Exemple de l'immunothérapie dans le mélanome chez le sujet âgé

Jeudi 21 mars 2019

Niort – Domaine du Griffier

Dr Sophie Calès

Assistante en dermatologie

Service du Dr Hainaut

CHU de Poitiers

Epidémiologie du mélanome chez les sujets âgés

- Au cours des 20 dernières années, l'incidence du mélanome a augmenté en France et dans la plupart des pays développés (1,2)
- Bien que ces données tendent à se stabiliser depuis quelques années dans la population jeune, l'incidence du mélanome chez le sujet âgé quant à elle est toujours en croissance
- Aux USA et au Danemark, la plus forte augmentation d'incidence du mélanome a concerné les sujets âgés (3,4)
- En France, incidence du mélanome chez les sujets >75 ans = 2500 nouveaux cas par an (25,6% des mélanomes diagnostiqués) (5)

(1) Epidemiology of cutaneous melanoma : Descriptive data in France and europe. Grange et al. *Ann Derm Ven* 2005
(2)Melanoma Thickness and Survival trends in United States, 1989-2009. Shaikh. *J Nat Cancer Inst.* 2016
(3) Screening, early detection, education ans trends for melanoma : Current status (2007-2013)Mayer et al. *JAAD* 2014
(4) Trends in melanoma in the elderly in Denmark, 1980-2012 Hoejberg et al. *Acta Oncoligica* 2016
(5) Les cancers en France en 2013. Ouvrage étudié par INCa

Epidémiologie du mélanome chez les sujets âgés

- Pronostic plus sombre chez le sujet âgé plurifactoriel (6)
  - Caractéristiques du mélanome (épaisseur plus élevée, ulcération et mitoses plus fréquentes)
  - Retard au diagnostic : détérioration vision, difficulté à se déshabiller et multiples KS rendant identification du mélanome plus difficile
  - Facteurs sociodémographiques : isolement géographique, dépendance, milieu rural
  - Prise en charge : délai du traitement chirurgical plus long, marges moins respectées, ganglion sentinelle moins souvent réalisé

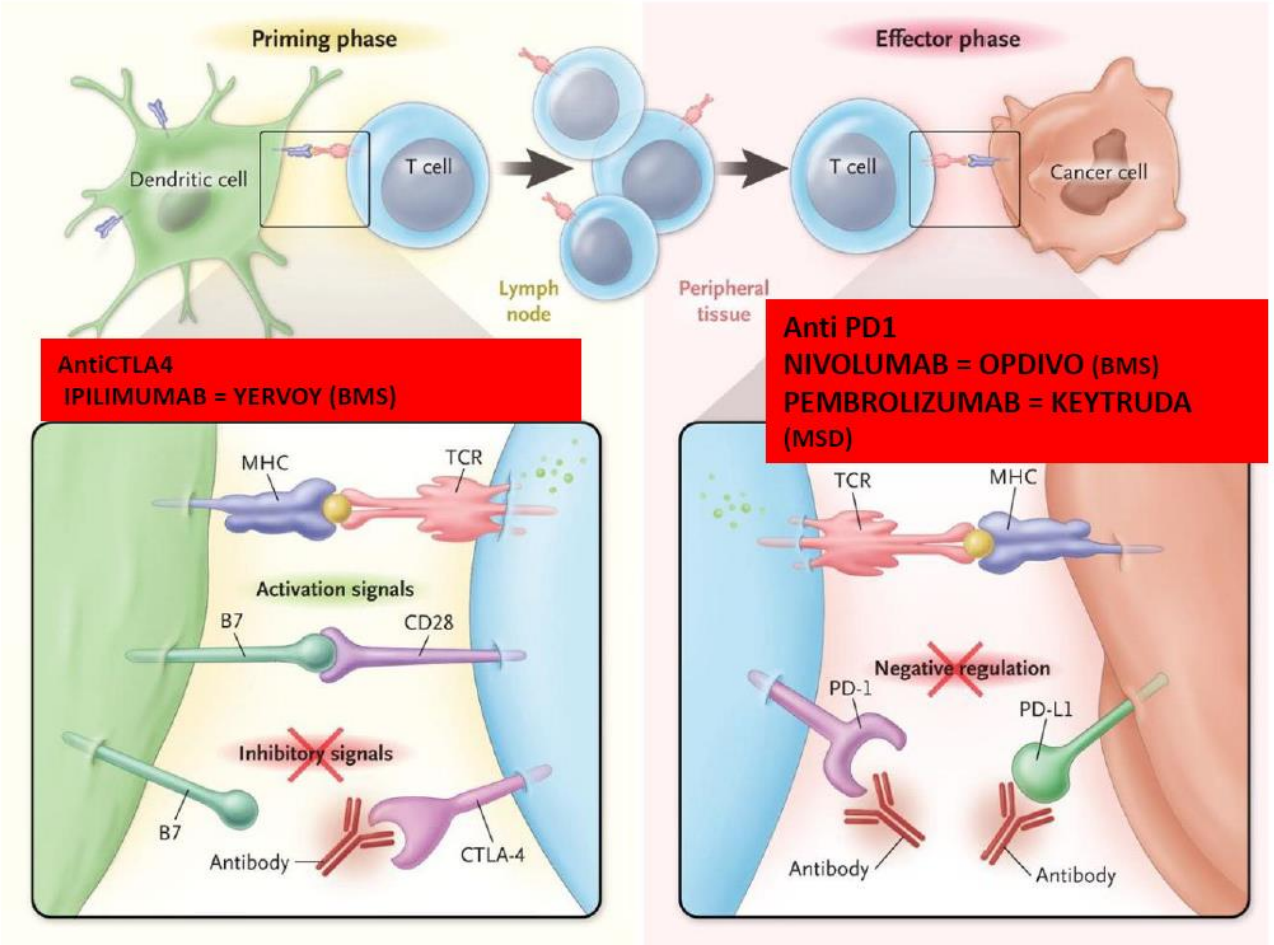
(6) Distinctive features of melanoma and its management in elderly patients: a population-based study in France. Ciocan et al. *JAMA Dermatol* 2013
(7) Cutaneous melanoma in the elderly. Testori et al. *Melanoma Research* 2009

