

Pazienti anziani negli studi oncologici

La presenza della popolazione anziana (età >70 anni) negli studi clinici oncologici è sempre stata molto contenuta. È stato calcolato che sopra i 65 anni soltanto il 30% dei pazienti è presente negli studi clinici (slide 1), mettendo in evidenza che questi sono tutti pazienti selezionati.

Quando ci si trova di fronte un paziente anziano solitamente significa aver a che fare, oltre che con la patologia oncologica, anche con le diverse comorbidity che lo accompagnano. Viene infatti segnalato in letteratura che circa il 20% dei pazienti oltre i 70 anni manifesta più di 5 comorbidity (slide 2). Quindi ci troviamo di fronte ad una popolazione molto eterogenea (slide 3), che richiede appropriate valutazioni per non rischiare di sovra o sotto trattare le diverse patologie, sia quelle primitive sia quelle di accompagnamento.

Slide 1

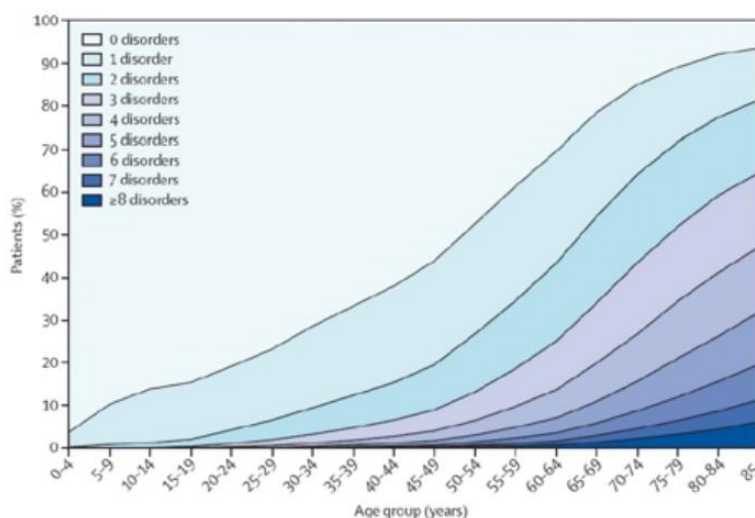
Older adult are under represented in cancer registration trials

