

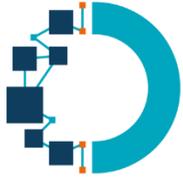
Actualité en immunothérapie

11 Avril 2025

Bordeaux – Hôtel Mercure

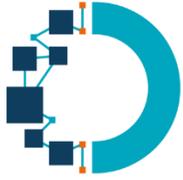
**Dr BAINAUD Matthieu –
oncologue médical**

4^e rencontre d'oncogériatrie en Nouvelle Aquitaine



Liens d'intérêts

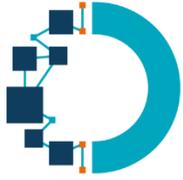
- Présentation / Expertise / Invitation : BMS, MSD, GSK, Regeneron, Astra Zeneca, Daiichi-Sankyo, Merck, Roche.



Problématique ITTT et Personnes Agées ?

- Sous représentation dans les essais cliniques
- Peu d'adaptation des critères de jugement à cette population
- Suivi spécifique des fragilités gériatriques non effectué dans les études
- Volontés des patients à prendre en compte ++

- Peu de RCT dédiés → **on se base beaucoup sur des données de vraie vie.**



Parler des actualités ? Pourquoi ?

198,536 results

MY CUSTOM FILTERS

RESULTS BY YEAR

1945 2025

1 Delivery technologies for cancer immunotherapy.
Riley RS, June CH, Langer R, Mitchell MJ.

85,167 results

MY CUSTOM FILTERS

RESULTS BY YEAR

1946 2025

Recherche indexée

cer vont ... éficier de

645 results

MY CUSTOM FILTERS

RESULTS BY YEAR

2000 2025

1 Cellular Senescence: Defining a Path Forward.
Gorqoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bischof O, Bi...

ICI and older patients

1 Hypercalcemia: A Review.
Walker MD, Shane E.
Cite JAMA. 2022 Oct 25;328(16):1624-1636. doi: 10.1001/jama.2022.18331.
PMID: 36282253 Review.
Share Hypercalcemia has been associated with sodium-glucose cotransporter 2 protein inhibitors, immun...
checkpoint inhibitors, denosumab discontinuation, SARS-CoV-2, ketogenic diets, and extreme exer...
but these account for less than 1% of causes. ...If due to PHPT, par ...

2 Clinical Outcomes and Toxic Effects of Single-Agent Immune Checkpoint Inhibitors Among Patients Aged 80 Years or Older With Cancer: A Multicenter International Cohort Study.

ANTICORPS ≠ immunothérapie

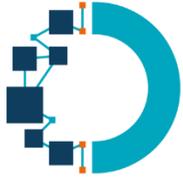
(+) Ex : trastuzumab



Les actualités = Les questions pertinentes

- ITTT et qualité de vie
- ITTT et toxicité spécifique (*fragilités*)
- ITTT et efficacité (*immunosénescence*)
- ITTT et co-médications
- Quid des nouvelles immunothérapies ?





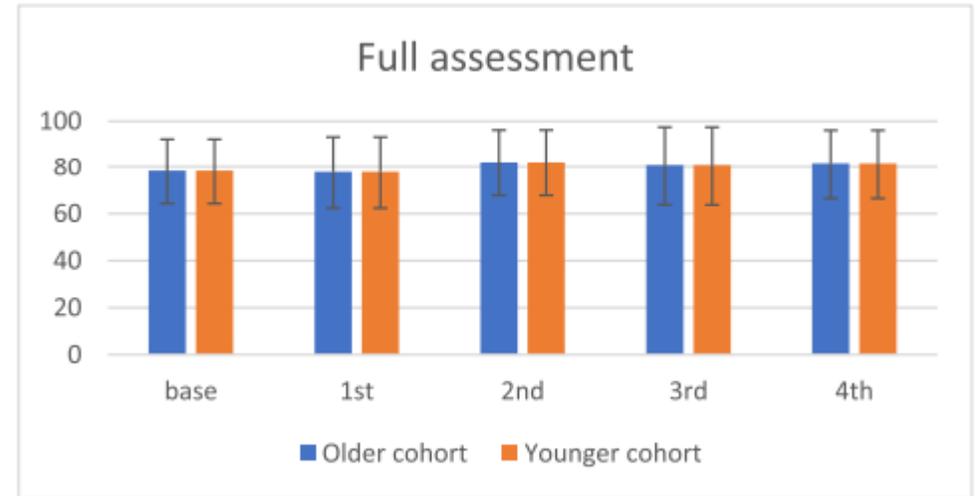
iTTT et qualité de vie = les PROs

Quantitatif et qualitatif

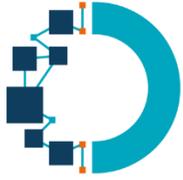
Patient-reported outcomes and experiences from a prospective cohort study of older patients with cancer on checkpoint inhibitors: The ELDERS study

Fabio Gomes^{a,b,c,*}, Binish Khatoon^{b,d}, Chelsea Sawyer^{b,e}, Grant Punnett^b, Naomi Farrington^c, Janelle Yorke^{b,d}

- Prospectif. 2 cohortes (<70 ; >70 ans)
- HRQoL, QLQ-C30 → T0, M3 → M12
- + Interview de 12 pts dans chq groupes
- 37% à M12.
- ITTT pour Mélanome ou NSCLC
- + de polymédications et de comorbidités dans le groupe >70 ans



- « Personnes âgées parlent d'abord (non significatif) **de toxicité > efficacité**
- **Positivité / confiance / optimisme** sur l'utilisation de l'immunothérapie » dans les 2 groupes.

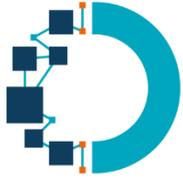


iTTT et qualité de vie = **PRIORITY**

Nos aînés souhaitent aussi qu'on soit efficace

- Recueil des attentes et des priorités des patients et des médecins sur leurs traitements oncologiques.
- 233 patients > 70ans (med. 79) Vs 100 <70 ans. 45% M+.
- Older : **efficacité du traitement** > autonomie (à t0 et à M3)





iTTT et toxicité = nouveaux signaux ?

Analyse de la FDA Event Reporting System

Immune-related adverse events in older adults receiving immune checkpoint inhibitors: a comprehensive analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System

BUĞRA HAN ESEN¹, SEVAL NUR BEKTAS¹, UMUR TOPCU¹, BAHADIR KÖYLÜ², FADIME BUKET BAYRAM KUVVET³,

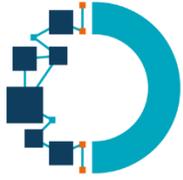
- Analyse de **tous les irAEs** de la base. Déclaratif.
- <64 ans (20.021) vs 65-74 (17.225) vs 75-84 (9,138) vs >85 (1,129).
- Moins d'irAE >85 ans vs les autres groupes après 65 ans.

