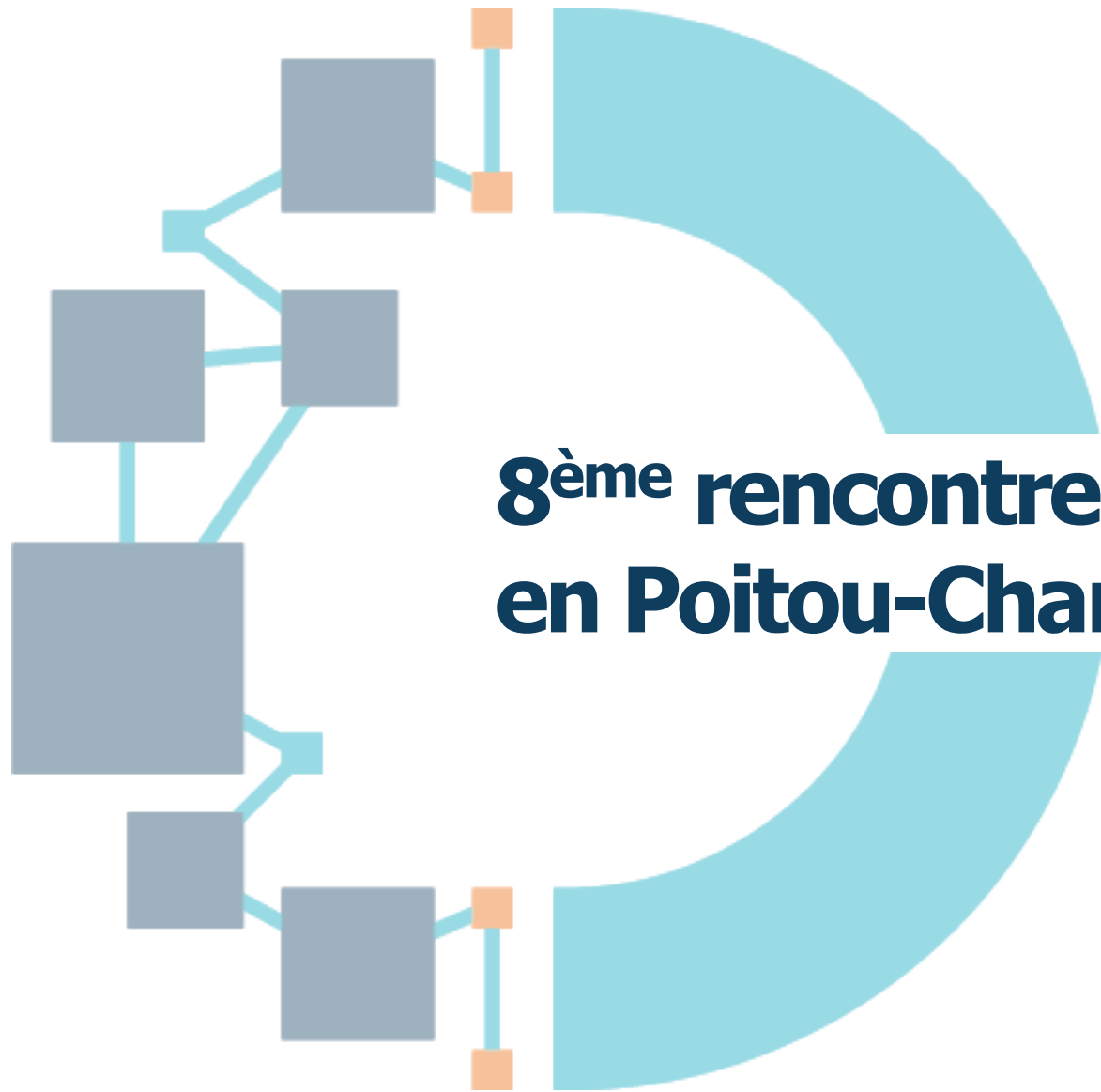




# 8<sup>ème</sup> rencontre d'oncogériatrie en Poitou-Charentes

Jeudi 21 mars 2019

---

**Niort – Domaine du Griffier**

---

**BOUCHAERT Patrick**

**Oncologie Médicale Poitiers**



# IMMUNOTHERAPIE CHEZ LE SUJET AGE

## Exemple des cancers urologiques

- Cancer de vessie
  - « Recherche traitement désespérément »
- Cancer du rein
  - « Un modèle pour l'immunothérapie »
- Cancer de prostate
  - « Le paradoxe »



# IMMUNOTHERAPIE CHEZ LE SUJET AGE

## Exemple des cancers urologiques

- **Cancer de vessie**
  - « Recherche traitement désespérément »
- **Cancer du rein**
  - « Un modèle pour l'immunothérapie »
- **Cancer de prostate**
  - « Le paradoxe »

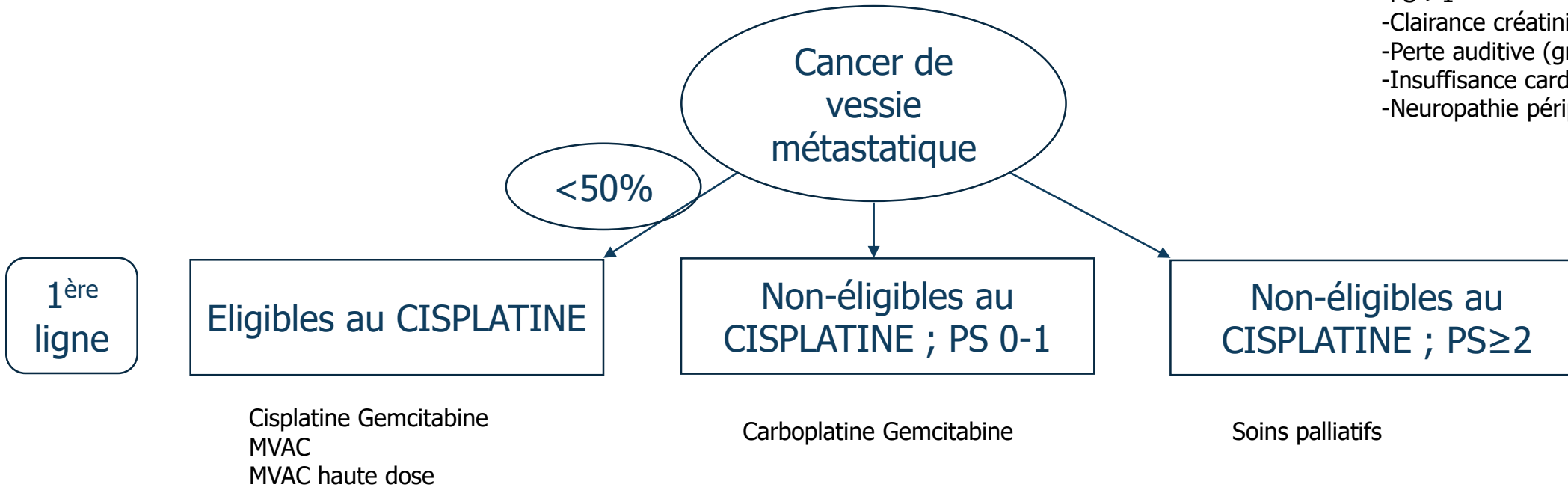


# CANCER DE VESSIE METASTATIQUE

## Positionnement des traitements

### Contre-indications au CISPLATINE

- PS >1
- Clairance créatinine  $\leq 60\text{mL/min}$
- Perte auditive (grade  $\geq 2$ )
- Insuffisance cardiaque (classe III NYHA)
- Neuropathie périphérique (grade  $\geq 2$ )



**2<sup>de</sup> ligne**

Vinflunine?  
Paclitaxel hebdomadaire?  
Docetaxel?

Inspiré des recommandations EAU  
(European Association of Urology)

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)

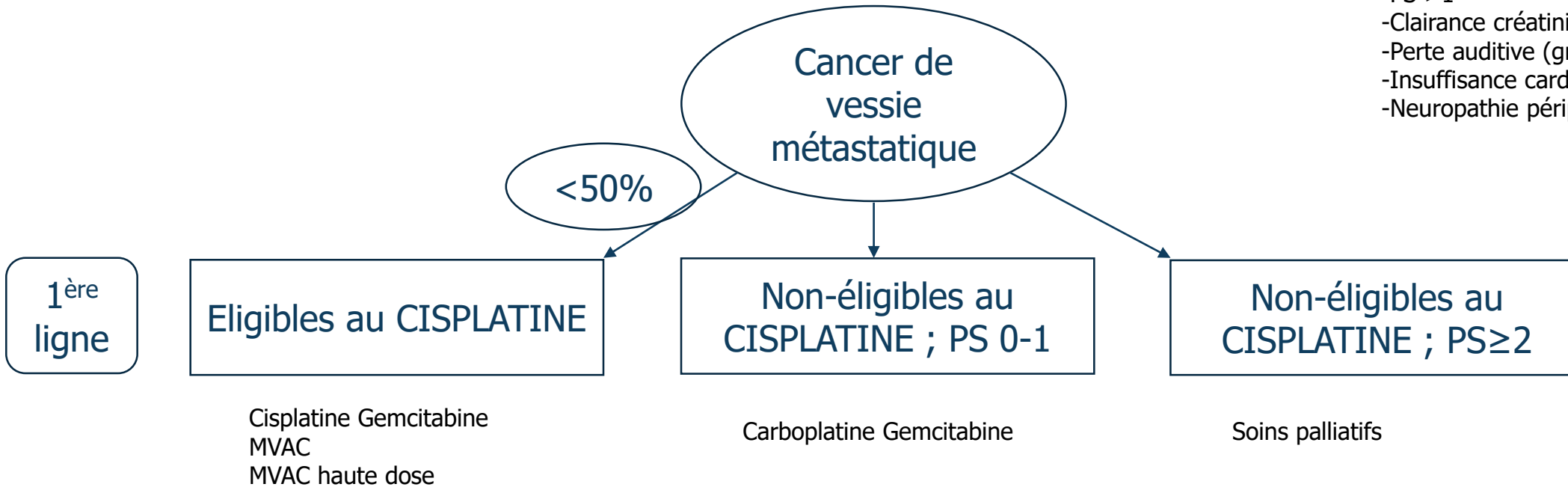


# CANCER DE VESSIE METASTATIQUE

## Positionnement des traitements

### Contre-indications au CISPLATINE

- PS >1
- Clairance créatinine  $\leq 60\text{mL/min}$
- Perte auditive (grade  $\geq 2$ )
- Insuffisance cardiaque (classe III NYHA)
- Neuropathie périphérique (grade  $\geq 2$ )



2ème  
ligne

Vinflunine?  
Paclitaxel hebdomadaire?  
Docetaxel?

**IMMUNOTHERAPIE  
EN 2ème LIGNE**

Inspiré des recommandations EAU  
(European Association of Urology)

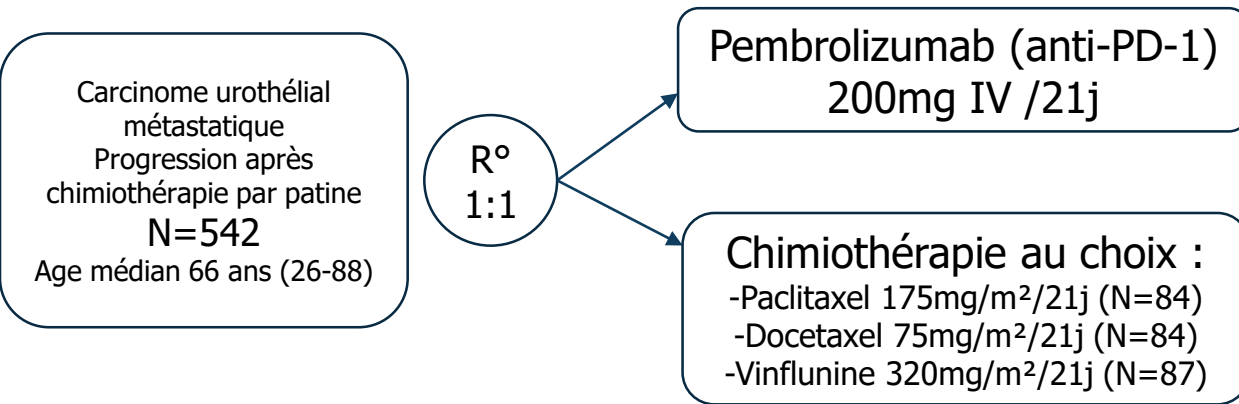
[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)



# CANCER DE VESSIE METASTATIQUE : 2<sup>ème</sup> ligne

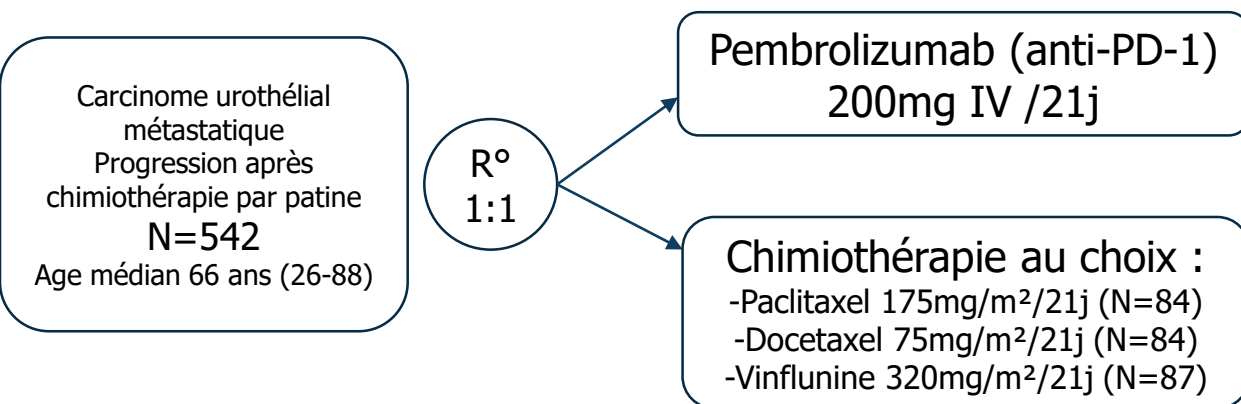
**Essai KEYNOTE-045 : Phase 3 randomisée en ouvert**



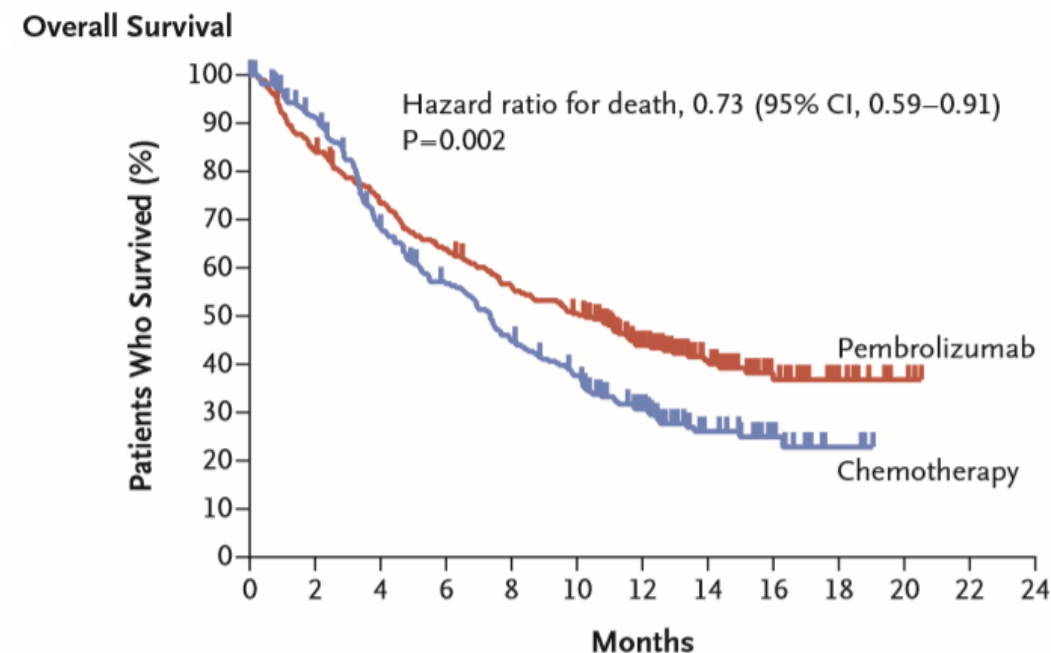


# CANCER DE VESSIE METASTATIQUE : 2<sup>ème</sup> ligne

## Essai KEYNOTE-045 : Phase 3 randomisée en ouvert



- Survie globale : médiane 10,3 vs 7,4 mois (HR 0,73 ; p=0,002)
- Survie à 12 mois : 43,9 vs 30,7%



| No. at Risk   |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |   |   |   |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|
| Pembrolizumab | 270 | 226 | 194 | 169 | 147 | 131 | 87 | 54 | 27 | 13 | 4 | 0 | 0 |
| Chemotherapy  | 272 | 232 | 171 | 138 | 109 | 89  | 55 | 27 | 14 | 3  | 0 | 0 | 0 |

