



ufr
SMP Sciences médicales & pharmaceutiques
UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ



Tolérance et efficacité des immunothérapies dans le traitement de mélanome

Société de Médecine et Pharmacie de
Franche-Comté

Charles MARCUCCI,
Interne 6eme Semestre

Introduction

- Incidence

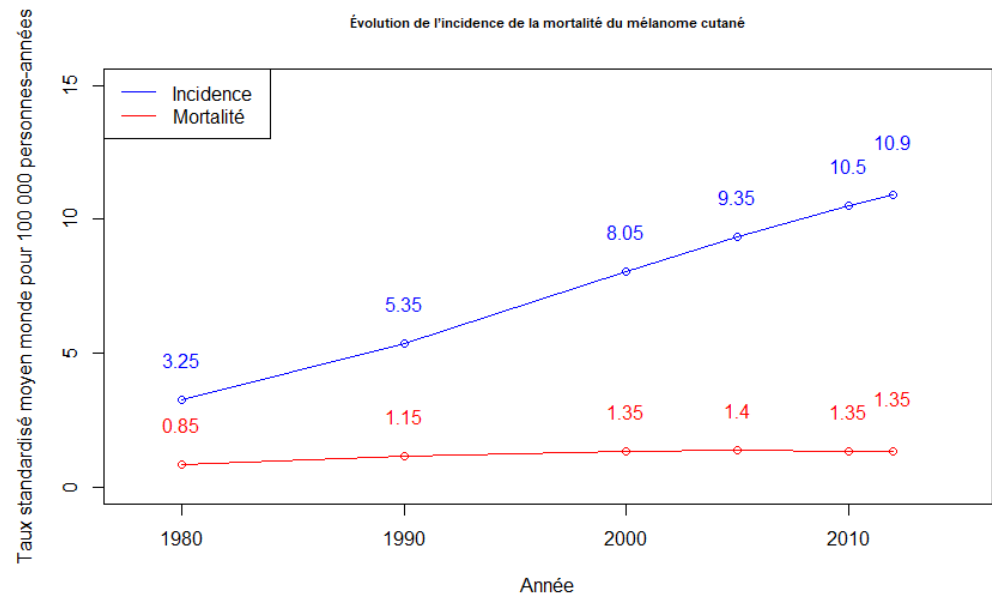
- 14 325 cas en 2015 (1)

- Mortalité

- 16^{ème} cancer - 1 773 en 2015

- Prise en charge thérapeutique

- Fonction : stade, résécabilité, mutation du gène BRAF (2)
- Prise en charge chirurgicale et/ou médicamenteuse
 - Avant 2007 : chimiothérapie
 - Après 2007 : thérapie ciblée, immunothérapie, combo



(1) Les Données INCA *Les Cancers En France* 2015 ; (2) Négrier et al *Ann Dermatol Venereol* 2005

Les études pivots

	Ipilimumab (1)			Pembrolizumab (2)			Nivolumab (3)	
Traitement	3 groupes * G I : gp100 seul (132 patients) * G II : ipilimumab 3 mg/kg, 4 injections +gp100 (380 patients) * G III : Ipilimumab seul 3mg/kg 4 injections (131 patients)			3 groupes * G I : ipilimumab 3mg/kg 4 injections (256 patients) * G II : pembrolizumab 10mg/kg toutes les 3 semaines (277 patients) * G III : pembrolizumab 10mg/kg toutes les 2 semaines (278 patients)			2 groupes * G I : dacarbazine 1000mg/m ² toutes les 3 semaines (205 patients) * G II : nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines (206 patients)	
Stade du mélanome	III non résecable ou IV							
Critères de jugement	Survie globale Tolérance			Survie sans progression Tolérance			Survie sans progression Tolérance	
	G I	G II	G III	G I	G II	G III	G I	G II
Principal								
Secondaire								
Survie								
Durée (mois)	6,4	10	10,1	2,8	5,5	4,1	2,2	5,1
HR	-	0,68	0,66	-	0,58	0,58	-	0,43
[IC]					[0,46 - 0,72]	[0,47 - 0,72]		[0,34 - 0,56]
p		<0,001	0,003		<0,001	<0,001		<0,001
Tolérance								
EI tout grade, n (%)	128 (97,0)	347 (98,4)	127 (96,9)	221 (79,5)	202 (72,9)	187 (73,0)	193 (93,2)	194 (94,6)
Dermatologique		57 (43,5)			157 (28,3)		88 (42,7)	
Gastro-intestinale		38 (29,0)			161 (29,0)		102 (49,5)	
Endocrine		10 (7,6)			82 (14,8)		0 (0,0)	
EI grade III-IV , n (%)	4 (3,0)	39 (10,3)	19 (14,5)	37 (13,3)	28 (10,1)	51 (19,9)	70 (34)	78 (38)
Dermatologique		2 (10,5)			0 (0,0)		2 (2,6)	
Gastro-intestinale		10 (52,6)			22 (27,8)		3 (3,8)	
Endocrine		5 (26,3)			3 (3,8)		0 (0,0)	

HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de confiance

(1) Hodi et al *N Engl J Med* 2010 ; (2) Robert et al. *N Engl J Med* 2015 ; (3) Robert et al *N Engl J Med* 2015

Objectif

Evaluation en vie réelle du profil de tolérance et de l'efficacité des immunothérapies dans le traitement des mélanomes

Méthode

- Etude rétrospective à partir
 - de Bonne Pratique de Chimio
 - des dossiers médicaux
- Critères d'inclusion des patients
 - Traitement par ipilimumab et/ou pembrolizumab dans le cadre de ATU et/ou AMM
 - Période : Août 2007 et Décembre 2016
 - Région Franche-Comté
- Critères de jugement
 - Principal : Tolérance
 - Secondaire : Survie

Résultats - Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Groupe Ipilimumab seul	Groupe Pembrolizumab seul	Groupe ipilimumab - pembrolizumab	Groupe pembrolizumab - ipilimumab
Effectif	25	28	17	2
Sex-ratio	2,1	1,2	1,1	1
Age à l'inclusion, med [min - max]	67 [48 - 80]	68 [40 - 87]	63 [29 - 78]	/ [46 - 69]
Stade, n (%)				
III	1 (4,0)	3 (10,7)	2 (11,8)	-
IV	24 (96,0)	25 (89,3)	15 (88,2)	2 (100,0)
Nombre de ligne précédant l'immunothérapie, n (%)				
0	12 (48,0)	20 (71,4)	13 (76,5)	1 (50,0)
1-2-3	13 (52,0)	8 (28,6)	4 (23,6)	1 (50,0)
Si applicable patients ayant reçu au moins				
Chimiothérapie	12 (92,3)	2 (25,0)	4 (100,0)	1 (100,0)
Immunothérapie	1 (7,7)	-	-	-
Thérapie ciblée	1 (7,7)	6 (75,0)	-	-

med : médiane ; min : minimum ; max : maximum

Résultats - Caractéristiques des traitements

	Groupe Ipilimumab seul	Groupe Pembrolizumab seul	Groupe ipilimumab - pembrolizumab		Groupe pembrolizumab - ipilimumab	
			Ipilimumab	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Ipilimumab
Statut, n (%)						
ATU	9 (36,0)	6 (21,4)	1 (5,9)	16 (94,1)	-	-
AMM	16 (64,0)	22 (78,6)	16 (94,1)	1 (5,9)	2 (100,0)	2 (100,0)
Nombre de cure med[<i>min</i> - <i>max</i>]	4 [1 - 4]	7 [1 - 36]	4 [3 - 4]	34 [1 - 52]	/ [5 - 6]	/ [3 - 4]
Arrêt immunothérapie n (%)	25 (100,0)	20 (71,4)	17 (100,0)	5 (29,4)	2 (100,0)	1 (50,0)
Raison de l'arrêt, n (%)						
Schéma	15 (60,0)	-	16 (94,1)	-	2 (100,0)	-
Progression	4 (16,0)	12 (60,0)	1 (5,9)	3 (60,0)	-	-
Décès	4 (16,0)	3 (15,0)	-	1 (20,0)	-	-
EI	1 (4,0)	3 (15,0)	-	1 (20,0)	-	-
Choix	1 (4,0)	1 (5,0)	-	-	-	1 (100,0)

med : médiane ; min : minimum ; max : maximum

Résultats - Tolérance

Groupe Ipilimumab seul

- **Type d'atteinte, tous grade confondus**
 - 55,6 % gastro-intestinale (4 EI grade >3)
 - Diarrhée
 - Vomissement
 - Colite MICI-like
 - 20,0 % cutanée
 - Rash
- **Résolution**
 - 83,3 % guérison sans séquelle et traitement correcteur pour 50,0%
 - 5,6 % guérison avec séquelle
 - 5,6 % guérison en cours
 - 5,6 % décès du patient

