

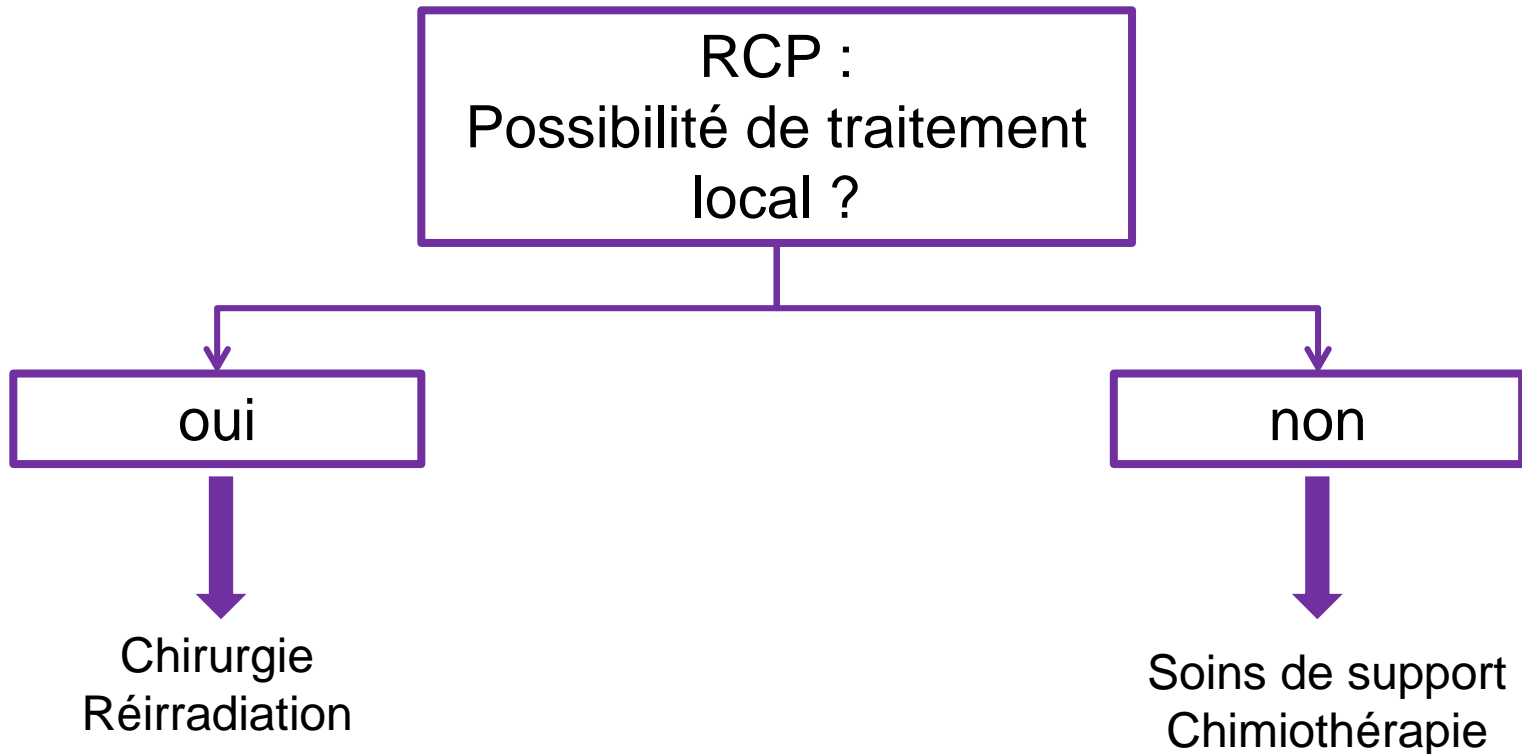
Place de la chimiothérapie dans la récidive

Damien VANSTEENE

Journée scientifique GBCO

27/05/2016

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou en rechute ou métastatique



PREMIERE LIGNE

Deuxième ligne
Immunothérapie

EXTREME

R
A
N
D
O
M
I
S
A
T
I
O
N

CISPLATINE 100 mg/m²
ou CARBOPLATINE AUC 5
5FU 4000 mg/m² (96h)

CISPLATINE 100 mg/m²
ou CARBOPLATINE AUC 5
5FU 4000 mg/m² (96h)
CETUXIMAB 250 mg/m²

