



# Le traitement systémique du sujet âgé ayant un CBNPC de stade IV

Elisabeth Quoix  
Cours du GOLF 2018

***Les Hôpitaux  
Universitaires  
de STRASBOURG***



# **Liens d'intérêt**

**Advisory board : Abbvie, BMS, Novartis**

**Travel grants : Astra Zeneca, BMS, Takeda**

**Research investigator : Astra Zeneca, BMS, Merck, Novartis, OSE Pharma, Pfizer,  
Roche, Takeda, Transgène, Xcovery**

# Pourquoi est-ce un problème de santé publique?

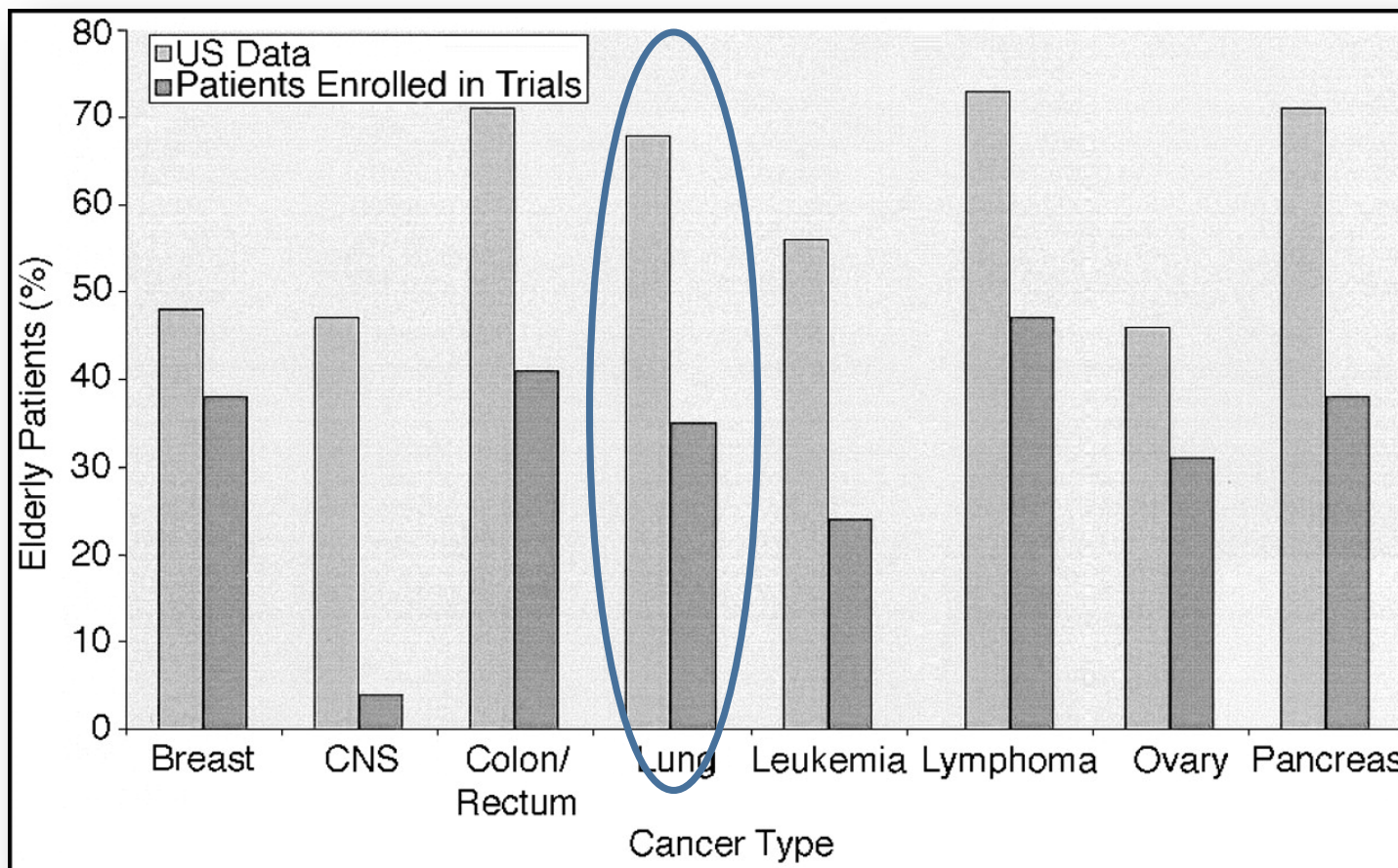
- Augmentation de l'espérance de vie
- En conjonction avec une augmentation de l'incidence des cancers avec l'âge
- Age médian de diagnostic 65-70 ans
- Patients âgés de 80 ans et plus : 14%
- Les patients de 80 ans et plus représentent la catégorie la plus rapidement croissante
- 50% des cas sont diagnostiqués au stade métastatique

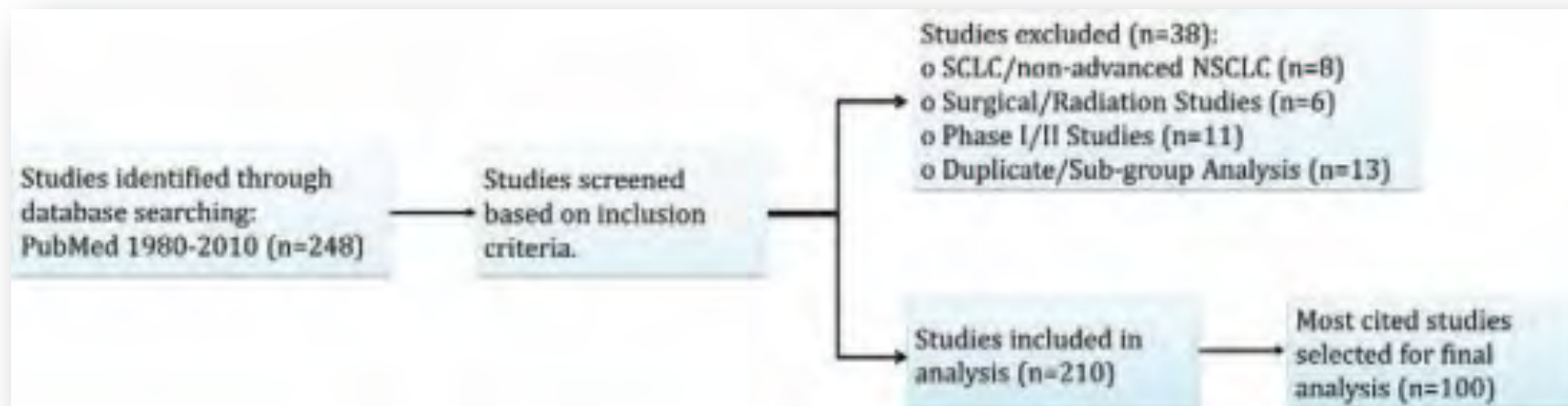
# Plan

1. Etudes dédiées ou analyses en sous-groupe et impossibilité de généralisation des résultats?
2. Chimiothérapie
3. Thérapies ciblées
4. Immunothérapie

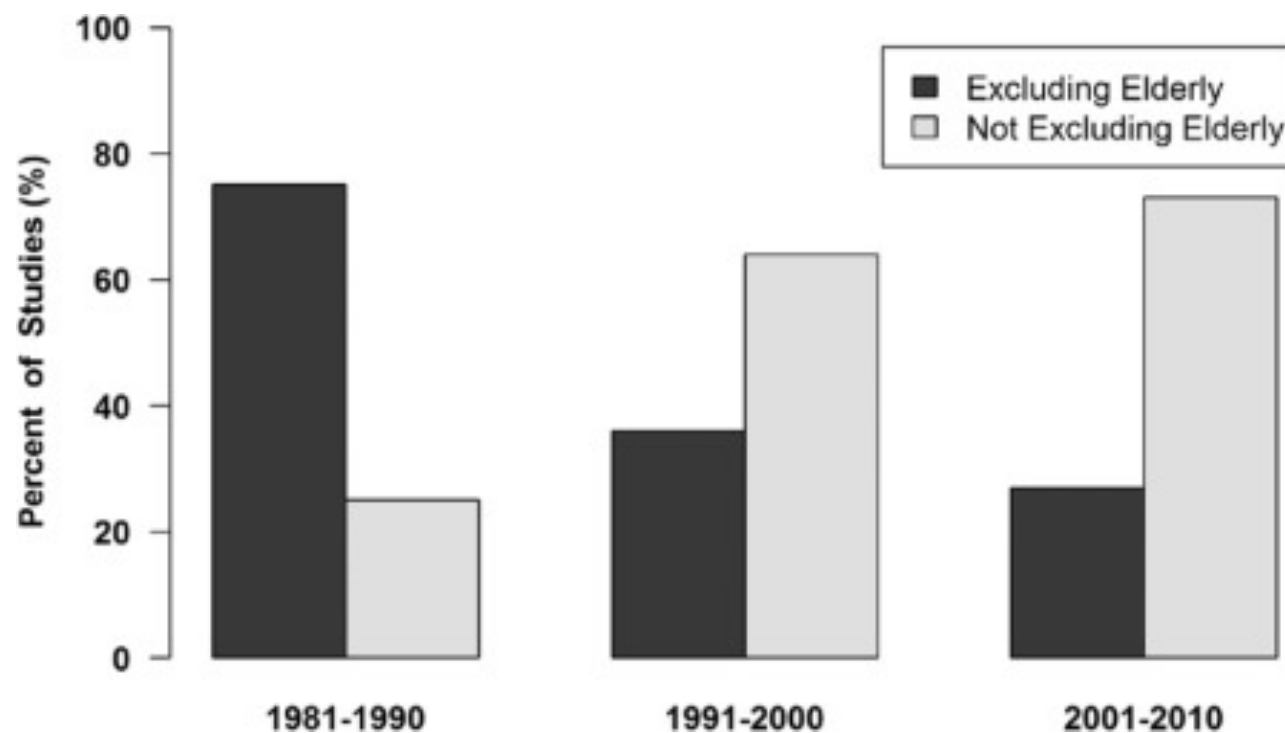
# Proportion des patients âgés de 65 ans et plus inclus dans des essais d'enregistrement en comparaison de la proportion des patients âgés ayant un cancer dans la population US

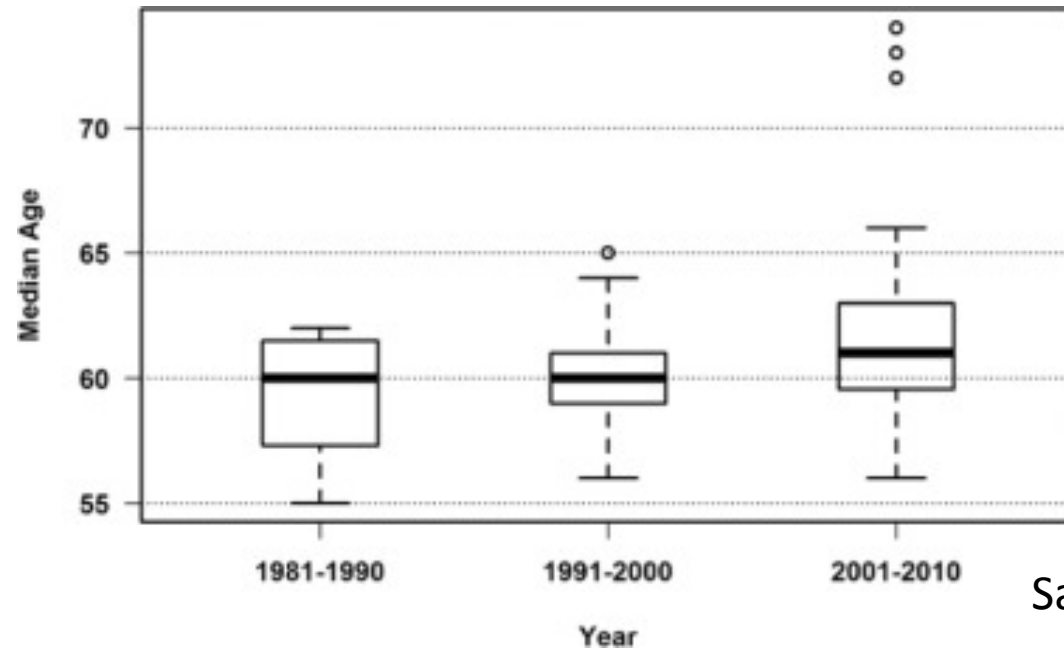
*28,766 patients inclus dans 55 essais d'enregistrement de 1995 à 2002*