Only 30% of patients are over 65 years old

Older adults are not the mirror of what we usually see in clinical practice

Slide 2 - COMORBIDITÀ

Barnett et al. Lancet 2012



ETA' CRONOLOGICA 80 anni



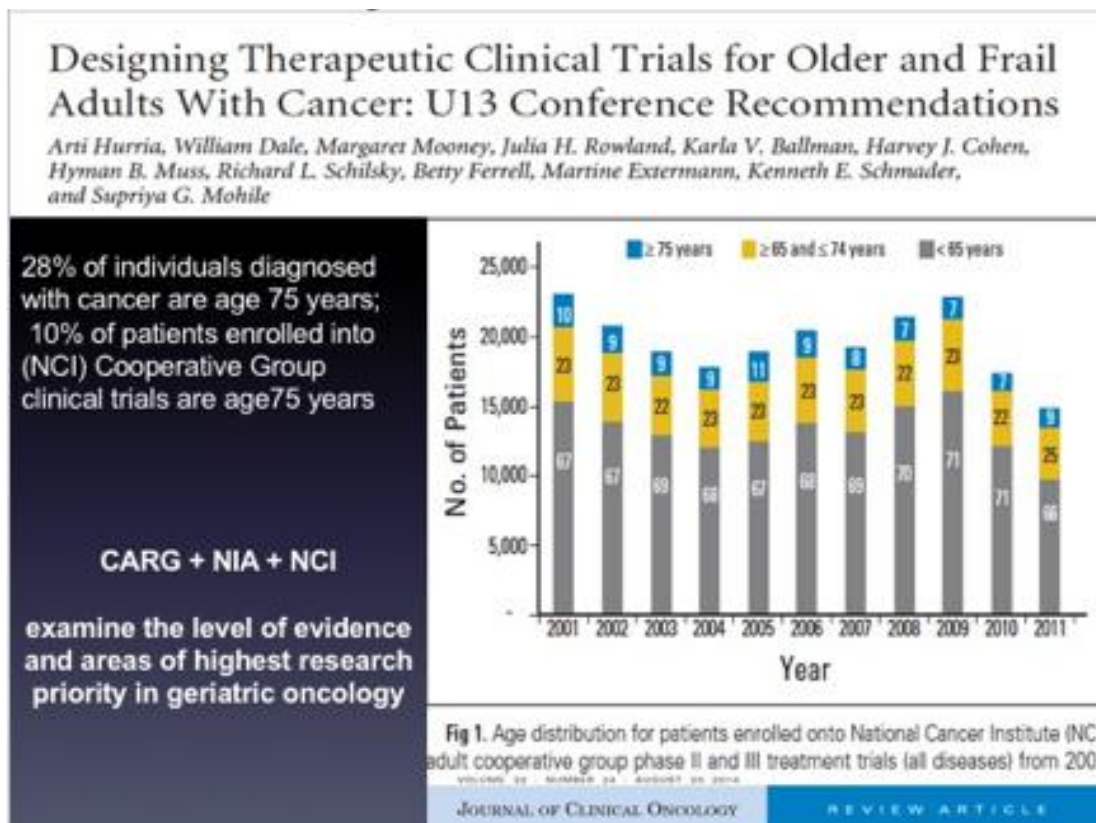
Slide 3

...MA NON UGUALE FUNZIONALITA' !!

Pazienti anziani negli studi oncologici

Una recente review (slide 4) ha riportato la conferenza fra NCI (National Cancer Institute), CARG (Cancer Aging Research Group) e NIA (National Institute of Aging) effettuata con lo scopo di valutare il livello di evidenze e le aree di più alto interesse in oncologia geriatrica. A fronte del 28% di pazienti oncologici con età maggiore di 75 anni, soltanto il 10% di questi veniva arruolato negli studi clinici. Altri punti importanti che venivano evidenziati come necessari erano la partecipazione agli studi clinici randomizzati, allargati a tutte le età, suddividendole poi per sottogruppi all'atto della valutazione. Anche gli studi ad un braccio solo sono risultati positivi in questa popolazione, in quanto permettevano di valutare la situazione funzionale rapportata con la qualità di vita. La parte più interessante riguardò tuttavia il concetto di extended trial (slide 5). Questo era rivolto agli studi di fase 3. Infatti questi quando terminavano l'arruolamento dei pazienti e dopo effettuazione dell'analisi dei dati, una volta evidenziato il braccio terapeutico che dimostrava superiorità rispetto agli altri studi, veniva poi valutato se il tasso di arruolamento dei pazienti anziani era adeguato. Se così non era, veniva riaperto l'arruolamento a favore dei pazienti anziani, così da innalzare la percentuale di rappresentanza di questa popolazione.

Slide 4



Slide 5

Randomized trials

- the study should specifically focus on older adults
- the second approach is to accrue patients of all ages but purposefully stratify enrollment into age groups

Single arm trial

- novel end points such as the impact of therapy on function and quality of life can be assessed

