

Immunothérapie chez les patients âgés

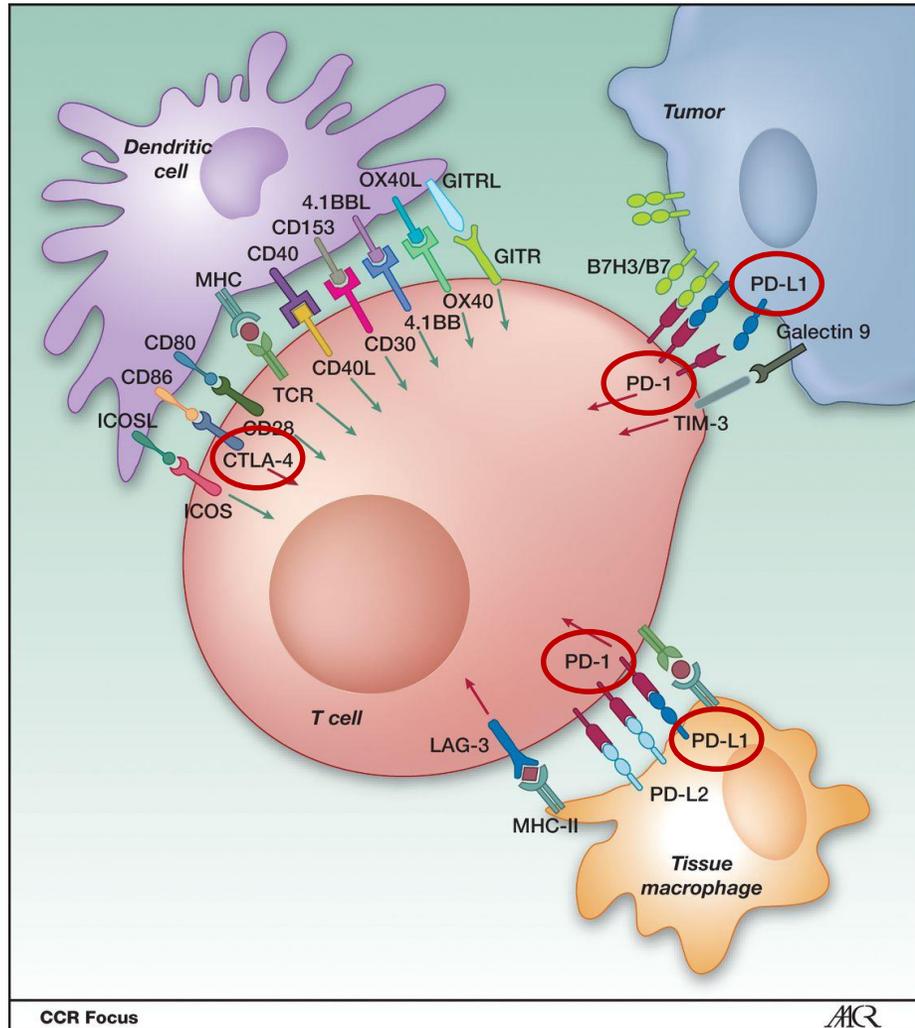
Mathilde Cabart

Soirée oncogériatrie

Jeudi 19 mai 2022

Généralités

Immunothérapie : Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI)



Inhibe les récepteurs co-inhibiteurs du Ly T
Lève la tolérance immunitaire anti-tumorale

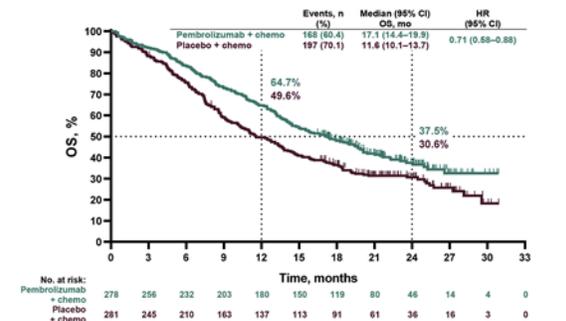
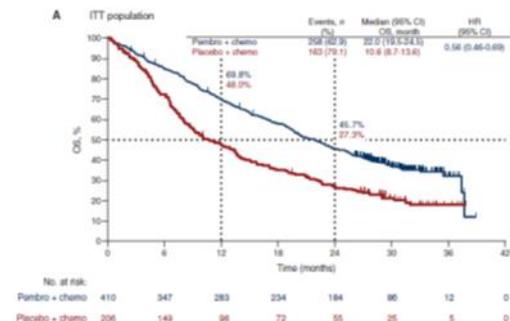
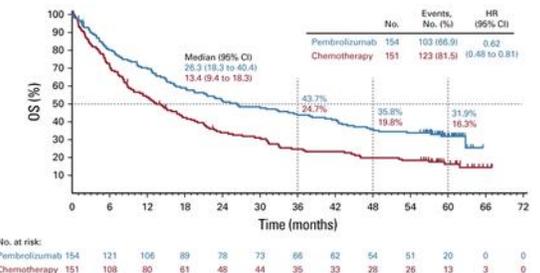
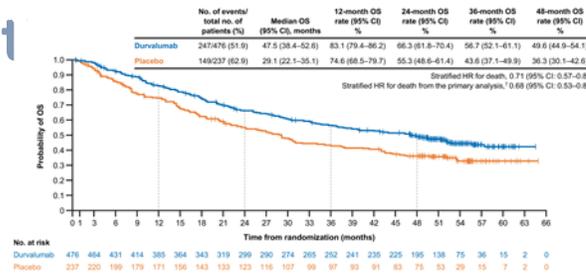
Molécules disponibles en 2022 :

- Anti-CTLA4 : ipilimumab
- Anti PD1 : pembrolizumab, nivolumab, dostarlimab, cemiplimab
- Anti-PDL1 : atezolizumab, durvalumab, avelumab

Indications en 2022 en oncologie thoracique

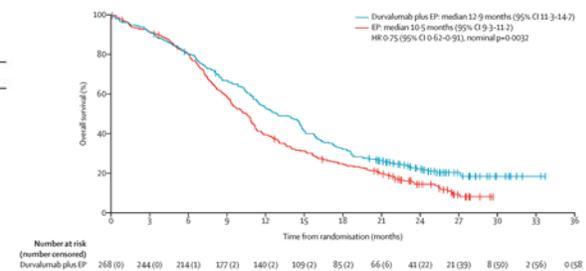
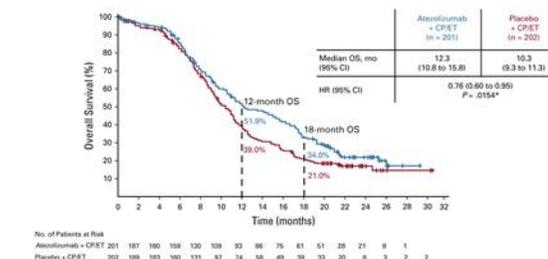
• Non small cell lung cancer EGFR/ALK wt

- Maintenance après RTCT:
 - DURVALUMAB
- 1^{ère} ligne métastatique :
 - PEMBROLIZUMAB si PDL1>50%
 - PEMBROLIZUMAB + chimio
- 2^{ème} ligne métastatique :
 - PEMBROLIZUMAB si PDL1>1%
 - NIVOLUMAB ou ATEZOLIZUMAB



• Small cell lung cancer

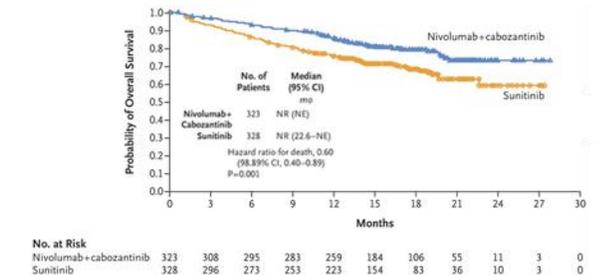
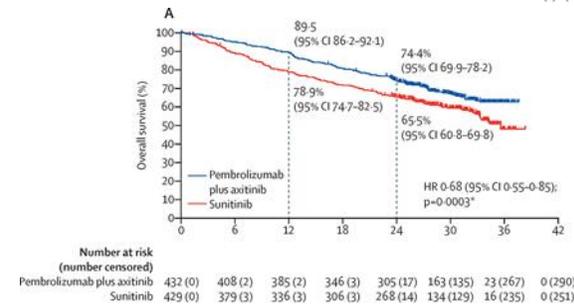
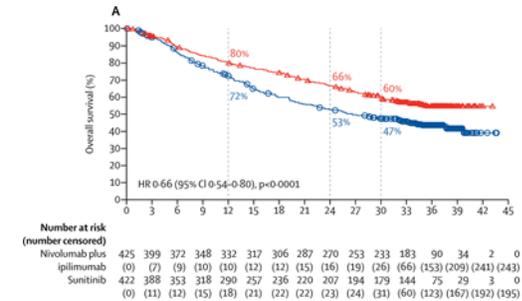
- 1^{ère} ligne métastatique:
 - ATEZOLIZUMAB ou DURVALUMAB + chimio