MAINTENANCE
CETUXIMAB 250 mg/m²
hebdomadaire

Carcinome épidermoïde
Récidivant ou métastatique

Karnofsky ≥70%
Traitement local > 6 mois

6 cycles maximum

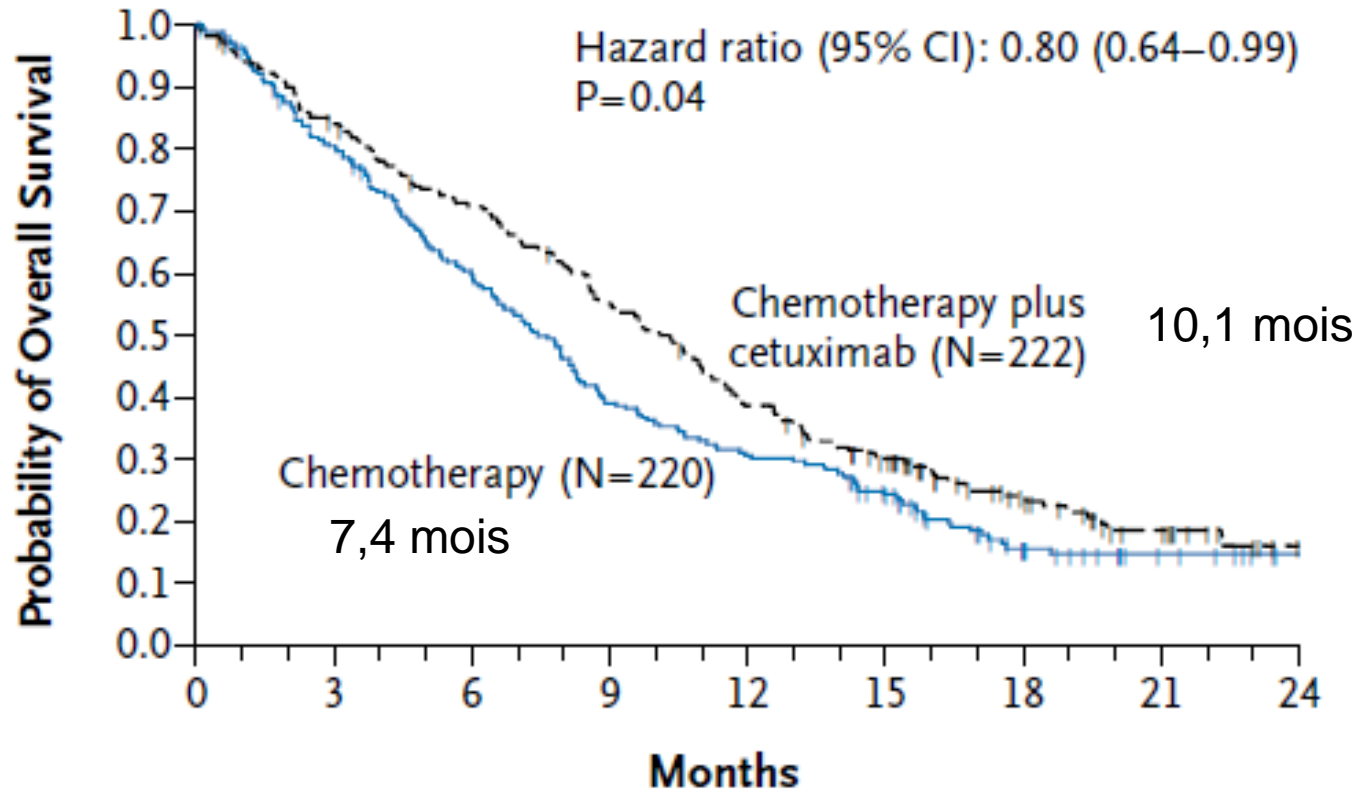
Progression ou toxicité

Objectif principal : Survie globale

Caractéristiques des patients

	CT + CETUXIMAB (222)	CT seule (220)
Homme / Femme %	89 / 11	92 / 8
Récidive locorégionale seule	53 %	54 %
Récidive métastatique	47 %	46 %
Karnofsky ≥ 80	88 %	89 %
Karnofsky < 80	12 %	11 %