Bellmunt et al. N Engl J Med 2017

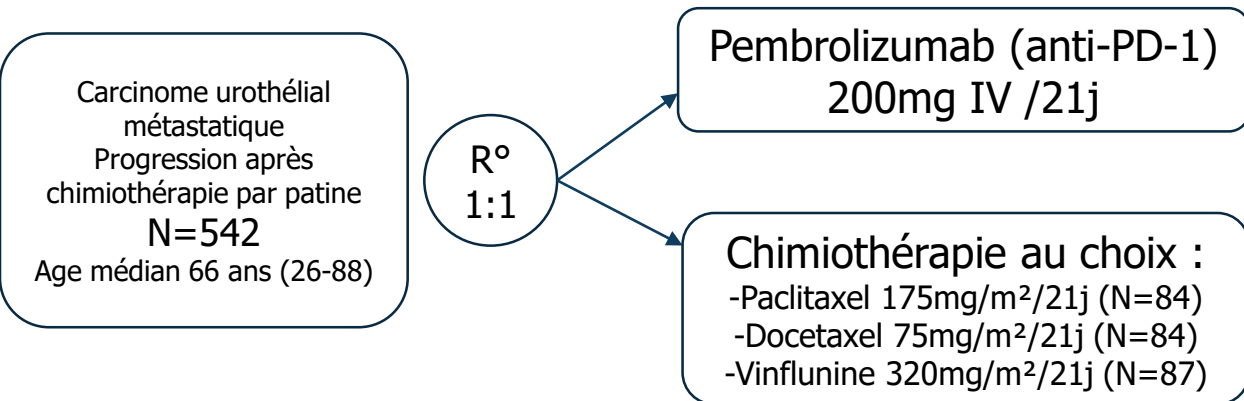
[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)



# CANCER DE VESSIE METASTATIQUE : 2<sup>ème</sup> ligne

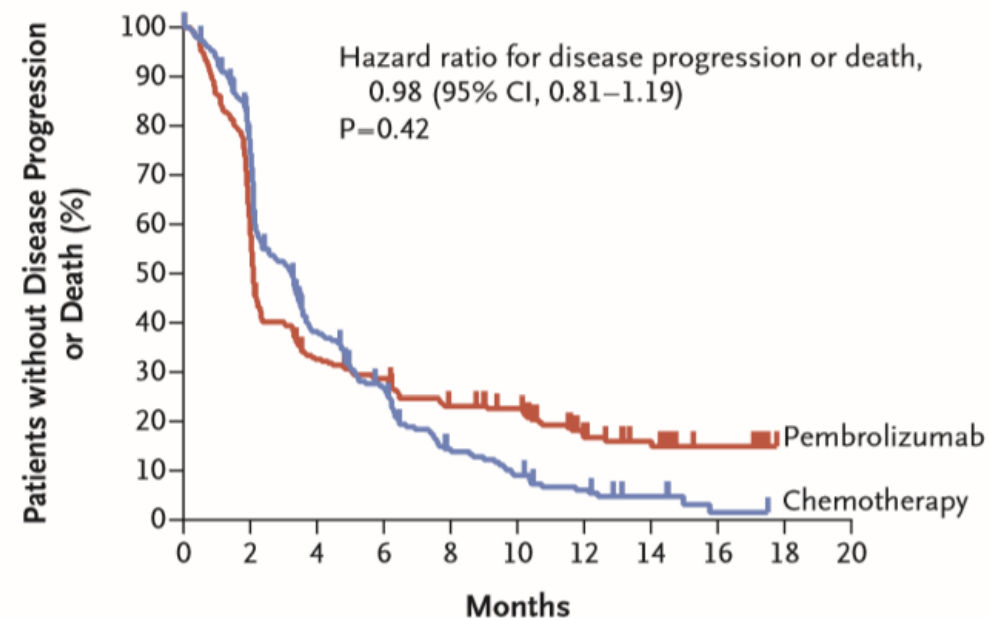
## Essai KEYNOTE-045 : Phase 3 randomisée en ouvert



- Survie sans progression médiane : 2,1 vs 3,3 mois
- Survie sans progression à 12 mois : 16,8 vs 6,2%
- Réponse objective : 21,1 vs 11,4%
- Toxicités G≥3 : 15 vs 49,4%
- Arrêt traitement pour toxicités : 5,6 vs 11%

Sous-groupes : bénéfice quel que soit l'âge (≥65 ans)

Progression-free Survival



No. at Risk

|               |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |
|---------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| Pembrolizumab | 270 | 165 | 85 | 73 | 56 | 51 | 23 | 16 | 7 | 0 | 0 |
| Chemotherapy  | 272 | 188 | 85 | 56 | 27 | 17 | 10 | 5  | 1 | 0 | 0 |

Bellmunt et al. N Engl J Med 2017

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)





# CANCER DE VESSIE METASTATIQUE : 2<sup>ème</sup> ligne

## Essai KEYNOTE-045 : Phase 3 randomisée en ouvert

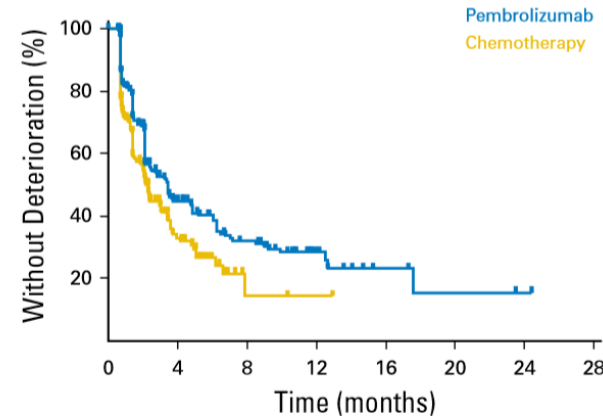
Carcinome urothélial  
métastatique  
Progression après  
chimiothérapie par patine  
N=542  
Age médian 66 ans (26-88)

R<sup>o</sup>  
1:1

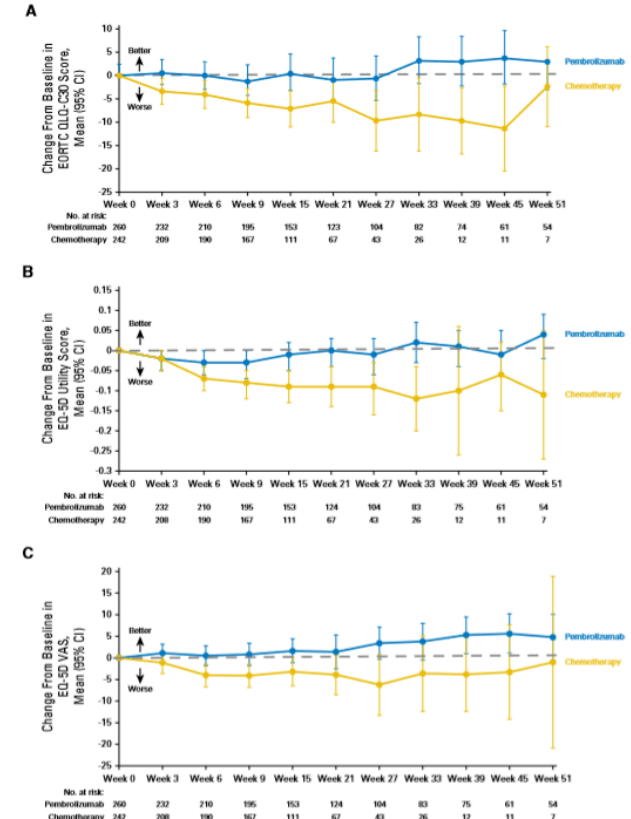
Pembrolizumab (anti-PD-1)  
200mg IV /21j

Chimiothérapie au choix :  
-Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup>/21j (N=84)  
-Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>/21j (N=84)  
-Vinflunine 320mg/m<sup>2</sup>/21j (N=87)

Délai dégradation  
EORTC QLQ-C30 (global  
health status/quality-of-  
life score)



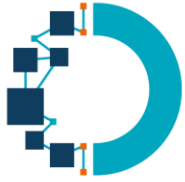
|               |     |    |    |    |   |   |   |
|---------------|-----|----|----|----|---|---|---|
| No. at risk:  |     |    |    |    |   |   |   |
| Pembrolizumab | 260 | 76 | 39 | 12 | 4 | 2 | 1 |
| Chemotherapy  | 242 | 34 | 2  | 1  | 0 | 0 | 0 |



Vaughn et al. J Clin Oncol 2018

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

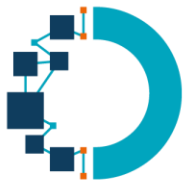
[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)



# CANCER DE VESSIE METASTATIQUE

## Immunothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne

- **Avis de la commission de transparence du 21 février 2018 :**
- Prenant en compte :
  - la démonstration de la supériorité de KEYTRUDA par rapport à la chimiothérapie sur la survie globale (gain absolu de 2,9 mois),
  - l'absence de donnée robuste de qualité de vie dans cette étude réalisée en ouvert,
  - le risque plus élevé de décès dans les deux premiers mois de traitement par rapport à la chimiothérapie observé dans cette étude,
- la Commission considère que KEYTRUDA apporte une **amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV)** par rapport à la chimiothérapie dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après échec d'au moins une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.



# CANCER DE VESSIE METASTATIQUE

## Immunothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne

- **Avis de la commission de transparence du 21 février 2018 :**
- Prenant en compte :
  - la démonstration de la supériorité de KEYTRUDA par rapport à la chimiothérapie sur la survie globale (gain absolu de 2,9 mois)
  - l'absence de donnée robuste de qualité de vie dans cette étude réalisée en ouvert,
  - le risque plus élevé de décès dans les deux premiers mois de traitement par rapport à la chimiothérapie observé dans cette étude,
- la Commission considère que KEYTRUDA apporte une **amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV)** par rapport à la chimiothérapie dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après échec d'au moins une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

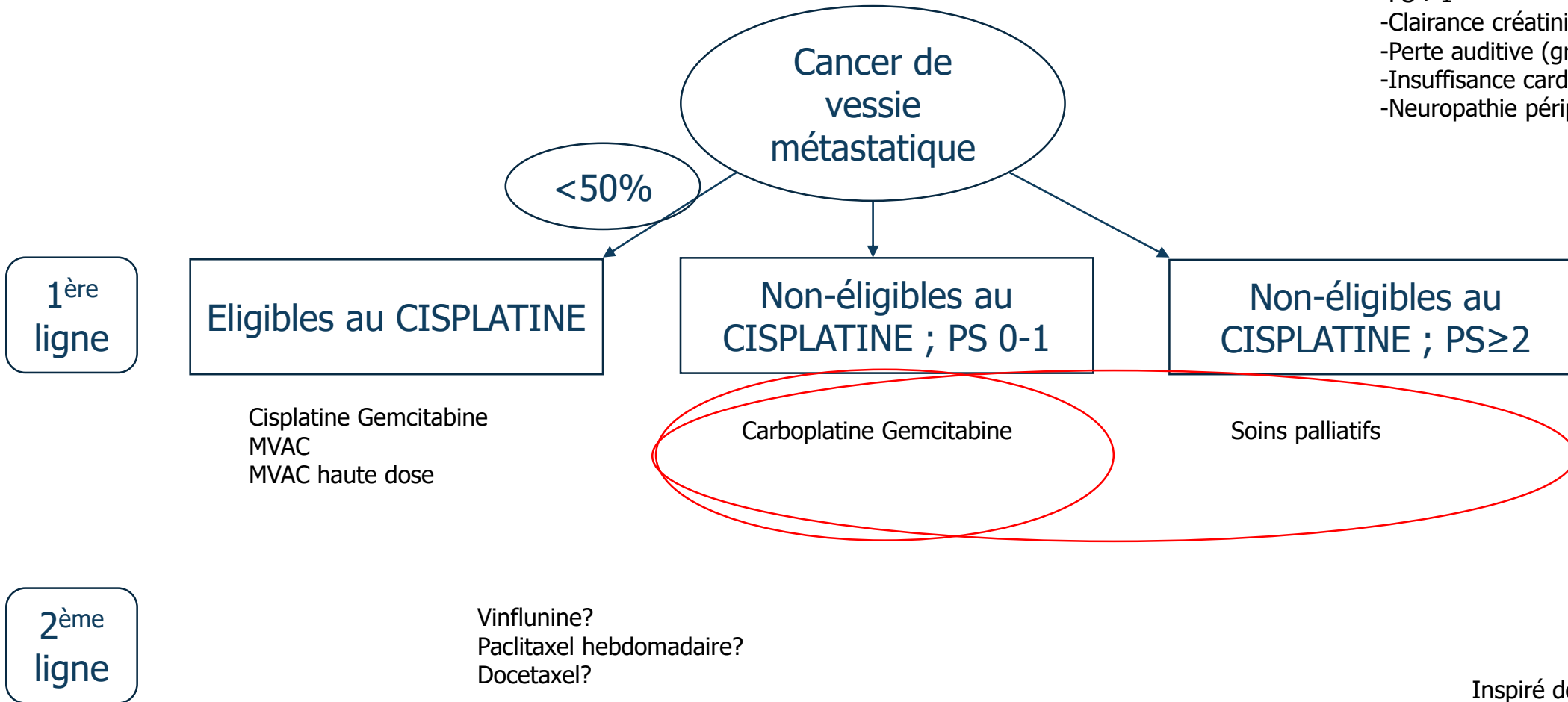


# CANCER DE VESSIE METASTATIQUE

## Positionnement des traitements

### Contre-indications au CISPLATINE

- PS >1
- Clairance créatinine  $\leq 60\text{mL/min}$
- Perte auditive (grade  $\geq 2$ )
- Insuffisance cardiaque (classe III NYHA)
- Neuropathie périphérique (grade  $\geq 2$ )

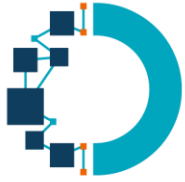


**IMMUNOTHERAPIE  
EN 1ère LIGNE  
Patients « unfit »**

Inspiré des recommandations EAU  
(European Association of Urology)

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)



# CANCER DE VESSIE METASTATIQUE 1<sup>ère</sup> LIGNE

Immunothérapie chez les patients non éligibles au CISPLATINE

Phases 2 simples bras

## IMvigor 210 Cohorte 1

Atezolizumab 1200mg IV/21j

119 pts

73 ans, 21% ≥80 ans

66% méta visc, 21% foie.

Raison non éligible CDDP : fonct°  
rénale 70%, PS2 20%, PS2 et fonct°  
rénale 7%, perte auditive 14%

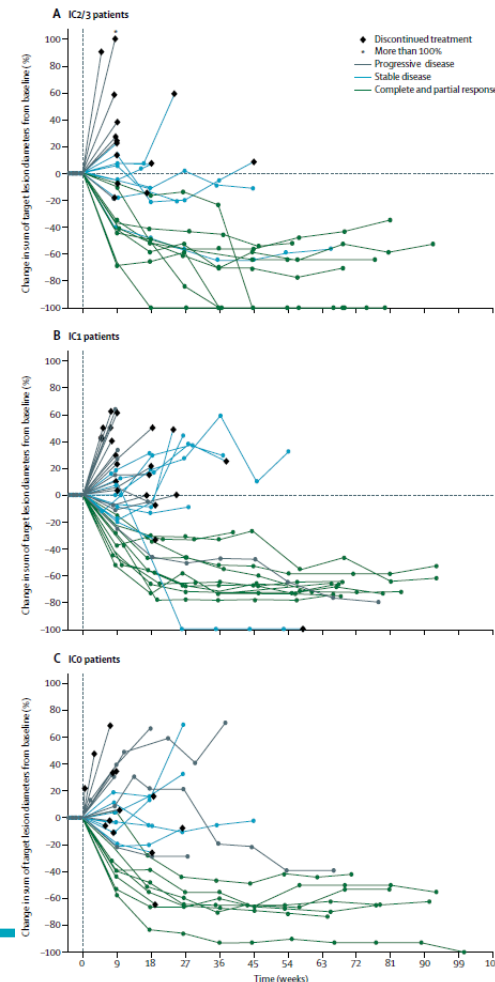
Réponse objective 23%.

Réponse objective (≥80 ans) 28%

Survie globale 15,9 mois

Survie globale (≥80 ans) 14,8 mois

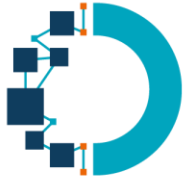
Survie sans progression 2,7 mois



Balar et al. Lancet 2017

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)



# CANCER DE VESSIE METASTATIQUE 1<sup>ère</sup> LIGNE

Immunothérapie chez les patients non éligibles au CISPLATINE

Phases 2 simples bras

## IMvigor 210 Cohorte 1

Atezolizumab 1200mg IV/21j

119 pts

73 ans, 21% ≥80 ans

66% méta visc, 21% foie.