Indications en 2022 en onco-urologie

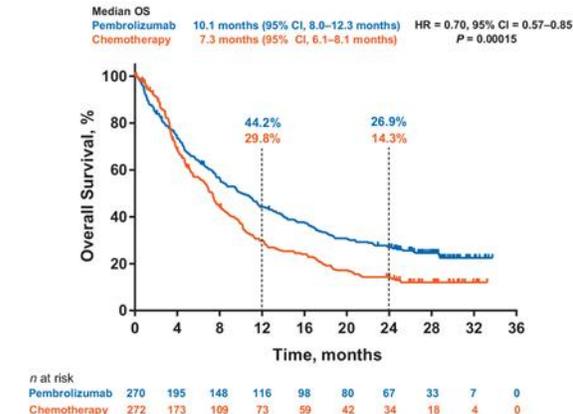
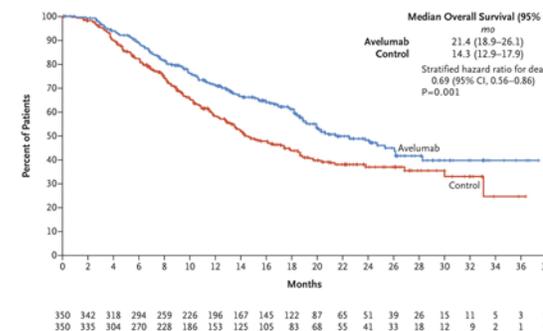
• Cancer du rein à cellules claires

- 1^{ère} ligne métastatique :
 - NIVOLUMAB IPILIMUMAB si IMDC inter/défav
 - PEMBROLIZUMAB AXITINIB
 - NIVOLUMAB CABOZANTINIB
- 2^{ème} ligne métastatique :
 - NIVOLUMAB



• Carcinome urothélial

- 1^{ère} ligne métastatique après chimio :
 - AVELUMAB
- 2^{ème} ligne métastatique
 - PEMBROLIZUMAB



Cas clinique 1 – M. C. André – 82 ans

Antécédents :

Médicaux :

- Hypertension artérielle
- Bronchite chronique post-tabagique
- Hyperglycémie à jeun traitée par régime seul
- Arthrose
- Tabagisme sevré en 2002, estimé à 45 paquets années

Chirurgicaux :

- Mise à plat d'un abcès de la marge anale

Traitement actuel

SYMBICORT 100/6 µg: 0-0-1

SPIRIVA 18 µg: 1-0-0

OXEOL 20 mg: 0-0-1

KENZEN 8 mg: 1-0-0

UROREC 8 mg: 1-0-0

DOLIPRANE 1000 mg: si besoin.

Mode de vie :

Marié, 1 fille

Retraité, a travaillé dans le BTP

Vit avec son épouse dans une maison à étage. Pas d'aide à domicile.

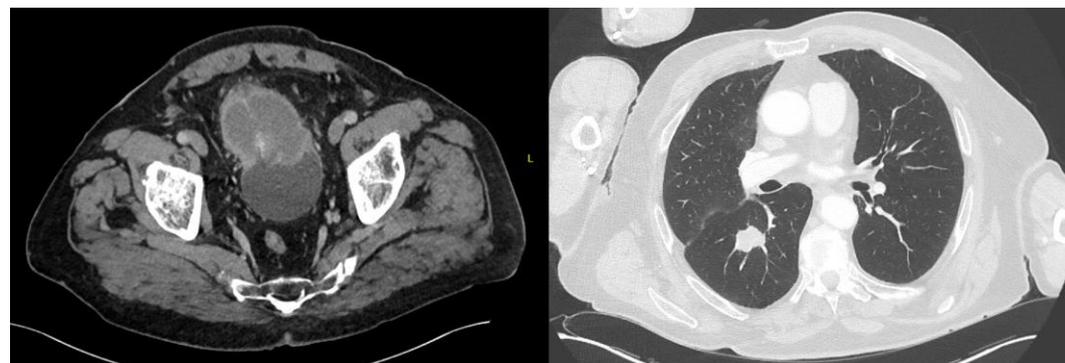
Histoire de la maladie :

Mars 2018 : Diagnostic d'un carcinome urothélial infiltrant de haut grade de la vessie, d'emblée métastatique pulmonaire et ganglionnaire médiastinal, traité par CARBOPLATINE GEMZAR d'avril à août 2018, permettant une stabilité tumorale.

Décembre 2018 : Progression pulmonaire et vésicale, responsable d'une pollakiurie (urine toutes les heures dans la journée et se lève 3 fois la nuit) et compliquée d'une infection urinaire fébrile à E. coli avec asthénie marquée au décours.

Score G8 : 14/17

PS 1 - Poids 84 kg (- 3kg récent) – Taille 1,72 m – IMC 28,4



Proposition d'inclusion dans le protocole STRONG en vue d'un traitement par DURVALUMAB (anti-PDL1).

Cas clinique 2 – M. M. Christian – 73 ans

Antécédents :

Médicaux :

- Diabète de type I depuis l'âge de 30 ans
- Hypertension artérielle.
- Dyslipidémie
- Rétinopathie diabétique actuellement stabilisée
- AVC ischémique en 2000
- Hypothyroïdie
- Myélodysplasie (IPSS faible risque)
- Adénocarcinome de prostate Gleason 9 T2 N0 M0
- Tabagisme sévère en 2000 estimé à 45 paquets/année.

Chirurgicaux :

- Exérèse d'un carcinome épidermoïde de la verge en 2012
- Hernie lombaire opérée en 2015

Traitement actuel :

FIASP : 5-7-7 unités
TRESIBA : 0-0-6 unités
ALDACTONE 25 mg : 1-0-0
PRITORPLUS 80/25 mg : 1-0-0
EUPRESSYL 30 mg : 1-0-1
KARDEGIC 75 mg : 0-0-1
SIMVASTATINE 40 mg : 0-0-1
LEVOTHYROX 112,5 µg : 1-0-0
BINOCRIT 30 000 U : 1 injection/mois
DECAPEPTYL 11,25 mg : tous les 3 mois

Mode de vie :

Marié, 2 enfants
Retraité, a travaillé comme informaticien.
Ancien maire et conseiller général.
Vit avec son épouse dans une maison à étage. Pas d'aide à domicile.

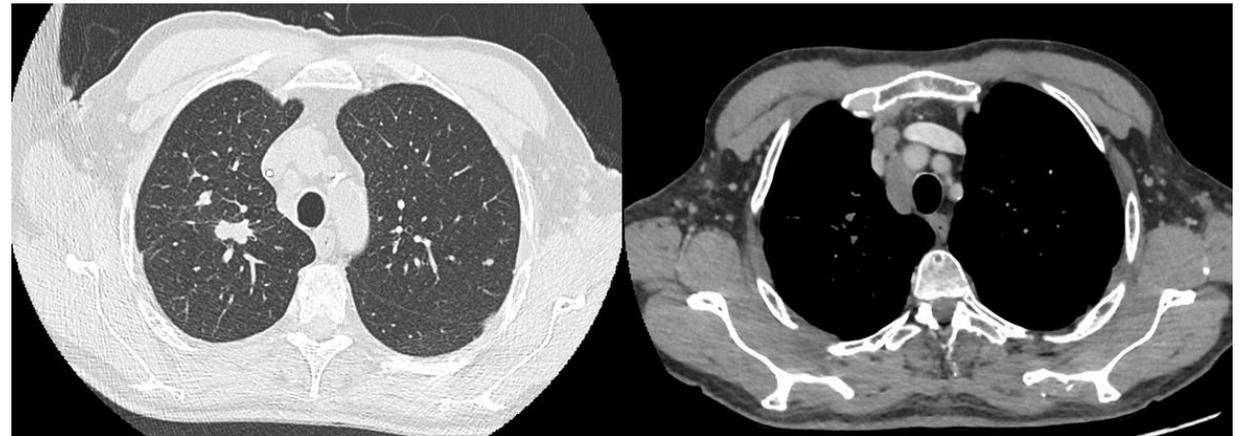
Histoire de la maladie :

Mars 2020 : diagnostic d'un adénocarcinome de prostate Gleason 9 (4+5), avec PSA initial à 9 ng/mL, classé cT2 N0 M0, traité par DECAPEPTYL seul par l'urologue.

