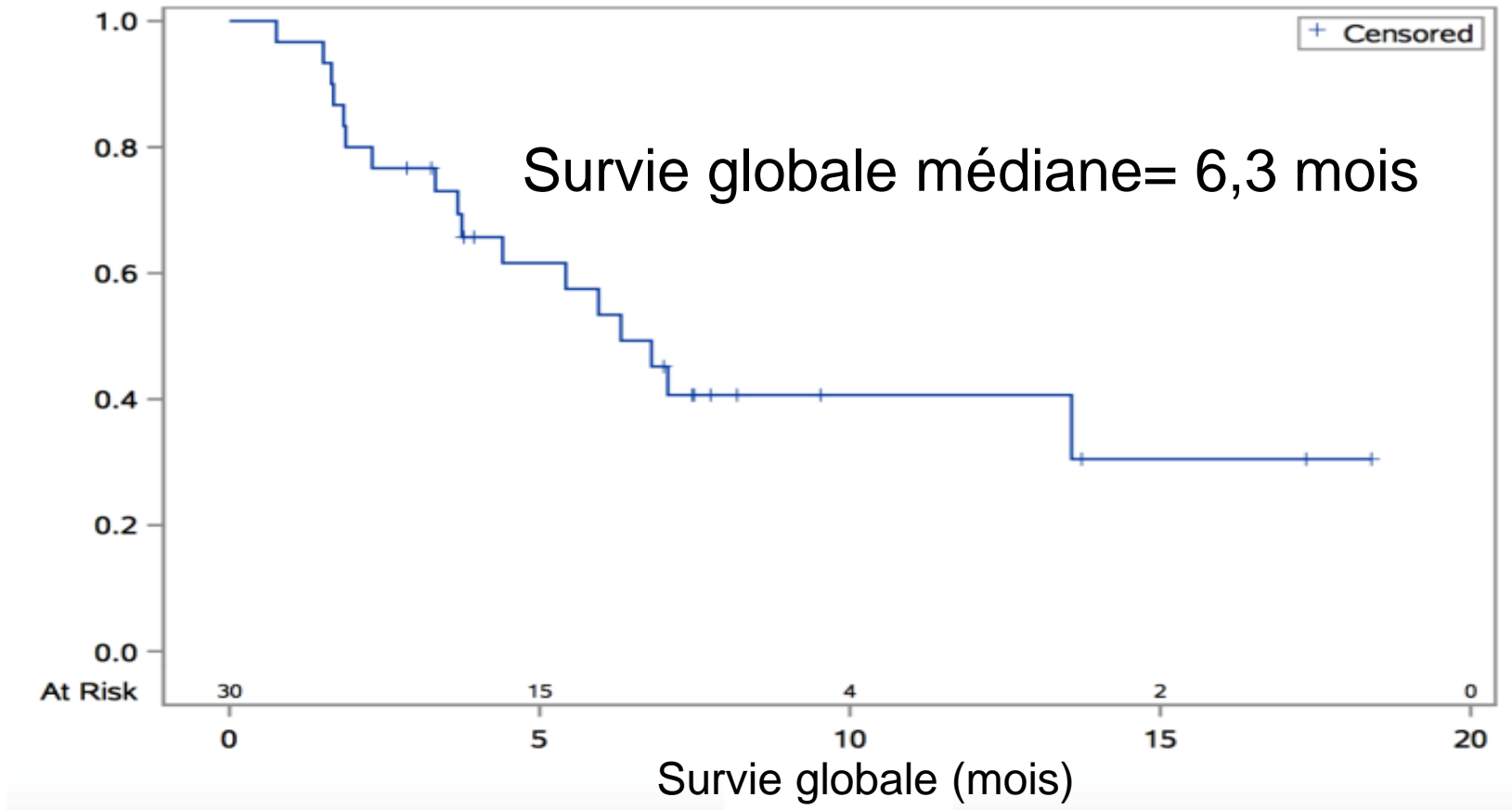
→ Taux de bénéfice clinique : 6/30 (20%)

Efficacité (N=30)



→ Patients poursuivant le traitement actuellement : 6/30
(dont 1 PFS à 17 mois)

Efficacité (N=30)

