



Institut Universitaire
de la Face et du Cou



ORL en oncogériatrie : avancées thérapeutiques

**Pr J Guigay, DG, CAL, Nice
6eme MAO**

Prise en charge des patients âgés en cancérologie ORL

- ✓ Un problème de plus en plus fréquent : 1/3 des patients ont plus de 70 ans
- ✓ Comment traiter ? Balance bénéfice / risque
- ✓ Difficultés +++ en situation palliative de rechute
- ✓ Les patients âgés ne sont que très rarement inclus dans les essais cliniques
- ✓ Les standards de traitements sont, de fait, adaptés aux patients plus jeunes.
- ✓ Évaluation oncogériatrique : laquelle ?
- ✓ Il est donc capital de mettre au point des protocoles de soins et de suivi qui soient adaptés à ces patients fragiles.



Épidémiologie

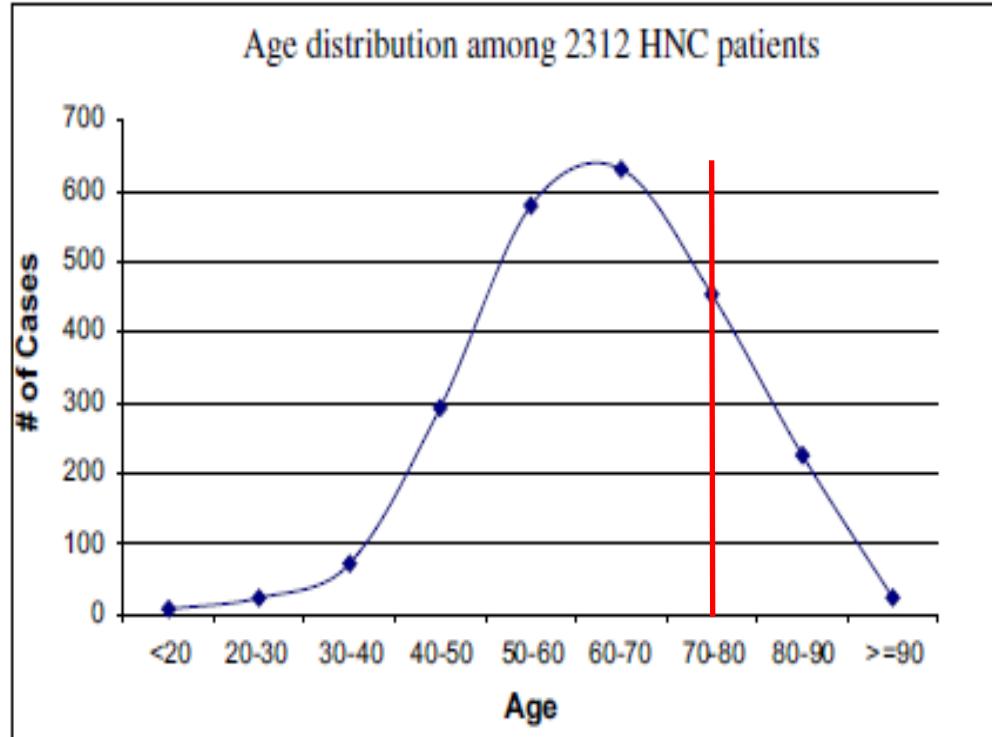


Fig. 1. Age distribution for 2,321 head-and-neck cancer patients.

Huang SH et al. IJROBP 2011

Cancers ORL :

- **30% des pts >70 ans**
- **10% des pts > 80 ans**

Patients âgés et cancer des VADS : Epidémiologie

- **Davantage de femmes :**
 - 15% > 70 ans vs 4% < 65 ans
 - Sex ratio de 5:4 à 1:1 vs 8:1 à 15:1
- Moins de prévalence intox. alcool-tabac :
 - 50% des hommes dans série de 270 cas > 80 ans avec oropharynx
 - Oropharynx : leucoplasies, lichen, trauma chronique
- Rôle marginal HPV (?)
- Second cancers plus fréquents : 31% vs 20%

Cancer orl du pt très âgé :
cavité buccale, femme, pas d'ATCD alcoolo tabagique



Antoine Lacassagne
CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER DE NICE



Institut Universitaire
de la Face et du Cou



ORL en oncogériatrie : avancées thérapeutiques Un point sur l'immunothérapie

**Pr J Guigay, DG, CAL, Nice
6eme MAO**

Traitement médical des patients âgés atteints de cancers des VADS

- **Situation curative** : Quelle RT ?
- RT + CT ? « le plus grand bénéfice pour < 60 ans, le plus de toxicité pour > 60 ans »
- RT + Immunothérapie anti-EGFR = cetuximab ?
- **Situation palliative** : en rechute et/ou métastatique (R/M)

Chimiothérapie ?

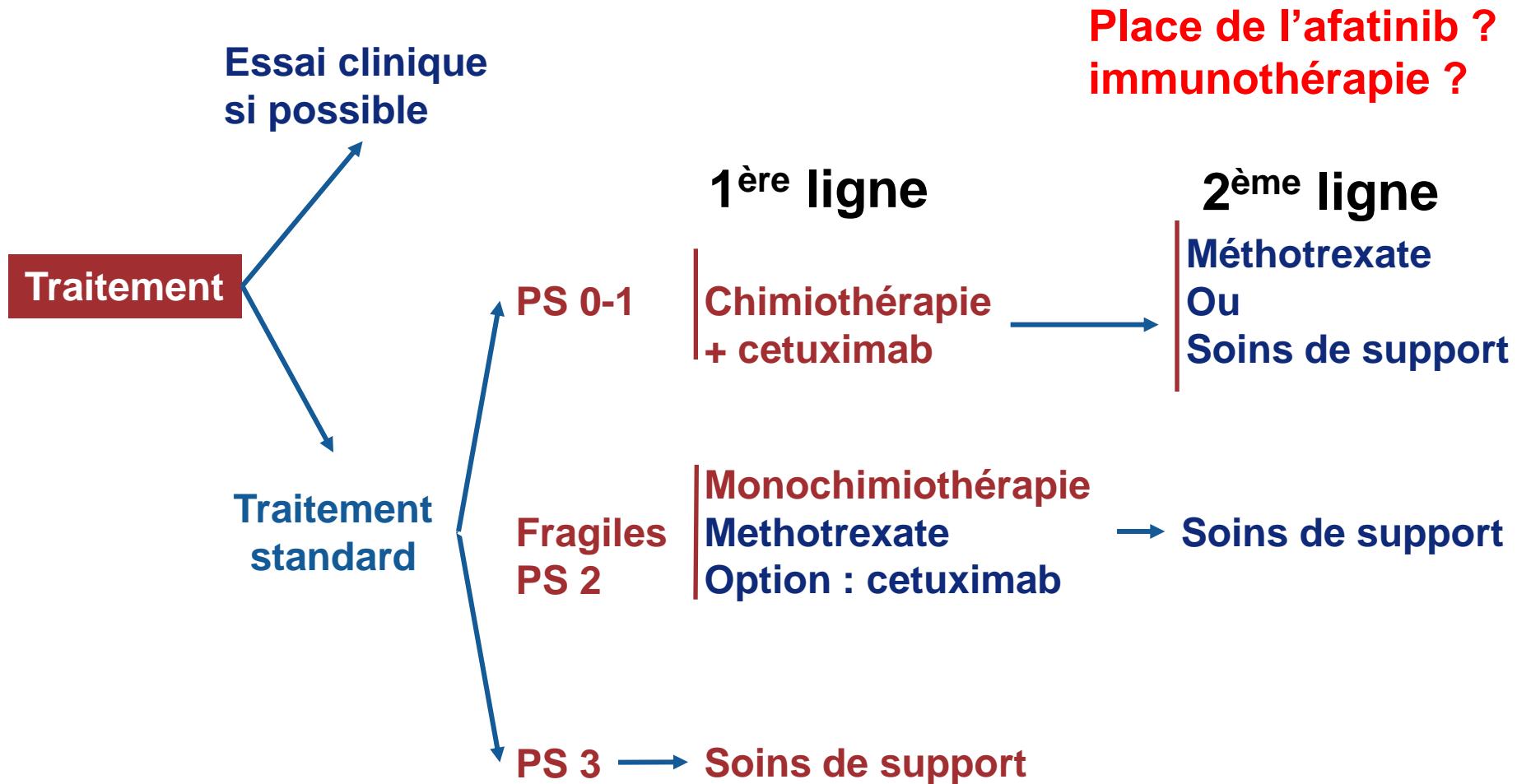
Immunothérapie anti-EGFR: cetuximab ?

Immunothérapie par inhibiteurs de checkpoints (Anti-PD(L)1)?

RT + cetuximab : pas de bénéfice ?