Tendance avec l'âge :

< irAEs endocrinien, gastroentérologique, hépatobiliaire

> irAEs cardiovasculaire, rhumatologiques, rénaux

Quid des arrêts ? Quid du neurologique ? Limites : Pas de combo. Doses inconnues.



iTTT et toxicité : quel(s) facteur(s) de risque

Analyse du SEER-Medicare

- Analyse 1999-2019 >65 ans, NSCLC – 8175 patients traités par ITTT/CT-IO.
- 3826 irAEs vs 4349 No irAEs. Retrospectif

Plus d'irAEs dans cette population si :

- on fait de la chimio COMBO
- présence de M+ cérébrales
- PEMBRO > NIVO > ATEZO
- antécédents de maladies auto-immunes

Rétrospective monocentrique Facteurs de risque personnes âgées

- 2011 – 2018 ; >70 ans. Tout ITTT. Tout K
- **238 pts.** 39% d'irAEs ; 13% grade 3
- Analyse onco-gériatrique dans les 30j de l'ITTT

Pas d'impact sur les irAEs de :

- risque de chute, perte de poids, troubles cognitifs, perte d'audition

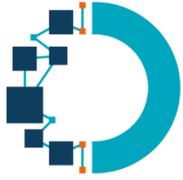
Plus d'irAEs si :

- syndrome dépressif et « life space mobility »
- IADL en analyse bivariée uniquement



Pas de nouveau signal de population

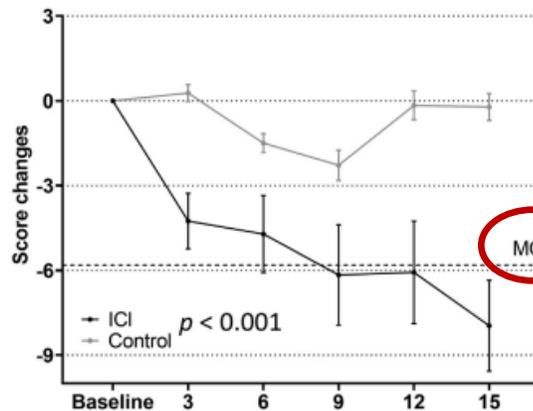
Rong and al. Cancer Med 2024 ; Johns and al. The Oncologist 2023



iTTT et toxicité : cognitive impairment

Cognitive adverse events in patients with lung cancer treated with checkpoint inhibitor monotherapy: a propensity score-matched analysis

Yifei Ma,^{a,b} Nianqi Liu,^c Yanqi Wang,^{b,d} Ao Zhang,^{c,***} Zirui Zhu,^f Zhiying Zhang,^{b,d,g} Yiming Li,^h Guangmin Jian,ⁱ Guangzhen Fu,ⁱ Mingming Dong,^b Guoxing Zheng,^a Pengfei Zhu,ⁱ Guangqing Zhong,^c Shenrui Bai,^j Shuqin Chen,^k Xiaolong Wei,^k Jifan Tan,^l and Xinjia Wang^{a,b,*}



Minimum clinically important difference

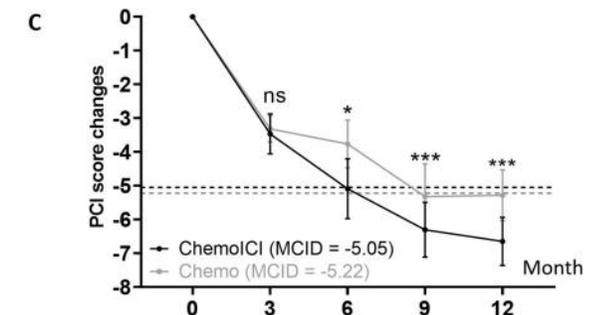
- 240 ITTT vs 240 surveillance (**Age med 60**)
Ajusté sur les critères cognitifs initiaux, âge.
FACT-Cog v3 : positive cognitive impairment

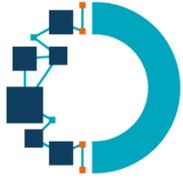
ICI = dégradation de tous les tests cognitifs

- 26,4% des patients ont une ↓ significative
- de plus en plus importante après 9 mois

→ **Effet neuro-central sub-clinique ??**

Immune checkpoint inhibitors and cancer-related cognitive decline: a propensity score matched analysis in active chemotherapy patients



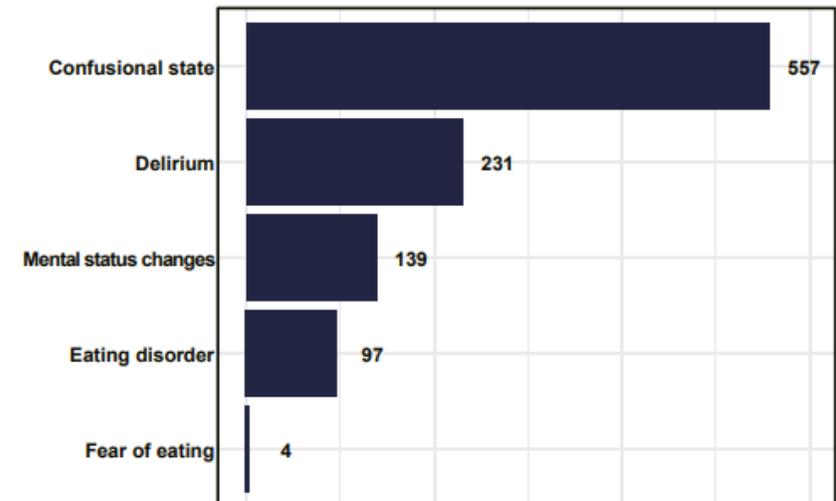


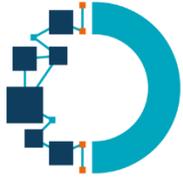
iTTT et toxicité : psychiatric disorders (pAEs)

- Base FAERS US jusqu'en Dec 2021.
- P-irAEs 2,71% des irAEs
- **Median age : 70 ans [24-95]**
- Implication de la voie NOTCH (TCGA exploration)
- Combinaison ++ > ITTT seul
- Analyse univariée : l'âge ++
(≥ 75 : $OR = 1.84 [1.54-2.20]$, $P < 0.0001$)