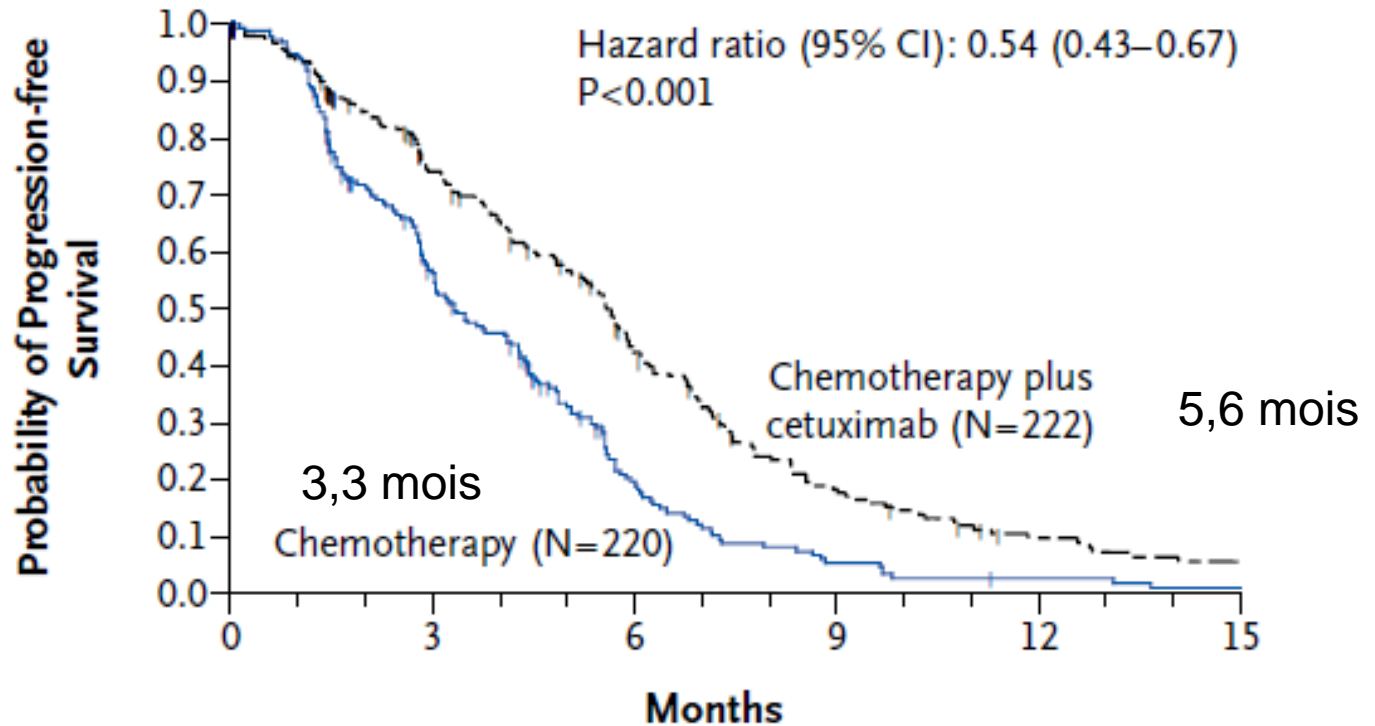
Survie globale



No. at Risk

Chemotherapy	220	173	127	83	65	47	19	8	1
Chemotherapy plus cetuximab	222	184	153	118	82	57	30	15	3