Catégories d'âge	Contrôle loco-régional			Survie globale		
	OR	95% IC	P-value	OR	95% IC	P-value
< 65 ans	0,68	0,50-0,93	P<0,05	0,58	0,49-0,84	P<0,05
≥ 65 ans	0,87	0,56-1,37	NS	1,15	0,72-1,84	NS

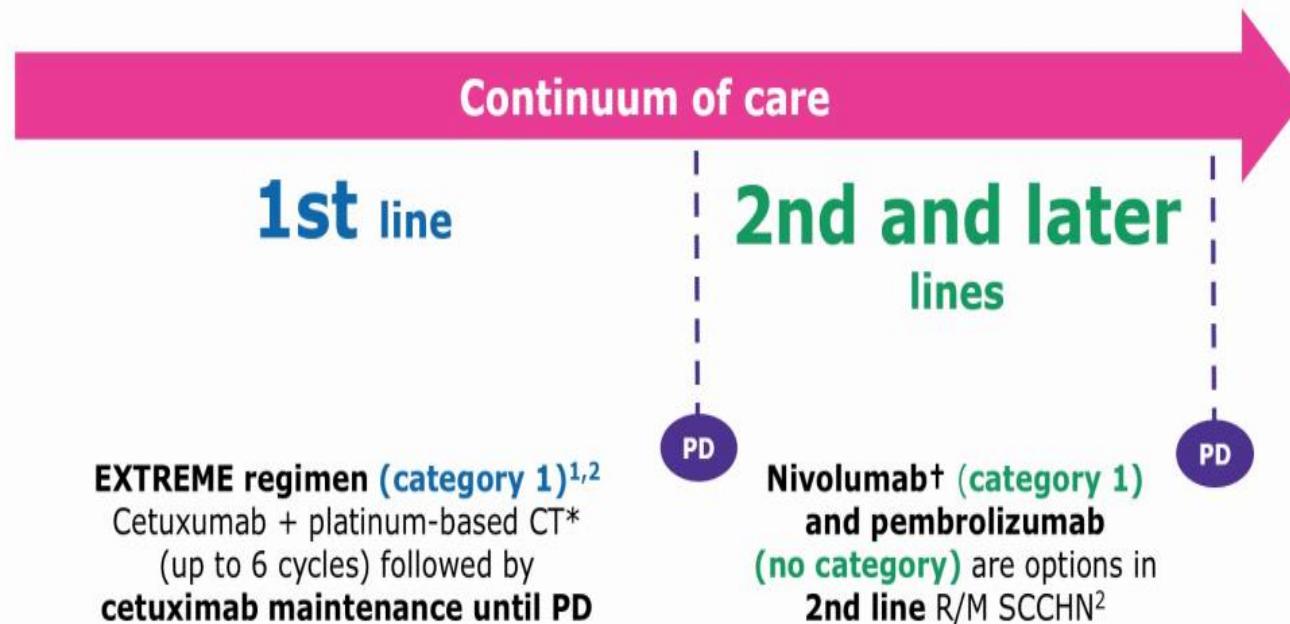
Traitements des cancers de la tête et du cou en rechute et/ou métastatiques



Nouveaux NCCN guidelines pour R/M HNSCC

Et les patients fragiles/ âgés ?

Treatment journey for fit patients with R/M SCCHN based on NCCN guidelines





Patients âgés atteint de cancer ORL en rechute et/ou métastatique : quel traitement ?

Données de la littérature ? Maigres...

Absence d'essai publié dédié à cette population

Chimiothérapie des patients âgés en R/M

VOLUME 22 • NUMBER 2 • JANUARY 15 2004

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Outcome of Elderly Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer Treated With Cisplatin-Based Chemotherapy

Athanassios Argiris, Yi Li, Barbara A. Murphy, Corey J. Langer, and Arlene A. Forastiere

2 Essais de phase III de l'ECOG :

- Cisplatine + taxol vs cisplatine + 5FU
- Cisplatine + taxol à 2 doses différentes

Efficacité du traitement chez les sujets âgés et chez les patients jeunes

Efficacité du traitement chez les sujets âgés (n=53) et chez les patients plus jeunes (n=346)			
Efficacité	Âge < 70 ans	Age ≥ 70 ans	p
Taux de réponse objective (%)	32,8	28,3	.58
Temps médian jusqu'à progression (mois)	4,8	5,25	.17
Médiane de survie (mois)	8,05	5,29	.17
Survie à 1 an (%)	33	26	
Survie à 2 ans (%)	12	11	

- 70-84 ans ; PS = 0 ou 1
- + de toxicité : rénale, diarrhée, thrombopénie
- + de décès toxiques : 13% vs 8% (NS)
- Conclusion : pas de cisplatine chez les patients âgés

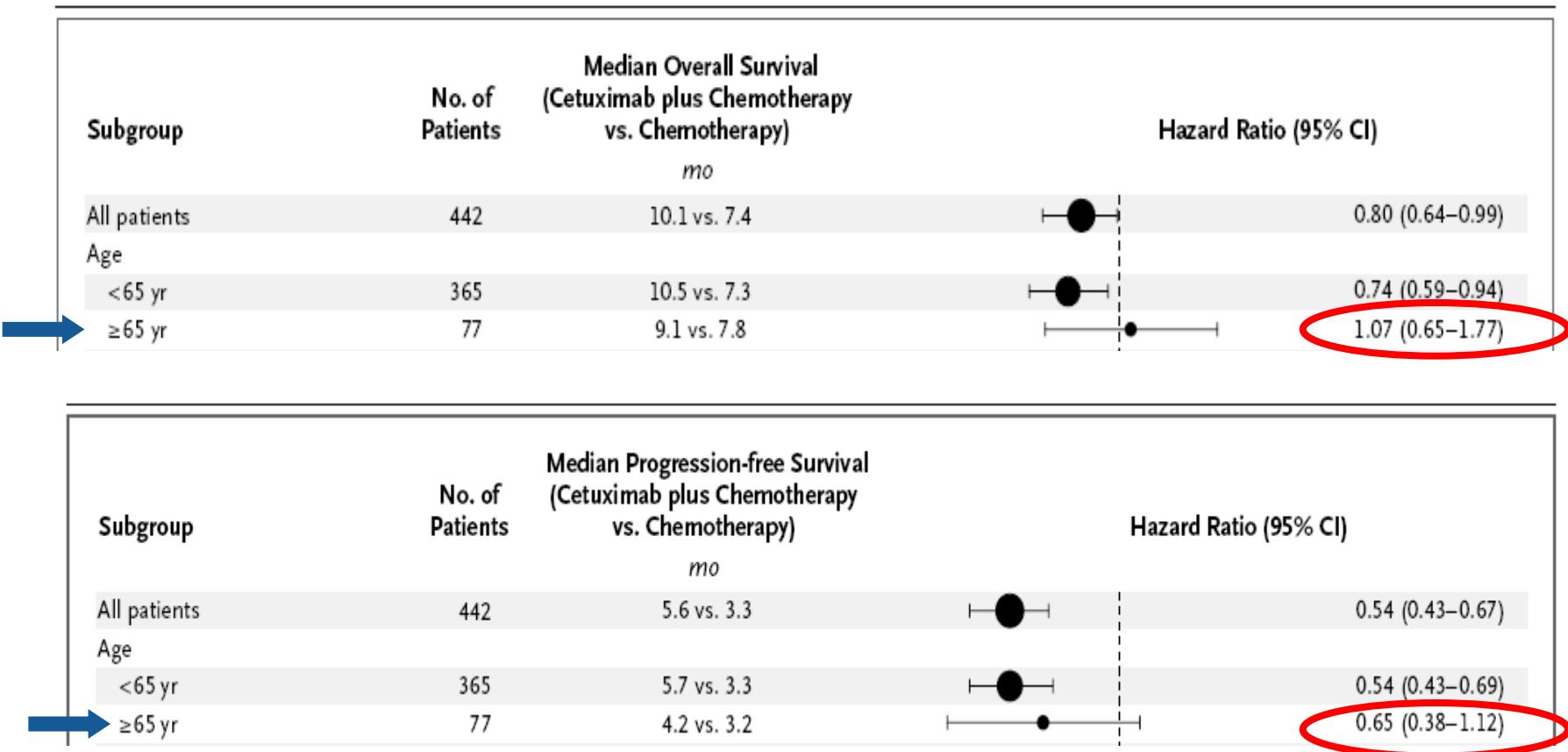
Immunothérapie anti-EGFR

Essai de l'ECOG avec cetuximab



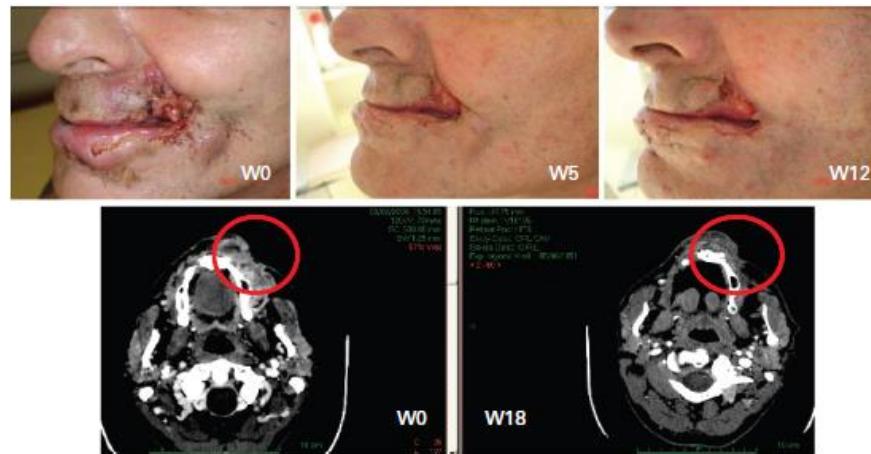
- Age médian : 60 ans ; mais jusqu'à 85 ans
- **Groupe d'âge <55 ans, 55-69, et 70 et + : pas de différence sign. en SSP ou SG**
- Toxicité ?

ETUDE EXTREME : en 1ere ligne de R/M



Cancer spinocellulaire : cetuximab

- Cetuximab en monothérapie en 1ere ligne.
- Phase II
- N = 36 pts, age médian = 79 ans (23 pts > 70y)
- Taux de contrôle tumoral = 69% (32% RO)



Cancer spinocellulaire : cetuximab

Tolérance

- Pas de décès lié au traitement
- Rash de Grade 1/2 = 78% pts
- 4/36 pts ont arrêté le cetuximab:
 - 2 Réactions d'hypersensibilité pendant la 1ere perfusion
(pas de premedication avec corticoïdes)
 - 1 Syndrome interstitiel de grade 3
 - 1 Epidermolyse bulleuse de grade 3
- Infections (non reliées au cetuximab) ?

Rechute et/ou métastatique

Que proposer en 1^{ère} ligne?

- Quel objectif ? efficacité + maintien autonomie
- Quels schémas ? EXTREME avec carboplatine ? Monothérapie ?
Pas de cisplatine et adapté à la fragilité
- Supports : nutritionnel, G-CSF, EPO si Hb < 11g/l, mucites
- Attention à la toxicité +++ et aux contraintes (déplacement, hospit,...)
- **Adapté : fragilité ou non ? ELAN-ONCOVAL**
propositions d'interventions (médicale, nutritionnelle, sociale, etc...)

Traitements de 2^{eme} ligne en R/M : Cetuximab ?

