

Prescription et suivi des immunothérapies en Oncodermatologie

Prof. N. Meyer

Onco-Dermatologie

IUC-Oncopole et CHU de Toulouse

Liens d'intérêt

- Investigateur et/ou consultant et/ou orateur et/ou financement de recherche:

- Roche → vemurafenib, cobimetinib,
vismodegib
- GSK / Novartis → dabrafenib, trametinib,
spartalizumab
- BMS → ipilimumab, nivolumab,
relatlumab
- Amgen → T-Vec
- MSD → pembrolizumab
- incyte → epacadostat
- Pierre Fabre → encorafenib, binimetinib
- Sun Pharma → sonidegib

Immunothérapies: définitions

- Immunothérapie:
 - procédure thérapeutique agissant par le biais du système immunitaire
- Plusieurs traitements:
 - Interleukines
 - Inhibiteurs de checkpoint
 - Anticorps monoclonaux cytotoxiques (rituximab)
 - Thérapies cellulaires (dont génétiquement modifiées: CAR T-Cells)

Immunothérapies: les molécules disponibles en oncodermatologie

- Interleukines: IL-2 et INF (caduques)
- Inhibiteurs de checkpoint immunitaires
 - Anti-CTLA-4
 - Anti-PD-1/PD-L1

Immunothérapies: les indications

- Indications AMM:
 - Mélanome: traitement curatif et traitement adjuvant
 - Monothérapie anti-PD-1 (première ligne)
 - Monothérapie anti-CTLA-4 (caduque et non financé)
 - Combinaison anti-PD-1 + anti-CTLA-4 (première ligne BRAF-WT)
 - Carcinome à cellules de Merkel:
 - Monothérapie anti PD-L1 (seconde ligne)
 - Carcinome épidermoïde:
 - Monothérapie anti-PD-1 (première ligne)

Immunothérapies: les indications AMM par molécule

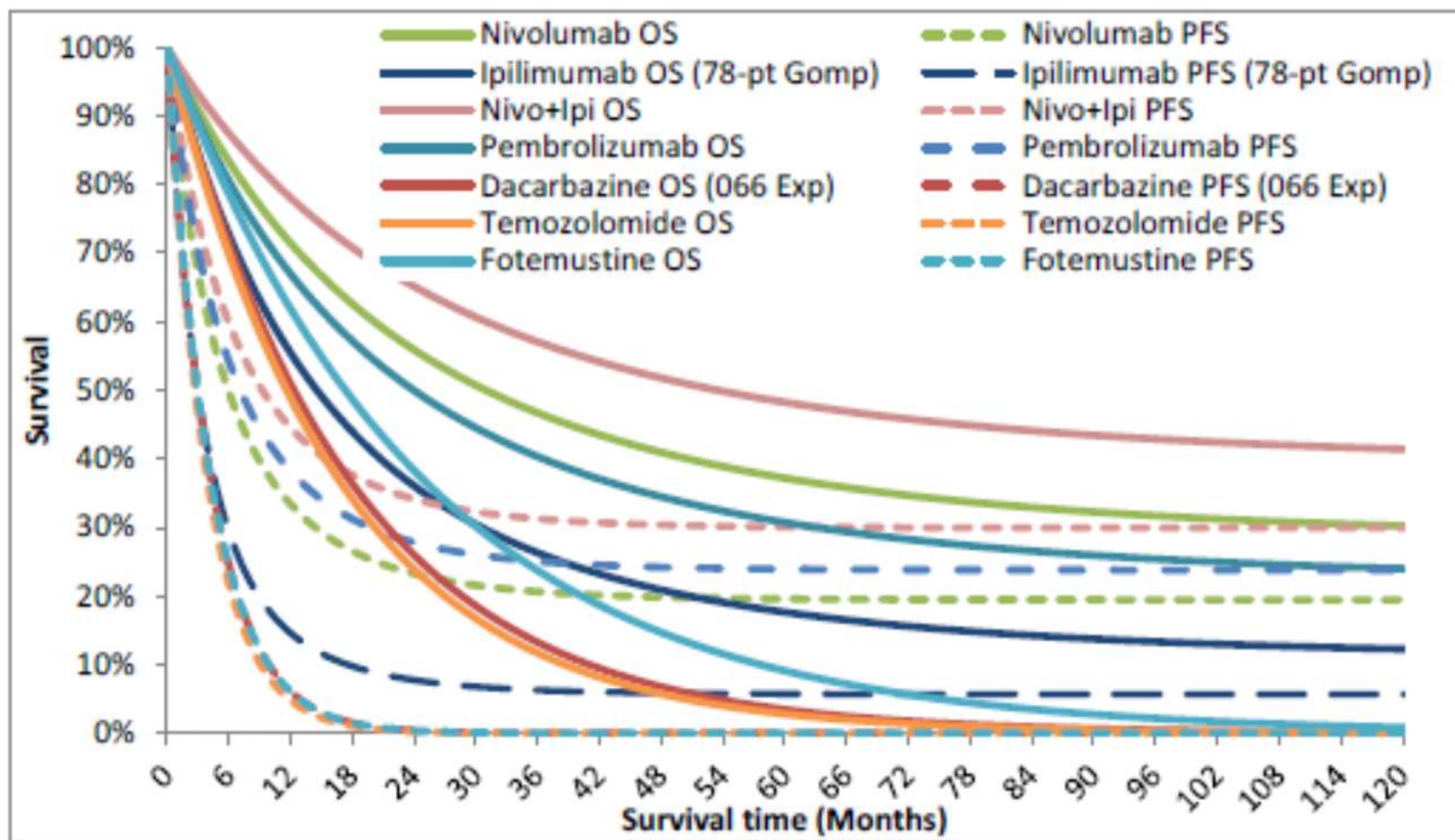
	Mélanome Curatif 1ere ligne BRAFWT	Mélanome curatif 1ere ligne BRAFV600	Mélanome adjuvant BRAFWT	Mélanome adjuvant BRAFV600	Merkel 2de ligne	épidermoïde
Ipilimumab	Oui (non financé)	Oui (non financé)	-	-	-	-
Nivolumab	Oui	Oui	Oui	Oui	-	-
pembrolizumab	Oui	Oui	Oui	Oui	-	-
Ipilimumab + nivolumab	Oui	Oui (non financé)	-	-	-	-
cemiplimab	-	-	-	-	-	Oui
avelumab	-	-	-	-	Oui	-