Raison non éligible CDDP : fonct°  
rénale 70%, PS2 20%, PS2 et fonct°  
rénale 7%, perte auditive 14%

Réponse objective 23%.  
Réponse objective (≥80 ans) 28%  
Survie globale 15,9 mois  
Survie globale (≥80 ans) 14,8 mois  
Survie sans progression 2,7 mois

## KEYNOTE-052

Pembrolizumab 200mg IV/21j

370 pts

74 ans, 38% 75-84, 11% ≥85

85% méta visc, 21% foie.

Raison non éligible CDDP : fonct°  
rénale 49%, PS2 32%, PS2 et fonct°  
rénale 9%

Réponse objective 24%.  
Réponse objective (≥65 ans) 26%  
Réponse objective (PS2) 27%  
Réponse objective (métastases  
ganglionnaires) 47%

Balar et al. Lancet Oncol 2017  
[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)

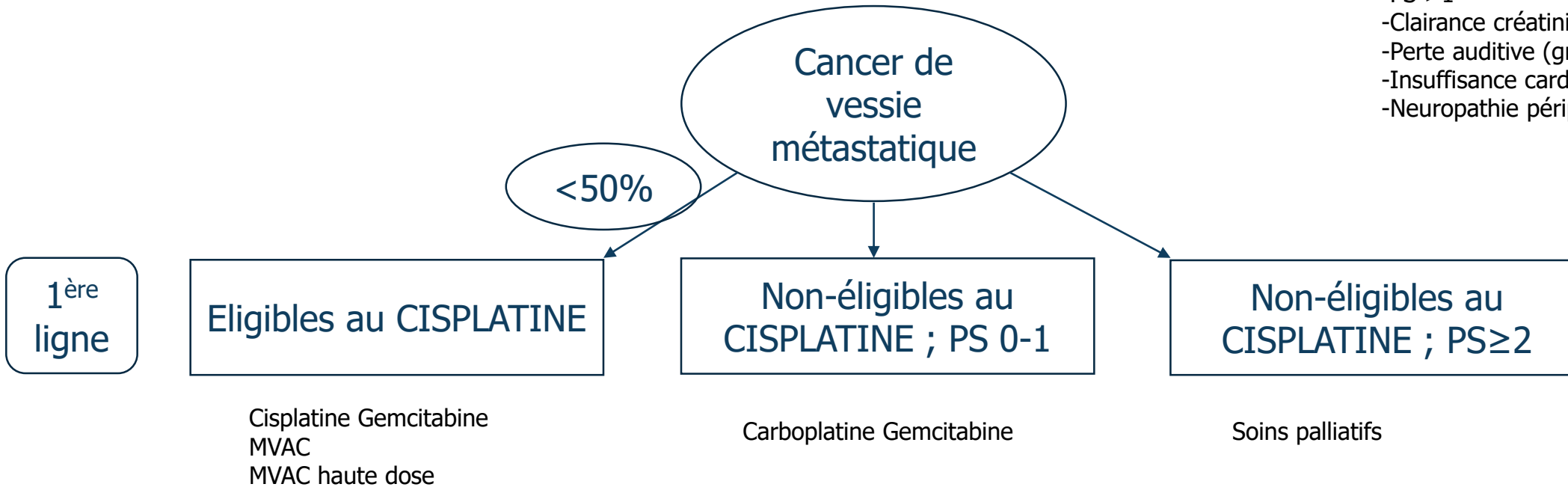


# CANCER DE VESSIE METASTATIQUE

## Positionnement des traitements

### Contre-indications au CISPLATINE

- PS >1
- Clairance créatinine  $\leq 60\text{mL/min}$
- Perte auditive (grade  $\geq 2$ )
- Insuffisance cardiaque (classe III NYHA)
- Neuropathie périphérique (grade  $\geq 2$ )



1<sup>ère</sup> ligne

Vinflunine?  
Paclitaxel hebdomadaire?  
Docetaxel?

2<sup>de</sup> ligne

Inspiré des recommandations EAU  
(European Association of Urology)

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)

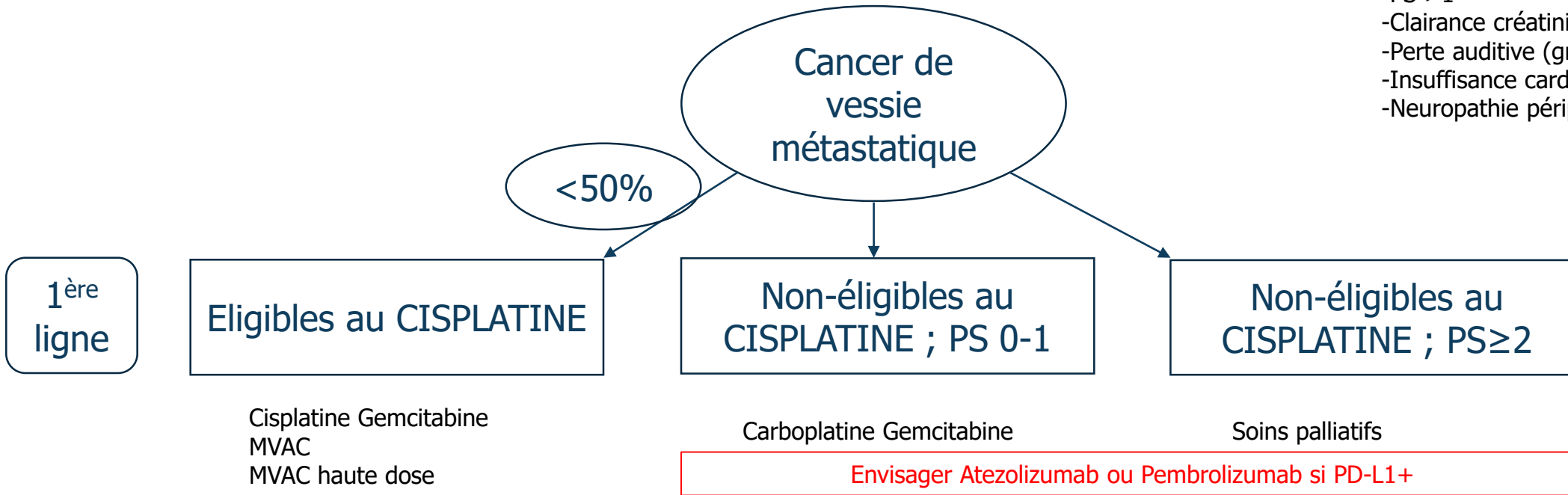


# CANCER DE VESSIE METASTATIQUE

## Positionnement des traitements

### Contre-indications au CISPLATINE

- PS >1
- Clairance créatinine  $\leq 60\text{mL/min}$
- Perte auditive (grade  $\geq 2$ )
- Insuffisance cardiaque (classe III NYHA)
- Neuropathie périphérique (grade  $\geq 2$ )

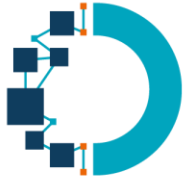


Inspiré des recommandations EAU  
(European Association of Urology)

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)





# CANCER DE VESSIE METASTATIQUE

## Conclusions

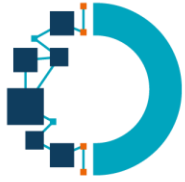
- Inhibiteurs de checkpoint immunitaire : option intéressante chez des patients « fragiles », ce d'autant que la chimiothérapie a une efficacité limitée
- Attente des remboursements
- Multiples essais en cours notamment avec des associations d'immunothérapies, associations chimiothérapies-immunothérapies, au stade métastatique comme en péri-opératoire dans les maladies localisées



# IMMUNOTHERAPIE CHEZ LE SUJET AGE

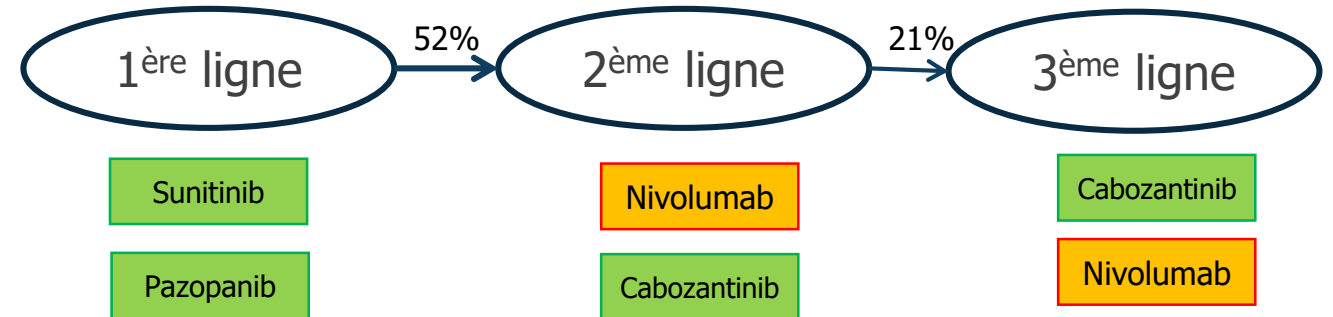
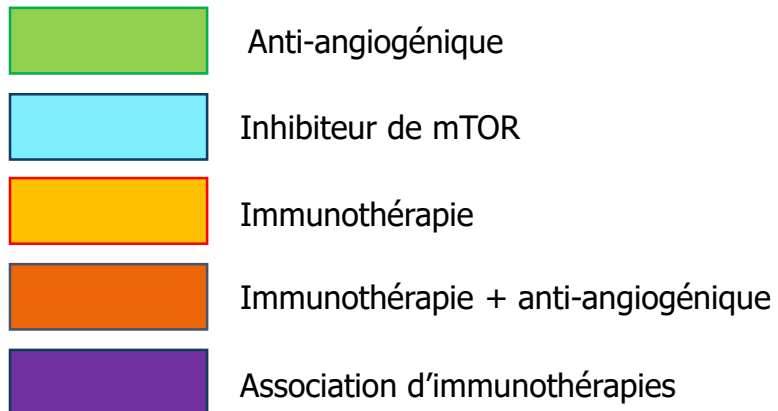
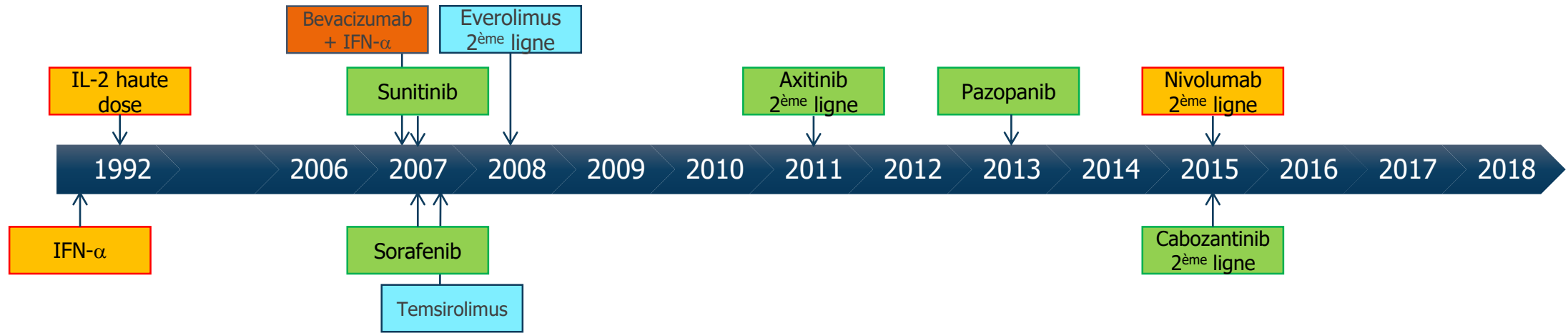
## Exemple des cancers urologiques

- Cancer de vessie
  - « Recherche traitement désespérément »
- **Cancer du rein**
  - « **Un modèle pour l'immunothérapie** »
- Cancer de prostate
  - « Le paradoxe »



# CANCER DU REIN METASTATIQUE

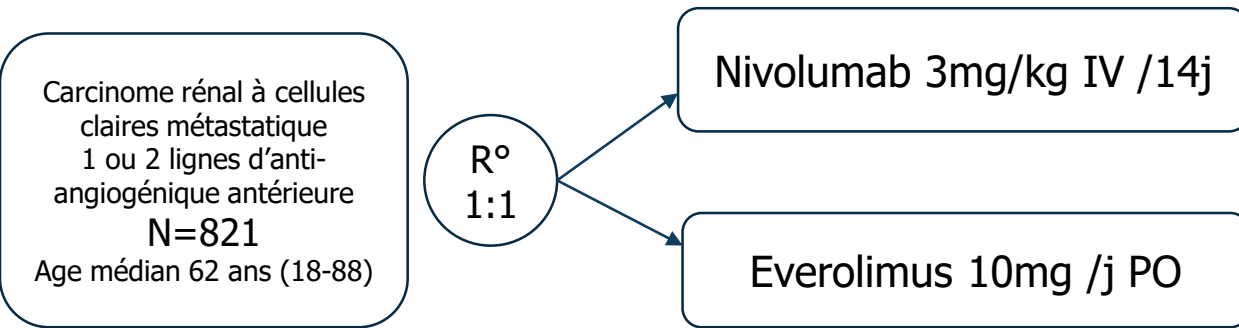
## Positionnement des traitements





# CANCER DU REIN METASTATIQUE : $\geq 2^{\text{ème}}$ ligne

**Essai CheckMate 025 : Phase 3 randomisée en ouvert**

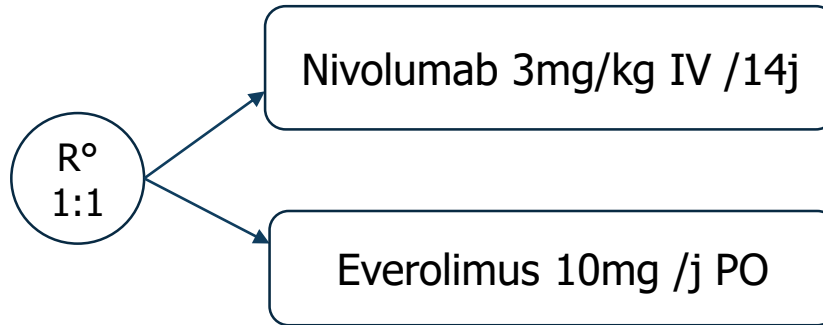




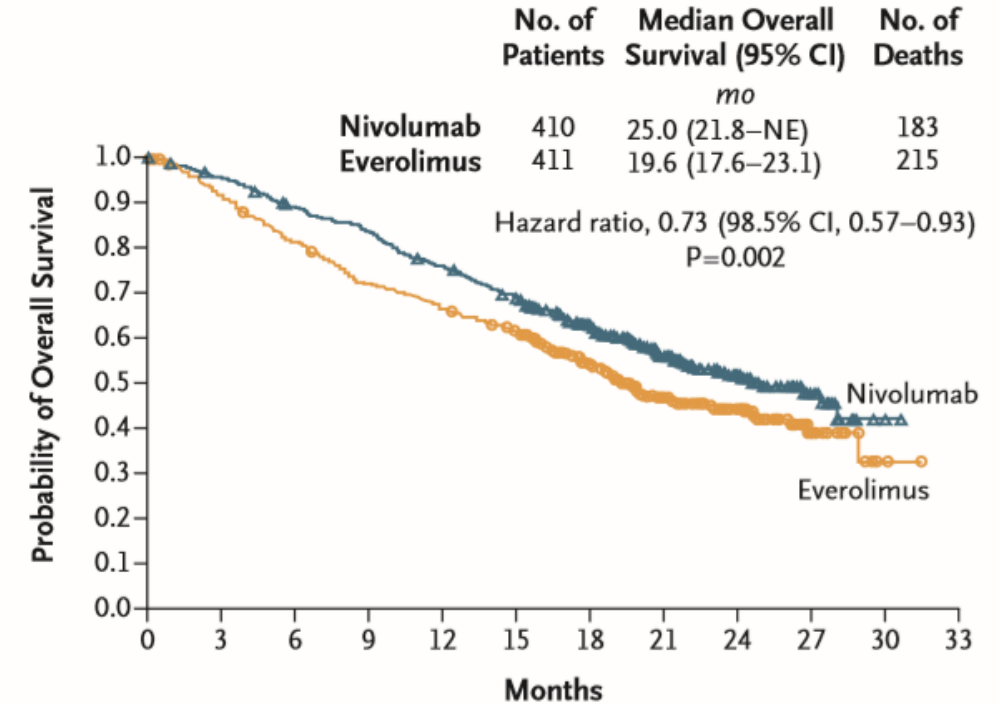
# CANCER DU REIN METASTATIQUE : $\geq 2^{\text{ème}}$ ligne

## Essai CheckMate 025 : Phase 3 randomisée en ouvert

Carcinome rénal à cellules  
claires métastatique  
1 ou 2 lignes d'anti-  
angiogénique antérieure  
**N=821**  
Age médian 62 ans (18-88)



