

QUELLE PLACE POUR L'IMMUNOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER BRONCHIQUE CHEZ LES SUJETS AGES?



Romain CORRE
Service de Pneumologie
Département de Cancérologie

LIENS D'INTERET

- **Participation à des boards:** Roche, BMS, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Takeda
- **Invitation à des congrès:** Roche, BMS, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Amgen, Takeda

NOMBRE DE CAS DE CANCERS BRONCHIQUES EN 2015 EN FRANCE PAR CLASSE D'AGE CHEZ L'HOMME ET CHEZ LA FEMME

Source INVS

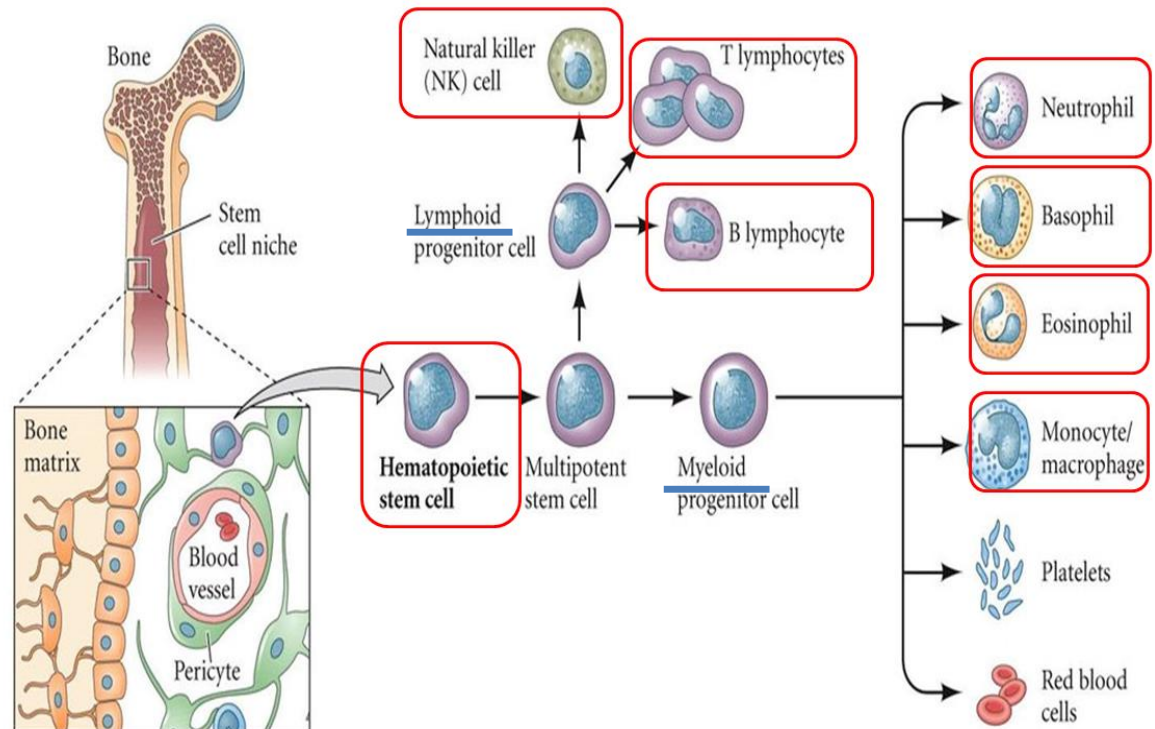
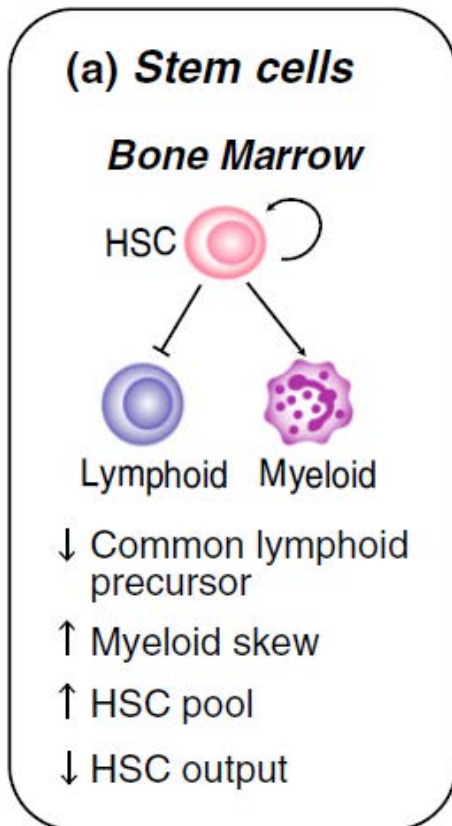
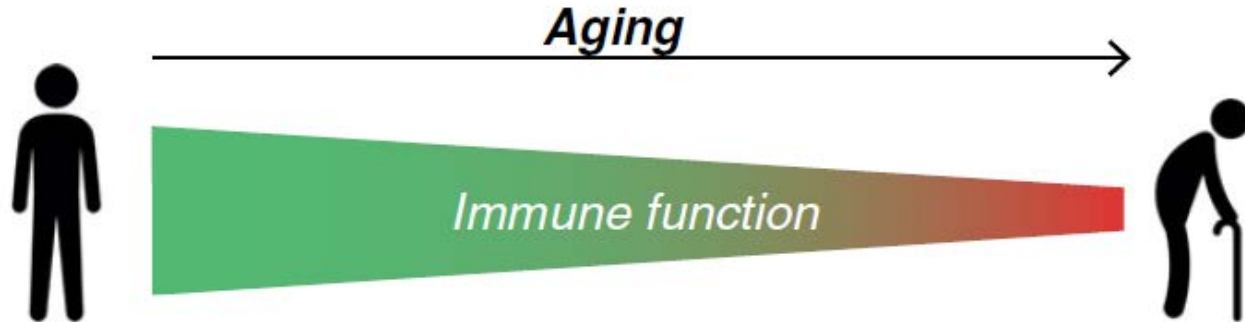
Classe d'âge	Incidence	
	Homme	Femme
[00;14]	2	5
[15;49]	1 400	1 099
[50;64]	10 762	5 807
[65;74]	10 334	4 011
[75;84]	6 086	2 602
[85;++]	1 817	1 297
Total	30 401	14 821

Annotations:

- 60% of total cases are in the age groups [65;74], [75;84], and [85;++] (Male: 10,334 + 6,086 + 1,817 = 18,237; Female: 4,011 + 2,602 + 1,297 = 7,910).
- 25% of total cases are in the age groups [75;84] and [85;++] (Male: 6,086 + 1,817 = 7,903; Female: 2,602 + 1,297 = 3,899).
- 26% of total cases are in the age groups [75;84] and [85;++] (Male: 6,086 + 1,817 = 7,903; Female: 2,602 + 1,297 = 3,899).
- 53% of total cases are in the age groups [75;84] and [85;++] (Male: 6,086 + 1,817 = 7,903; Female: 2,602 + 1,297 = 3,899).

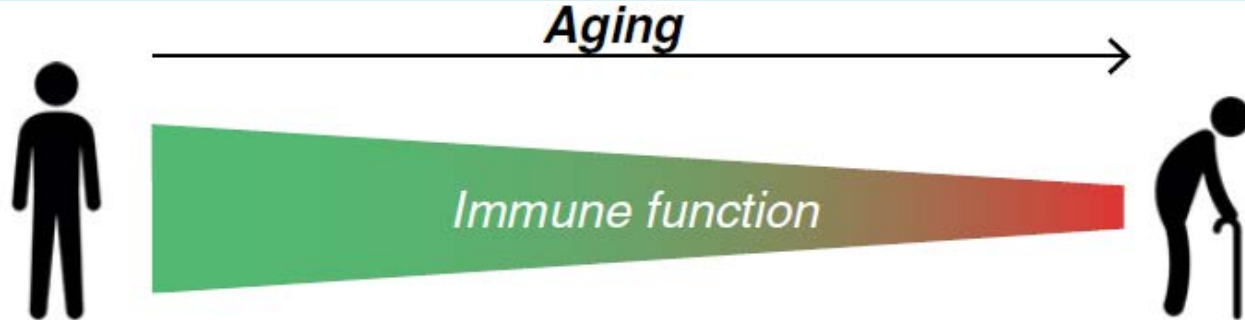
IMMUNOSENESCENCE:

Remodelage progressif et global des fonctions immunitaires avec l'âge



IMMUNOSENESCENCE:

- remodelage progressif et global des fonctions immunitaires avec l'âge
- altérations quantitatives et qualitatives du SI inné et adaptatif



(a) Stem cells

Bone Marrow



Lymphoid Myeloid

- ↓ Common lymphoid precursor
- ↑ Myeloid skew
- ↑ HSC pool
- ↓ HSC output

(b) Adaptive immune system

B Cells



- ↑ Marginal zone B cells
- ↓ Antibody diversity
- ↓ Antibody affinity

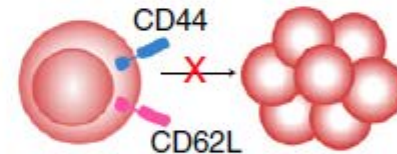
Thymus



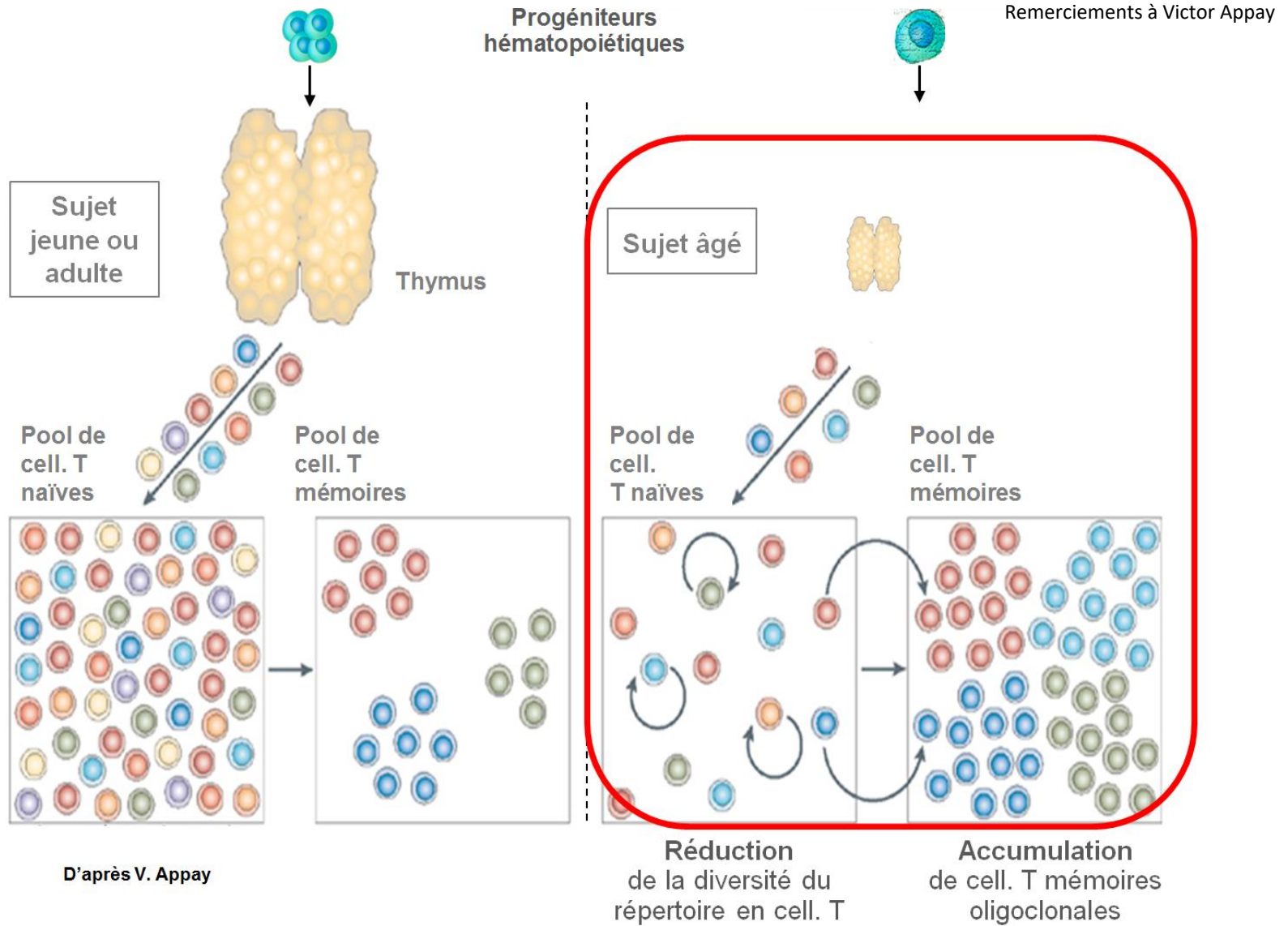
- Thymic involution
- ↓ T-cell production