Psychiatric disorders associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database

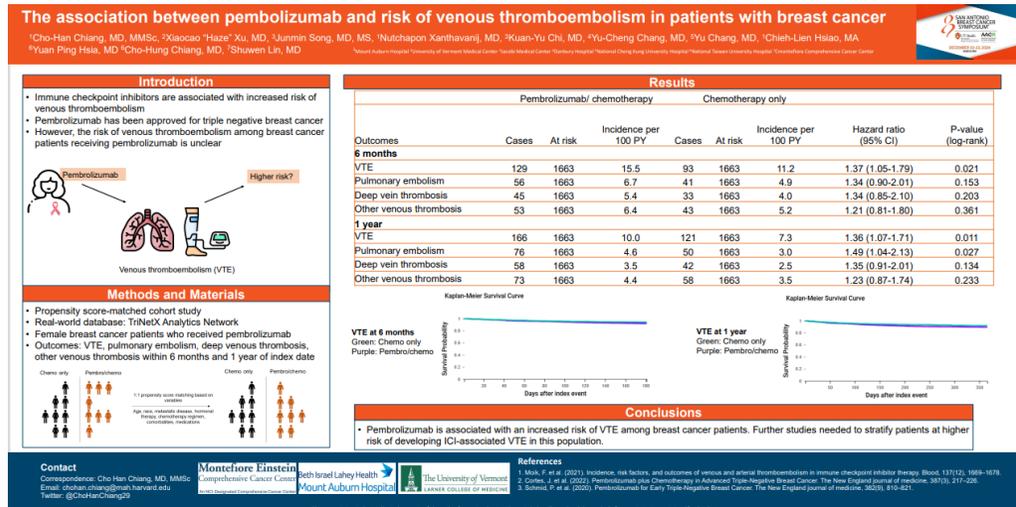
Chaozheng Zhou,^{a,g} Shengkun Peng,^{b,g} Anqi Lin,^{a,g} Aimin Jiang,^{c,g} Yuanxi Peng,^{a,g} Tianqi Gu,^a Zaoqu Liu,^d Quan Cheng,^{e,f,***} Jian Zhang,^{a,***} and Peng Luo^{a,*}





iTTT et toxicité : venous thromboembolism (VTE)

Un risque trop peu connu



Review

Thrombotic Complications Associated with Immune Checkpoint Inhibitors

Tzu-Fei Wang^{1,*}, Alok A. Khorana² and Marc Carrier¹

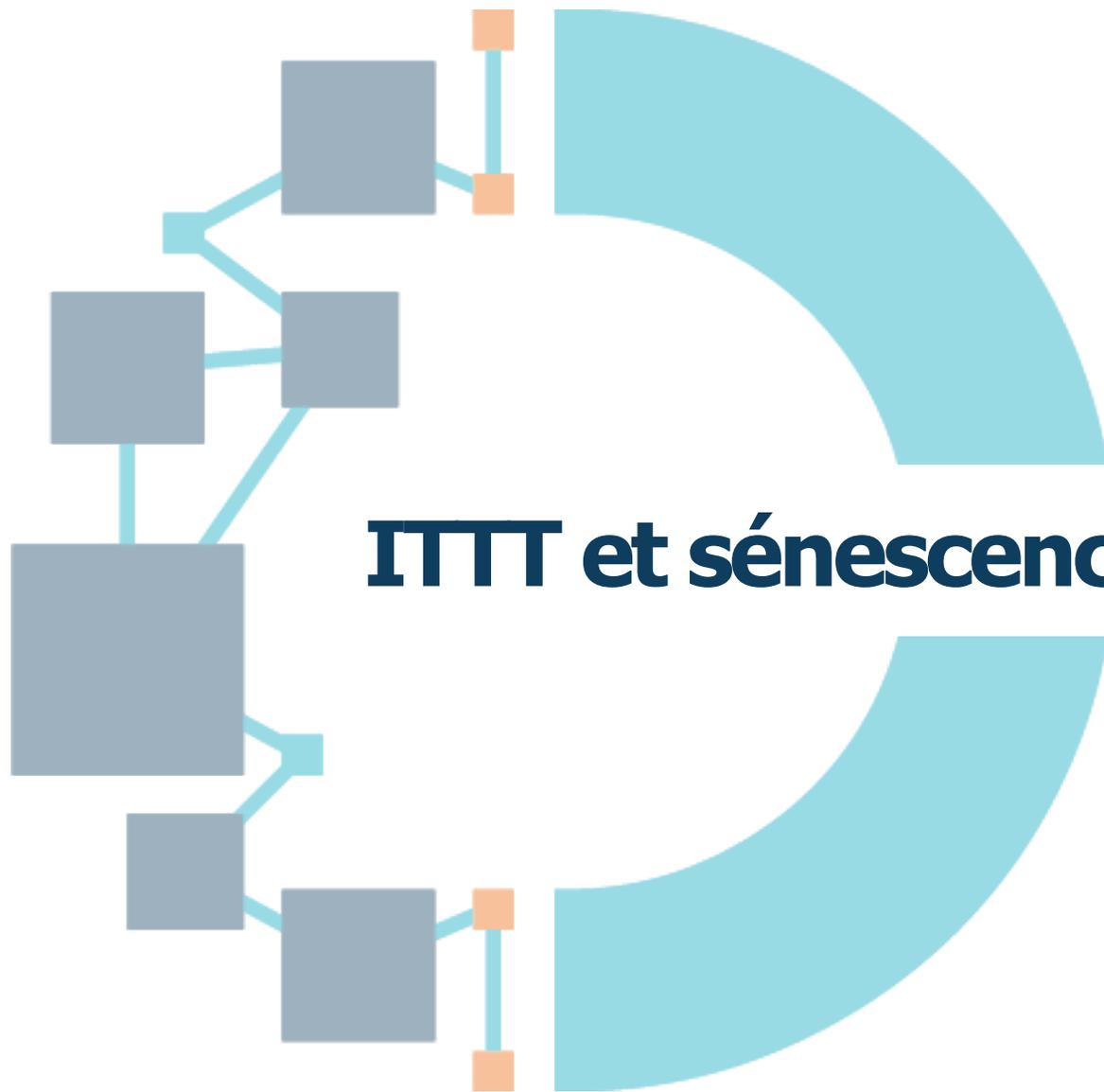
ARTICLE

Immune Checkpoint Inhibitors and Venous Thromboembolism: An Analysis of the WHO Pharmacovigilance Database