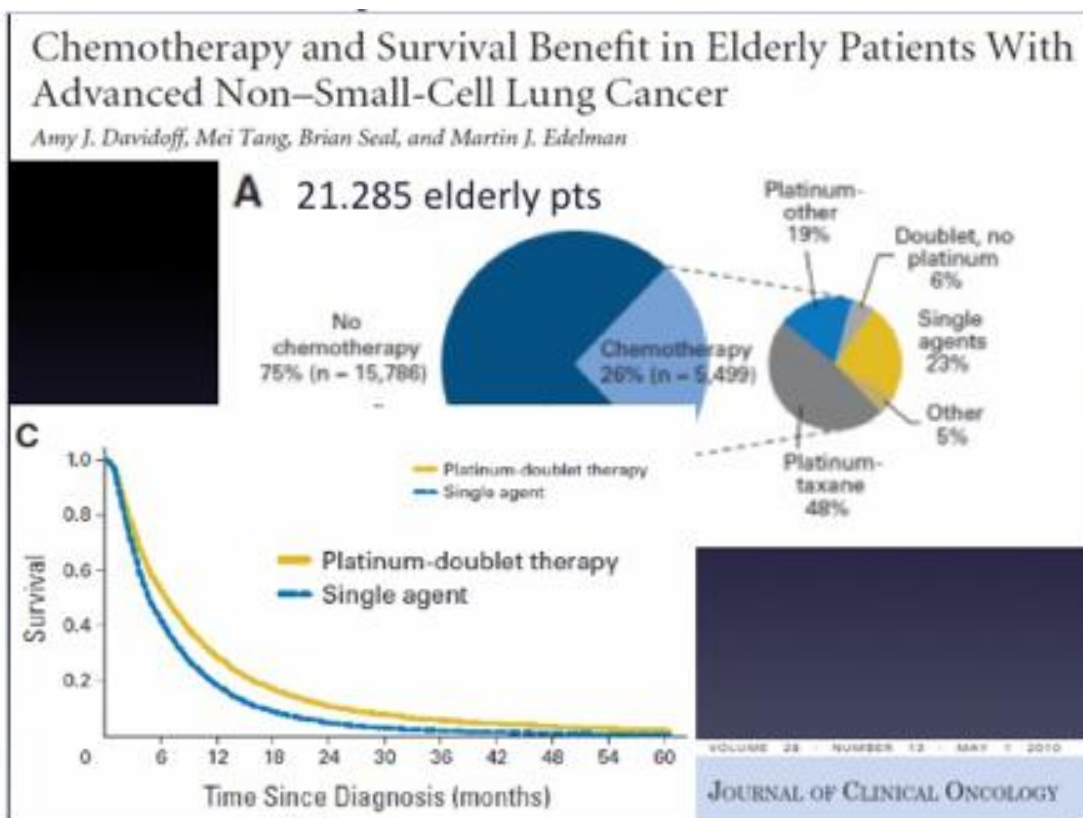
Extended trials

- the superior arm in phase III design is reopened to accrue an adequate number of older adults

Pazienti anziani negli studi oncologici

Ad esempio, in un'altra analisi retrospettiva sul tumore polmonare coinvolgente circa 21 mila pazienti anziani (slide 6), si evidenziò come il 26% dei pazienti fosse stato trattato con chemioterapia e questa comprendeva sia doppiette con platino+taxani (48%), sia monochemioterapia (23%) e altre forme di combinazioni. L'osservazione della curva di sopravvivenza sembrò evidenziare un vantaggio a carico delle doppiette contenenti platino. Questo però non deve trarre in inganno, in quanto non sono dati retrospettivi e non controllati e i pazienti erano molto selezionati. Inoltre i pazienti che avevano ricevuto la doppietta platino+taxani erano pazienti anziani veramente fit.

Slide 6



Pazienti anziani negli studi oncologici

Guardando poi la fascia di età ultra ottantenne (slide 7) ci troviamo in maggiore difficoltà; infatti sono pochissimi i dati di questa popolazione perché non sono mai stati studiati se non per sottogruppo e in modo retrospettivo e, nonostante le favorevoli conclusioni in termini di intervallo libero, da malattia e sopravvivenza, non dobbiamo dimenticare che sono pazienti molto selezionati e che non rispecchiano la popolazione generale di questa età che ogni giorno troviamo nei nostri ambulatori e, quindi, il beneficio che ne consegue con la chemioterapia (slide 8) non diventa un dato trasportabile nella pratica clinica quotidiana. Un altro esempio riguarda gli studi effettuati di terapia adiuvante (slide 9) in cui la popolazione 65-69 anni raggiunge soltanto il 20% negli studi, a significare che pazienti più anziani sono ulteriormente sotto rappresentati (circa 10%). Da qui la non indicazione a trattare pazienti con più di 75 anni con terapia adiuvante. Negli studi di ultima generazione (slide 10) con farmaci biologici e immunoterapia, ancora una volta si vede come gli anziani siano sotto rappresentati. Si arriva infatti al 30% fino ai 70 anni per crollare sotto il 10-15% nelle età superiori.

Questi esempi ci fanno capire come sia poco attendibile una raccomandazione forte per queste terapie e come sia fondamentale produrre trial dedicati.