Single-Agent Cetuximab in Refractory SCCHN

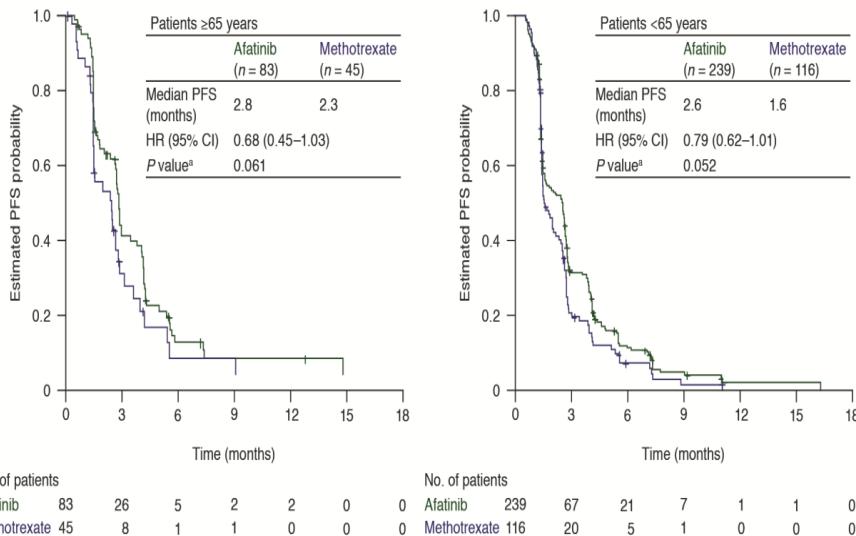
Table 4. Subgroup Analyses According to Baseline Demographic and Disease Characteristics (ITT population)

Subgroup	No. of Patients	Single-Agent Phase			Both Phases: Median OS (days)
		Response Rate (%)	Disease Control Rate (%)	Median TTP (days)	
All patients	103	13	46	70	178
Age, years					
< 65	79	13	44	70	174
≥ 65	24	13	50	83	193.5

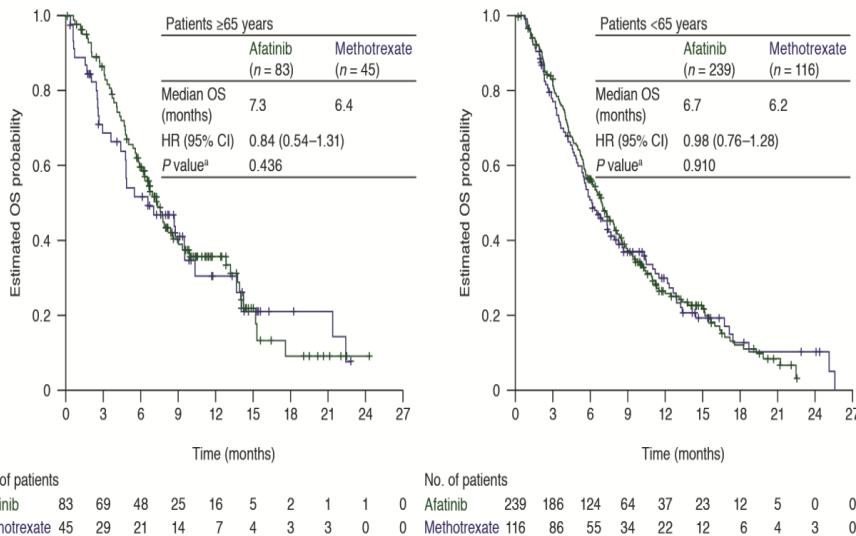
Anti-EGFR Afatinib per os en 2eme ligne?

Advancing age (≥ 65 years)
did not adversely
affect clinical outcomes
or safety with afatinib versus
methotrexate
in second-line R/M HNSCC patients.

A



B

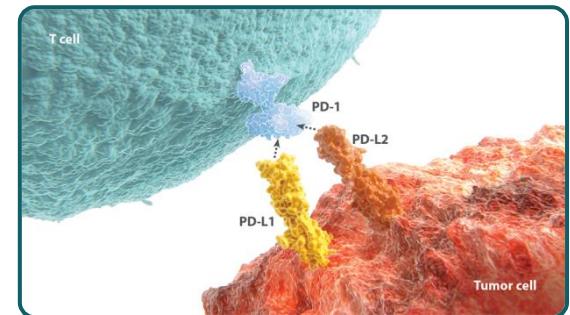


Immunothérapie : anti- PD(L)1

✓ Place des inhibiteurs de checkpoints
en oncologie ORL : réelles avancées

Phases I/II avec pembrolizumab et phase III positive avec nivolumab en 2eme ligne de R/M avec bonne tolérance et plateaux /survies prolongés

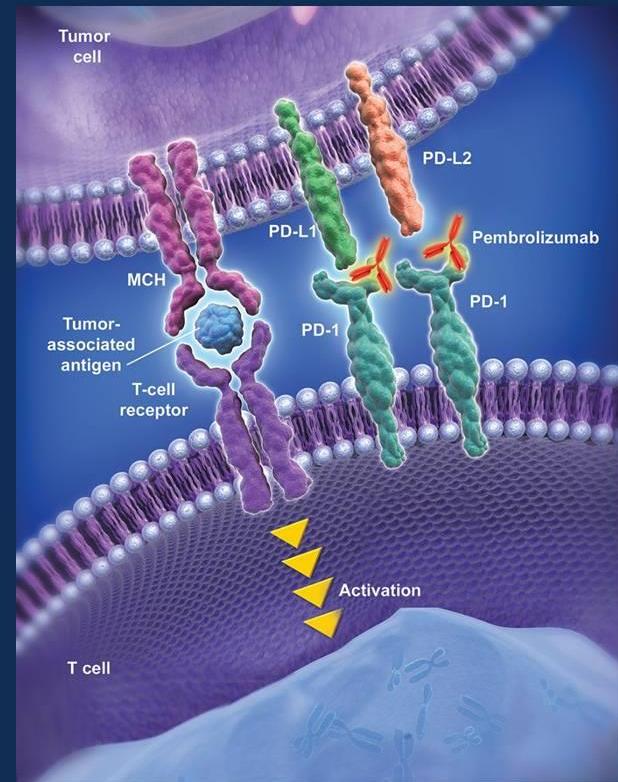
13-18% de répondeurs (+ hyperprogresseurs) : Biomarqueur ?



- ✓ En onco-gériatrie ?
- Peu de données en onco-gériatrie : résultats pour cancers du poumon / mélanome encourageants
 - Connaissance des mécanismes d'action : immunosénescence? Immunoaging? (1)
 - Hyperprogressseurs ? Davantage de pts > 65 ans en monothérapie (2)

Pembrolizumab in R/M HNSCC

- Pembrolizumab, an anti-PD-1 antibody, blocks the interaction between PD-1 and its ligands, PD-L1 and PD-L2
- Pembrolizumab was well tolerated and exhibited durable antitumor activity in KEYNOTE-012 HNSCC cohorts^{1,2}
 - Long-term efficacy and safety results of the KEYNOTE-012 HNSCC cohorts will be presented later in this session (abstract 6012)



PRESENTED AT: **ASCO ANNUAL MEETING '16**

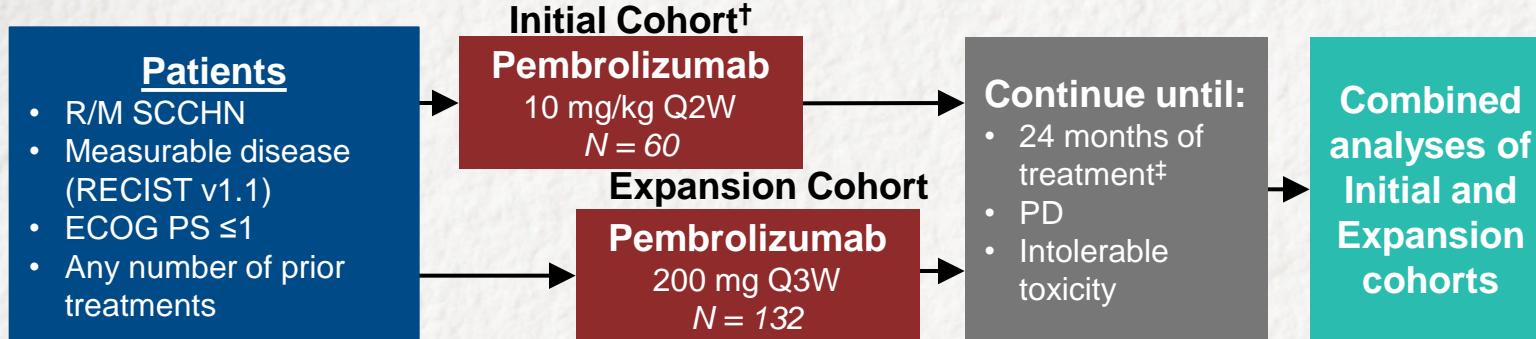
Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

1. Seiwert TY et al. *Lancet Oncology*. 2016;doi: 10.1016/S1470-2045(16)30066-3. 2. Seiwert TY et al. *J Clin Oncol*. 2015;33(suppl 15):abstr LBA6008.

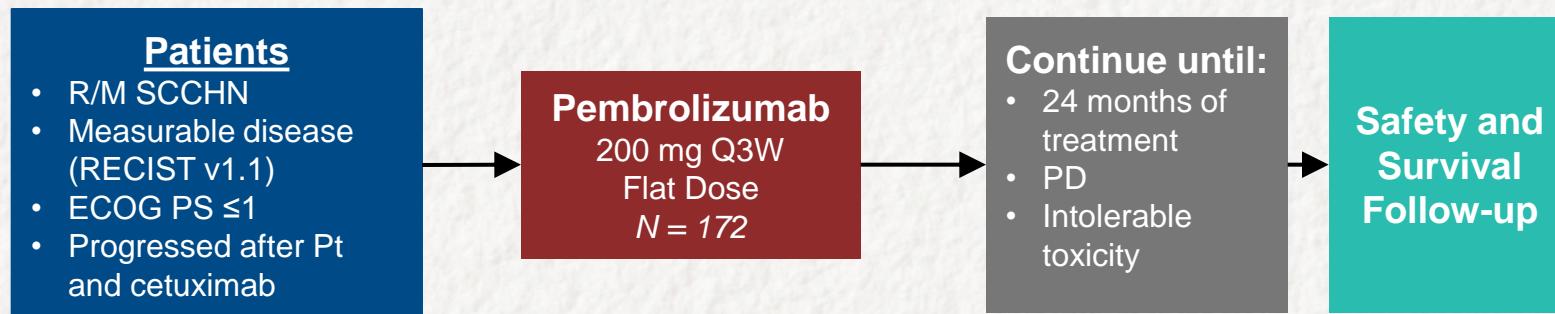


PEMBROLIZUMAB FOR SCCHN: KEYNOTE-012 AND -055

KEYNOTE-012¹: Phase IB trial with SCCHN cohort*



KEYNOTE-055²: Phase II trial after failure of Pt and cetuximab



Primary endpoints: ORR (RECIST v1.1), safety

Secondary end points: ORR (investigator), PFS, OS, DOR, ORR in HPV+ patients

* Additional cohorts included bladder cancer, TN breast cancer, and gastric cancer.