Marion Allouchery^{1,2}, Clément Beuvon^{2,3}, Marie-Christine Pérault-Pochat^{1,2,4,5}, Pascal Roblot^{2,3}, Mathieu Puyade^{3,5,†} and Mickaël Martin^{2,3,6,*,†}

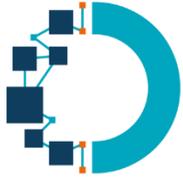
- Incidence VTE : 10% à 12 mois
- K + IO : 23x risque de la pop. Générale. x12 si K seul
- Pas de différence entre IO et CT : **même risque que CT**
- Age moyen VTE / ATE : 65 ans

Allouchery and al. 2022 Clin Pharma & Ther ; Wang and al. Cancers 2021

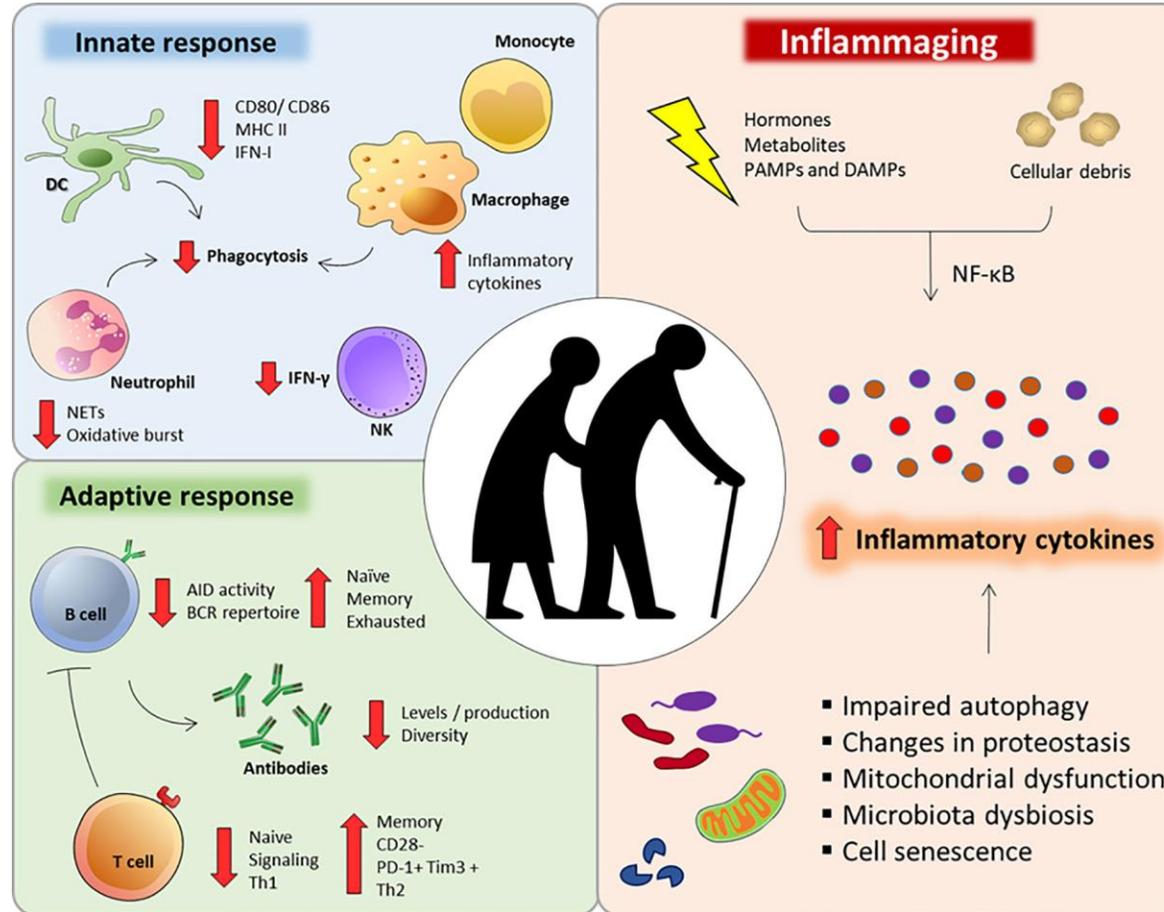


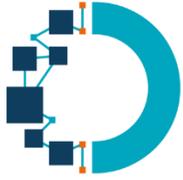
ITT et sénescence





iTTT et efficacité = immunosénescence ?





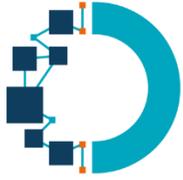
iTTT et efficacité = immunosénescence ?

Messages rassurants

- **NSCLC** : amélioration plus modeste en vraie vie (US, 53.719 pts) chez des patients > 75 ans en L1 que <55 ans. *Voruganti JAMA Oncol 2023*
- **NSCLC** : retrospective japan 58 centers >75 ans L1. Median 78 yo. ICI-CT n'améliore pas la survie sur ICI seul et + tox. *Tsukita JAMA Oncol 2024*
- **HNSCC** : analyse 5 RCT >75ans (207 pts) : pas d'amélioration de l'OS ITTT vs SOC. *Zhang Oral Oncol 2024*
- **Doublet ICI** : metanalyse 18 essais. >65ans vs <55 ans. Population âgée : faible amélioration de l'OS au prix de la toxicité → privilégier les monothérapies. *Dottorini J Ger Oncol 2024*



- Plus l'ITTT fonctionne, plus elle fonctionne chez la personne âgée.
- Son intérêt réside probablement dans la monothérapie (lorsqu'elle est associée à la CT / IO-IO) pour réduire les tox.
- Les études sur les ECOG > 2 montrent un bénéfice très modéré



iTTT et efficacité = immunosénescence ?

