

Recherche clinique : Quelles avancées pour le sujet âgé

**UCOG Bretagne
Jeudi 21 mars 2019**

**Pascal GODMER
Hématologie Médecine Interne
Maladies infectieuses
VANNES**

Conflits d'intérêts possible

Invitations congrès/conférences :

- Pfizer
- Sandoz (biosimilaire Rituximab)
- Roche (Rituximab)
- Cellgene (Lenalidomide)
- Jansenn (Bortezomib)
- Novartis (imatinib)

Qu'est ce que la recherche clinique

Quelles réponses ont été apportées

- **Lymphome non Hodgkinien**
- **Leucémie aiguë**
- **Myélome**
- **Thérapie ciblée**

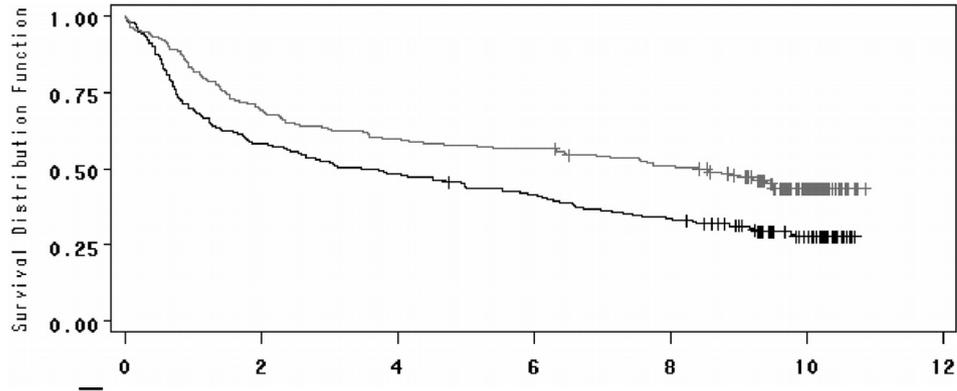
Recherche clinique :

Recherche impliquant la personne humaine

- **Recherche interventionnelle (RI), ex RBM**
 - **Médicament**
 - **Hors Médicament**
- **RI à risques et contraintes minimales, ex soins courants (Bio collection par ex)**
- **R non I ex observationnelles**
- **Paramédicales ou médicales**
- **Recherche sur données**

RCHOP dans le lymphome grandes cellules jusqu'à quel age ?

- **LHN 98-5**

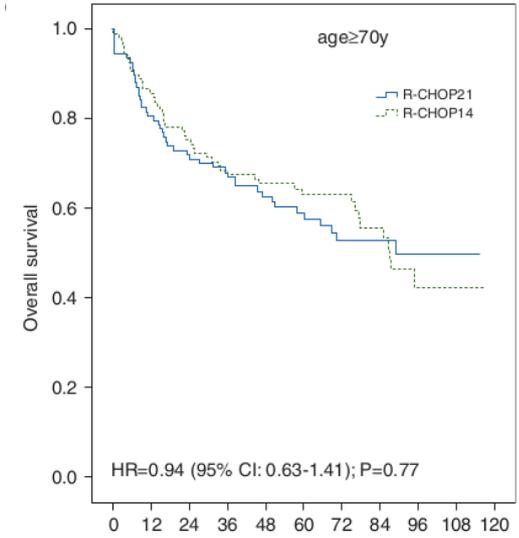
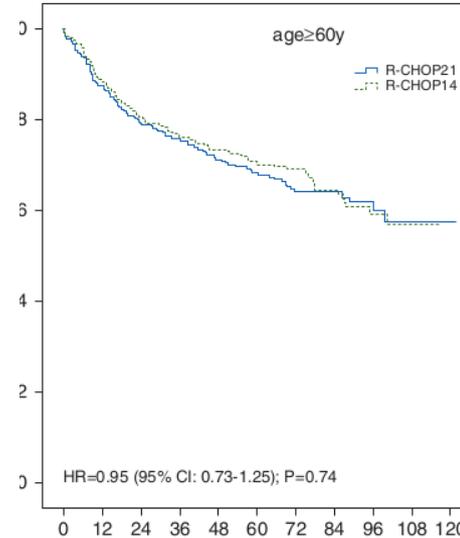


- **60 à 80 ans**

- **La moitié de plus de 70 ans**

(Blood 2010 116:2040-2045)