Survie sans progression



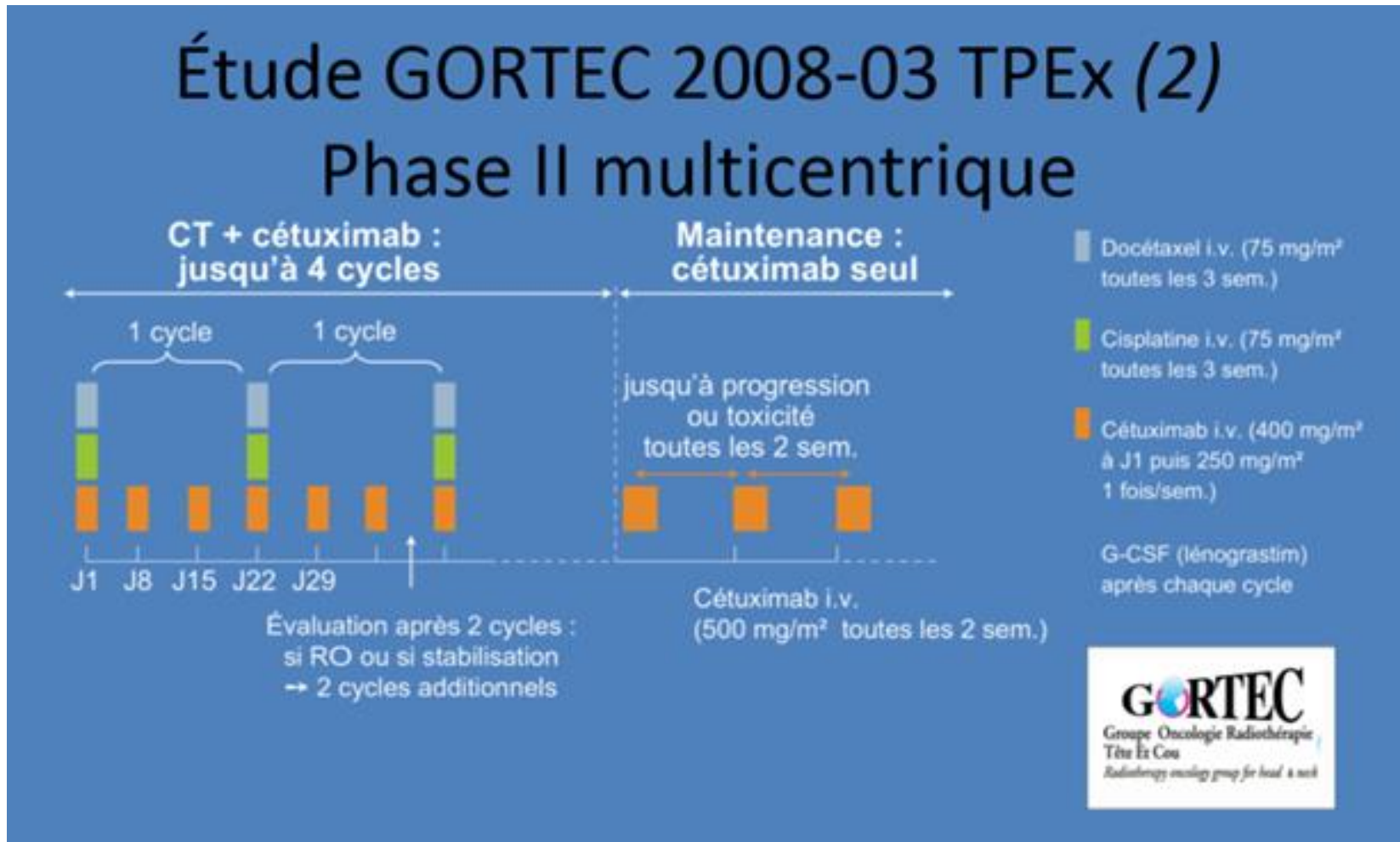
No. at Risk

	0	3	6	9	12	15
Chemotherapy	220	103	29	8	3	1
Chemotherapy plus cetuximab	222	138	72	29	12	7

Alternatives au schéma Extreme ?

- Cisplatine 5FU +/- Panitumumab:
 - OS : 11,1 vs 9 mois (p=0,1403)
 - PFS : 5,8 vs 4,6 mois (p=0,0036)