T Cells

- ↓ Naive T cells
- ↑ Memory T cells
- ↓ Activation
- ↓ CD8⁺ T cells

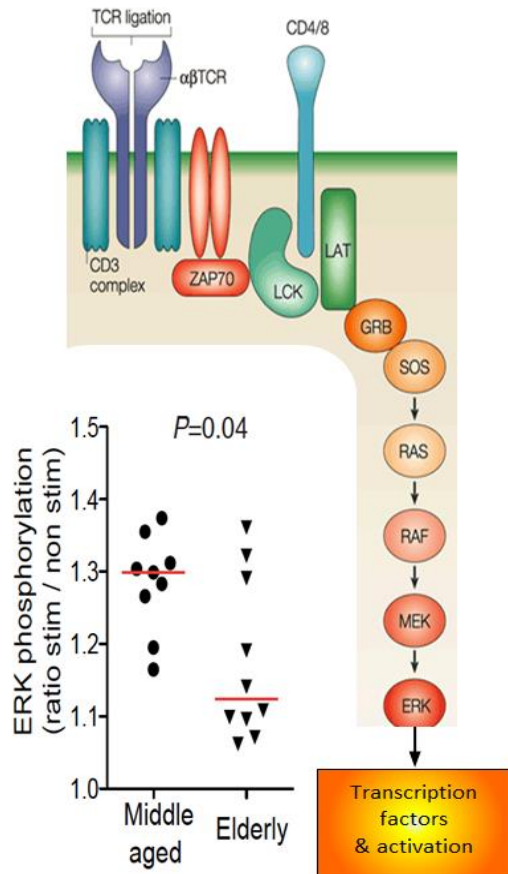


Vieillesse immunitaire: Altération de l'homéostasie des Ly T

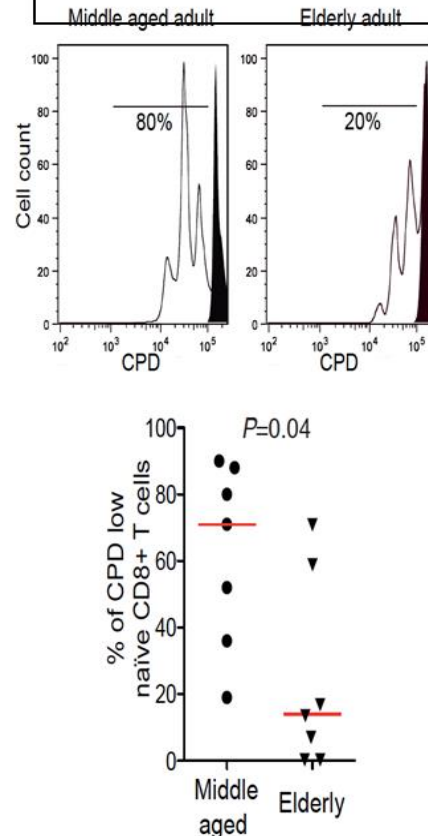


ALTERATIONS QUALITATIVES DU COMPARTIMENT DES CELLULES T NAIVES CHEZ LE SUJET AGE

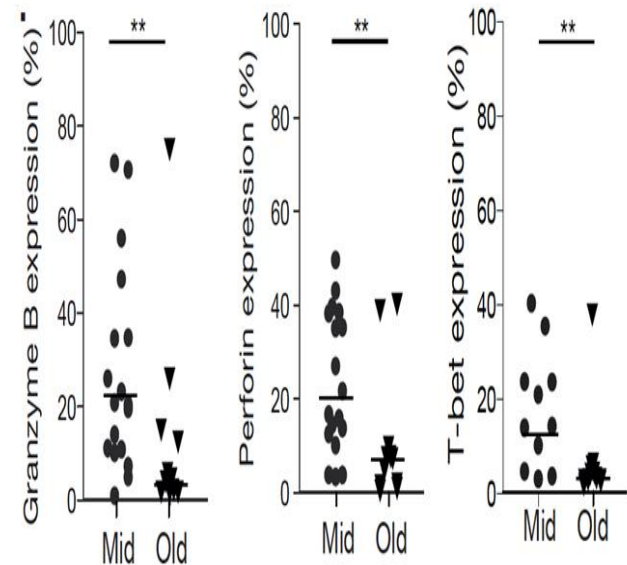
Réduction de la signalisation TCR dans les cellules T CD8⁺ naïves



Réduction de la capacité proliférative des cellules T CD8⁺ naïves



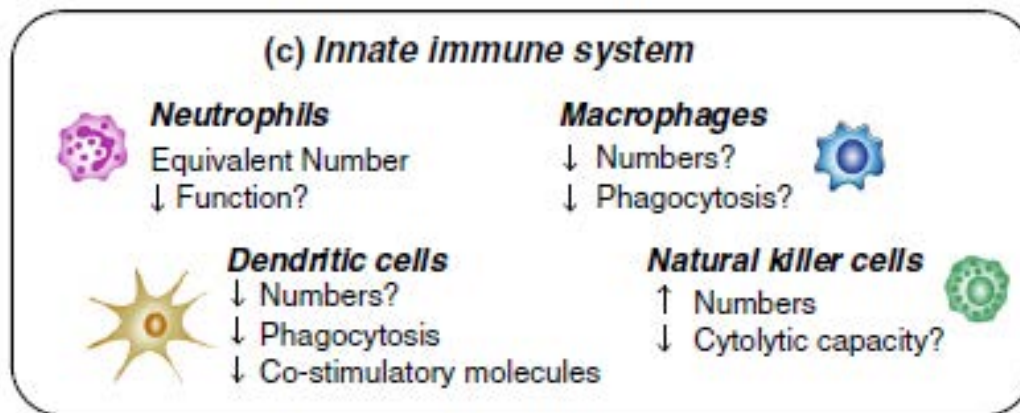
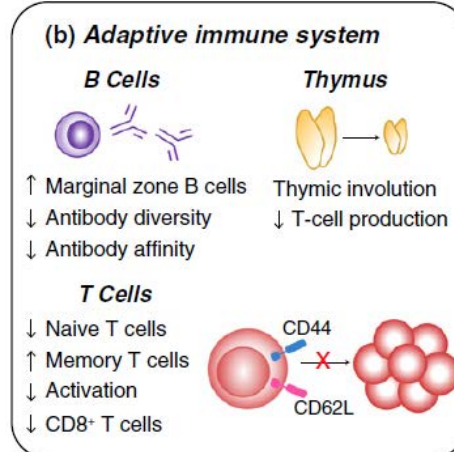
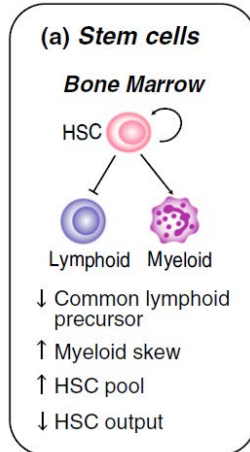
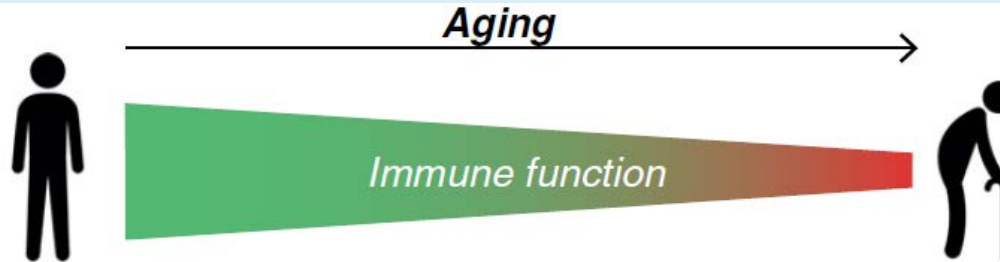
Expression de facteurs cytotoxiques par les cellules T « primées » (Granzyme B, Perforin, T-bet)



=> Réduction qualitative (capacité fonctionnelle) de l'efficacité du priming des cellules T CD8⁺

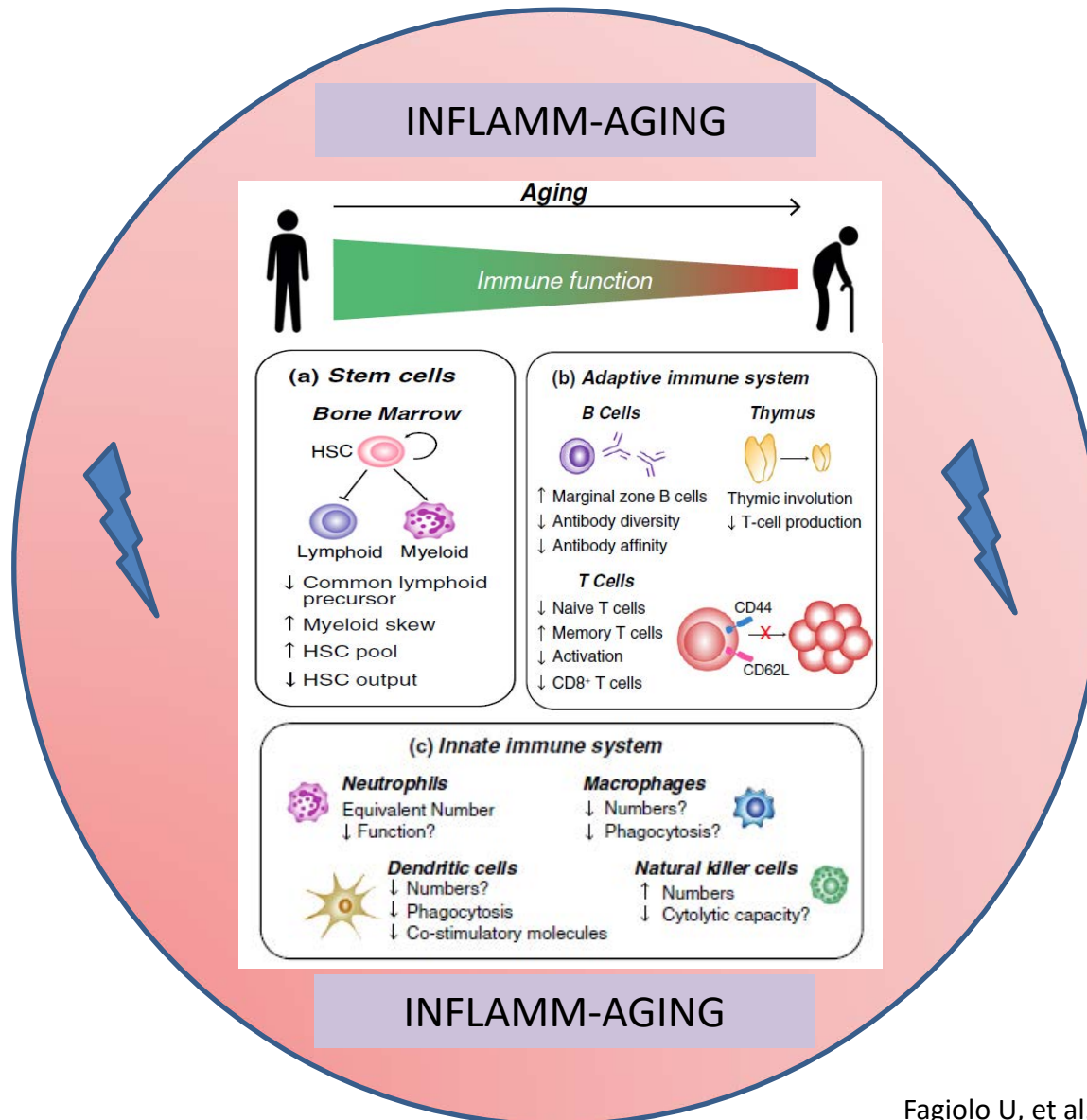
IMMUNOSENESCENCE:

- remodelage progressif et global des fonctions immunitaires avec l'âge
- altérations quantitatives et qualitatives du SI inné et adaptatif



IMMUNOSENESCENCE:

- remodelage progressif et global des fonctions immunitaires avec l'âge
- altérations quantitatives et qualitatives du SI inné et adaptatif

