

PRISE EN CHARGE DU CBNPC CHEZ LE SUJET AGE



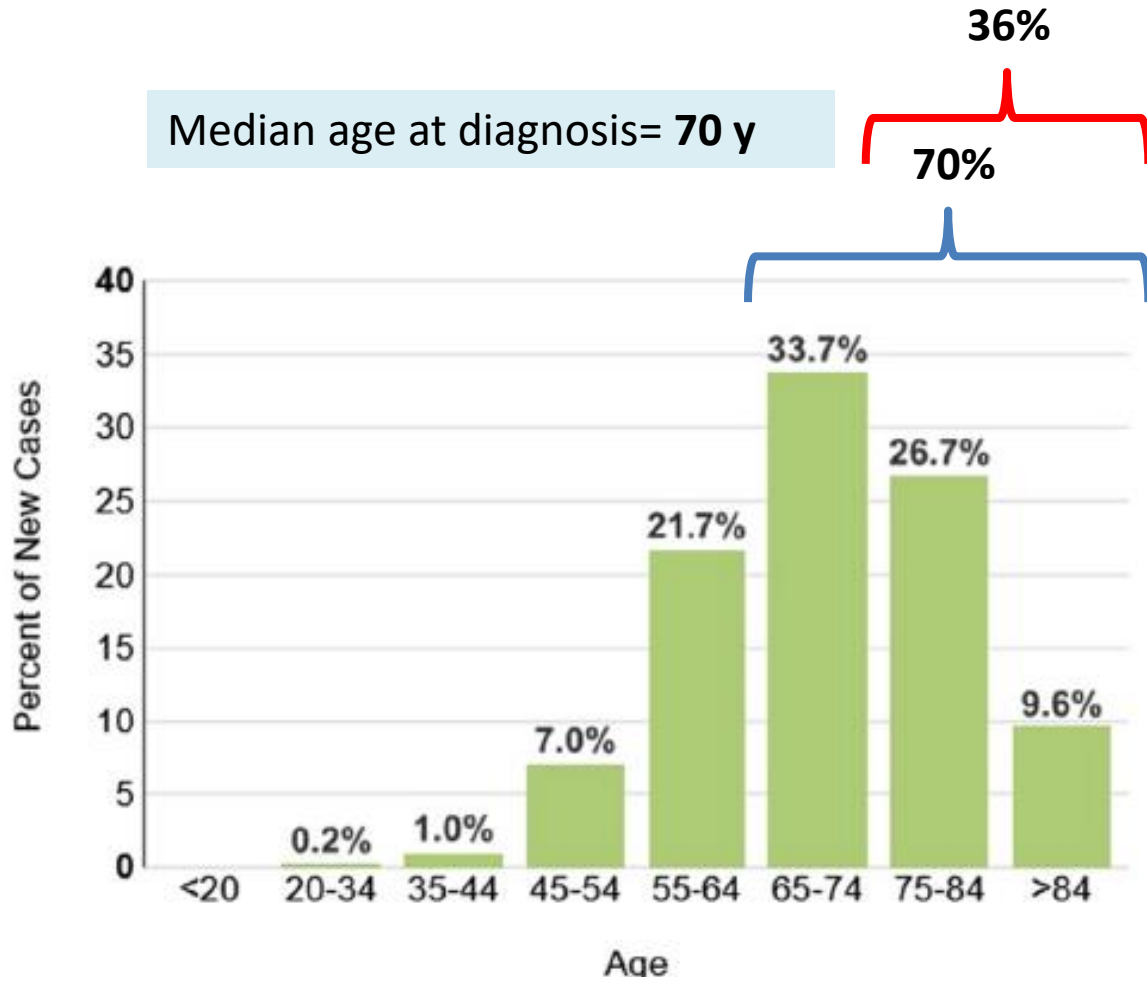
Romain CORRE
Institut de Cancérologie de Cornouaille

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

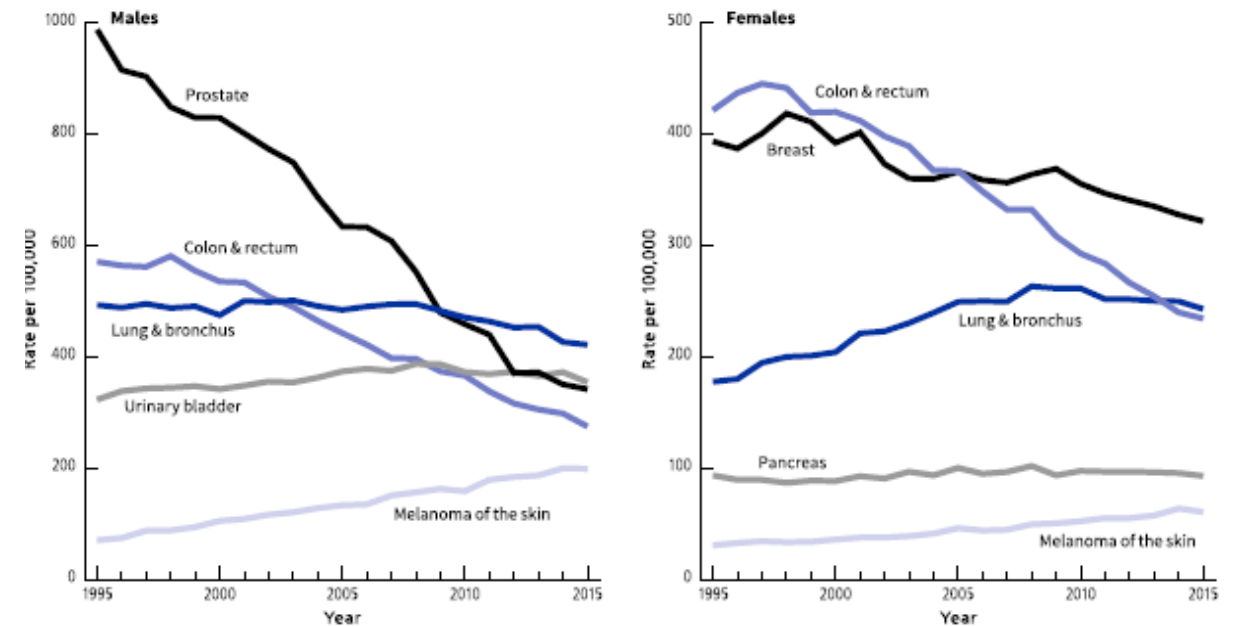
EPIDEMIOLOGY OF NSCLC IN NORTH AMERICA

Median age at diagnosis= 70 y



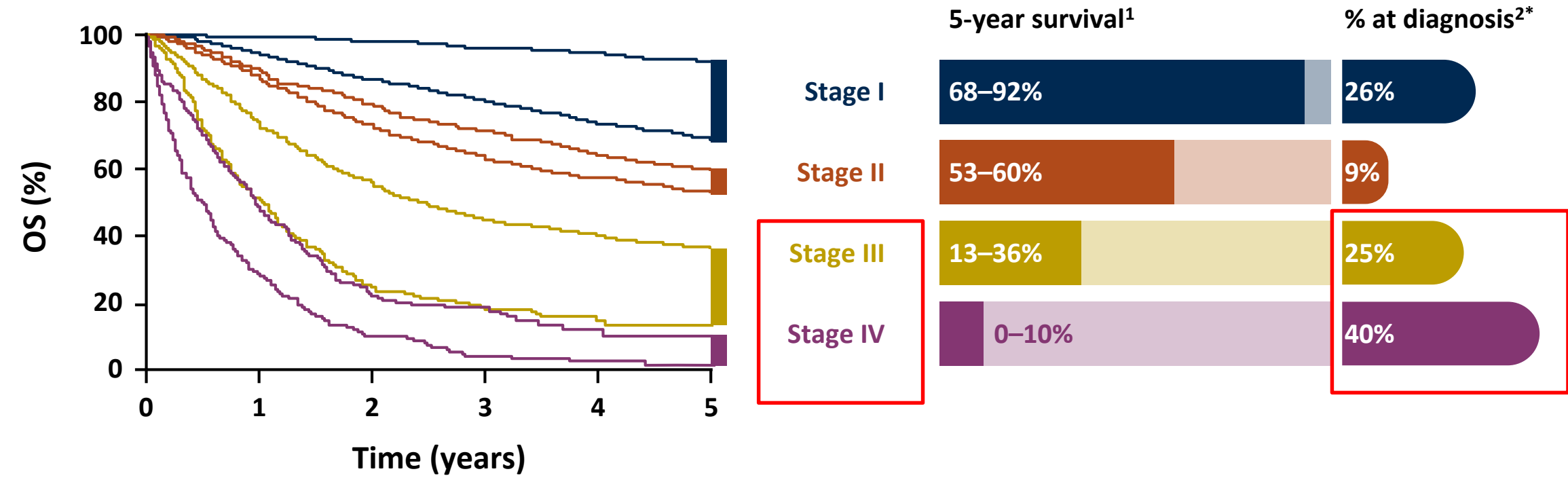
Bate BC, et al. *Clin Chest Med* 2020

Trends in cancer incidence rates for selected sites, ages 85 years and older in United States, 1995 to 2015



De Santis CE, et al. *CA Cancer J Clin* 2019

DISTRIBUTION ET SURVIE DES PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC PAR STADES



1. [Goldstraw, et al. J Thorac Oncol 2016](#)
2. [EpiCast report: NSCLC Epidemiology Forecast to 2025. GlobalData. 2016](#)
3. [de Koning, et al. N Engl J Med 2020](#)

TRAITEMENTS DE REFERENCE

Cancers non à petites cellules

- Localisé (I et II, 20%)
- Local. avancé (III, 35%)
- Métastatique (IV, 45%)

CHIRURGIE

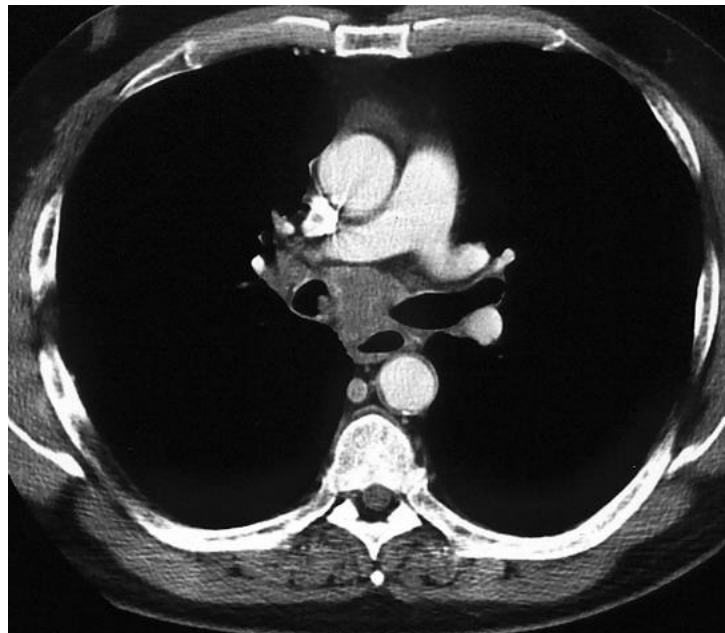
CHIMIO-RADIOTH.

CHIMIOThERAPIE

THERAPIES CIBLEES

IMMUNOTHERAPIE

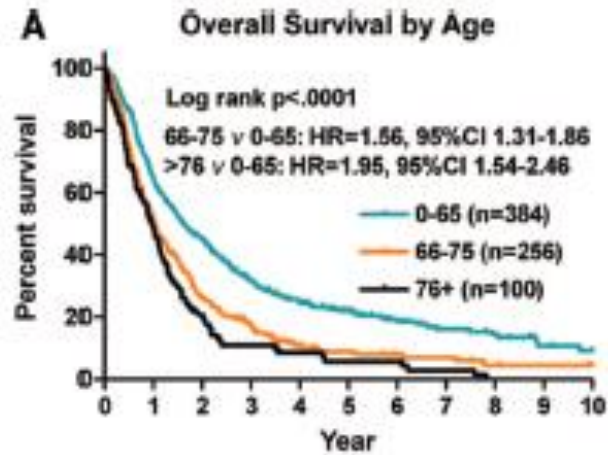
CBNPC STADES III



TRAITEMENT DES CBNPC DE STADE 3

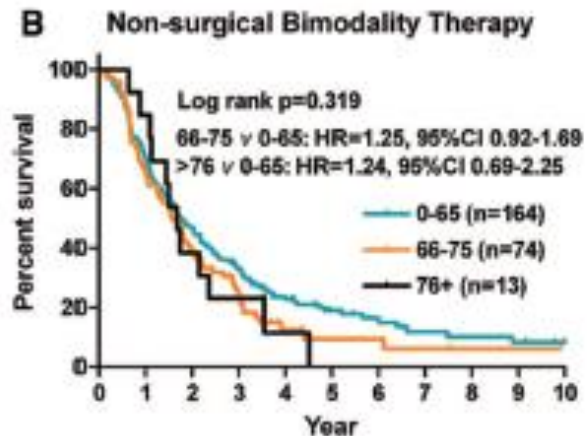
N=740 patients avec CBNPC de stade III traités au Canada

Modalités de traitement distinctes: chimio ou RTE palliatives ≤ 40 Gy, RTE >40 Gy +/- chimio, multimodale (RTE + CT + chir).



- Survie moins bonne chez les patients âgés

- En partie dû au recours plus fréquent à une modalité de ttt palliative



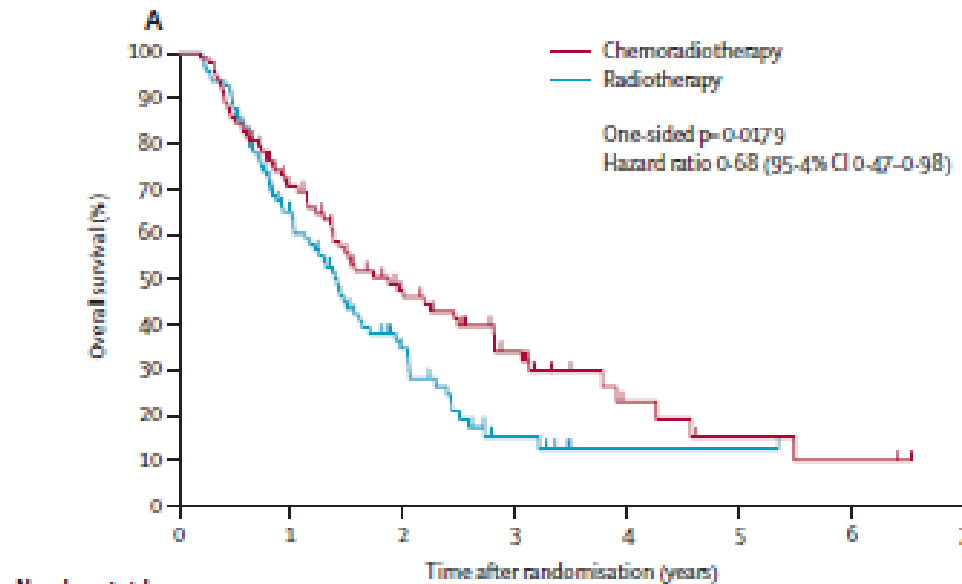
- Pour les patients traités dans une intention curative pas de différence selon l'âge

Pas de différence en termes de toxicité de grade 3 -4 ni de décès liés à une toxicité en fonction de l'âge

[*J Thorac Oncol.* 2011;6: 537-544]

Intérêt de l'ajout d'une chimiothérapie à la RTE dans les stades III

200 patients japonais de ≥ 70 ans (96,4% de PS 0-1) comparant une RTE (60 Gy) plus CT conco à base de carboplatine (30 mg/m²/j 5j/7 pendant 20 j) vs RTE seule.