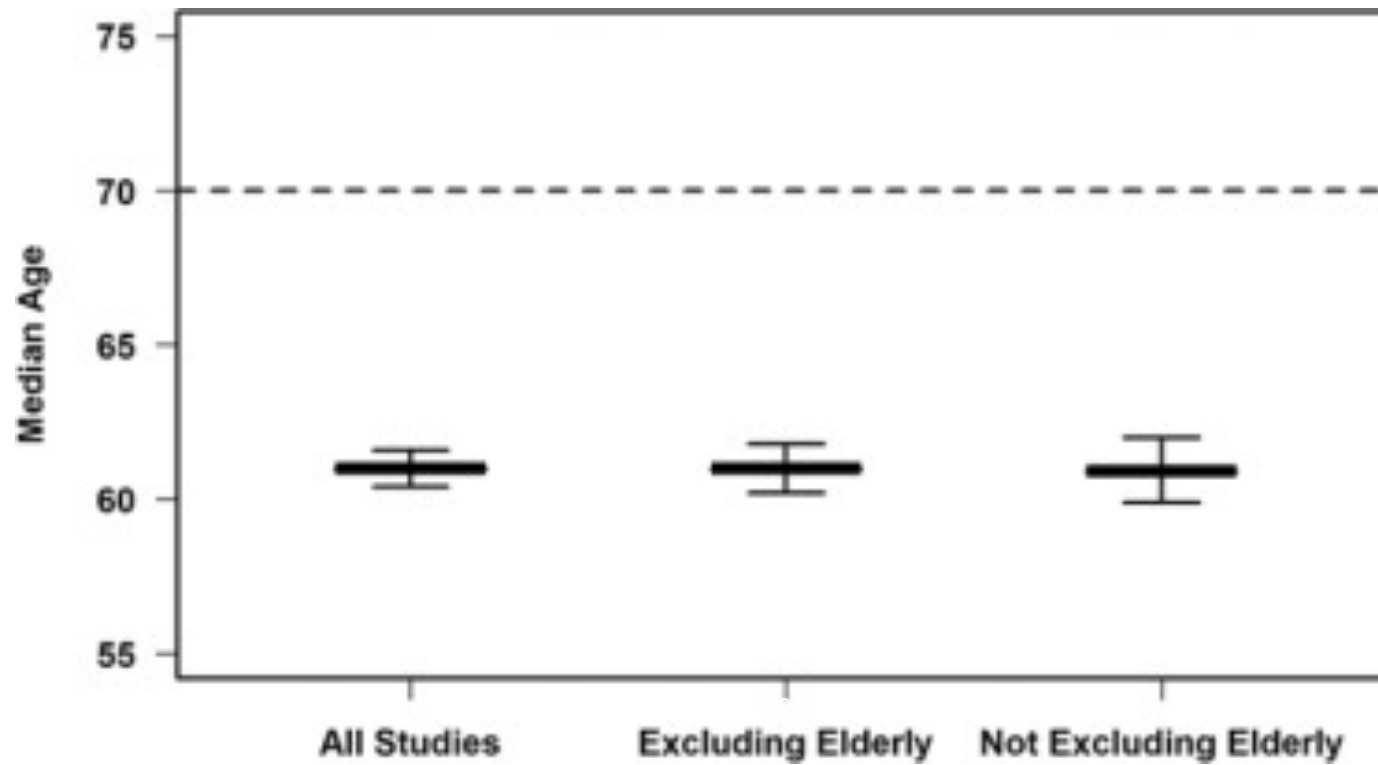


Sacher AG *Journal of Thoracic Oncology*  
2013; 8:366-368





Sacher AG *Journal of Thoracic Oncology*  
2013; 8:366-368



# Plan

1. Etudes dédiées ou analyses en sous-groupe et impossibilité de généralisation des résultats?
- 2. Chimiothérapie**
3. Thérapies ciblées
4. Immunothérapie



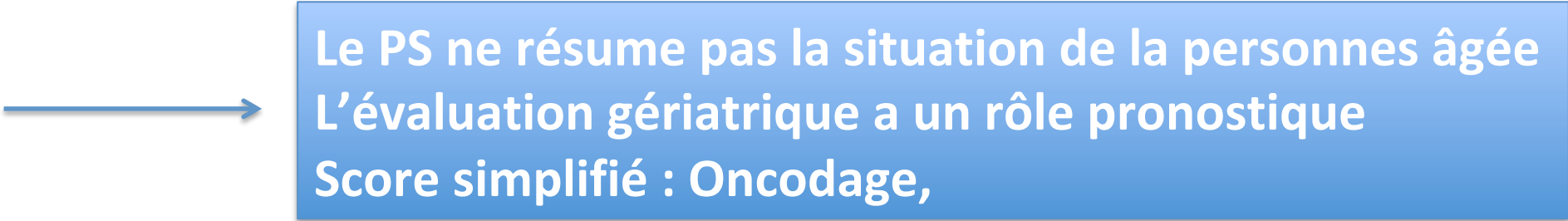
# Les problèmes liés à l'âge

## Modifications physiologiques

- Réserves médullaires
- Fonction rénale
- Fonction hépatique

## Problèmes médicaux

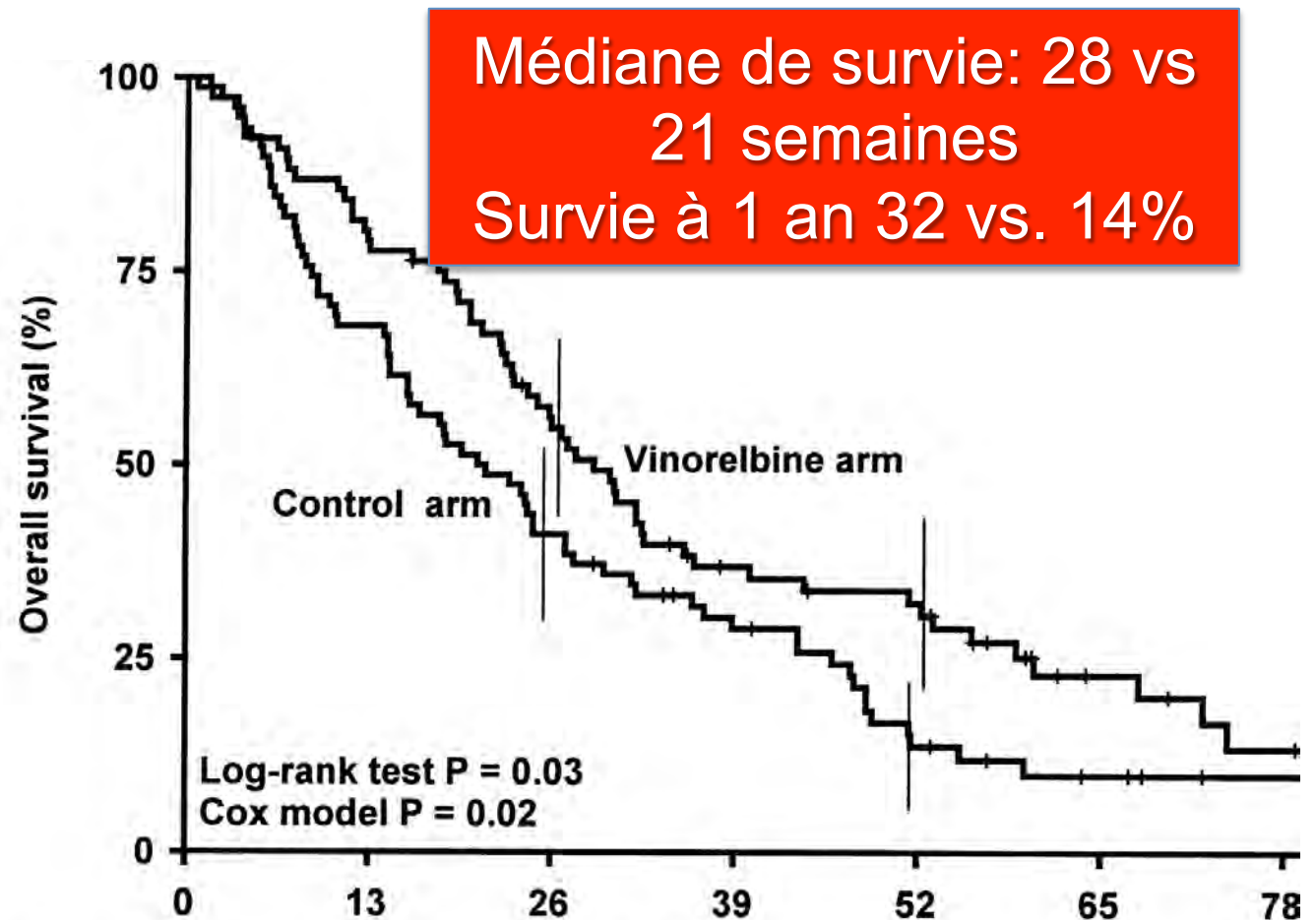
- Comorbidités beaucoup plus nombreuses
- Polymédication parfois méconnue
- Syndromes gériatriques



Le PS ne résume pas la situation de la personnes âgée  
L'évaluation gériatrique a un rôle pronostique  
Score simplifié : Oncodage,

# Essai ELVIS comparant une monothérapie par vinorelbine à des soins de support

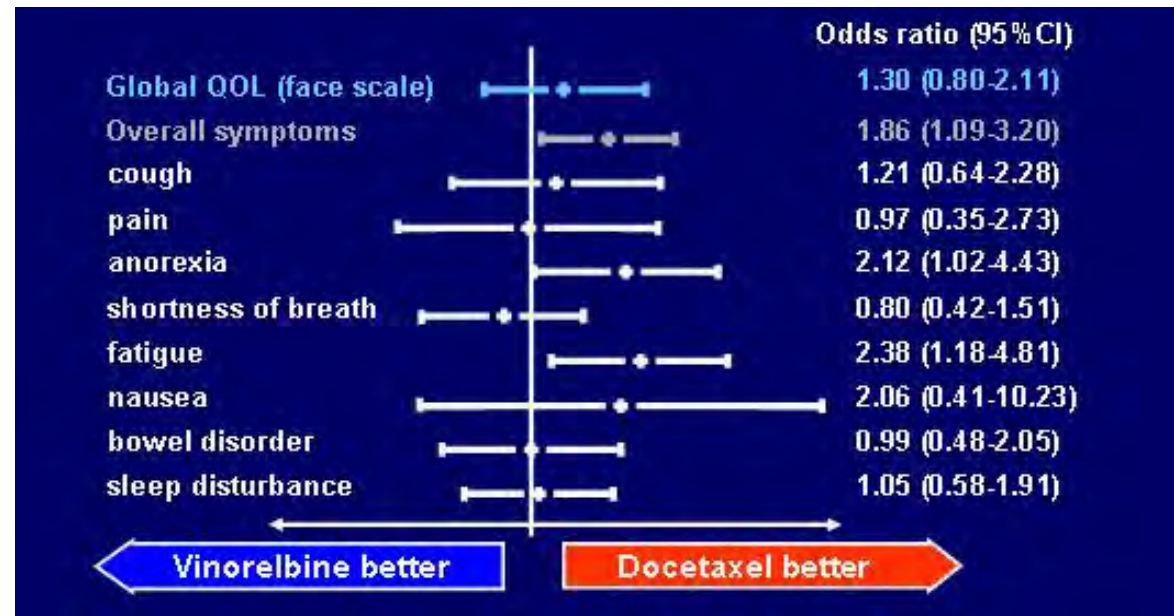
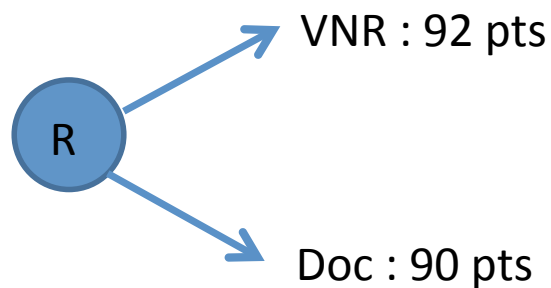
- 191 pts  $\geq$  70 yr
- Vinorelbine
- 30 mg/m<sup>2</sup> J1-J8  
/3 semaines  
max 6 cycles



