

Nous vous proposons une synthèse très courte des résultats de nos évaluations des immunothérapies dans le cancer bronchique non à petites cellules, le mélanome et le cancer rénal. Les données concernant le nivolumab dans le cancer du poumon avancé, le nivolumab et le pembrolizumab dans le mélanome avancé sont en cours de mise en forme pour soumission prochaine. Les données concernant le nivolumab dans le carcinome rénal seront consolidées cet été. Dans l'attente de publications futures, les résultats de ces travaux restent confidentiels.

Dr Françoise Grudé, Fanny Marhuenda, Delphine Deniel Lagadec, Observatoire dédié au Cancer BPL
Dr Romain Corre (CHU Rennes), Dr Claude El Kouri (Groupe Confluent, Nantes),
Dr Marc Pracht (Centre Eugène Marquis, Rennes) et Pr Thierry Urban (CHU Angers).

PRESENTATION RAPIDE DES COHORTES

Immunothérapie	CBNPC	MELANOME		REIN
	NIVO	NIVO	PEMBRO	NIVO
Période	2016	2016-2017		2017
Nb patients	781	149	201	141
PS ECOG 0/1	69.8%	81.5%	81.1%	62,4%
PFS (survie sans progression)	3,6 mois	6,4 mois	4,6 mois	3,2 mois
OS (survie globale)	10,6 mois	21,7 mois	22,8 mois	18,2 mois
Réponse Complète (RC)	1,5%	14%	20.5%	2%
Réponse partielle (RP)	16,5%	24%	19,5%	18%
Bénéfice clinique (RC+RP+SD)	47%	53%	47%	46%
Non Applicable* (NA)	26,5%	12%	17,5%	17,7%
Toxicité de grade 3/4	23%	18%	17%	11%

SD = maladie stable. *Le traitement a été arrêté avant bilan scanographique (< 4 cures) avec pour cause d'arrêt : progression clinique, décès ou altération de l'état général.

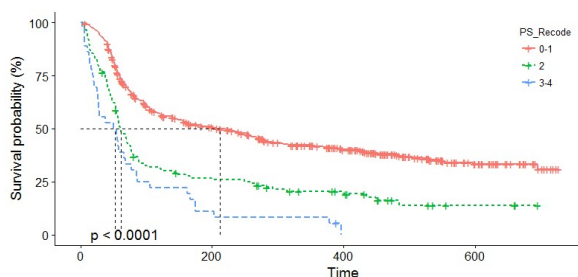
ONCOGERIATRIE

Pour les 3 organes, aucune différence en terme de survie et de réponse n'a été observée chez les patients âgés de 75 ans et plus vs les moins de 75 ans.

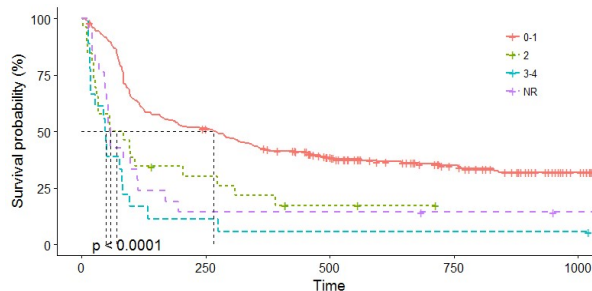
FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE ET/OU SURVIE

1. L'état général du patient à l'initiation de l'immunothérapie

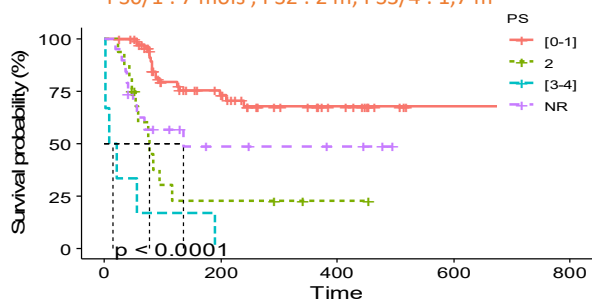
Quel que soit l'organe, les patients présentant une altération de l'état général (PS/ECOG ≥ 2) à l'initiation du traitement ont des survies raccourcies ($p < 0.0001$).



PFS médiane NIVO dans le CBNPC :
PS0/1 : 7 mois ; PS2 : 2 m, PS3/4 : 1,7 m



PFS médiane NIVO+PEMBRO dans le MELANOME :
PS 0/1 : 8,7 mois, PS2 : 2,3 mois, PS3/4 : 1,6 mois



PFS médiane NIVO dans le CRCC :
PS 0/1 : 4,6 m, PS2 : 2,2 m, PS3/4 : 0,5 m

OS	POUMON	MELANOME	REIN
PS 0-1	14,6 mois	32,4 mois	NON ATTEINTE
PS 2	4,4 mois	5,8 mois	3,3 mois
PS 3-4	2,1 mois	1,6 mois	0,5 mois

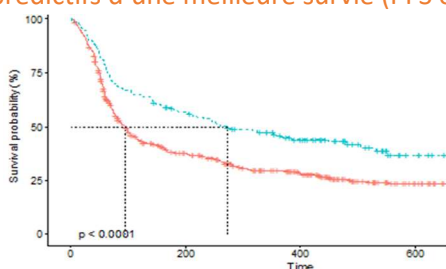
2. Lien entre réponse au traitement et état général du patient à l'initiation de l'immunothérapie