Relations étroites du mélanome et du système immunitaire

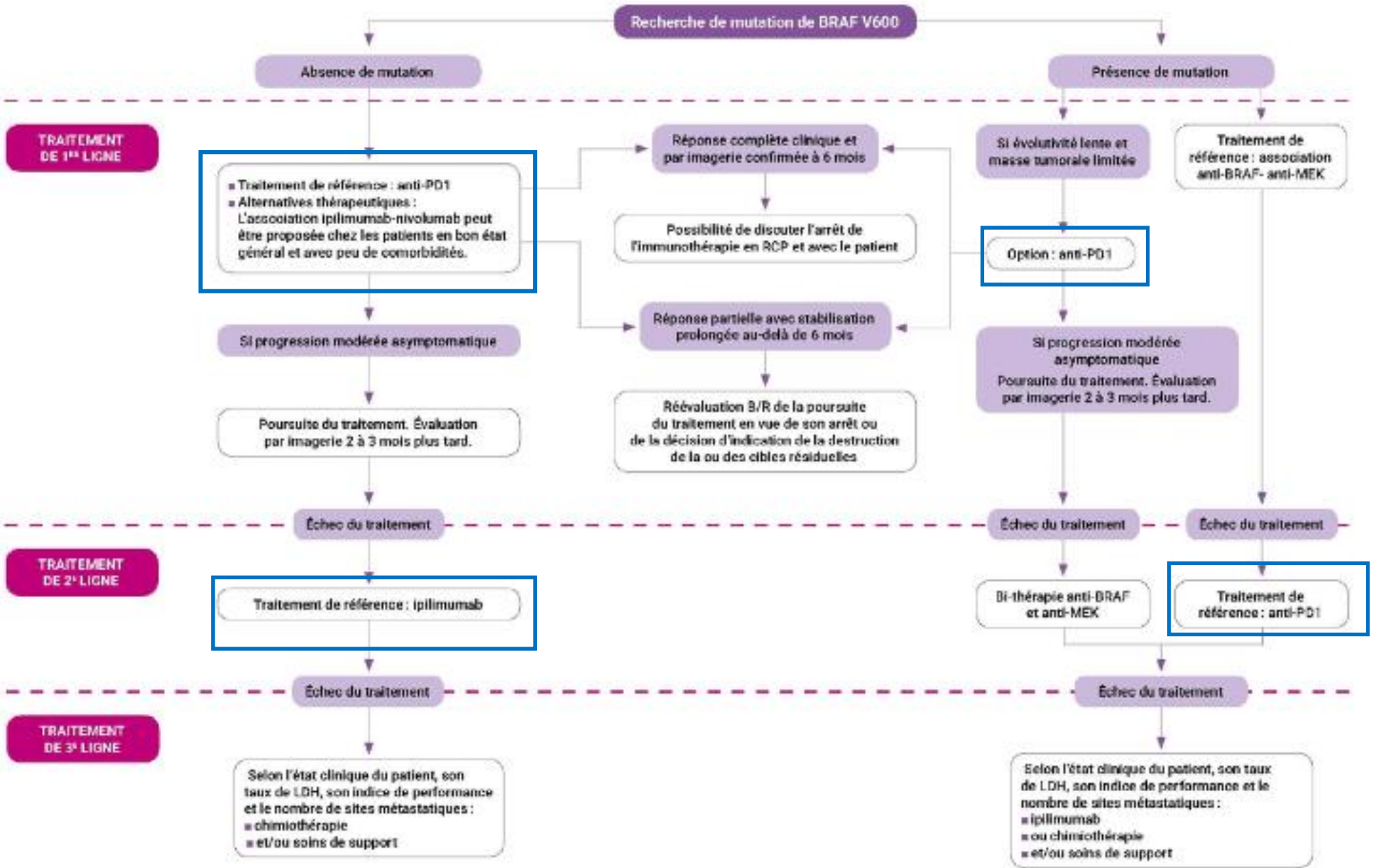
- **Mélanomes « régressifs »** : explique les cas de mélanome métastatique de primitif non retrouvé