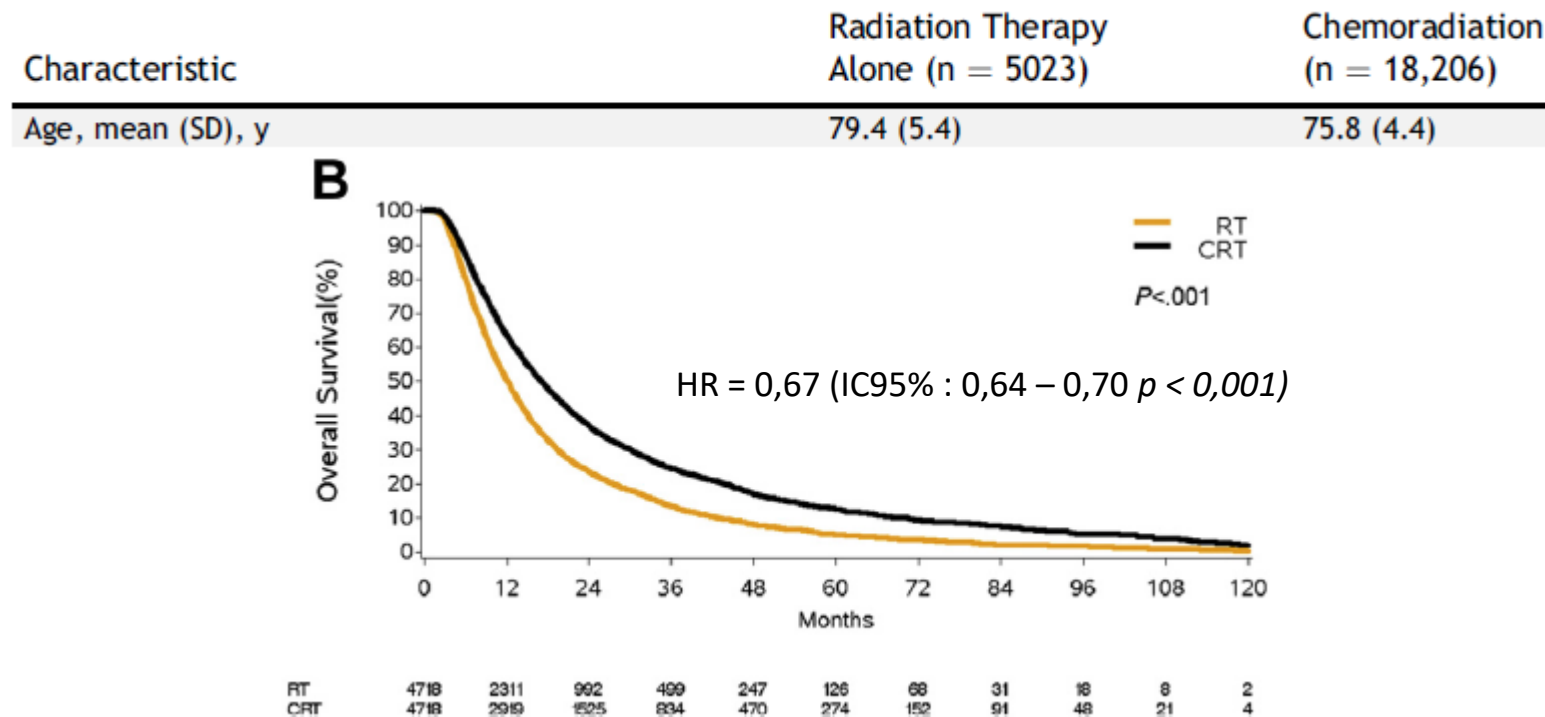
mOS 22,4 vs 16,9 mois ; HR: 0.68, 95.4% CI 0.47–0.98, P=0.0179).

Davantage de toxicité hémato de grade 3-4 et d'infections de grade 3.

INTERET DE L'AJOUT D'UNE CHIMIOOTHERAPIE A LA RTE DANS LES STADES III

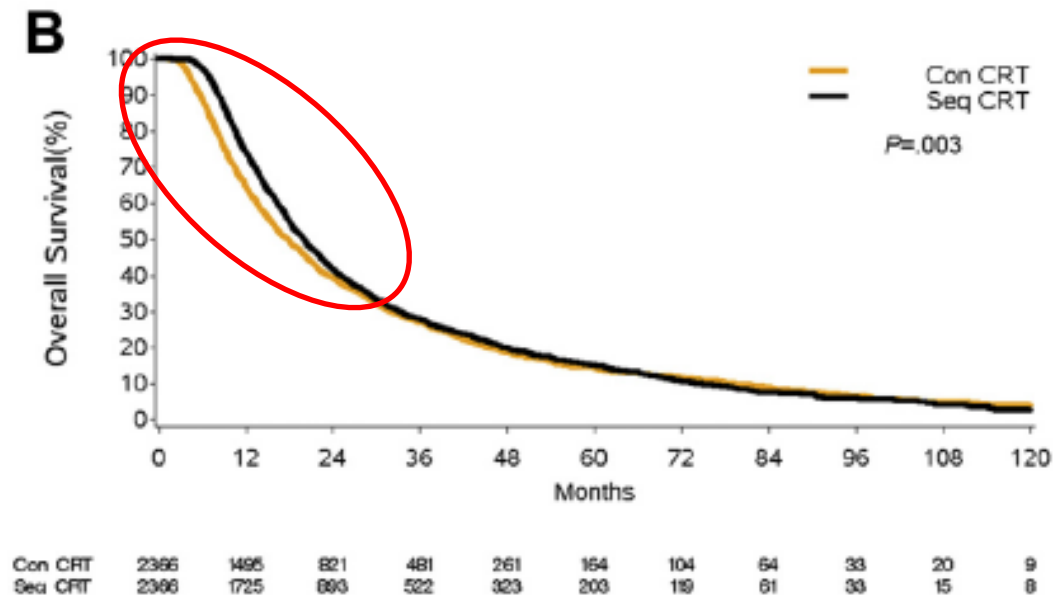
Patients ≥ 70 ans, CBNPC stade III traités aux Etats-Unis entre 2003 et 2014 par radiothérapie seule (n = 5023) ou en association à la chimiothérapie (n = 18 206).

Les traitements par RT/CT étaient également séparés en 2 groupes : traitement concomitant ou séquentiel



RT/CT amélioration de la survie globale comparativement à la radiothérapie seule

COMPARAISON RT/CT SEQUENTIELLE VS CONCOMITANTE DANS LES STADES III



Traitement séquentiel associé à une diminution du risque de décès de 9% comparativement au **traitement concomitant** HR = 0,91 (IC 95% 0,85 – 0,96 $p = 0,002$).

ANALYSE POOLEE SUR DONNEES INDIVIDUELLES A PROPOS DE LA RT/CT CONCOMITANTE DANS LES CBNPC DE STADE III COMPARAISON SUJETS AGES (≥ 70 ANS vs SUJETS JEUNES (< 70 ANS)

16 essais de RT/CT pour des CBNPC de stade III. 3600 patients, 2768 jeunes et 832 âgés. Chimiothérapies utilisées CARBOPLATINE–PACLITAXEL (n=9 essais), CISPLATINE-ETOPOSIDE (n=2), CARBOPLATINE-PEMETREXED (n=1) et pour les autres des associations CISPLATINE et molécule de 3G.

Table 2. Rate of AEs Among Older and Younger Patients

AE Category	Age (years)		P*
	≥ 70 (%) (n = 832)	< 70 (%) (n = 2,768)	
All grade ≥ 3	86	84	.04
Hematologic grade ≥ 3	65	61	.04
Nonhematologic grade ≥ 3	68	62	$< .01$
Grade 5	9	4	$< .01$
Treatment-related deaths†	3	2	.12

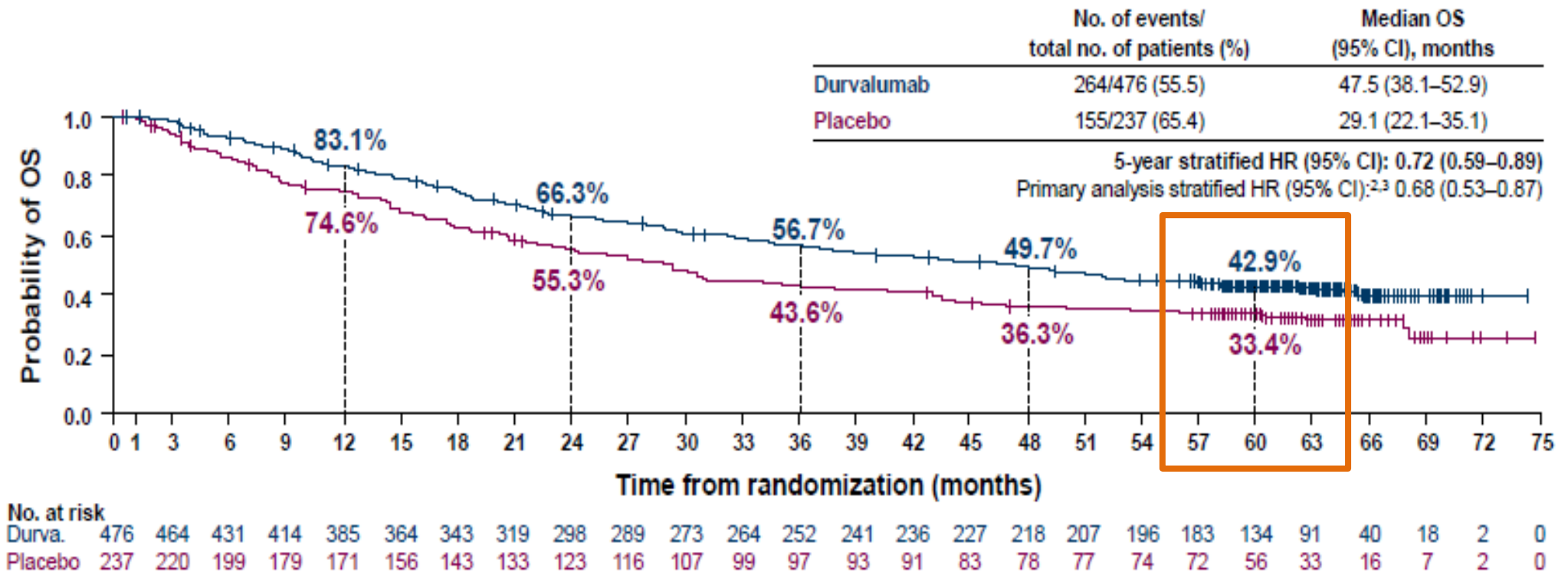
Les sujets âgés :

- présentaient davantage de toxicités de grade ≥ 3 (OR 1,38 ; IC95% 1,1 – 1,74)
- Parvenaient moins souvent au terme du traitement (47% vs 57% ; $p < 0,01$), avec des arrêts de traitement plus fréquemment dus à des effets indésirables (20% vs 13% ; $p < 0,01$).
- taux de décès durant traitement plus élevé chez les sujets âgés: 7,8% vs 2,9 ($p < 0,01$)