Traitements systémiques du mélanome, le paysage thérapeutique (1)

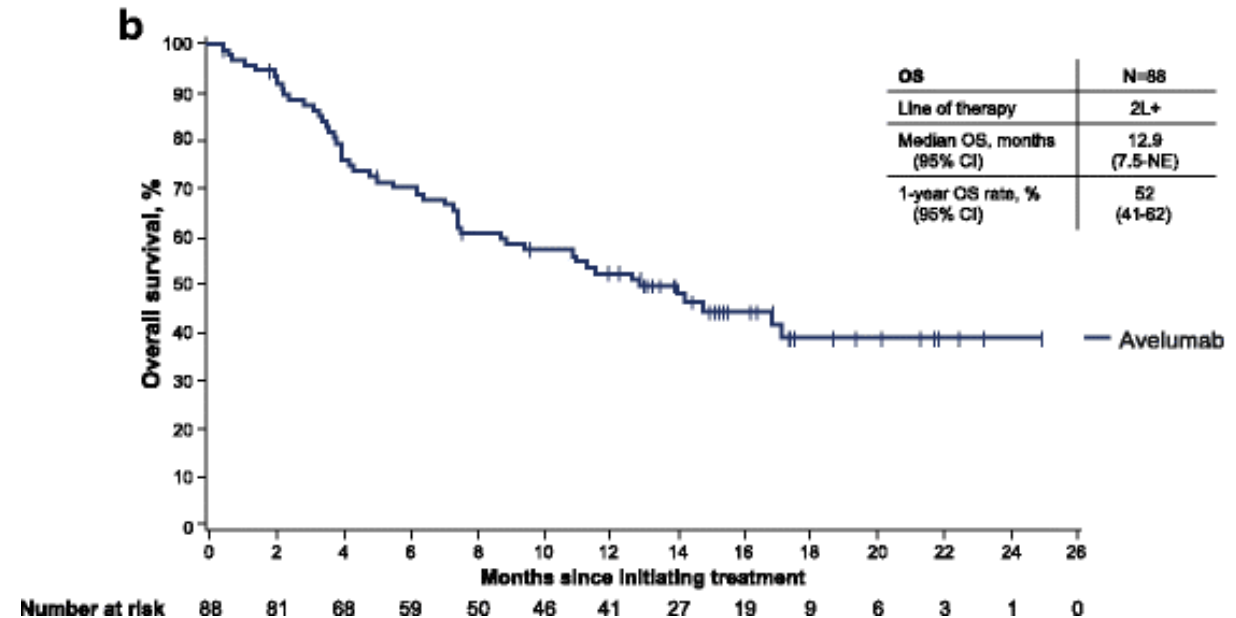
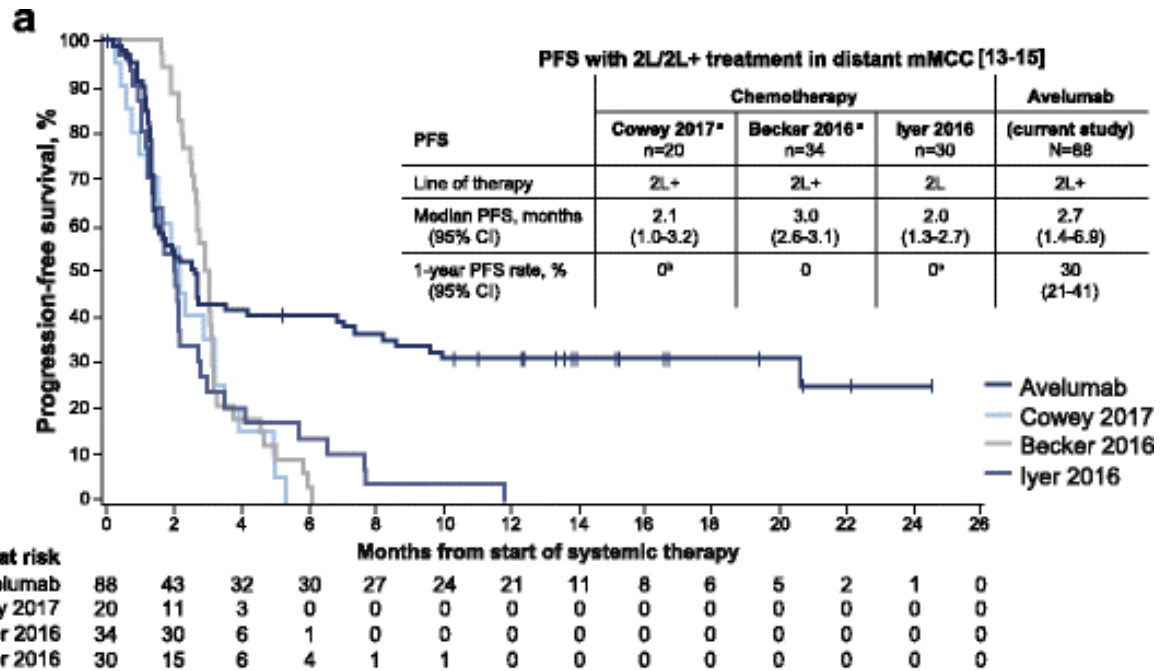
	Population	mPFS	3Y-PFS(%)	5Y-PFS(%)	mOS	3-OS(%)	5-OS
DTIC	<i>All</i>	2.2	2.9	n.e	11.2	12.2	9
Ipilimumab	<i>All</i>	2.9	10	n.e	19.9	21	~ 20
Pembrolizumab	<i>All</i>	5.5	23	n.e	32.7	51	~ 40
Nivolumab	<i>All</i>	6.9	22	n.e	37.6	52	n.e
Nivolumab + ipilimumab	<i>All</i>	11.5	39	n.e	Non atteinte	58.0	n.e
Dabrafenib + trametinib	<i>BRAF+</i>	11.1	24.0	19.0	25.9	44	34
Encorafenib+binimetinib	<i>BRAF+</i>	14.9	29	n.e	33.6	47	n.e