Juin 2020 : diagnostic d'un carcinome bronchique neuro-endocrine à grandes cellules, sans addiction oncogénique, PDL1 à 30%, classé T3 N2 M1a (M+ pulmonaire).

Score G8 : 13/17

PS 0 - Poids 66 kg (- 3kg récent) – Taille 1,70 m – IMC 22,8



Proposition de chimio-immunothérapie par
CARBOPLATINE ALIMTA PEMBROLIZUMAB

Cas clinique 3 – M. O. Jacques – 76 ans

Antécédents :

Médicaux :

- Syndrome coronarien aigu en 2008
- Ulcère gastrique en 2012
- Hypertrophie bénigne de la prostate
- Pas d'antécédent de tabagisme.

Chirurgicaux :

- Néphrectomie gauche + curage en 2019
- Viscosupplémentation du genou gauche en 2018
- Rupture de la coiffe des rotateurs de l'épaule gauche en 2009

Traitement actuel :

KARDEGIC 75 mg : 1/jour
XATRAL 10 mg : 1/jour

Mode de vie :

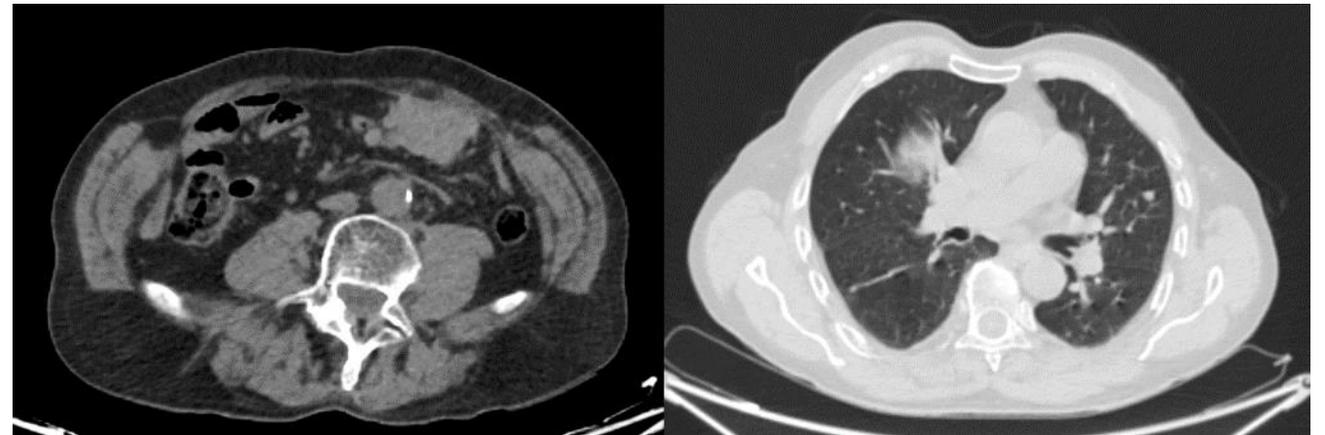
Marié, 3 enfants
Retraité, a travaillé comme chauffeur livreur de carburant.
Vit avec son épouse dans une maison de plain pied. Pas d'aide à domicile.

Histoire de la maladie :

Juillet 2019 : Diagnostic d'un carcinome à cellules claires du rein gauche, traité par néphrectomie élargie + curage le 09/08/2019 (lésion classée pT3a N1 R0).
Mai 2020 : Évolution métastatique pulmonaire, péritonéale et ganglionnaire latéro-aortique gauche (pronostic intermédiaire IMDC sur le délai).

Score G8 : 16/17

PS 0 - Poids 67 kg – Taille 1,68 m – IMC 23,7

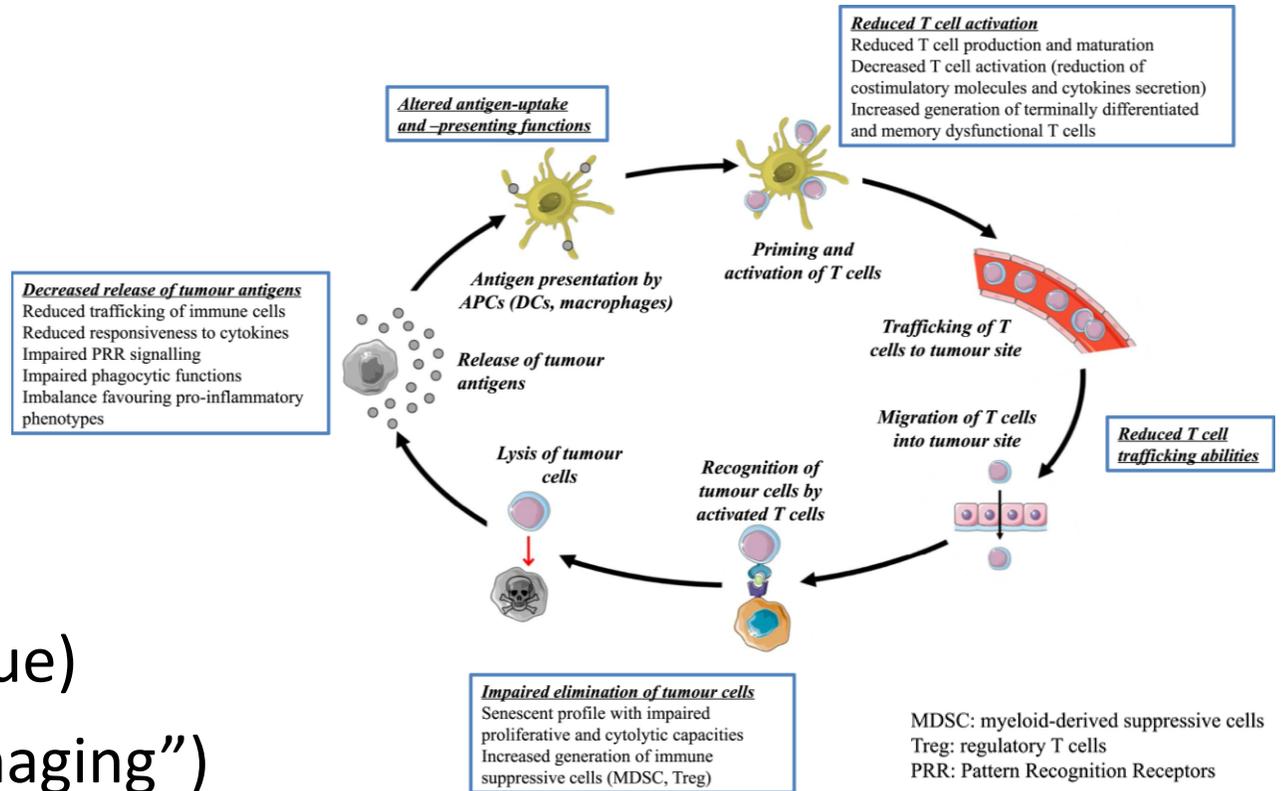


Proposition de traitement par
PEMBROLIZUMAB AXITINIB

Quelle efficacité attendre chez les patients âgés ?

Immunosénescence

- Remodelage progressif du système immunitaire lié à l'âge
- Impliqué dans :
 - maladies infectieuses,
 - maladies cardio-vasculaires
 - maladies neuro-dégénératives
 - réponse à la vaccination
 - cancer
- ↗ LyT sénescent / épuisés
- ↘ LyT naïfs (par involution thymique)
- Inflammation chronique ("inflammaging")



Bénéfice similaire aux patients jeunes...