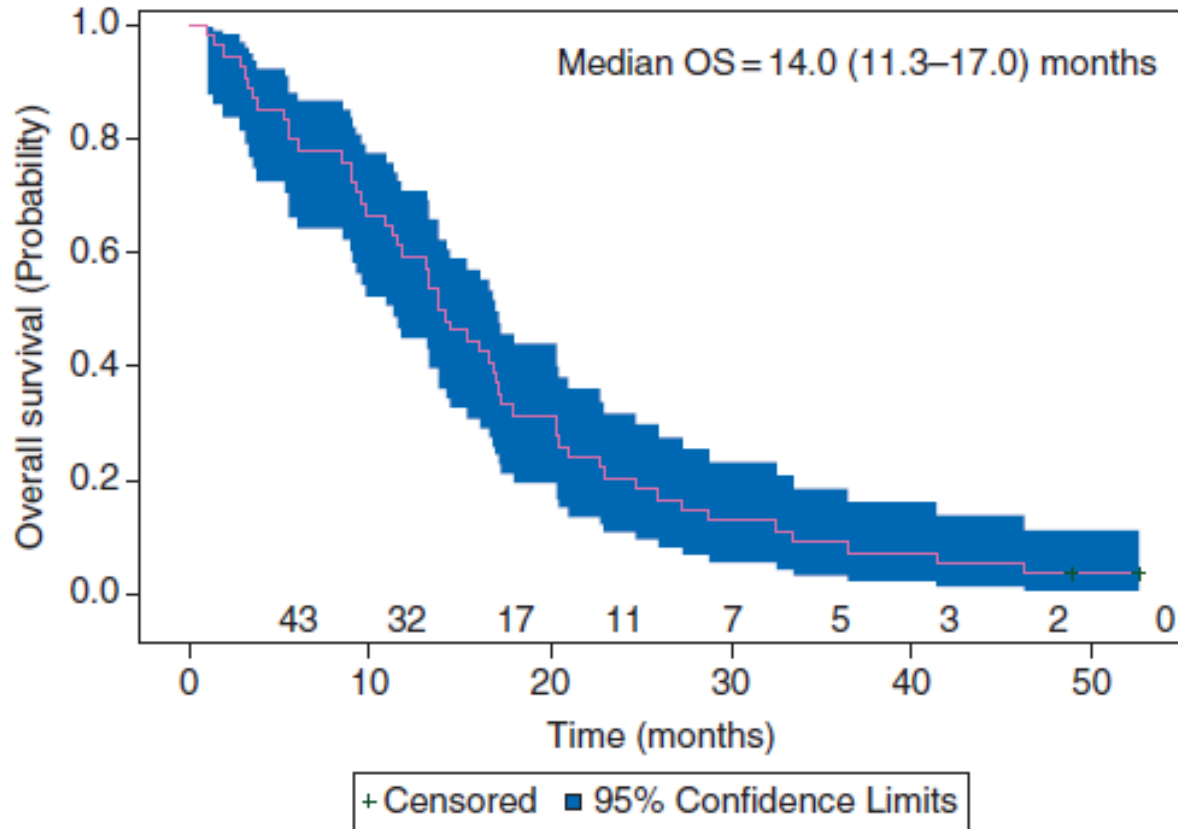
Alternatives au schéma Extreme ?