mPFS: survie médiane sans progression; 3Y-PFS: taux de PFS à 3 ans; 5Y-PFS: taux de PFS à 5 ans, mOS: survie médiane globale, 3-OS: taux d'OS à 3 ans; 5-OS: taux d'OS à 5 ans; n.e: non évalué.

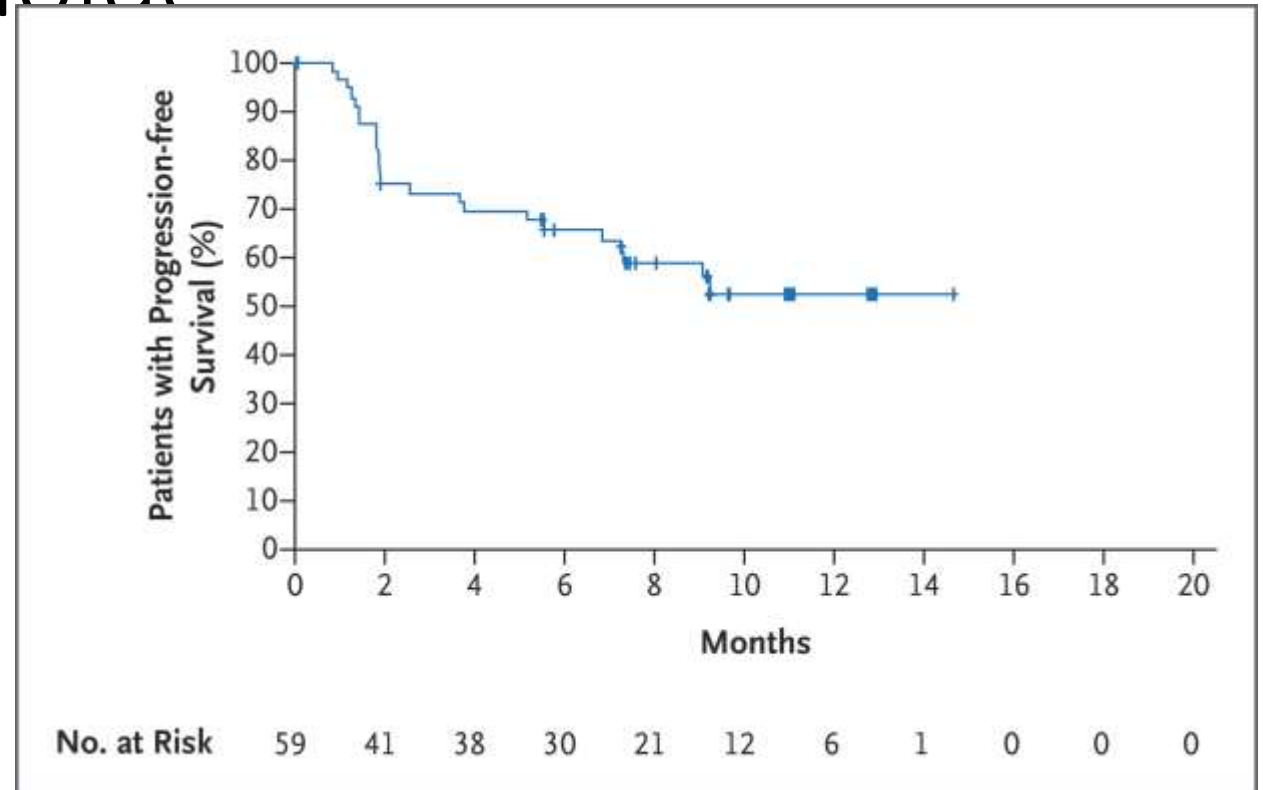
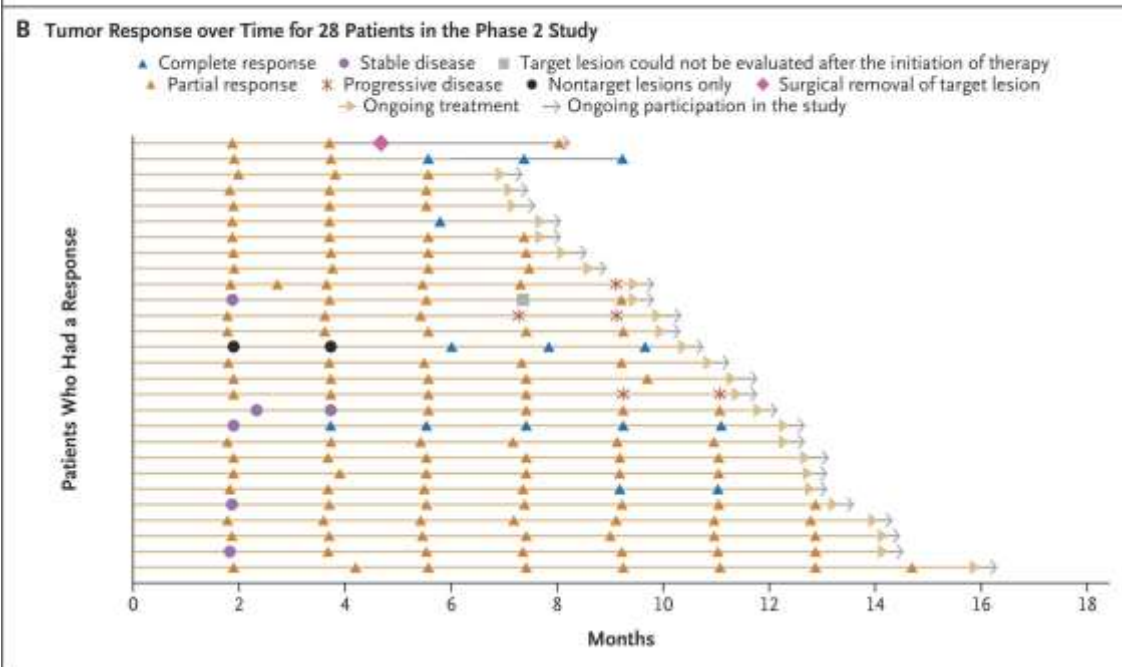
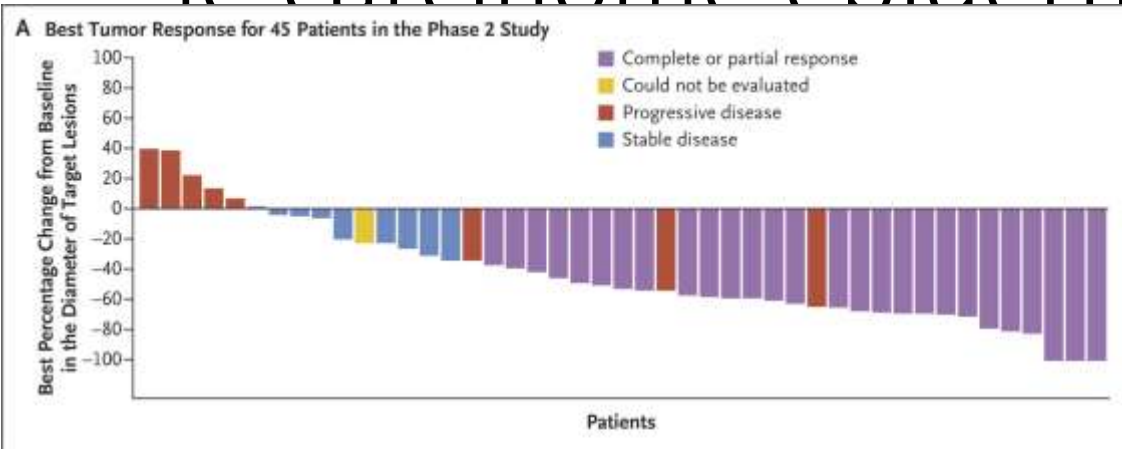
Immunothérapies: les résultats attendus dans le mélanome(2)