† Patients with PD-L1+ tumors only.

‡ Treatment beyond progression was allowed.

1. Mehra R et al. Oral presentation at ASCO 2016. Abstract 6012. 2. Baumi J et al. Oral presentation at ASCO 2016. Abstract 6011.



BASELINE CHARACTERISTICS ALL SCCHN PATIENTS

Characteristic	KN-012	KN-055
	N = 192*	N = 171*
	n (%)	n (%)
Median age, years (range)	60 (20–84)	61 (33–90)
Male	159 (83)	138 (51)
ECOG performance status		
0	57 (30)	48 (28)
1	135 (70)	120 (70)
2	–	3 (2)
Metastatic stage M1	165 (86)	–
HPV status†		
Positive	45 (23)	71 (41)
Negative	147 (77)	100 (59)

Characteristic	KN-012	KN-055
	N = 192*	N = 171*
	n (%)	n (%)
Median prior systemic therapies (range)	2 (0–7)	2 (1–6)
Prior lines of systemic therapy‡		
1	47 (24)	28 (16)
2	56 (29)	71 (42)
≥3	86 (45)	72 (42)
Prior platinum therapy	174 (91)	All
Prior platinum and cetuximab therapy	110 (57)	All

Data cutoff dates: KEYNOTE-012: Apr 26, 2016, KEYNOTE-055: Jan 29, 2016.

* Includes patients who received ≥1 dose of pembrolizumab.

† HPV status was determined by the local institution. Cancers outside the oropharynx were considered HPV negative.

‡ 3 patients from KEYNOTE-012 received 0 systemic therapies.

1. Mehra R et al. Oral presentation at ASCO 2016. Abstract 6012. 2. Baumi J et al. Oral presentation at ASCO 2016. Abstract 6011.



PEMBROLIZUMAB: OVERALL RESPONSE RATE

Best Overall Response	KEYNOTE-012			KEYNOTE-055		
	Total N = 192*			Pts with ≥6 months follow-up N = 92		
	n	%	95% CI	n	%	95% CI
ORR	34	18	13–24	16	17	10–27
CR	8	4	—	0	0	—
PR	26	14	—	16	17	—
SD	33	17	—	17	19	—
PD	93	48	—	51	55	—
NA [†]	32	17	—	8	9	—

Data cutoff date: Apr 26, 2016. Response assessed per RECIST v1.1 (central imaging vendor review, all patients as treated). Only confirmed responses are included.

* Includes patients who received ≥1 dose of pembrolizumab in the initial or expansion cohort.

† No assessment because patient did not have central imaging review data or images were not evaluable.

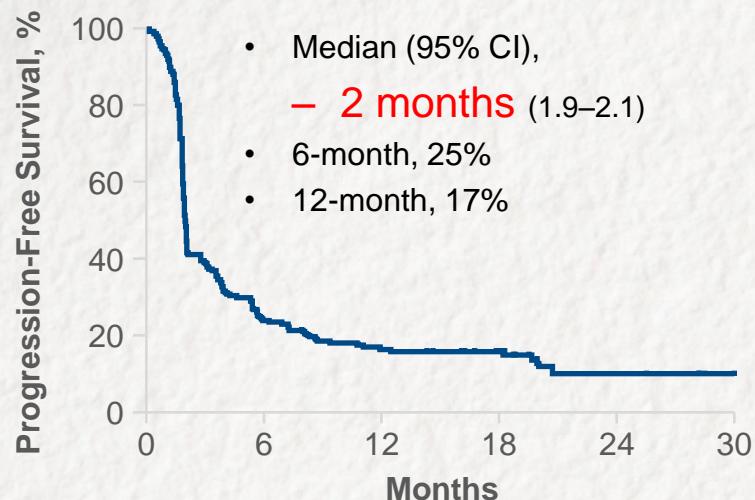
1. Mehra R et al. Oral presentation at ASCO 2016. Abstract 6012. 2. Baumi J et al. Oral presentation at ASCO 2016. Abstract 6011.



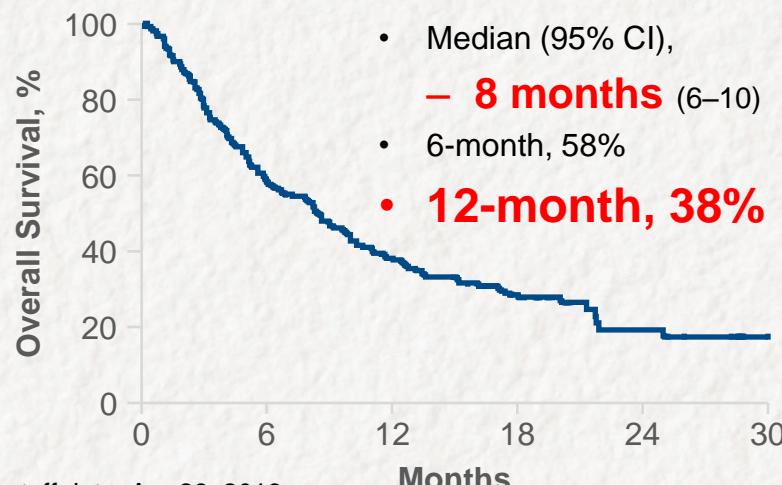
PEMBROLIZUMAB IN SCCHN: SURVIVAL

KEYNOTE-012¹

PFS



OS



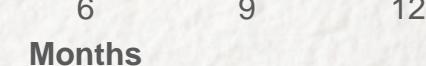
Data cutoff date: Apr 26, 2016.

* RECIST v1.1 by central imaging vendor review.

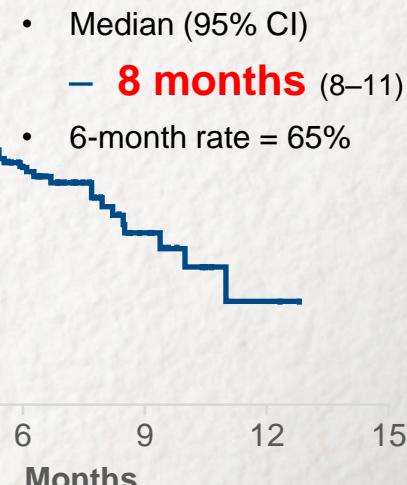
1. Mehra R et al. Oral presentation at ASCO 2016. Abstract 6012. 2. Baumi J et al. Oral presentation at ASCO 2016. Abstract 6011.

KEYNOTE-055²

Progression-Free Survival, %



Overall Survival, %





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

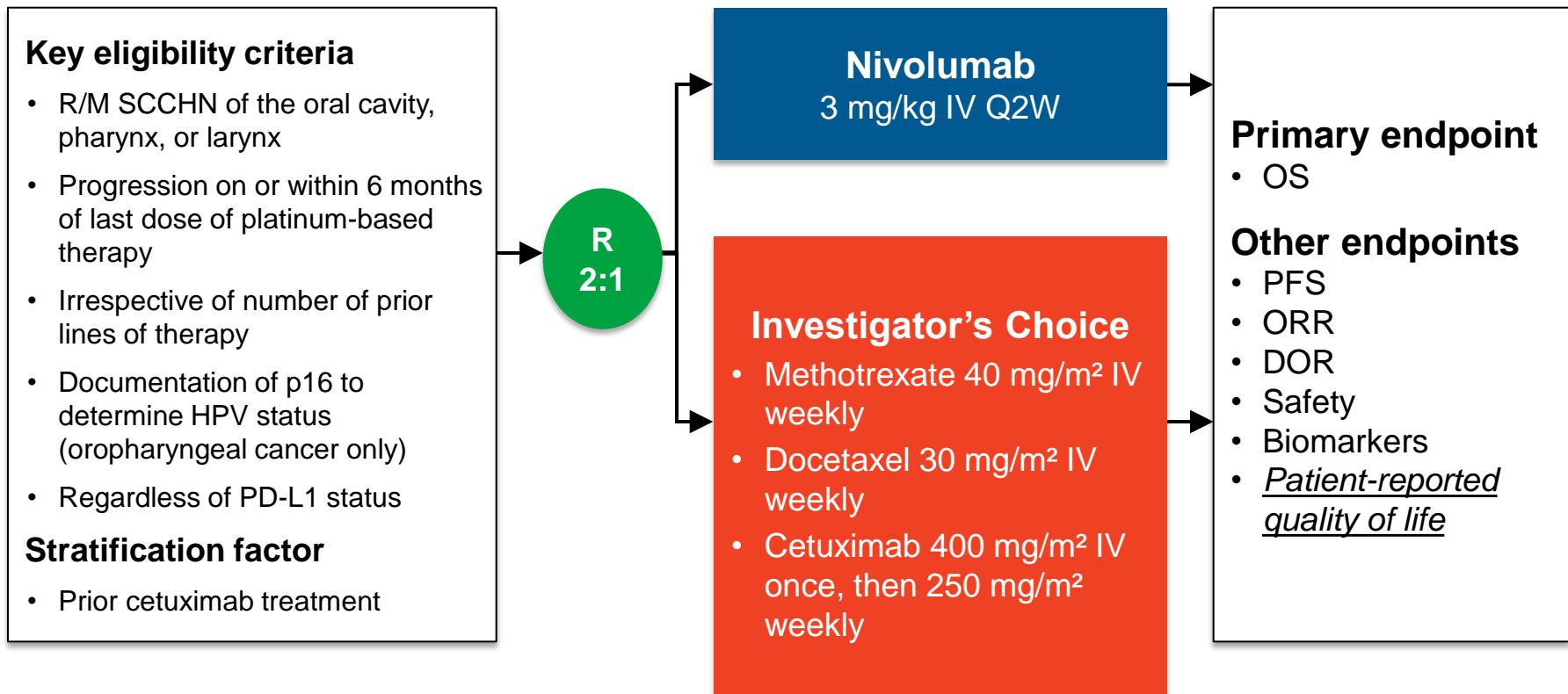
ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck