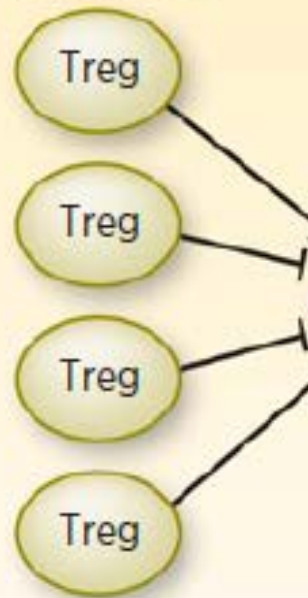


Tumor Immune microenvironment

Young
High Treg:CTL ratio

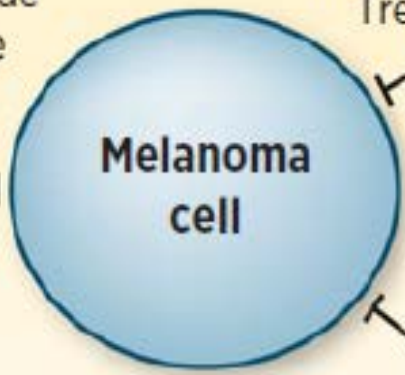
Old
Low Treg:CTL ratio

Many Tregs

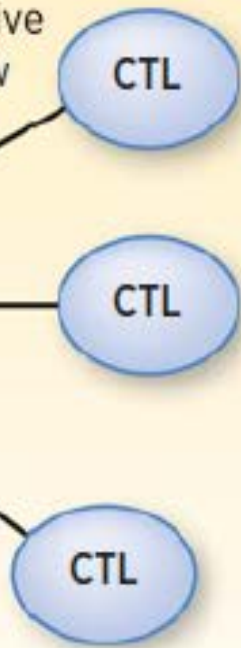


CD25 depletion of Tregs effective in allowing CTL responses to be unblocked by PD-1 Ab

PD-1 blockade ineffective due to Tregs



PD-1 blockade more effective due to few Tregs



Few Tregs
CD25 depletion of Tregs not required to see effect of PD-1 blockade

QUEL IMPACT DE L'ÂGE SUR
L' EFFICACITE DES ANTI-PD1/PDL1 EN
CLINIQUE ?

ANALYSE POOLEE PAR CATEGORIE D'AGE

Etudes d'enregistrement

Study (NCT number)
CheckMate 057 (NCT01673867) KN-010 (NCT01905657)
OAK (NCT02008227) POPLAR (NCT01903993)

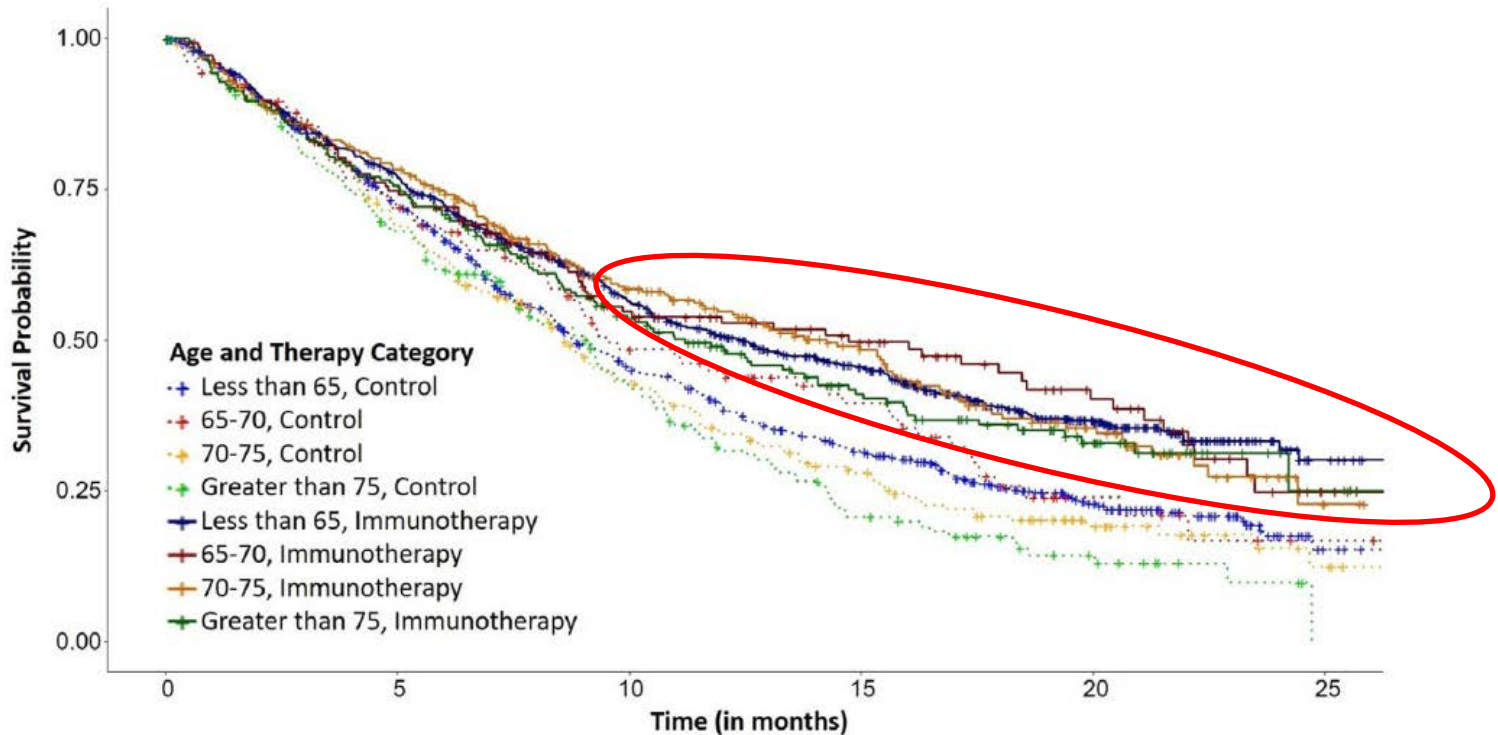
	All patients % (n)	<65 yr % (n)	>65 yr % (n)	>70 yr % (n)	>75 yr % (n)
Number of individuals	100 (1,859)	57.7 (1,073)	42.3 (786)	21.5 (400)	12 (215)
ECOG					
0	33	36	29	24	23
1	67	64	71	76	77
2	0.2	0.1	0.3	0 (0)	0

Pooled Kaplan–Meier estimated median survival by treatment and age group (N=2,824).

	PD-1/PD-L1 blocking antibodies			Docetaxel		
	N	Median (mo)	95% CI	N	Median (mo)	95% CI
<65 yr	921	14.5	(10.8, 14.2)	699	8.8	(8.3, 9.9)
≥65 yr	659	14.2	(11.0, 15.3)	545	9.0	(8.3, 9.6)
≥70 yr	300	14.1	(9.7, 15.0)	240	9.2	(8.2, 10.5)
≥75 yr	211	14.7	(9.1, 20.4)	149	9.5	(8.3, 15.5)

SURVIE GLOBALE PAR CATEGORIE D'AGE

	All patients (N=2,824)	<65 (N=1,620)	>65 (N=1,204)	>70 (N=664)	>75 (N=259)
Hazard ratio (age adjusted)**	0.68	0.69	0.66	0.67	0.81
95% CI	(0.62, 0.75)	(0.61, 0.79)	(0.58, 0.77)	(0.54, 0.82)	(0.57, 1.14)



Etudes CheckMate 171 / 153

Données de **survie** sous nivolumab 3 mg/kg 2w après au moins une ligne de ttt

Checkmate 171 phase II monobras. carcinomes épidermoïdes

	All patients (N = 809)	≥70 years (n = 279)	ECOG PS 2 (n = 98)
Age, years			
Median (range)	66.0 (31–86)	74.0 (70–86)	68.0 (42–86)
≥70, n (%)	279 (34)	279 (100)	42 (43)
CNS metastases, n (%)	23 (3)	3 (1)	3 (3)
Number of prior lines of therapy, n (%)			
1	340 (42)	140 (50)	37 (38)
2	323 (40)	95 (34)	43 (44)
≥3	139 (17)	41 (15)	16 (16)
Unavailable	7 (1)	3 (1)	2 (2)

	All patients (N = 809)	≥70 years (n = 279)
Median OS, months (95% CI)	9.9 (8.7, 13.1)	11.2 (7.6, NA)
3-month OS rate, % (95% CI)	81 (78, 83)	78 (73, 83)
6-month OS rate, % (95% CI)	67 (63, 70)	66 (59, 71)

Checkmate 153

N=1375 patients

544 patients âgés ≥70 ans (40%)

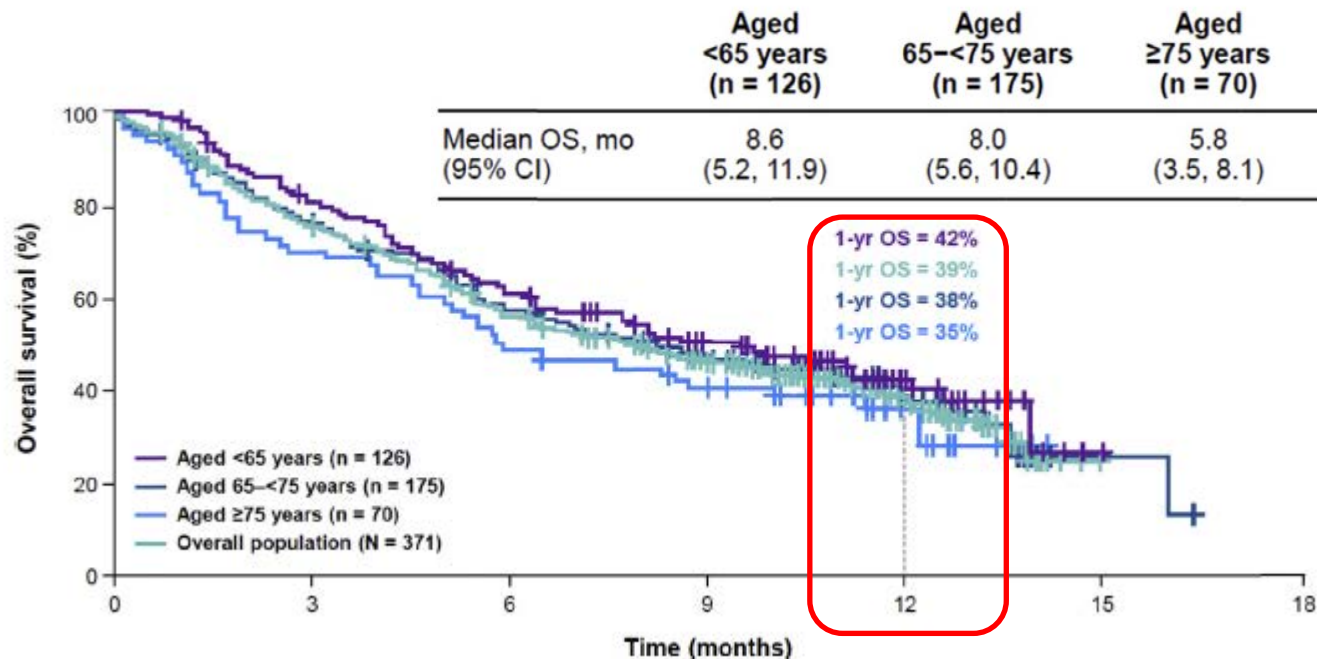
123 patients (9%) avaient à la baseline un ECOG PS à 2

Overall Survival	Patients	
	<70 years (n = 830)	≥70 years (n = 544)
Median OS, months (95% CI)	9.4 (8.3, 10.9)	10.3 (8.3, 11.6)
6-month OS rate, % (95% CI)	63 (59, 66)	63 (59, 67)
1-year OS rate, % (95% CI)	43 (39, 47)	45 (40, 50)

Efficacité du nivolumab dans une cohorte « d'ATU » italienne

Patients porteurs d'un carcinome épidermoïde bronchique (2L – 3L)

Treatment outcome	Aged <65 years (n = 126)	Aged 65–<75 years (n = 175)	Aged ≥75 years (n = 70)	Overall population (N = 371)
Objective response rate, n (%)	23 (18)	31 (18)	13 (19)	67 (18)
Disease control rate, ^a n (%)	62 (49)	83 (48)	30 (43)	175 (47)



	Aged <65 years (n = 126)	Aged 65–<75 years (n = 175)	Aged ≥75 years (n = 70)
Median PFS, mo (95% CI)	4.0 (2.3, 5.7)	4.5 (3.5, 5.5)	3.2 (1.1, 5.3)