Immunothérapies: les résultats attendus dans le carcinome à cellules de Merkel



Immunothérapies: les résultats attendus dans le carcinome épidermoïde



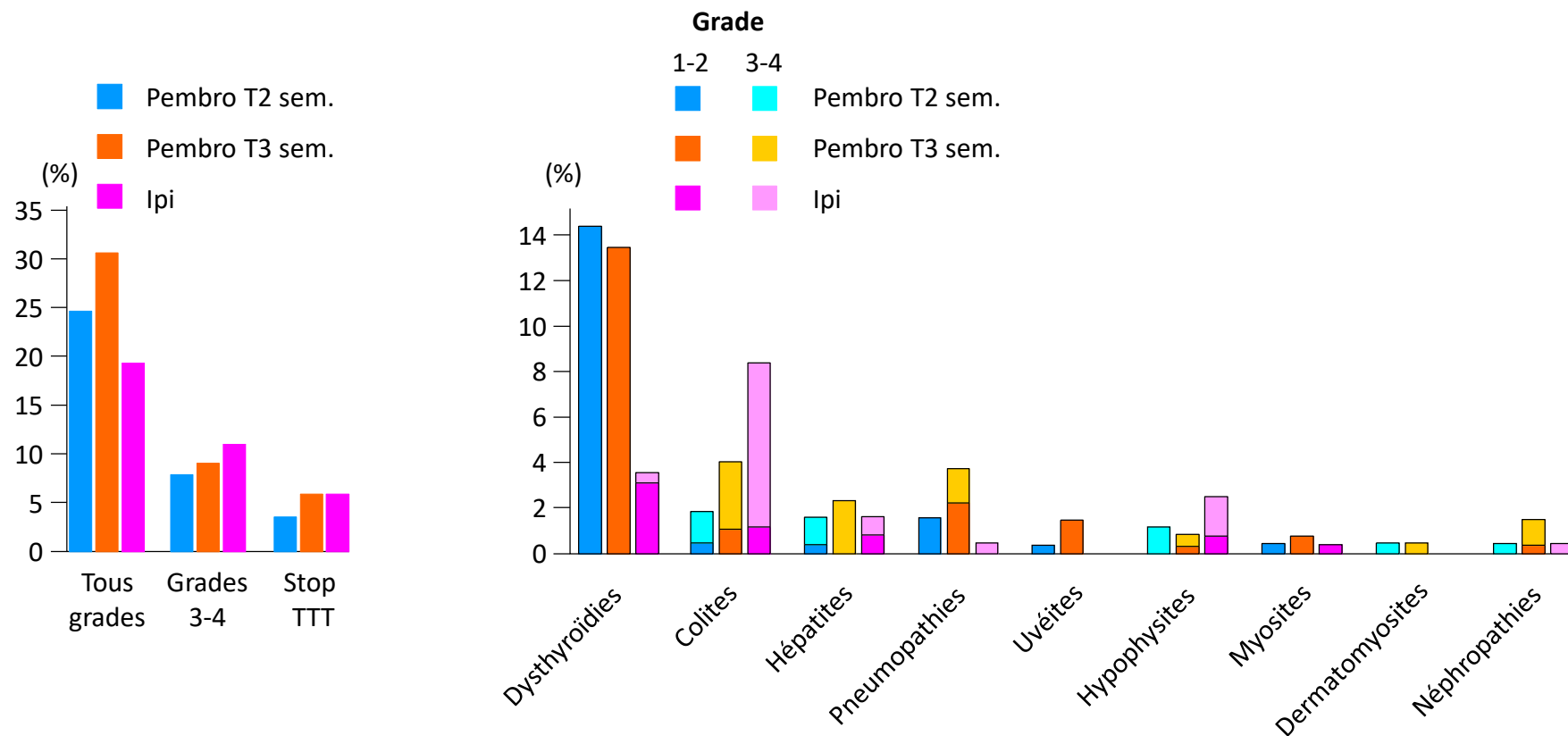
Midegn RM et al N Eng J Med 2018.

Toxicités des immunothérapies: multiples, imprévisibles, polymorphes

- Cible du médicament = système immunitaire
 ➔ système ubiquitaire, mobile
- liées à l'activation de lymphocytes auto-réactifs pathogènes:
 - Mime des maladies inflammatoires
 - Symptomatologie souvent frustrée et trompeuse
 - Pas de schéma pré-défini (≠chimiothérapies) ni en terme de tableau clinique ni en terme de délai