- **Vitiligo** associé au mélanome (1 à 20% cas) : meilleur pronostic

Immunothérapie dans le mélanome



ARBRE DE DÉCISION 1. TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE 1re LIGNE, DE 2e LIGNE ET DE 3e LIGNE DES MÉLANOMES CUTANÉS MÉTASTATIQUES NON RÉSÉCABLES (STADE III INOPÉRABLE ET STADE IV) HORS MÉTASTASE CÉRÉBRALE



Proportion de sujets âgés dans les principales études cliniques d'immunothérapie

- Absence de limite supérieure d'âge
- Pas d'essai clinique spécifique dans la population gériatrique

Proportion de sujets âgés dans les principales études cliniques d'immunothérapie

Table 4 Selected trials with immunotherapy in patients with metastatic melanoma

Study description	References	Study arm	Pts (*n*)	Age (years)[a]	% of pts >65 years
Phase III, IPI, with or without gp100 peptide vaccine vs. gp100 alone	Hodi et al. [118], 2010	IPI + gp100 vs. IPI w/o gp100 vs. gp 100 alone	676	All pts: 56.2 (NR)	≥65: 29 %
Phase III, IPI (10 mg/kg) + DAC vs. DAC	Robert et al. [117], 2011	IPI + DAC vs. DAC	502	IPI + DAC: 57.5 (NR) DAC: 56.4 (NR)	≥65: 32 %
Phase III, PEM (10 mg/kg) q2w or q3w vs. 4 doses IPI (3 mg/kg) q3w (KEYNOTE-006)	Robert et al. [135], 2015	PEM q2w vs. PEM q3w vs. IPI	834	PEM q2w: 61 (18–89) PEM q3w: 63 (22–89) IPI: 62 (18–88)	Reported but percentages not directly calculable
Phase III, NIV vs. DAC (CheckMate 066)	Robert et al. [136], 2015 (supplementary material figure S2)	NIV vs. DAC	418	All pts: 65 (18–87)	≥65 and < 75: 36 % ≥75: 16 %
Phase III, NIV alone vs. NIV + IPI vs. IPI alone in pts with MM (Checkmate 067)	Larkin et al. [138], 2015	NIV vs. NIV + IPI vs. IPI	945	All pts: 60 (18–90)	≥65 to <75: 27.7 % >75: 12.5 %

Novel Therapies for Metastatic Melanoma : An Update on Their Use in Older Patients. Rogiers et al. *Drugs Aging* 2015

Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated melanoma. C. Robert et al. *N Engl J Med 2011*

502 patients naïfs de traitement

IPI 10 mg/kg

DTIC

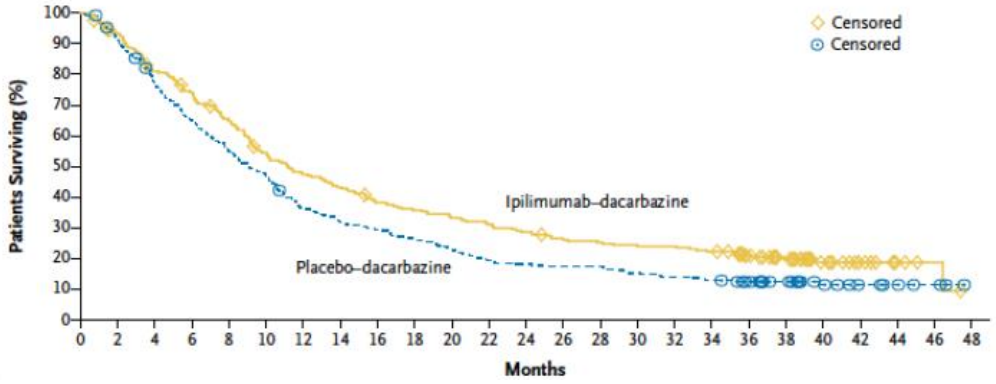
Confirme l'efficacité de l'ipi : OS = 11,2 vs 9,1 mois

160 malades /502 ≥ 65 ans (32%)

85 IPI+DCB

Obtention de l 'AMM de l'ipilimumab en aout 2011 à la dose de 3mg/kg, 4 perfusions à 3 semaines d'intervalle, 1ère ligne de traitement, patients BRAF non mutés