R.L. Ferris, G. Blumenschein, Jr., J. Fayette, J. Guigay, A.D. Colevas, L. Licitra,
K. Harrington, S. Kasper, E.E. Vokes, C. Even, F. Worden, N.F. Saba,
L.C. Iglesias Docampo, R. Haddad, T. Rordorf, N. Kiyota, M. Tahara, M. Monga,
M. Lynch, W.J. Geese, J. Kopit, J.W. Shaw, and M.L. Gillison

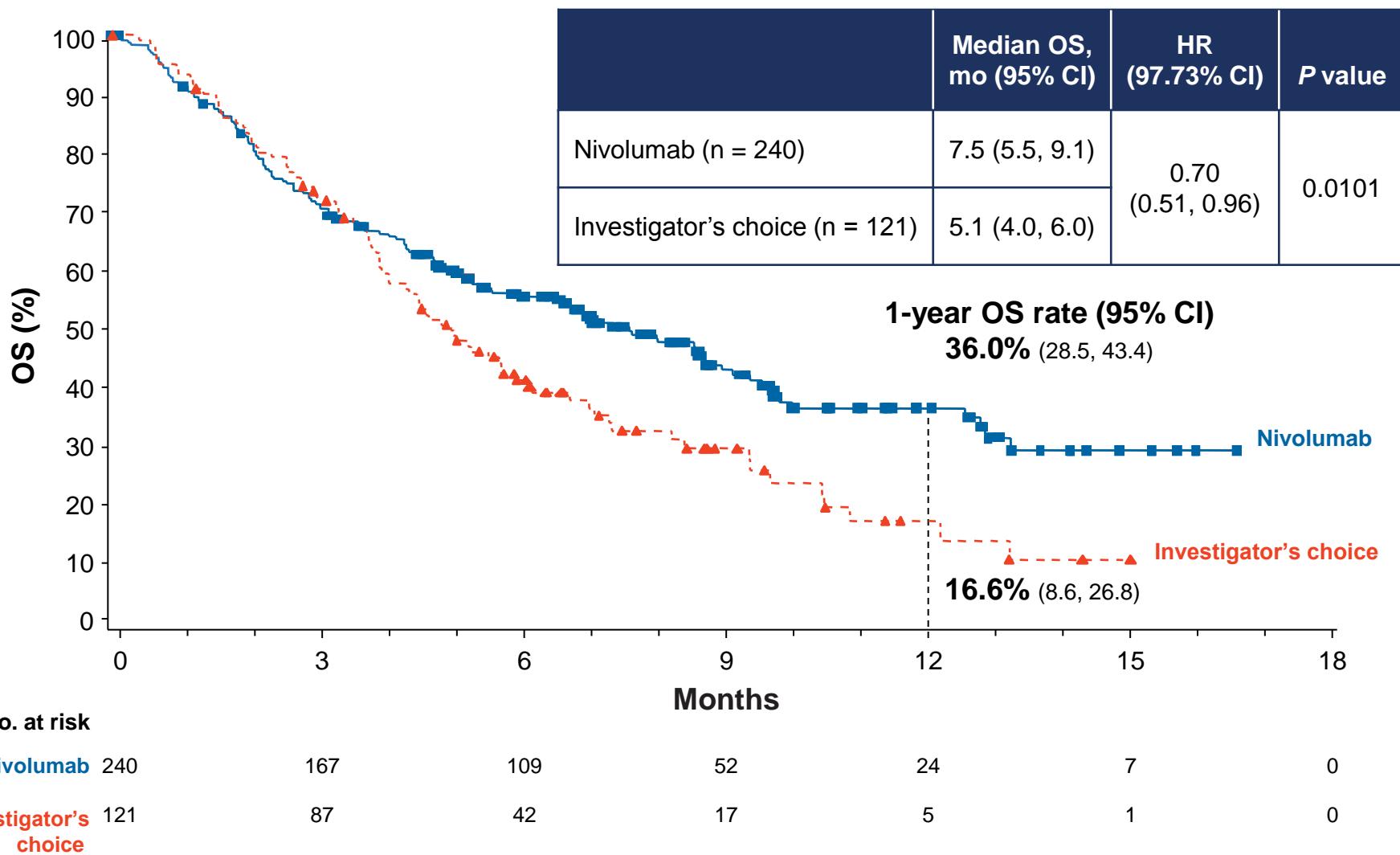
Phase 3 CheckMate 141 Study Design

CheckMate 141: Nivolumab vs IC in R/M SCCHN After Platinum Therapy



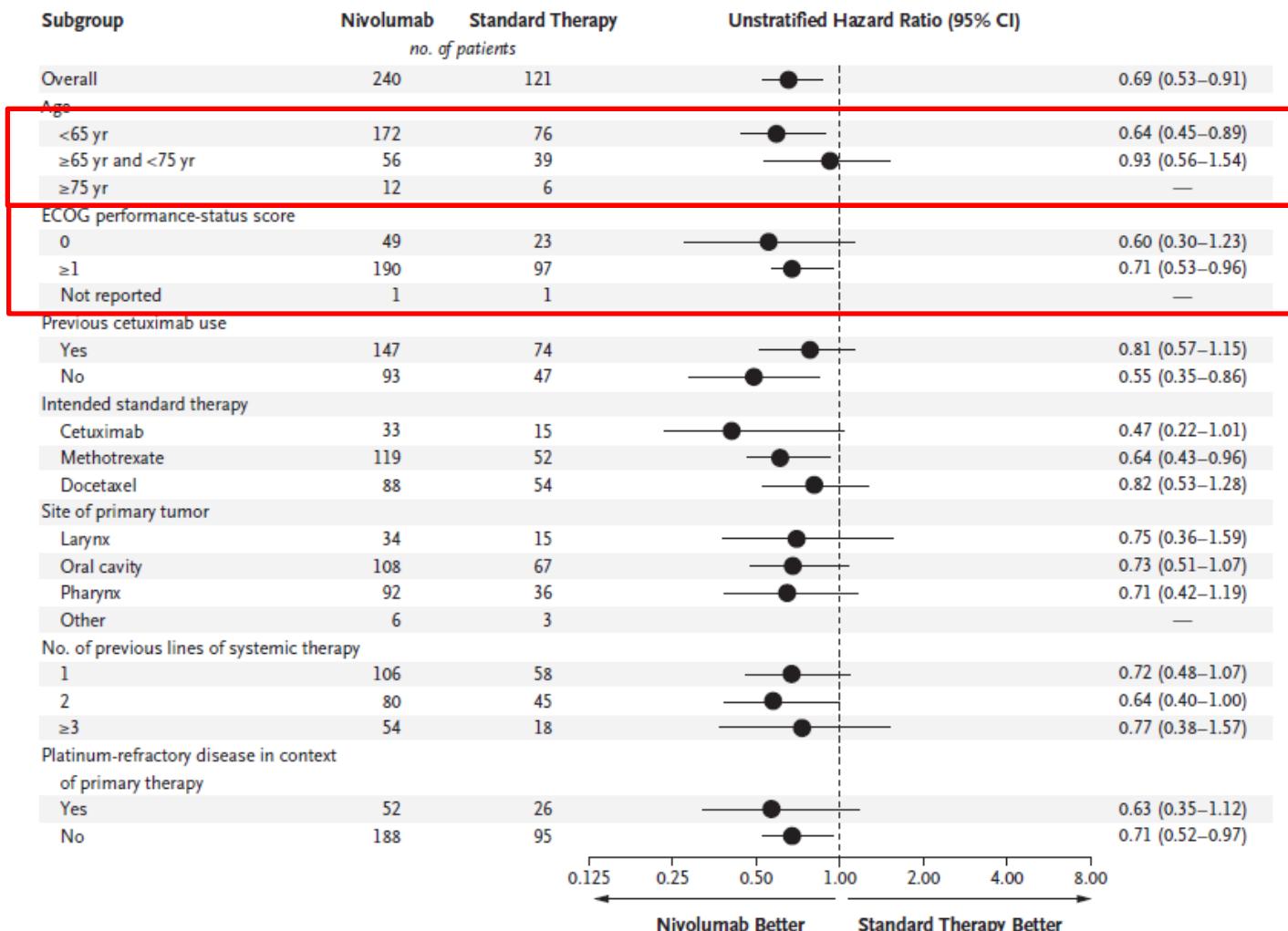
CheckMate 141: Overall Survival⁴

CheckMate 141: Nivolumab vs IC in R/M SCCHN After Platinum Therapy



CETEC R/M 2^e ligne et plus: Nivolumab vs MTX ou docetaxel ou cetuximab

C Treatment Effect on Overall Survival, According to Subgroup



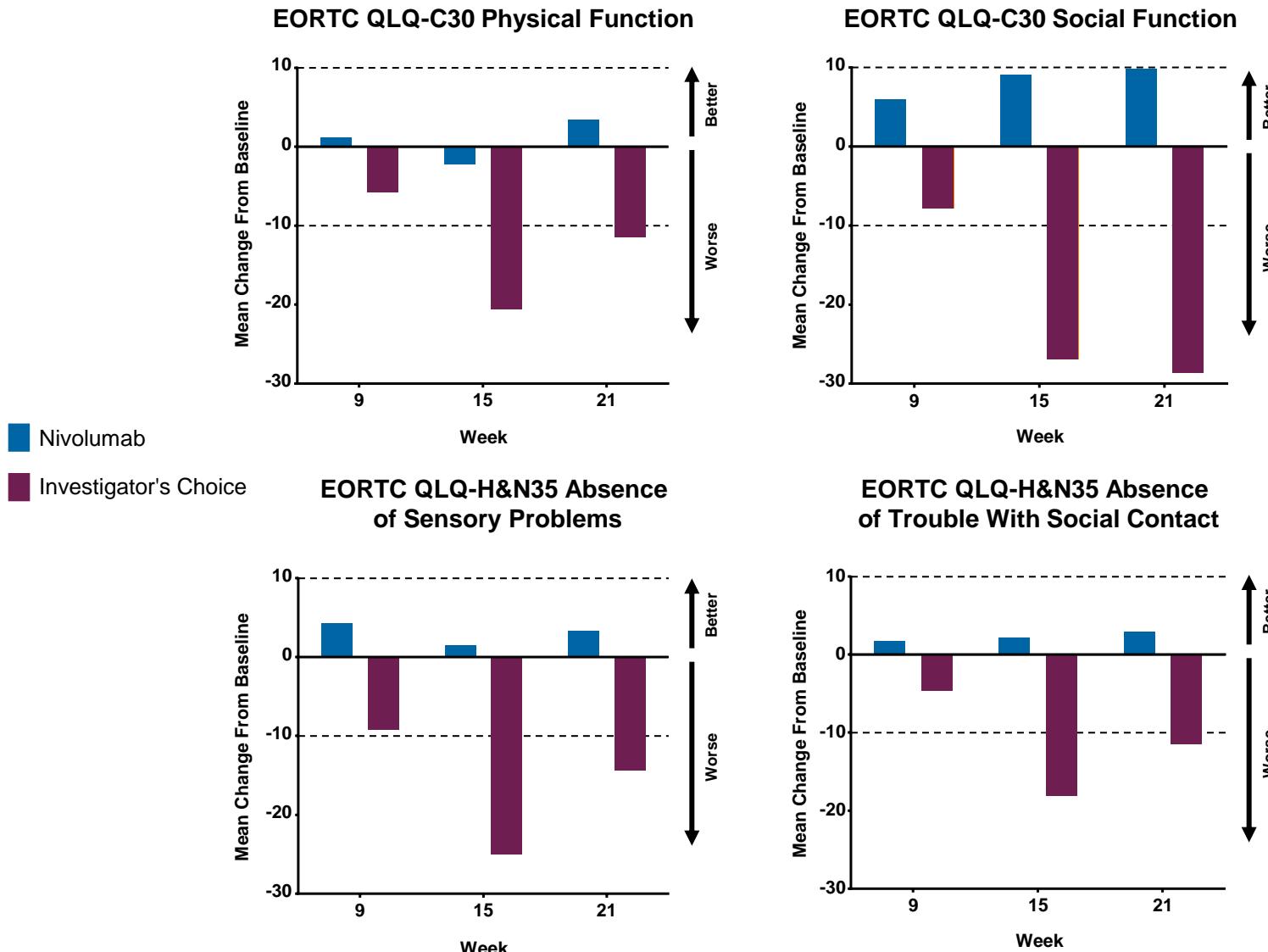
Patient-Reported Outcomes in Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Nivolumab or Investigator's Choice: CheckMate 141

Kevin Harrington,¹ Robert L. Ferris,² James W. Shaw,³ Manish Monga,³ Mark Lynch,³
Fiona Taylor,⁴ Michael DeRosa,⁴ Diane M. Turner-Bowker,⁴ Laura Morrissey,⁴
Kim Cocks,⁵ Naomi Kiyota,⁶ Maura L. Gillison,⁷ Joel Guigay⁸

¹Royal Marsden NHS Foundation Trust/The Institute of Cancer Research, London, UK; ²University of Pittsburgh Medical Center Cancer Center, Pittsburgh, PA, USA; ³Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; ⁴Adelphi Values, Boston, MA, USA;