CBNPC LOCALEMENT AVANCES

RT/CT concomitante puis Durvalumab pendant 1 an

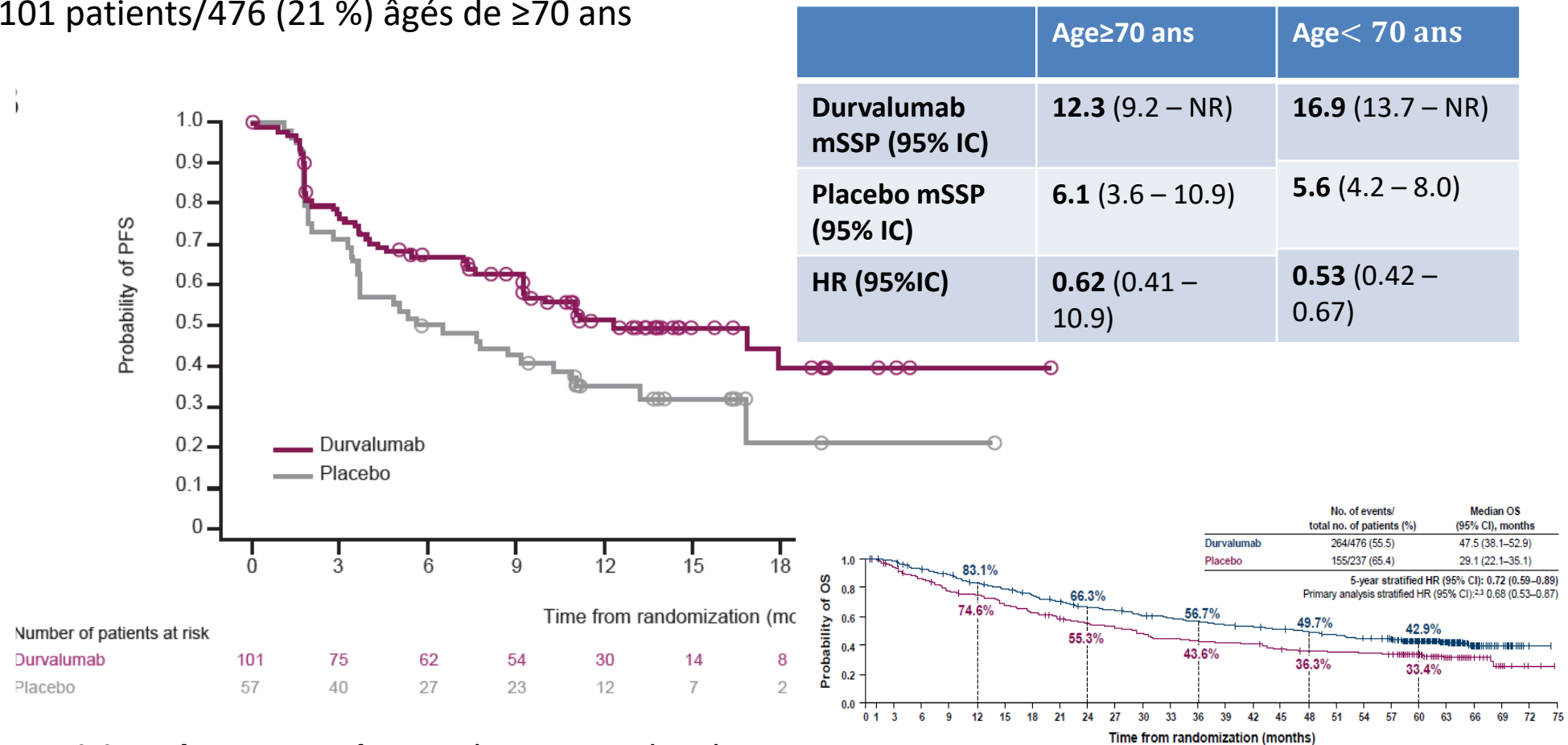
Une étude de phase III: PACIFIC



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

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

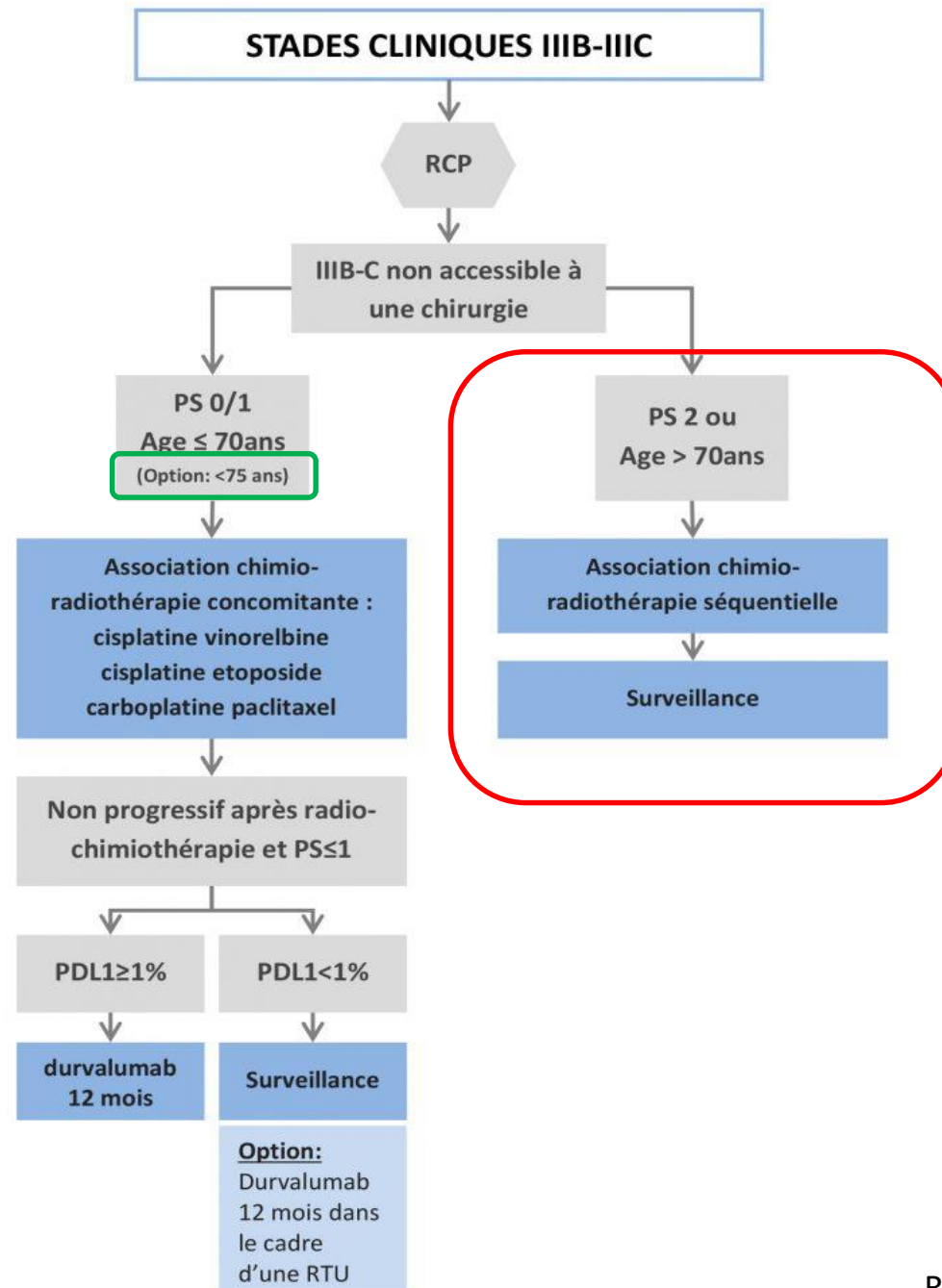
101 patients/476 (21 %) âgés de ≥70 ans



Taux de **toxicités de tous grades** similaires pour les deux

Bras Durva, **taux de SAE** plus élevé chez les patients ≥70 ans: **42.6% vs 24.9%**

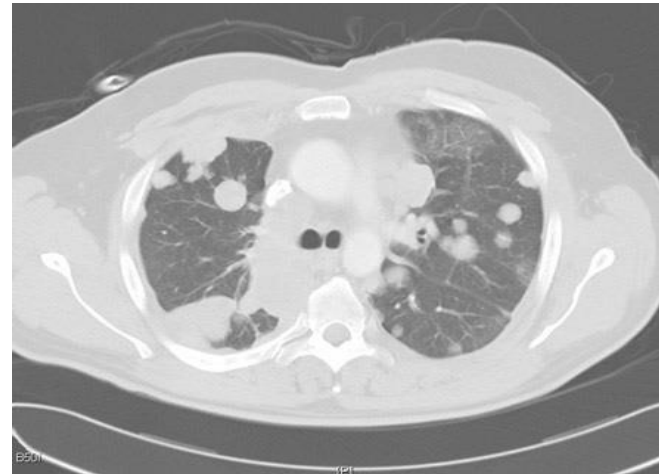
Taux d'interruption de TTT pour toxicité plus élevé chez les sujets âgés: **21.8% vs 13.6%**



CBNPC STADES IV

Avec driver oncogénique

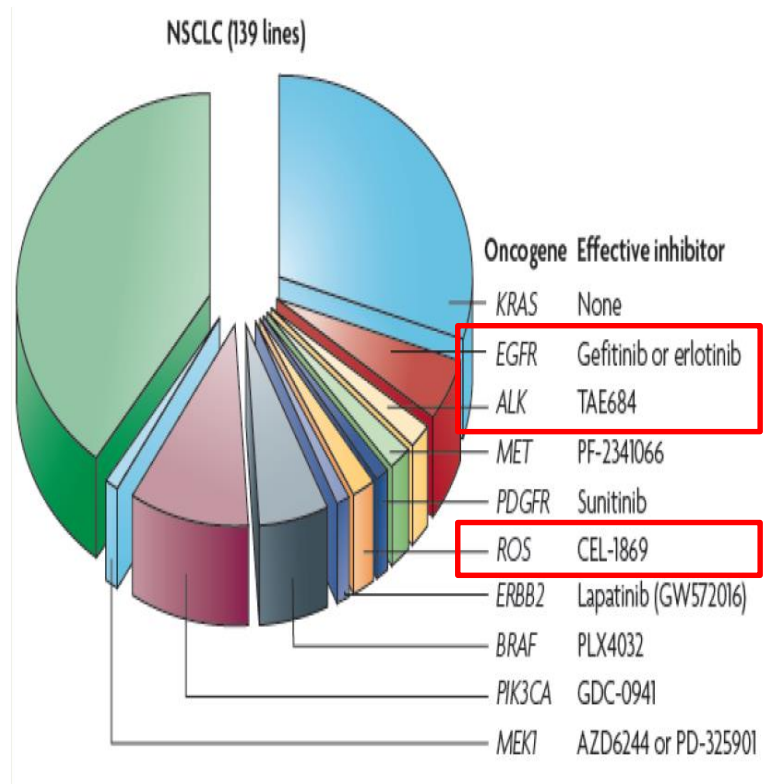
Sans driver oncogénique



Place des anti-PD1(L1) en 1L?

Avec driver oncogénique

Sans driver oncogénique



First-Line Gefitinib for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations Without Indication for Chemotherapy

Inoue, JCO, mars 2009

- 29 Patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie atteint de nscl
- Présence de mutation du gène de l'EGFR (délétions exon 19, L858R, L861Q, G719A ou G719S)
- Exclusion des mutations T790M
- **Patients non éligibles à une chimio en raison d'un mauvais PS**

Age, years	
Median	72
Range	50-84
Performance status	
1	3†
2	4†
3	17
4	5

Table 2. Response to Treatment

Response	No. of Patients	Response Rate (%)	90% CI
Complete response	1	3	—
Partial response	18	62	—
Stable disease	7	24	—
Progressive disease	2	7	—
Not assessable	1	3	—
Overall response	19	66	51 to 80
Disease control rate	26	90	80 to 99

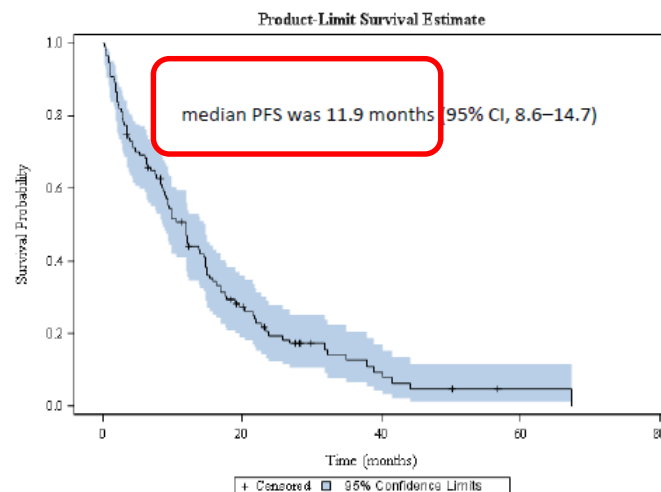
- PFS=6.5 mois, MST 17.8 mois, Taux survie à un an 63%
- Pas de différence signif d'OS ni de PFS entre les patients PS 1-2 et PS3-4
- 5/29 patients ont reçu une chimio en seconde ligne

ETUDE OCTOMUT

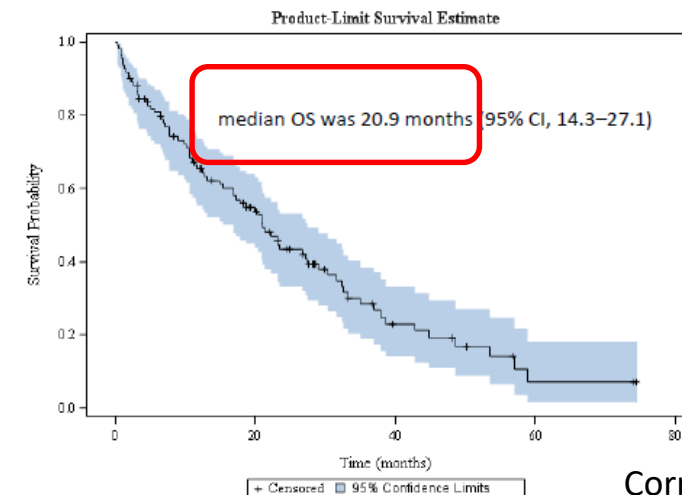
Analyse rétrospective de 114 patients octogénaires traités par EGFR-TKI

	N = 114
Best clinical response, n (%)	
Complete response (CR)	4 (3.7)
Partial response (PR)	65 (59.6)
Stable disease (SD)	17 (15.6)
Progressive disease (PD)	14 (12.8)
Not evaluated	9 (8.3)
MD	5
Overall response rate (ORR), n (%) ^a	69 (63.3)
Disease control rate n(DCR), n (%) ^b	86 (78.9)
Overall survival (months), median (95% CI)	20.9 (14.3–27.1)
Progression-free survival (months), median (95% CI)	11.9 (8.6–14.7)
Other line of treatment after progression, n (%)	36/95 (37.9)

PFS



OS



Depuis l'ère de l'osimertinib...

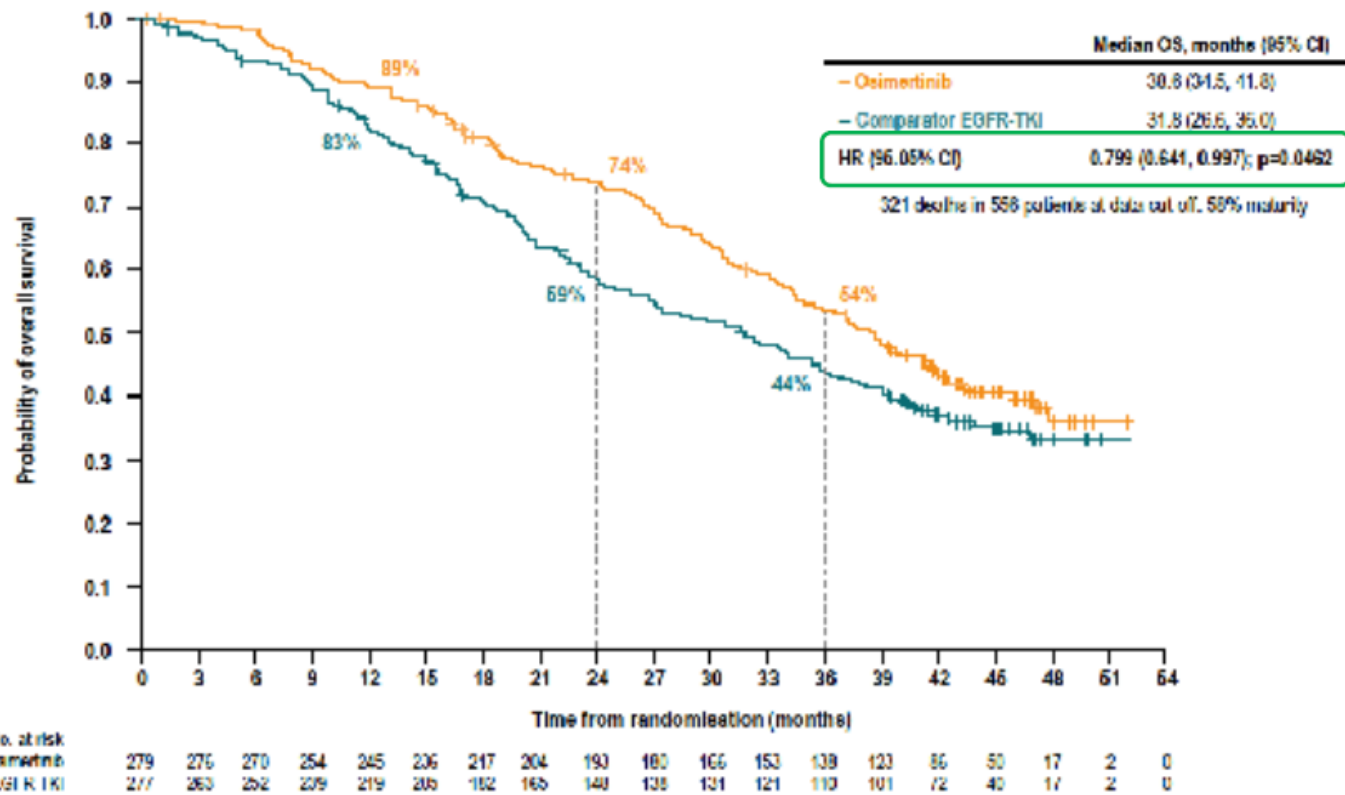
Evolution des séquences thérapeutiques – algorithme pour EGFR

FLAURA Phase III 1st line treatment, osimertinib vs gefitinib/erlotinib

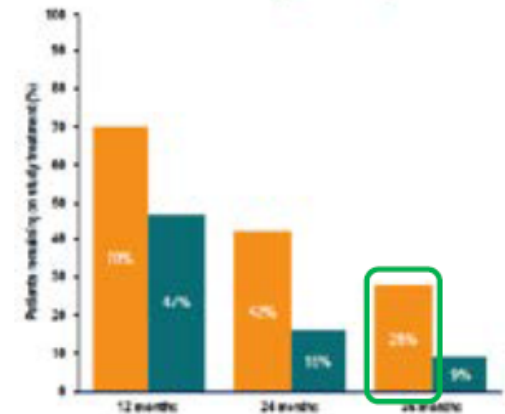
Advanced NSCLC, common EGFR mutation

Overall survival

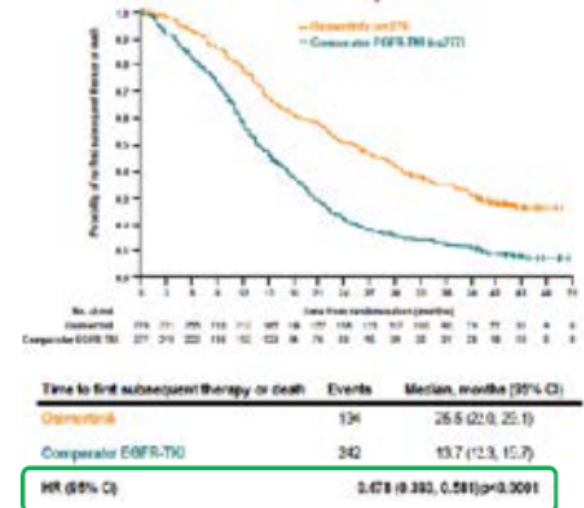
L'osimertinib est l'ITK de choix en 1^{ère} ligne



Patients remaining on study treatment



Time to first subsequent treatment*



EPIDEMIOLOGIE DES MUTATIONS DES SITES D'EPISSAGE DE L'EXON 14 DE MET

PREVALENCE

Study	Diagnostic Method	Prevalence
<i>MET</i> ex14 alterations		
The Cancer Genome Atlas. 2014 ³¹	WES	4.3% (10 of 230)
Frampton et al. 2015 ²⁹	Parallel DNA sequencing	3% (131 of 4402)
Okuda et al. 2008 ³⁵	Direct sequencing	1.7% (3 of 178)
Onozato et al. 2009 ²⁷	Direct sequencing	3.3% (7 of 211)
Tong et al. 2016 ³⁴	Direct sequencing	2.6% (10 of 392)