Slide 7

Lung Cancer in Octogenarians

Elizabeth M. Blanchard, MD, Konstantinos Arnaoutakis, MD,† and Paul J. Hesketh, MD‡*

TABLE 3. Studies of Patients Older than 80 yr with Advanced NSCLC Treated with Chemotherapy

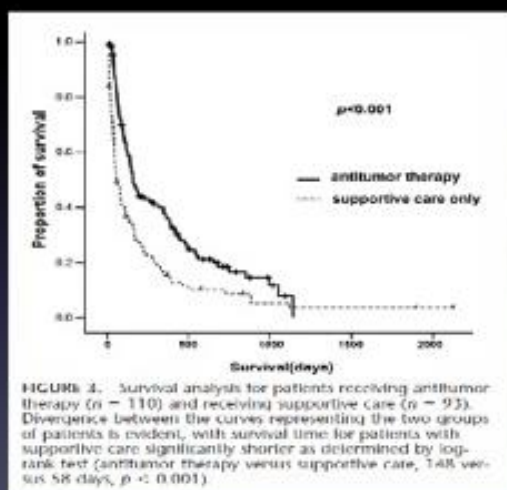
Trial	Study Type	No. of Patients	Treatment	Outcomes	Toxicity
Altundag et al. ²⁶	Retrospective	66	Multiple different first-line regimens, 43% platinum doublets	PFS and OS were similar in patients older than 80 yr compared with patients younger than 80 yr	No difference in hematologic or nonhematologic toxicity
Chen et al. ²⁸	Prospective, single arm	20	Vinorelbine plus gemcitabine	Time to progression of 5.5 mo, median survival of 10 mo, and percent surviving at 1 yr of 37.5%	Grade 3/4 toxicities included neutropenia (40%), febrile neutropenia (10%), and thrombocytopenia (15%)
Hesketh et al. ²¹	Subgroup analysis	49	Vinorelbine/docetaxel	Overall survival in patients with a PS of 0-1 was 11 and 7 mo in patients younger than 80 yr and older than or equal to 80 yr, respectively	Similar rates of grade 3/4 hematologic toxicity in patients older and younger than 80 yr

PFS, progression-free survival; OS, overall survival; NSCLC, non-small cell lung cancer; PS, performance status.

Journal of Thoracic Oncology • Volume 5, Number 6, June 2010

Slide 8

Octogenarians with Advanced Non-small Cell Lung Cancer *Treatment Modalities, Survival, and Prognostic Factors*



KY Chen et al, JTO 2010

Slide 9

Positive trials of adjuvant chemotherapy

TRIAL	ANITA	IALT	BRACE	CALGB	
Patients	840	1000	4584	344	
Age >65-69	170 (20%)	200 (20%)	84 (17%)	901 (20%)	NA
Stage		I-III	IB-II	I-III A	IB
PS	0-2	0-2	0,1	NA	0-1
OS increase by (%)	8.6	4.1	15	5.4	None

NO GERIATRIC ASSESSMENT WAS PERFORMED FOR ELDERLY PATIENTS!!

Adapted from Clin Geriatr Med 32 (2016) 81-95

Slide 10
 le favorev


NSCLC WT II LINE: PHASE III STUDIES

Study	Design	N	Elderly	RR	Δ PFS/OS	HR os
Lume lung 1	N-DTX vs DTX	1307	≥ 65 30%	4.7 vs 3.6%	2.7 /2.3 mo (adeno)	0.75
Revel	R-DTX vs DTX	1253	≥ 65 38%	23 vs 14%	1.5/1.4 mo	0.76
Checkmate 0.17	Nivo vs DTX	272	≥65 <75 33% ≥75 8%	20 vs 9%	0.7/2.8 mo	0.59
Checkmate 0.57	Nivo vs DTX	582	≥75 7%	19 vs 12%	-1.9 /2.8 mo	0.73

Pazienti anziani negli studi oncologici

All'ASCO (American Association of Clinical Oncology) meeting 2016, sono stati prodotti dati relativi all'uso del nivolumab nel tumore polmonare, renale e melanoma, divisi per età (slide 11) e si vede come migliore sia la rappresentanza degli ultra settantenni ma ancora relativa quella degli ultraottantenni. La popolazione è stata poi divisa fra minori o maggiori di 65 anni e sono state valutate le tossicità, con evidenza di non differenza fra le due popolazioni. Questo dato tuttavia è ancora debole per raccomandare a tutte le età questo farmaco (slide 12). Anche all'ESMO (European Society of Medical Oncology) meeting 2016, (slide 13) sono stati presentati i dati relativi all'uso del nivolumab nel tumore squamoso del polmone, che ha evidenziato la partecipazione del 19% della popolazione (slide 14) con età maggiore di 75 anni, ottenendo risultati di sopravvivenza (slide 15 e 16) e tossicità (slide 17) simili alla popolazione più giovane. Questo studio meglio rappresenta la popolazione anziana ma è ancora, per la fascia oltre i 75 anni, necessario aumentare il numero di partecipanti per confermare i suddetti risultati.