- Survie globale : 25,0 mois vs 19,6 mois

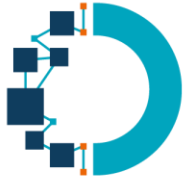


| No. at Risk |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |   |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| Nivolumab   | 410 | 389 | 359 | 337 | 305 | 275 | 213 | 139 | 73 | 29 | 3 |
| Everolimus  | 411 | 366 | 324 | 287 | 265 | 241 | 187 | 115 | 61 | 20 | 2 |

Motzer et al. N Engl J Med 2015

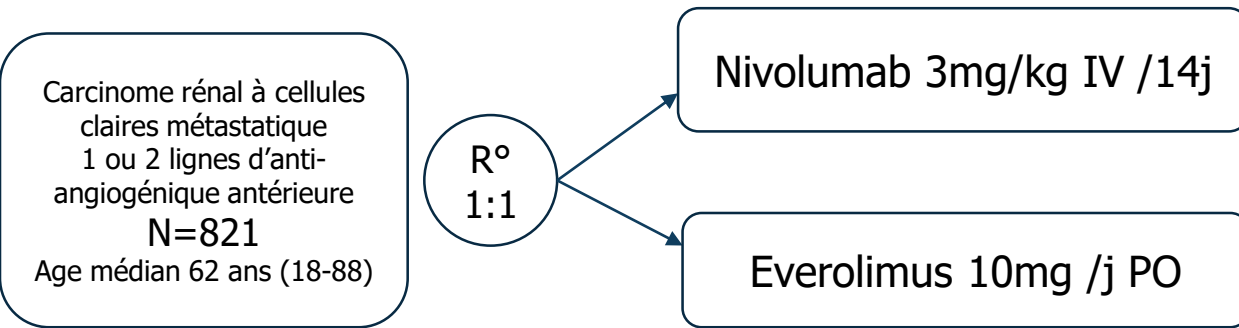
[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)



# CANCER DU REIN METASTATIQUE : ≥2<sup>ème</sup> ligne

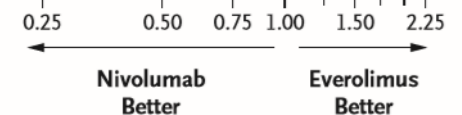
## Essai CheckMate 025 : Phase 3 randomisée en ouvert



- Survie globale : 25,0 mois vs 19,6 mois
- HR 0,47 pour les pronostics défavorables
- Bénéfice aussi pour ≥65 ans

### Subgroup Analyses of Overall Survival

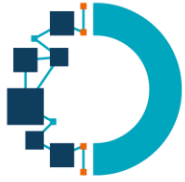
| Subgroup                         | Nivolumab<br>no. of events/total no. | Everolimus<br>no. of events/total no. | Unstratified Hazard Ratio for Death (95% CI) |
|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------|
| Overall                          | 183/410                              | 215/411                               | 0.76 (0.62–0.92)                             |
| MSKCC prognostic score           |                                      |                                       |                                              |
| Favorable                        | 45/145                               | 52/148                                | 0.89 (0.59–1.32)                             |
| Intermediate                     | 101/201                              | 116/203                               | 0.76 (0.58–0.99)                             |
| Poor                             | 37/64                                | 47/60                                 | 0.47 (0.30–0.73)                             |
| Previous antiangiogenic regimens |                                      |                                       |                                              |
| 1                                | 128/294                              | 158/297                               | 0.71 (0.56–0.90)                             |
| 2                                | 55/116                               | 57/114                                | 0.89 (0.61–1.29)                             |
| Region                           |                                      |                                       |                                              |
| United States or Canada          | 66/174                               | 87/172                                | 0.66 (0.48–0.91)                             |
| Western Europe                   | 78/140                               | 84/141                                | 0.86 (0.63–1.16)                             |
| Rest of the world                | 39/96                                | 44/98                                 | 0.78 (0.51–1.20)                             |
| Age                              |                                      |                                       |                                              |
| <65 yr                           | 111/257                              | 118/240                               | 0.78 (0.60–1.01)                             |
| ≥65 to <75 yr                    | 53/119                               | 77/131                                | 0.64 (0.45–0.91)                             |
| ≥75 yr                           | 19/34                                | 20/40                                 | 1.23 (0.66–2.31)                             |
| Sex                              |                                      |                                       |                                              |
| Female                           | 48/95                                | 56/107                                | 0.84 (0.57–1.24)                             |
| Male                             | 135/315                              | 159/304                               | 0.73 (0.58–0.92)                             |



Motzer et al. N Engl J Med 2015

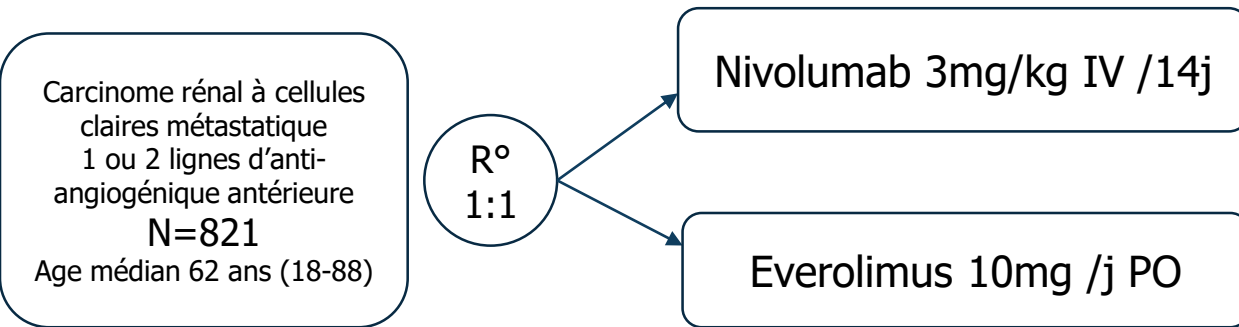
[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)

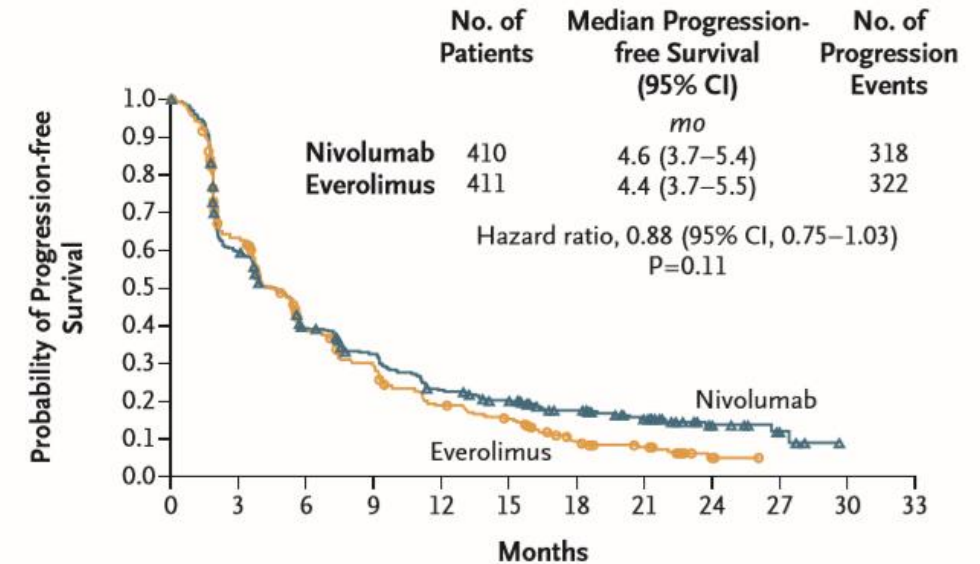


# CANCER DU REIN METASTATIQUE : $\geq 2^{\text{ème}}$ ligne

## Essai CheckMate 025 : Phase 3 randomisée en ouvert



Kaplan–Meier Curve for Progression-free Survival



- Survie globale : 25,0 mois vs 19,6 mois
- HR 0,47 pour les pronostics défavorables
- Bénéfice aussi pour  $\geq 65$  ans
- Pas de différence en survie sans progression
- Réponse objective : 25 vs 5%

| No. at Risk |     |     |     |     |    |    |    |    |    |   |   |   |
|-------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| Nivolumab   | 410 | 230 | 145 | 116 | 81 | 66 | 48 | 29 | 11 | 4 | 0 | 0 |
| Everolimus  | 411 | 227 | 129 | 97  | 61 | 47 | 25 | 16 | 3  | 0 | 0 | 0 |

PD-L1+ en IHC : mauvais pronostic, non prédictif



# CANCER DU REIN METASTATIQUE : $\geq 2^{\text{ème}}$ ligne

## Essai CheckMate 025 : Phase 3 randomisée en ouvert

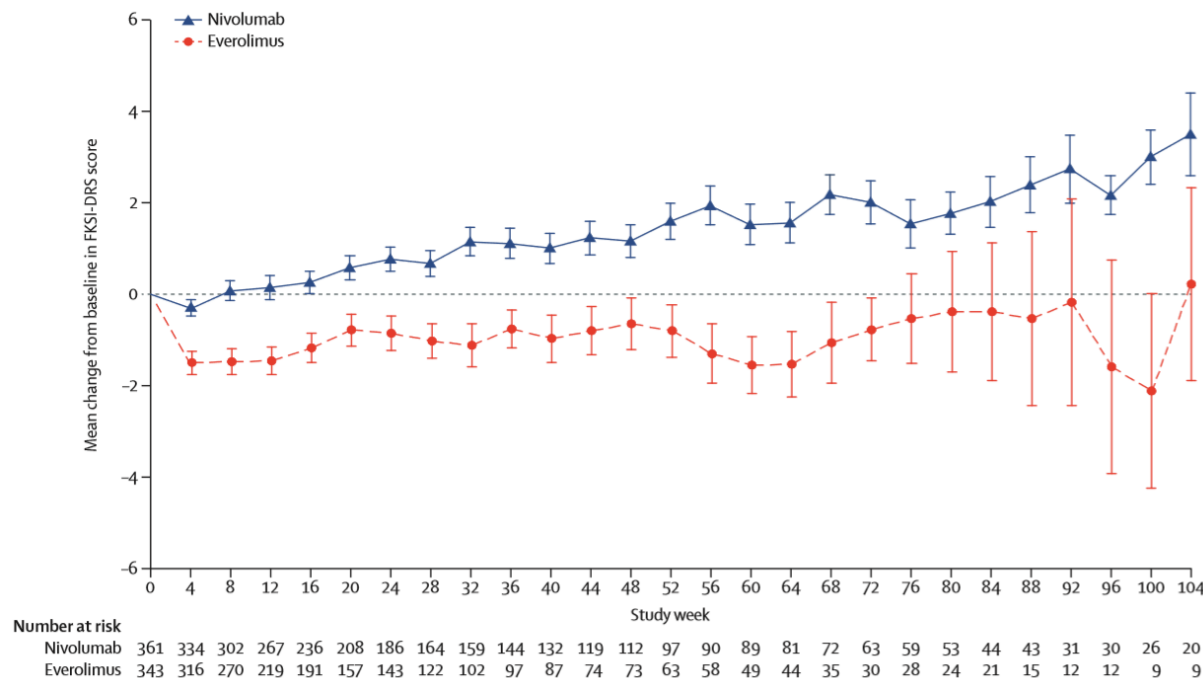
Carcinome rénal à cellules  
claires métastatique  
1 ou 2 lignes d'anti-  
angiogénique antérieure  
N=821  
Age médian 62 ans (18-88)

R°  
1:1

Nivolumab 3mg/kg IV /14j

Everolimus 10mg /j PO

- Données de qualité de vie en faveur du Nivolumab
- Toxicités G3-4 : 19% vs 37%

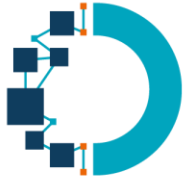


Cella et al. Lancet Oncol 2016

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

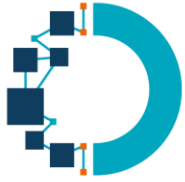
[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)





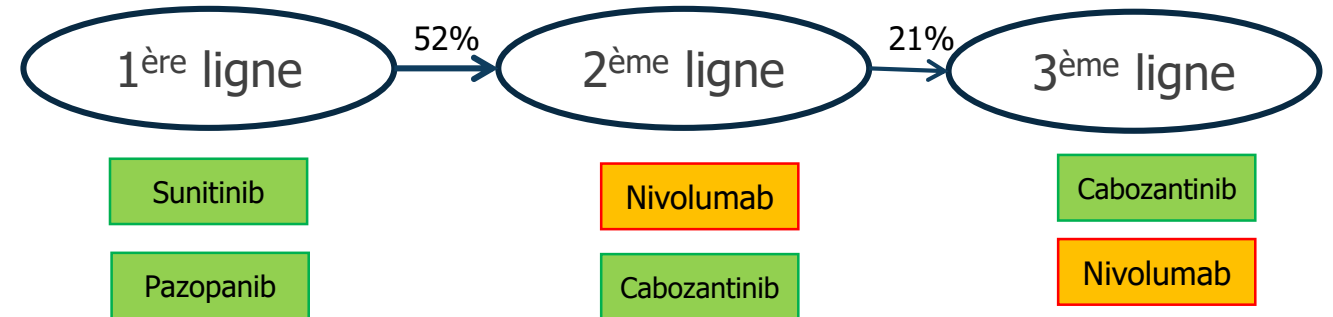
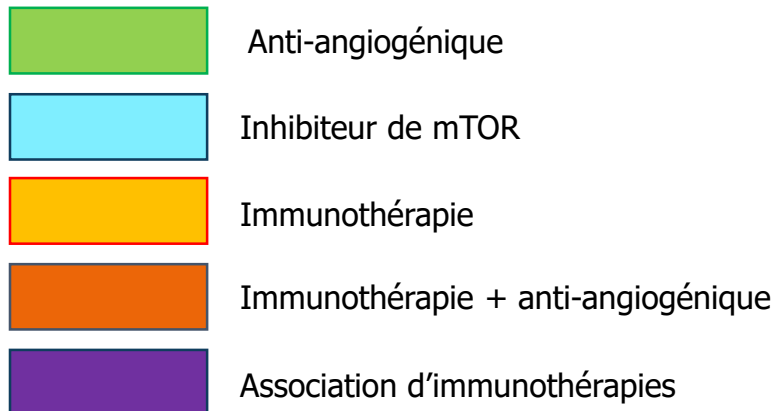
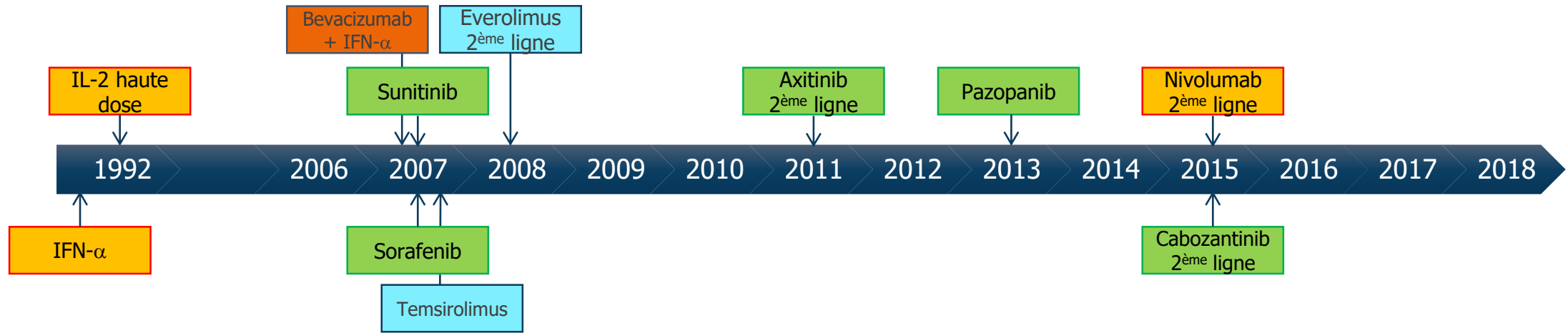
## CANCER DU REIN METASTATIQUE : $\geq 2^{\text{ème}}$ ligne

- Elderly patients with metastatic renal cell carcinoma:  
**position paper from the International Society of Geriatric Oncology**
  - In the phase 3 CheckMate 025 trial, Cella and colleagues showed that nivolumab improved health related QOL significantly more than everolimus did in previously treated, advanced renal cell carcinoma