54 patients inclus

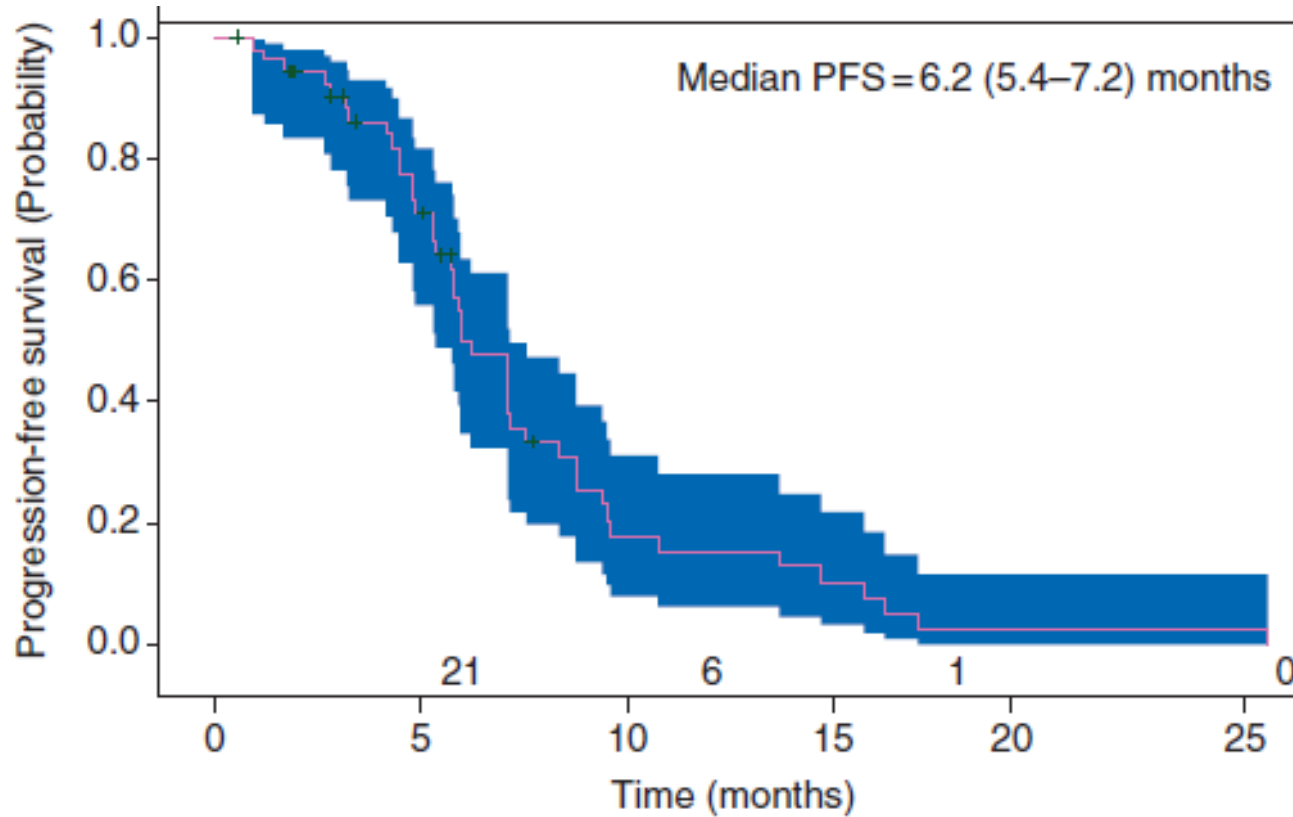
D'après J Guigay

TPEX Phase 2



Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
No. at risk	54	43	32	17	11	7	5	3	2	2

TPEX Phase 2



Time (months)	0	6	12	18	26
No. at risk	54	21	6	1	1

TPExtreme Design de l'Etude

(R 1:1)

Randomisation basée sur :
PS
Statut Metastatique,
Cetuximab antérieur
Pays



N = 208

N = 208

Bras Contrôle (EXTREME)

(6 cycles toutes les 3 semaines)

Cisplatine: 100 mg/m² iv

5FU: 4000 mg/m² pendant 96h en infusion IV en continu

Cetuximab: 400 mg/m² iv (dose de charge),
ensuite 250 mg/m² iv

Cetuximab **hebdomadaire** jusqu'à progression ou toxicité inacceptable

SCCHN
R/M 1st ligne
(N = 416)

- ✓ Age < 71 y
- ✓ PS < 2
- ✓ Antécédent:
cddp < 300mg/m²
anti-EGFR > 1y

Bras Expérimental (TPEX)

(4 cycles toutes les 3 semaines)

Cisplatine: 75 mg/m² iv

Docetaxel: 75 mg/m² iv

Cetuximab: 400 mg/m² iv (dose de charge),
ensuite 250 mg/m² iv

+ G-CSF après chaque cycle

Cetuximab toutes les **2 semaines** jusqu'à progression ou toxicité inacceptable

- ✓ **Primary objective: Survie Globale (OS)**
- ✓ **Etudes ancillaires:** QOL, coût-efficacité, p16 / HPV tumor status

Première ligne

DEUXIEME LIGNE

Immunothérapie

- Absence de standard
- Options possibles :
 - Essai thérapeutique
 - Extreme
 - Methotrexate
 - Soins palliatifs exclusifs

EXTREME

- Reprise du schéma Extreme
 - Pas de données dans la littérature
 - Expériences individuelles
 - Bon état général PS 0-1
 - Bonne réponse au schéma Extreme
 - Rechute après > 3 mois de maintenance

Methotrexate

- Taux de réponse : 10%
- Médiane de survie globale : 3 mois

Taxanes

- Paclitaxel monothérapie
 - Etude rétrospective
 - 66 patients
 - 1^{ère} / 2^{ème} ligne ou plus
 - Taux de réponse : 30%
 - 37% en 1^{ère} ligne
 - 20% en 2^{ème} ligne
 - Survie globale : 7,2 mois

Taxanes

- Paclitaxel + Cetuximab hebdomadaires
 - Etude rétrospective
 - 22 patients
 - Taux de réponse : 55%
 - PFS médiane : 5,4 mois
 - OS médiane : 9,1 mois
 - Corrélation toxicité cutanée, taux de réponse objective