# La vinorelbine est-elle le seul standard

## Vinorelbine vs docetaxel

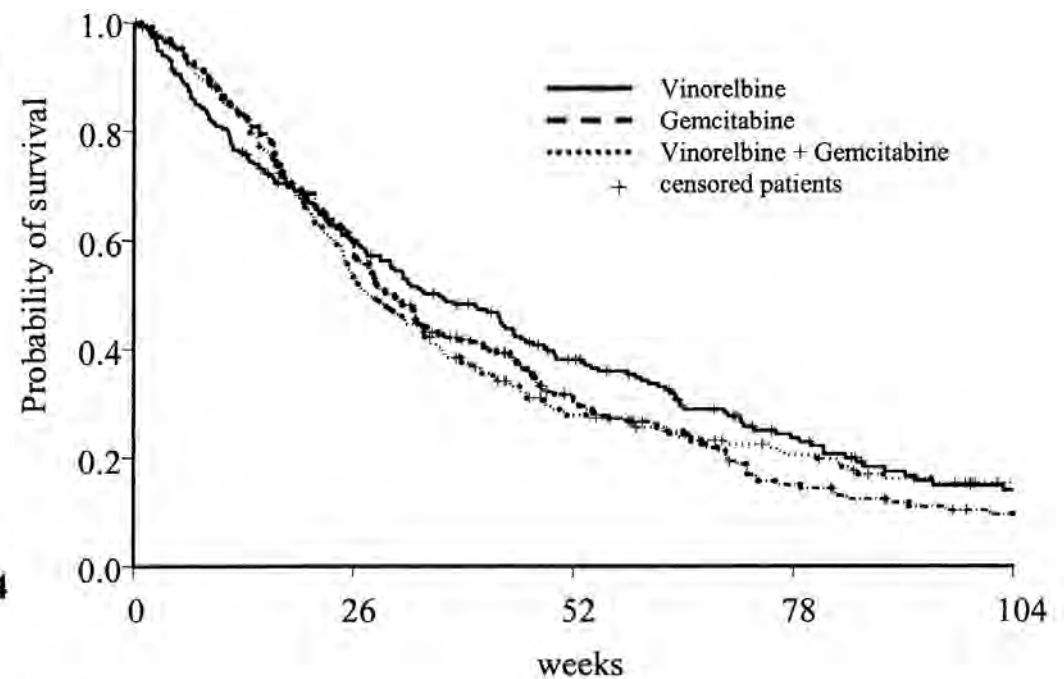
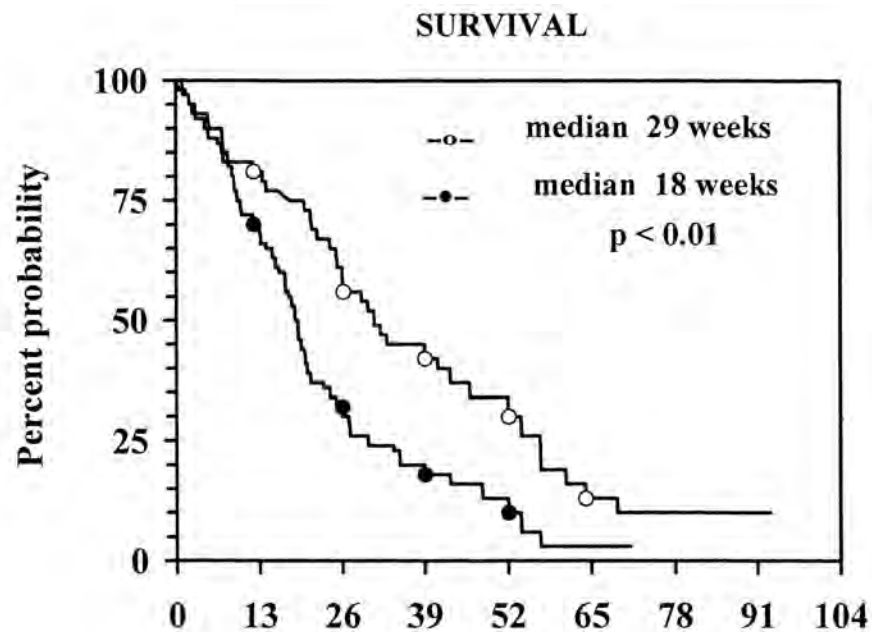
	Docetaxel	Vinorelbine	P
ORR (%)	23	10	0.019
PFS (mois)	5.4	3.1	<0.001
OS (mo.)	14.3	9.9	NS
Survie à 1 an	59%	37%	NS



# Une monothérapie est-elle le standard? Gemcitabine-Vinorelbine vs Vinorelbine

N=120

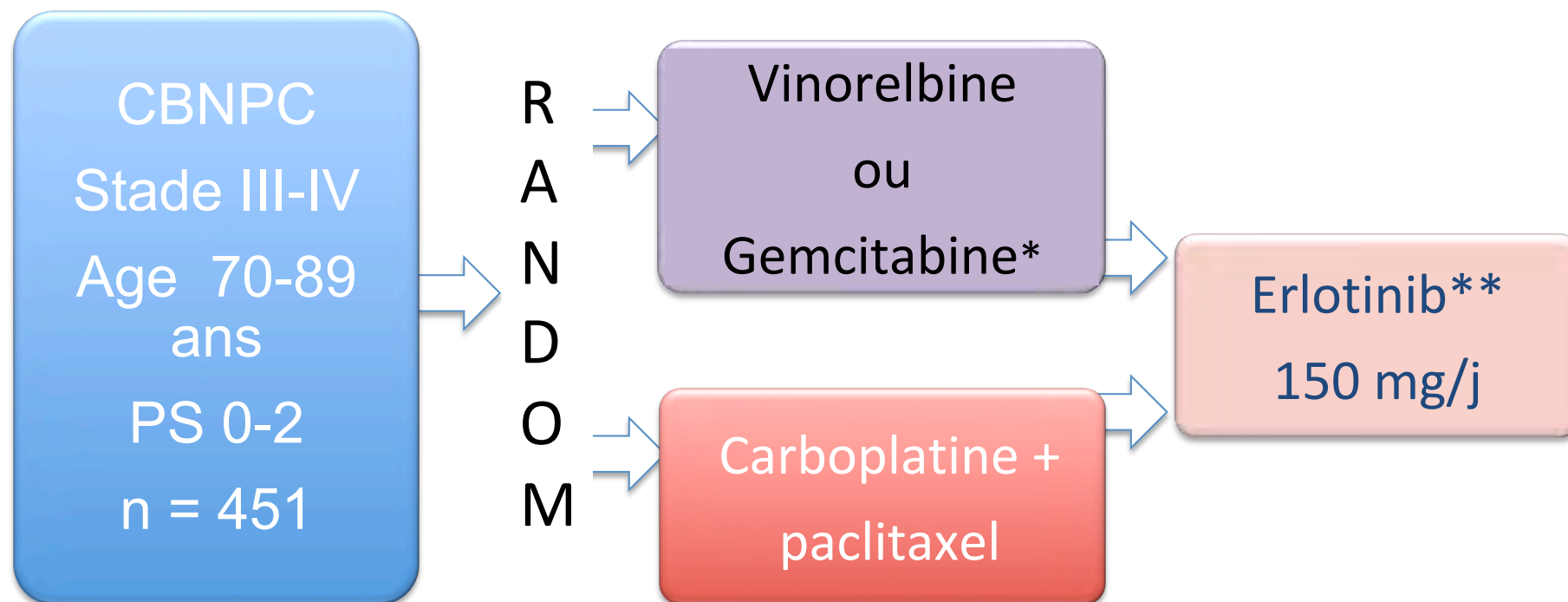
N=700



Frasci G. JCO 2000;18:2529-2536

Gridelli C. JNCI 2003;95:362-372

# L'étude IFCT 0501



Stratification: centre, PS 0-1 vs. 2, âge ≤80 vs. >80, stade III vs. IV

\*Choix du centre au début de l'étude

\*\* En cas de progression ou de toxicité excessive

# IFCT 05-01: Caractéristiques des patients

<b>Characteristics</b>	<b>All Patients (N=451)</b>	<b>Single Arm (N=226)</b>	<b>Doublet Arm (N=225)</b>	<b>p-value</b>
<b>Male</b>	<b>333 (73.8)</b>	<b>172 (76.1)</b>	<b>161 (71.6)</b>	<b>0.272</b>
<b>Median age</b>	<b>77.1</b>	<b>76.9</b>	<b>77.4</b>	<b>0.588</b>
<b>PS 0-1</b>	<b>327 (72.7)</b>	<b>163 (72.4)</b>	<b>164 (72.9)</b>	<b>0.916</b>
<b>Histology: ADC</b>	<b>229 (50.8)</b>	<b>115 (50.9)</b>	<b>114 (50.7)</b>	<b>0.916</b>
<b>Never smoker</b>	<b>94 (20.9)</b>	<b>50 (22.2)</b>	<b>44 (19.6)</b>	<b>0.487</b>

# IFCT 05-01: Toxicité hématologique

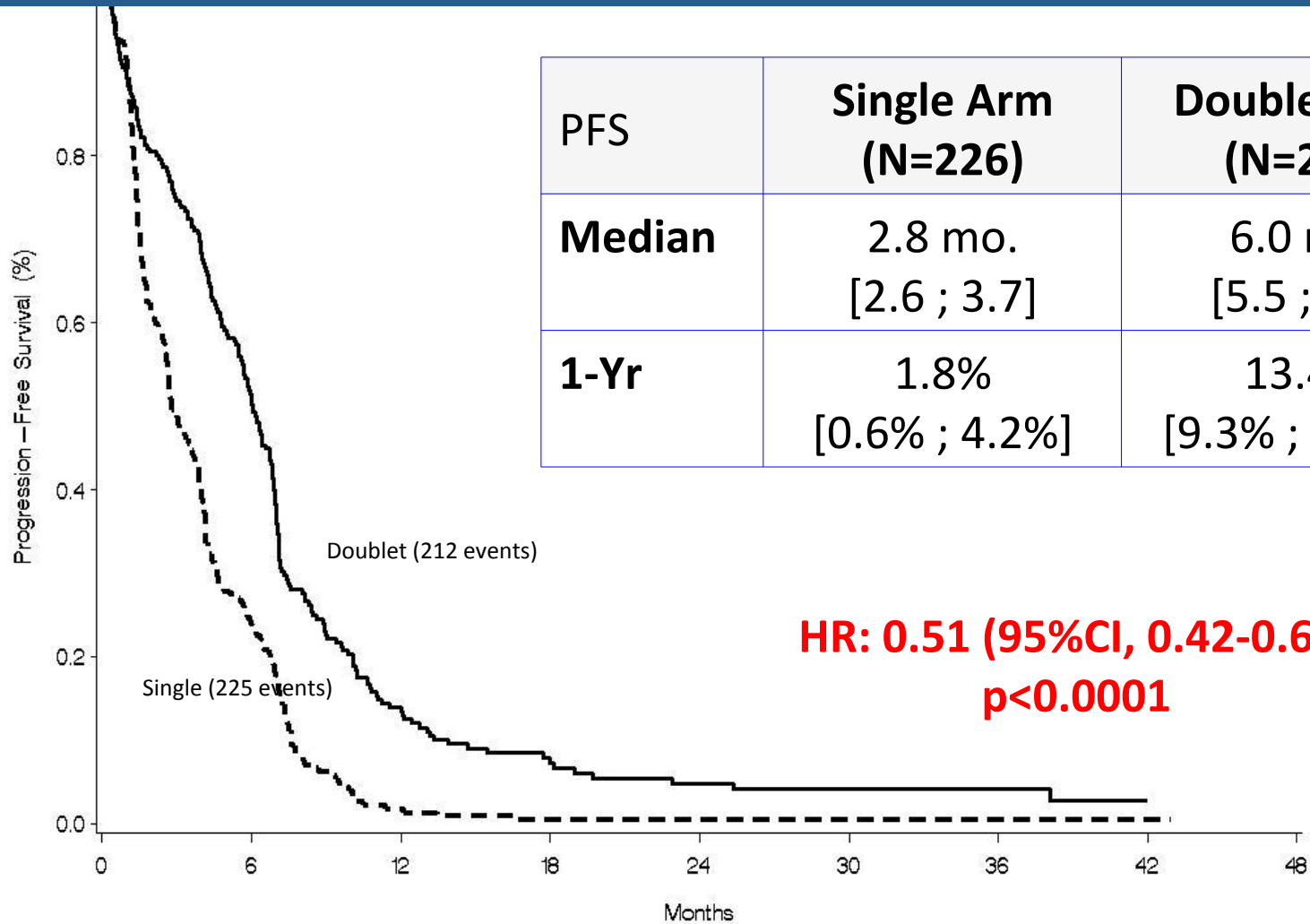
	Bras monothérapie (N=225)			Bras Doublet (N=223)		
	G 3/4	G 3	G 4	G 3/4	G 3	G 4
Neutropénie	28 (12.4)	15 (6.7)	13 (5.8)	108 (48.4)	69 (30.9)	39 (17.5)
Neutropénie fébrile	6 (2.7)	3 (1.3)	3 (1.3)	21 (9.4)	12 (5.4)	9 (4.0)
Anémie	10 (4.4)	10 (4.4)	0	21 (9.4)	21 (9.4)	0
Thrombopénie	2 (0.9)	2 (0.9)	0	15 (6.7)	11 (4.9)	4 (1.8)