Résultats - Tolérance

Groupe Ipilimumab seul

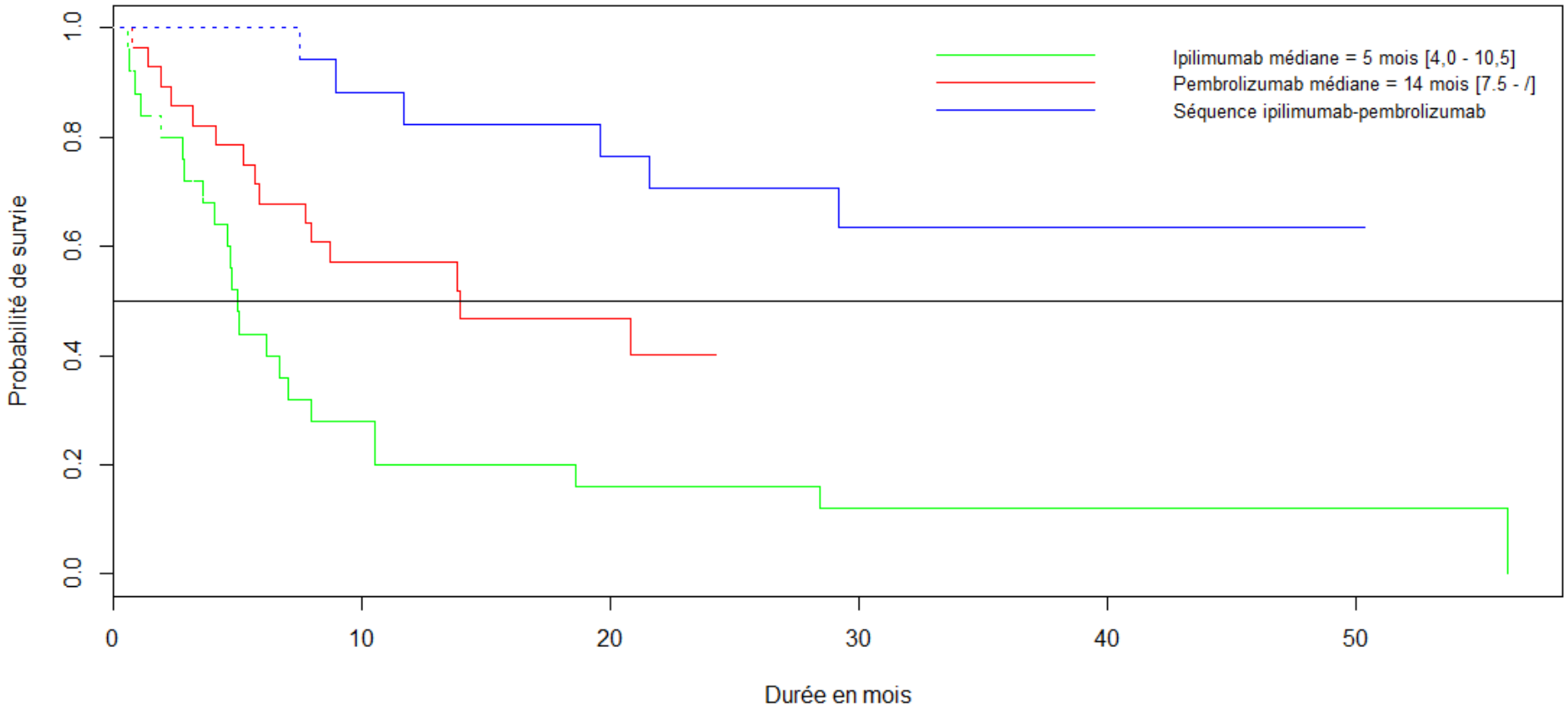
- Type d'atteinte, tous grade confondus
 - 32,1 % gastro-intestinale (1 EI grade >3)
 - Nausée
 - Diarrhée
 - 32,1 % cutanée
 - Rash
 - Vitiligo
 - 21,4 % trouble généraux
 - Fatigue
 - Symptôme grippaux
- Résolution
 - 74,3 % guérison sans séquelle et traitement correcteur pour 25,7%
 - 2,9 % guérison avec séquelle
 - 20,0 % en cours

Résultats - Tolérance

Groupe Ipilimumab - Pembrolizumab

- Type d'atteinte, tous garde confondus
 - 70,6 % gastro-intestinale (2 EI grade >3)
 - Nausée
 - Diarrhée
 - Colite-MIKI like
 - 58,8 % cutanée
 - Rash
 - Vitiligo
 - 52,2 % trouble endocrinien (1EI grade >3)
 - Hypophysite
 - Hypothyroïdie
 - Hyperthyroïdie
- Résolution
 - 65,8 % guérison sans séquelle et traitement correcteur pour 39,0%
 - 7,3 % guérison avec séquelle
 - 26,8 % en cours

Résultats - Survie



Ligne de traitement	Médiane [intervalle de confiance], mois
Ipilimumab seul	5 [4,0 - 10,5]
Pembrolizumab seul	14 [7,5 - /]
Ipilimumab suivie de pembrolizumab	/ [29,5 - /]

Discussion – Conclusion

- Tolérance observée similaire à celle attendue
 - Groupe IS :
 - Répartition différente mais pas de signal d’alerte
 - Groupe PS :
 - Similaire à attendue
 - Groupe IP :
 - Augmentation des EI affectant la sphère endocrine.
 - Pas de lien entre toxicité sous ipilimuamb et tolerance du pembrolizumab
- Survie observée différente à celle attendue

Survie globale, médiane [min – max], mois

	Essai clinique	Etude bisontine
IS	10,1 [8,0 – 13,8]	5 [4,0 – 10,5]
PS	Non atteinte	14 [7,5 - /]

Merci de votre attention