- **UK NCRI+RICOVER60**

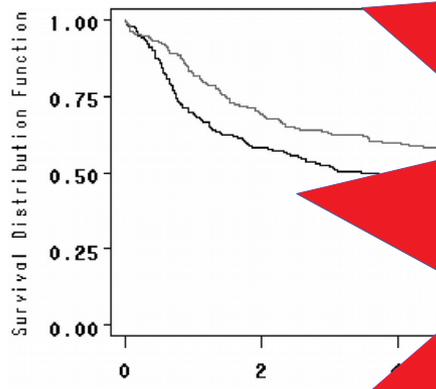


- 60 à 88 ans

- 36 % de plus de 70 ans

RCHOP dans le lymphome grandes

• LHN 98-5

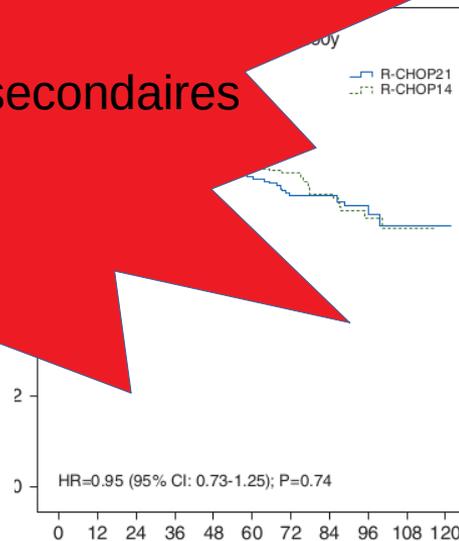


– 60 à 80 ans

– La moitié de plus de 70 ans

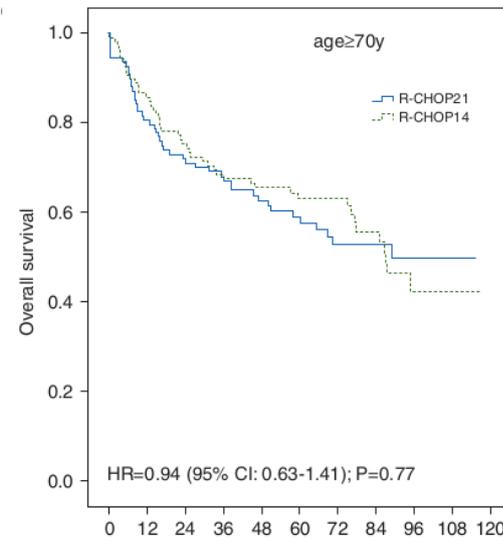
60 à 72 % effets secondaires grade 3 ou plus

CRI+RICOVER60



– 60 à 88 ans

– 36 % de plus de 70 ans



Quel meilleur traitement du sujet âge fragile

- **285 patients de 80 ans et plus, SG 31 % à 5 ans**
 - Avec Rituximab associé meilleure survie
 - A 5 ans DC spécifique 52% ->40 % si utilisation R anthracycline

(Gobba. Hematol Oncol. 2018 Feb;36:84-92)

- **Avec ou sans anthracycline ?**
 - Etude randomisée 67 patients fragiles
 - Survie à 2 ans 39,4% -> 50 % si anthracycline
 - Neutropénie fébrile 15 à 35 %

(P Soubeyran congrès SIOG 2015)

- **Survie influencée par dénutrition et autonomie**

(Peyrade F. Lancet Oncol. 2011 May;12:460-8)

Lymphome grandes cellules

4 possibilités de traitement

	Survie	Neutropénie
R CHOP	50 % à 10 ans	74 % (61% G3 ou +)
R mini CHOP	50 % à 2 ans	35 % neutropénie fébrile
R COP	40 % à 2 ans	15 % neutropénie fébrile
Palliatif	10 % à 1 an	0 %

Leucémie aiguë et myelodysplasie de haut risque : AZACYTIDINE

- **MDS :**

- 75-88 ans, médiane 78 ans.
- survie à 2 ans : 15 à 55 %
- 26 vs 39 % Infection G3-4

(Seymour J .Crit Rev Oncol Hematol. 2010; 76(3): 218–227)

- **LAM :**

- 64-91 ans médiane 75 ans
- survie à 1 ans 34 à 46.5 %, 20 % de survie à 2 ans

(Dombret H. Blood. 2015;126 :291-9)

Myélome : évolution en 15 ans

	rémission	survie		rémission	survie
MP	15	32,7	MP	15	43
MPT	20	39,3	MPV	21	56,4
MPT	22	50			
Rev dex	26	60			