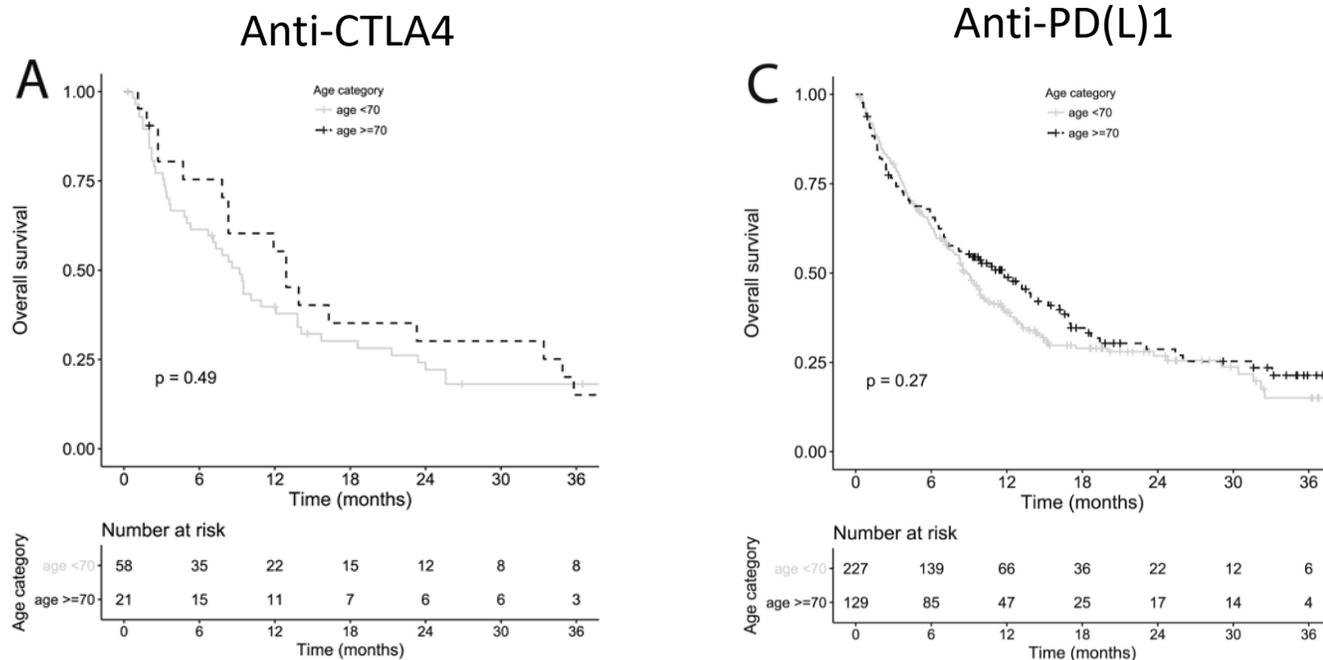
	Indication et type de traitement	Survie globale (HR (95% CI))
NSCLC		
PACIFIC	Maintenance après RTCT DURVALUMAB vs placebo	<65 ans : HR 0.64 (0.48–0.86) ≥65 ans : HR 0.77 (0.58–1.03)
KEYNOTE-024	1ère ligne M+, PDL1≥50% PEMBROLIZUMAB vs chimio	<65 ans : HR 0.60 (0.38 to 0.96) ≥65 ans : HR 0.64 (0.42 to 0.98)
KEYNOTE-189	1ère ligne M+ non épidermoïde PEMBROLIZUMAB + chimio vs chimio	<65 ans : HR 0.49 (0.37-0.65) ≥65 ans : HR 0.72 (0.54-0.97)
KEYNOTE-407	1ère ligne M+ épidermoïdes PEMBROLIZUMAB + chimio vs chimio	<65 ans : HR 0.52 (0.34–0.80) ≥65 ans : HR 0.74 (0.51–1.07)
SCLC		
ImPower-133	1ère ligne M+ ATEZOLIZUMAB + chimio vs chimio	<65 ans : HR 0.94 (0.68-1.28) ≥65 ans : HR 0.59 (0.42-0.82)
CASPIAN	1ère ligne M+ DURVALUMAB + chimio vs chimio	<65 ans : HR 0.72 (0.56–0.91) ≥65 ans : HR 0.84 (0.62–1.12)

	Indication et type de traitement	Survie globale (HR (95% CI))
Cancer du rein à cellules claires		
Checkmate-214	1ère ligne M+ IMDC interm/défav NIVOLUMAB + IPILIMUMAB vs SUNITINIB	<65 ans : HR 0.53 (0.40–0.71) ≥65 <75 ans : HR 0.86 (0.58–1.27) ≥75 ans : HR 0.97 (0.48–1.95)
KEYNOTE-426	1ère ligne M+ PEMBROLIZUMAB + AXITINIB vs SUNITINIB	<65 ans : HR 0.47 (0.30–0.73) ≥65 ans : HR 0.59 (0.36–0.97)
Checkmate-9ER	1ère ligne M+ NIVOLUMAB + CABOZANTINIB vs SUNITINIB	<65 ans : HR 0.44 (0.29–0.67) ≥65 ans : HR 0.90 (0.56–1.44)
Carcinome urothélial		
JAVELIN-100	Maintenance après chimio 1ère ligne M+ AVELUMAB vs placebo	<65 ans : HR 0.79 (0.55-1.15) ≥65 ans : HR 0.63 (0.47-0.83)
KEYNOTE-045	2ème ligne M+ PEMBROLIZUMAB vs chimio	<65 ans : HR 0.75 (0.53–1.05) ≥65 ans : HR 0.76 (0.56–1.02)

La magnitude du bénéfice serait peut-être différente en fonction de l'âge (mais analyses de sous groupe !)

...y compris dans la vraie vie

- Etude rétrospective lyonnaise



L'âge n'est pas prédictif de l'efficacité de l'immunothérapie

Etude rétrospective HCL

410 patient traités par ICI en monothérapie

NSCLC (74%), mélanome (19%), cancer urologique (7%)

≥70 years old
n = 150

<70 years old
n = 285

Analyse multivariée des 356 patients traités par anti-PD(L)1

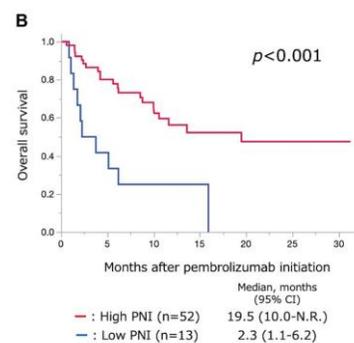
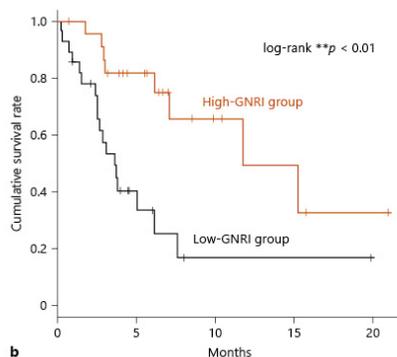
Facteurs pronostiques de survie globale :

- BMI < 18 HR 1.8 (1.2–2.8)
- PS ≥ 2 HR 2.7 (2.0–3.5)

Y a-t-il des facteurs prédictifs de réponse ?

• Etat nutritionnel

- 2 études rétrospectives (52 pts, âge méd 71
65 pts, âge méd 73)
- $GNRI = 1.489 \times \text{albumine (g/L)} + 41.7 \times (\text{poids reel / poids idéal})$
- $PNI = \text{albumine (g/L)} + 5 \times \text{lymphocytes (G/L)}$



Dénutrition prédictive d'une moins bonne survie sous ICI

Ishiyama et al. (2021). Anticancer Res. ; Etani et al. (2020). Oncology.

• Performans status

- Etude prospective **PePS2**
60 pts NSCLC PS2 âge médian 72 ans
- Traitement par **PEMBROLIZUMAB L1/2/3**

	Durable clinical benefit incidence	Toxicity incidence	Objective response incidence	Median progression-free survival (months)	Median overall survival (months)
All (n=60)	37% (22; 26-49)	28% (17; 19-41)	27% (16; 17-39)	4.4 (3.3-9.9)	9.8 (7.1-14.6)
Line of therapy					
First-line (n=24)	38% (9; 21-57)	29% (7; 15-49)	21% (5; 9-40)	4.3 (1.9-13.1)	7.9 (2.6-NR)
Subsequent-line (n=36)	36% (13; 22-52)	28% (10; 16-44)	31% (11; 18-47)	4.4 (3.3-11.9)	10.4 (8.1-16.6)
PD-L1 tumour proportion score					
<1% (n=27)	22% (6; 11-41)	26% (7; 13-45)	11% (3; 4-28)	3.7 (2.1-6.0)	8.1 (4.5-13.0)
1-49% (n=15)	47% (7; 25-70)	13% (2; 4-38)	33% (5; 15-58)	8.3 (3.5-NR)	12.6 (7.9-NR)
≥50% (n=15)	53% (8; 30-75)	40% (6; 20-64)	47% (7; 25-70)	12.6 (1.9-NR)	14.6 (4.6-NR)
Unknown (n=3)	NE (n=1)	NE (n=2)	NE (n=1)	NE	NE

Data are % (n; 95% CI), or median (95% CI). NR=not reached. NE=summary statistic not estimated because number of patients in category too small to be meaningful.

Table 2: Co-primary and key secondary outcome measures

Résultats similaires aux patients PS0/1 traités en L2

Middleton et al. (2020). Lancet Respir Med.

Y a-t-il des facteurs prédictifs de réponse ?