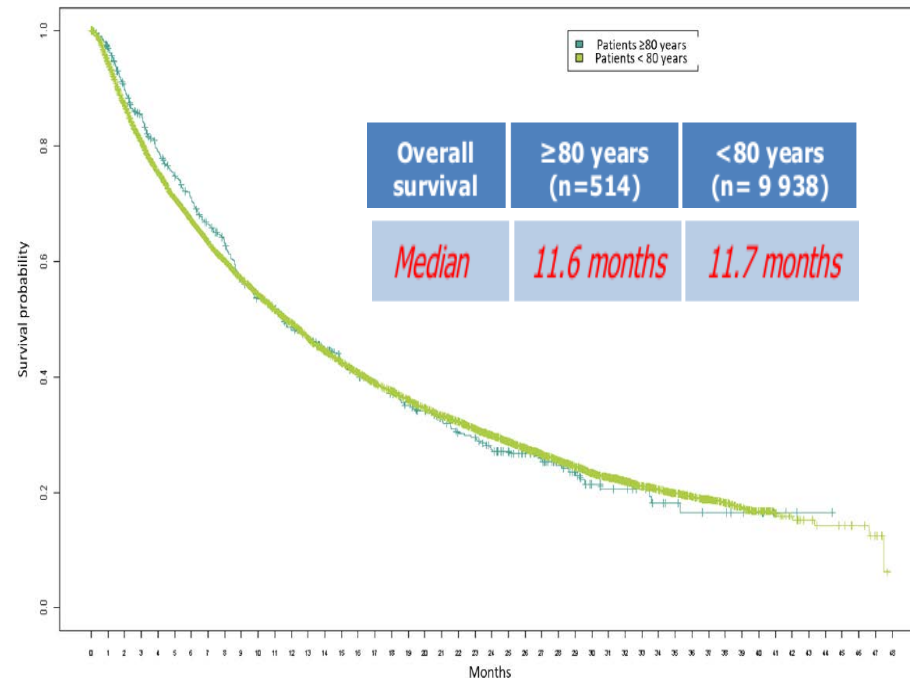
Effacité du nivolumab dans une cohorte « d'ATU » italienne

Patients porteurs d'un carcinome non-épidermoïde bronchique (2L – 3L)

	Overall population, N = 1588	≥70 years, N = 522	≥75 years, N = 232
ORR	290 (18%)	108 (21%)	58 (25%)
DCR	704 (44%)	253 (48%)	122 (53%)
BOR			
<i>CR</i>	10 (1%)	2 (<1%)	0 (0%)
<i>PR</i>	280 (18%)	106 (20%)	58 (25%)
<i>SD</i>	414 (26%)	145 (28%)	64 (28%)
<i>PD</i>	688 (43%)	203 (39%)	90 (39%)
<i>Death before assessment</i>	130 (8%)	41 (8%)	11 (5%)
<i>Not determined</i>	66 (4%)	5 (5%)	9 (4%)
Median OS	11.3 months (95% CI: 10.2–12.4)	11.5 months (95% CI: 10.0–13.0)	12.0 months (95% CI: 9.2–14.8)
Median PFS	3.0 months (95% CI: 2.9–3.1)	4.0 months (95% CI: 3.6–4.4)	4.2 months (95% CI: 3.0–5.4)

Nivolumab dans le traitement du cancer du poumon métastatique en France : analyse des 10 621 patients traités en 2015 et 2016 à partir des données du PMSI

	<80 ans	≥80 ans	
Gender – Male	7019 (70.6%)	401 (78%)	< 0.001
Mean age (±SD)	62.8 y (±8.8)	82.5 y (±2.4)	< 0.001
Median age (Q1-Q3)	64 y (57-69)	82 y (81-84)	< 0.001
Comorbidities			
Hypertension	1844 (18.6%)	142 (27.6%)	< 0.001
Diabetes	871 (8.8%)	63 (12.3%)	< 0.001
Renal failure	460 (4.6 %)	19 (3.7%)	< 0.001
Chronic obstructive pulmonary disease	1298 (13.1%)	50 (9.7%)	< 0.001
Pulmonary insufficiency	149 (1.5%)	4 (0.8%)	< 0.001
Other chronic pulmonary diseases	870 (8.8%)	33 (6.4%)	< 0.001
Cerebral metastasis	1771 (17.8%)	29 (5.6%)	< 0.001
Lung cancer management care			
Diagnosis to nivolumab initiation - Median (Q1–Q3)	12.4 mo (6.7–24.0)	14.2 mo (7.9–29.9)	0.002
Nivolumab TTD - Median (Q1–Q3)	2.8 mo (1.4–6.7)	2.8 mo (1.5–6.5)	N.S.
Nivolumab discontinuation	9120 (91.8%)	473 (92.0%)	N.S.
Subsequent systemic treatment	4908 (53.8%)	210 (44.4%)	< 0.001



SEER Medicare database

1256 patients ≥65 ans traités par nivolumab ou pembrolizumab

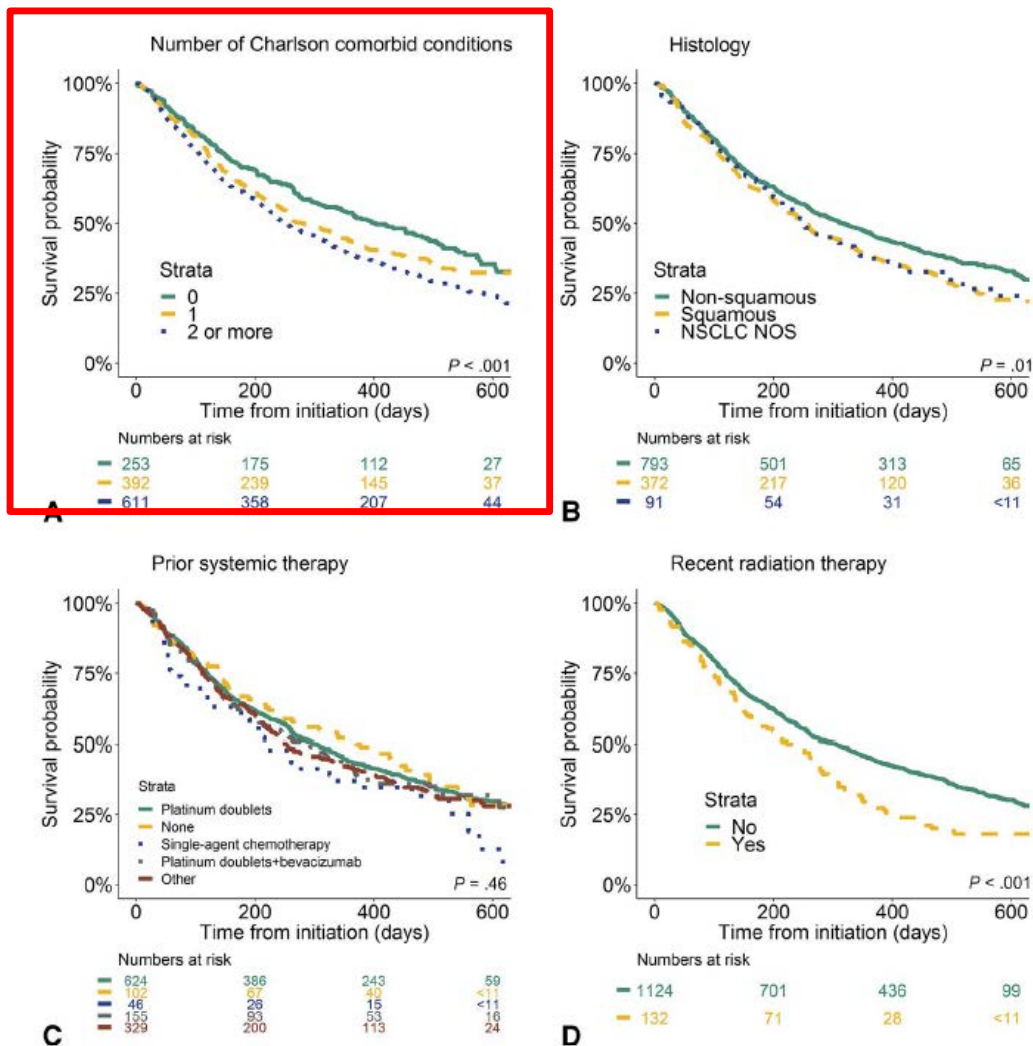
Caractéristiques des patients et association avec la mortalité:

Variables	Cohort (N = 1256) No. (%)	Univariable ^a			Multivariable ^b		
		HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Patient Characteristics							
Age at initiation, y							
65-74	605 (48.17)	Reference group		.52	Reference group		.65
75-84	545 (43.39)	0.98	(0.85-1.13)		1.00	(0.86-1.16)	
>85	106 (8.44)	0.86	(0.67-1.11)		0.88	(0.67-1.16)	
Sex							
No. of comorbid conditions ^d							
0	253 (20.14)	Reference group		<.001	Reference group		.002
1	392 (31.21)	1.21	(0.99-1.48)		1.17	(0.95-1.43)	
≥2	611 (48.65)	1.43	(1.19-1.73)		1.40	(1.15-1.70)	
Proxy of performance status ^d							
ECOG 0-1	1112 (88.54)	Reference group		.42	Reference group		.40
ECOG 2-4	144 (11.46)	1.09	(0.88-1.35)		1.10	(0.88-1.38)	
Prior autoimmune conditions ^d							
No	1098 (87.42)	Reference group		.24	Reference group		.51
Yes	158 (12.58)	1.13	(0.92-1.37)		1.07	(0.88-1.31)	
Tumor Characteristics							
Stage of disease at diagnosis							
I	229 (18.23)	Reference group		.53	Reference group		.42
II	75 (5.97)	1.21	(0.88-1.66)		1.12	(0.81-1.55)	
III	417 (33.20)	1.11	(0.91-1.35)		1.03	(0.83-1.28)	
IV	535 (42.60)	1.03	(0.85-1.25)		0.92	(0.74-1.14)	
Histology							
Nonsquamous	793 (63.14)	Reference group		.01	Reference group		.04
Squamous	372 (29.62)	1.24	(1.07-1.44)		1.24	(1.05-1.45)	
NSCLC NOS	91 (7.25)	1.20	(0.93-1.55)		1.09	(0.84-1.42)	

SEER Medicare database

1256 patients ≥ 65 ans traités par nivolumab ou pembrolizumab

mSG après l'initiation de l'ICI était de **9,3 mois** - Taux de survie à un an = **43%**.