# IFCT 05-01: toxicité non hématologique de grade 3-4

	Single arm (N=225)	Doublet arm (N=223)
Asthenia	13 (5.8)	23 (10.3)
Anorexia	2 (0.9)	9 (4.0)
Diarrhea	2 (0.9)	6 (2.7)
Nausea/Vomiting	2 (0.9)	6 (2.7)
Pulmonary disorder	5 (2.2)	3 (1.3)
Sensitive neuropathy	1 (0.4)	7 (3.1)



# IFCT 0501: PFS



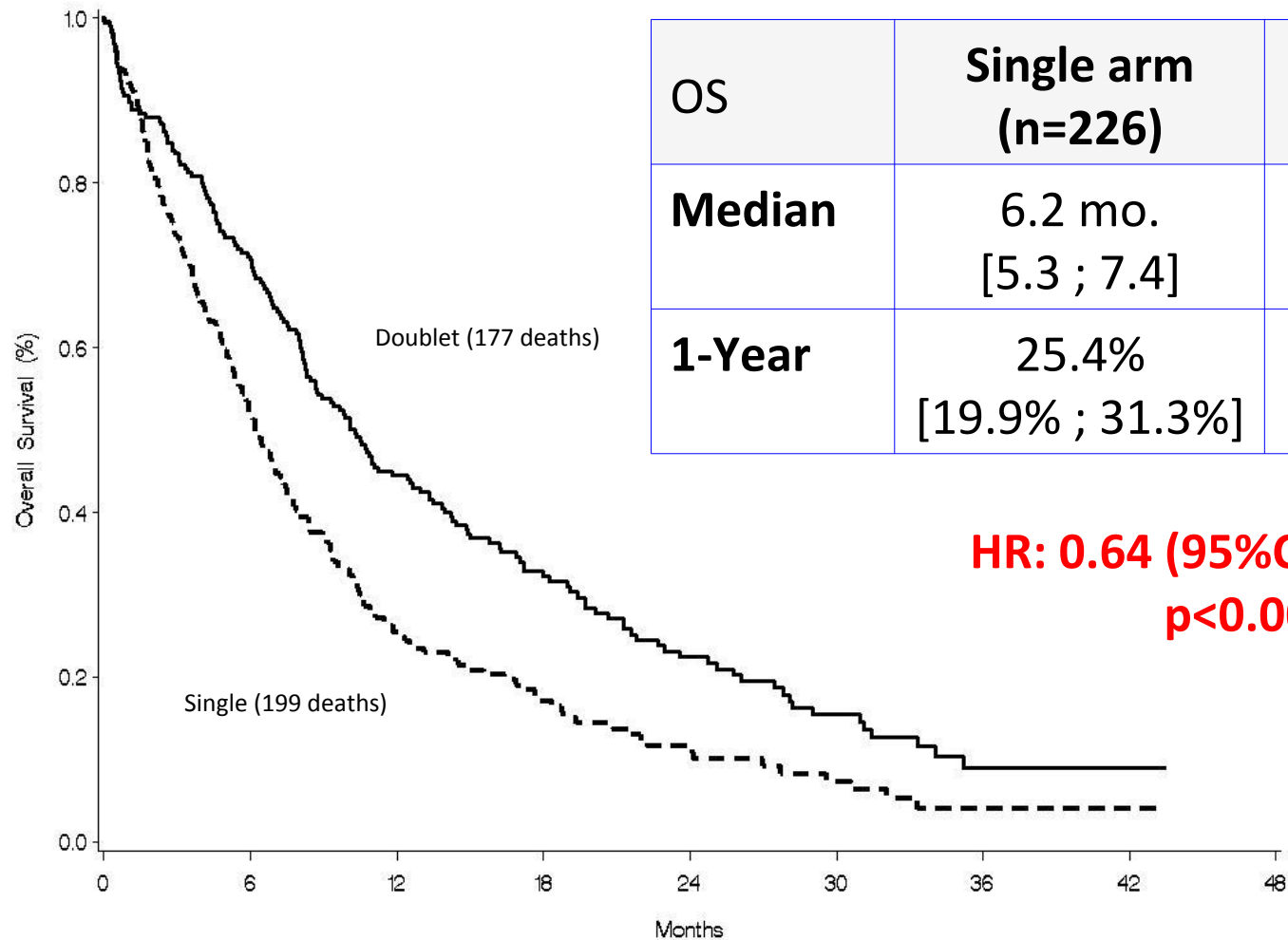
PFS	Single Arm (N=226)	Doublet Arm (N=225)
<b>Median</b>	2.8 mo. [2.6 ; 3.7]	6.0 mo. [5.5 ; 6.8]
<b>1-Yr</b>	1.8% [0.6% ; 4.2%]	13.4% [9.3% ; 18.3%]

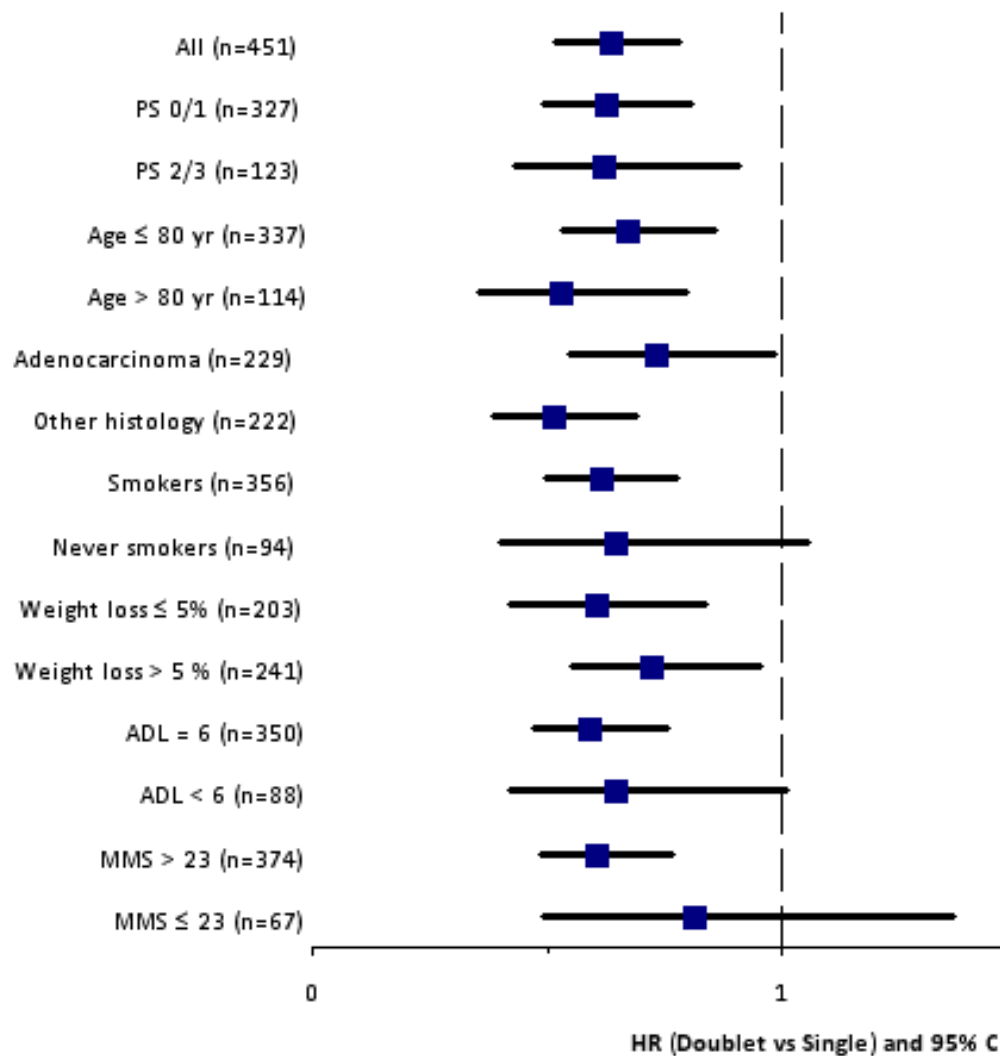
No. at Risk

Doublet	225	113	29	12	8	5	3	0
Single	226	54	4	1	1			

**E. Quoix et al. Lancet 2011;378:1079-88**

# IFCT 0501: Survie globale





Variable	No. of patients	Univariate Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Performance status			
0-1	327	0.631 (0.494-0.806)	0.0002
2-3	123	0.626 (0.431-0.910)	0.0141
Age			
≤80 yr	337	0.676 (0.533-0.857)	0.0012
>80 yr	114	0.534 (0.357-0.799)	0.0022
Histology			
ADC	229	0.734 (0.546-0.986)	0.0397
Squamous-Other	222	0.517 (0.387-0.692)	0.000009
Smoking status			
Never smoker	94	0.650 (0.400-1.056)	0.0818
Smoker	356	0.621 (0.495-0.778)	0.000036
Weight loss			
≤5%	203	0.610 (0.443-0.839)	0.0023
>5%	241	0.726 (0.553-0.953)	0.0209
ADL score			
<6	88	0.650 (0.419-1.008)	0.0541
6	350	0.597 (0.471-0.755)	0.000017
Mini Mental score			
≤23	67	0.817 (0.490-1.364)	0.4395
>23	374	0.610 (0.487-0.765)	0.000018

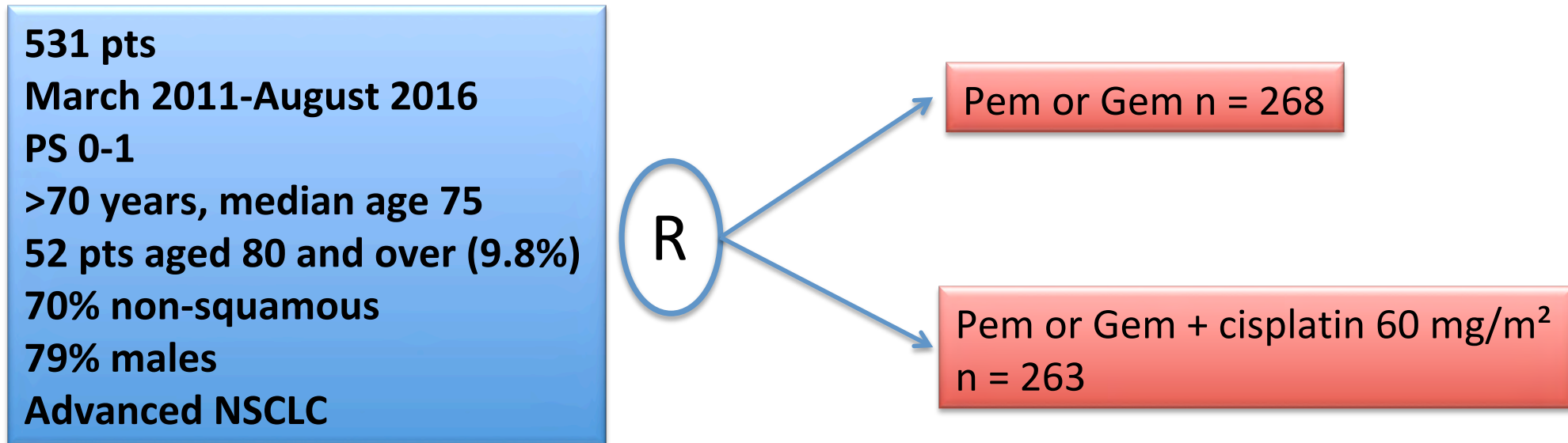
OS – The univariate hazard ratio was derived from a Cox model with a single treatment covariate