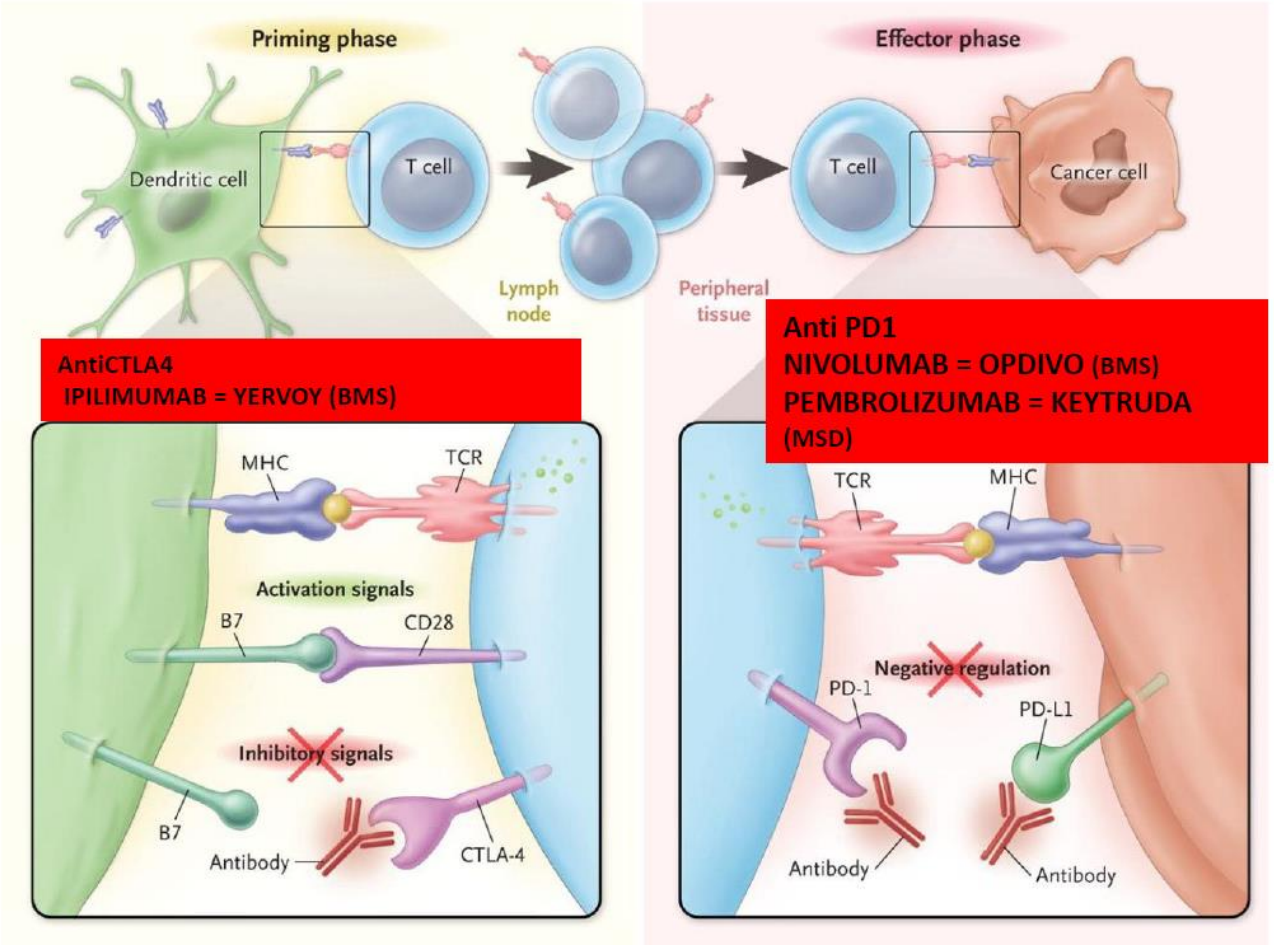
Déremboursement en mars 2018



Subgroup	Ipilimumab–Dacarbazine	Placebo–Dacarbazine	Log Hazard Ratio (95% CI)
	no. of deaths/total no.		
All patients (primary analysis)	196/250	218/252	−0.33 (−0.53 to −0.14)
Age			
<65 yr	128/165	156/177	−0.36 (−0.60 to −0.13)
≥65 yr	68/85	62/75	−0.09 (−0.44 to 0.25)

OS according to subgroups

Immunothérapie dans le mélanome



Pembrolizumab vs. Ipilimumab in Advanced Melanoma. C. Robert et al. *N. Engl. J. Med* 2015

Phase III, 834 patients :

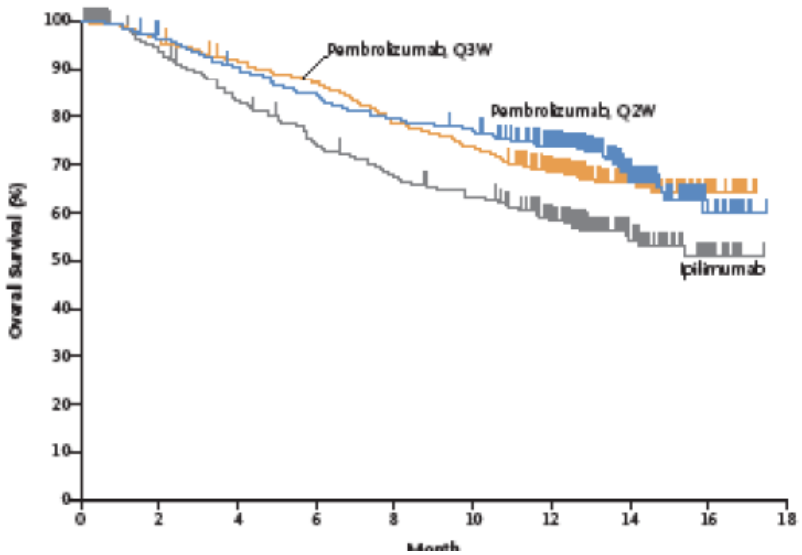
- pembro 10 mg/kg/2 semaines
- pembro 10 mg/kg/3 semaines
- ipi 3 mg/kg/3 semaines.