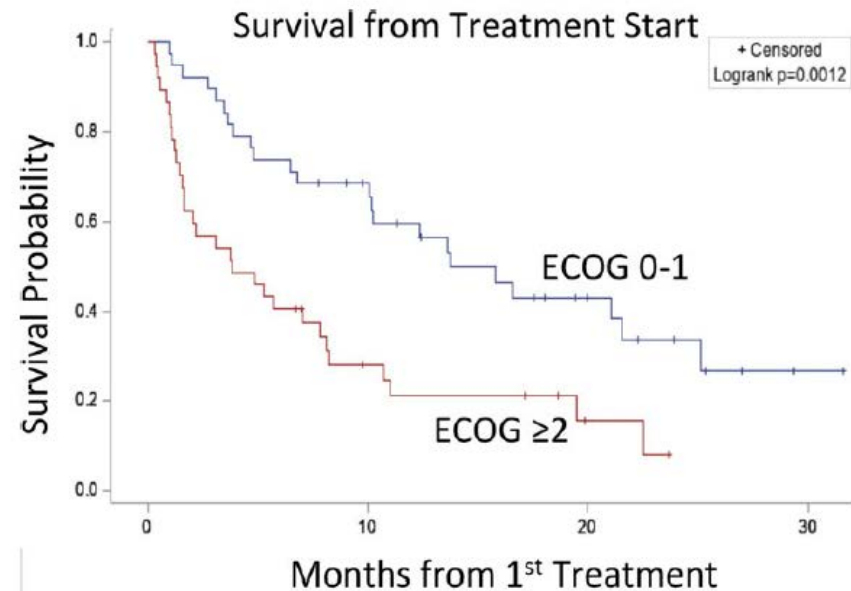


IMPACT DU PS SUR LA SURVIE CHEZ DES PATIENTS AGES TRAITES PAR ICI

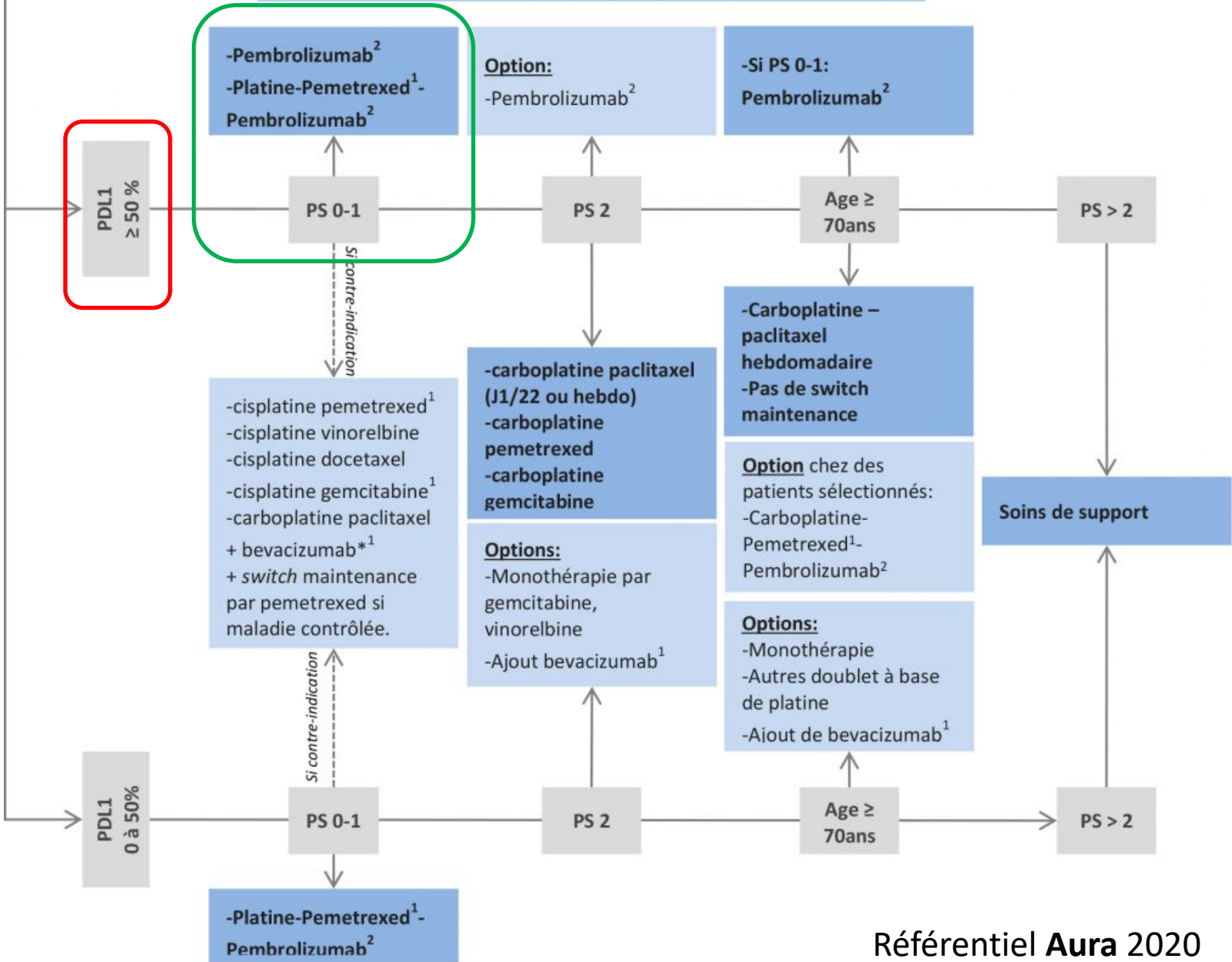
centre de Rochester

Table 1. Baseline Patient Characteristics

Patient characteristics	N = 75	
Age at initiation of ICI, mean in years (SD, range)	74 (5.4, 70-92)	
Age, N (%)	<80	58 (77.3)
	≥80	17 (22.7)
Male, N (%)	39 (52.0)	
Charlson Comorbidity Index, N (%)	<3	35 (46.7)
	≥3	40 (53.3)
ECOG PS, N (%)	0	3 (4.0)
	1	35 (46.7)
	2	34 (45.3)
	3	3 (4.0)
Cancer stage, N (%)	IIIb	2 (2.7)
	IV	73 (97.3)

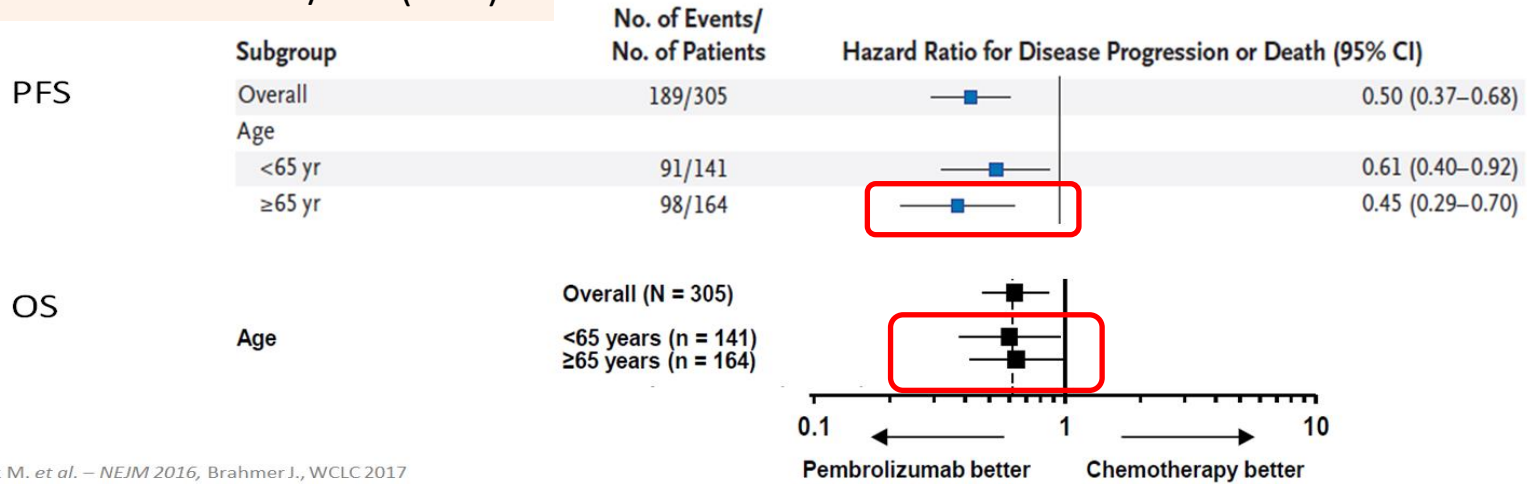


CANCERS NON EPIDERMOIDES DE STADE cIV sans altération ciblable



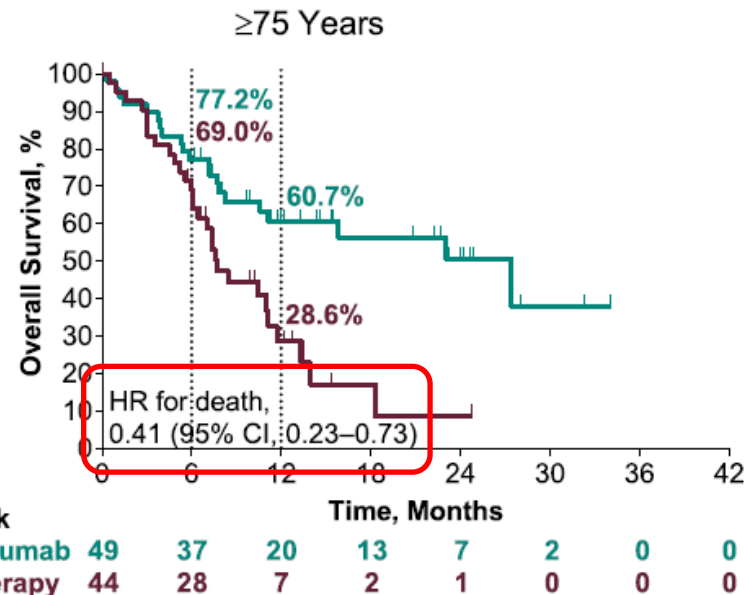
PEMBROLIZUMAB EN PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT DES CBNPC STADE IV PDL1≥50%

K24: ≥65 ans 164/305 (53%)

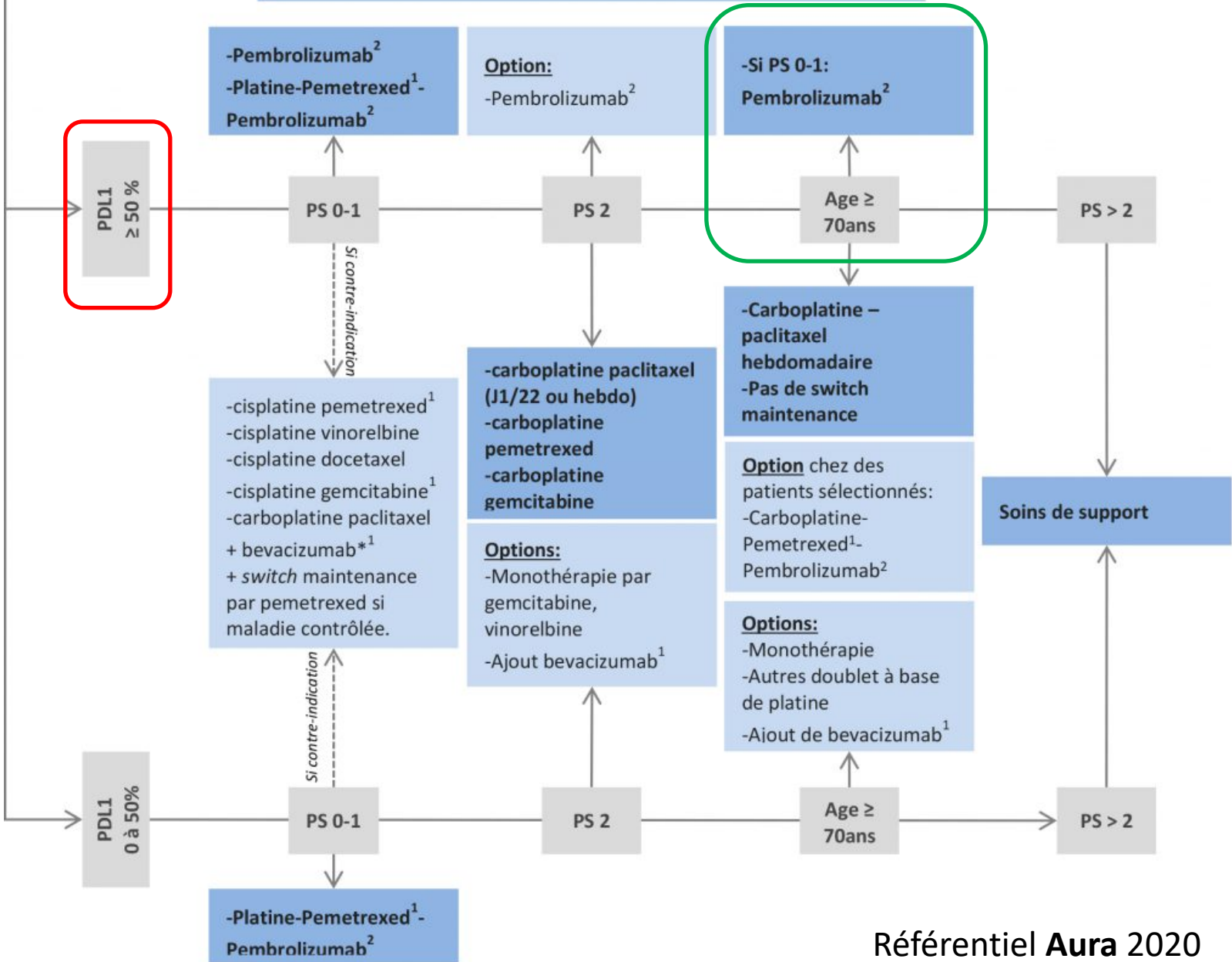


Reck M. et al. – NEJM 2016, Brahmer J., WCLC 2017

Analyse poolée par classes d'âge
KEYNOTE 024 + 042



CANCERS NON EPIDERMOIDES DE STADE cIV sans altération ciblable



Quelle place pour un triplet chimio à base de platine + anti-PD1?