Meilleure réponse	Poumon			Mélanome (nivo+pembro)			Rein		
	PS 0-1	PS 2	PS 3-4	PS 0-1	PS 2	PS 3-4	PS 0-1	PS = 2	PS 3-4
RC+ RP	137 (85%)	16 (10%)	5 (3%)	130 (94%)	3 (2%)	1	24 (83%)	2 (7%)	
SD	163 (80%)	21 (10%)	5 (2%)	33 (92%)	0	2 (5.5%)	31 (86%)	2 (6%)	
Progression	156 (73%)	26 (12%)	4 (2%)	99 (86%)	6 (5%)	9 (8%)	30 (59%)	10 (20%)	
NA	78 (44%)	58 (32%)	20 (11%)	17 (33%)	16 (31%)	12 (23%)	3 (13%)	7 (29%)	8 (33%)
NA (toxicité)	11	4	4	2	2				
NC	0	2							

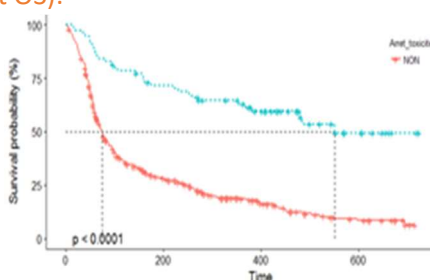
Il semble y avoir un lien entre PS \geq 2 et interruption du traitement avant 4 cures. Cette donnée sera confirmée statistiquement.

3. Survie et toxicité de grade 3/4

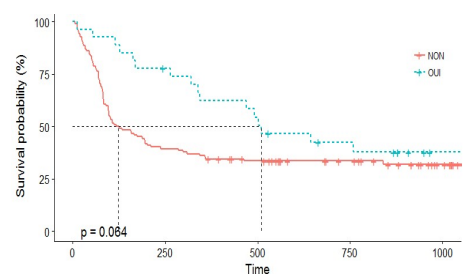
Dans le **CBNPC**, la présence d'une toxicité de grade \geq 3 sous nivolumab et l'arrêt de traitement pour toxicité sont prédictifs d'une meilleure survie (PFS et OS).



PFS (CBNPC) : présence d'une tox gr 3/4



PFS (CBNPC) : arrêt pour tox gr 3/4



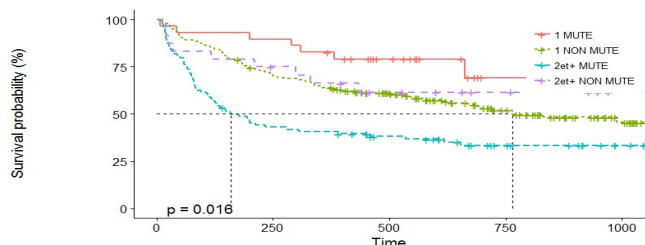
PFS (mélanome) : présence d'une tox gr 3/4

Dans le **mélanome**, pour le nivo, la présence d'une toxicité de grade \geq 3 semble être en faveur d'une meilleure survie (p=0.051 (PFS) et 0.064 (OS)). Pour l'arrêt pour toxicité, seule la PFS semblerait être impactée (p=0.052). Les patients BRAF sauvages présentent plus de toxicités grade \geq 3 que les patients mutés (Test de Fisher : 0,046). Pour le pembro, pas de relation entre toxicité de grade \geq 3 et survie.

Pour le rein, aucun lien à ce jour entre présence d'une toxicité et meilleure survie (à confirmer été 2019).

4. Données spécifiques au mélanome : réponse complète et mutation BRAF

Au 31/12/2018, 15 patients en réponse complète sous nivo et 29 sous pembro ont arrêté le traitement : respectivement 2 et 6 patients ont progressé après arrêt (1 seul patient rechallengé au 31/12/18). Le suivi médian après arrêt était respectivement de 15,6 et 13,7 mois. La durée médiane de réponse était de 18,4 et 16,8 mois.



OS : L1 et BRAF Muté (n= 29) : non atteinte ; L1 et BRAF WT (n=192) : 25,1 mois ; L \geq 2 et BRAF Muté (n=88) : 5,2 mois ; L \geq 2 et BRAF WT (n=24) : non atteinte
Les patients BRAF mutés traités en L1 et les patients BRAF WT en L \geq 2 ont une bien meilleure OS que les patients BRAF muté traités en L \geq 2.

CONCLUSION

L'état général du patient à l'initiation du traitement a un impact sur la survie globale et sans progression dans les 3 localisations suivies : à partir de PS2, les OS et PFS sont fortement réduites.

La présence de toxicité de grade \geq 3 lié au nivolumab et l'arrêt pour toxicité pour le **CBNPC** sont prédictifs d'une meilleure survie. Pour le **mélanome**, les patients BRAF WT présentent plus de toxicité que les patients BRAF muté. Les patients en RC à l'arrêt du traitement ont une rémission qui perdure (suivi médian d'environ 1,5 an). Pour le cancer rénal, les données seront actualisées cet été pour confirmer les résultats présentés.