# CANCER DU REIN METASTATIQUE

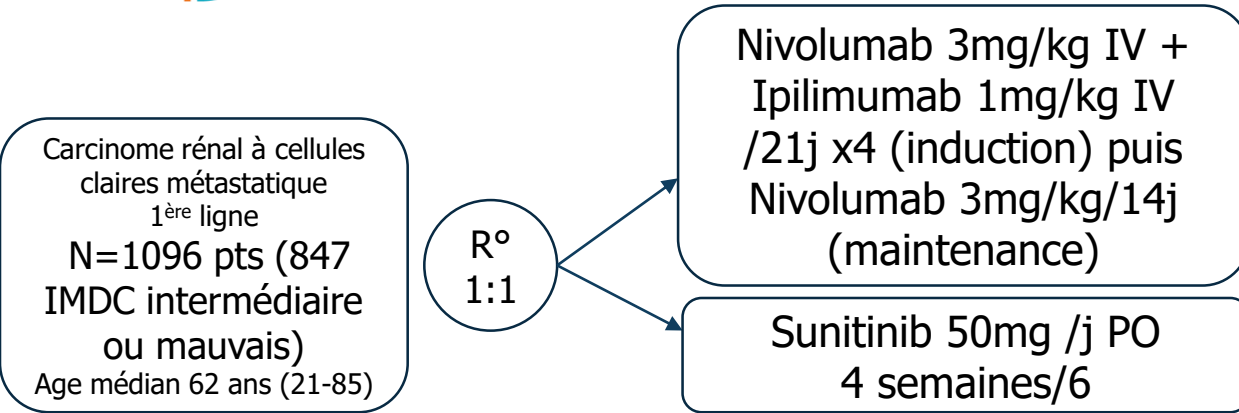
## Positionnement des traitements

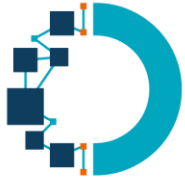




# CANCER DU REIN METASTATIQUE : 1<sup>ère</sup> ligne

## Essai CheckMate 214 : Phase 3 randomisée en ouvert





# CANCER DU REIN METASTATIQUE : 1<sup>ère</sup> ligne

## Essai CheckMate 214 : Phase 3 randomisée en ouvert

Carcinome rénal à cellules  
claires métastatique  
1<sup>ère</sup> ligne  
N=1096 pts (847  
IMDC intermédiaire  
ou mauvais)  
Age médian 62 ans (21-85)

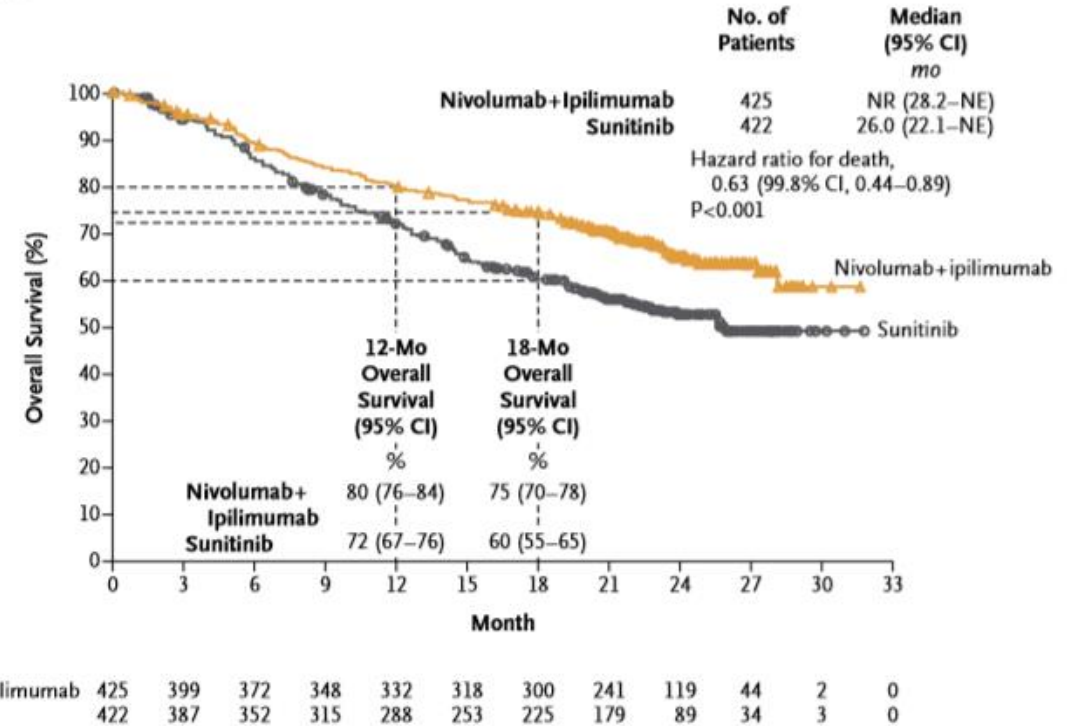
R<sup>o</sup>  
1:1

Nivolumab 3mg/kg IV +  
Ipilimumab 1mg/kg IV  
/21j x4 (induction) puis  
Nivolumab 3mg/kg/14j  
(maintenance)

Sunitinib 50mg /j PO  
4 semaines/6

- Pronostics intermédiaire/mauvais :
- Survie globale à 18 mois 75% vs 60% (HR 0,63 ;  
p<0,001)
- Réponse objective 42% vs 27% (p<0,001)
- Réponse complète 9% vs 1%

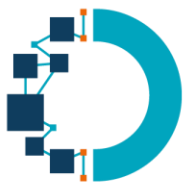
Overall Survival



Motzer et al. N Engl J Med 2018

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)



# CANCER DU REIN METASTATIQUE : 1<sup>ère</sup> ligne

## Essai CheckMate 214 : Phase 3 randomisée en ouvert

Carcinome rénal à cellules  
claires métastatique  
1<sup>ère</sup> ligne  
N=1096 pts (847  
IMDC intermédiaire  
ou mauvais)  
Age médian 62 ans (21-85)

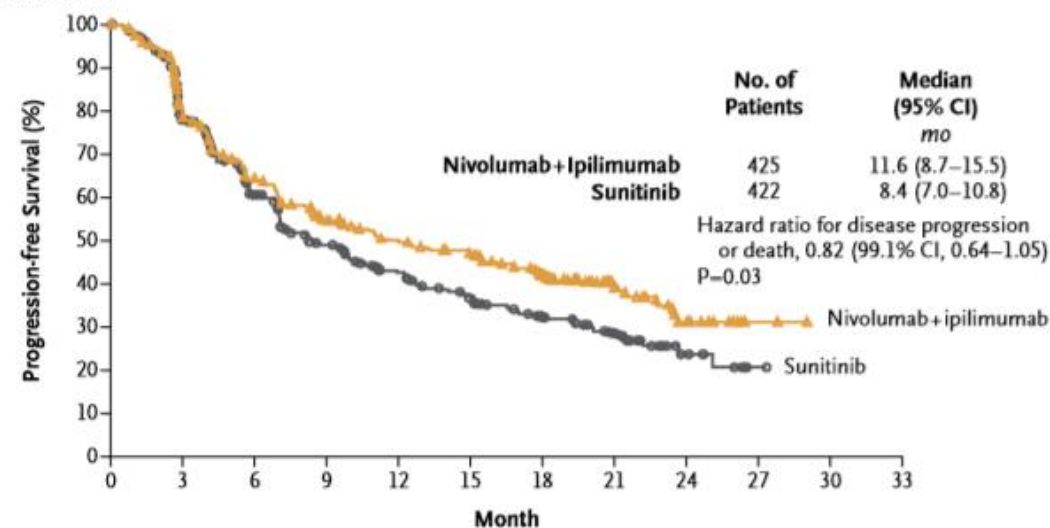
R°  
1:1

Nivolumab 3mg/kg IV +  
Ipilimumab 1mg/kg IV  
/21j x4 (induction) puis  
Nivolumab 3mg/kg/14j  
(maintenance)

Sunitinib 50mg /j PO  
4 semaines/6

- Pronostics intermédiaire/mauvais :
- Survie globale à 18 mois 75% vs 60% (HR 0,63 ;  $p < 0,001$ )
- Réponse objective 42% vs 27% ( $p < 0,001$ )
- Réponse complète 9% vs 1%
- Survie sans progression 11,6 vs 8,4 mois (HR 0,82 ;  $p = 0,03$  (NS,  $> 0,009$ ))

Progression-free Survival



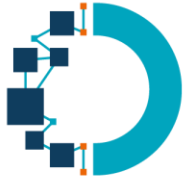
No. at Risk

|                      |     |     |     |     |     |     |     |    |    |   |   |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| Nivolumab+ipilimumab | 425 | 304 | 233 | 187 | 163 | 149 | 118 | 46 | 17 | 3 | 0 |
| Sunitinib            | 422 | 282 | 191 | 139 | 107 | 86  | 57  | 33 | 11 | 1 | 0 |

Motzer et al. N Engl J Med 2018

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)



# CANCER DU REIN METASTATIQUE : 1<sup>ère</sup> ligne

## Essai CheckMate 214 : Phase 3 randomisée en ouvert

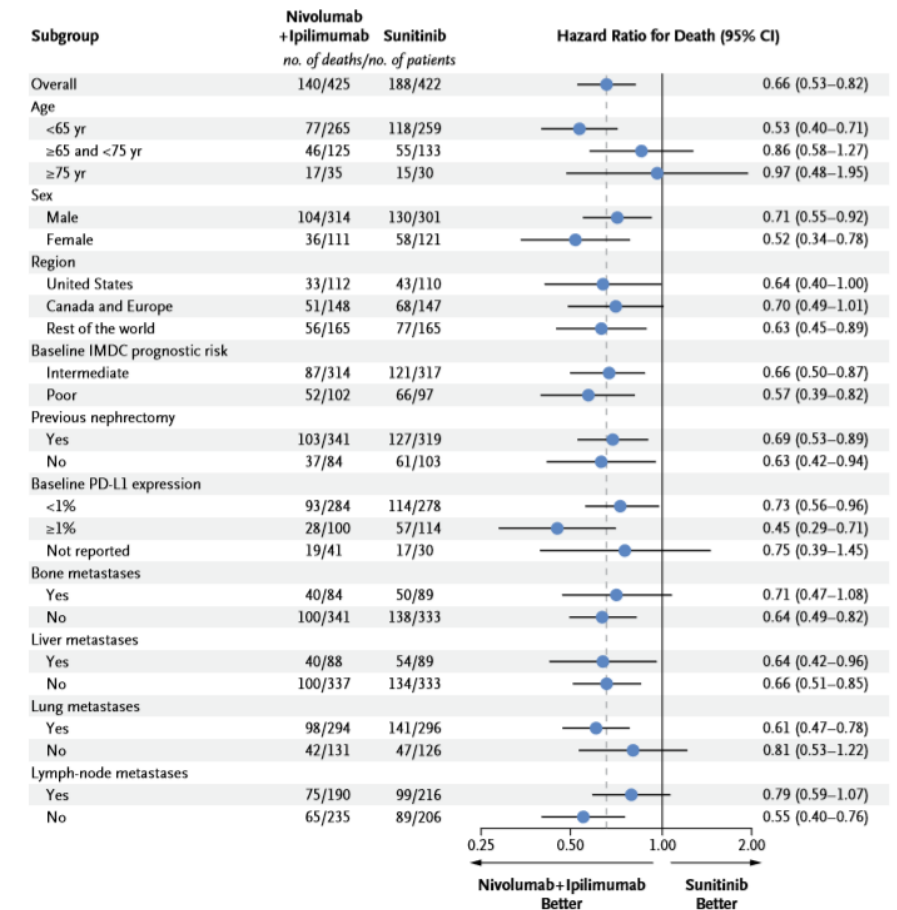
Carcinome rénal à cellules  
claires métastatique  
1<sup>ère</sup> ligne  
N=1096 pts (847  
IMDC intermédiaire  
ou mauvais)  
Age médian 62 ans (21-85)

R<sup>o</sup>  
1:1

Nivolumab 3mg/kg IV +  
Ipilimumab 1mg/kg IV  
/21j x4 (induction) puis  
Nivolumab 3mg/kg/14j  
(maintenance)

Sunitinib 50mg /j PO  
4 semaines/6

- Bénéfice incertain pour ≥65 ans
- Arrêt pour tox 22% et 12%
- Toxicités G3-4 46% et 63%
- Décès toxiques n=8 et n=4
- 152 (35%) des 436 pts ayant eu ES immuno ont eu cortico ≥40mg/j prednisone (équivalent)



Motzer et al. N Engl J Med 2018

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)



# CANCER DU REIN METASTATIQUE : 1<sup>ère</sup> ligne

## Essai CheckMate 214 : Phase 3 randomisée en ouvert

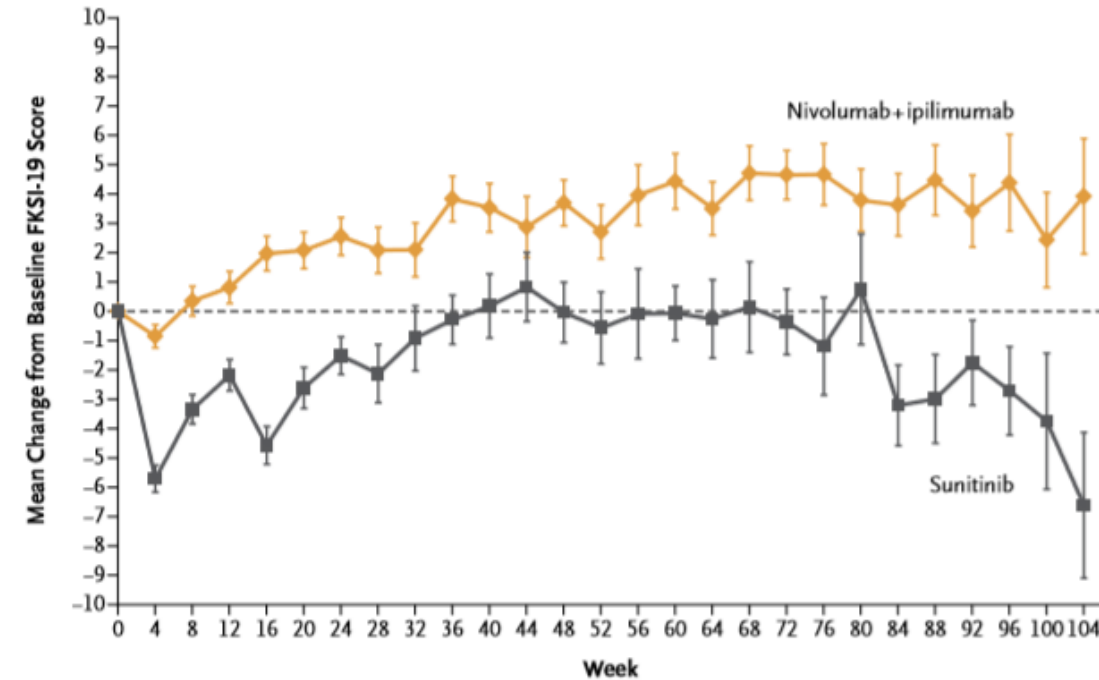
Carcinome rénal à cellules  
claires métastatique  
1<sup>ère</sup> ligne  
N=1096 pts (847  
IMDC intermédiaire  
ou mauvais)  
Age médian 62 ans (21-85)

R°  
1:1

Nivolumab 3mg/kg IV +  
Ipilimumab 1mg/kg IV  
/21j x4 (induction) puis  
Nivolumab 3mg/kg/14j  
(maintenance)

Sunitinib 50mg /j PO  
4 semaines/6

- Bénéfice incertain pour  $\geq 65$  ans
- Arrêt pour tox 22% et 12%
- Toxicités G3-4 46% et 63%
- Décès toxiques n=8 et n=4
- 152 (35%) des 436 pts ayant eu ES immuno ont eu cortico  $\geq 40$ mg/j prednisone (équivalent)



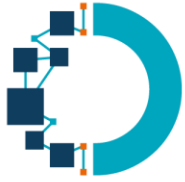
No. at Risk

|                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Nivolumab+ipilimumab | 425 | 347 | 281 | 239 | 212 | 180 | 166 | 152 | 143 | 139 | 125 | 108 | 76 | 44 |
| Sunitinib            | 422 | 371 | 284 | 221 | 184 | 147 | 127 | 113 | 104 | 93  | 80  | 64  | 43 | 26 |

Motzer et al. N Engl J Med 2018

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)