Slide 11



Patients ≥ 65: A Closer Look

Clinical Trial Indication	Patients ≥ 65	65-69	70-74	75-79	80+
CA209057 Non-squamous NSCLC	105	56	29	15	5
CA209017 Squamous cell NSCLC	55	34	10	9	2
CA209066 Advanced melanoma	102	45	30	18	9
CA209025 Renal cell carcinoma	152	67	51	23	11
	414	202	120	65	27

Slide 12

Adverse Events: Severity

	Age < 65 yrs N=616 (%) [95% CI]	Age ≥ 65 yrs N=414 (%) [95% CI]
Grade 1-2 Adverse Events	39 [35-43]	35 [30-39]
Grade 3- 4 Adverse Events	44 [39-47]	45 [40-49]
Grade 5 Adverse Events	15 [12-17]	15 [14-21]

Slide 13

Efficacy and Safety of Nivolumab in Elderly Patients With Advanced Squamous NSCLC Participating in the Expanded Access Program in Italy

Francesco Grossi,¹ Lucio Crinò,² Andrea Misino,³ Paolo Bidoli,⁴ Angelo Delmonte,⁵
 Francesco Gelsomino,⁶ Claudia Proto,⁷ Maria Laura Mancini,⁸ Lorenza Landi,⁹ Daniele Turci,¹⁰ Silvia
 Quadrini,¹¹ Paola Antonelli,¹² Paolo Marchetti,¹³ Luca Toschi,¹⁴ Sabrina Giusti,¹⁵
 Francesco Di Costanzo,¹⁶ Francesca Rastelli,¹⁷ Paolo Sandri,¹⁸ Vieri Scotti,¹⁶ Filippo de Marinis¹⁹

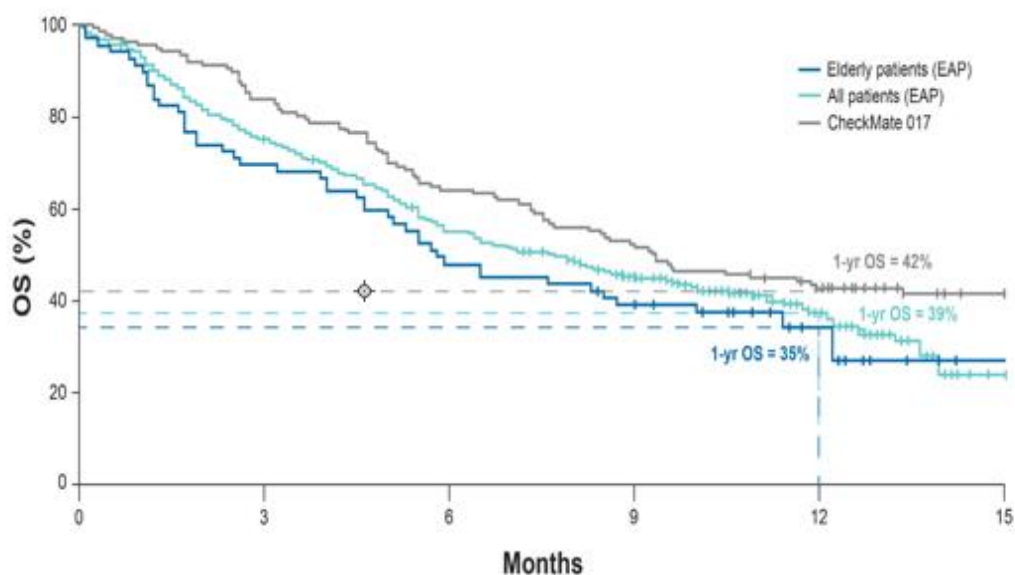
¹ACU San Martino, Genova, Italy; ²Azienda Ospedaliera di Perugia, Perugia, Italy; ³Istituto Tumori Giovanni Paolo II, Bari, Italy; ⁴Ospedale San Gerardo, Monza, Italy; ⁵Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, Meldola, Italy; ⁶Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna, Italy; ⁷Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy; ⁸Policlinico Umberto I, Roma, Italy; ⁹Presidio Ospedaliero di Livorno, Livorno, Italy; ¹⁰AUSL della Romagna Presidi Ospedalieri di Ravenna, Lugo, Faenza, Italy; ¹¹ASL Frosinone Presidio Ospedaliero SS Trinità, Sora, Frosinone, Italy; ¹²Presidio Ospedaliero di Busto Arsizio, Milano, Italy; ¹³Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma, Italy; ¹⁴Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano, Italy; ¹⁵Ospedale S. Donato, Anzico, Italy; ¹⁶Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore Careggi, Firenze, Italy; ¹⁷ASUR Marche, Area Vasta 4 Fermo, Italy; ¹⁸A.O. Santa Maria degli Angeli, Portofino, Italy; ¹⁹Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italy