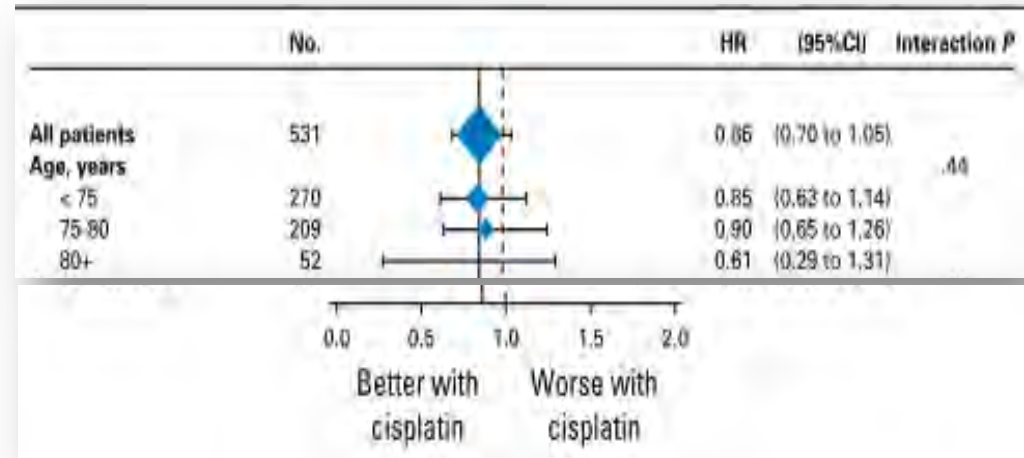
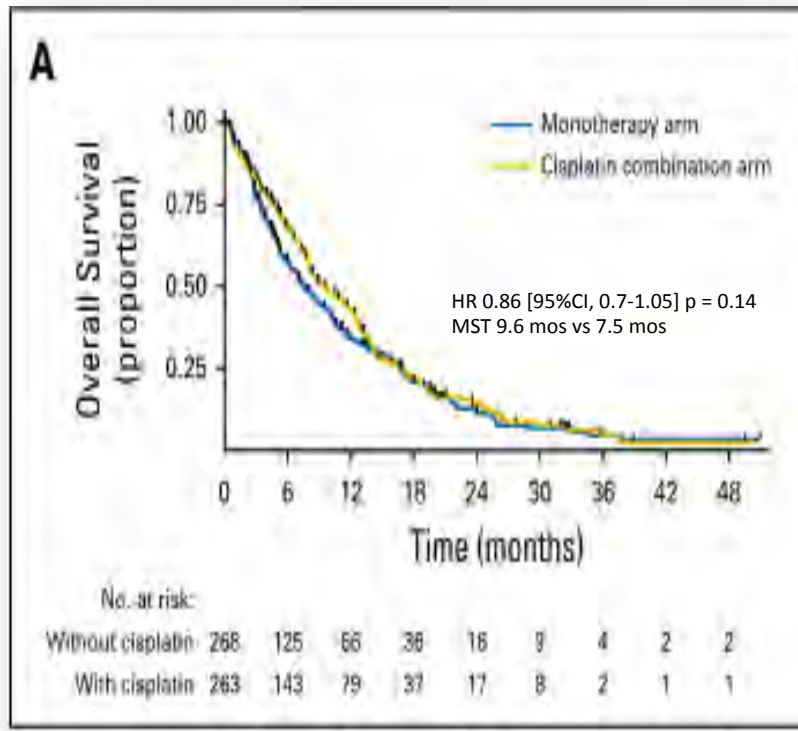
**Treatment of Stage IV Non-small Cell Lung  
Cancer:Diagnosis and Management of Lung Cancer,  
3rd ed: American College of Chest Physicians  
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**

- **In elderly patients (age  $\geq$  70–79 years) with stage IV NSCLC who have good PS and limited co-morbidities, treatment with the two drug combination of monthly carboplatin and weekly paclitaxel is recommended (Grade 1A).**

# Cisplatine ou carboplatine : est-ce pareil? Non!

## Les essais Miles 3 and Miles 4





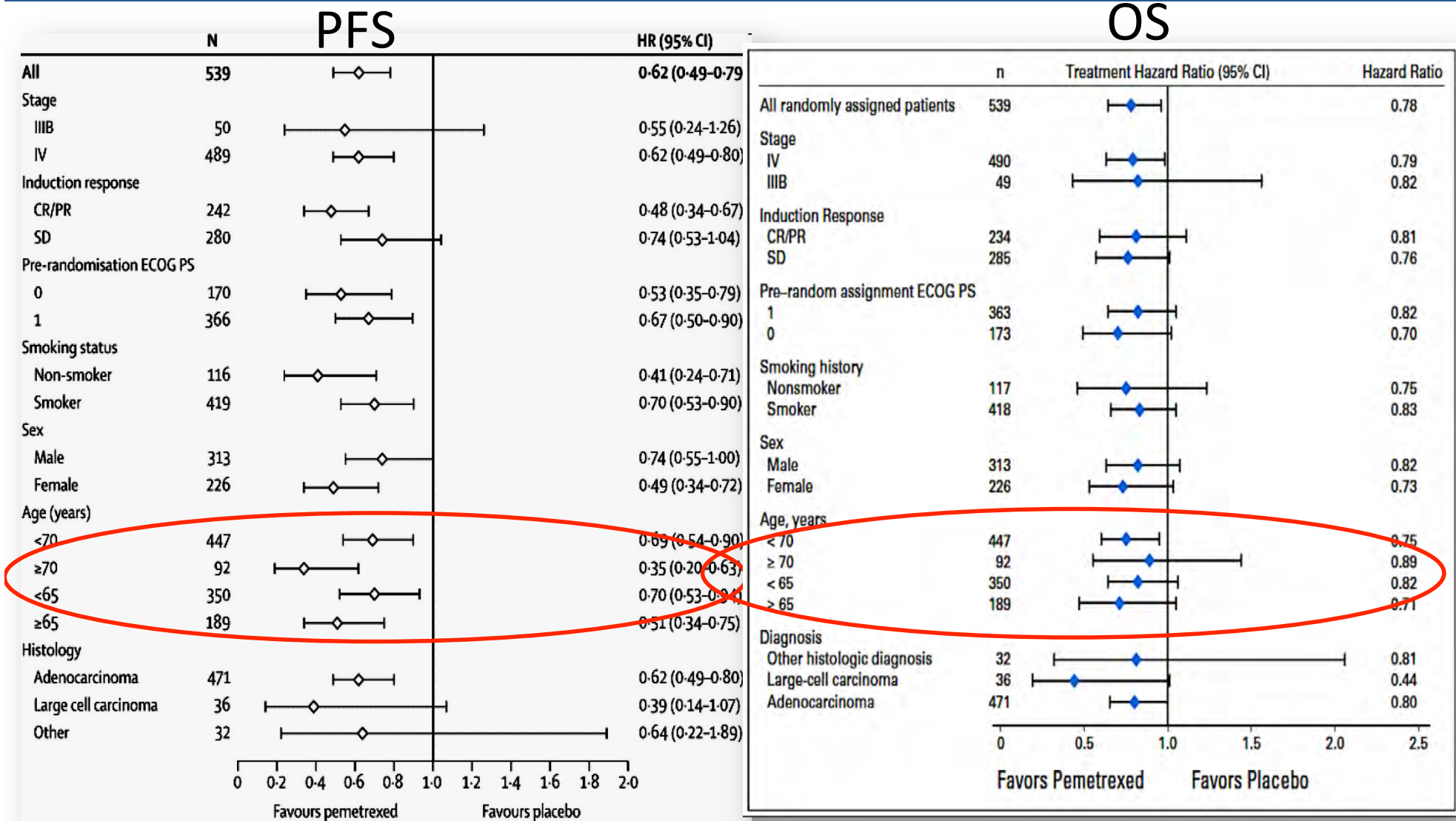
Taux de RO : 15.5% (IC 95% 11.2-20.6) dans le bras cisplatine  
 Taux de RO : 8.5% (95%CI 5.4-12.5) dans le bras monothérapie  
 Toxicité beaucoup plus fréquente et plus sévère du point de vue hématologique et neurologique dans le bras cisplatine

**Pas de gain de survie avec le bras cisplatine comparé au bras monothérapie**  
**Le cisplatine est beaucoup trop toxique pour les personnes âgées comparé au carboplatine**

# Nombre de cycles d'induction?

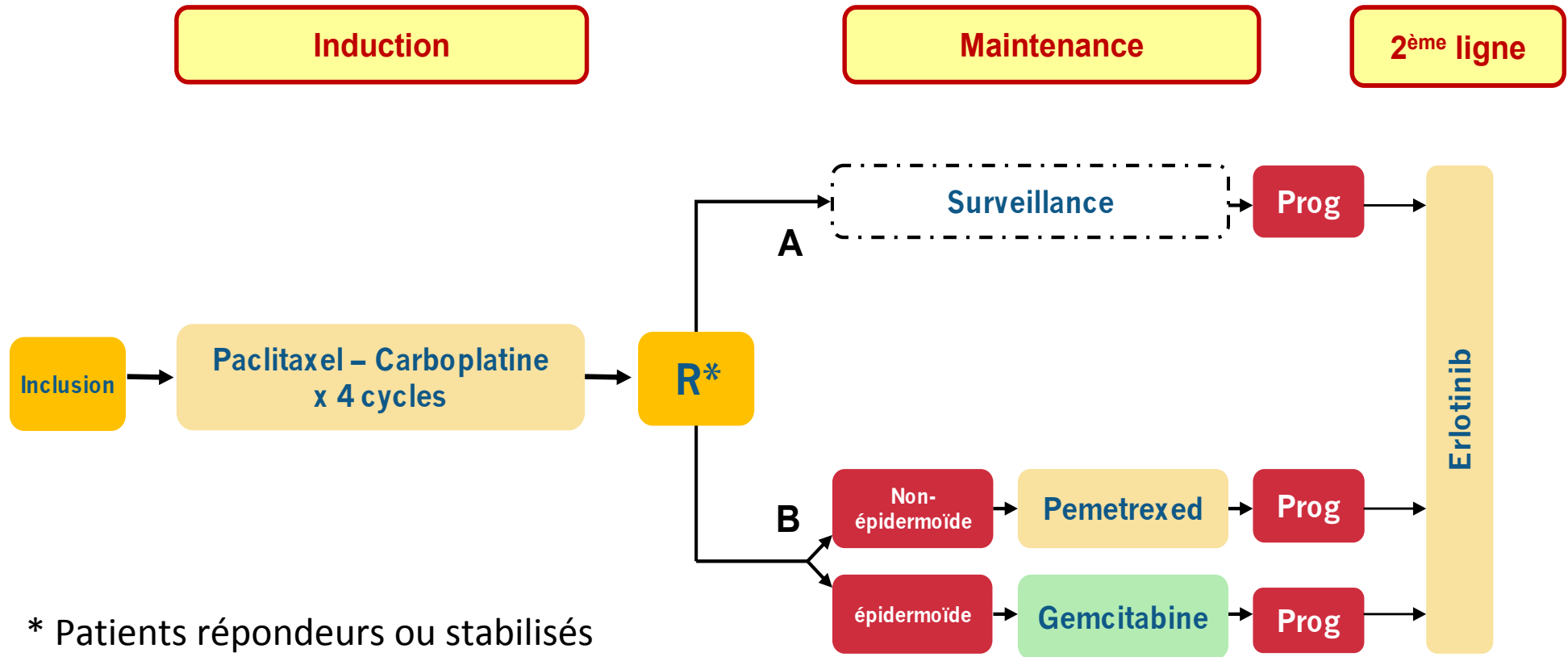
- Doublets à base de sels de platine dans les essais dédiés aux personnes âgées
  - IFCT 01-05 : 4
  - Esogia : 4 cycles
  - Miles-3 and Miles 4 : 4 cycles
  - MODEL : 4 cycles