• Polypharmacie

- Etude rétrospective CHU Bordeaux :
635 pt âge médian 64,5 ans
mélanome 46%, NSCLC 24%, rein 13%

Co-medication	All cancers (n = 635)	
	Hazard ratio (95% CI)	p
Antibiotics	1.66 (1.34–2.07)	< 0.001
Glucocorticoids	1.46 (1.26–1.69)	< 0.001
Glucocorticoids ≤10 mg/d	1.12 (0.79–1.59)	0.5
Glucocorticoids 10–20 mg/d	2.47 (1.57–3.88)	< 0.001
Glucocorticoids >20 mg/d	2.97 (2.33–3.78)	< 0.001
Protons pump inhibitors	1.70 (1.40–2.08)	< 0.001
Statins	0.96 (0.75–1.23)	0.7
Morphine	2.69 (2.15–3.38)	< 0.001
NSAIDs	1.36 (0.99–1.85)	0.05
Aspirin	1.42 (1.11–1.82)	0.005
ACE inhibitors/ ARBs	0.98 (0.79–1.21)	0.9
Psychotropic drugs	1.82 (1.49–2.22)	< 0.001
Metformin	0.98 (0.64–1.50)	0.9
Other oral antidiabetic drugs	0.99 (0.66–1.49)	0.9
Insulin	1.68 (1.01–2.77)	0.043

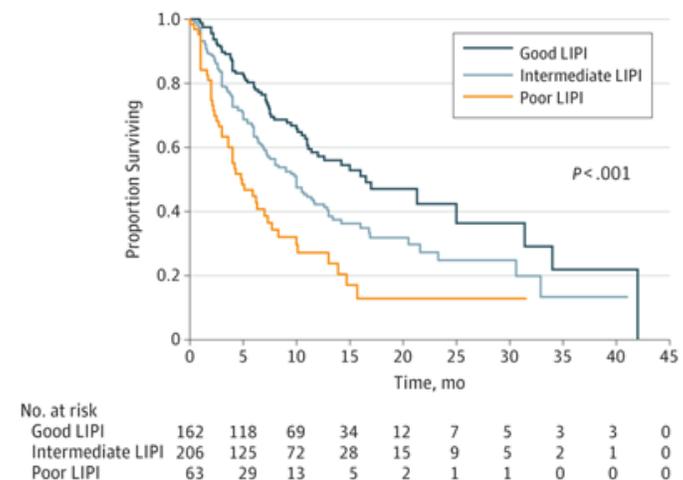
**Moins bonne survie
en cas de traitement
concomitant par :**

- ATB
- CTC
- IPP
- psychotropes
- morphine
- insuline

• « Inflammaging »

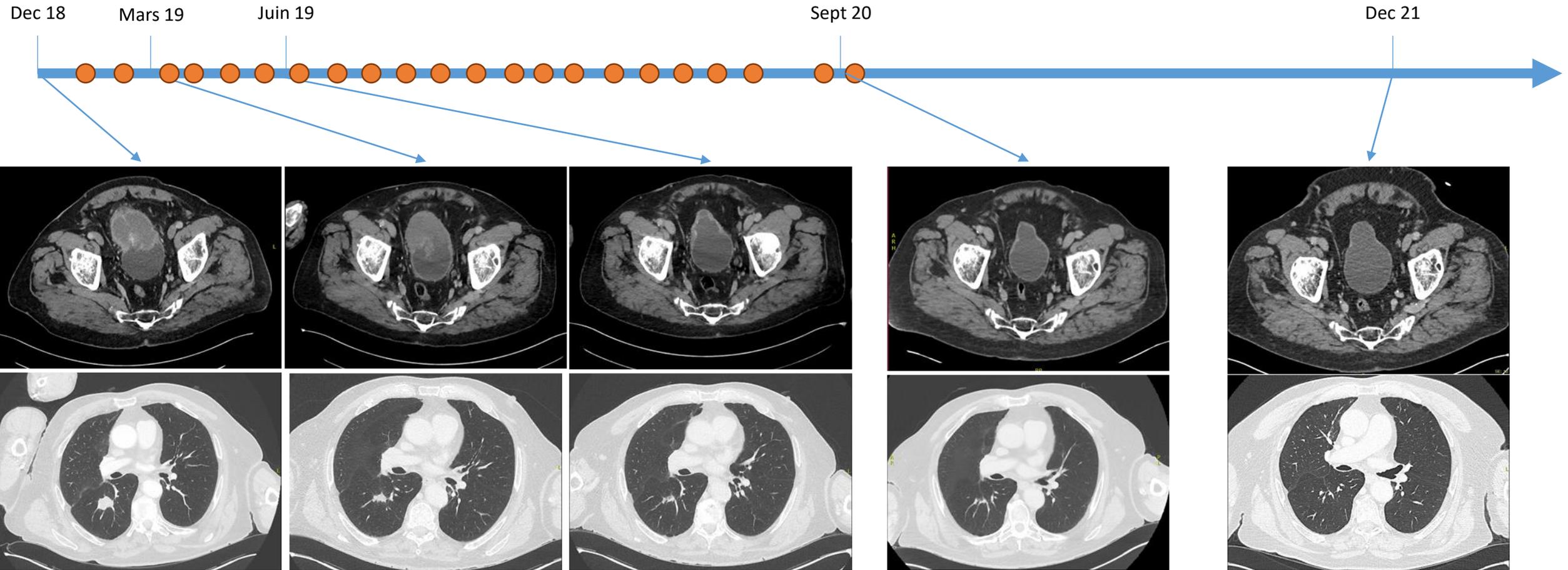
- Etude rétrospective IGR :
466 pts NSCLC âge médian 62 ans
- LIPI = dNLR > 3 + LDH > N

A OS in the immunotherapy pooled cohort

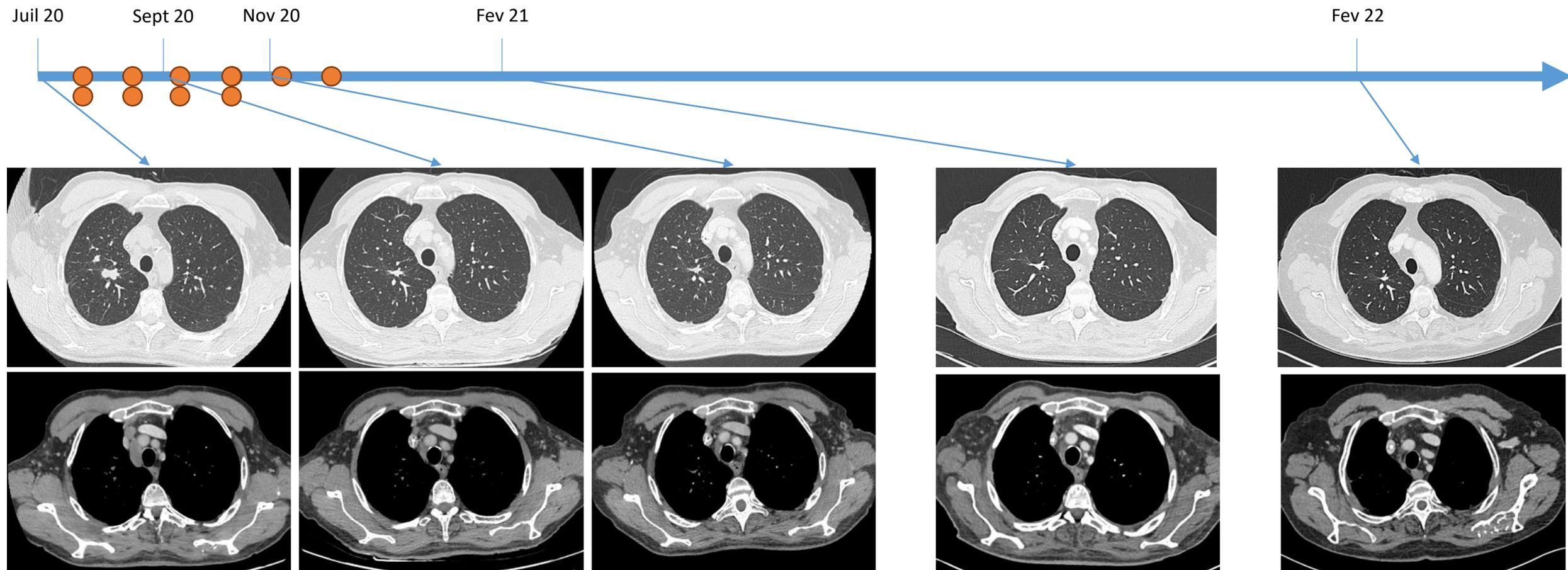


LIPI 1 ou 2 est prédictif d'une moins bonne survie sous ICI

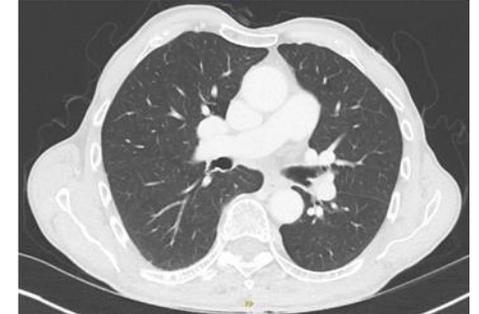
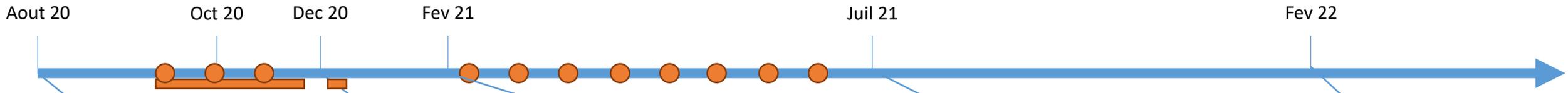
Cas clinique 1 – M. C. André – 82 ans



Cas clinique 2 – M. M. Christian – 73 ans



Cas clinique 3– M. O. Jacques – 76 ans



Quelle toxicité attendre chez les patients âgés ?