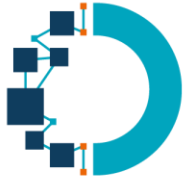


# CANCER DU REIN METASTATIQUE

## Association Nivolumab Ipilimumab en 1<sup>ère</sup> ligne

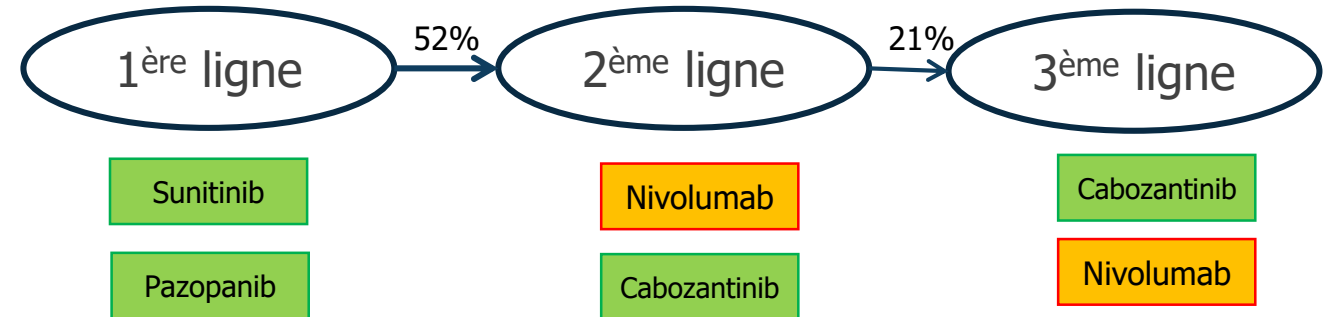
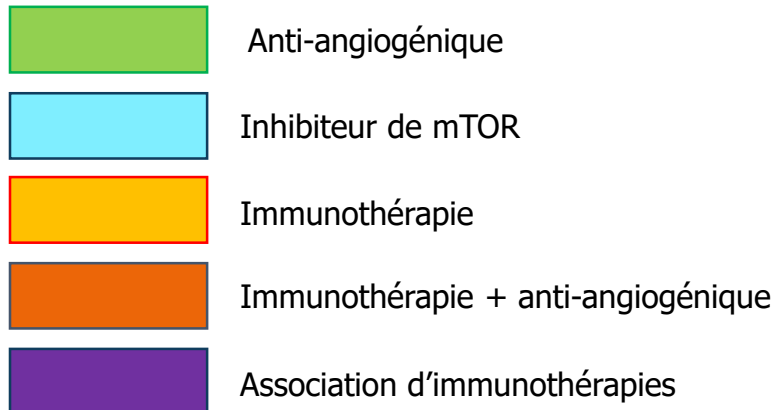
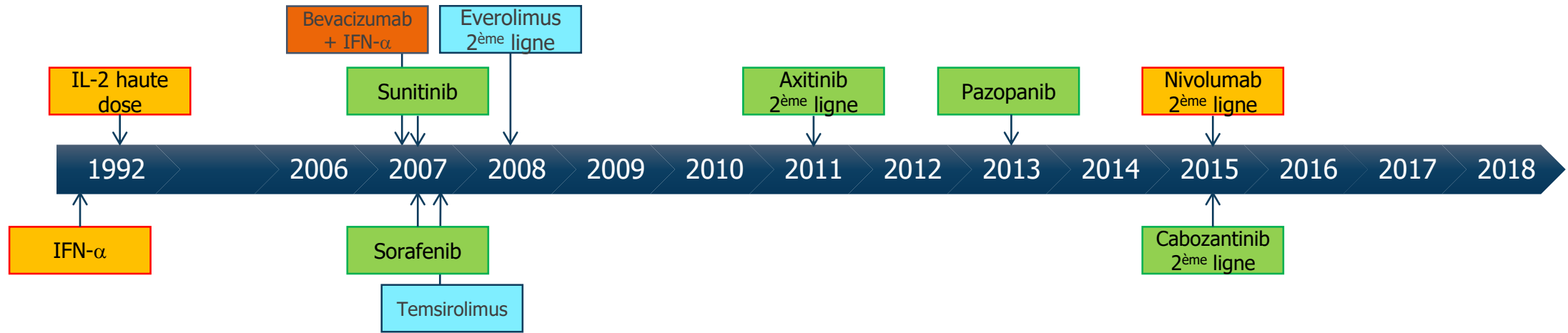
- **Janvier 2019 : Extension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne** du nivolumab pour une utilisation dans le carcinome à cellules rénales en première ligne, en association avec l'ipilimumab.
- Décision n° 2019.0024/DC/SEESP du **13 février 2019** du collège de la **Haute Autorité de santé**
  - Considérant que le **chiffre d'affaires du produit nivolumab en association à l'ipilimumab est supérieur à vingt millions d'euros** ;
  - Le produit Nivolumab en association à l'ipilimumab est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie au sens de l'article R. 161-71-3, I, 2° du code de la sécurité sociale. En conséquence, il fera l'objet d'une **évaluation médico-économique** par la commission d'évaluation économique et de santé publique dans l'indication du traitement en première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.





# CANCER DU REIN METASTATIQUE

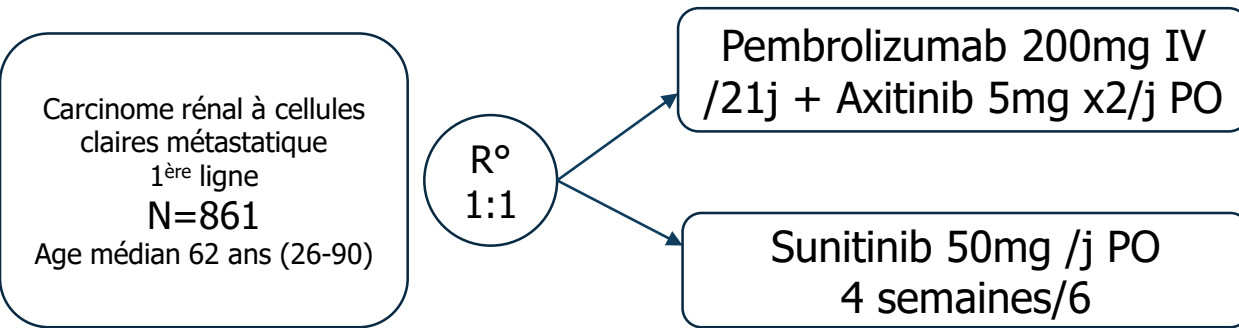
## Positionnement des traitements

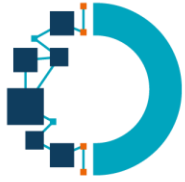




# CANCER DU REIN METASTATIQUE : 1<sup>ère</sup> ligne

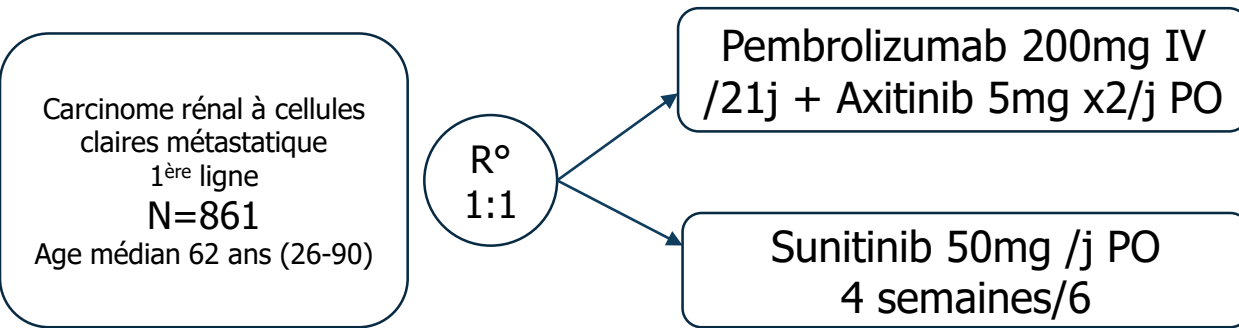
**Essai KEYNOTE-426 : Phase 3 randomisée en ouvert**





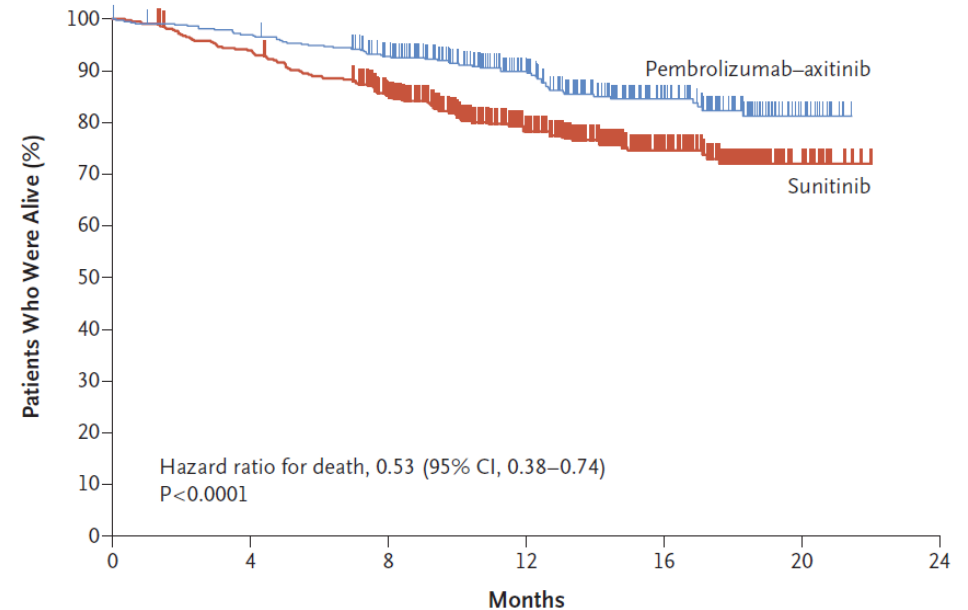
# CANCER DU REIN METASTATIQUE : 1<sup>ère</sup> ligne

## Essai KEYNOTE-426 : Phase 3 randomisée en ouvert



- Survie globale à 1 an : 89,9% vs 78,3%
- Survie globale à 18 mois : 82,3% vs 72,1%

Overall Survival



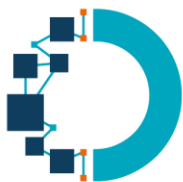
No. at Risk

|                        |     |     |     |     |     |    |   |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| Pembrolizumab–axitinib | 432 | 417 | 378 | 256 | 136 | 18 | 0 |
| Sunitinib              | 429 | 401 | 341 | 211 | 110 | 20 | 0 |

Rini et al. N Engl J Med 2019

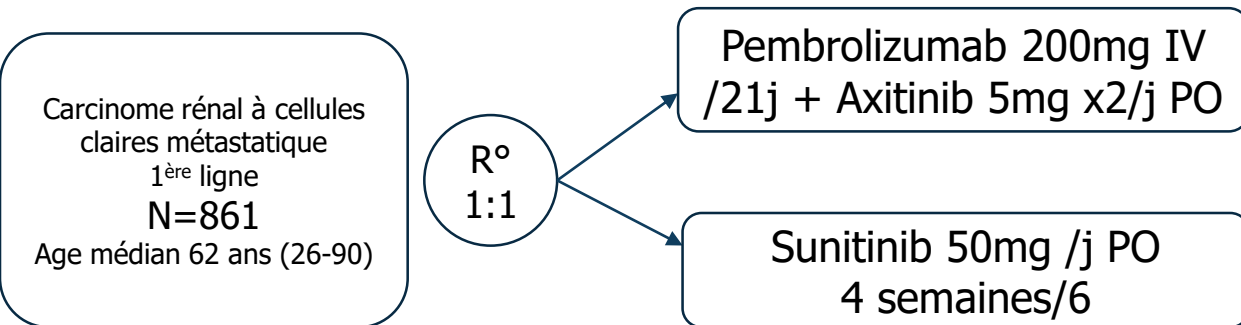
[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)



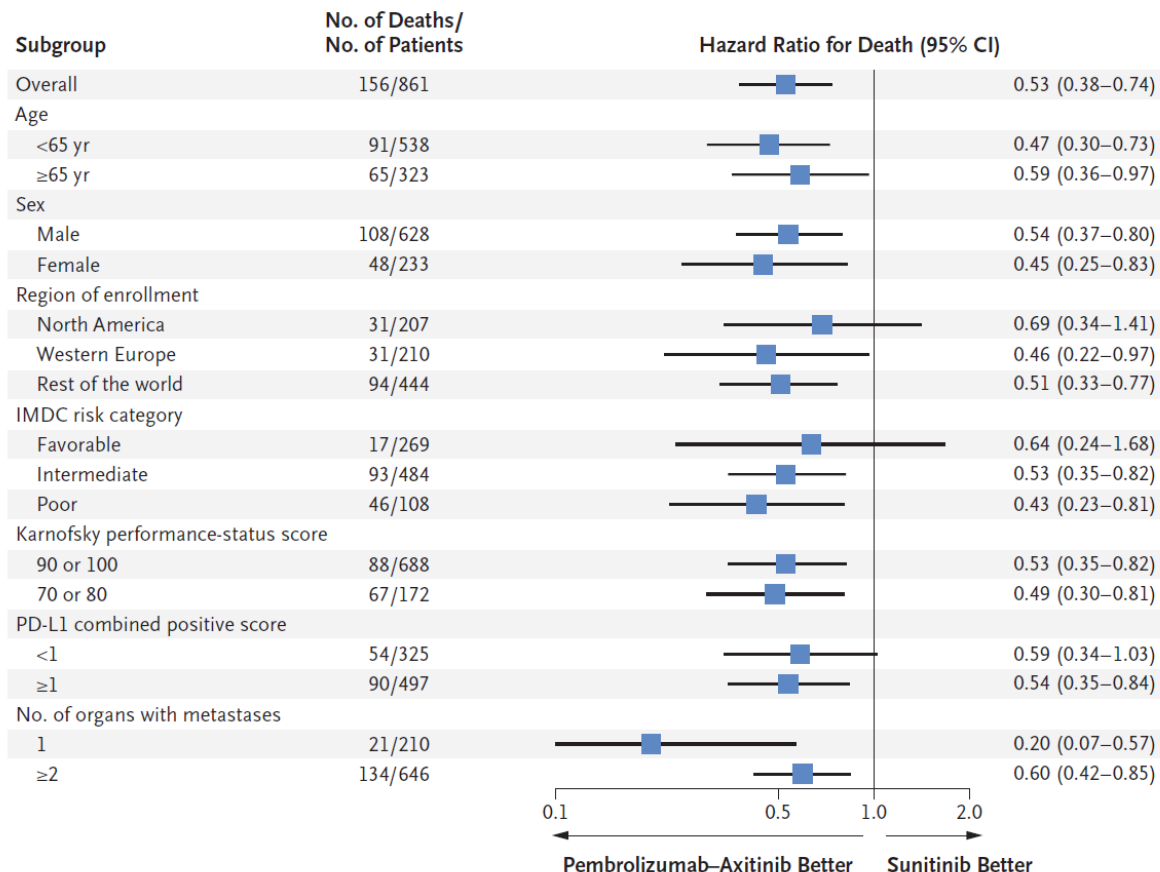
# CANCER DU REIN METASTATIQUE : 1<sup>ère</sup> ligne

## Essai KEYNOTE-426 : Phase 3 randomisée en ouvert



- Survie globale à 1 an : 89,9% vs 78,3%
- Survie globale à 18 mois : 82,3% vs 72,1%
- Bénéfice pour tous les sous-groupes (âge ≥ 65 ans, groupe pronostique IMDC, expression PD-L1)

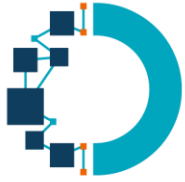
Overall Survival According to Subgroup



Rini et al. N Engl J Med 2019

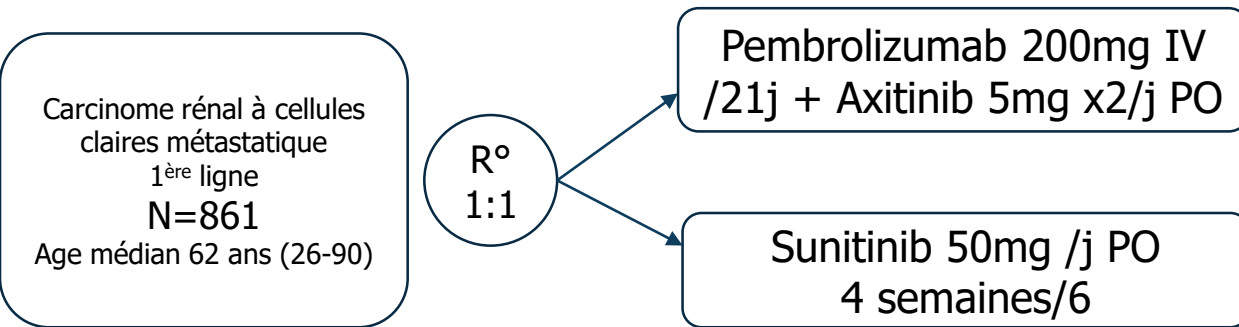
[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)



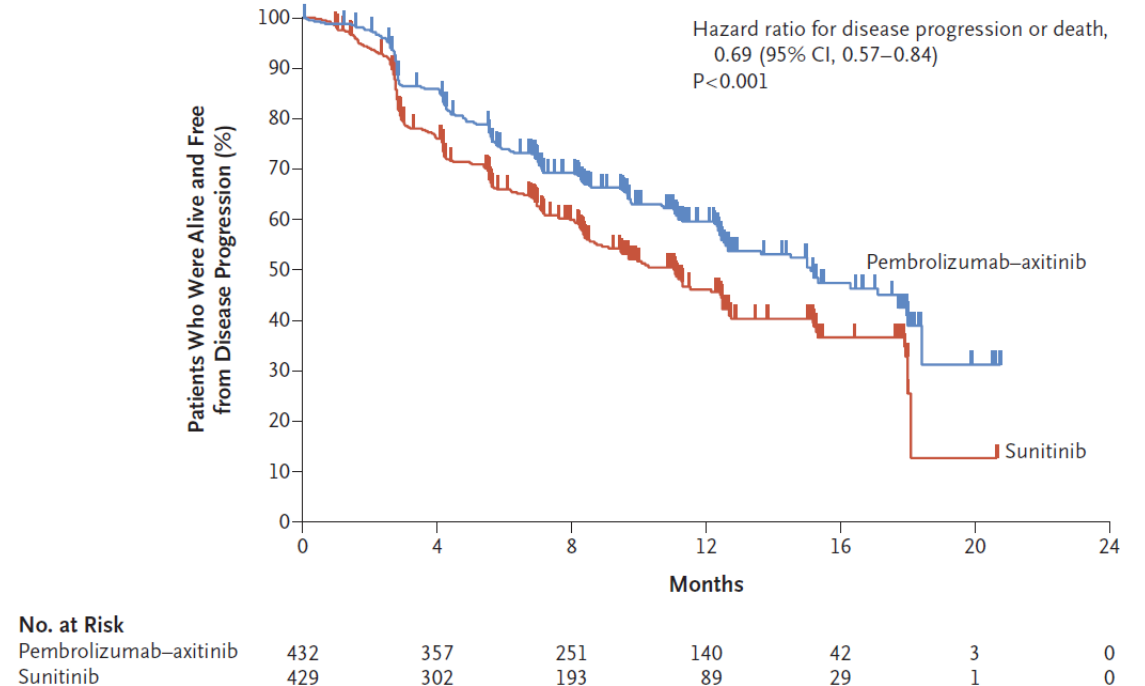
# CANCER DU REIN METASTATIQUE : 1<sup>ère</sup> ligne

## Essai KEYNOTE-426 : Phase 3 randomisée en ouvert



- Survie globale à 1 an : 89,9% vs 78,3%
- Survie globale à 18 mois : 82,3% vs 72,1%
- Bénéfice pour tous les sous-groupes (âge ≥ 65 ans, groupe pronostique IMDC, expression PD-L1)
- PFS 15,1 mois vs 11,1 mois
- Effets secondaires G<sub>≥3</sub> : 75,8% vs 70,6%.