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Drilon A, *JTO* 2016

Patient Data	Values
	All
Total Cases	11,205
Cases with <i>MET</i> ex14 alteration, n (%) ^a	298 (2.7)
Median age (range), y	72 (47-95)
Age, n (%)	
<age 65 y	61 (20)
≥age 65 y	235 (79)
Unknown	2 (0.7)
Sex, n (%)	
Male	118 (39.6)
Female	180 (60.4)
Smoking history, n (%)	
Yes	11 (5.4)
No	25 (8.4)
Unknown	262 (87.9)
Mutational load (mutations per MB), n (%)	
Low (0-5)	168 (56.4)
Intermediate low (6-10)	95 (31.9)
Intermediate high (11-20)	31 (10.4)
High (>20)	4 (1.3)

Histologic subtype, n (%)	
Adenocarcinoma	205 (68.8)
Adenosquamous	8 (2.7)
Squamous	25 (8.4)
Large cell	2 (0.7)
Sarcomatoid	8 (2.7)
SCLC	1 (0.3)
NSCLC (NOS)	49 (16.4)
Concurrent <i>MET</i> amplification, n (%)	
Yes	44 (14.8)
No	254 (85.2)
Concurrent <i>MDM2</i> amplification, n (%)	
Yes	103 (34.6)
No	195 (65.4)
Concurrent <i>CDK4</i> amplification, n (%)	
Yes	63 (21.1)
No	235 (78.9)
Concurrent <i>EGFR</i> amplification, n (%)	
Yes	19 (6.4)
No	279 (93.6)

Mutuellement exclusif avec les autres drivers:

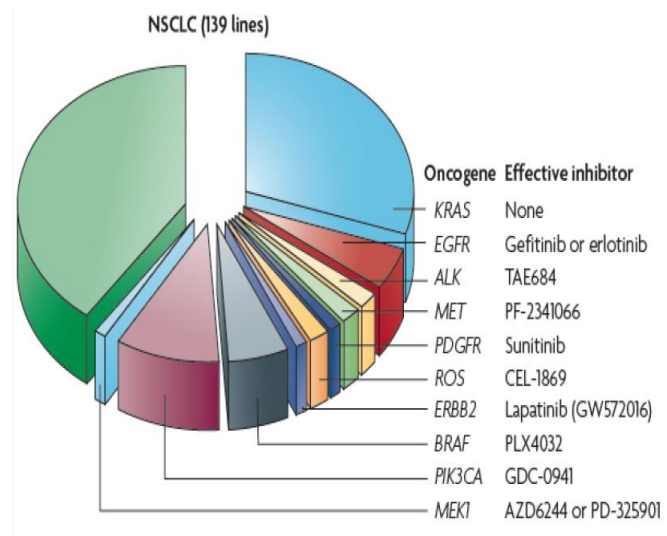
EGFR, ALK, BRAF.

Schrock AB, *JTO* 2016

Prise en charge thérapeutique des stades IV

Avec driver oncogénique

Sans driver oncogénique



Thérapie ciblée orale adaptée (TKI)

Mono-chimiothérapie par Vinorelbine

Essai ELVIS phase III, n=154

Gridelli, JNCI 1999; 91: 66-72

- Amélioration de la survie

	Bras Vinorelbine 30 mg/m ² J1, J8	Bras contrôle
Médiane de survie	28 semaines	21 semaines
% de survie à 6 mois	55 %	41 %
% de survie à 12 mois	32 %	14 %
RO	19,7	
SD	30,3	

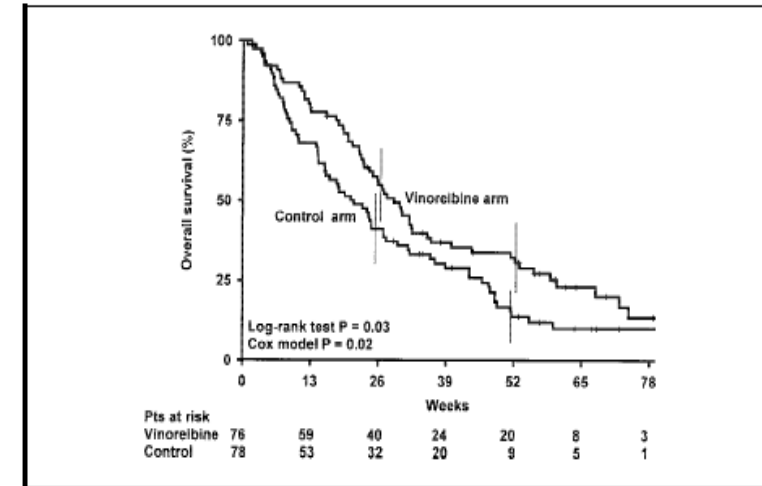


Fig. 3. Estimated survival according to treatment arm as calculated by the Kaplan-Meier method. Number of patients at risk by treatment arm is shown at the bottom. Pts = patients. Vertical bars = representative 95% confidence intervals.

- Amélioration de la QoL:

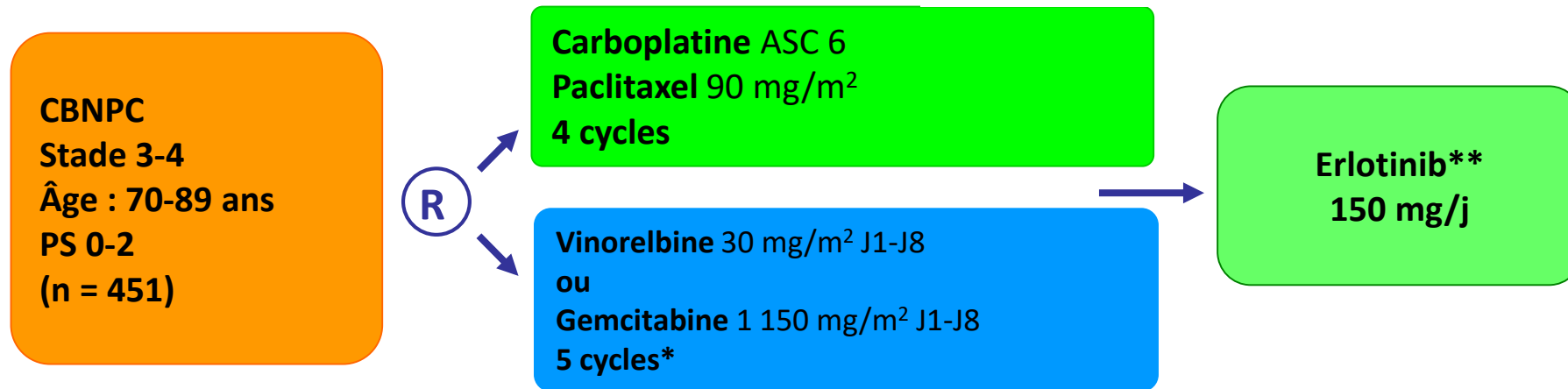
Fonctions cognitives, dyspnée, toux, douleurs, antalgiques

- Toxicité:** Constipation, Neuropathies périphériques, Alopécie dans bras CT

Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial

Elisabeth Quoix, Gérard Zalcman, Jean-Philippe Oster, Virginie Westeel, Eric Pichon, Armelle Lavolé, Jérôme Daubas, Didier Debierre, Pierre-Jean Souquet, Laurence Bigay-Garné, Eric Dansin, Michel Poudenx, Olivier Molinier, Fabien Vaylet, Denis Moro-Sibilot, Dominique Herman, Jaafar Bennouna, Jean Tredaniel, Alain Ducloux, Marie-Paule Lebitasy, Laurence Baudrin, Silvy Laporte, Bernard Milleron, on behalf of Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique

www.thelancet.com Published online August 9, 2011 DOI:10.1016/S0140-6736(11)60780-0

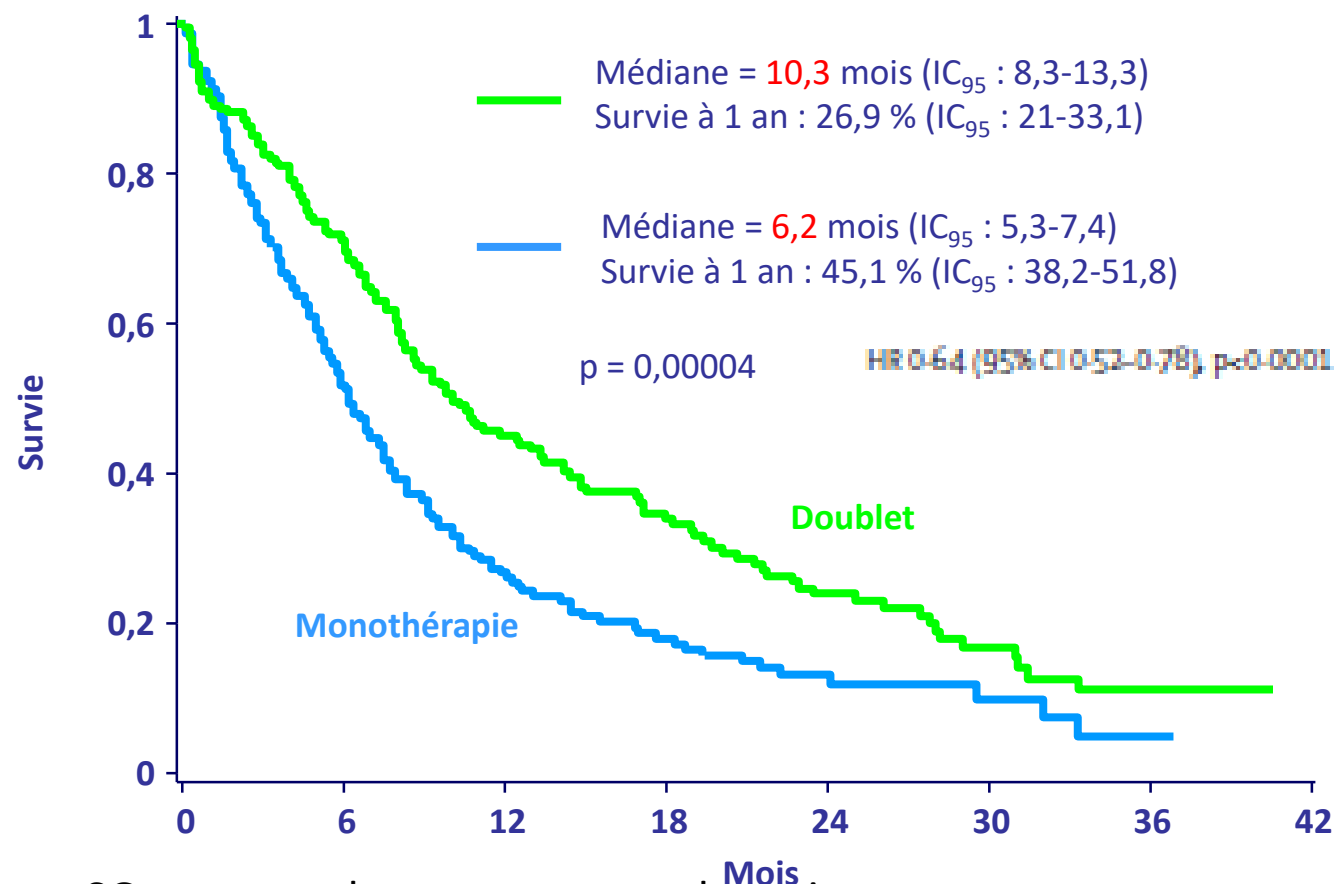


*Choix réalisé par chaque centre en début d'étude.

**En cas de progression ou toxicité rédhibitoire.

- Stratification par centre ; PS 0-1 versus PS 2 ; âge ≤ 80 ans versus > 80 ans ; stade 3 versus stade 4
- Objectif principal : **survie globale**
- Objectifs secondaires : survie sans progression, réponse, toxicité de grade 3-4
- Étude arrêtée à la seconde analyse intermédiaire à 451 patients

Essai de phase III IFCT-0501 : SURVIE GLOBALE



Bénéfice en SG pour tous les sous-groupes de patients

Bénéfice également en SSP en faveur de la bi-thérapie: 6.3 mois versus 3.0 mois

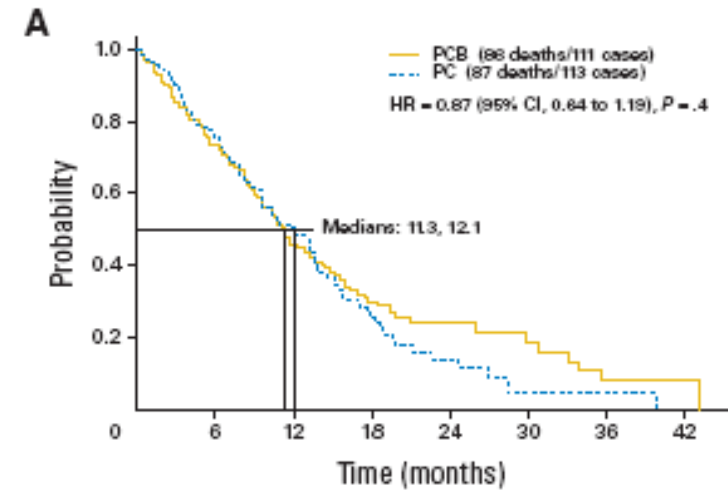
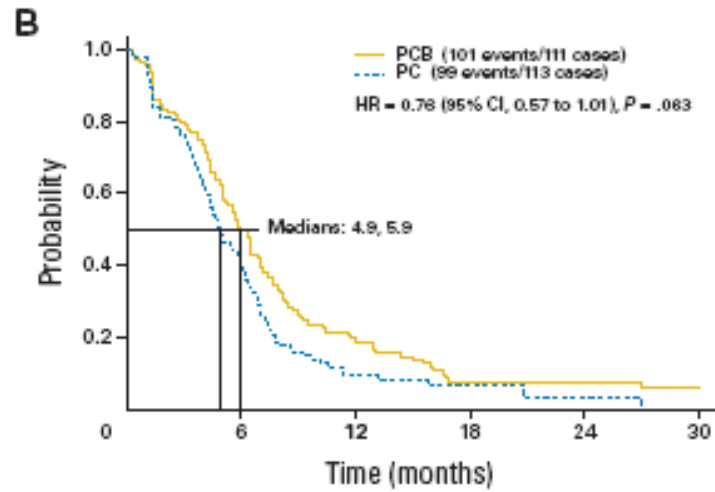
Essai de phase III IFCT-0501 : TOLERANCE

	Monotherapy group (n=225)			Doublet chemotherapy group (n=223)		
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
Haematological						
Decreased neutrophil count	28 (12.4%)	15 (6.7%)	13 (5.8%)	108 (48.4%)	69 (30.9%)	39 (17.5%)
Decreased haemoglobin concentration	10 (4.4%)	10 (4.4%)	0	21 (9.4%)	21 (9.4%)	0
Febrile neutropenia	6 (2.7%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	21 (9.4%)	12 (5.4%)	9 (4.0%)
Non-haematological						
Asthenia	13 (5.8%)	13 (5.8%)	0	23 (10.3%)	20 (9.0%)	3 (1.3%)

	Monotherapy group (n=226)	Doublet chemotherapy group (n=225)
Total deaths	199 (88%)	177 (78.6%)
Cause of death		
Cancer	180 (79.6%)	147 (65.3%)
Intercurrent disease	11 (4.9%)	17 (7.6%)
Toxic deaths	3 (1.3%)	10 (4.4%)
Time to toxic death (days)		
Mean (SD)	52.67 (54.81)	24 (30.85)
Median (range)	31 (12-115)	15 (1-110)