Étude KEYNOTE-006 : analyse finale

Profils de toxicité



Étude CheckMate 067 : mise à jour des résultats

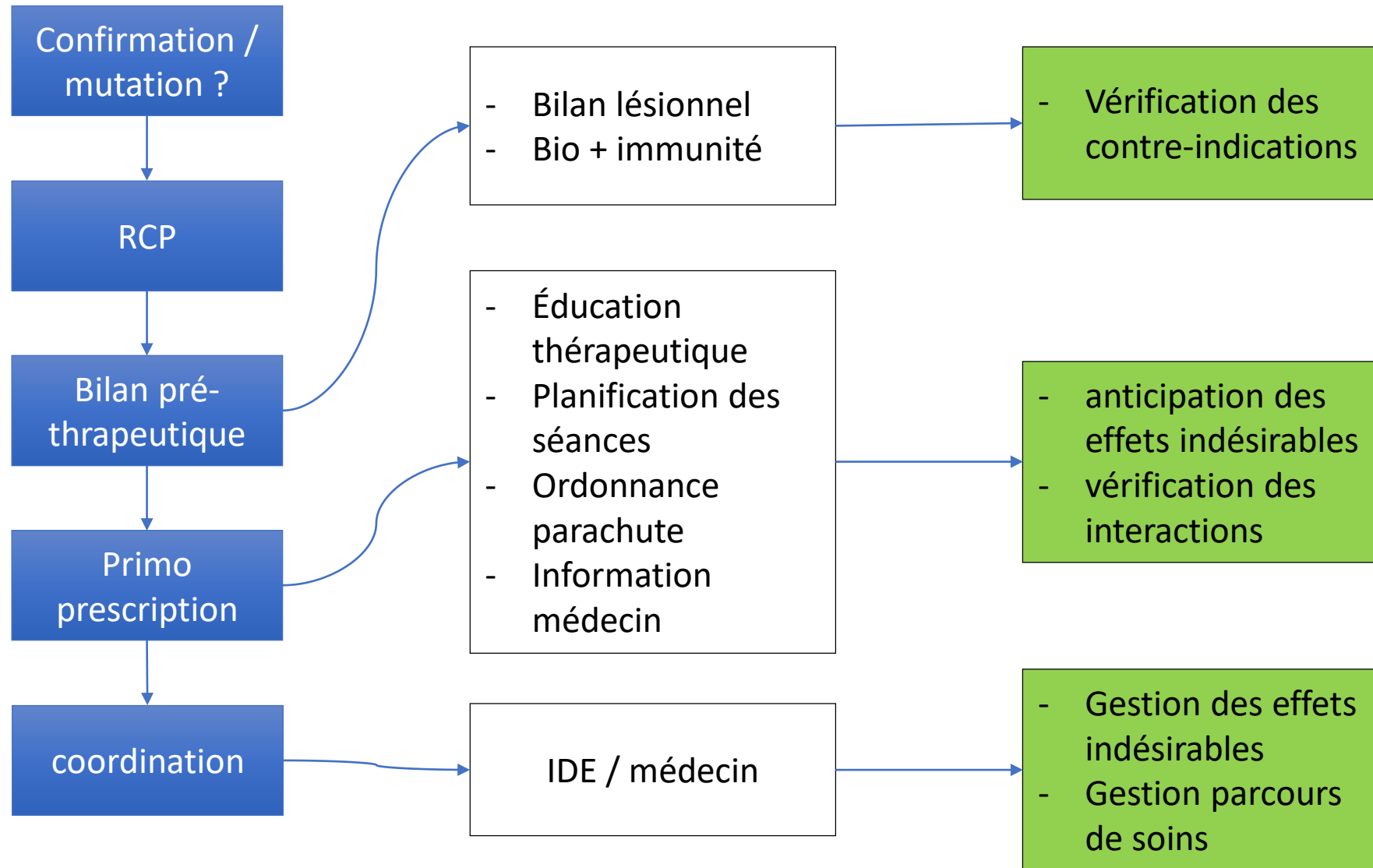
Effets indésirables les plus fréquents

	NIVO + IPI (n = 210)		NIVO (n = 208)		IPI (n = 202)	
	Tous grades	Grade 3-4	Tous grades	Grade 3-4	Tous grades	Grade 3-4
Cutanés, %	60,4	5,8	43,8	2,2	54,7	2,9
Rash	28,4	2,9	22,7	0,3	21,2	1,6
Prurit	35,1	1,9	20,4	0,3	36,3	0,3
Gastro-intestinaux, %	47,6	15,3	21,7	2,9	37,3	11,6
Diarrhée	45,4	9,6	20,8	2,2	33,8	6,1
Colite	11,5	8,0	2,2	1,0	11,3	8,0
Endocriniens, %	32,3	5,8	15,7	1,6	11,6	2,6
Hypothyroïdisme	16,0	0,3	9,3	0	4,5	0
Hyperthyroïdisme	10,2	1,0	4,5	0	1,0	0
Hépatiques, %	31,6	19,8	7,3	2,6	7,4	1,6
ALAT élevées	17,9	8,6	3,8	1,0	3,9	1,6
ASAT élevées	15,7	6,1	4,2	1,0	3,9	0,6
Pulmonaires, %	7,3	1,0	1,6	0,3	1,9	0,3
Pneumopathie interstitielle	6,7	1,0	1,3	0,3	1,6	0,3
Rénaux, %	6,4	1,9	1,0	0,3	2,6	0,3
Créatinine élevée	4,2	0,3	0,6	0,3	1,6	0