(Fayers P. Blood 2011; 118: 1239–47)

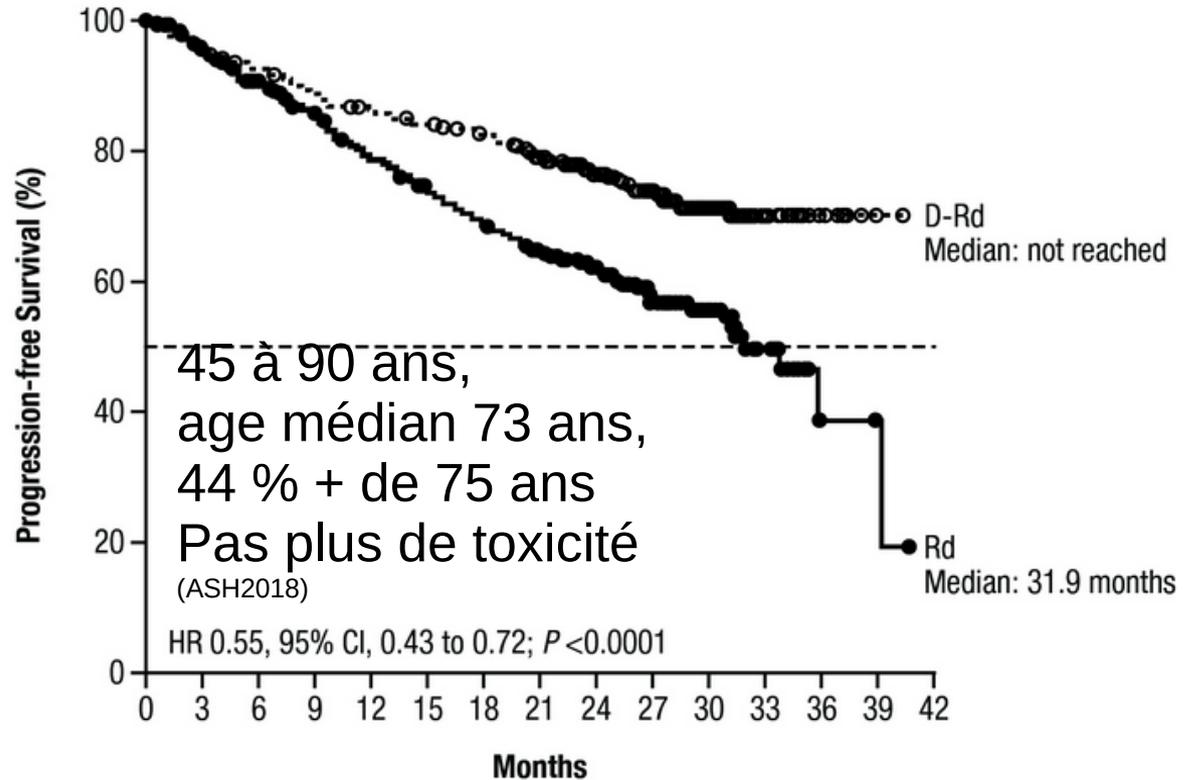
(Facon T. Blood 2018;131:301-310)

(San Miguel JF .Clin Oncol 2013; 31: 448–455)

Myélome • évolution en 15 ans

Figure: Progression-free survival for patients with NDMM ineligible for transplant treated with D-Rd or Rd in MAIA

	rémission	survi
MP	15	
MPT	20	
MPT	22	
Rev dex	26	



(Fayers P. Blood 2011; 118: 1239–47)

(Facon T. Blood 2018;131:301-310)