Messages rassurants

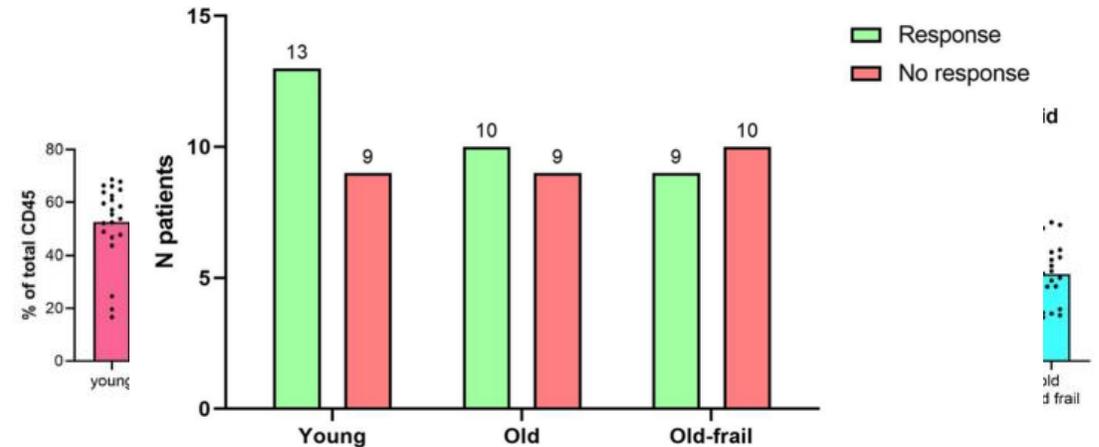
Blood based immune biomarkers associated with clinical frailty scale in older patients with melanoma receiving checkpoint inhibitor immunotherapy



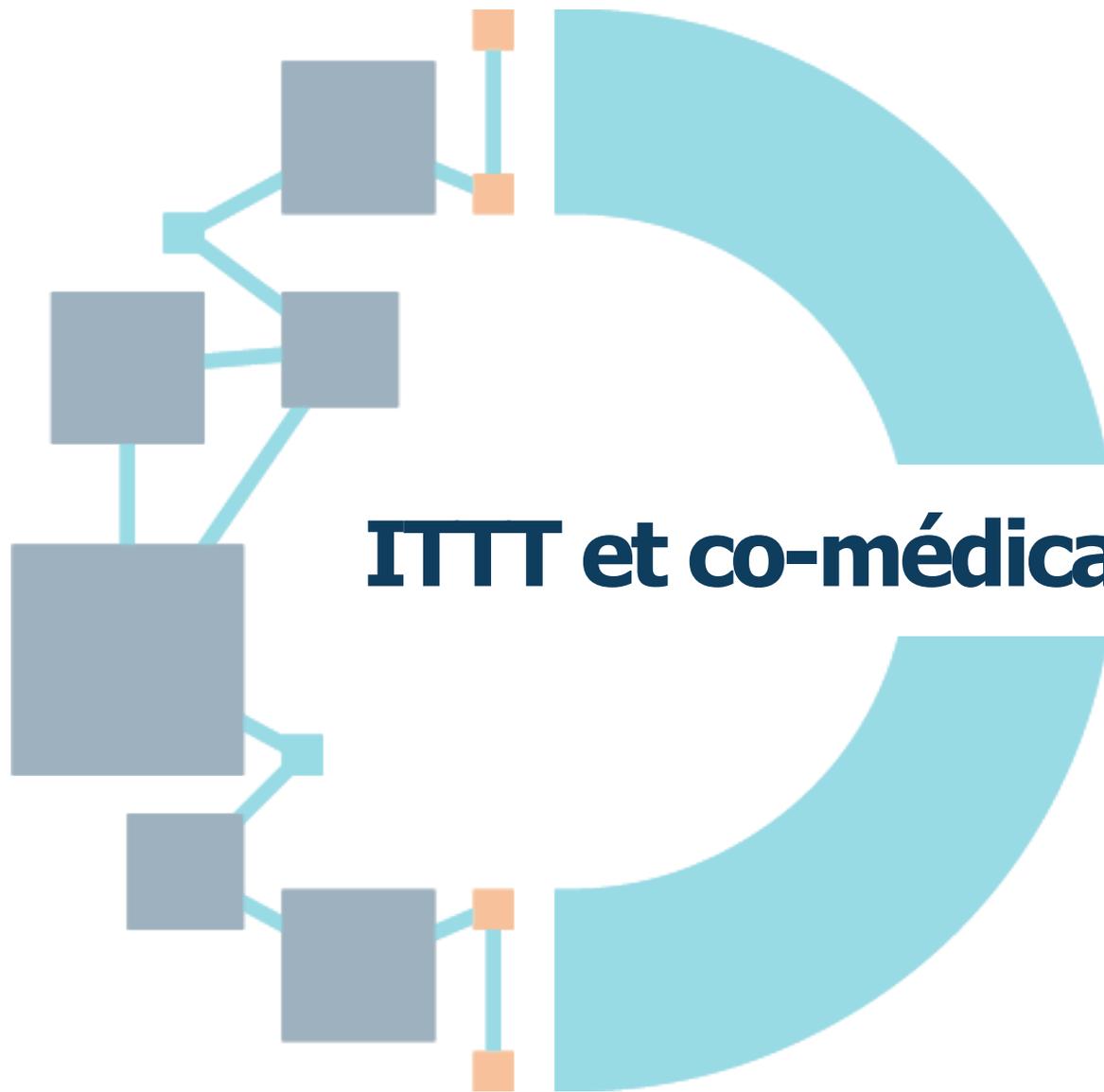
Estelle Tran Van Hoi^{1†}, Saskia J. Santegoets^{2,5†}, Simon P. Mooijaart^{1,3}, Diana Van Heemst¹, Asli Özkan²,

- Prospectif. 60 patients. Frail **par le CFS**.
- Baisse en CD103+ TRM T cells et MAIT chez les > 65 ans (frail or not)
- Pas de différence dans la capacité des APC
- Pas de différence dans la prolifération des PBMC

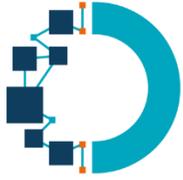
	All patients		<65 years		≥65 non-frail		≥65 (pre)-frail		p-value
Age, median (IQR)	70	(63 - 75.8)	61	(55 - 64)	73	(70 - 77)	76	(72 - 81)	
Sex, n(%)									
Male	43	(71.7)	15	(25)	15	(25)	13	(21.7)	0.696
Female	17	(28.3)	7	(11.7)	4	(6.7)	6	(10)	
WHO-performance status, n(%)									
0	24	(40)	13	(21.7)	9	(15)	2	(3.3)	0.008
1	29	(48.3)	8	(13.3)	6	(10)	15	(25)	
2	1	(1.7)	0	0	0	0	1	(1.7)	
Unknown	6	(10)	1	(1.7)	4	(6.7)	1	(1.7)	



Pas de signal péjoratif



ITT et co-médication



iTTT et co-médications :

Attention aux nombreuses interactions médicamenteuses

Immunosuppresseurs

Eviter au maximum les corticoïdes à l'initiation.

Surtout pour des doses > 10mg/j et *a fortiori* > 20mg/j

L'impact des anti-TNFa n'est pas anodin. Privilégier les inh d'intégrine $\alpha 4-\beta 7$

Pas de signal péjoratif franc des anti-IL6 et des autres IS

Le traitement des IRAe > en bénéfique pour le patient que la possible inactivation de l'ICI

Modulateur du microbiote

L'antibiothérapie est loin d'être anodine.