Table 4: Mortality data

ECOG Trial 4599:
Carbo-Txl vs Carbo-Tax+**Avastin** (15 mg/kg)
Ramalingan JCO Jan 2008



	<75 y n=1188	≥75 y n=157
PB + E4599		
HR for OS	0.78	1.05
95% CI	0.68–0.89	0.70–1.57
P	<.01	.83
HR for PFS	0.69	0.95
95% CI	0.60–0.79	0.62–1.44
P	<.01	.80
E4599	n=776	n=102
Δ Grade ≥3 AEs, ^a %	15	25
P	<.01	<.01

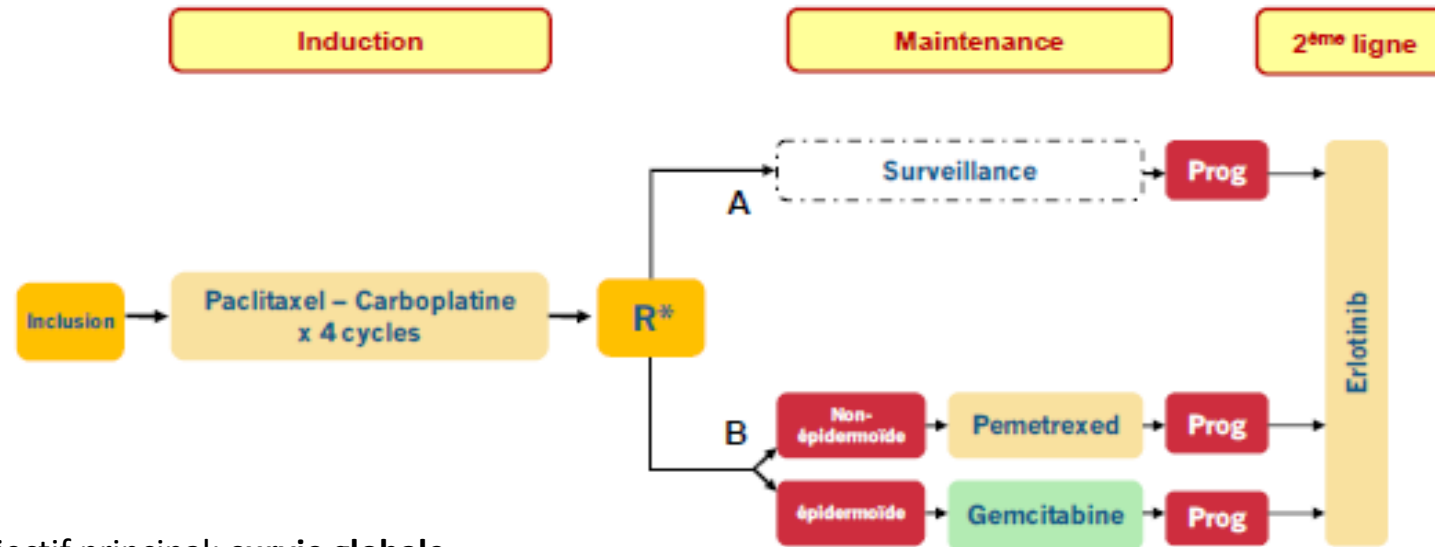
Langer, abstr 8073, IASCL 2013

bevacizumab (outside carboplatin and paclitaxel regimens) does not offer a survival benefit in the elderly when combined with standard cytotoxic chemotherapy, but it does result in higher toxicity in the elderly compared with younger patients.

LA MAINTENANCE CHEZ LE SUJET AGE

Protocole IFCT-1201 MODEL

Figure 1 : schéma de l'étude



Objectif principal: **survie globale**

Pour démontrer un gain de 4 mois dans la survie globale dans le bras maintenance avec un risque alpha bilatéral de 5% et un risque beta de 20%, avec une période d'inclusion de 4 ans et une période de suivi minimum de 3 ans), il faut randomiser 328 patients, c'est-à-dire inclure 546 patients, en faisant l'hypothèse que 60% seront répondeurs ou stabilisés.

Résultats : IFCT 1201 MODEL

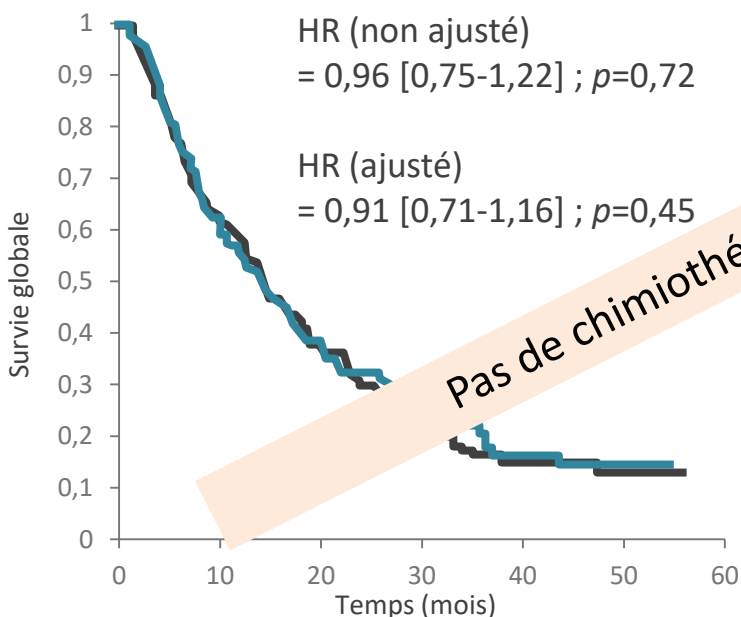
SG et SSP n=328 patients

Médiane de SG, 95% CI :

14,1 [12,0-17,0], événements = 134, censurés = 32

14,0 [10,9-16,9], événements = 125, censurés = 37

$p=0,72$

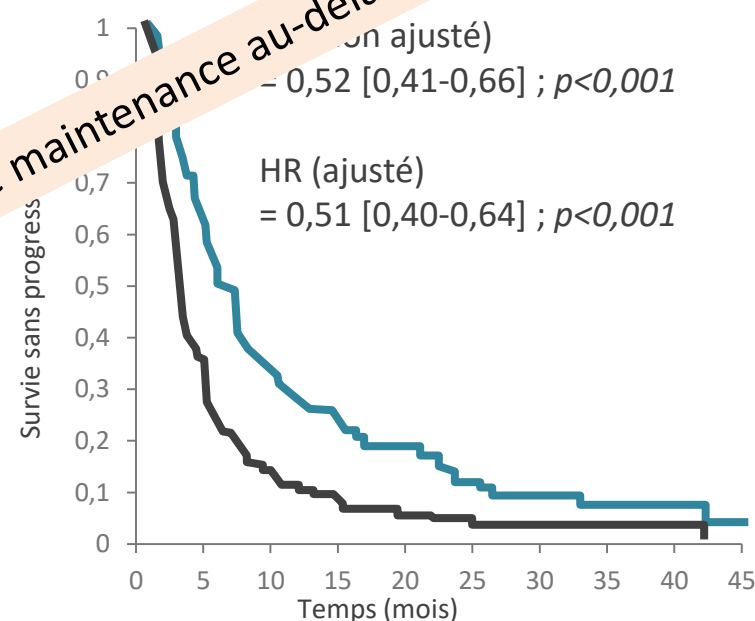


Médiane de SSP, 95% CI :

2,7 [2,6-3,1], événements = 160, censurés = 32

5,7 [4,8-7,1], événements = 135, censurés = 37

$p=0,001$



Pas de chimiothérapie de maintenance au-delà de 70 ans

- surcroît de toxicité dans le bras maintenance
- réduction de l'accès à la seconde ligne par rapport au bras contrôle.

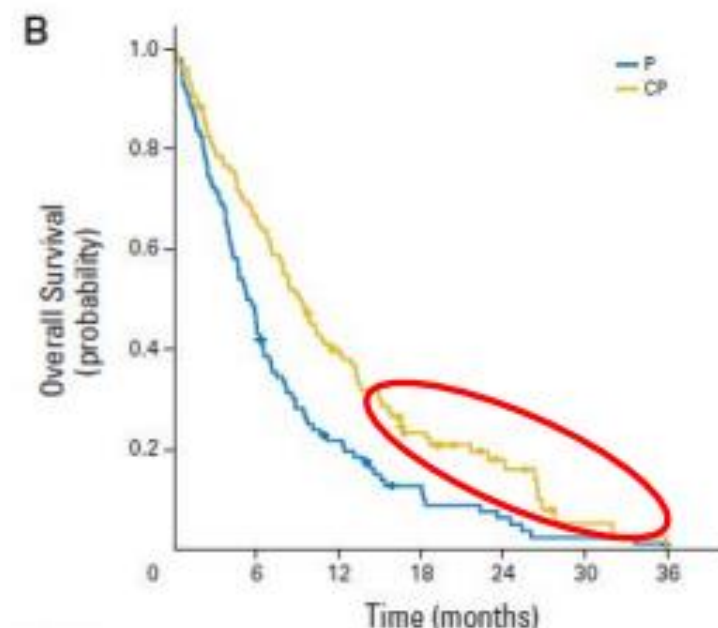
Randomized Phase III Trial of Single-Agent Pemetrexed Versus Carboplatin and Pemetrexed in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 2

Table 4. Efficacy Outcomes

Outcome	P (n = 102)	CP (n = 103)	P
ORR, %	10.5	24	.032*
PFS			< .001†
Median, months	2.8	5.8	
Range, months	2.5-3.2	4.7-6.9	
1 year, %	2	17	
OS			.001†
Median, months	5.3	9.3	
Range, months	4.1-6.5	7.2-11.2	
1 year, %	21.9	40.1	

Table 3. Toxicity

Grade 3 or 4 Toxicity	P (n = 102)		CP (n = 103)		P
	No.	%	No.	%	
Anemia	4	3.9	12	11.7	.07*
Thrombocytopenia	0	0.0	1	1.0	1.00*
Neutropenia	1	1.0	7	6.8	.06*
Febrile neutropenia	3	2.9	1	1.0	.37*
Nausea/emesis	1	1.0	5	4.9	.21*
Diarrhea	2	2.0	1	1.0	.62*
Dyspnea	11	10.8	6	5.8	.19†
Grade 5 event‡	0	0.0	4	3.9	.12*

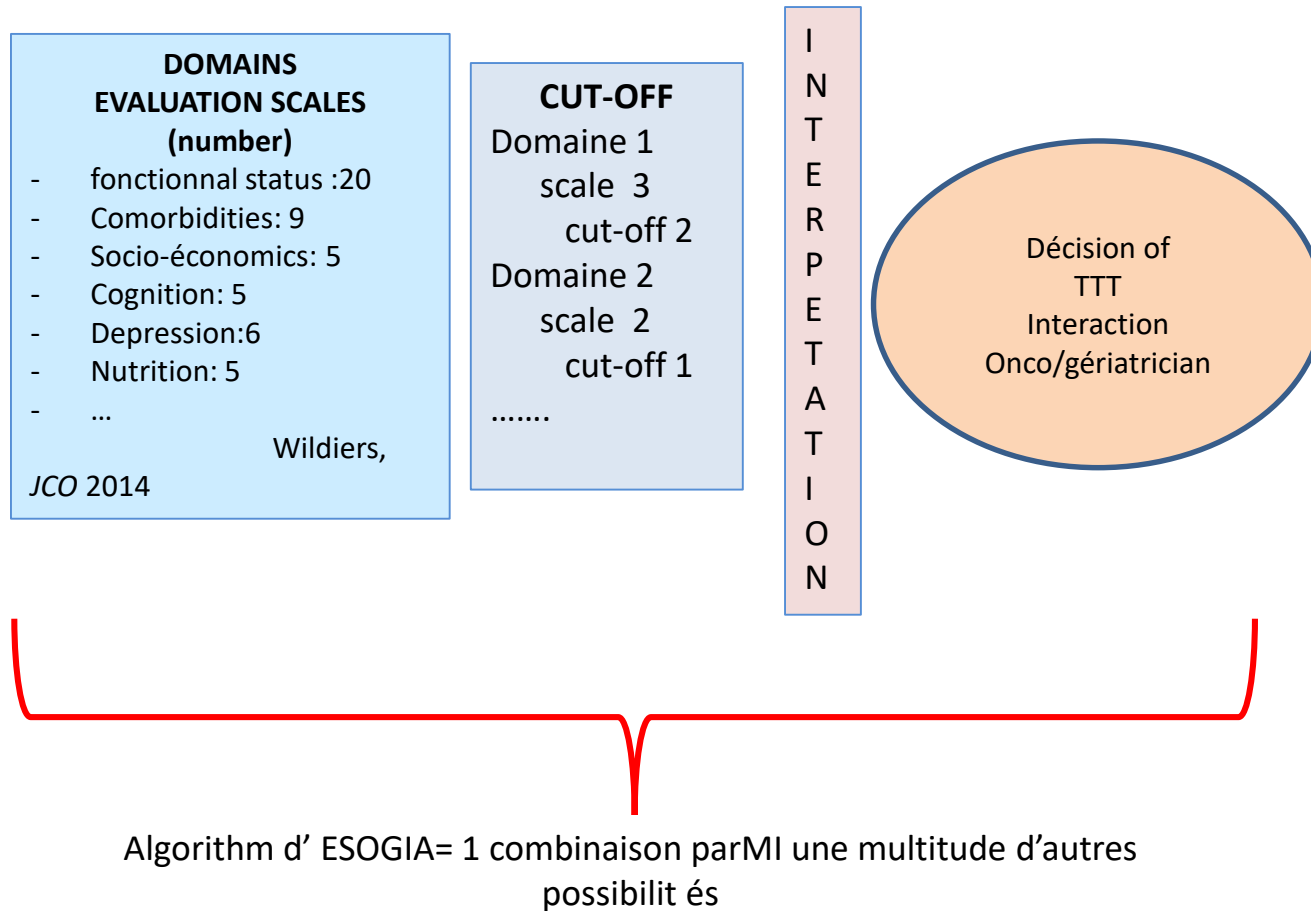


No. at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36
CP arm	103	68	39	20	10	2	0
P arm	98	45	20	10	5	2	0

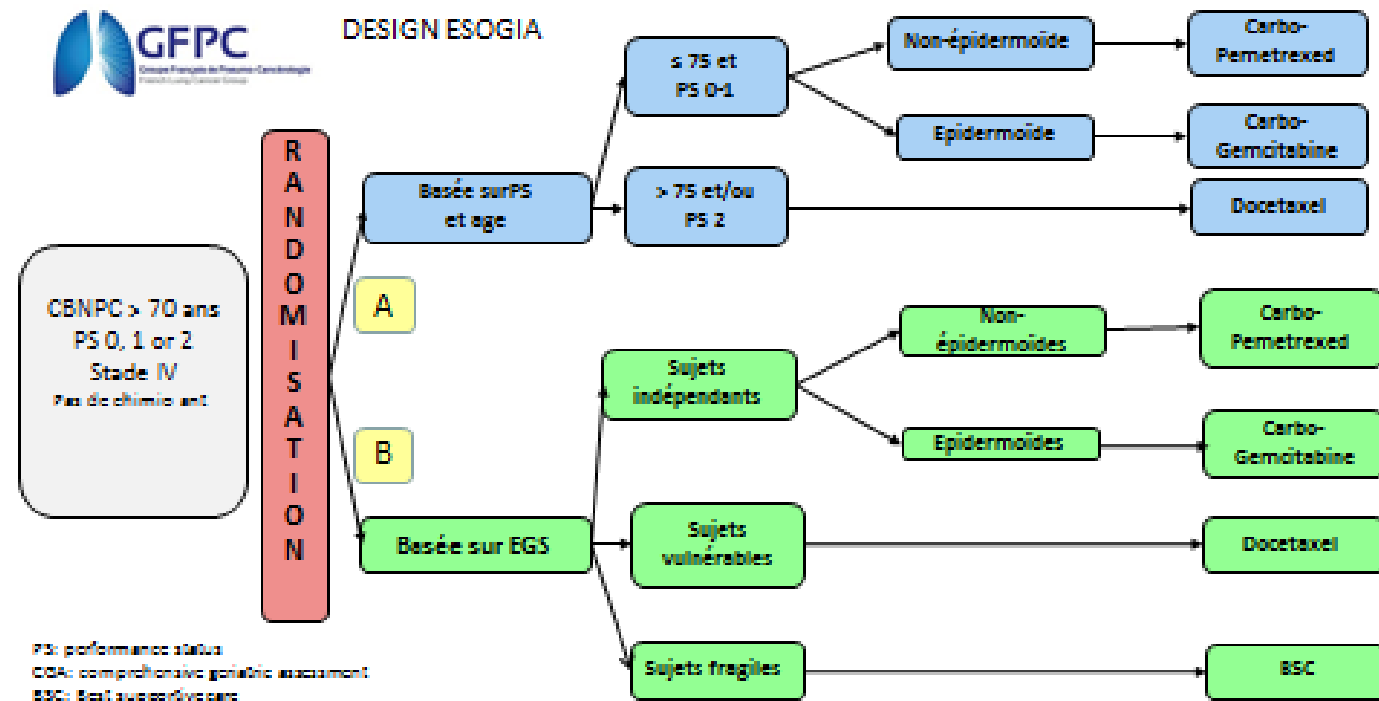
QUELLE PLACE POUR UNE PRISE EN CHARGE ONCOGERIATRIQUE?