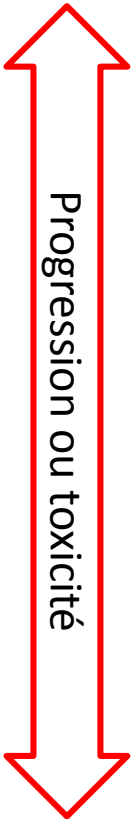
Afatinib

Inhibiteur irréversible panErb-B (EGFR, HER2, HER4)

483 patients
Randomisation
2:1
Stratification :
- PS
- Anti EGFR

AFATINIB PO 40 mg/J
(↑ 50 mg suivant tolérance)

METHOTREXATE IV 40 mg/m²
(↑ 50 mg/m² suivant tolérance)

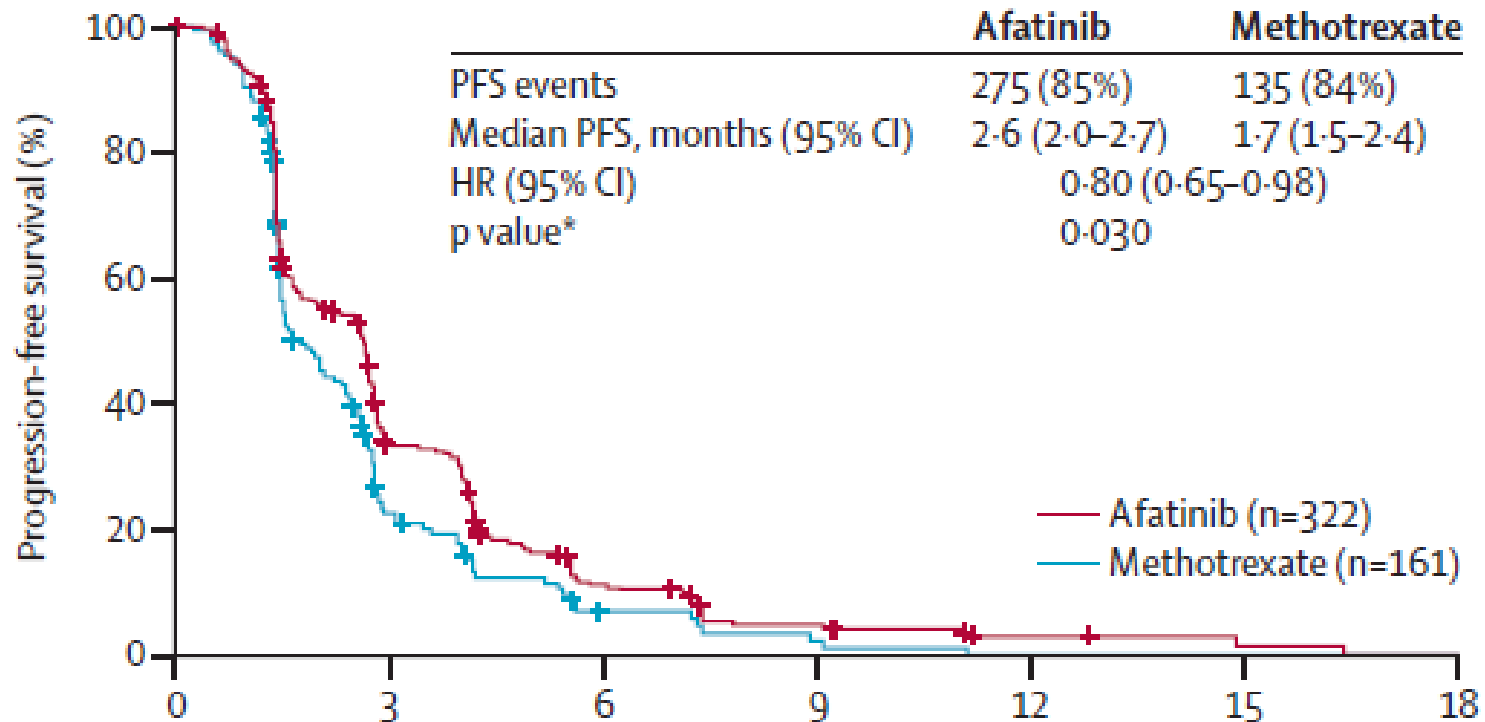


Objectif principal : Survie sans progression

Afatinib

	Afatinib (n=322)	Methotrexate (n=161)
(Continued from previous page)		
Previous platinum-based therapy for recurrent or metastatic disease		
Cisplatin	168 (52%)	83 (52%)
Carboplatin	119 (37%)	47 (29%)
Cisplatin and carboplatin	30 (9%)	28 (17%)
Other	5 (2%)	3 (2%)
Previous use of anti-EGFR monoclonal antibody for recurrent or metastatic disease‡	189 (59%)	98 (61%)
Duration of anti-EGFR monoclonal antibody for recurrent or metastatic disease, weeks§		
≤12	48 (15%)	19 (12%)
>12 to 24	70 (22%)	31 (19%)
>24	69 (21%)	49 (30%)