Taux de réponse : 33,7 vs 32,9 vs 11,9 %

PFS à 6 mois : 47,3 vs 46,4 vs 26,5%

Taux de survie à 1 an : 74,1 vs 68,4 vs 58,2 %.

Pas de différence d'efficacité selon les 2 schémas d'administration



Le pembrolizumab (Keytruda®) a obtenu l'AMM en France en septembre 2015

Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF mutation. C. Robert. *N Engl. J. Med*. 2015

418 patients , 1ère ligne

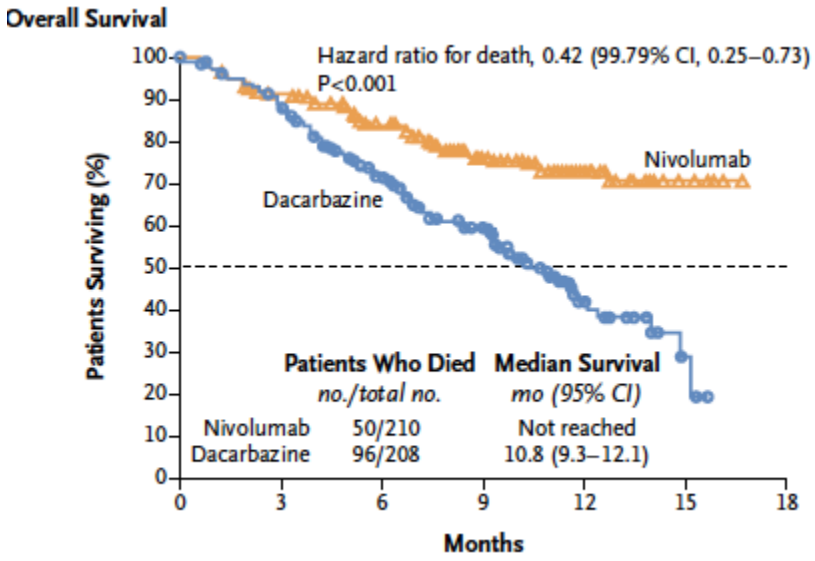
- nivolumab 3mg/kg/2 semaines +placebo
- DTIC + placebo

Taux de survie à 1 an : 72,9% vs 42,1% (p<0,001) : **interruption précoce**

Taux de réponse objective = 40% vs 13,9% (p<0,001)

Le bénéfice est observé quel que soit le statut PD-L1 du patient

Profil de tolérance en faveur du nivo



Le nivolumab (Opdivo®) a obtenu l'AMM en France en 2015 en première ligne

Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF mutation. C. Robert. *N Engl. J. Med.* 2015

Figure S2 Forest plot for overall survival by pre-defined patient subgroups. Significantly improved overall survival was observed in nivolumab-treated vs dacarbazine-treated patients across pre-defined patient subgroups.

	N	Nivolumab	Dacarbazine	Nivolumab	Dacarbazine	Unstratified Hazard Ratio for Death (95% CI)
		No. of death/No. randomized		*Median overall survival, mo. (95% CI)*		
All patients	**418**	**50/210**	**96/208**	**N.A.**	**10.84 (9.33, 12.09)**	**0.42 (0.30, 0.59)**
PD-L1 Status						
Positive	148	11/74	29/74	N.A.	12.39 (9.17, N.A.)	0.30 (0.15, 0.60)
Negative/Indeterminate	270	39/136	67/134	N.A.	10.22 (7.59, 11.83)	0.48 (0.32, 0.71)
M Stage at Study Entry						
M0/M1A/M1B	163	11/82	29/81	N.A.	12.39 (9.56, N.A.)	0.31 (0.16, 0.63)
M1C	255	39/128	67/127	N.A.	9.33 (6.64, 11.17)	0.47 (0.32, 0.71)
Age Category						
< 65	200	28/106	40/94	N.A.	11.17 (9.17, N.A.)	0.52 (0.32, 0.85)
≥ 65 and < 75	151	16/77	30/74	N.A.	11.70 (9.33, 15.18)	0.44 (0.24, 0.81)
≥ 75	67	6/27	26/40	N.A.	6.64 (4.86, 9.33)	0.25 (0.10, 0.61)

52% de pts ≥65 ans et 16% de ≥75 ans

Combined Nivolumab and Ipilimumab or monotherapy in Untreated Melanoma. J. Larkin et al. *N. Engl. J. Med* 2015