No. at risk

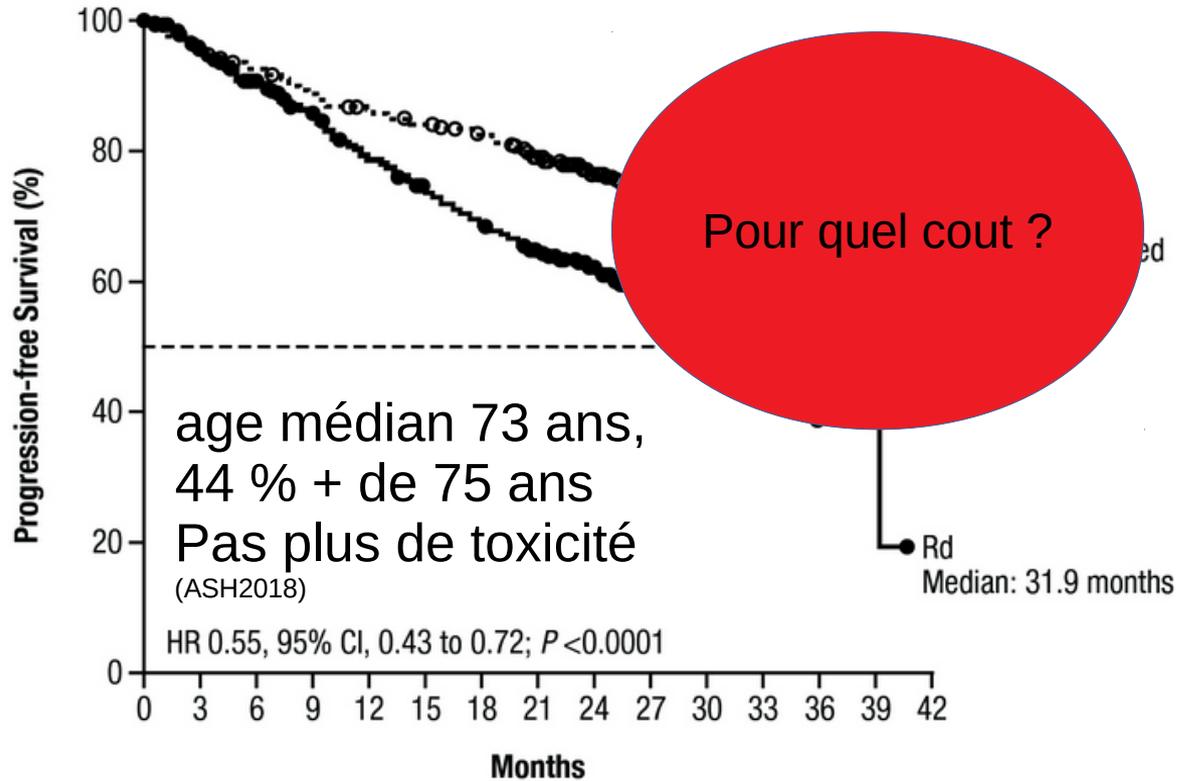
Rd	369	332	307	280	254	236	219	200	149	94	50	18	3	2	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	271	203	145	86	35	11	1	0

ver_120737_abstract_241244_0.png

Myélome • évolution en 15 ans

Figure: Progression-free survival for patients with NDMM ineligible for transplant treated with D-Rd or Rd in MAIA

	rémission	survi
MP	15	
MPT	20	
MPT	22	
Rev dex	26	



(Fayers P. Blood 2011; 118: 1239–47)

(Facon T. Blood 2018;131:301-310)

No. at risk

Rd	369	332	307	280	254	236	219	200	149	94	50	18	3	2	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	271	203	145	86	35	11	1	0

ver_120737_abstract_241244_0.ind

Quelle tolérance ?

- **Évaluation gériatrique :**
IMWG frailty index

Table 2. The final Cox regression model.

	HR (95% CI)	P	Score
Age, y			
≤75	1	—	0
76-80	1.13 (0.76-1.69)	.549	1
>80	2.40 (1.56-3.71)	<.001	2
ADL			
>4	1	—	0
≤4	1.67 (1.08-2.56)	.020	1
IADL			
>5	1	—	0
≤5	1.43 (0.96-2.14)	.078	1
CCI			
≤1	1	—	0
≥2	1.37 (0.92-2.05)	.125	1

Additive total score	Patient status	No. of patients (%)	% (95% CI)		Cumulative incidence at 12 mo, %	
			OS	PFS	Treatment discontinuation	Grade 3-4 nonhematologic AEs
0	Fit	340 (39)	84 (78-89)	48 (41-56)	16	22
1	Intermediate-fitness	269 (31)	76 (67-82)	41 (32-49)	21	26
≥2	Frail	260 (30)	57 (45-68)	33 (25-41)	31	34

(Palumbo A. Blood 2015; 125: 2068–74)