# Maintenance? Analyse en sous-groupe de l'essai Paramount





# Schéma de l'essai IFCT 10-02 MODEL



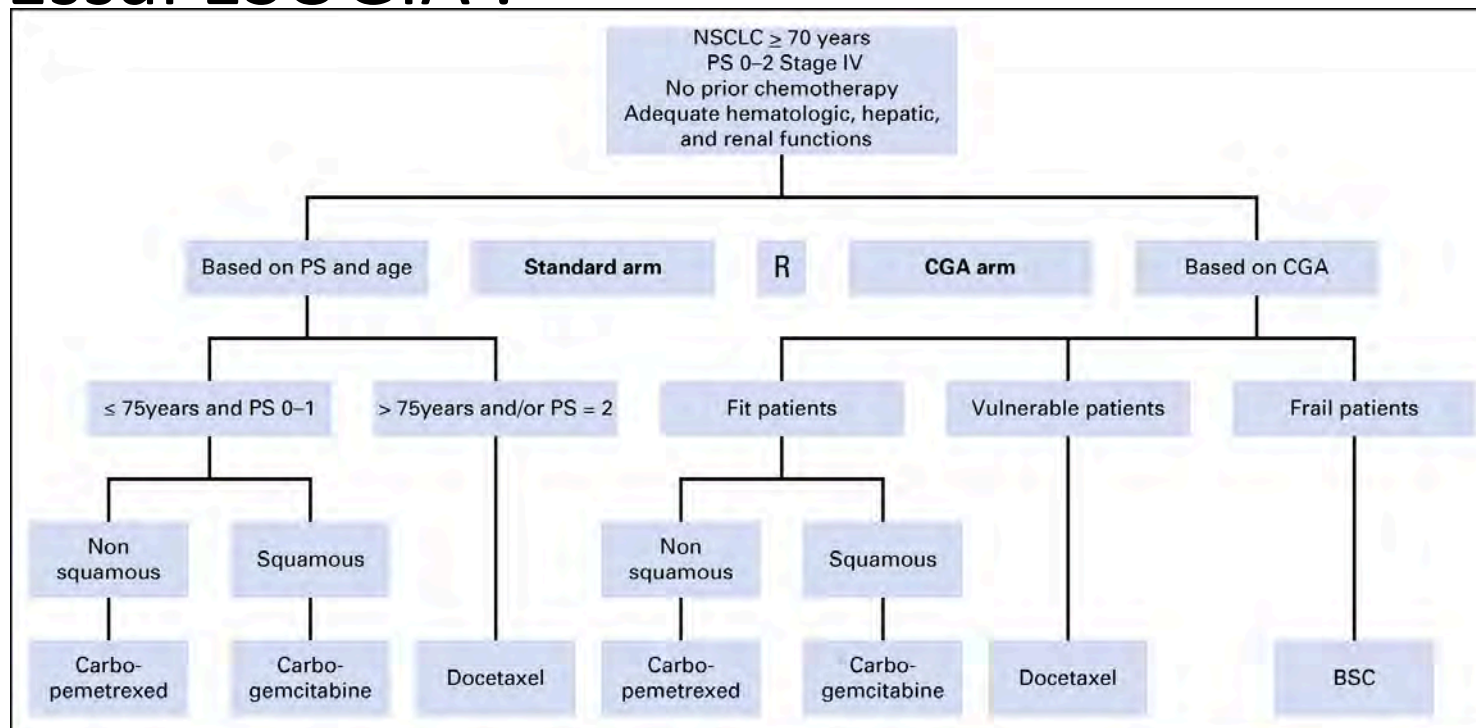
Résultats seront présentés en communication orale à l'ESMO 2018

# Les index gériatriques permettent-ils de prédire le devenir des patients âgés?

- Essai IFCT 0501 : valeur pronostique mais non prédictive des index gériatriques mesurés (ADL et MMS)

- Essai ESOGIA :

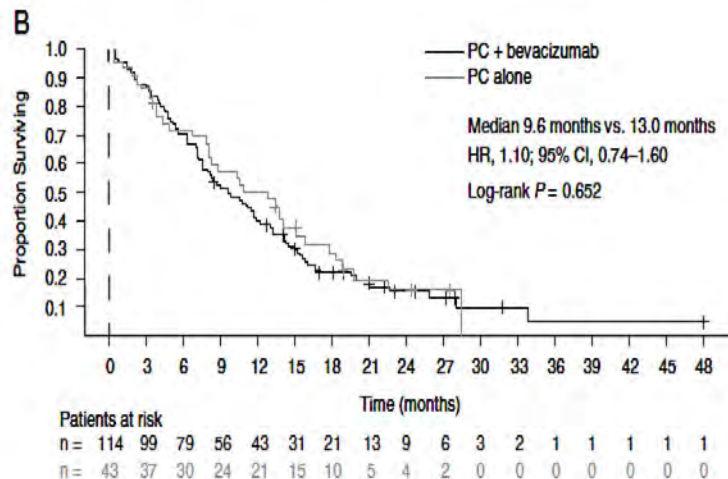
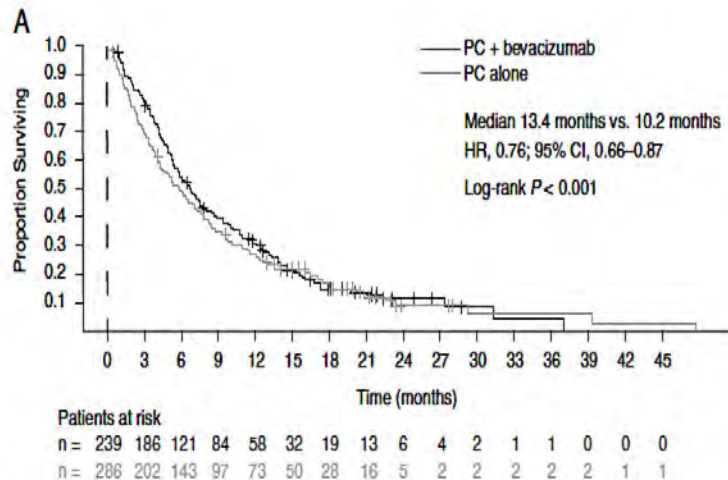
Corre R J Clin Oncol. 2016;34:1476-83



# Plan

1. Etudes dédiées ou analyses en sous-groupe et impossibilité de généralisation des résultats?
2. Chimiothérapie
- 3. Thérapies ciblées**
4. Immunothérapie

# Bevacizumab chez les patients âgés



Analyse poolée de deux essais de phase III (E4599 et Pointbreak):

A : Survie globale des pts âgés de moins de 75 ans

B: Survie globale des pts âgés de 75 ans et plus

8% de décès toxiques chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par Bevacizumab versus 2% Chez ceux traités par CT seule

Le bevacizumab n'est pas recommandé chez les patients âgés de 75 and more

# Toxicité observée dans le sous-groupe des personnes âgées

87% grade 3+ dans le bras PCB versus 61% dans le bras PC chez les personnes âgées. Un décès lié au traitement dans le bras PC versus 7 dans le bras PCB.

**Table 2.** Hematologic Toxicity in Elderly Patients: PC Versus PCB

Grades 4-5	%		<i>P</i>
	PC	PCB	
Neutropenia	22	34	.06
Fever with neutropenia	0.9	6.2	.03
Thrombocytopenia	0	3.5	.06

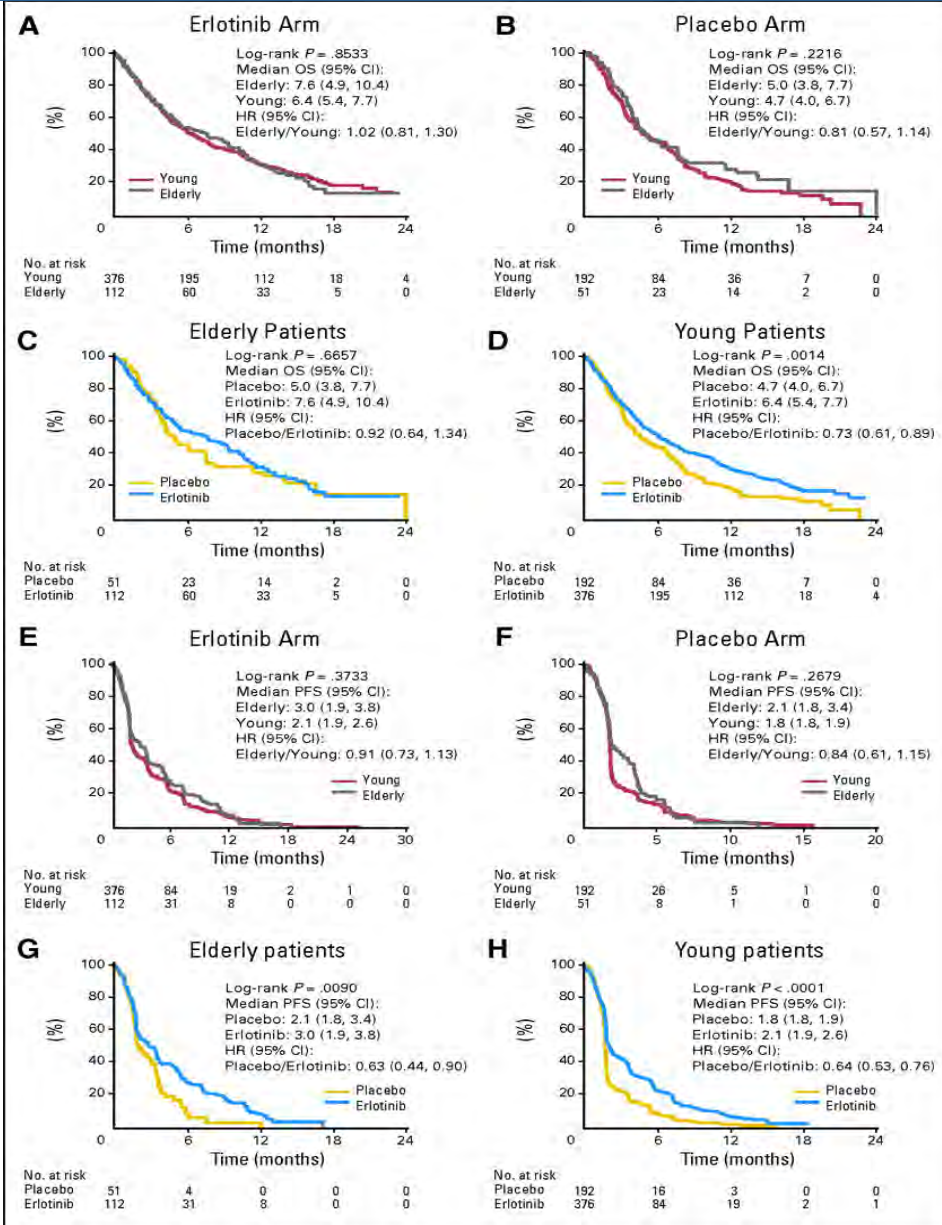
Abbreviations: PC, paclitaxel and carboplatin; PCB, bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin.

**Table 3.** Nonhematologic Toxicity in Elderly Patients: PC Versus PCB

Toxicity (grades 3-5)	%		<i>P</i>
	PC	PCB	
Hypertension	0.9	6.2	.03
Proteinuria	0	7.9	.002
Hemorrhage	1.7	7.9	.03
Nausea	0	4.4	.03
Anorexia	0.9	7.9	.01
Fatigue	12.9	20.2	.16
Thrombosis/embolism	4.3	3.5	.99
Cerebrovascular ischemia	0	2.6	.12
Neuropathy, motor	2.6	3.5	.72
Neuropathy, sensory	13.8	8.8	.30
Infection with grade 3/4 neutropenia	2.6	2.6	.99
Infection without neutropenia	2.6	4.4	.50

Abbreviations: PC, paclitaxel and carboplatin; PCB, bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin.