⁵Adelphi Values, Bollington, Cheshire, UK; ⁶Kobe University Hospital, Kobe, Japan; ⁷The Ohio State University, Columbus, OH, USA; ⁸Centre Antoine Lacassagne, Nice, France

Nivolumab stabilized pros while IC reduced function and worsened symptoms



Immunothérapie en onco-gériatrie ORL : Perspectives

Place du cetuximab en 1ere ligne de R/M :

- ELAN: Seuls essais prospectifs thérapeutiques dans cette situation
- ELAN FIT : essai phase II en cours pour évaluer efficacité /tolérance du schéma standard EXTREME avec carboplatine chez les patients classés FIT
- ELAN UNFIT : phase III cetuximab versus methotrexate

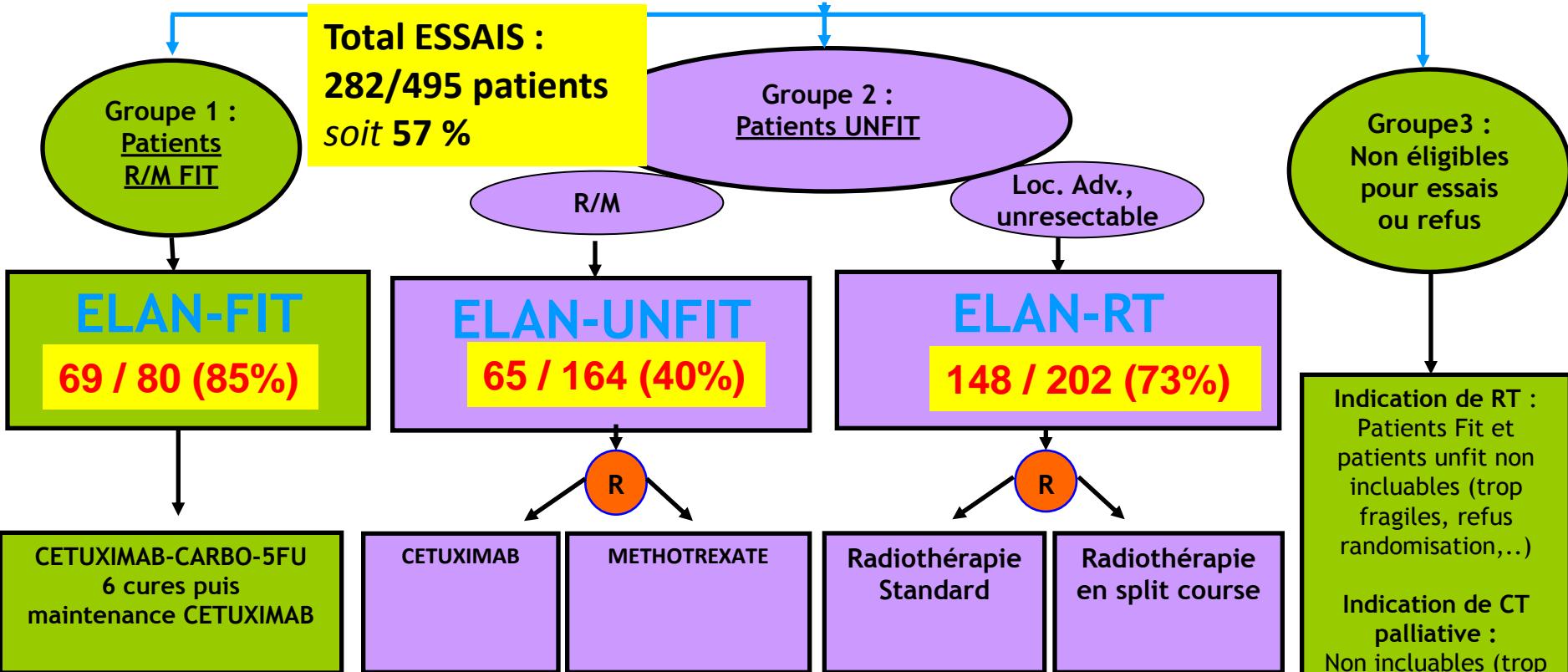


Etude ELAN

Coordonnateur : J Guigay Biostat : A Aupérin

ELAN-ONCOVAL

Au 1 mars 2017 : 495 patients inclus / 800 (62%)

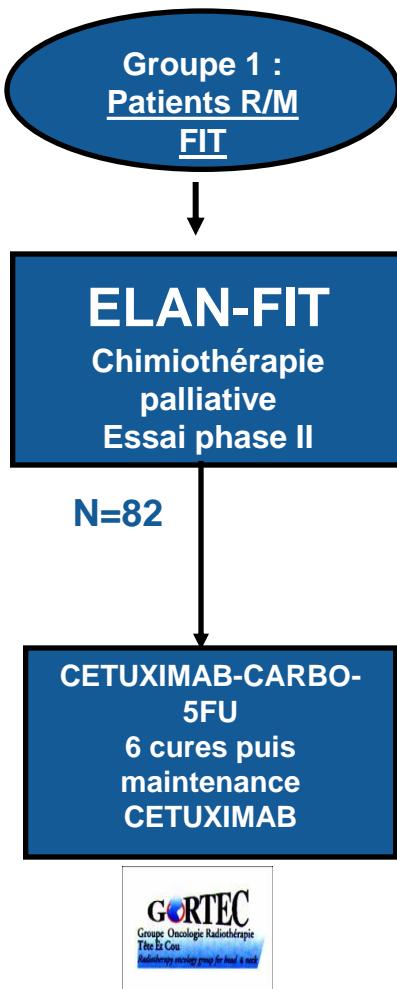


PI : H Le Caer
GORTEC

PI: J Guigay
Promotion : GR



ELAN-FIT



Objectif principal phase II ELAN-FIT :

Evaluer le bénéfice clinique en termes de réponse tumorale objective, tolérance (absence de toxicité de grade 3, 4 ou 5) et préservation de l'autonomie gériatrique (absence de diminution de 2 ou plus de points sur l'échelle ADL)

Schéma :