Keynote 189

Characteristic	Pembrolizumab Combination (N = 410)	Placebo Combination (N = 206)
Age		
Median (range) — yr	65.0 (34.0–84.0)	63.5 (34.0–84.0)
<65 yr — no. (%)	197 (48.0)	115 (55.8)


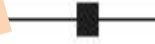







B Subgroup Analysis of Overall Survival

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)

Event	Pembrolizumab Combination (N = 405)		Placebo Combination (N = 202)	
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5	Any Grade	Grade 3, 4, or 5
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any event	404 (99.8)	272 (67.2)	200 (99.0)	133 (65.8)
Event leading to discontinuation of all treatment†	56 (13.8)	48 (11.9)	16 (7.9)	14 (6.9)
Event leading to discontinuation of any treatment component‡	112 (27.7)	81 (20.0)	30 (14.9)	22 (10.9)
Discontinuation of pembrolizumab or placebo	82 (20.2)	64 (15.8)	21 (10.4)	17 (8.4)
Discontinuation of pemetrexed	93 (23.0)	69 (17.0)	23 (11.4)	17 (8.4)
Discontinuation of platinum-based drug	31 (7.7)	27 (6.7)	12 (5.9)	10 (5.0)
Event leading to death§	27 (6.7)	27 (6.7)	12 (5.9)	12 (5.9)

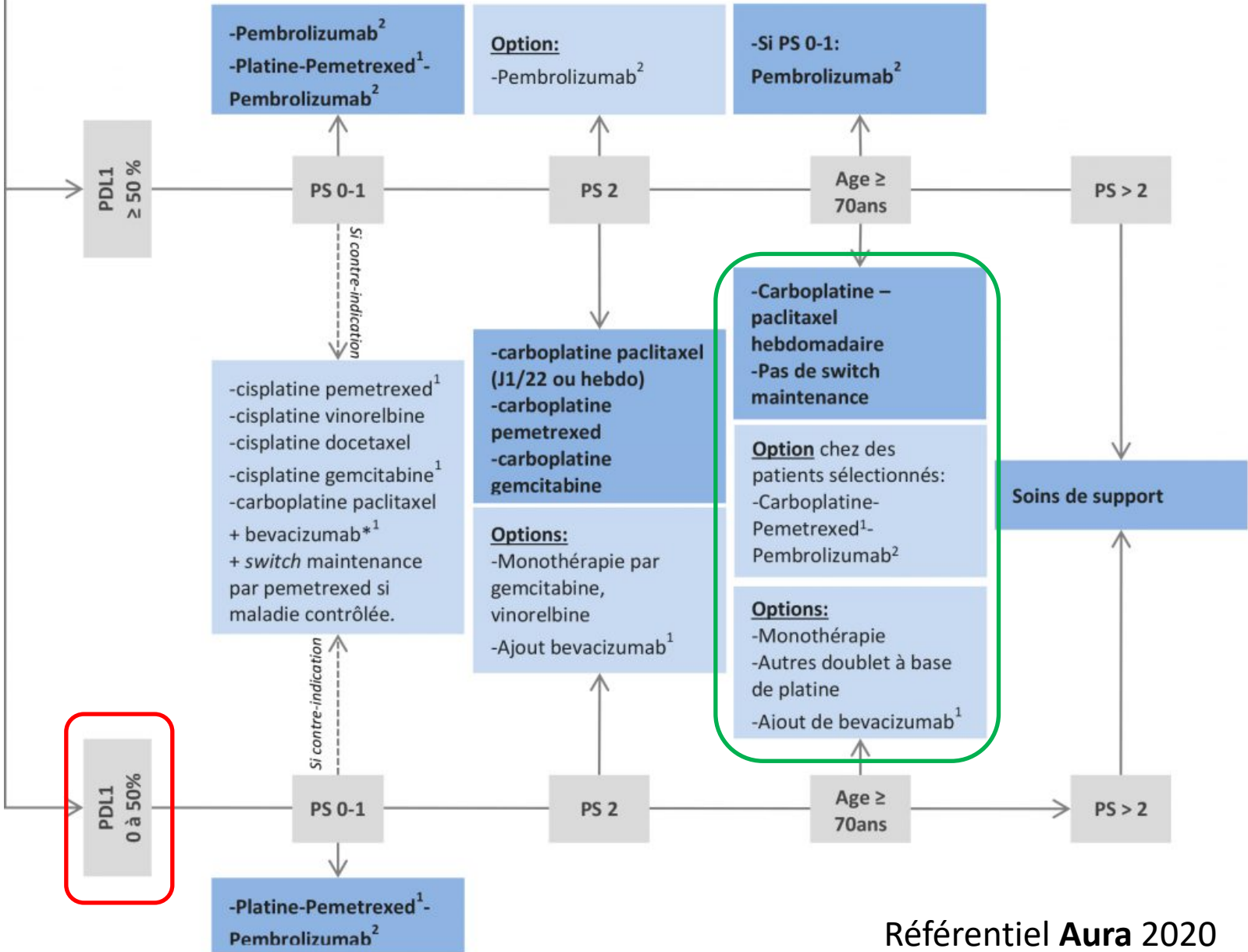
ASSOCIATION DOUBLET A BASE DE PLATINE + ANTI PD1/PDL1

1L: Carcinomes non-épidermoïdes

Etudes phase III	Population générale		Analyse par classe d'âge		
	PFS HR; 95% CI	OS HR; 95% CI			
Keynote 189 P – Pem +/- Pembro	0.52 0.43 to 0.64	0.49 0.38-0.64	OS	<65 yr 133/312 	0.43 (0.31-0.61)
				≥65 yr 	0.64 (0.43-0.95)
IMpower 150 P-pacli+/-Beva+/-Atezo	0.62 0.52 to 0.75	0.75 0.56-1.06	PFS	< 65 years 375 (54) 	0.65
				65-74 years 248 (36) 	0.52
				75-84 years 64 (9) 	0.78
Impower 132 P – Pem +/- Atezo	0,60 0,49-0,72	0,81 0,64-1,03	PFS	< 65 years 320 (55) 	0.63 (0.49, 0.80)
				≥ 65 years 258 (45) 	0.55 (0.42, 0.73)
Impower 130 Carbo –nab pacli +/-atezo	0,64 0,54-0,77	0,79 0,64-0,98	PFS	< 65 ans 341 (50,2) 	0,64 (0,5-0,82)
				≥ 65 ans 338 (49,8) 	0,64 (0,5-0,82)

ETUDE IFCT ELDERLY

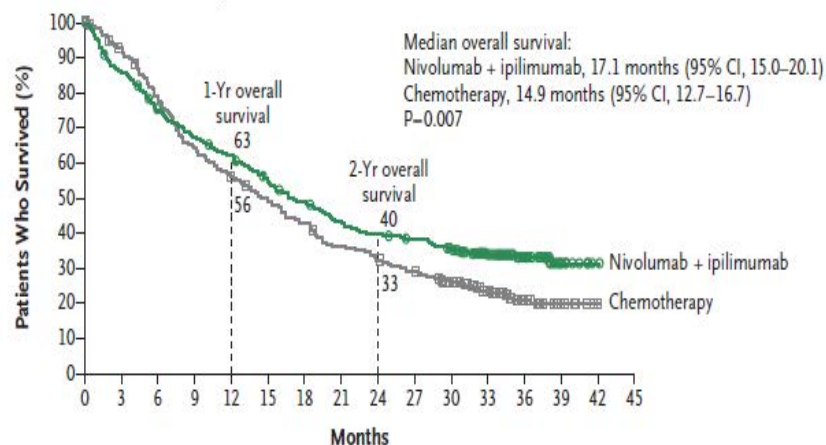
CANCERS NON EPIDERMOIDES DE STADE cIV sans altération ciblable



DOUBLE IMMUNOTHERAPIE NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB vs DOUBLET DE CHIMIOOTHERAPIE CHEZ LES PATIENTS AVEC FORTE CHARGE MUTATIONNELLE TUMORALE: Checkmate 227

Characteristic	Nivolumab plus Ipilimumab (N=139)	Chemotherapy (N=160)
Age — yr		
Median	64	64
Range	41–87	29–80
Age category — no. (%)		
<65 yr	73 (52.5)	83 (51.9)
≥65 to <75 yr	53 (38.1)	63 (39.4)
≥75 yr	13 (9.4)	14 (8.8)

Overall Survival in Patients with a PD-L1 Expression Level of 1% or More



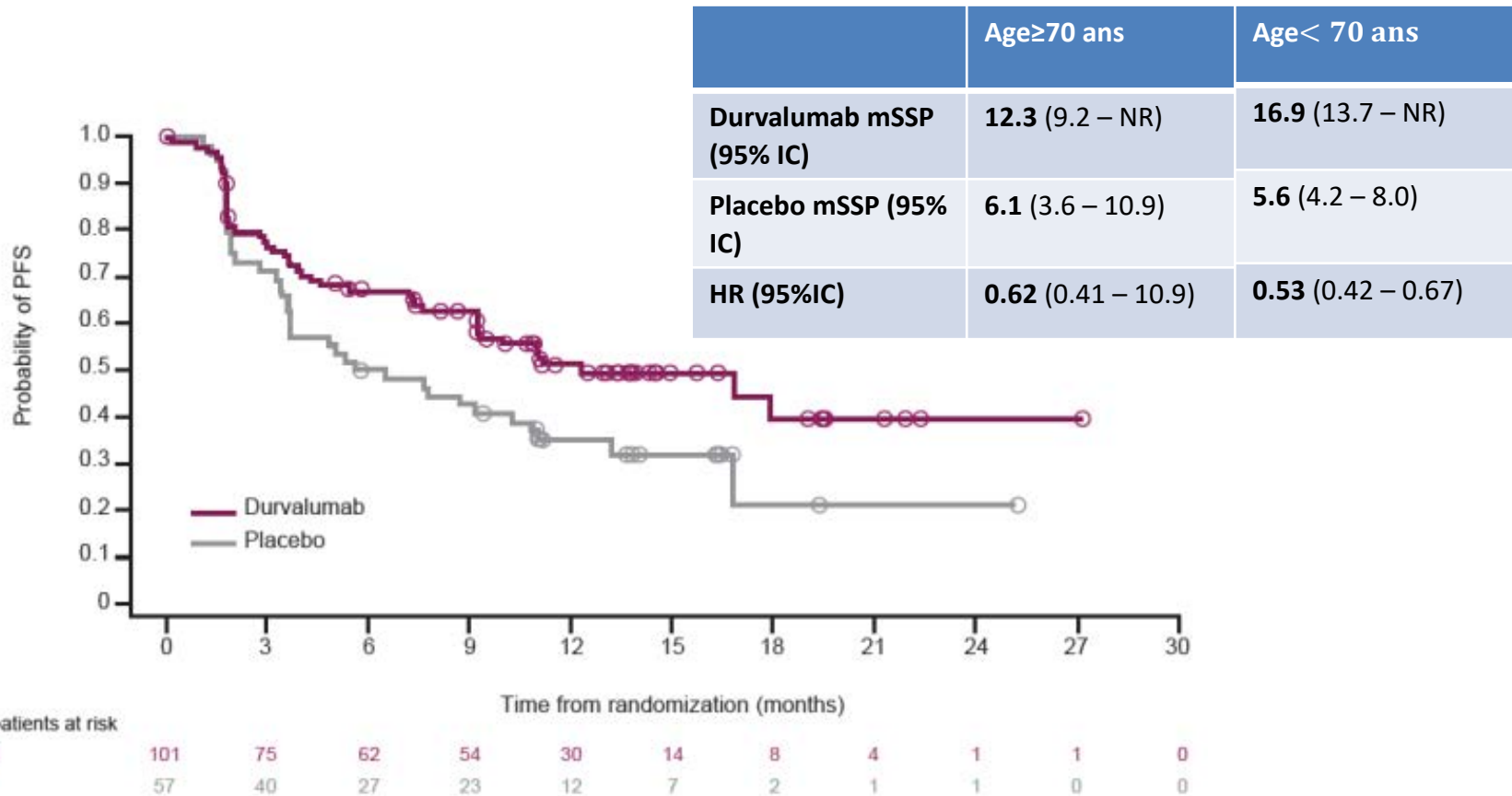
Subgroup	Nivolumab plus Ipilimumab		Chemotherapy	Unstratified Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI)
	no. of patients evaluated			
Overall	139	160		0.58 (0.43–0.77)
Age				
<65 yr	73	83		0.51 (0.34–0.77)
≥65 yr	66	77		0.62 (0.40–0.97)
≥75 yr	13	14		0.42 (0.14–1.30)

ETUDE SPFC ENERGY

ETUDE PACIFIC: DONNEES D'EFFICACITE ET DE TOLERANCE DU DURVALUMAB PAR CATEGORIE D'AGE – STADE III non op

Age médian des patients inclus = 64 ans [31-84]