# Thérapies ciblées en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement chez les patients âgés



BR21 : résultats selon l'âge des patients ( $\leq 70$  ou  $> 70$  ans)

Wheatley-Price P et al. JCO 2008;26:2350-2357

# Erlotinib en 2<sup>ème</sup> ligne

## Essai IFCT 0501

292 pts/451 (64.7%) ont reçu une deuxième ligne par erlotinib

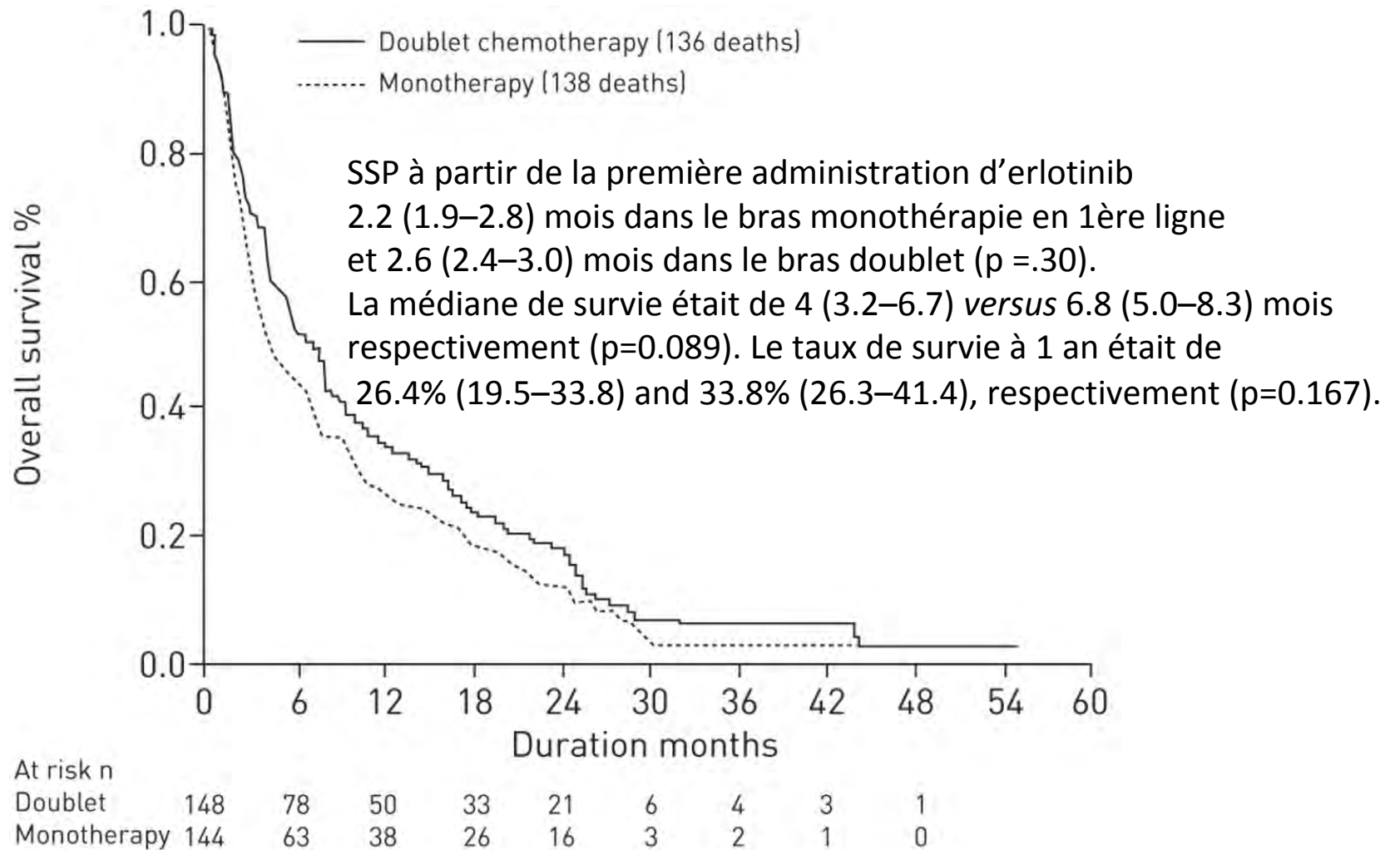
Durée médiane du traitement : 2 mois

Durée médiane de survie: 6.8 mois [5.0-8.3] chez les patients ayant reçu le doublet carboplatine-paclitaxel en induction.

Cette médiane de survie est très similaire à celle obtenue dans BR21 : 6.7 mois

Variable	Nb pts	RR (I.C. 95%)	p
PS 0-1	234	0.63 (0.47-0.86)	0.0034
2	58	1	
Histology			0.0039
Adenocarcinoma	150	0.68 (0.52-0.88)	
Other	142	1	
Never smoker	68	0.62 (0.45-0.85)	0.0034
Ever smokers	224	1	
Initial weight loss			0.0337
<=5%	144	0.76 (0.60-0.98)	
> 5%	144	1	

## Survie globale sous erlotinib



Elisabeth Quoix et al. Eur Respir J 2014;43:240-249



# Les mutations et réarrangements chez la personne âgée

- La proportion de non-fumeurs augmente avec l'âge
  - Plus de composant lépidique et papillaire chez les personnes de plus de 75 ans
  - Plus de mutations d'*EGFR* au-dessus de 75 ans, à plus forte raison chez les octogénaires
  - Pas de différence dans la répartition des mutations L858R et des délétions de l'exon 19.
  - Moins de mutations de *K-RAS*
  - Pas de différence dans la fréquence des mutations de *BRAFV600*, *HER2*, et des réarrangements *ALK*

Tufman A *Oncotargets and therapy* 2017;10:5179-86

Forest F *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* 2018; ahead of print

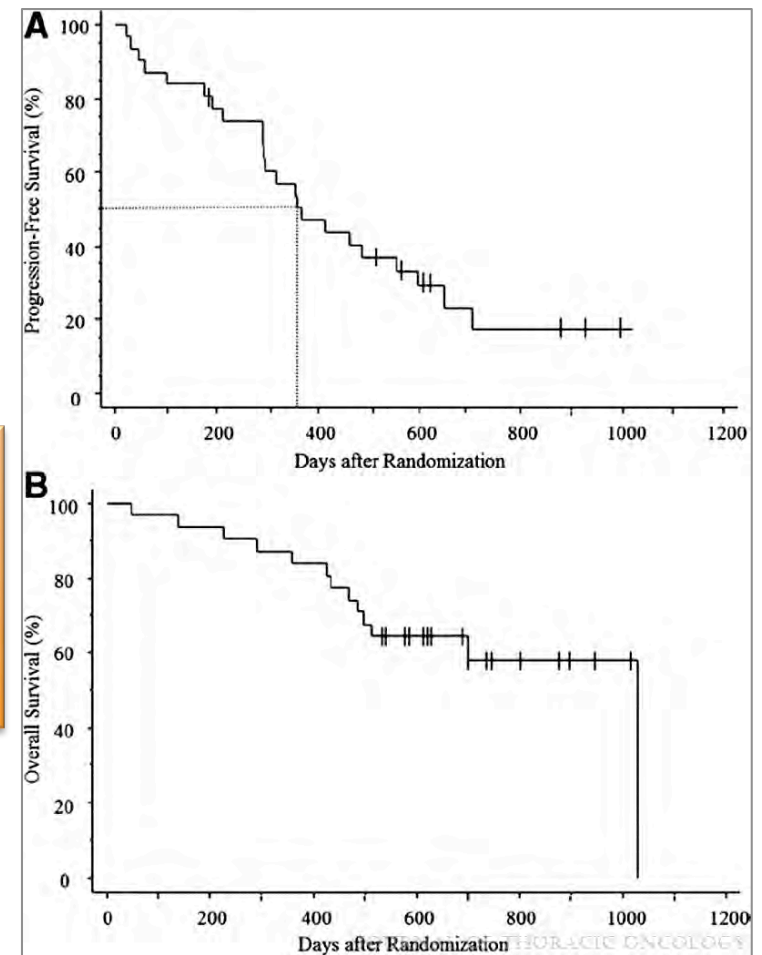
# Un TKI en première ligne de traitement chez des patients âgés de plus de 75 ans et ayant une mutation activatrice d'EGFR

	N = 31	(%)
Sex		
Women	6	19
Men	25	81
Age		
Mean (SD)	80.3	(4.1)
Range	75–89	
Smoking status		
Nonsmoker	23	74
Smoker	8	26
Performance status		
0	16	55
1	13	39
2	2	6
Stage		
IIIB	7	23
IV	22	71
Postop	2	6
Histology		
Adenocarcinoma	30	97
Adenosquamous	1	3

Response	N = 31	(%)
CR	1	3
PR	22	71
Stable disease	5	16
Progressive disease	3	10
Overall response rate (CR + PR)	23	74
95% confidence interval		(57.9–90.5)

CR, complete response; PR, partial response.

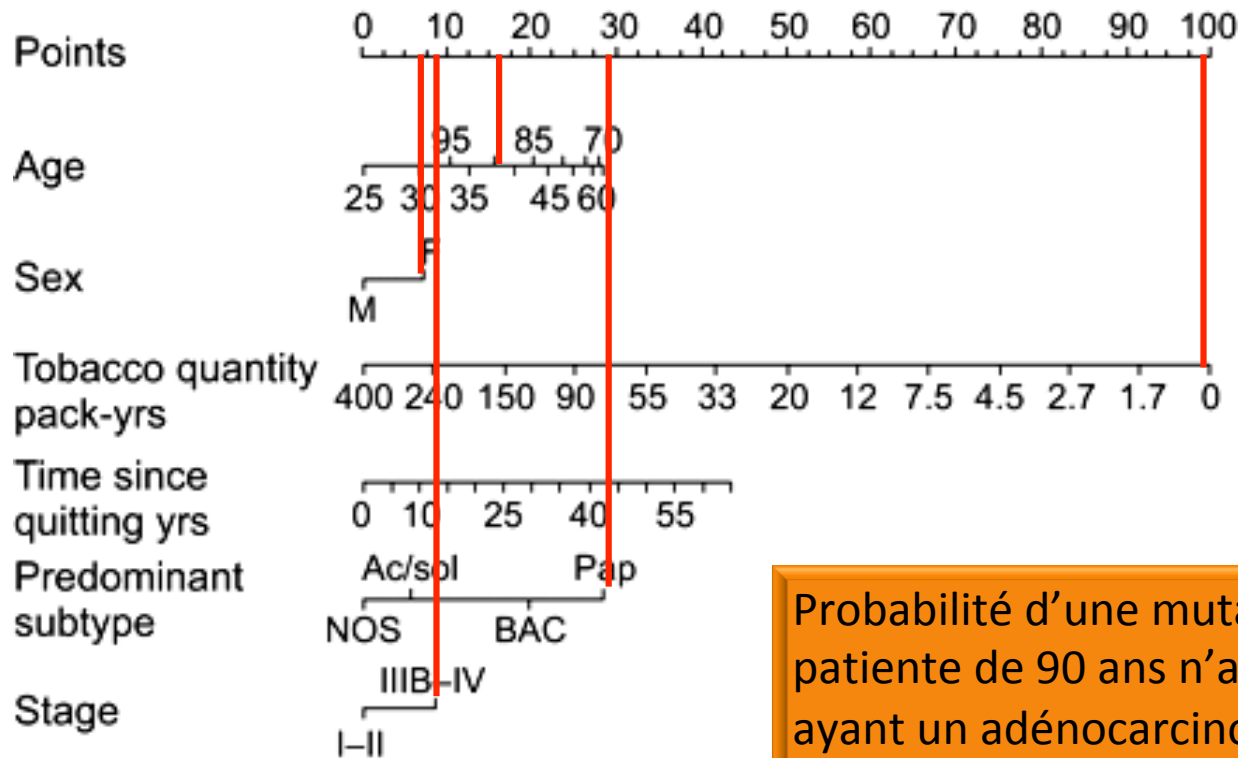
Résultats similaires à ceux obtenus dans la littérature chez des patients plus jeunes



# Peut-on utiliser en 1<sup>ère</sup> ligne des TKI chez les patients âgés sans connaître le statut mutationnel?

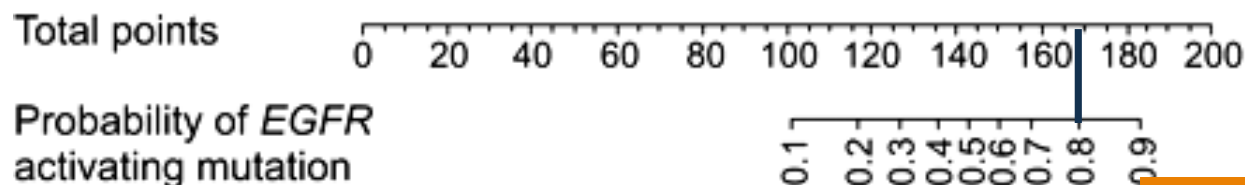
Non, mais.....