Eviter au maximum dans les 28 jours encadrant l'ICI les antibiotiques à large spectre

Rediscuter systématiquement de l'intérêt de l'IPP et l'arrêter dès qu'il n'est pas nécessaire

Les probiotiques pourrait avoir un effet positif

De futures études vont apporter de nouvelles perspectives ++

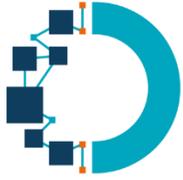
Les autres

Le PARACETAMOL impacte indépendamment et significativement la réponse et la survie des malades sous ICI

Pas d'impact péjoratif franc dans la littérature de :

- la metformine
- les AINS
- l'Aspirine
- les Statines
- les β -bloquants

Attention aux opioïdes mais biais de population souvent « plus grave »



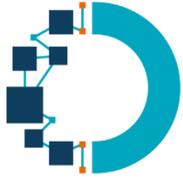
iTTT et co-médications :

Attention aux Fluoroquinolones

Impact of Antibiotic Exposure Before Immune Checkpoint Inhibitor Treatment on Overall Survival in Older Adults With Cancer: A Population-Based Study

Lawson Eng, MD, SM^{1,2}; Rinku Sutradhar, PhD^{3,4}; Yue Niu, MSc³; Ning Liu, PhD³; Ying Liu, MSc³; Yosuf Kaliwal, MSc³;

- Rétrospectif (2012-2018). Populationnel (Ontario)
- 2737 patients >65 ans recevant ICI. Med age 73 ans.
- Poumon > Melanome >> Rein/urotheliaux. Nivo ou Pembro dans 85% des cas
- **59%** : 1 prescription d'un ATB dans l'année précédent l'ICI. 19% dans les 60 jours.
- Pénicilline 805 > FQ 771 > C3G 647 (dans l'année)
- Prescription dans l'année : impact péjoratif sur la survie HR 1,12 (1,01 to 1,24, p = ,03)
- Résultats tirés par la prescription de **FQ : HR 1,26 (1,13 to 1,40 ; p <0,001)**
 - **Durée med : 1,4 sem. Plus on traite, plus le risque augmente HR 1,08 par semaine de traitement.**



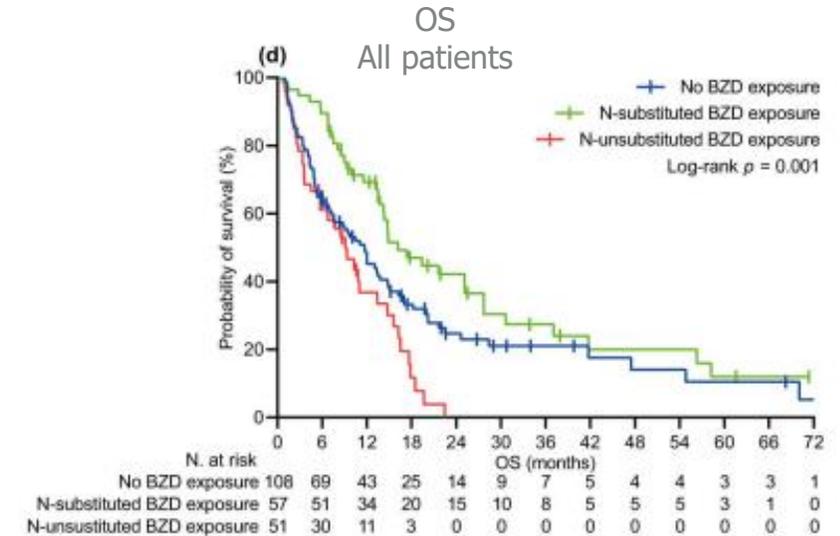
iTTT et co-médications :

Un signal sur les benzodiazépines

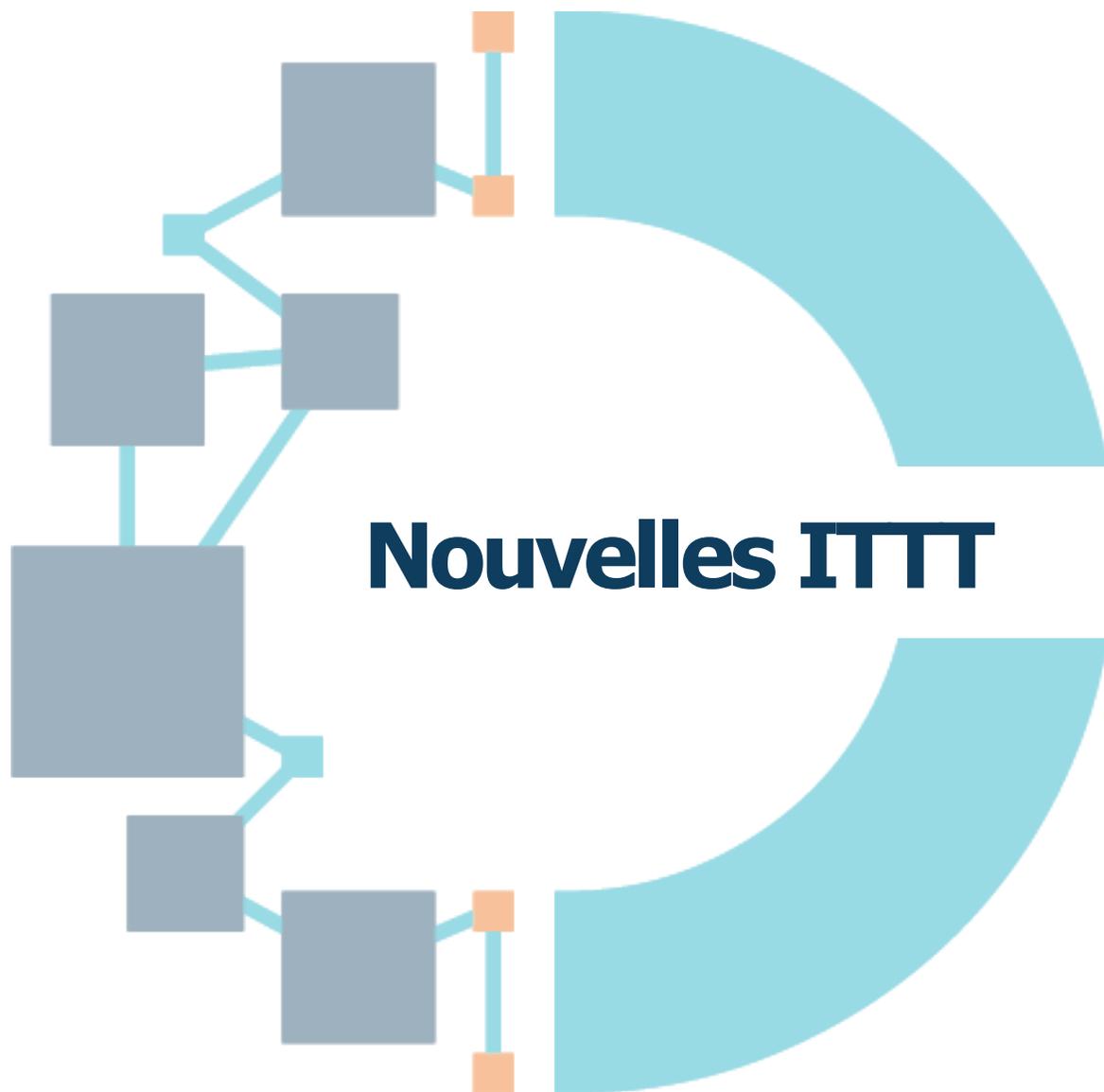
- Rétrospectif (2018-2023). Propension.
 - 258 patients : L1. NSCLC. **108 BZD cohort – 150 non BZD**
- N-substituted (57) : alprazolam, diazepam, bromazepam
 N-unsubstituted (51) : lorazepam, clonazepam, lormetazepam
(plus souvent chez les >70 ans, > 2 métastases)