INCA: dépistage de fragilités par le questionnaire G8, si Score $\leq 14/17$ indication à une EG



Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study

Romain Corre, Laurent Greillier, Hervé Le Caër, Clarisse Audigier-Valette, Nathalie Baize, Henri Bérard,



Objectif principal: Treatment failure-free survival (TFFS) (progression, ou décès quelque soit la cause, sortie pour toxicité considérée inacceptable ou retrait du consentement)

Objectifs secondaires: ORR, toxicités, OS, QoL, survie ajustée à la QoL

Plan statistique: 490 patients (hazard ratio of 1.30, puissance de 80%, risque α à 5%, 5% de patients perdus de vue)

ESOGIA: RESULTATS TFFS - Toxicités

Treatment and Outcome	Standard Arm (n = 251)	CGA Arm (n = 243)	P (Log-Rank Test)
Treatment allocation, No. (%)			< .001
Monotherapy	163 (64.9)	76 (31.3)	
Doublet	88 (35.1)	111 (45.7)	
BSC		56 (23.0)	

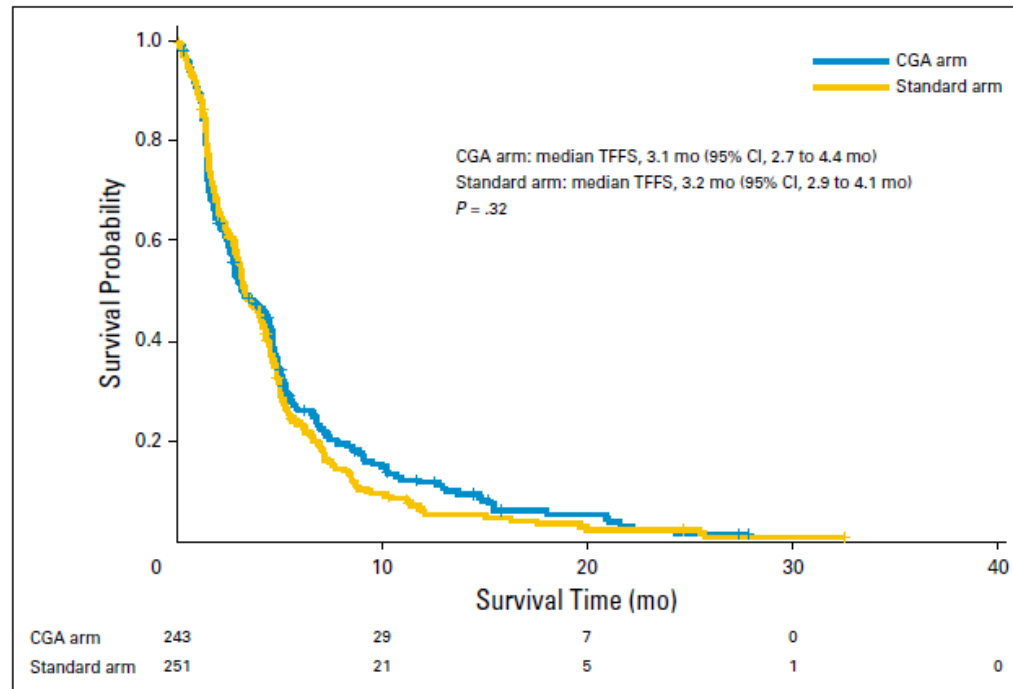


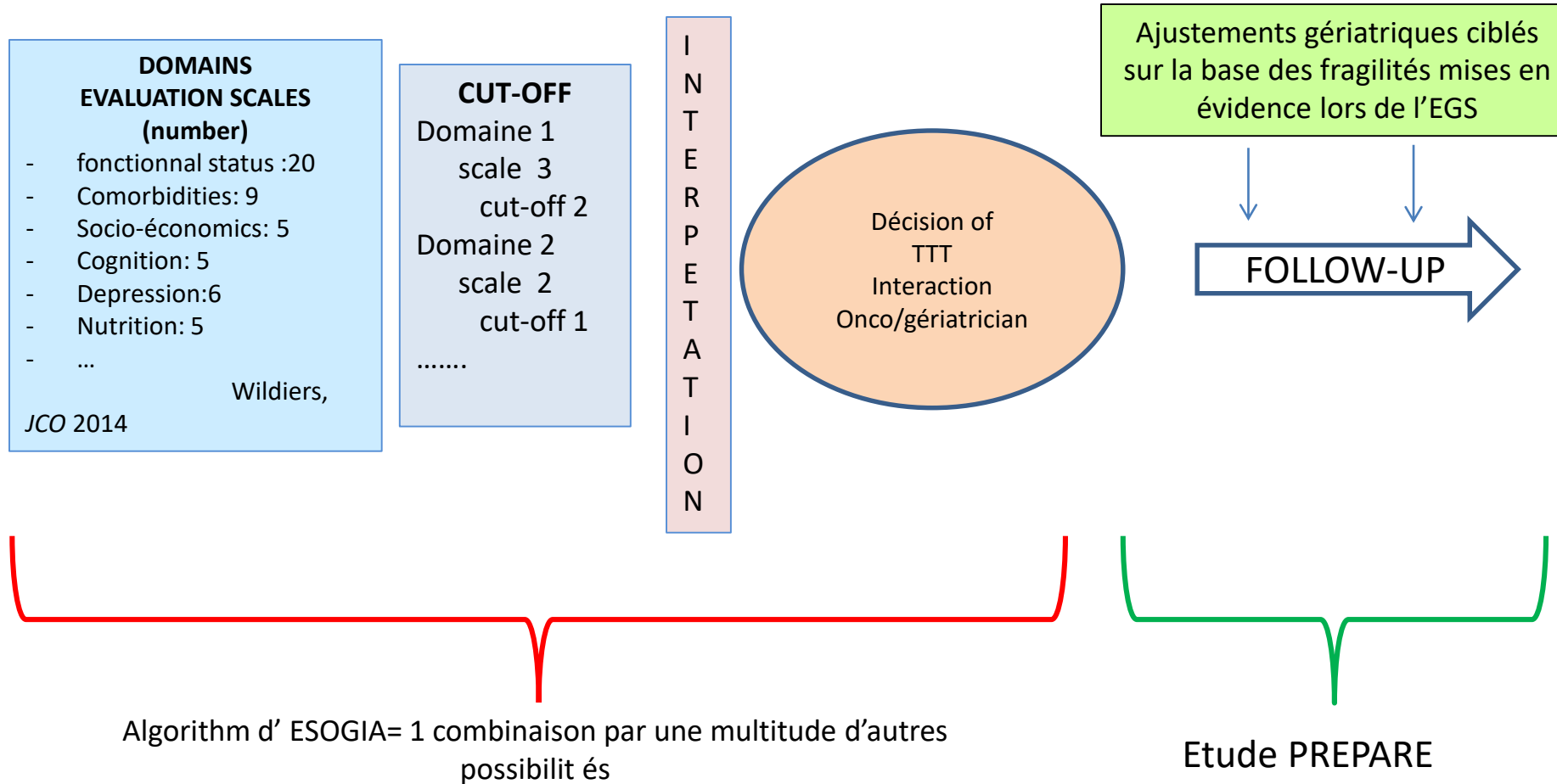
Table 4. Grade 3 or 4 Toxicities

Toxicity	% of Patients		P
	Standard Arm (n = 251)	CGA Arm (n = 243)	
All grades	93.4	85.6	.01
Grade 3-4	71.3	67.9	.41

Table 3. Treatments and Outcomes

Treatment and Outcome	Standard Arm (n = 251)	CGA Arm (n = 243)	P (Log-Rank Test)
Reasons for treatments failures, No. (%)			
Missing data	14	15	
Progression	156 (65.8)	158 (69.3)	.42
Toxicity	28 (11.8)	11 (4.8)	.01
Toxicity except for BSC in the CGA arm	28 (11.8)	11 (6.3)	.06
Withdrawal of consent	9 (3.8)	7 (3.1)	.67
Death	31 (13.1)	32 (14.0)	.76
Other	13 (5.5)	20 (8.8)	.17

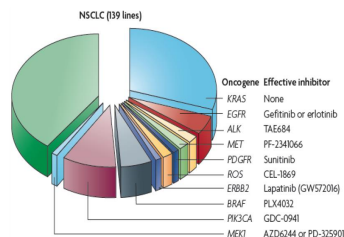
PRISE EN CHARGE ONCOGERIATRIQUE GLOBALE



CBNPC stade IV ≥70 ans

Dans l'ancien monde

Avec driver oncogénique



Privilégier la thérapie ciblée

Sans driver oncogénique

PS 0-1

PS 2

PS ≥3

G8 +/- Eval Gériatrique

Fit

Eligible à un doublet à base de carboplatine

Unfit

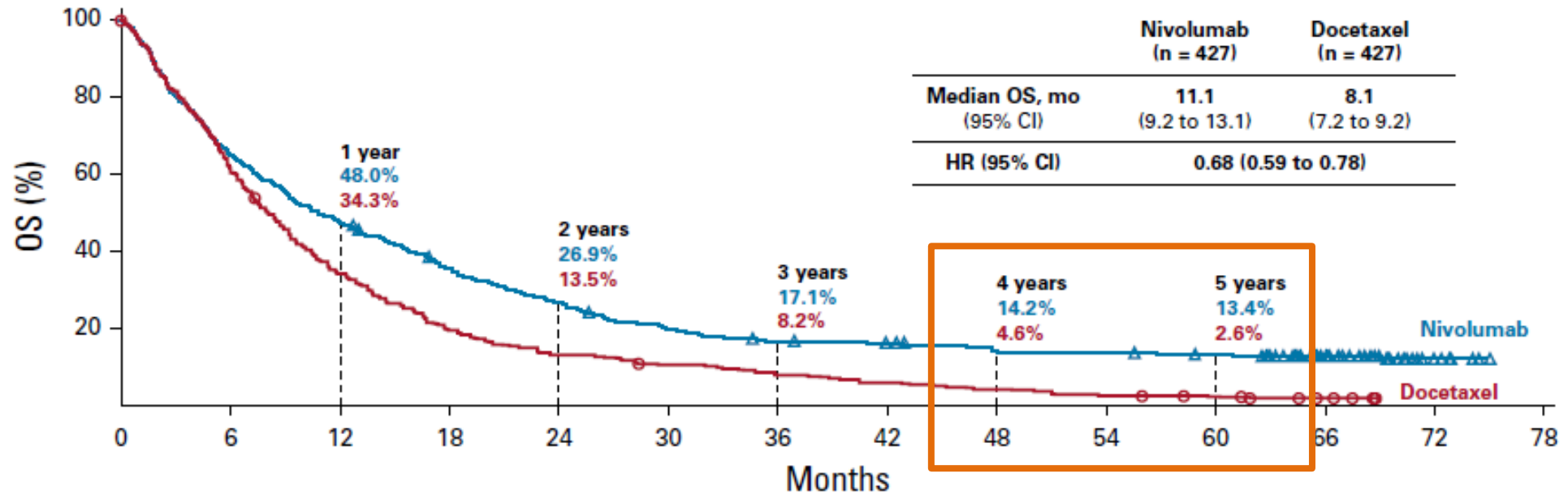
Non -éligible à un doublet à base de carboplatine

Carbo + X

Mono-chimiothérapie

Soins de confort exclusif

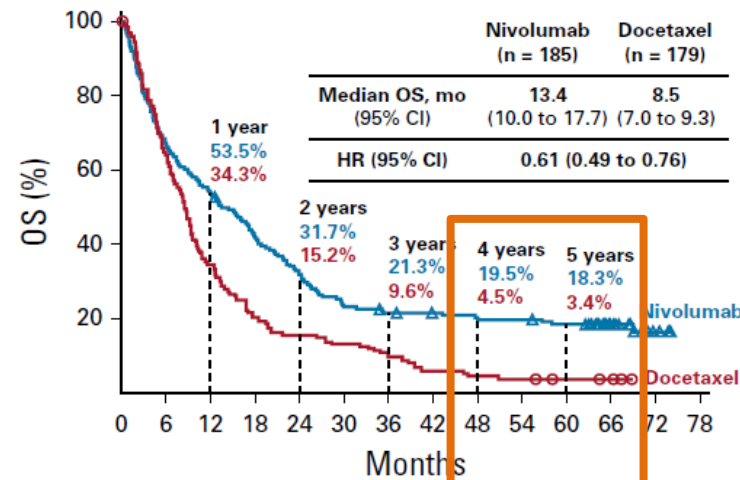
SURVIE A 5 ANS SOUS NIVOLUMAB EN 2L/3L: ETUDES CHECKMATE 017/057



No. of patients at risk

Nivolumab	427	280	205	150	113	84	70	64	55	54	50	30	6	0
Docetaxel	427	264	145	84	57	45	34	26	19	12	9	4	0	0