a)



Probabilité d'une mutation d'EGFR chez une patiente de 90 ans n'ayant jamais fumé et ayant un adénocarcinome de type papillaire : 0,8

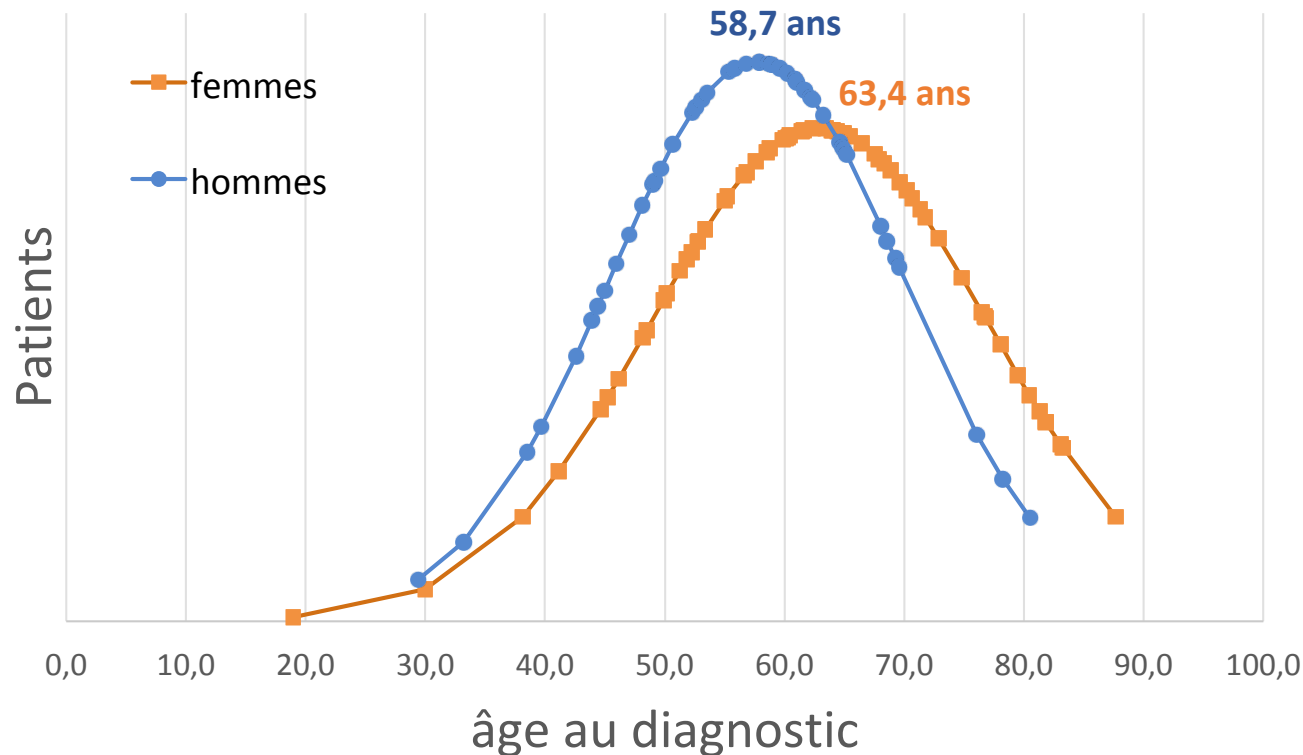
b)



# Translocation ALK en Alsace

114 patients, 49 hommes, 65 femmes. Age médian au diagnostic 60,4 ans ; sexe ratio (H/F) 0,75 ; 79 % de non ou petits fumeurs (< 10 PXA)

## Répartition de l'âge des populations d'hommes et de femmes



**Femmes significativement plus âgées  $p=0.009$**

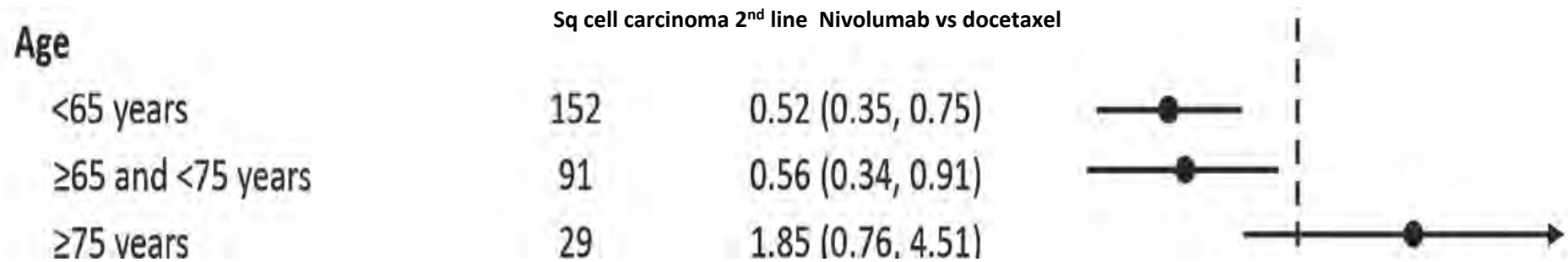
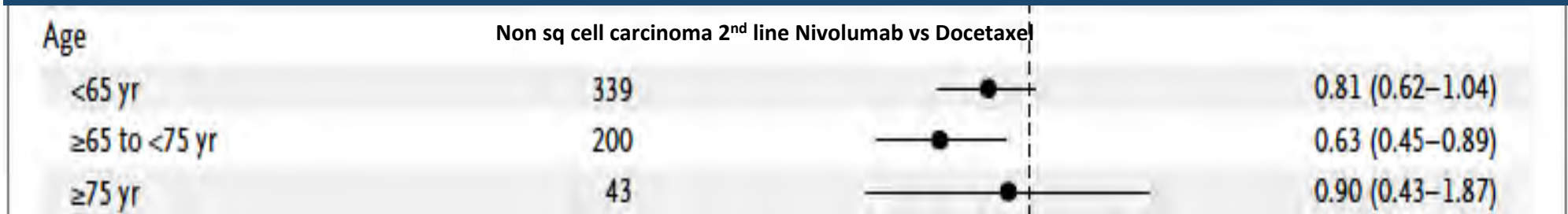
# Plan

1. Etudes dédiées ou analyses en sous-groupe et impossibilité de généralisation des résultats?
2. Chimiothérapie
3. Thérapies ciblées
4. Immunothérapie

## Immunothérapie chez les personnes âgées : pas d'études dédiées et peu de personnes vraiment âgées incluses dans les essais thérapeutiques

Auteur (année)	1ère ou 2ème ligne	Histologie	Bras experimental	Bras standard	Age médian (range)	< ou > cutoff
Borghaei H (2015)	2 <sup>nd</sup> line	Non épi.	Nivolumab (292 pts)	Docetaxel (290 pts)	62 (21-85)	43 (7%) >75
Brahmer J (2015)	2 <sup>nd</sup> line	Epiderm.	Nivolumab (135 pts)	Docetaxel (137 pts)	63 (39-85)	152 (56%) <65 91 (33%) 65-75 29 (11%) >=75
Reck M (2016)	1st line	CBNPC	Pembrolizumab (154 pts)	CT (151 pts)	65.2(33-90)	NR
Gandhi L (2018)	1st line	CBNPC	Pembrolizumab combination (410 pts)	Placebo combination (206 pts)	64.2(34-84)	304 (49.3%) >=65

# Resultats selon l'âge



## B Subgroup Analysis of Overall Survival NSCLC 1st line Pembro + CT vs CT

Subgroup	No. of Events/ No. of Patients	Hazard Ratio for Death (95% CI)
Overall	235/616	0.49 (0.38–0.64)
Age		
<65 yr	133/312	0.43 (0.31–0.61)
≥65 yr	102/304	0.64 (0.43–0.95)

## NSCLC 1st line Pembro vs CT

Subgroup	No. of Events/ No. of Patients	Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI)
Overall	189/305	0.50 (0.37–0.68)
Age		
<65 yr	91/141	0.61 (0.40–0.92)
≥65 yr	98/164	0.45 (0.29–0.70)

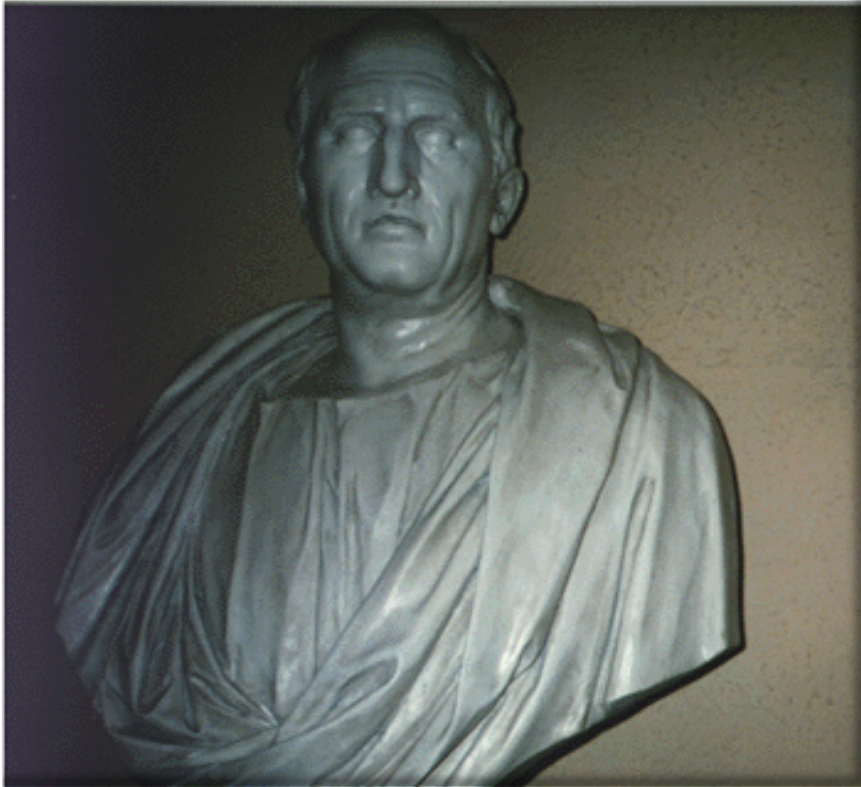


# Le concept d'immunosenescence

- **Immunosenescence:** un des motifs de l'augmentation de l'incidence des cancers avec l'âge
- **Remodelage de toutes les fonctions immunitaires avec l'âge :**
  - Diminution de taille du thymus, de la rate, de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques
  - Réduction de la production de lymphocytes « naïfs » et conversion de ces lymphocytes « naïfs » en cellules T mémoire en raison d'une stimulation antigénique chronique.
  - Réduction de la diversité antigénique des cellules immunes
- **Inflammation chronique de bas niveau caractéristique d'un système immunitaires vieillissant :** « inflammaging »
- Cependant : il n'y a apparemment pas d'augmentation de l'immunotoxicité et lorsque le cutoff est à 65 ans, pas de différence d'efficacité
- Des études dédiées sont indispensables et l'IFCT est sur le point de lancer une étude

# Message pour la maison

- Chimiothérapie de 1ère ligne recommandée pour les patients de 70 ans et plus, de PS 0-1 : doublet à base de carboplatine et préférentiellement 4 cycles de carboplatine toutes les 4 semaines + paclitaxel J21,8,15
- Pour les patients de PS 2, idem ou monothérapie
- Pas de cisplatine après 70 ans
- 4 cycles d'induction.
- Maintenance? Réponse à l'ESMO
- Pas de bévacizumab après 75 ans.
- L'Erlotinib est une bonne option en deuxième ou 3<sup>ème</sup> ligne...si l'immunothérapie se révèle efficace chez les personnes âgées
- Les mutations d'EGFR sont plus fréquentes chez les personnes âgées. Pas de restriction dans l'utilisation des thérapies ciblées quel que soit le PS (syndrome de Lazare)
- Immunothérapie : nécessité urgente d'essais dédiés surtout pour les patients très âgés



Nemo enim est  
tam senex qui se  
annum non putet  
posse vivere

*De Senectute*  
*Marcus Tullius*  
*Cicero, 44 bef JC*