Carboplatine AUC = 5

5FU 1000 mg/m² / j en continu de J1 à J4

Cetuximab hebdo 400 mg/m² à S1 puis 250 mg/m²

Maintenance par cetuximab 500 mg/m² / 15 j



ELAN-UNFIT

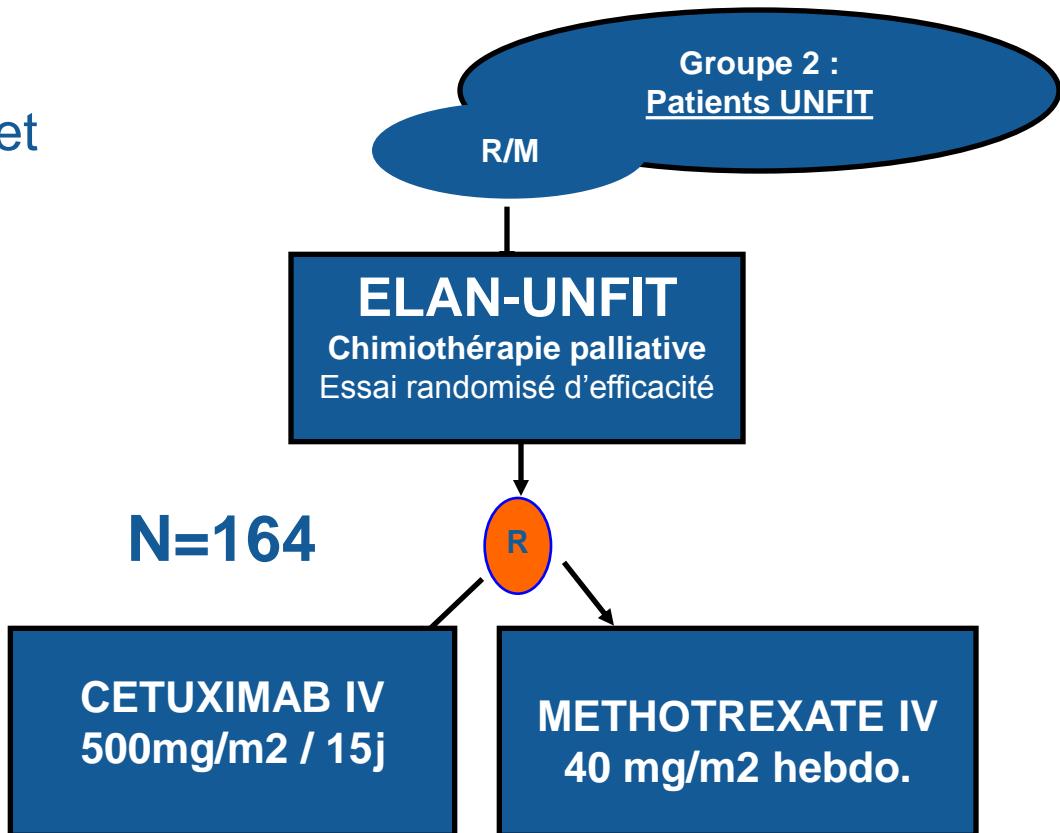
Critère principal de la phase III ELAN-UNFIT

Critère composite d'efficacité et de tolérance :

Survie sans échec (SSE)

Echec :

- Progression (RECIST)
- et/ou arrêt du traitement
- et/ou perte de 2 points ou plus d'ADL
- décès



Immunothérapie en onco-gériatrie ORL : Perspectives

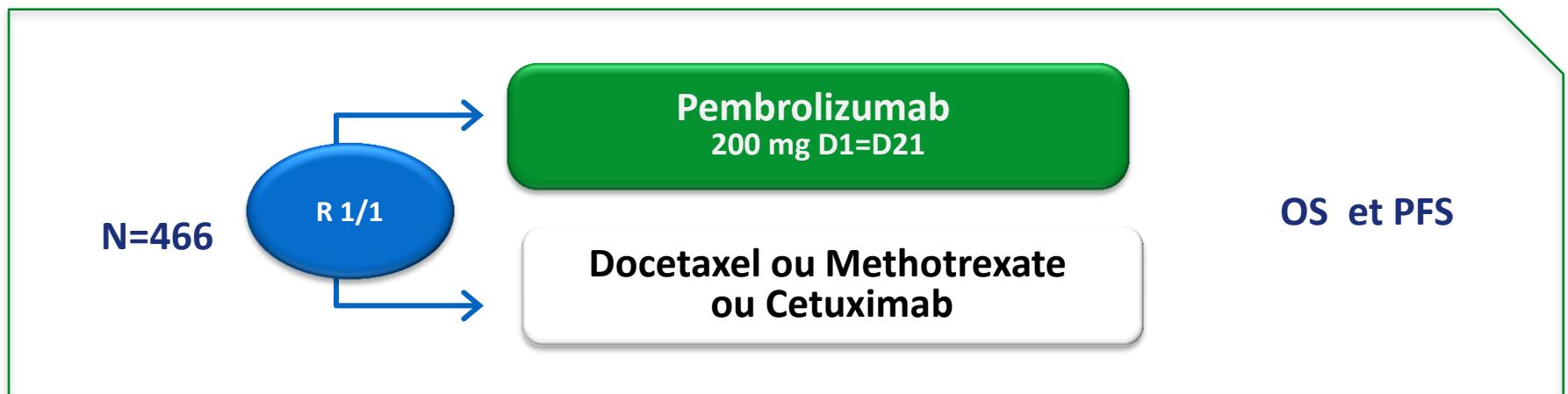
Place des inhibiteurs de checkpoints en onco-gériatrie ORL

- Les 1ères études en ORL ne permettent pas de répondre (trop peu de patients)
- **Essais avec anti-PD(L)1 en cours** incluant des patients âgés sans protocole d'évaluation de la fragilité :
 - Avec RT: PEMBRORAD, REACH (avelumab + cetuximab)
 - En R/M : en 1ere ou 2eme lignes seuls ou combinés (pembrolizumab, nivolumab +/- ipilimumab ou lirilumab, durvalumab +/- tremelimumab)
- **Essais avec anti-PD(L)1 dédiés aux sujets âgés** en cours de discussion : ELAN RT FIT, PORT FIT-UNFIT, Suite d'ELAN FIT/UNFIT,...

Pembrolizumab

Phase III NCT02252042

- R/M HNSCC
- Echec de 1ere ligne à base de sel de platine
- Age > 18 y



MEDI 4736 (durvalumab) R/M – résistant sels de platine

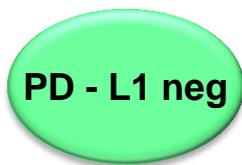
HAWK



N = 112

MEDI 4736

CONDOR



N = 240

MEDI 4736

TREMELIMUMAB

MEDI 4736 + TREMELIMUMAB

EAGLE



N= 720

MEDI 4736

MEDI 4736 + TREMELIMUMAB

Inv Choice

R

1:1:2

R

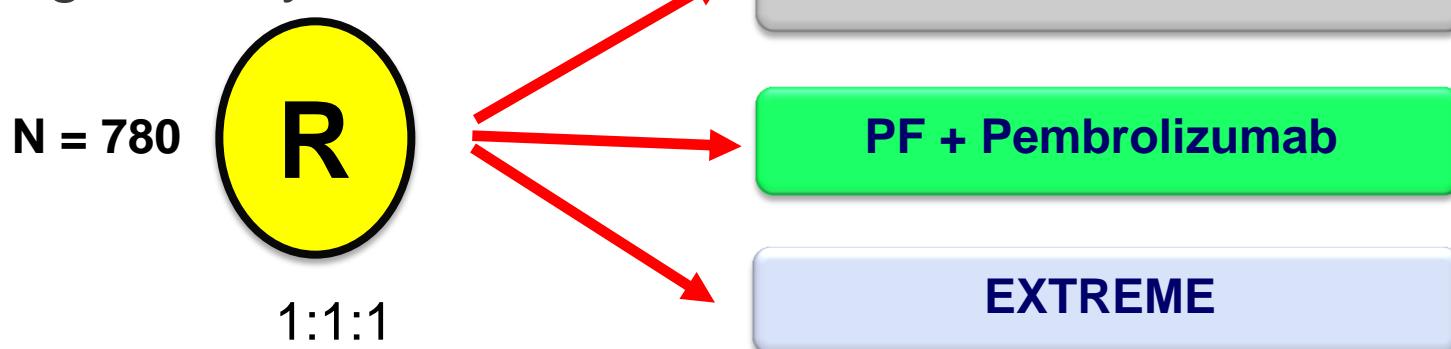
1:1:1

Inclusions terminées

Recrutement en cours 2/3

1ere Ligne en R/M: pembrolizumab

- Phase III
- R/M HNSCC
- Tout statut PD-L1
- Age > 18 y



Inclusions terminées

NCT02358031

1ere Ligne en R/M: durvalumab

- Phase III KESTREL
- R/M HNSCC
- Tout statut PD – L1
- Age > 18 y

N = 628



1:1:1



Inclusions terminées

NCT02551159

1ere Ligne en R/M: Nivolumab +/- Ipilimumab

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou en 1^{ère} ligne

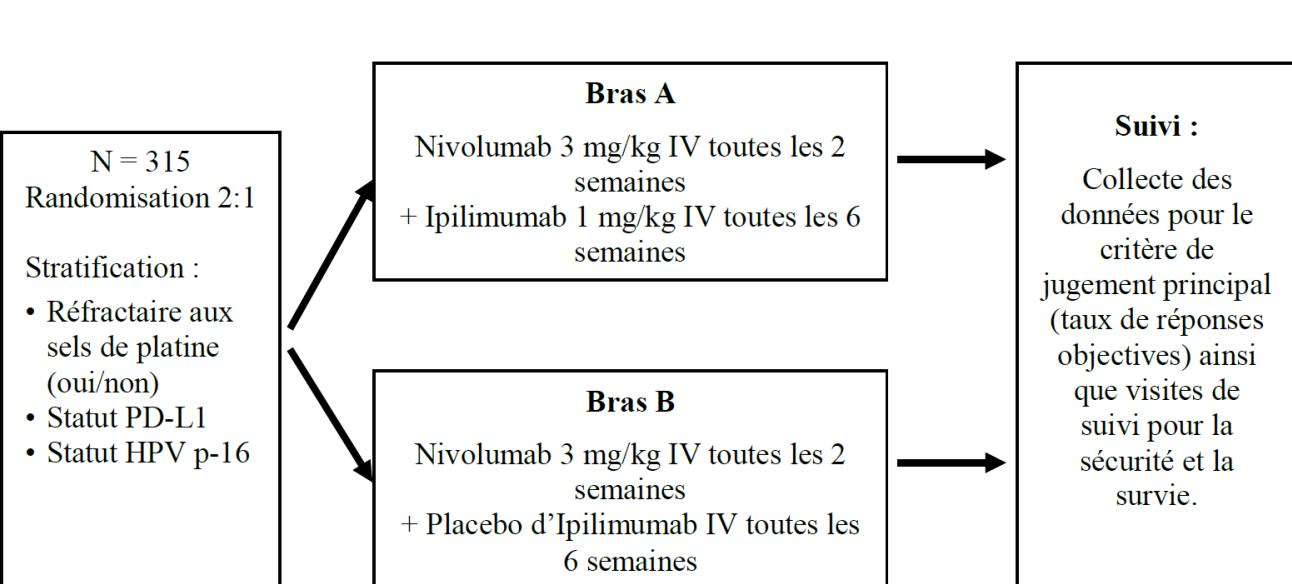
1) Eligible aux sels de platine (N=99) :