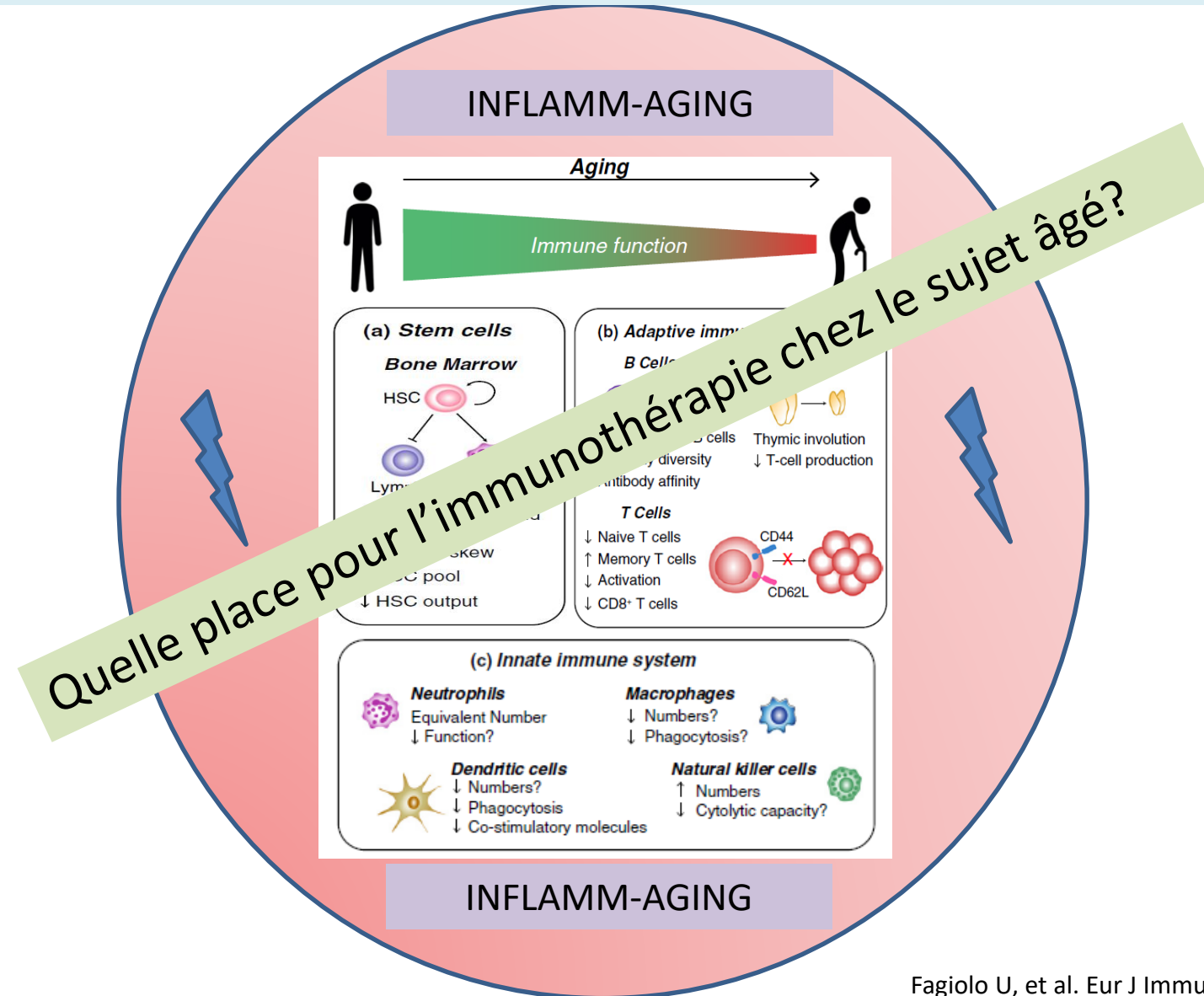
Si PDL1 $\geq$ 1%



Borghaei H et al, JCO 2020

IMMUNOSENESCENCE:

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



Etudes d'enregistrement anti PD1/PDL1 en 2L

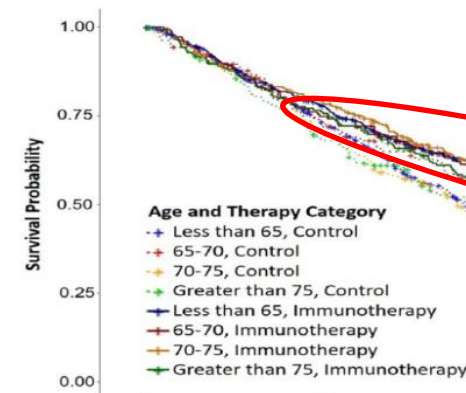
Analyse poolée par
catégorie d'âges

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

Marur S et al, *Semin Oncol* 2018

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

PD-1/PD-L1 blocking antibodies			
	N	Median (mo)	95% CI
<65 yr	921	14.5	(10.8, 14.2)
≥65 yr	659	14.2	(11.0, 15.3)
≥70 yr	300	14.1	(9.7, 15.0)
≥75 yr	211	14.7	(9.1, 20.4)



	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)

Effacité du nivolumab dans une cohorte « d'ATU » italienne
Patients porteurs d'un carcinome non-épidermoide 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)

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

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

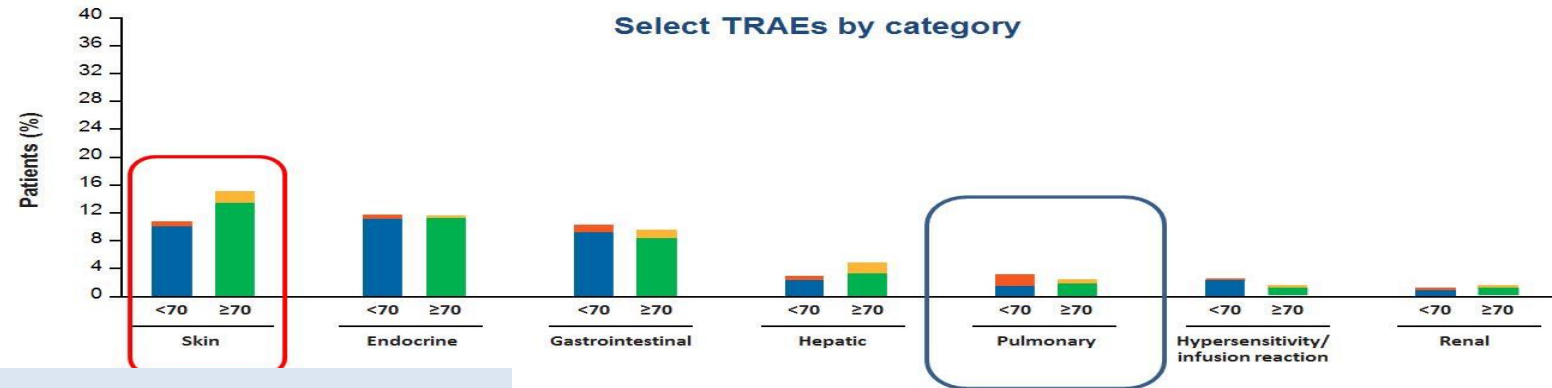
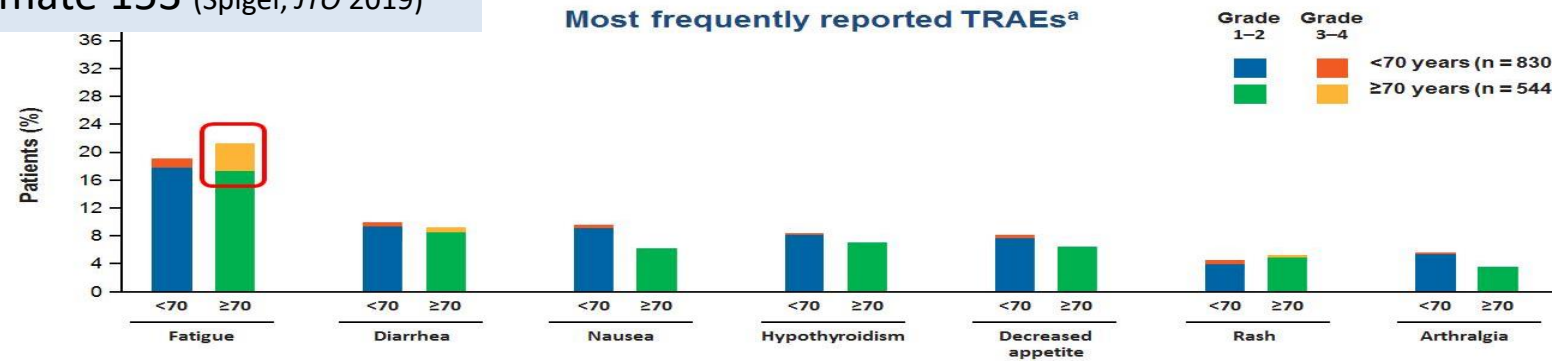
**EVENEMENTS INDESIRABLES SURVENUS SOUS NIVOLUMAB ADMINISTRE EN 2L ET
+ DANS DANS LE CADRE D'UNE « ATU » EN ITALIE**
Carcinomes non-épidermoïdes au stade avancé

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)



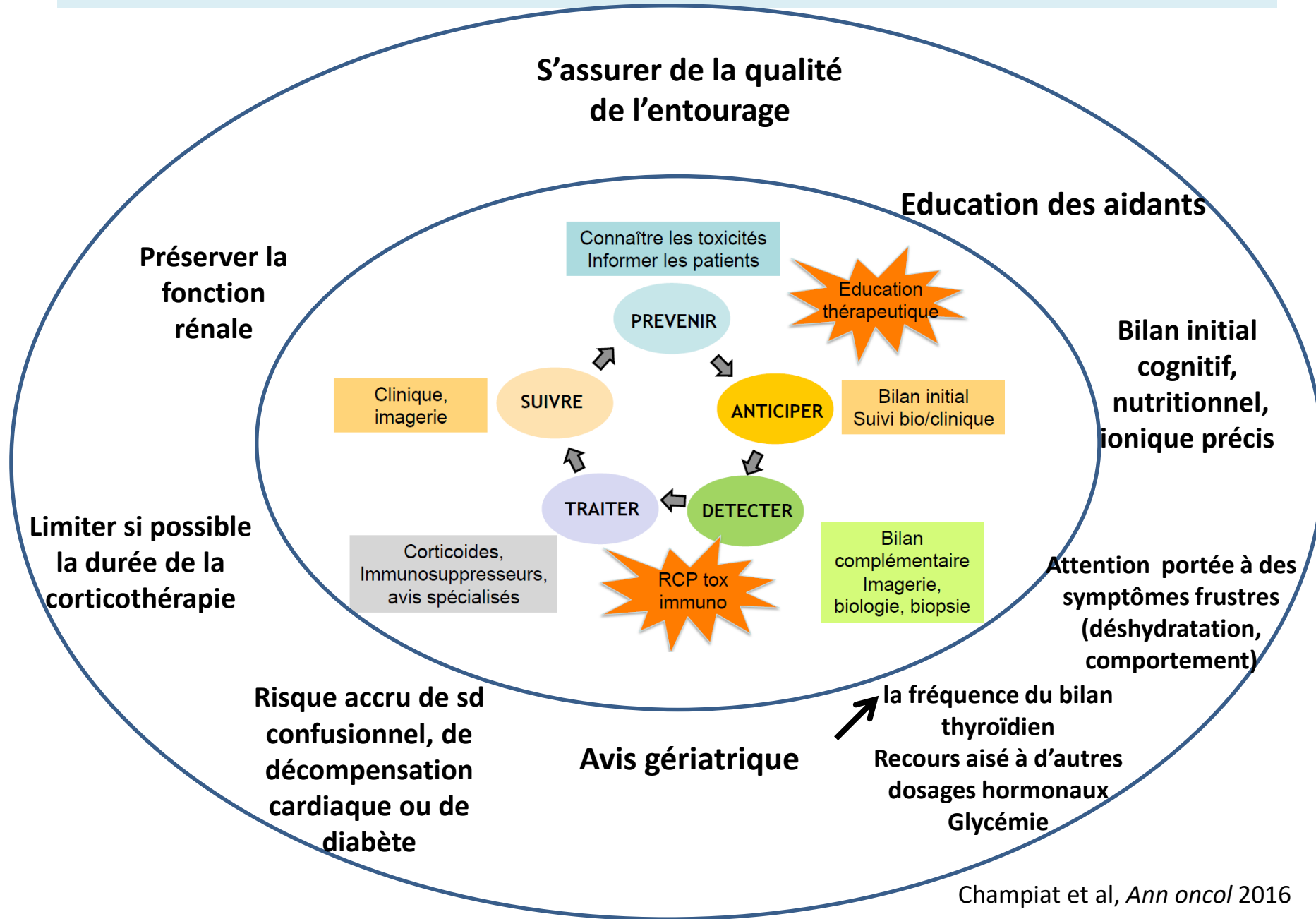
Cohorte italienne (Grossi, EJC 2019)

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

27

AE; n (%)	Overall, N = 1588		Treated beyond PD, N = 276		≥70 years, N = 522		≥75 years, N = 232	
GRADE	Any	3-4	Any	3-4	Any	3-4	Any	3-4
<i>Any treatment-related AEs</i>	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%)

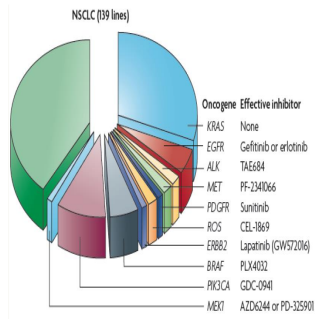
SUGGESTIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES IrAE CHEZ LA PA



Place des anti-PD1(L1) en 1L?

Avec driver
oncogénique

Sans driver oncogénique



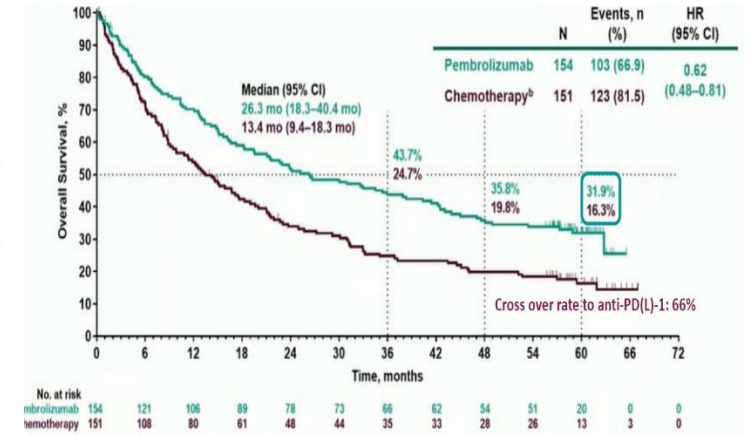
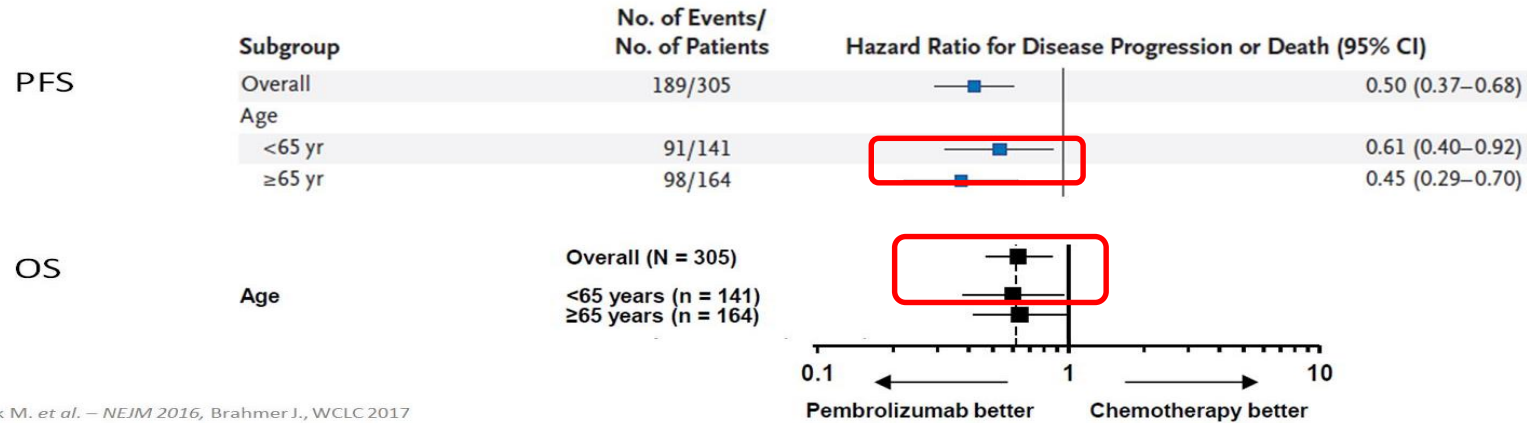
PDL1≥50%