Phase III, 945 patients

ipi 3 mg/kg/3 semaines

nivo 3 mg/kg/2 semaines

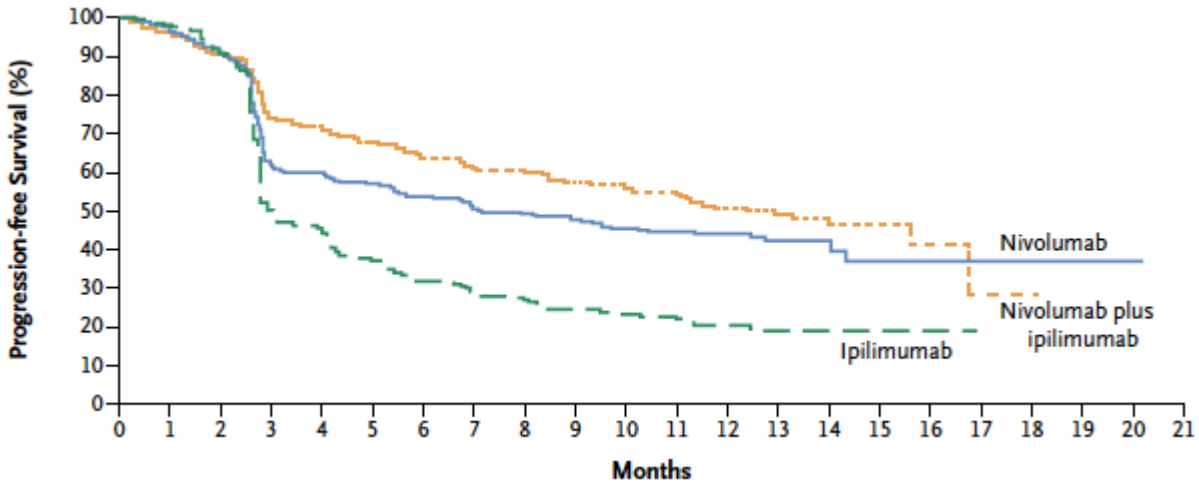
ipi+nivo

Association > ipi seul

PFS = 11,5 vs 2,9 mois

Toxicité association > tox ipi

AE grade 3-4= 55 % vs 27,3 %



Pas d'analyse en sous groupes

Combined Nivolumab and Ipilimumab or monotherapy in Untreated Melanoma. J. Larkin et al. *N. Engl. J. Med* 2015

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Nivolumab (N=316)	Nivolumab plus Ipilimumab (N=314)	Ipilimumab (N=315)	Total (N=945)
Age category — no. (%)				
<65 yr	198 (62.7)	185 (58.9)	182 (57.8)	565 (59.8)
≥65 to <75 yr	79 (25.0)	94 (29.9)	89 (28.3)	262 (27.7)
≥75 yr	39 (12.3)	35 (11.1)	44 (14.0)	118 (12.5)

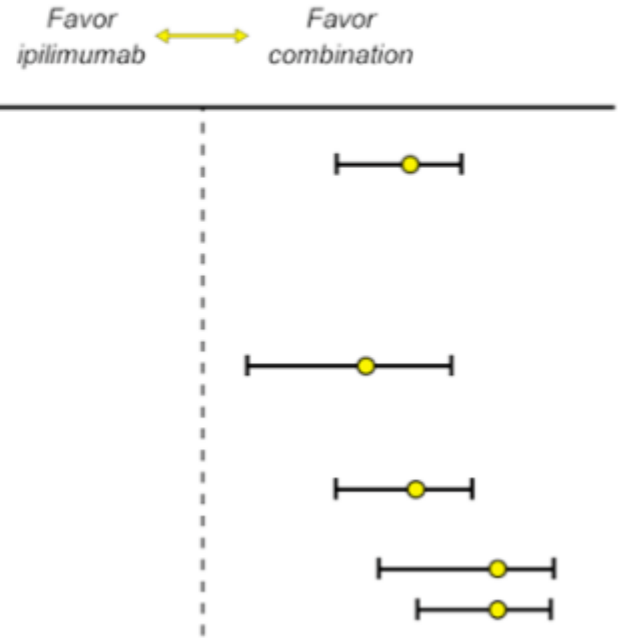
Table 3. Adverse Events.*

Event	Nivolumab (N=313)		Nivolumab plus Ipilimumab (N=313)		Ipilimumab (N=311)	
	Any	Grade 3 or 4	Any	Grade 3 or 4	Any	Grade 3 or
	number of patients with event (percent)					
Any adverse event	311 (99.4)	136 (43.5)	312 (99.7)	215 (68.7)	308 (99.0)	173 (55.6)

Nivolumab and Ipilimumab vs ipilimumab in untreated melanoma. Postow et al. *J Engl J Med* 2015