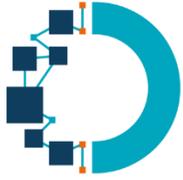
Concomitant exposure to benzodiazepines during pembrolizumab-based therapy for advanced non-small-cell lung cancer: a propensity-score matched analysis of monitoring agency data

Fabrizio Nelli^{1*}, Enzo Maria Ruggeri², Antonella Virtuoso¹, Diana Giannarelli³, Armando Raso⁴



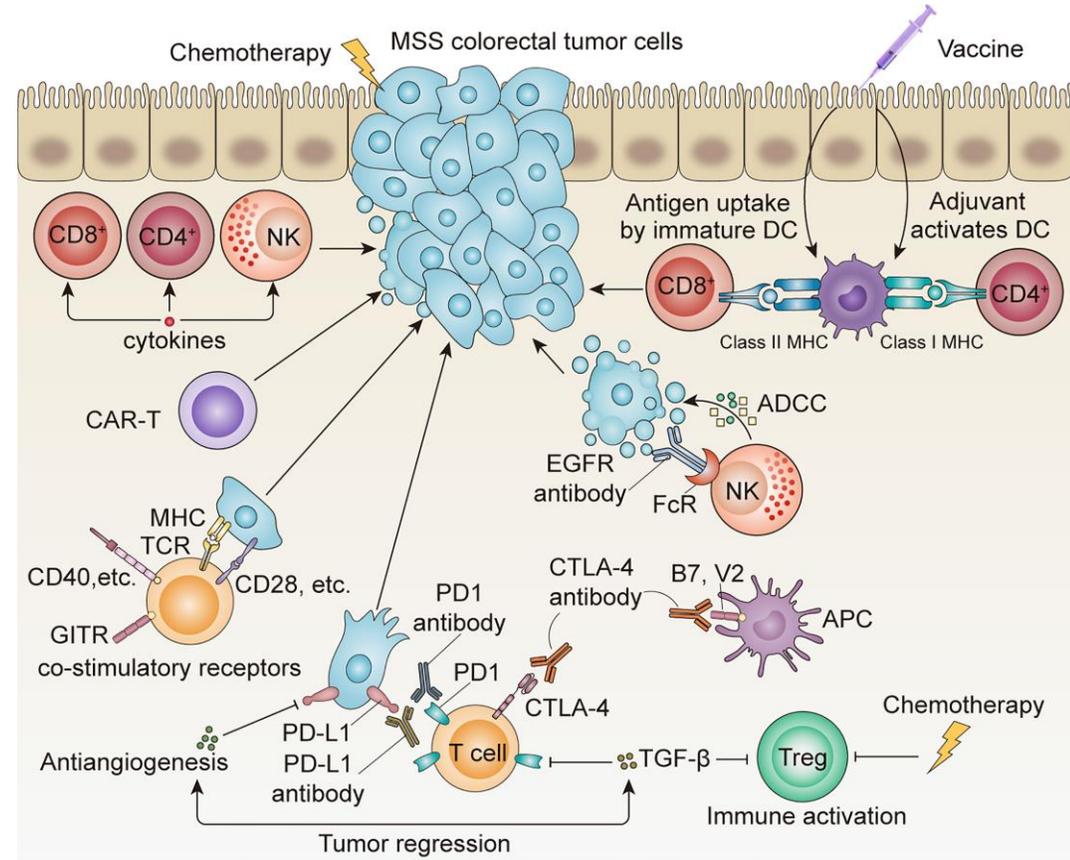
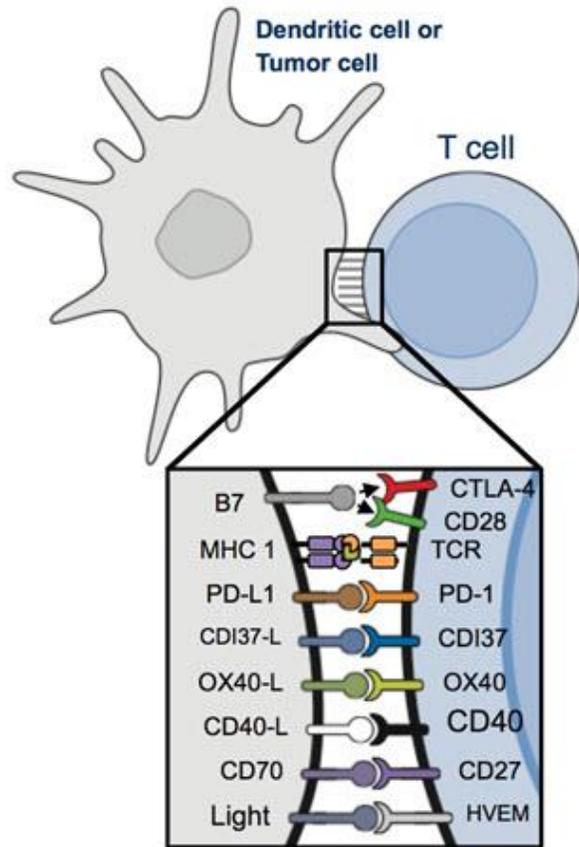
Benzodiazepines (generic intake)	Analyse univariée		Analyse multivariée		
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	p-value
- No (N = 108)	11.7 (8.1–15.2)	1.00	-	1.00	-
- Yes (N = 108)	13.7 (10.6–16.9)	0.91 (0.66–1.25)	0.566	0.69 (0.48–1.01)	0.058
Benzodiazepines (specific intake)					
- No (N = 108)	11.7 (8.1–15.2)	1.00	-	1.00	-
- N-unsubstituted (N = 51)	9.1 (6.0–12.2)	1.57 (1.05–2.34)	0.025	1.92 (1.20–3.06)	0.006
- N-substituted (N = 57)	16.2 (10.4–21.9)	0.64 (0.43–0.94)	0.026	0.58 (0.38–0.88)	< 0.001