101 patients/476 (21 %) âgés de ≥70 ans

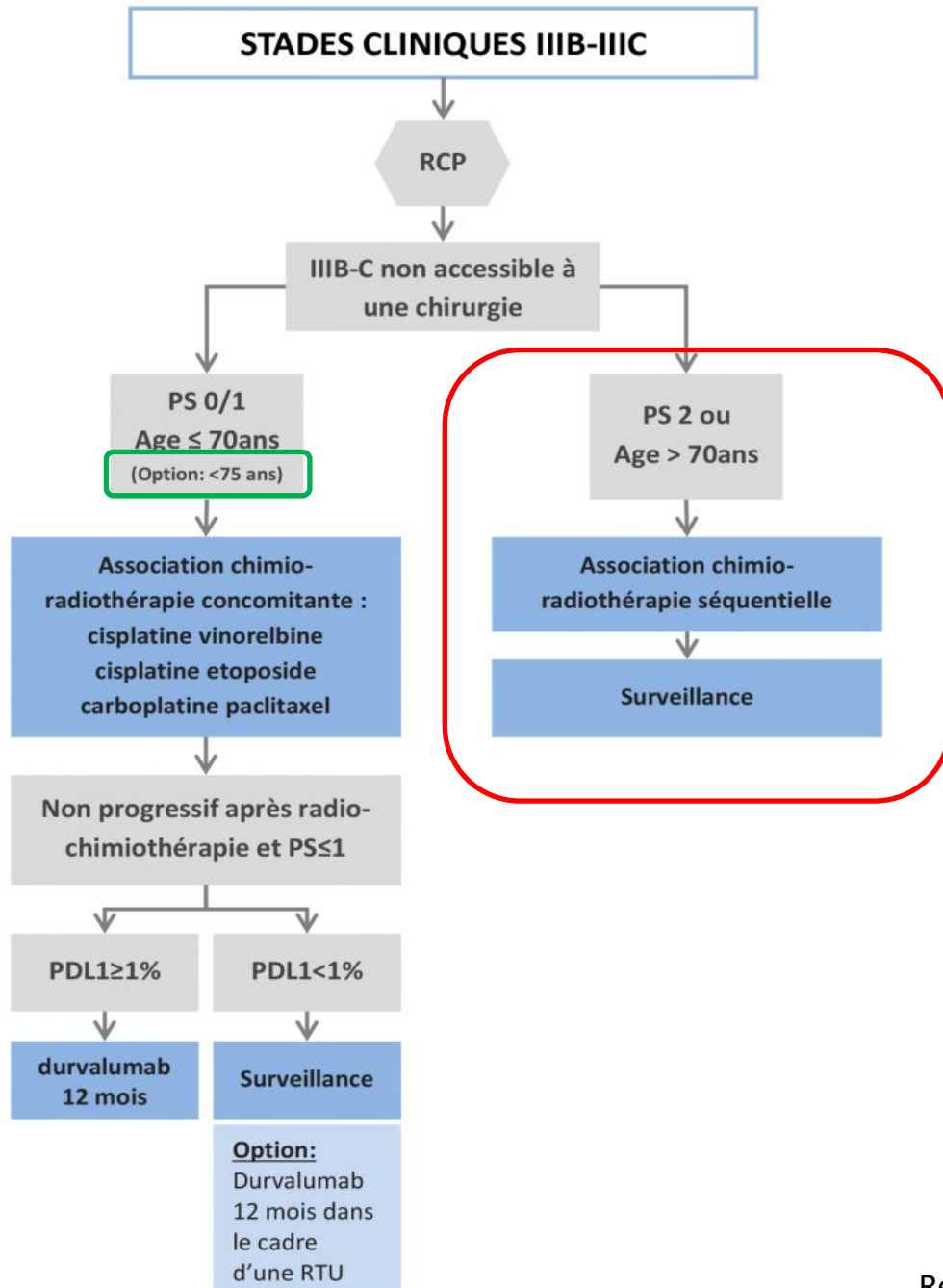


ETUDE PACIFIC: DONNEES D'EFFICACITE ET DE TOLERANCE DU DURVALUMAB PAR CATEGORIE D'AGE

AE category	Aged <70 years		Aged ≥70 years	
	Durvalumab (N=374)	Placebo (N=179)	Durvalumab (N=101)	Placebo (N=55)
Any-grade all-causality AEs, n (%)	360 (96.3)	169 (94.4)	100 (99.0)	53 (96.4)
Grade 3/4	110 (29.4)	52 (29.1)	42 (41.6)	13 (23.6)
Outcome of death	10 (2.7)	8 (4.5)	11 (10.9)	6 (10.9)
Leading to discontinuation	51 (13.6)	14 (7.8)	22 (21.8)	9 (16.4)
SAEs, n (%)	93 (24.9)	40 (22.3)	43 (42.6)	13 (23.6)
AEs of special interest, n (%)	254 (67.9)	89 (49.7)	57 (56.4)	25 (45.5)

Les taux de toxicité de tous grades étaient similaires pour les deux classes d'âge < 70 ans et ≥ 70 ans.

Dans le bras Durva, taux de SAE plus élevé chez les patients de ≥ 70 ans: 42,6 % vs 24,9 %,
Taux d'interruption de TTT pour toxicité plus élevé chez les sujets âgés : 21,8 % vs 13,6 %

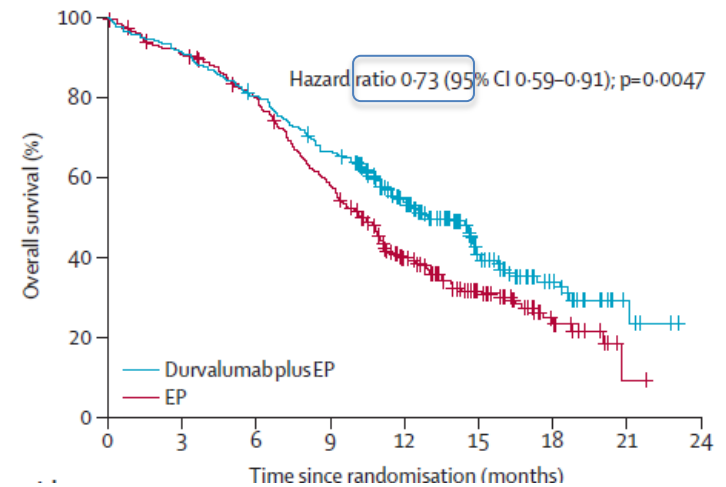
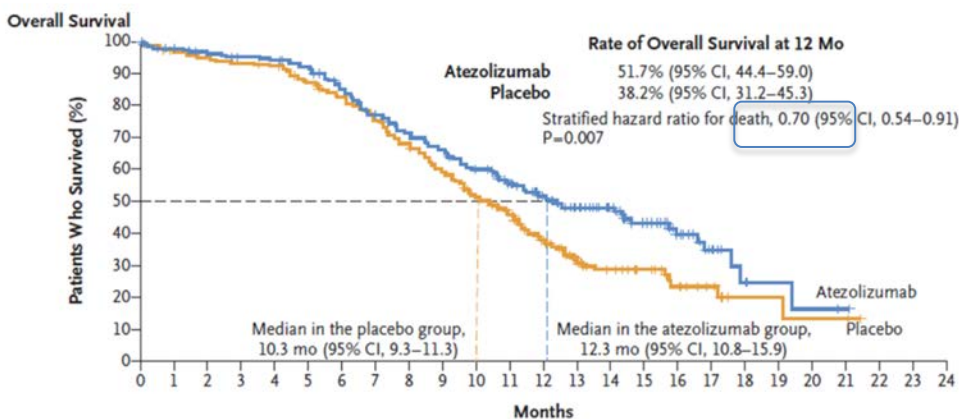


IMpower133 et Caspian

platine – VP16 + anti PDL1 + vs platine – VP16 dans les CPC de stade avancé

Characteristic	Atezolizumab Group (N= 201)	Placebo Group (N= 202)
Median age (range) —yr	64 (28–90)	64 (26–87)
Age group — no. (%)		
<65 yr	111 (55.2)	106 (52.5)
≥65 yr	90 (44.8)	96 (47.5)

	Durvalumab plus platinum-etoposide (n=268)	Platinum-etoposide (n=269)
Median age, years	62 (58–68)	63 (57–68)
Age group, years		
<65	167 (62%)	157 (58%)
≥65	101 (38%)	112 (42%)



Age				
<65 yr	217 (54)	12.1	11.5	0.92 (0.64–1.32)
≥65 yr	186 (46)	12.5	9.6	0.53 (0.36–0.77)

Age (years)				
<65	95/167	105/157		0.74 (0.56–0.98)
≥65	60/101	76/112		0.75 (0.54–1.06)

TOXICITES DES ANTI – PD1/PDL1 CHEZ LA PERSONNE AGEE

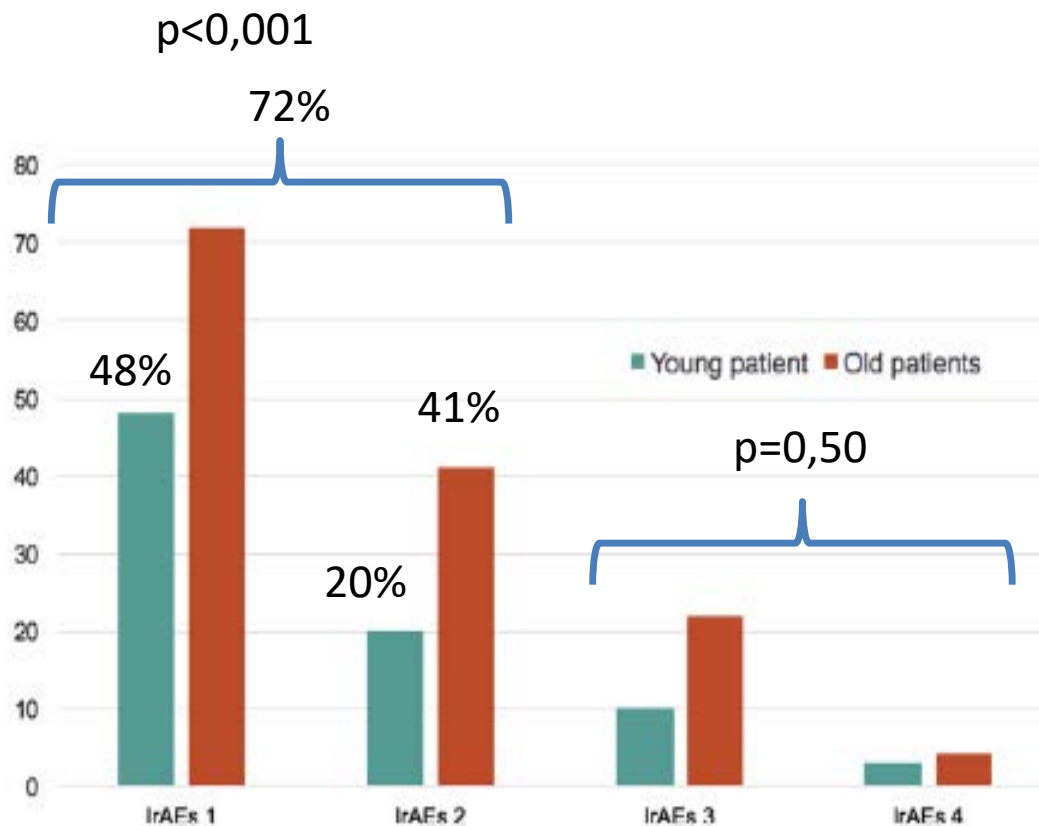
Toxicités survenues chez les PA ≥ 70 ans incluses dans les études de phase I à l'IGR

patients porteurs de cancers de types variés, traités par ICI

46 patients ≥ 70 ans (âge médian 75 ans, 52% avec index de Charlson à 0)

174 patients < 70 ans (âge médian 55 ans) inclus dans 14 études de phase I/II

Taux d'IrAEs par grade et catégorie d'âge



Temps médian avant apparition de la première toxicité était de 16 j chez les sujets âgés versus 36 j chez les plus jeunes.