Prescription: les prérequis

- 1: prérequis réglementaires:
 - Prescripteur: titulaire d'un diplôme validant en cancérologie (DES oncologie, DESC cancérologie, FST cancérologie)
 - Institution: agrément « traitement médical du cancer »
 - Si prescription ipilimumab+nivolumab: réanimation obligatoire dans le centre prescripteur
- 2: prérequis logistiques:
 - Anticiper les effets indésirables éventuels
 - Anticiper les parcours de soins
 - Thérapeutique
 - Effets indésirables
 - Urgences et non-programmé
 - Se rendre accessible et disponible
 - Sensibiliser le réseau de soins de proximité (spécialistes, généraliste, pharmacien)

Prise en charge des métastases / immunothérapies: initiation



Un travail de groupe

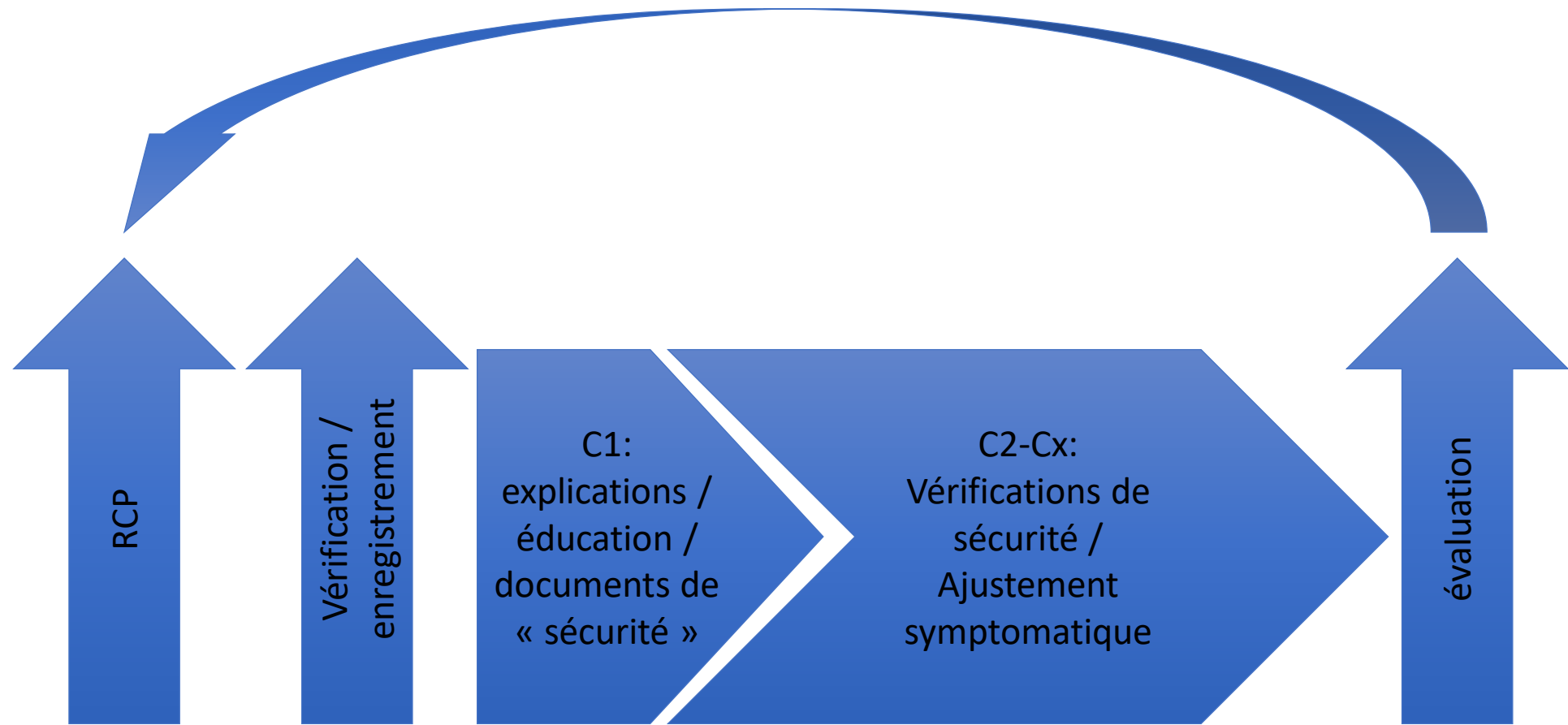
- **Le réseau sanitaire du patient: pivotal**
 - décision d'orientation
 - Information / vigilance
 - Ordonnances de secours
 - Carte de traitement
 - Éducation du patient
- **Le réseau de spécialistes référents:**
 - Indispensable
 - Apporte l'expertise et l'expérience
 - Sécurise les traitements
- **L'anticipation des événements: formalisation des parcours de soins, rôle de l'IDE de coordination**
 - Éduquer, dépister
 - Anticiper les situations