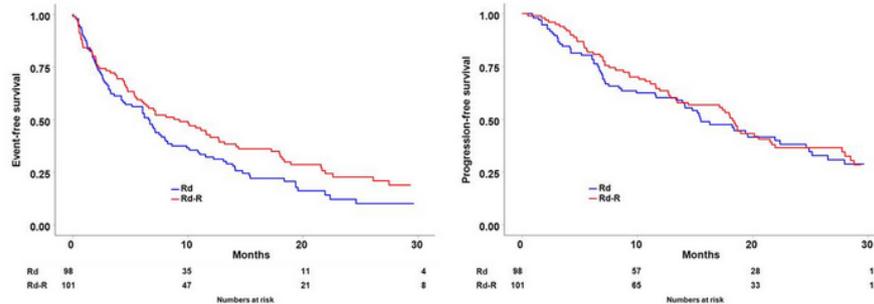
- **MPV, VTD et VD : 42 % de plus de 75 ans, 18 % de plus de 80 ans première rémission (16 mois), survie globale (50 mois) identique**

(Niesvizky R. J Clin Oncol 2015; 33: 3921–3929)

Lenalidomide dexamethasone allégé

- 199 patients non greffable, médiane 75 ans
- Lenalidomide 25 mg 21/28 Dex 20 mg
- SG identique à 18 mois (85-81%)

(Larroca ASH 2018)

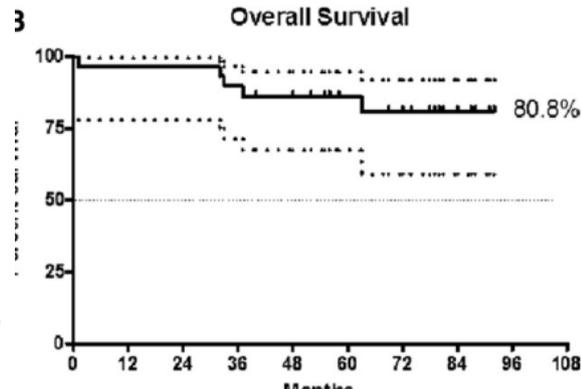
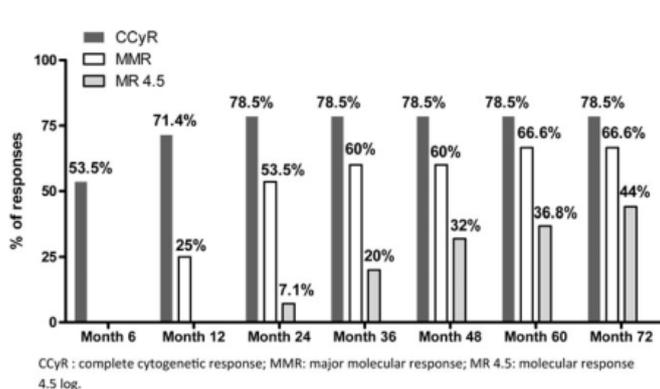


- 45 patients en rechute de 75 à 88 ans médiane 79 ans
- Dose médiane 15 mg par jour
- Durée de rémission 14 mois SG plus de 50 % à 4 ans

(Touzeau C. Leuk Lymphoma. 2012 Jul;53:1318-20)

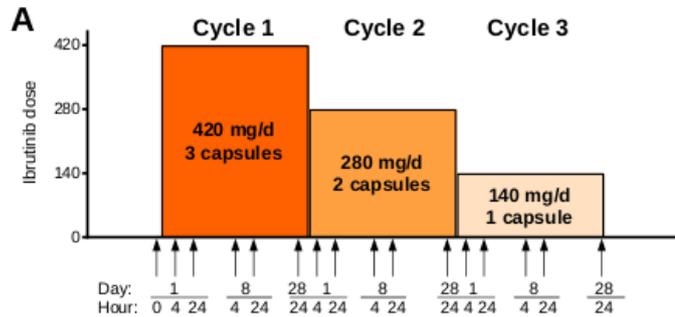
Thérapies ciblées : imatinib

- 30 patients de 70 90 ans (médiane 74,8 ans)
- CIRS-G score 6 (0-12) index 1.47
- 30 % anémie, 2 pts I cardiaque (comorbidité connue)
- 37 % arrêt définitif (20 % intolérance)
- 52 % réduction de dose
- 6 % interruption temporaire => reprise 300 mg/j



Thérapie ciblée : ibrutinib

- 11 patients de 52 à 79 ans (médiane 68 ans)



- Taux sérique suffisant pour se lier au BTK des cellules circulantes
- Dose faible préférable interruption de traitement

(Chen LS. Blood. 2018 Nov 22;132:2249-2259)

Conclusion

- **Essais randomisés permettent l'amélioration des traitements et la survie des patients**
- **L'impact économique doit être étudié**
- **Les études de « vraie vie » peuvent permettre des adaptations des traitements**
- **Les études paramédicales doivent améliorer la prise en charge des patients**