Slide 14 - RESULTS

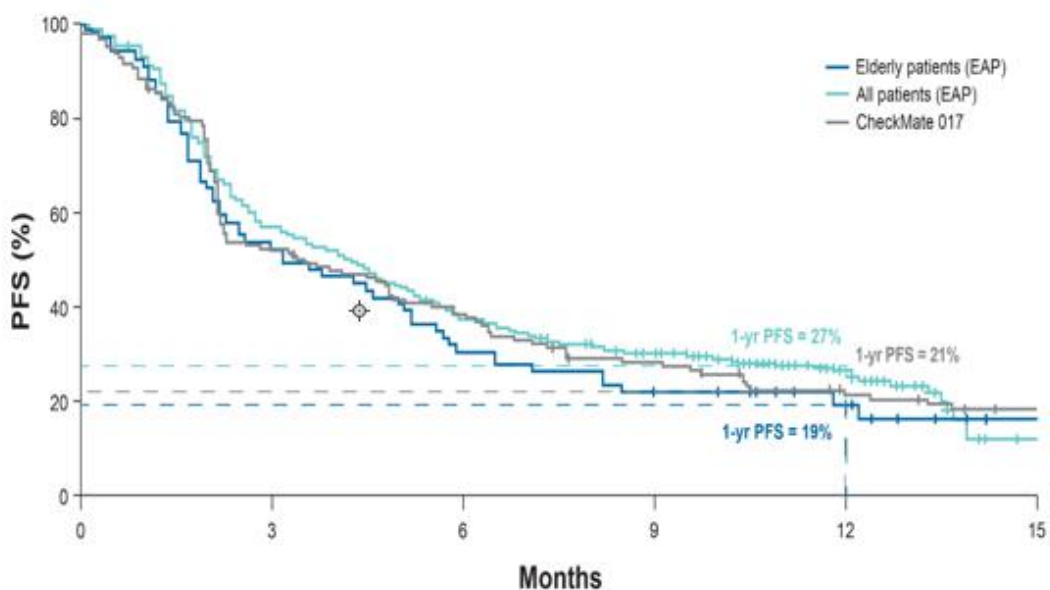
Patients

- 371 patients participated in the EAP at 96 centers in Italy and received ≥ 1 dose of nivolumab
- 70 (19%) patients were aged ≥ 75 years

Slide 15 - KAPLAN-MEIER ESTIMATES OF OS



Slide 16 - KAPLAN-MEIER



Slide 17 - SAFETY

- Treatment-related **grade 3-4** AEs were reported in *3% of elderly* patients and *6% of all* patients
- The most frequent treatment-related grade 3-4 AEs were the following:
 - Increased transaminases and pain (1% each) in elderly patients
 - Diarrhea, increased transaminases and rash (1% each) in all patients

Pazienti anziani negli studi oncologici

Quest'anno è stato pubblicato lo studio relativo alla partecipazione degli anziani (slide 18) negli studi clinici, stratificando la raccolta dati in due fasce temporali: 2001-2004 e 2011-2014. Il perché della prima fascia è relativo alla nascita della Società Internazionale di Onco Geriatria, soggetto fondamentale con il ruolo di possibile stimolatore all'inserimento di più pazienti anziani negli studi clinici. Da questo è emerso che gli studi di fase 2 (slide 19) sono almeno raddoppiati fra i due periodi ed erano soprattutto di chemioterapia (60%) e soltanto il 13% di target therapy. La numerosità dei trial di fase 3 è invece rimasta uguale intorno al 5%, mentre sono aumentate le analisi per sottogruppi (42 vs 14%: $P < 0,001$) e soprattutto furono più frequenti nel secondo periodo (34 vs 23%: $P = 0,02$). Importante infine aver innalzato nel 14% dei trial l'età a 70 anni e oltre, soprattutto nella seconda fascia temporale.