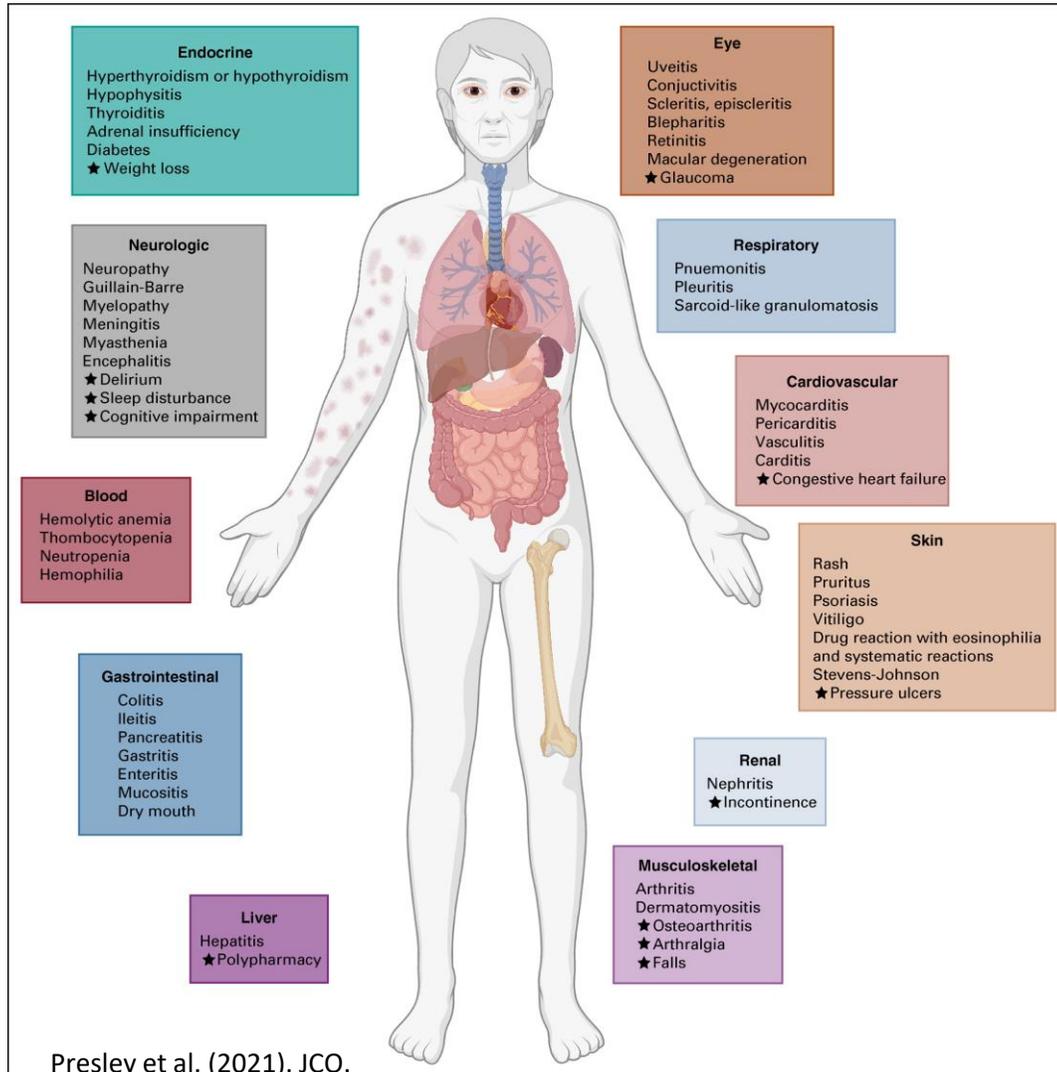
Faisabilité des immunothérapies

	Indication et type de traitement	AE grade ≥3 (irAE grade ≥3)	Arrêt pour toxicité
NSCLC			
PACIFIC	Maintenance après RTCT DURVALUMAB	11.8% (3.4%)	15.4%
KEYNOTE-024	1ère ligne M+, PDL1≥50% PEMBROLIZUMAB	31.2% (13.2%)	13.6%
KEYNOTE-189	1ère ligne M+ non épidermoïde PEMBROLIZUMAB + chimio	≈71.9% (10.9%)	33.6%
KEYNOTE-407	1ère ligne M+ épidermoïdes PEMBROLIZUMAB + chimio	≈74.1% (13.3%)	27.3%
SCLC			
ImPower-133	1ère ligne M+ ATEZOLIZUMAB + chimio	58.6% (≈20.2%)	12.1%
CASPIAN	1ère ligne M+ DURVALUMAB + chimio	46.0% (5.0%)	10.0%

	Indication et type de traitement	AE grade ≥3 (irAE grade ≥3)	Arrêt pour toxicité
Cancer du rein à cellules claires			
Checkmate-214	1ère ligne M+ IMDC interm/défav NIVOLUMAB + IPILIMUMAB	46.6% (≈35%)	22.0%
KEYNOTE-426	1ère ligne M+ PEMBROLIZUMAB + AXITINIB	62.9% NA	30.5%
Checkmate-9ER	1ère ligne M+ NIVOLUMAB + CABOZANTINIB	60.6% (≈19.1%)	17.9%
Carcinome urothélial			
JAVELIN-100	Maintenance après chimio 1L M+ AVELUMAB	16.6% NA	11.9%
KEYNOTE-045	2ème ligne M+ PEMBROLIZUMAB	16.5% NA	6.8%

**Dans la population générale, davantage de toxicité en cas de combinaisons thérapeutiques
Mais pas forcément plus d'irAE**

Effets indésirables immunomédiés (irAE)



- irAE = présentation comme une maladie auto-immune
- La majorité des irAE sont de gravité légère à modérée, mais peuvent avoir des **conséquences significatives chez les patients âgés**
- Certains irAE peuvent mettre en jeu le pronostic vital (pneumopathie, colite, hépatite, myocardite, encéphalite...) : **il faut les reconnaître précocement.**
- Le délai d'apparition est variable : ils peuvent apparaître après l'arrêt de l'immunothérapie.
- La plupart sont réversibles sous corticoïdes

Davantage d'irAE chez les patients âgés

REISAMIC
Registre des Effets Indésirables Sévères des Anticorps Monoclonaux Immunomodulateurs en Cancérologie

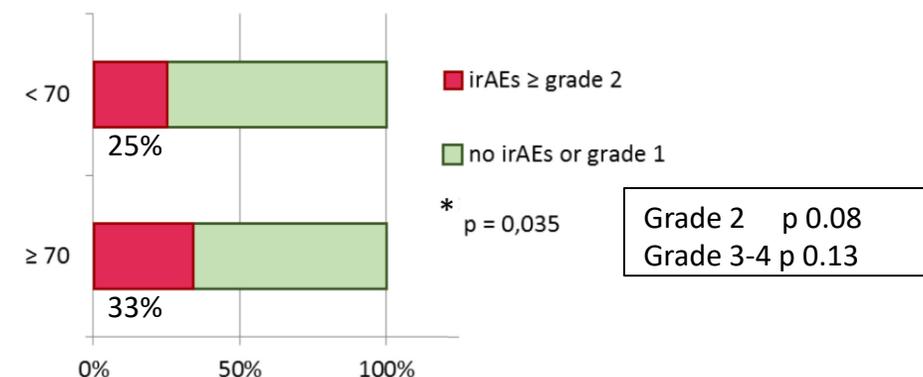
603 patient traité par anti-PD(L)1 en monothérapie

Mélanome (55%), NSCLC (38%), carcinome urothélial (3%), cancer du rein à cellules claires (2%), ORL (1%), Merkel (1%)