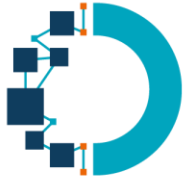
Progression-free Survival



Rini et al. N Engl J Med 2019

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

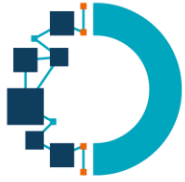
[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)



# CANCER DU REIN METASTATIQUE

## Conclusions

- Nivolumab (anti-PD1) validé en 2<sup>ème</sup> ligne, bénéfique en qualité de vie comparativement à l'everolimus
- Associations : révolution en 1<sup>ère</sup> ligne. Donne toute sa place à l'évaluation gériatrique (toxicités potentielles)
- Nombreux essais en cours dont en situation adjuvante des cancers localisés opérés



# IMMUNOTHERAPIE CHEZ LE SUJET AGE

## Exemple des cancers urologiques

- Cancer de vessie
  - « Recherche traitement désespérément »
- Cancer du rein
  - « Un modèle pour l'immunothérapie »
- **Cancer de prostate**
  - « Le paradoxe »



# CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE

## Positionnement des traitements

Cancer de  
prostate  
métastatique



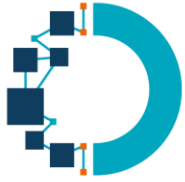




# CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE

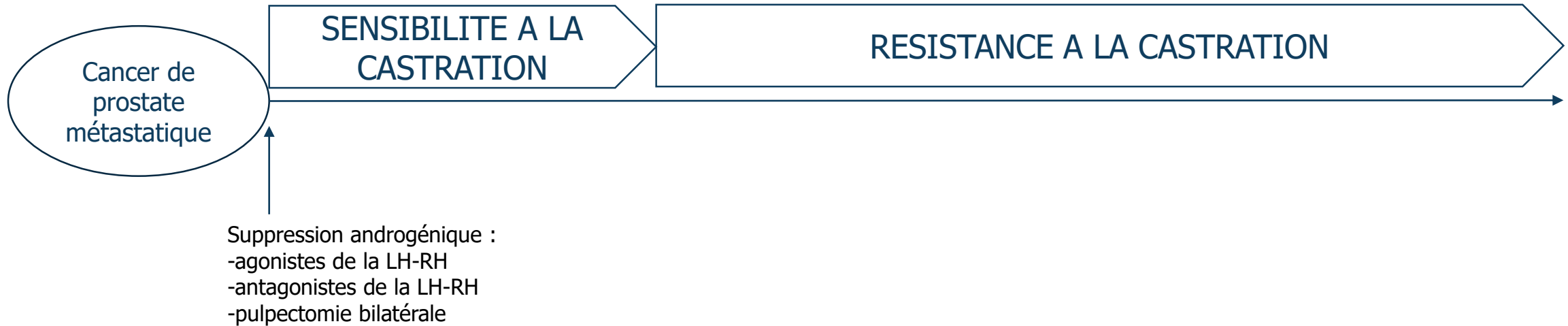
## Positionnement des traitements

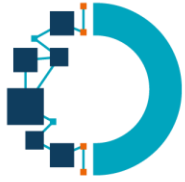




# CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE

## Positionnement des traitements

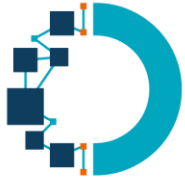




# CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE

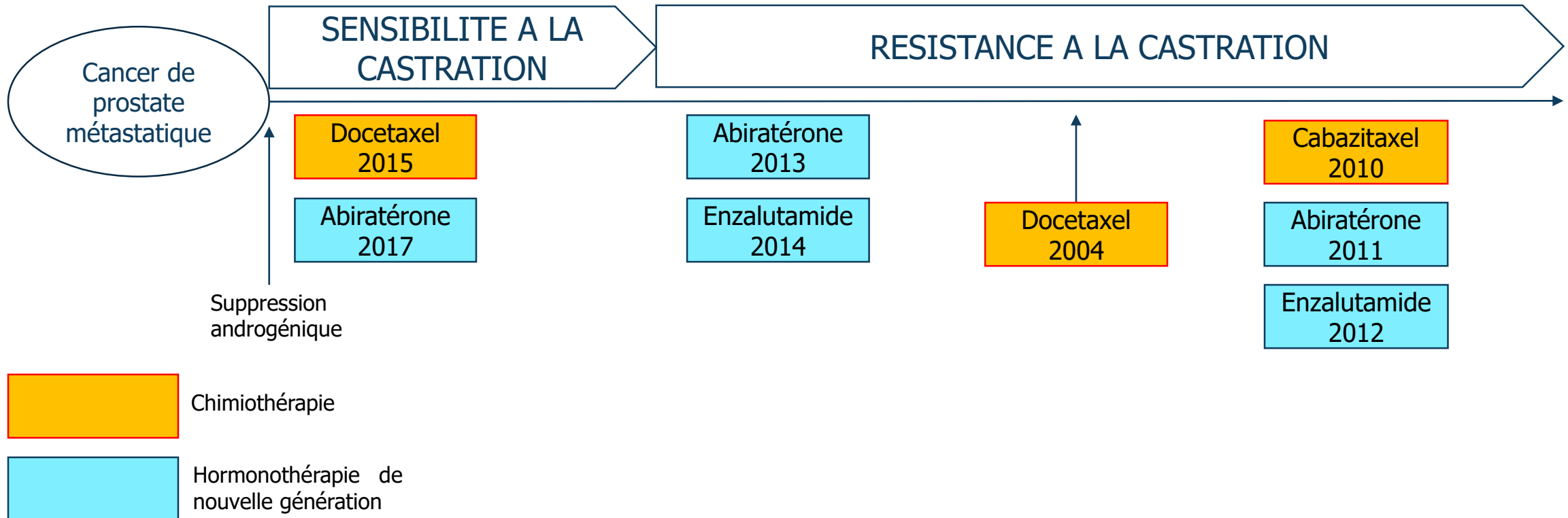
## Positionnement des traitements





# CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE

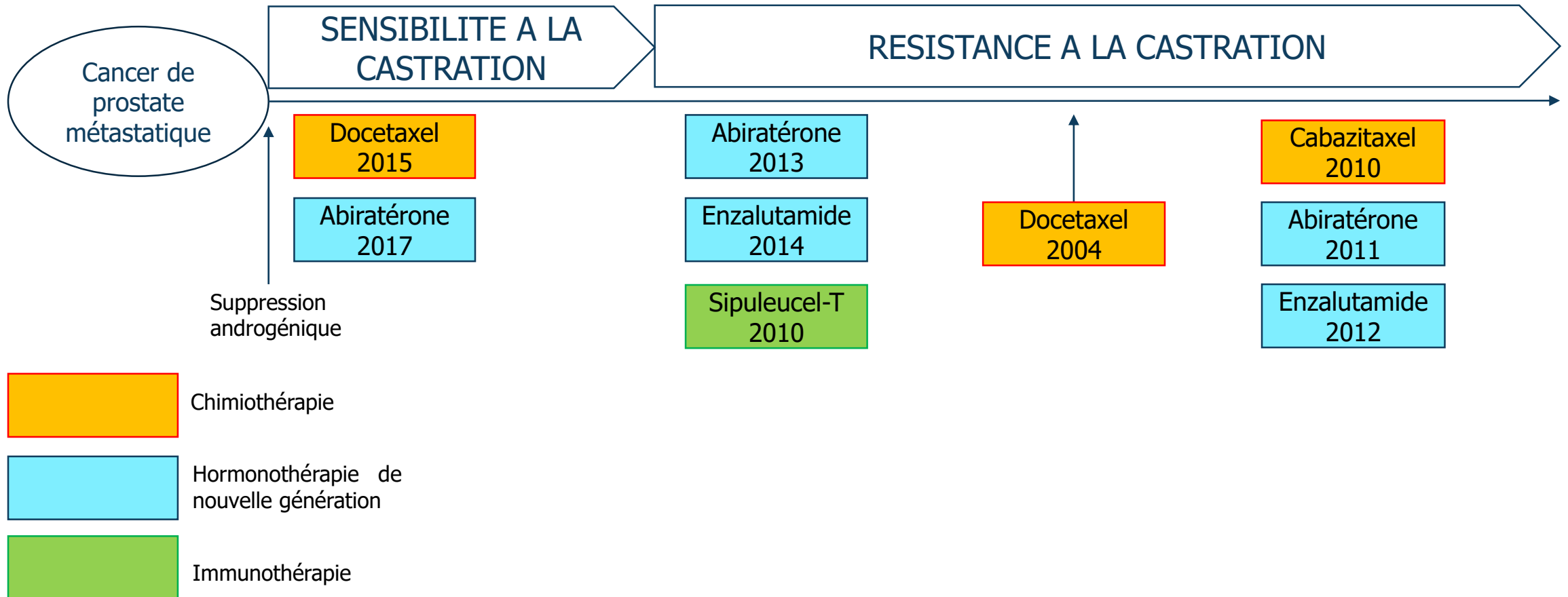
## Positionnement des traitements





# CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE

## Positionnement des traitements





# CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE

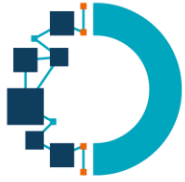
**Essai IMPACT : Phase 3 randomisée en double aveugle**

ADK prostate métastatique  
résistant à la castration  
Peu ou pas symptomatique  
Sans métastase viscérale  
**N=512**  
Age médian 71 ans (40-91)

R°  
2:1

Sipuleucel-T IV /14j x3

Placebo IV /14j x3



# CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE

## Essai IMPACT : Phase 3 randomisée en double aveugle

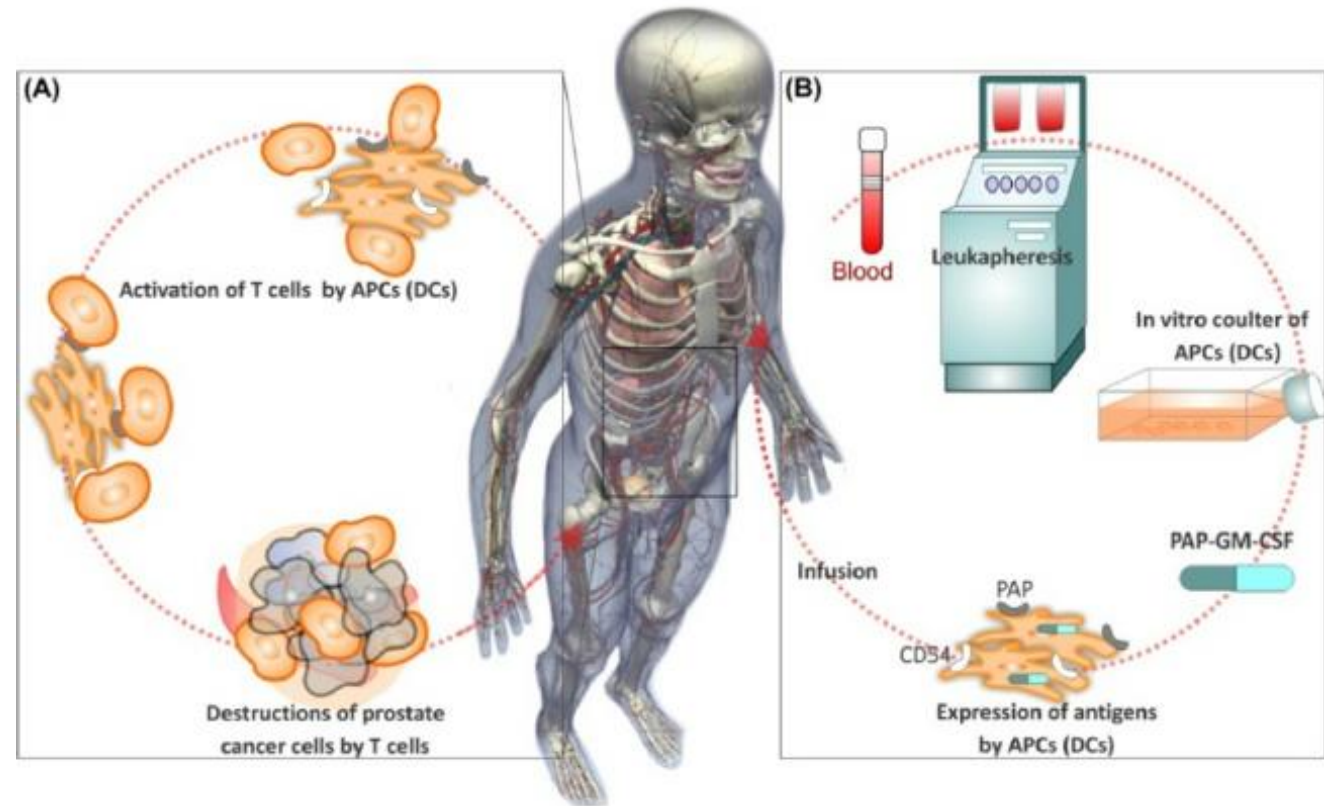
ADK prostate métastatique  
résistant à la castration  
Peu ou pas symptomatique  
Sans métastase viscérale  
N=512  
Age médian 71 ans (40-91)

R°  
2:1

Sipuleucel-T IV /14j x3

Placebo IV /14j x3

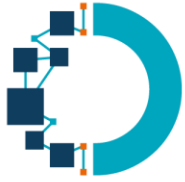
- Leucaphérèses x3 (semaines 0, 2, 4)
- Cellules présentatrices d'antigènes cultivées 36-44h avec PA2024 (protéine de fusion recombinante avec prostatic acid phosphatase (antigène prostatique) fusionné avec GM-CSF
- Réinjection 3 jours plus tard.