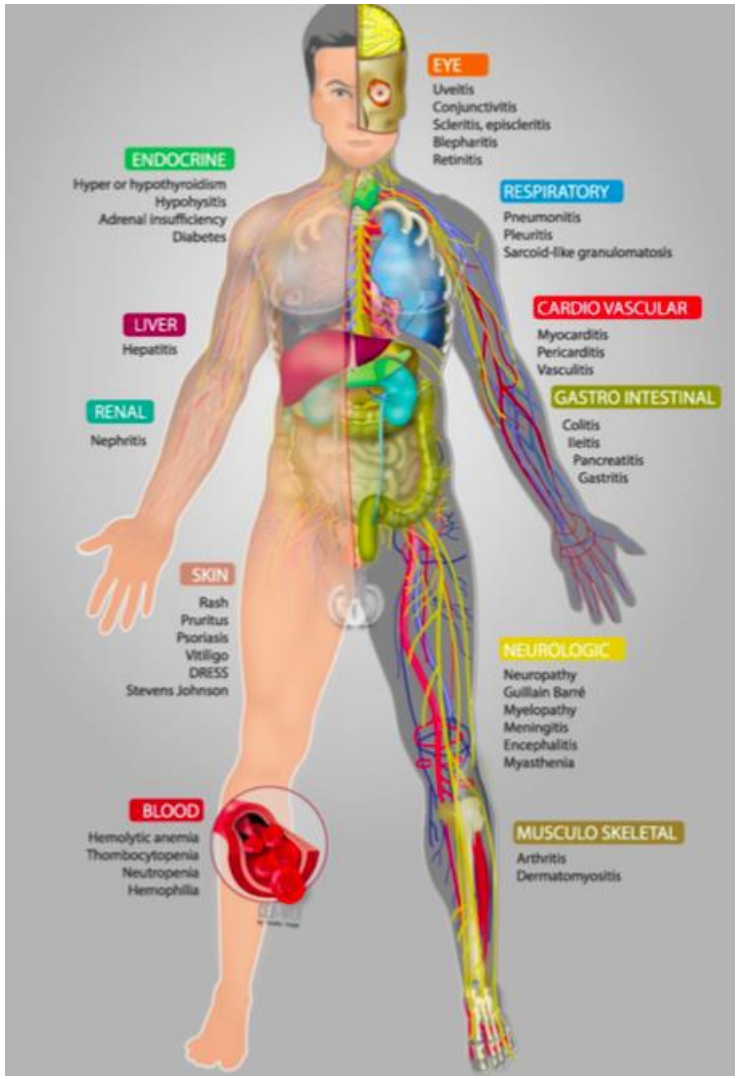
Figure S3. Objective Response Rates in Pre-defined Patient Subgroups.

Predefined patient subgroup	N	Nivolumab + Ipilimumab n/N	Nivolumab + Ipilimumab ORR, % (95% CI)	Ipilimumab n/N	Ipilimumab ORR, % (95% CI)
Overall	**109**	**44/72**	**61.1% (48.9, 72.4)**	**4/37**	**10.8% (3.0, 25.4)**
M Stage at study entry					
M0	11	1/6	16.7% (0.4, 64.1)	0/5	0.0% (0.0, 52.2)
M1A	16	7/9	77.8% (40.0, 97.2)	0/7	0.0% (0.0, 41.0)
M1B	30	14/22	63.6% (40.7, 82.8)	0/8	0.0% (0.0, 36.9)
M1C	50	22/34	64.7% (46.5, 80.3)	4/16	25.0% (7.3, 52.4)
AJCC Stage					
Stage III	16	2/8	25.0% (3.2, 65.1)	0/8	0.0% (0.0, 36.9)
Stage IV	93	42/64	65.6% (52.7, 77.1)	4/29	13.8% (3.9, 31.7)
Age					
<65	44	22/31	71.0% (52.0, 85.8)	0/13	0.0% (0.0, 24.7)
≥65	65	22/41	53.7% (37.4, 69.3)	4/24	16.7% (4.7, 37.4)



Tolérance

- IPILIMUMAB irAE Gr 3-4 20-30%
- AntiPD1 irAE Gr 3-4 10-15%
- IPILIMUMAB+NIVOLUMAB irAE Gr 3-4 55%



Aucune étude pivot ne traite de la tolérance en sous-groupe par âge

Efficacity and safety of ipilimumab in elderly patients with pretreated advanced melanoma treated at Italian centres through the expanded access programme. Chiaroni et al. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014

- 193 patients >70 ans vs. 662 pts ≤ 70 ans
- SG médiane 8,9 et 7,0 mois
- **Pas de différence significative en terme d'effets indésirables**
- irAE tous grades 36% vs 33%
- Chez patients >70 ans: 6% AE gr III-IV

Table 3 Treatment-related AEs experienced by at least 2% of patients aged > 70 or ≤ 70 years

	Patients aged > 70 years (*n* = 193), *n* (%)		Patients aged ≤ 70 years (*n* = 662), *n* (%)	
Treatment-related AEs experienced by at least 2% of patients	Any grade	Grade III–IV	Any grade	Grade III–IV
Pruritus	11 (6)	0	47 (7)	1 (<1)
Rash	19 (10)	1 (<1)	45 (7)	3 (<1)
Diarrhoea	9 (5)	2 (1)	51 (8)	17 (3)
Nausea	5 (3)	0	42 (6)	2 (<1)
Liver toxicity	3 (2)	2 (1)	16 (2)	13 (2)

AEs, adverse events.