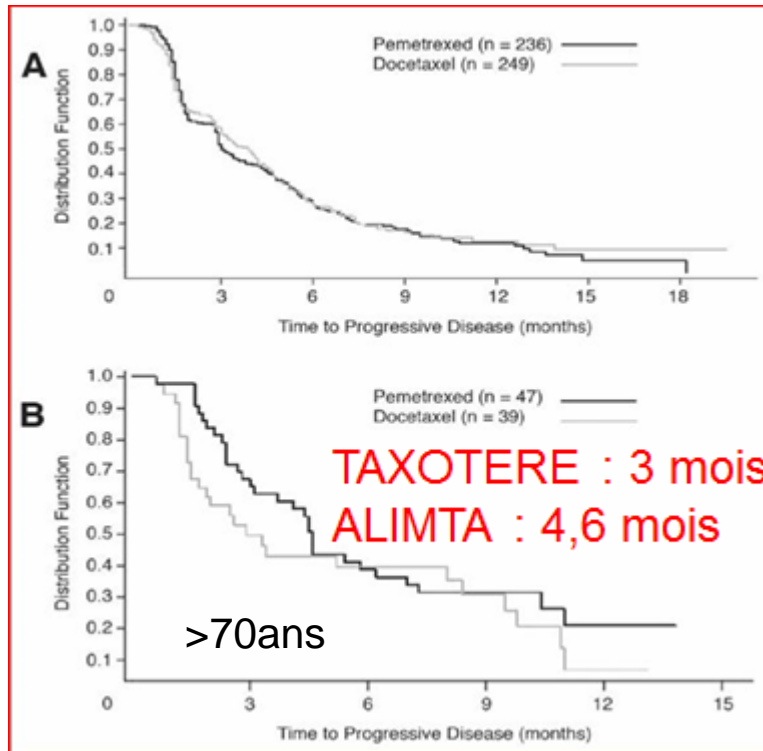


→ Taux de survie à 1 ans : 10% (3/30)

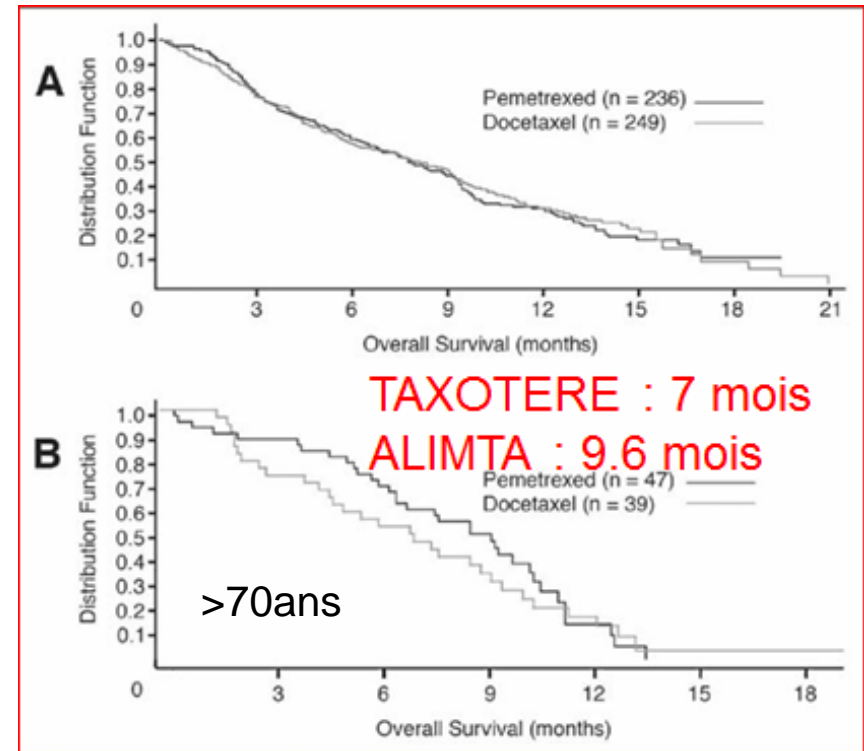
2ème ligne de traitement CBNPC >70 ans ?

→ Chimiothérapie

PFS



OS



Alimta : 12,5% Neutropénie de G3/4 dont 2,5% de NF

(J Weiss and al ; JCO ; 2006)

2ème ligne de traitement CBNPC >70 ans ?

→ TKI

	ERLOTINIB (Quoix and al ; 292 patients ; IFCT0501 phase III trial)	GEFITINIB (Capuzzo and al ; 40 patients ; phase II trial ; 2004)
PFS médiane	2,2 mois après Monothérapie 2,6 mois après Doublet	3 mois
OS médiane	4 mois après Monothérapie 6,8 mois après Doublet	5 mois
Toxicité	Toxicité de grade 3 : 20,4% (Rash cutané / Asthénie / Diarrhées)	Rash cutané : 50% Diarrhées : 20%

Conclusion

- Survie sans progression et survie globale nettement inférieure aux études pivots CHECKMATE:

OS = 6,3 mois vs 9,2 mois (CheckMate 017)

12,2 mois (CheckMate 057)

- Survie sans progression et survie globale comparables aux TKI dans la population de ≥ 70 ans
- Population fragile avec nombreuses comorbidités ;
1/3 patients $\geq 3^{\text{ème}}$ ligne.
- Tolérance : 4 cas de pneumopathies de grade ≥ 3

Conclusion

- Phénomène d'immunosenescence pourrait être associé à efficacité et à une tolérance différente de l'immunothérapie. (Solana et al ; *Seminars in Immunology* ; 2012)
- Prévalence plus importante des Anticorps chez le sujet âgé. (Manoussakis et al. *Clinical and Experimental Immunology* 1987)
- Profil “Hyper Progressive Disease” est significativement plus important dans la population ≥ 65 ans. (Champiat et al. AACR 2016)

Perspectives

- *PHRC EPITOP* : Etude prospective de phase IV incluant tout patient de ≥ 70 ans débutant une immunothérapie.
- Objectifs primaires : Toxicité et qualité de vie (ELQ-ELD Q14) ;
- Objectifs secondaires : Modification des critères gériatriques / Survie sans progression / Survie globale / Corrélation entre toxicité et efficacité.