Slide 18

Inclusion of elderly patients in oncology clinical trials

O. Le Saux^{1,2*}, C. Falandry^{3,4}, H. K. Gan^{5,6,7}, B. You^{1,2}, G. Freyer^{1,2} & J. Péron^{1,8,9}

In 1993, the National Institutes of Health Act recommended inclusion of minorities, such as older patients

Reports were included if they were published in English between
January 2001 and 31 December 2004
January 2011 and 31 December 2014

Phase II trial characteristics	Year 2001-2004 (n=49)	Year 2011-2014 (n=120)	P-value
Source of trial funding			
No industry funding	4 (8.2%)	6 (5.0%)	0.480
Funded by industry	45 (91.8%)	114 (95.0%)	
Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Number of trial sites			
<10	36 (73.5%)	108 (90.0%)	0.001
10-20	7 (14.3%)	27 (22.5%)	
>20	3 (6.0%)	7 (5.8%)	
Design			
New molecular	12 (24.5%)	40 (33.3%)	0.271
Randomized vs comparative	1 (2.0%)	2 (1.7%)	
Randomized and comparative	11 (22.5%)	38 (31.7%)	
Number of enrolled patients			
Median (inter-quartile range)	40 (25-60)	50 (31-90)	0.011

Percentage may not always total 100% due to rounding error.

Phase III trial characteristics	Year 2001-2004 (n=49)	Year 2011-2014 (n=120)	P-value
Phase of trial			
Phase I	10 (20.4%)	10 (8.3%)	0.001
Phase II	39 (79.6%)	110 (91.7%)	
Phase III	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase IV	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase V	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase VI	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase VII	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase VIII	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase IX	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase X	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XI	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XII	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XIII	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XIV	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XV	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XVI	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XVII	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XVIII	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XIX	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XX	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XXI	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XXII	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XXIII	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XXIV	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XXV	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XXVI	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XXVII	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XXVIII	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XXIX	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XXX	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XXXI	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XXXII	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XXXIII	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XXXIV	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XXXV	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XXXVI	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XXXVII	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XXXVIII	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XXXIX	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XL	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XLI	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XLII	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XLIII	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XLIV	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XLV	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XLVI	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XLVII	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XLVIII	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase XLIX	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Phase L	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

Annals of Oncology 27: 1799-1804, 2016

Slide 19

Phase II trials

- The number of published phase II trials dedicated to elderly patients almost doubled between the two time periods
- Cytotoxic chemotherapies were the most frequent treatment type evaluated (60%) followed by molecular targeted therapies (31%)

Phase III trials

- The proportion of trials dedicated to elderly patients did not increase between the two time periods (5% versus 5%)
- The proportion of reports including a subgroup analysis of the elderly patients tripled (42% versus 14%, $P < 0.001$)
- Pre-planned subgroup analyses were more frequent in the second time period (34.9% versus 23.8%, $P = 0.02$)
- The use of threshold >70 years old in dedicated phase III clinical trials was used in 14% of phase III clinical trials published in the second time period, whereas it was never used in the first time period