H Herin, et al. *Eur J Can* 2018

CBNPC: Toxicités des anti PD1-PDL1 par classe d'âge dans les études d'enregistrement en 2L 3L

Adverse events (AE)	<65 %(N = 1,003)	≥65 %(N = 656)	≥75 %(N = 152)
Grade 1-2	88	98	49
Grade 3-4	47	49	23
Grade 5	4	7	5
Serious adverse events	30	32.5	15
AE leading to dose interruption	15	19	14.5
AE leading to dose discontinuation	7	7	5

Adverse event	<65 %(N = 1,003)	≥65 %(N = 656)	≥75 %(N = 152)
Diarrhea/colitis			
All grades	15	18	12
Grade 3/4	0.8	1.4	0.7
Pneumonitis			
All grades	3	4	4
Grade 3/4	1.3	1.2	0.7
Hepatitis			
All grades	8	9	5
Grade 3/4	1.9	1.2	0.7
Pneumonia			
All grades	13	13	6
Grade 3/4	6	7	2
Grade 5	0.7	1.4	1.3
Fatigue/Asthenia			
All grades	44	50	27
Grade 3/4	4	6	5
Dyspnea			
All grades	29	29	18.5
Grade 3/4	4.5	4	2

EVENEMENTS INDESIRABLES SURVENUS SOUS NIVOLUMAB ADMINISTRE EN 2L ET + DANS DANS LE CADRE D'UNE « ATU » EN ITALIE
Carcinomes épidermoïdes au stade avancé

Adverse event, n (%)	Aged <65 years (n = 126)		Aged 65–<75 years (n = 175)		Aged ≥75 years (n = 70)	
	Any grade	Grade 3–4	Any grade	Grade 3–4	Any grade	Grade 3–4
Any adverse event	40 (32)	4 (3)	49 (28)	15 (9)	20 (29)	2 (3)

Grossi F et al, *EJC* 2018

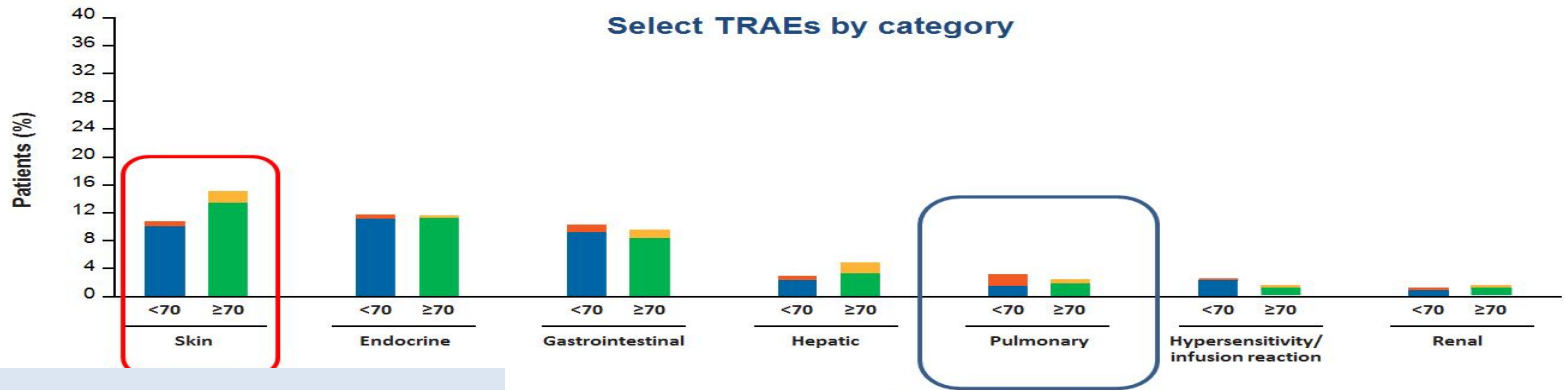
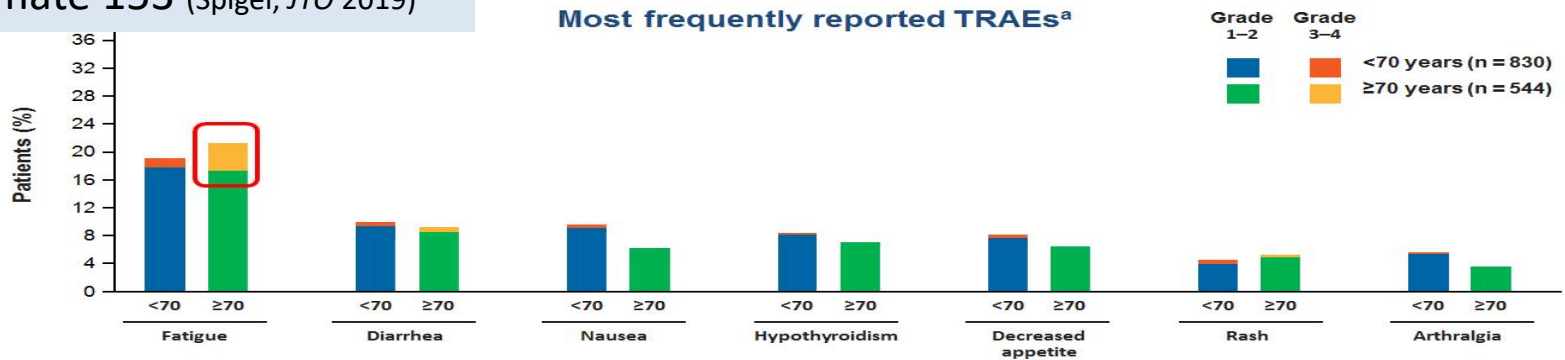
EVENEMENTS INDESIRABLES SURVENUS SOUS NIVOLUMAB ADMINISTRE EN 2L ET + DANS DANS LE CADRE D'UNE « ATU » EN ITALIE
Carcinomes non-épidermoïdes au stade avancé

AE; n (%)	Overall, N = 1588		≥70 years, N = 522		≥75 years, N = 232	
	Any	3–4	Any	3–4	Any	3–4
<i>Any treatment-related AEs</i>	523 (33%)	102 (6%)	172 (33%)	34 (7%)	79 (34%)	16 (7%)

Grossi F et al, *EJC* 2019

TYPOLOGIE DES EIs PAR CATEGORIE D'AGE

Checkmate 153 (Spigel, JTO 2019)



Cohorte italienne (Grossi, EJC 2019)

Prudence sur les terrains à risque tels que les PID plus fréquentes chez les sujets âgés

AE; n (%)	Overall, N = 1588		Treated beyond PD, N = 276		≥70 years, N = 522		≥75 years, N = 232	
	Any	3-4	Any	3-4	Any	3-4	Any	3-4
Any treatment-related AEs	523 (33%)	102 (6%)	100 (36%)	15 (5%)	172 (33%)	34 (7%)	79 (34%)	16 (7%)
Fatigue/asthenia	175 (11%)	26 (2%)	34 (12%)	5 (2%)	59 (11%)	11 (2%)	29 (12%)	6 (3%)
Dyspnoea	79 (5%)	19 (1%)	13 (5%)	1 (<1%)	30 (6%)	6 (1%)	19 (8%)	4 (2%)
Rash	52 (3%)	6 (<1%)	9 (3%)	3 (1%)	11 (2%)	0 (0%)	7 (3%)	0 (0%)
Pneumonitis	39 (2%)	9 (<1%)	7 (2%)	2 (1%)	8 (2%)	1 (<1%)	5 (2%)	1 (<1%)

TOXICITE DANS LA COHORTE DE ROCHESTER

Patients ≥70 ans

37% des patients ont présenté une tox immuno-induite, 8% Gr≥3, pas de décès

Parmi ceux qui ont eu une interruption de l'ICI (n= 64), 15% étaient dues à une tox immuno-induite

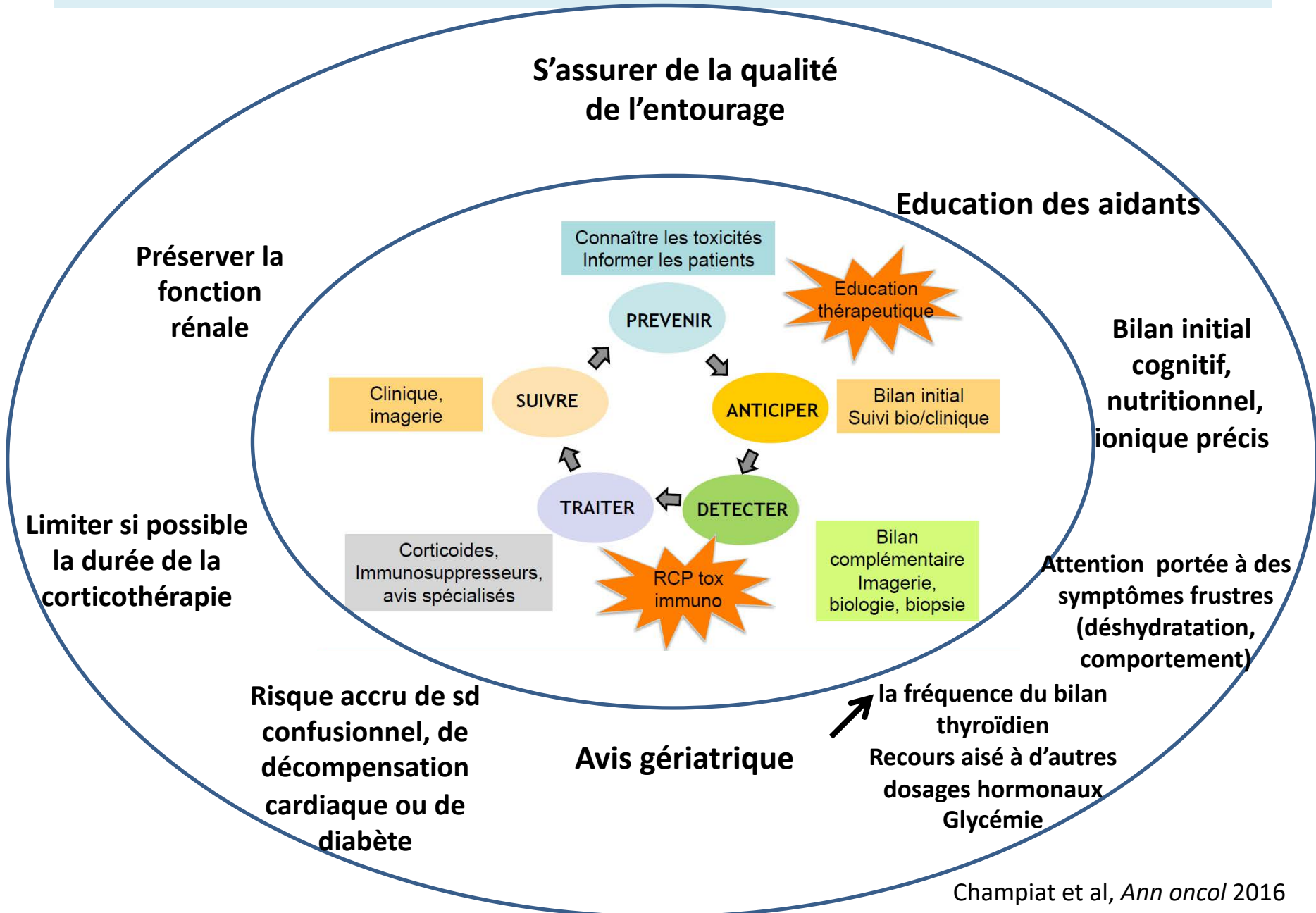
Parmi ceux qui ont présent une tox immuno-induite, 64% ont nécessité une corticothérapie

Des hospitalisations durant le ttt ont eu lieu pour 72% des patients

La toxicité ne différait pas selon l'âge, le CCI ou le PS

Event	Overall (N = 75)		CCI ^a		ECOG PS ^a	
	Any irAE ^b	Grade 3, 4, and 5 irAE	<3 (N = 35)	≥3 (N = 40)	0-1 (N = 38)	≥2 (N = 37)
Colitis, N (%)	7 (9.3)	0	5 (14.3)	2 (5.0)	5 (13.2)	2 (5.4)
Dermatitis, N (%)	7 (9.3)	1 (1.3)	5 (14.3)	2 (5.0)	4 (10.5)	3 (8.1)
Hypophysitis, N (%)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (2.5)	0	1 (2.7)
Musculoskeletal, N (%)	2 (2.7)	0	2 (5.7)	0	2 (5.3)	0
Nephritis, N (%)	2 (2.7)	0	0	2 (5.0)	2 (5.3)	0
Pneumonitis, N (%)	9 (12.0)	4 (5.3)	5 (14.3)	4 (10.0)	6 (15.8)	3 (8.1)
Thyroiditis, N (%)	9 (12.0)	0	3 (8.6)	6 (15.0)	6 (15.8)	3 (8.1)
Myocarditis, N (%)	0	0	0	0	0	0
Hepatitis, N (%)	0	0	0	0	0	0
Adrenal insufficiency, N (%)	0	0	0	0	0	0
Total events, N	37	6	20	17	25	12

SUGGESTIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES IrAE CHEZ LA PA



CONCLUSION

- Efficacité des anti-PD1/PD L1 comparable chez les sujets âgés
 - en monothérapie (études de phase II, III, ou de cohorte).
 - en association à un doublet à base de platine (études de phase III)
- Pas de signal significatif de sur-toxicité des anti-PD1/PDL1 en monothérapie dans les différentes études y compris les études de cohorte.
Peu de données en cas d'association à un doublet à base de platine.
- Les populations analysées sont cependant très majoritairement constituées de **sujets âgés « fit »**.
- En l'absence de caractérisation gériatrique de ces populations, il est prématuré de porter une conclusion définitive à propos d'une **population âgée vulnérable**. Etudes dédiées à cette population indispensables.
- Très peu de données spécifiques à propos des octogénaires