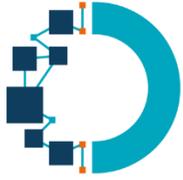




Nouvelles iTTT : quelles données ?

Rappel

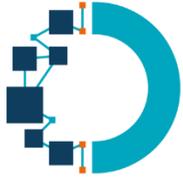




Nouvelles iTTT : quelles données ?

Anti-LAG3 : le relatlimab

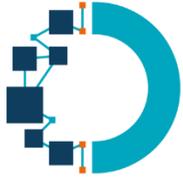
- Tox grade 3 Pop° générale : COMBO 18,9% vs NIVO seul 9,7% (notamment hépatite)
- Bénéfice semble maintenu peut importe l'âge.
- Peu de patients traités :
 - Mélanome : 31 dans RELATIVITY-047 >75 ans ; <5 dans Amaria and al.
 - Mélanome : Inconnu dans RELATIVITY-020 ; range 17-92 mais médiane 63 ans.
 - Gastric : 28 dans RELATIVITY-060 (+CT) >75 ans : avec au passage l'absence d'efficacité
 - MMRd colon : 36 patients > 65ans – pas de différence dans l'analyse sous groupe



Nouvelles iTTT : quelles données ?

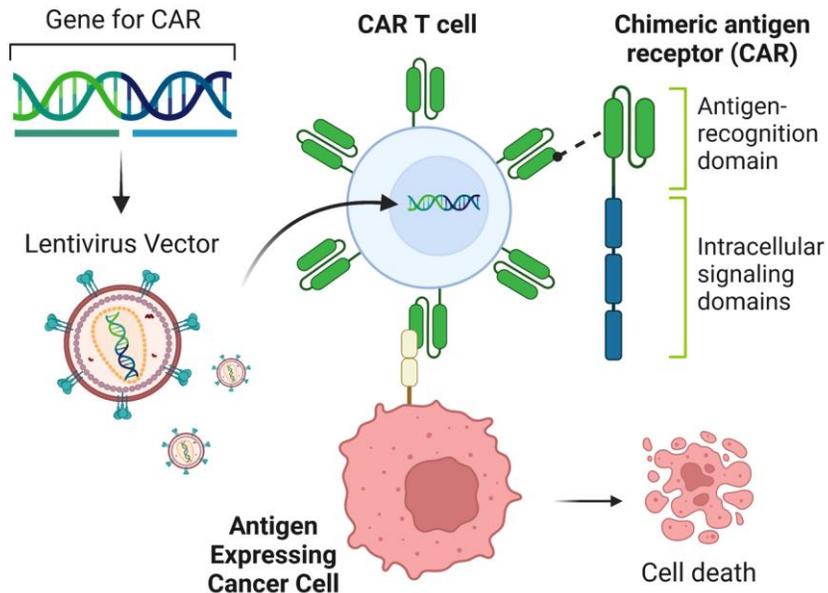
Anti-TIGIT : le tiragolumab

- Tox grade 3 Pop° générale : COMBO 21 % vs anti-PD1 seul 14% (pancréatite)
- Bénéfice semble faible dans toutes les études à l'ajout des anti-TIGIT
- Peu de patients traités :
 - NSCLC : 39 dans CITYSCAPE >65 ans
 - SCLC : 126 patients > 65 ans dans SKYSCRAPER-02 :
 - pas de différence d'efficacité. Toxicité inconnue parmi les sous-groupes.
 - Phase 1 : quasiment aucun patient > 75 ans



Nouvelles iTTT : quelles données ?

CAR-T cells

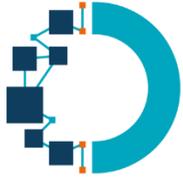


Anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy in relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter study
Aung M. Tun, Romil D. Patel, Frederique St-Pierre, Evguenia Ouchveridze, Alex Niu, Rebeca Bailén^{1,2}, Gloria Ibarra^{1,2}, Dai Chihara¹, Laura Liao², Joseph Tkacz³, Anjali Franco³, Benjamin Lewing³, Karl M. Kilgore³, Loretta J. Nastoupil¹, and Lei Chen²

Anti-CD19 CAR-T Cell Therapy in Older Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma
Rebeca Bailén^{1,2}, Gloria Ibarra^{1,2}, Dai Chihara¹, Laura Liao², Joseph Tkacz³, Anjali Franco³, Benjamin Lewing³, Karl M. Kilgore³, Loretta J. Nastoupil¹, and Lei Chen²

Real-world experience of CAR T-cell therapy in older patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma

- >65a dans ces trois études : 226 ; 71 ; 551
- Median range : 71 ; 73 ; 72,2
- Max traité : 89a ; 81a ; 90a
- Pas de différence en OS entre les âges (65-74 ; 75-84 et +) et// aux < 65 ans.
- ATTENTION aux risques > CRS notamment grade 3 (5 vs 15%) et de neurotoxicité induite
- **Toutes concluent à la faisabilité des CAR-T dans cette population (surtout LBDGC)**



Nouvelles iTTT : quelles données ?

La vaccination anti-cancer chez les personnes âgées

- Trop peu de données dans cette population dans les essais publiés (souvent ph 1)
- Signaux de toxicité non atypiques

- Etude LOKON001 : adénovirus oncolytique pancreas : 0 patient >63 ans (n=22)
- Etude AMPLIFY-201 : vaccin anti K-Ras pancréas/colon : 5 patients > 65 ans (n=25)
- RNA neoantigen vaccines with anti-PDL1 pancreas : age médian 68 ans sur 16 patients

→ **À suivre.**