Annals of Oncology 27:1799-1804, 2016

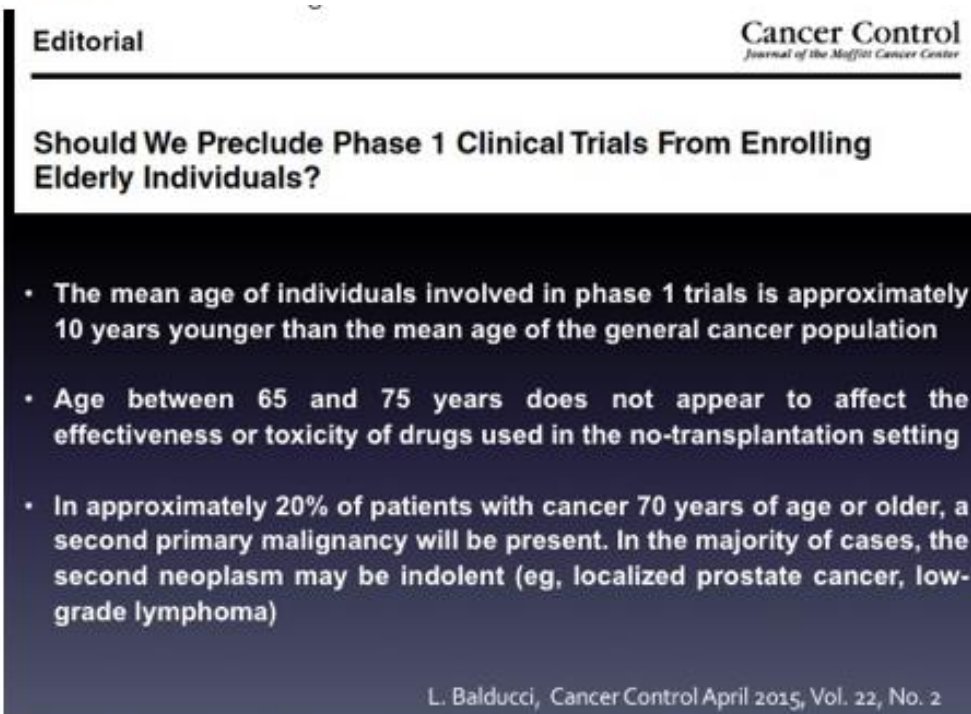
Pazienti anziani negli studi oncologici

Significativo un editoriale di Balducci (slide 20) relativo alla partecipazione degli anziani negli studi di fase 1, in cui evidenziava come generalmente la popolazione degli studi fase 1 era almeno 10 anni più giovane della media della popolazione oncologica generale e i pazienti anziani che potevano entrare in questi studi, essendo stati precedentemente già trattati, erano pazienti più selezionati. Un altro aspetto segnalato era che circa il 20% dei pazienti con più di 70 anni presentava un secondo tumore, spessissimo in fase iniziale, che poteva impattare in modo più o meno favorevole sulla sopravvivenza.

E per i pazienti fragili, come ci dobbiamo comportare? (slide 21)

Lo studio di un gruppo olandese ha messo in evidenza come la necessità e l'importanza di identificare pazienti fragili/vulnerabili richieda studi mirati ma soprattutto un team di persone estremamente motivate e sostenute, in quanto esistono numerose difficoltà di conduzione di questi studi.

Slide 20



Editorial **Cancer Control**
Journal of the Moffitt Cancer Center

Should We Preclude Phase 1 Clinical Trials From Enrolling Elderly Individuals?

- The mean age of individuals involved in phase 1 trials is approximately 10 years younger than the mean age of the general cancer population
- Age between 65 and 75 years does not appear to affect the effectiveness or toxicity of drugs used in the no-transplantation setting
- In approximately 20% of patients with cancer 70 years of age or older, a second primary malignancy will be present. In the majority of cases, the second neoplasm may be indolent (eg, localized prostate cancer, low-grade lymphoma)

L. Balducci, Cancer Control April 2015, Vol. 22, No. 2

Slide 21



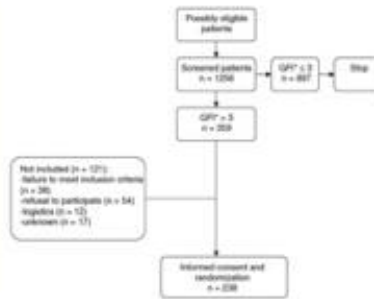
**Inclusion of frail elderly patients in clinical trials:
Solutions to the problems[☆]**

Patients over 65 years of age undergoing surgery for a solid tumor were assessed with the Groningen Frailty Indicator (GFI)

10–20% of eligible patients were not screened

extra time and financial resources are needed

Members of the research team should have an affinity with the elderly population



In conclusione

Servono **studi dedicati** ad una popolazione in continua crescita, per poter arrivare a produrre delle evidenze da trasferire nella pratica clinica. Il disegno dei futuri studi clinici dovrà produrre **modalità di inserimento della popolazione anziana** e su questa prevedere apposite **sottovalutazioni per gruppi di età**.

BIBLIOGRAFIA:

- Barnett et al., Lancet 2012
- Hurria A et al., JCO vol 32, n 24, agosto 20, 2014
- Elisabeth M et al., Journal of Thoracic, vol 5, 2010
- KY Chen et al, JTO 2010
- Adapted from Clin Geriatr Med 32 (2016) 81-95
- O. Le Saux et al., Annals of Oncology 27: 1799–1804, 2016
- Grossi F et al., Efficacy and Safety of Nivolumab in Elderly - ESMO 2016
- Balducci L, Cancer Control April 2015, Vol. 22, No. 2