- Maladie confirmée histologiquement
- Naïf aux sels de platine ou rechute > 6 mois après traitement par sels de platine (adjvant/néo-adjuvant/traitement multimodal)
- Aucun traitement systémique antérieur pour la maladie récurrente ou métastatique

2) Réfractaire aux sels de platine (N=216) :

- Maladie confirmée histologiquement
- rechute < 6 mois après traitement par sels de platine (adjvant/neoadjuvant/traitement multimodal)
- Aucun traitement systémique antérieur pour la maladie récurrente ou métastatique

Tissu tumoral requis pour tester PD-L1 et HPV-p16 (cancer oropharyngé) avant la randomisation



Age >18 ans

Traitement jusqu'à progression de la maladie* ou toxicité inacceptable

* Les patients en progression d'après les critères RECIST 1.1, pourront poursuivre le traitement si selon l'investigateur ils ont un bénéfice clinique et une bonne tolérance. Ces patients devront sortir de l'étude si une seconde progression est documentée.

Pembro + RT: PembroRAD



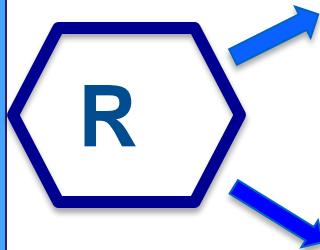
LA HNSCC

III – IV

N=114

HPV + or HPV neg

Pts < ou = 80 ans



IMRT 69,9 Gy/6,5 weeks +
cetuximab weekly

IMRT 69,9 Gy/6,5 weeks +
Pembrolizumab every 15
days

Cetuximab et anti PD-1/PD-L1: combinaison ?

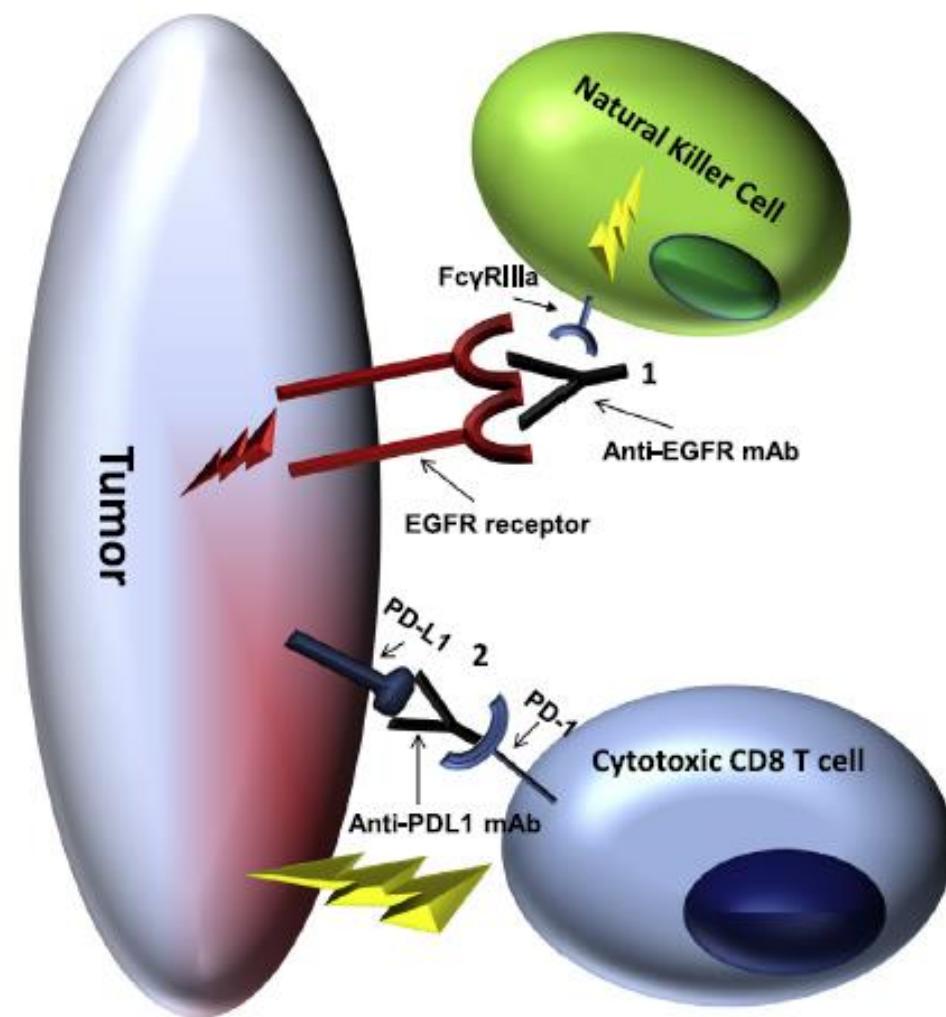
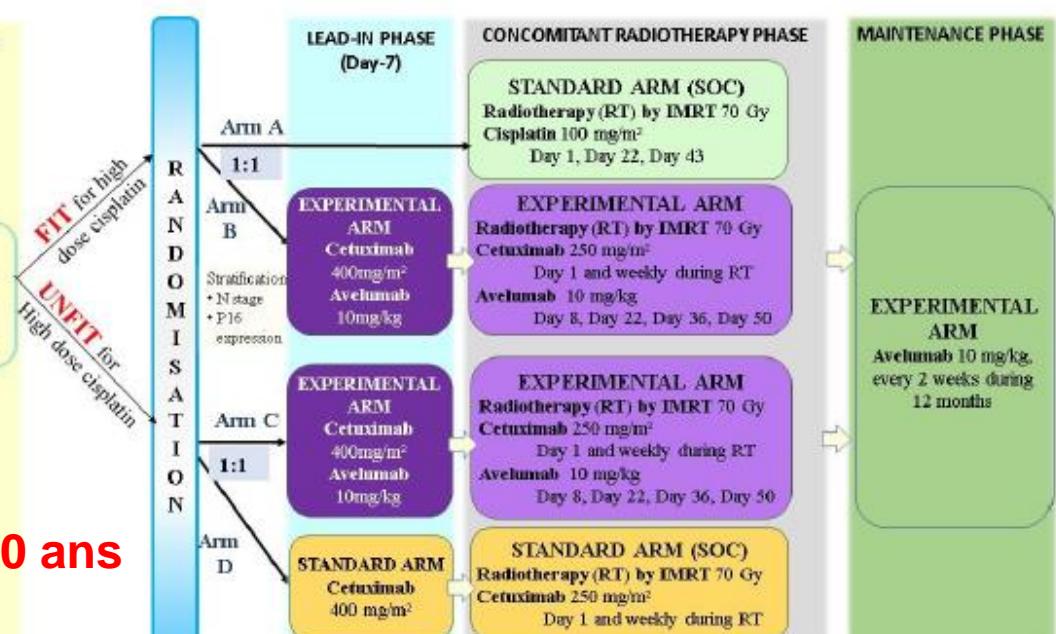


Figure 1. Comparison of the effects of anti-EGFR mAb and anti-PDL1 mAb. 1. I

REACH : Avelumab-Cetuximab-RT

GORTEC 2017-01: REACH Protocol

Study Design	<p>There will have 2 distinct cohorts of patients, either fit or unfit for receiving high dose cisplatin concomitant with RT :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients fit for high dose cisplatin will be randomized to cisplatin-RT versus avelumab-cetuximab-RT - Patients unfit for high dose cisplatin will be randomized to cetuximab-RT versus avelumab-cetuximab-RT  <p>SCCHN Stage III-IVa-Ivb Non-operated</p> <p>Agés : 70 - 80 ans</p>
--------------	---

Hospital
University
Federation



Director : P Hofman
CO-deputy directors : O Guerin, J Guigay

WP2

Head and Neck Diseases

GUIGAY Joël

Director,
Centre Antoine Lacassagne



VAN OBBERGHEN-SCHILLING Ellen

Team Leader, iBV





OncoAge Project

Create a forum of exchange/collaborations among basic scientists and clinicians

Clinical teams

4 Hospital Centers

9 Participating teams

Antoine Lacassagne Cancer Center (**CAL**)

University Hospital Nice (**CHUN**)

University Head & Neck Institute (**IUFC**)

Centre Léon Bérard, Lyon

Basic science teams

7 Research Institutes

9 Participating teams

Nice : iBV, IRCAN, IPMC, CEA

Paris : IGR, CEA-DSV-iRCM

Lyon : IARC

Groups / Industrial partners

GORTEC Group (GROUPE ONCOLOGIE RADIOTHERAPIE TETE ET COU)

H&N Intergroup (GETTEC-GERCOR-GORTEC et Unicancer H&N Group)

Merck / BMS / Merck SD

Merci pour votre attention



**Remerciements à toute l'ELAN Team
Aux membres de l'Intergroupe ORL**

**A l'INCa
La Ligue contre le Cancer, l'ARC
GEMLUC et GEFLUC
Merck, Sandoz**



<http://www.oncoage.org/>