Kantoff et al. N Engl J Med 2010

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

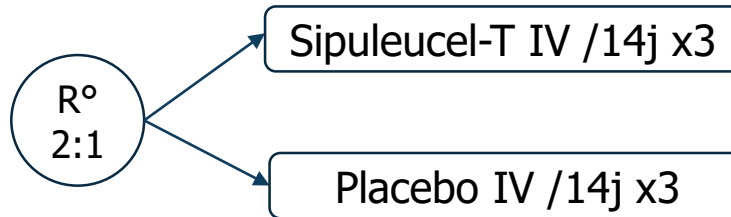
[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)



# CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE

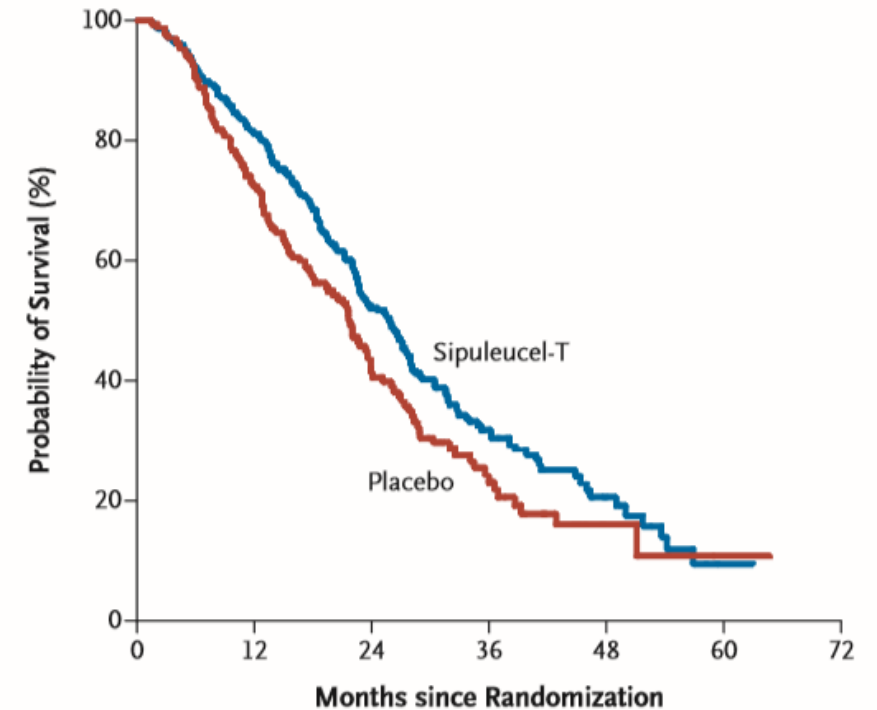
## Essai IMPACT : Phase 3 randomisée en double aveugle

ADK prostate métastatique  
résistant à la castration  
Peu ou pas symptomatique  
Sans métastase viscérale  
N=512  
Age médian 71 ans (40-91)



Survie globale : 25,8 mois vs 21,7 mois (HR 0,78 ; p=0,03)  
Délai jusqu'à progression : 3,7 vs 3,6 mois (HR 0,95 ; p=0,63)  
Réponse PSA : 2,6 vs 1,3%

Effets secondaires les plus fréquents dans les 24h : frissons (51,2%),  
fièvre (22,5%), fatigue (16%), nausées (14,2%), céphalées (10,7%)  
Grade  $\geq 3$  : 6,8% vs 1,8%  
Seuls 3 pts/338 (0,9%) du bras Sipuleucel T n'ont pas pu avoir  
les 3 injections



No. at Risk  
Sipuleucel-T  
Placebo

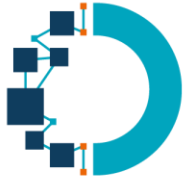
|     |     |     |    |    |   |
|-----|-----|-----|----|----|---|
| 341 | 274 | 129 | 49 | 14 | 1 |
| 171 | 123 | 55  | 19 | 4  | 1 |

Kantoff et al. N Engl J Med 2010

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)





# CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE

Essai **IMPACT** : Phase 3 randomisée en double aveugle

ADK prostate métastatique  
résistant à la castration  
Peu ou pas symptomatique  
Sans métastase viscérale  
N=512  
Age médian 71 ans (40-91)

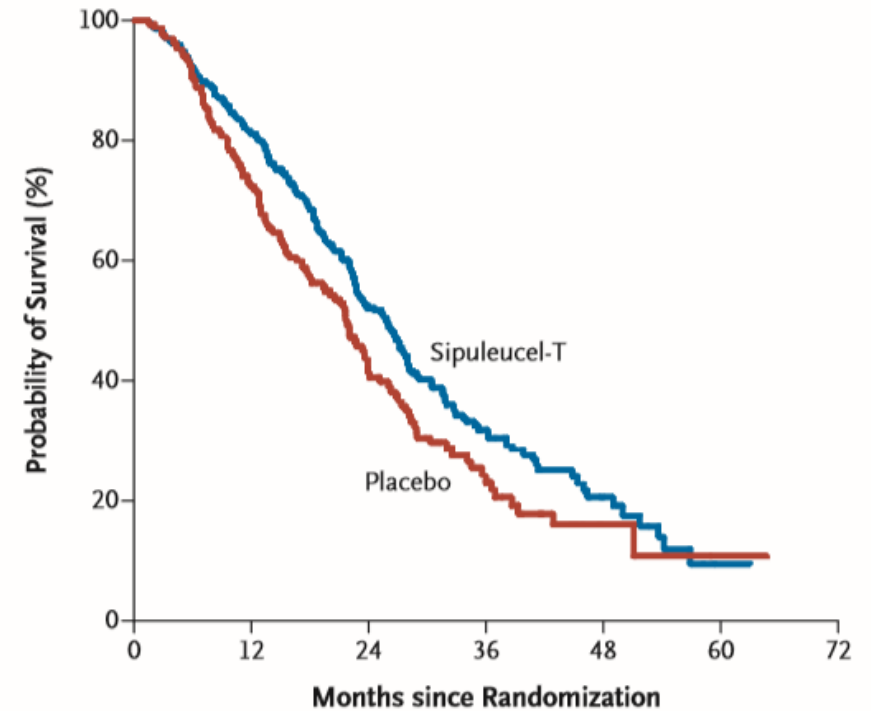
R°  
2:1

Sipuleucel-T IV /14j x3

Placebo IV /14j x3

PRIX : 93 000 dollars pour les 3 injections

NON DISPONIBLE EN FRANCE



No. at Risk  
Sipuleucel-T  
Placebo

|     |     |     |    |    |   |
|-----|-----|-----|----|----|---|
| 341 | 274 | 129 | 49 | 14 | 1 |
| 171 | 123 | 55  | 19 | 4  | 1 |

Kantoff et al. N Engl J Med 2010

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)

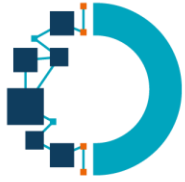


# CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE



**Essais testant l'Ipilimumab  
(anticorps anti-CTLA-4)**

**10mg/kg/21j IV x4 puis 10mg/kg/3 mois**

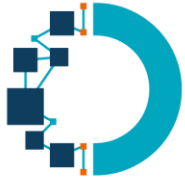


# CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE



## Essais testant l'Ipilimumab (anticorps anti-CTLA-4)

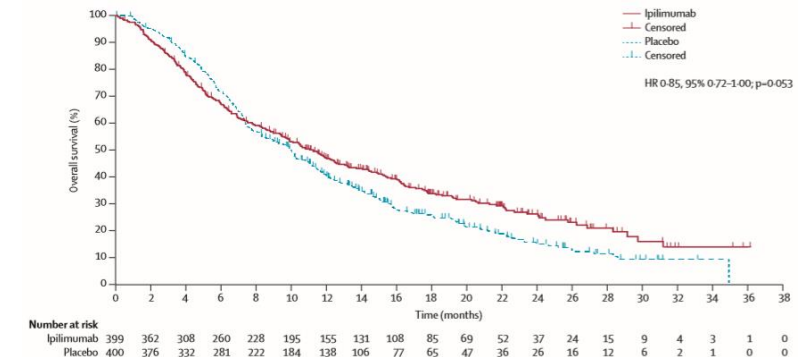
10mg/kg/21j IV x4 puis 10mg/kg/3 mois



# CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE



**Essais testant l'Ipilimumab  
(anticorps anti-CTLA-4)  
10mg/kg/21j IV x4 puis 10mg/kg/3 mois**



Kwon et al. Lancet Oncol 2014

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)



# CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE

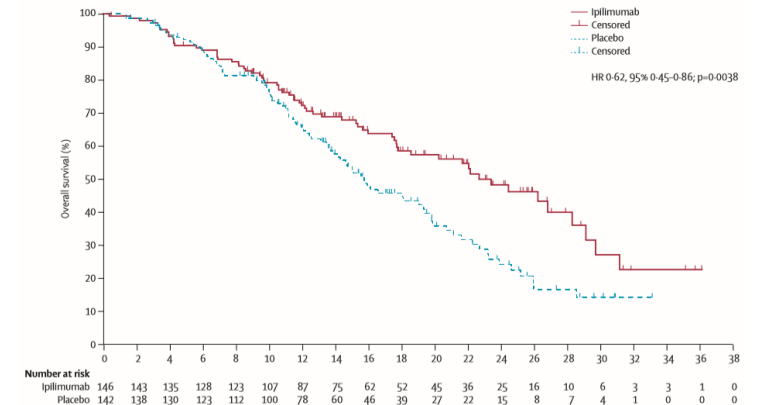


## Essais testant l'Ipilimumab (anticorps anti-CTLA-4)

10mg/kg/21j IV x4 puis 10mg/kg/3 mois

Bénéfice dans sous-groupe favorable?

- sans métastase viscérale,
  - PAL < 1,5N,
  - Hb ≥ 11g/dL
- (288 patients)



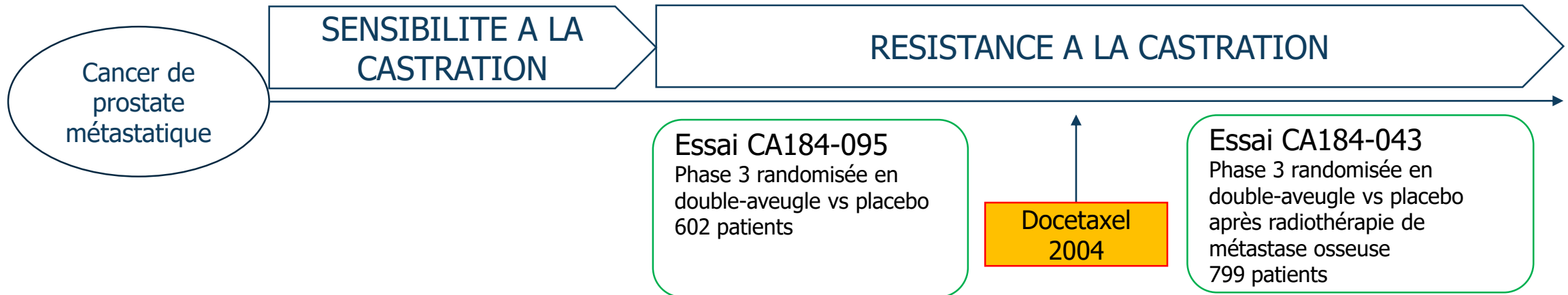
Kwon et al. Lancet Oncol 2014

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

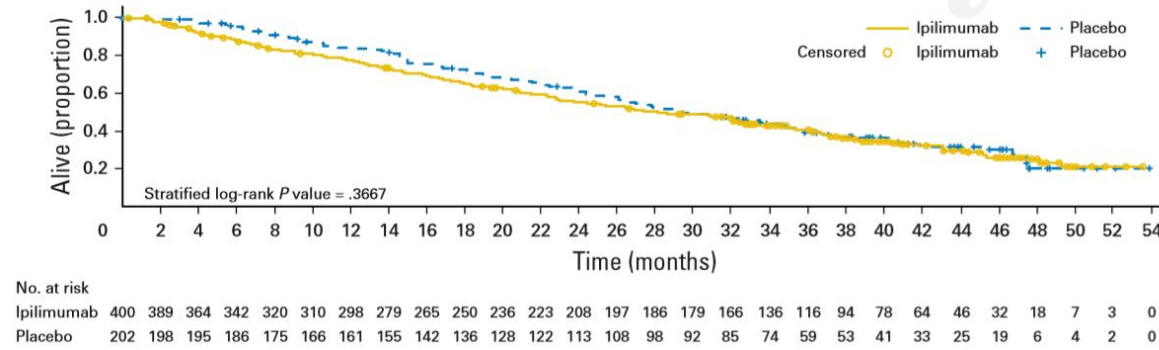
[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)



# CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE



**Essais testant l'Ipilimumab  
(anticorps anti-CTLA-4)  
10mg/kg/21j IV x4 puis 10mg/kg/3 mois**



Beer et al. J Clin Oncol 2016

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)

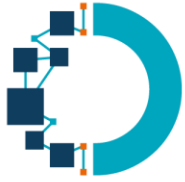
[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)



# CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE

## Conclusions

- Sipuleucel-T : immunothérapie cellulaire active et bien tolérée mais non disponible
- Inhibiteurs de Checkpoint immunitaire : 2 essais de phase 3 négatifs avec l'Ipilimumab (anti-CTLA-4)

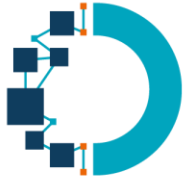


# IMMUNOTHERAPIE CHEZ LE SUJET AGE

## Exemple des cancers urologiques

- Cancer de prostate
  - « Le paradoxe »
- Cancer de vessie
  - « Recherche traitement désespérément »
- Cancer du rein
  - « Un modèle pour l'immunothérapie »

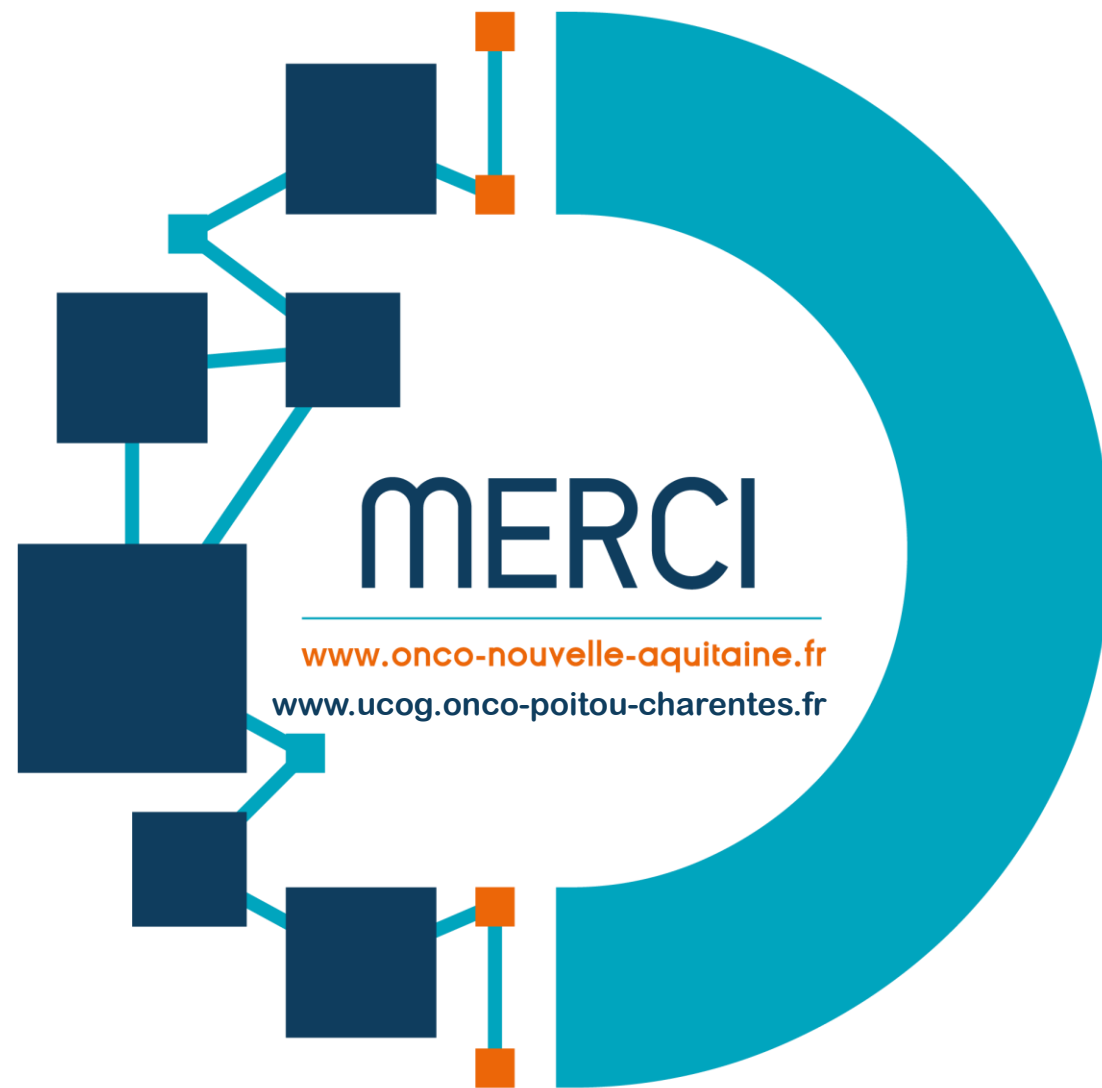




# IMMUNOTHERAPIE CHEZ LE SUJET AGE

## Exemple des cancers urologiques

- Cancer de prostate
  - « Le paradoxe »
- Cancer de vessie
  - « Recherche traitement désespérément *et un remboursement*»
- Cancer du rein
  - « Un modèle pour *les antiangiogéniques, l'immunothérapie et les associations*»



MERCI

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)  
[www.ucog.onco-poitou-charentes.fr](http://www.ucog.onco-poitou-charentes.fr)