Privilégier la thérapie
ciblée

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

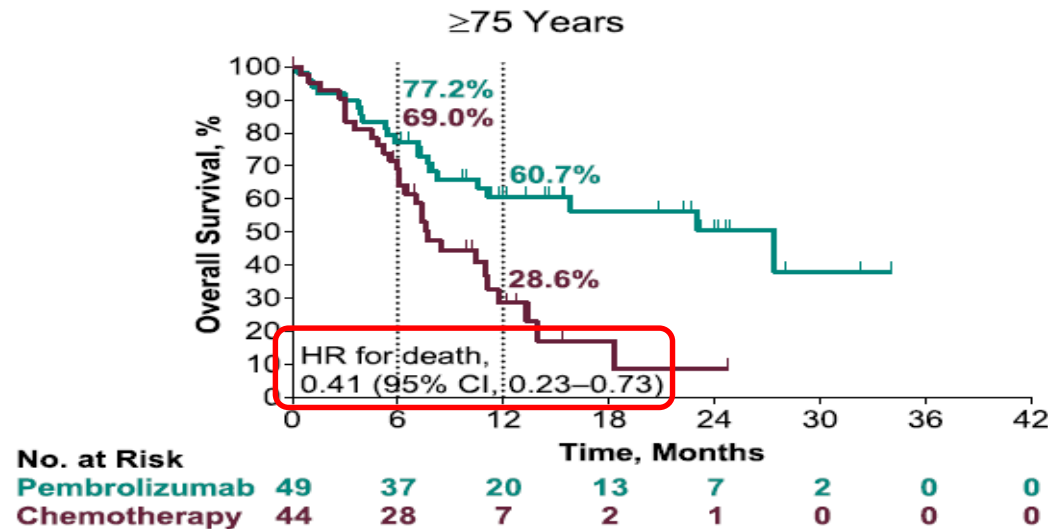
PS 0-1

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



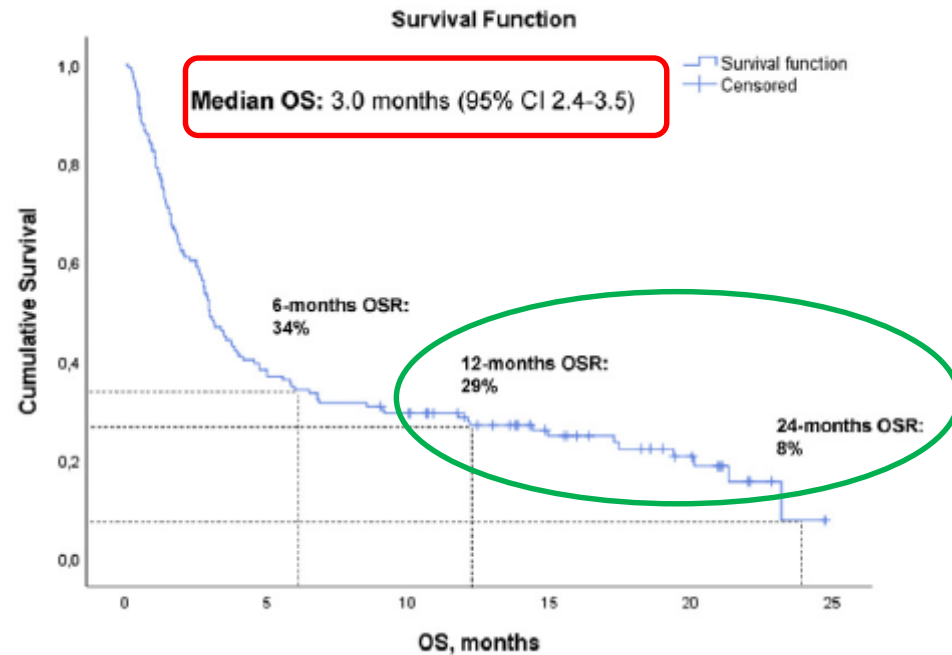
Nosaki K, et al. Lung Cancer 2019

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

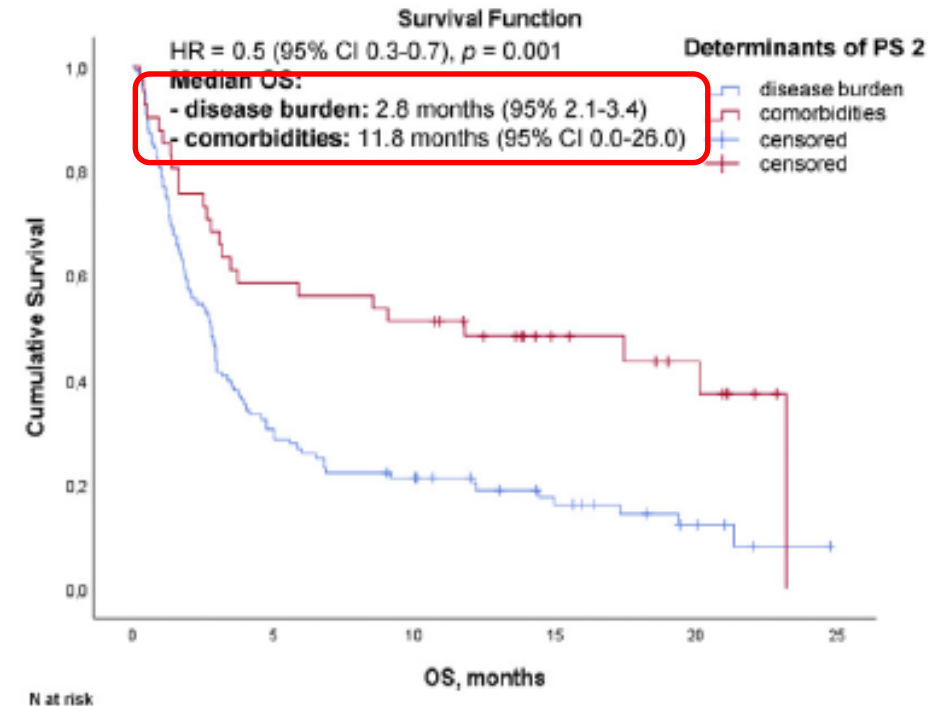
Quelle place pour les **sujets PS2**?

Patients' demographic and clinical-pathological characteristics.

Characteristics (total n = 153)	n (%)
Age median (range)	70 years (38–85)
Age	
<65/≥ 65 years	50 (33)/103 (67)
<70/≥ 70 years	79 (52)/74 (48)



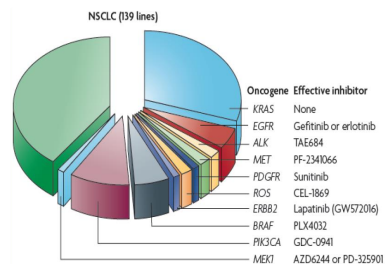
Median PFS: 2.4 months (95% CI 1.6-2.5)



Facchinetti F, *Lung Cancer* 2020

CBNPC stade IV ≥ 70 ans

Avec driver
oncogénique



Privilégier la thérapie
ciblée

Sans driver oncogénique

PDL1 $\geq 50\%$

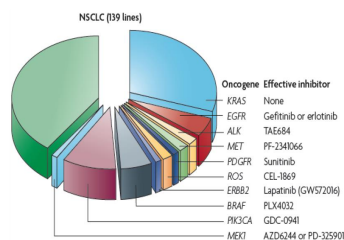
PS 0-1

PS 2

Pembrolizumab

CBNPC stade IV ≥70 ans

Avec driver oncogénique



Privilégier la thérapie ciblée

Pembrolizumab

Sans driver oncogénique

PDL1≥50%

PS 0-1

PS 2

PDL<50%

PS 0-1

PS 2

PS ≥3

G8 +/- Eval Gériatrique

Fit

Eligible à un doublet à base de carboplatine

Unfit

Non -éligible à un doublet à base de carboplatine

Soins de confort exclusif

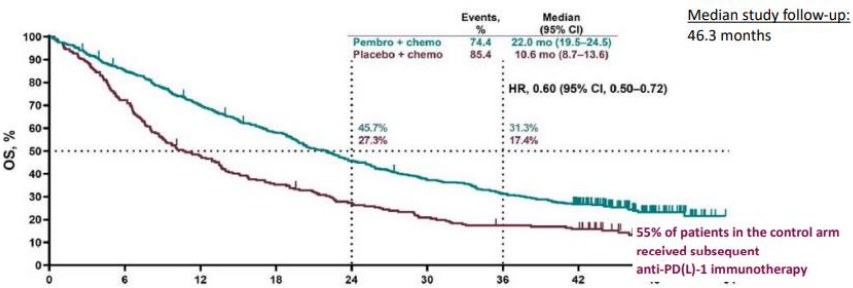
Carbo + X
+ Pembro?

Carbo + X
~~Béva~~

Mono-chimiothérapie

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 0.59-0.96	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)

Quelles toxicités sous l'association doublet à base de platine + anti-PD1?

Cancer Bronchique: étude 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

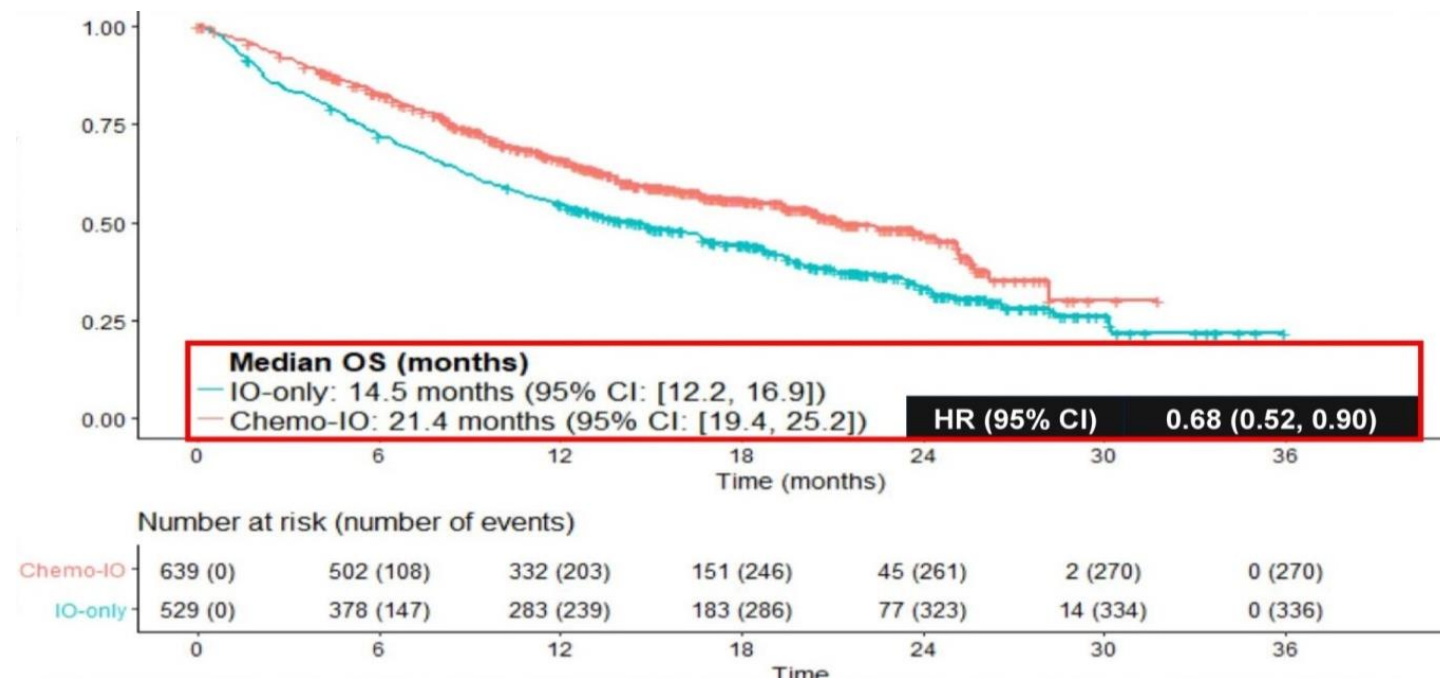
Subgroup	No. of Events/ No. of Patients	Hazard Ratio for Death (95% CI)
Overall	235/616	0.49 (0.38–0.64)
Age		
<65 yr	133/312	0.43 (0.31–0.61)
≥65 yr	102/304	0.64 (0.43–0.95)

Event	Pembrolizumab Combination (N = 405)		Placebo Combination (N = 202)	
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5 <i>number of patients (percent)</i>	Any Grade	Grade 3, 4, or 5
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)

Doublet CT + IO vs IO seul en 1L CBNPC PDL1 1%-49%: analyse poolée de la FDA

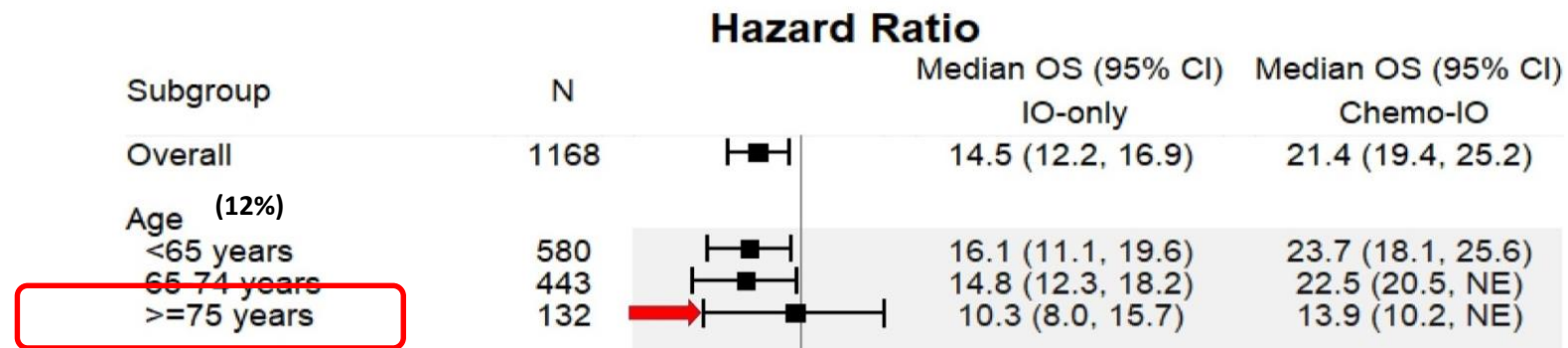
Survie Globale

PDL1 1%-49%



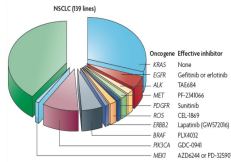
Analyse en sous groupe SG

PDL1 1%-49%



CBNPC stade IV ≥70 ans

Avec driver oncogénique



Sans driver oncogénique

PDL1≥50%

PDL<50%

PS 0-1

PS 2

PS 0-1

PS 2

PS ≥3

G8 +/- Eval Gériatrique

Privilégier la
thérapie ciblée

Pembrolizumab

Fit

Eligible à un doublet à base de
carboplatine

Unfit

Non -éligible à un doublet à
base de carboplatine

**Soins de confort
exclusifs**

Ultra – fit
PDL1≥1%??

Carbo + X
+ Pembro

Carbo + X

Mono-chimiothérapie

Epidermoïde
Carbo + Pacli + Pembro

Non- épidermoïde
Carbo + Pem + Pembro

Anti-PD1-PDL1

Maintenance Pembro

Maintenance Pembro +Pem?

CONCLUSION

Stades III: un traitement combiné (CT, RTE) est à privilégier à un ttt palliatif exclusif chez des patients sélectionnés.

Privilégier une stratégie séquentielle.

Le durvalumab est envisageable chez des patients PDL1 $\geq$ 1%, sélectionnés

Stade IV: En cas de driver oncogénique, une thérapie ciblée est à privilégier

En l'absence de driver, si PDL1 $\geq$ 50%, un anti PD1/PDL1 peut être utilisé en monothérapie si PS 0-1 (voire certains PS2)

Une association doublet de chimiothérapie à base de carboplatine + anti-PD1 est envisageable chez des patients PS 0-1, indépendants et peu comorbides. Pas chez les PS2

Une information précise, compréhensible, objective du patient et de son entourage doit être systématiquement donnée afin que le patient participe à la décision thérapeutique de façon éclairée et conforme à ses choix de vie.