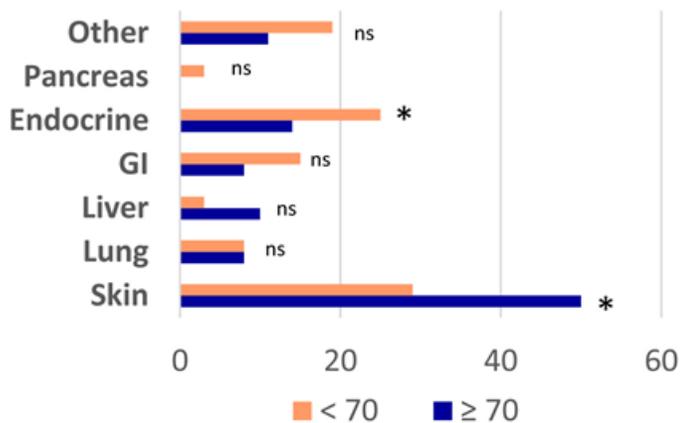
**<70 years old
n = 412**

**>70 years old
n = 191**

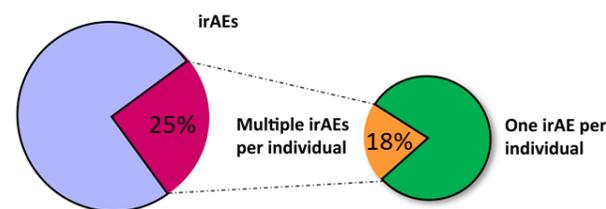
(A) Proportion of patients with irAEs according to age



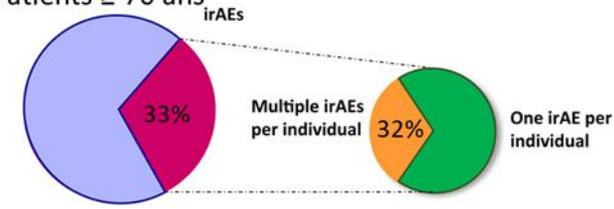
(B) Type of irAEs according to age



Patients < 70 ans



Patients ≥ 70 ans



p = 0.037

En comparaison avec les patients plus jeunes, les patients âgés :

- ont plus d'irAE de grade 2
- ont plus souvent des irAE multiples

Impact pronostic des irAE

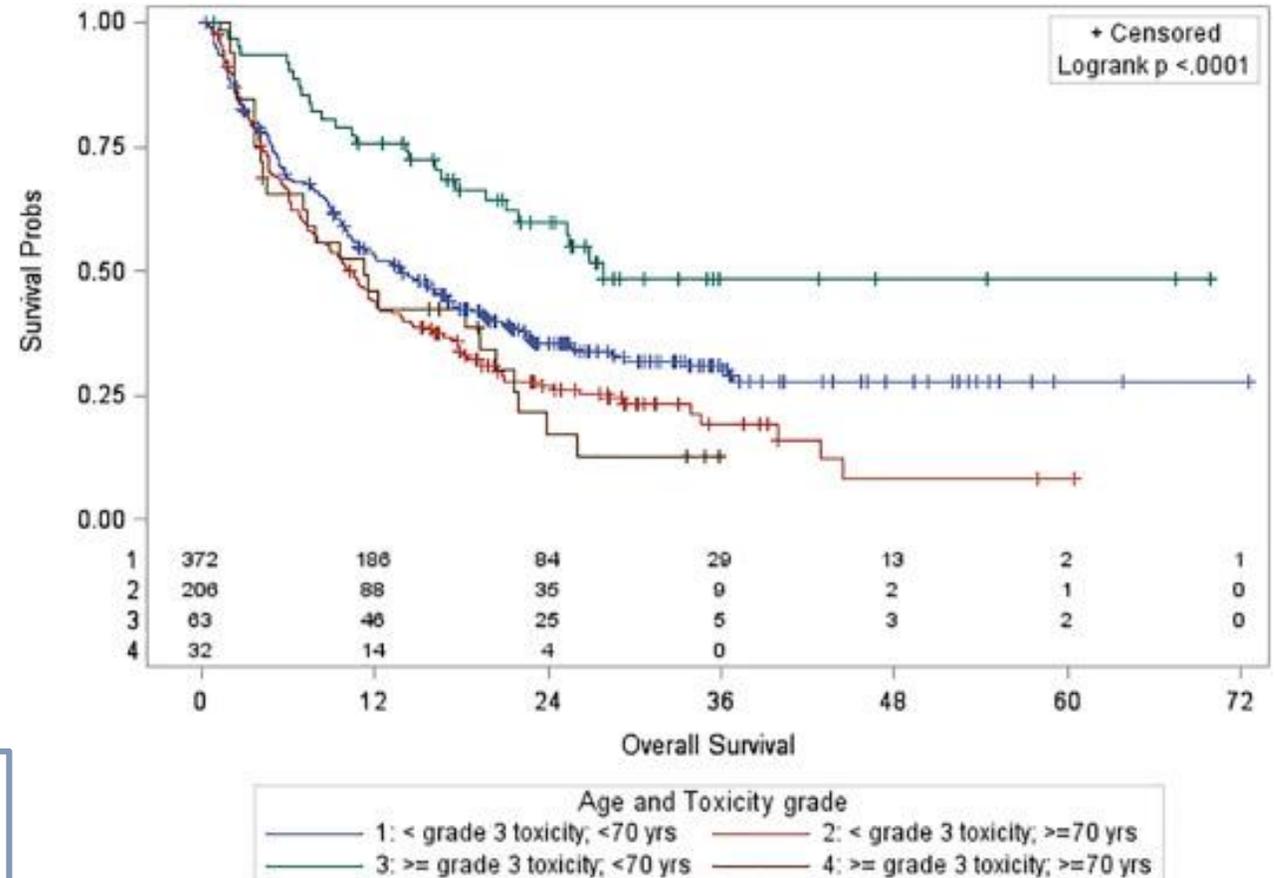
Etude rétrospective de l'Ohio (OSUCC)

673 patient traités par ICI
(monothérapie ou association)

Mélanome (39,8%), NSCLC (21,8%),
cancer du rein (8,9%)

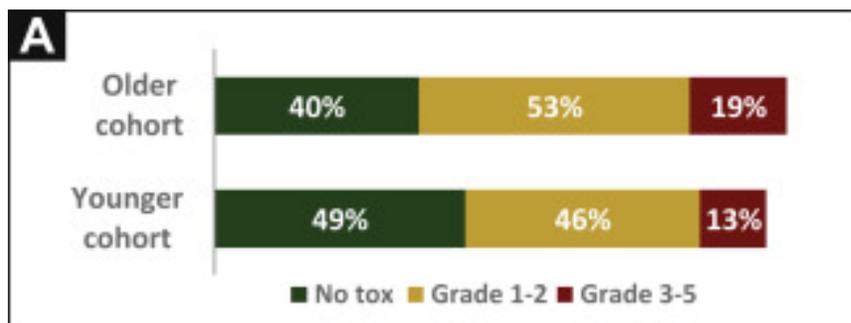
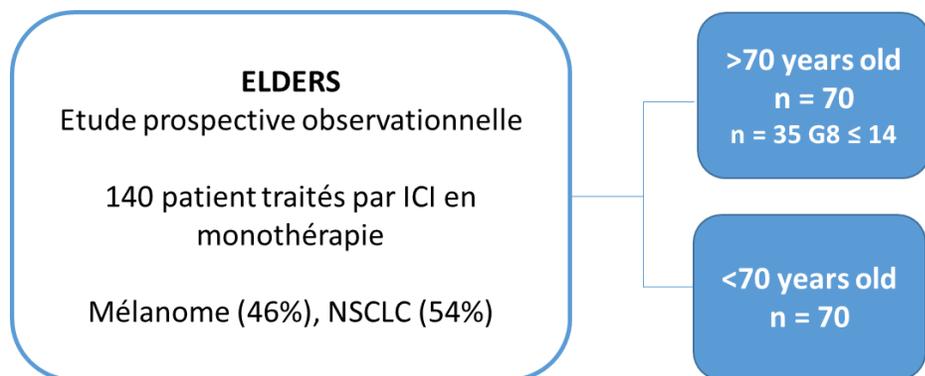
<70 years old
n = 435