Rôle du réseau de gestion des toxicités

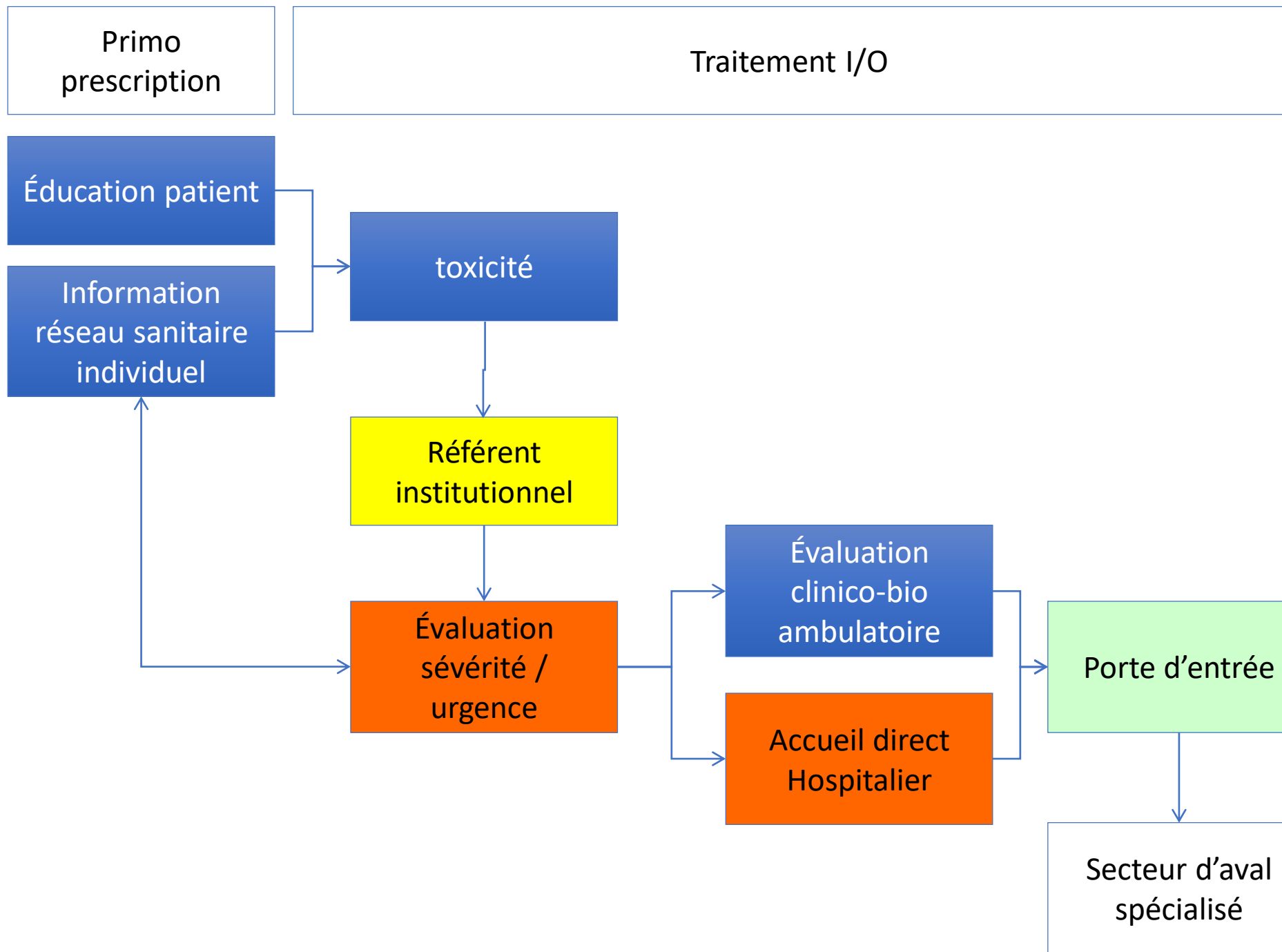
- Savoir, connaître, maîtriser
- **Prioriser / Filiariser:**
 - Ne pas attendre 15 j une rectosigmoidoscopie
 - Ne pas laisser un patient « chaud » 3 jours à la maison
- Accueillir sur les secteurs spécialisés d'aval
- Accroître l'expérience:
 - Apprentissage
 - RMM
 - Adaptation / appropriation et adaptation des algorithmes de gestion

Quelle base pour le réseau de gestion des toxicités?

- Médecin généraliste
- Médecin urgentiste
- Infirmier(e) de coordination
- Hépto-gastro-entérologue
- Endocrinologue
- Néphrologue
- Pneumologue
- Dermatologue
 - ➔ **Minimum « vital »**
- Et plus si affinités:
 - Interniste, cardiologue, neurologue
 - A ajuster selon l'expérience du prescripteur



- Vigilance
- coordonnées de contact
- ordo de secours
- carte de traitement
- information du réseau sanitaire perso du patient =
courrier spécifique de sensibilisation



Points clés

- Immunothérapies du mélanome:
 - Pas de place pour l'improvisation:
 - anticipation
- Toxicités pléomorphes:
 - Structuration multidisciplinaire
- Toxicités imprévisibles, parfois méconnues, *pouvant mettre en jeu le pronostic vital*
 - Articulation systématique avec le réseau sanitaire de chaque patient