Subset analysis of the safety and efficacity of nivolumab in elderly patients with metastatic melanoma. Freeman et al. *J immunother Cancer* 2015

- Analyse rétrospective des patients traités pour un mélanome par NIVOLUMAB
- 148 pts
- 52 (35%) âgés ≥ 65 ans

- Pas de différence en terme d'incidence des irAE dans les 2 groupes
- p=0,322

Table 1. Immune-related adverse events in melanoma patients <65 and >65 treated with nivolumab

irAE	Incidence (%) Age <65	Incidence (%) Age≥65	p-value
Rash	38.5	40.4	0.966
Diarrhea	30.2	21.2	0.322
Vitilligo	10.4	7.7	0.805
Hypothyroidism	8.3	5.8	0.811
Muscositis	5.2	5.8	0.99
Myalgias	4.2	0	0.336
Pneumonitis	1.1	1.9	0.99

Subset analysis of the safety and efficacity of nivolumab in elderly patients with metastatic melanoma. Freeman et al. *J immunother Cancer* 2015

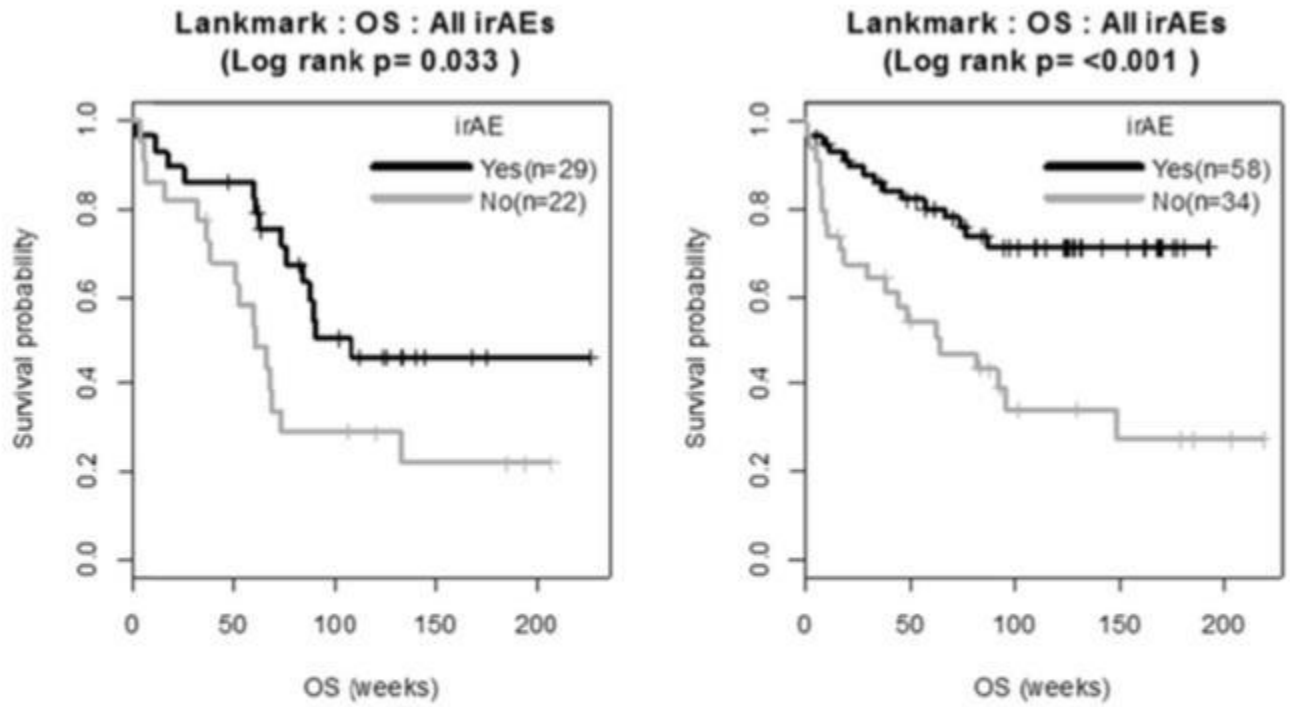


Figure 2a. Age ≥65

Figure 2b. Age<65

Figure 2 a. OS correlation to the presence or absence of irAEs in metastatic melanoma patients ≥65 treated with nivolumab. b. represents the OS curves for patients <65.

Safety and efficacy of anti-PD-1 antibodies in elderly patients with metastatic melanoma. Rai et al. *Annals of Oncology* 2016

- Etude rétrospective analysant les données de 283 patients
- 35 pts (12%) > 75ans
- Taux de réponse objective similaire que <75 ans (48% vs 34%)
- Pas de différence dans l'incidence des irAEs (40% vs 37%)

CONCLUSION

- Avec une augmentation d'incidence du mélanome chez le sujet âgé, sa participation aux essais cliniques est essentielle

- Inclusions dans les essais cliniques – minimum 30%
- Pas d'âge limite mais ECOG 0 ou 1
- Evaluation oncogériatrique préalable dans aucun des essais

- Etudes en sous-groupes => pas de différence notable d'efficacité entre <65 et >65ans
- Pas de sur-toxicité dans les études en vie-courante

MERCI
www.onco-nouvelle-aquitaine.fr
www.ucog.onco-poitou-charentes.fr