>70 years old
n = 238



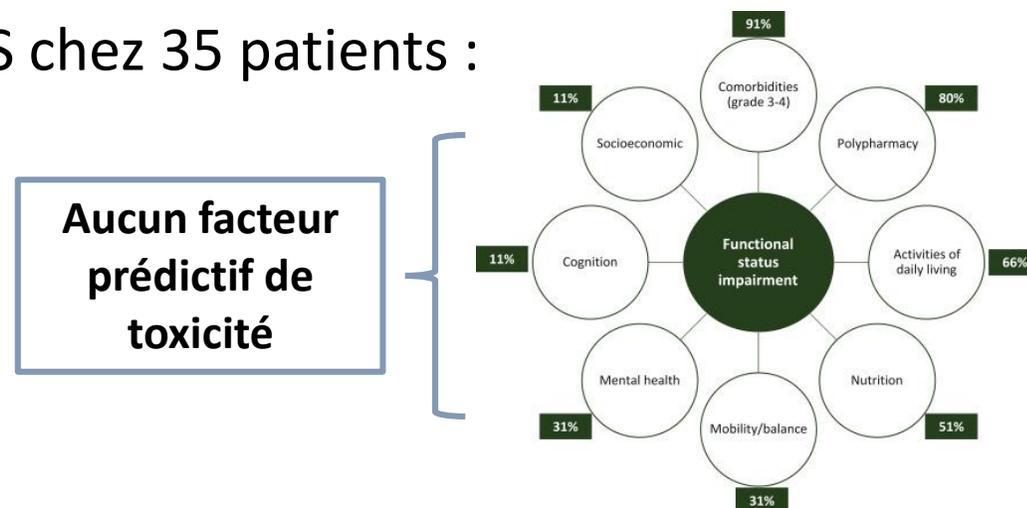
**Contrairement aux patients plus jeunes,
l'apparition d'un irAE n'est pas prédictif d'un
meilleur pronostic chez les patients âgés**

Y a-t-il des facteurs prédictifs de toxicité ?



Pas de différence significative dans l'incidence, la gravité ou le type d'irAE selon l'âge
Pas plus d'hospitalisation chez les patients âgés

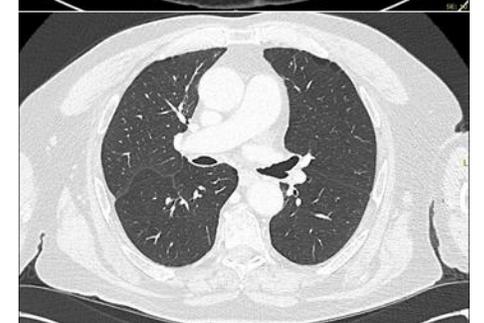
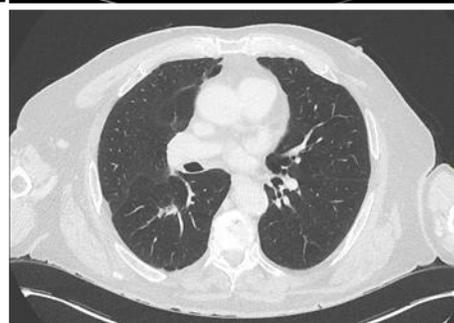
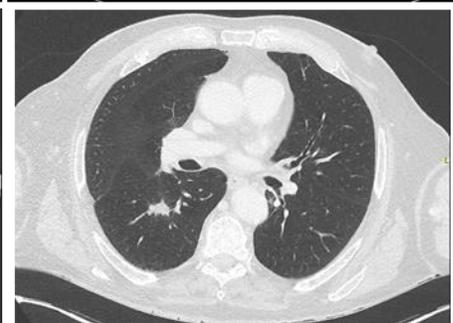
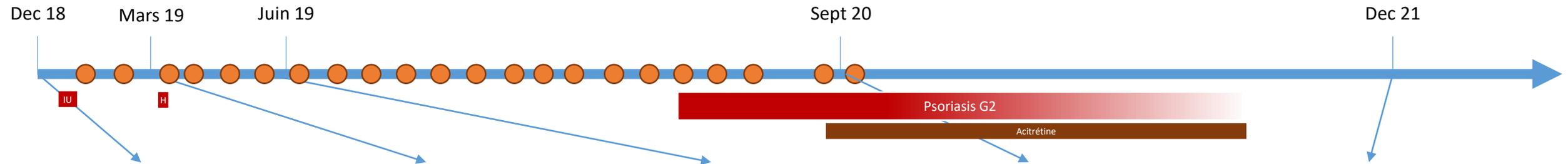
EGS chez 35 patients :



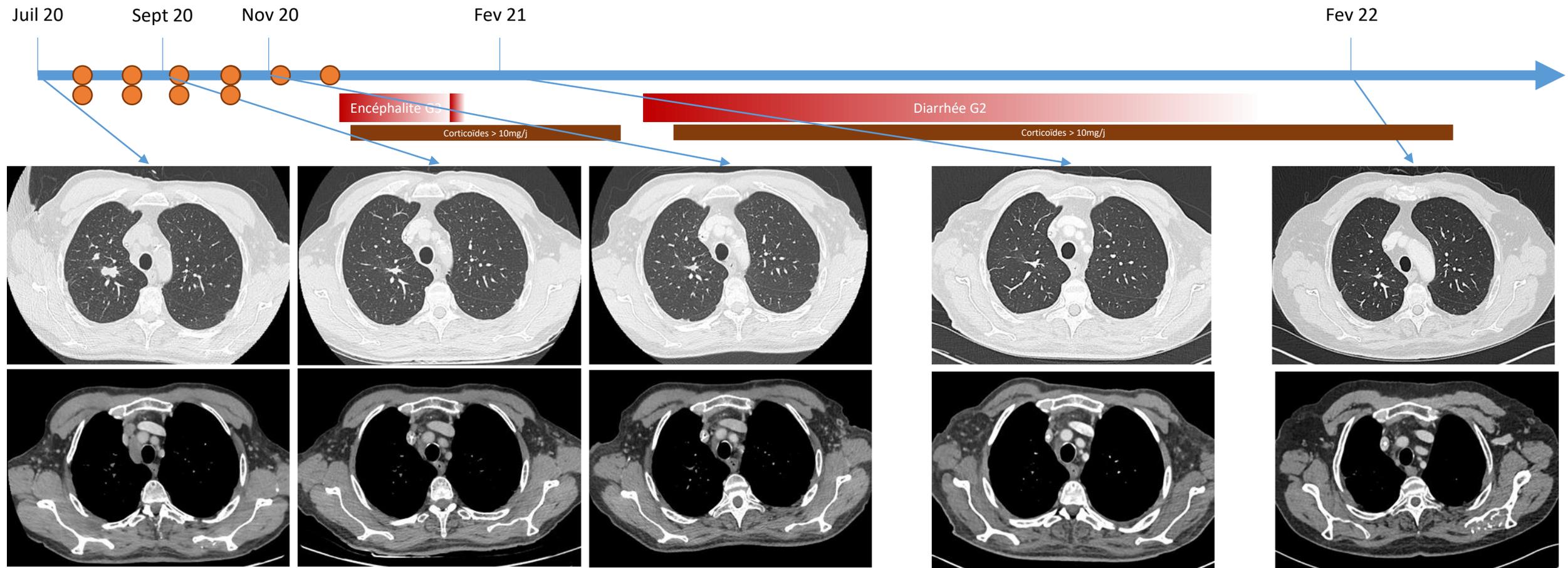
↗ risque de décès si comorbidités (p 0.04)
si polypharmacie (p 0.03)
si G8 ≤ 14 (p 0.01)

↗ risque d'hospit si G8 ≤ 14 (p 0.031)
Mais motif d'hospit = irAE pour 32% si G8 ≤ 14
58% si G8 > 14

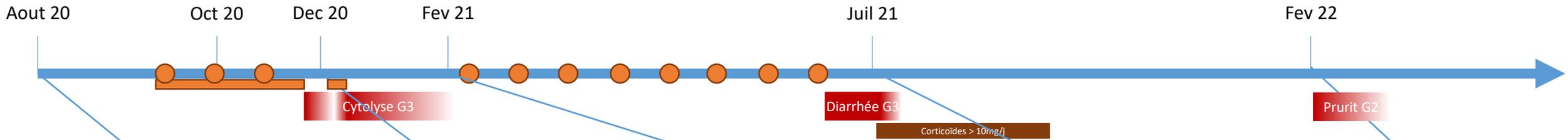
Cas clinique 1 – M. C. André – 82 ans



Cas clinique 2 – M. M. Christian – 73 ans



Cas clinique 3– M. O. Jacques – 76 ans



En conclusion

- Les ICI améliorent le pronostic de nombreux cancers
- L'**efficacité semble similaire** chez les patients âgés et chez les patients plus jeunes
- Domaines gériatriques ayant un impact sur le pronostic des patients traités par ICI : **dénutrition, PS altéré, polypharmacie, inflammaging**
- Les patients âgés ont **davantage d'irAE** que les patients plus jeunes (surtout en cas d'association, et surtout de grade 2)
- Les irAE ont un **impact négatif sur le pronostic** des patients âgés : il faut les détecter et les prendre en charge précocement



Merci pour votre attention