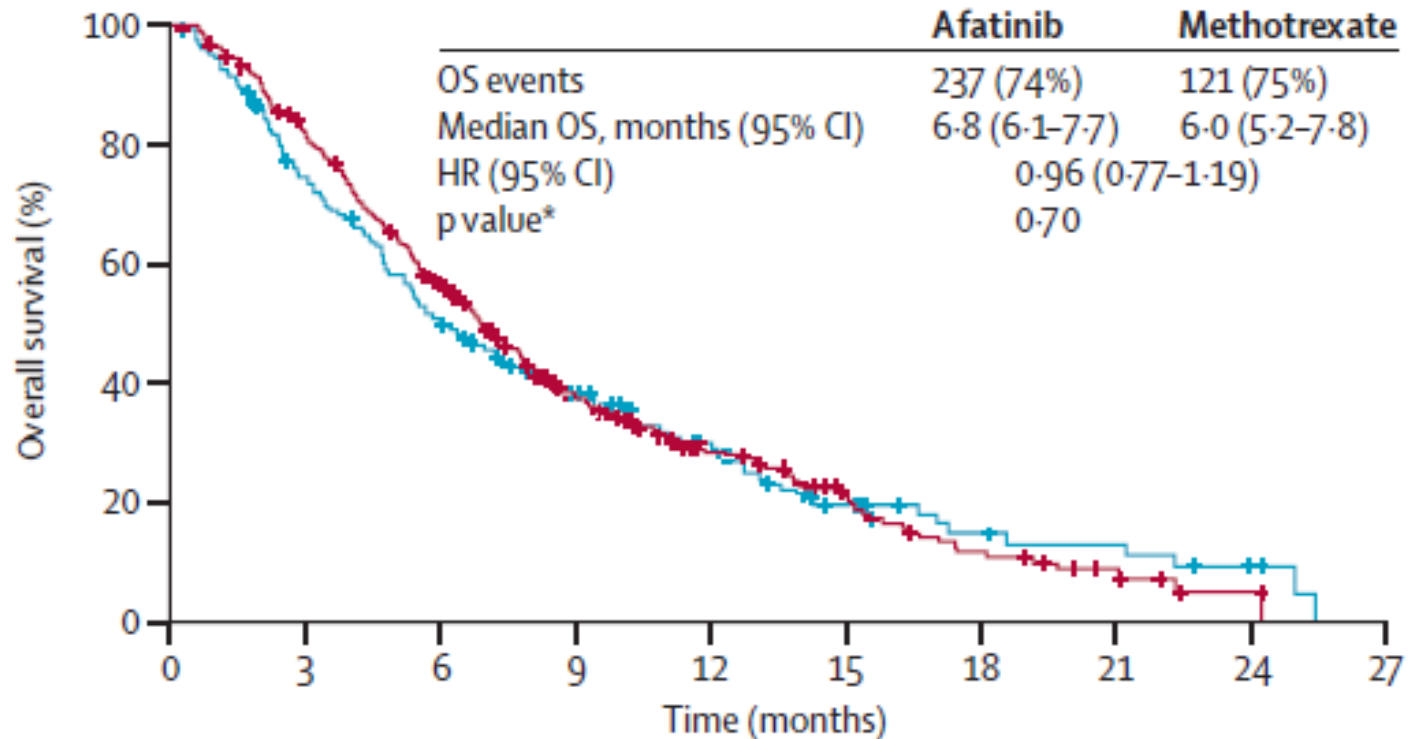
Survie sans progression



Number at risk

Afatinib	322	93	26	9	3	1	0
Methotrexate	161	28	6	2	0	0	0

Survie globale



Number at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Afatinib	322	255	172	89	53	28	14	6	1	0
Methotrexate	161	115	76	48	29	16	9	7	3	0

Toxicité

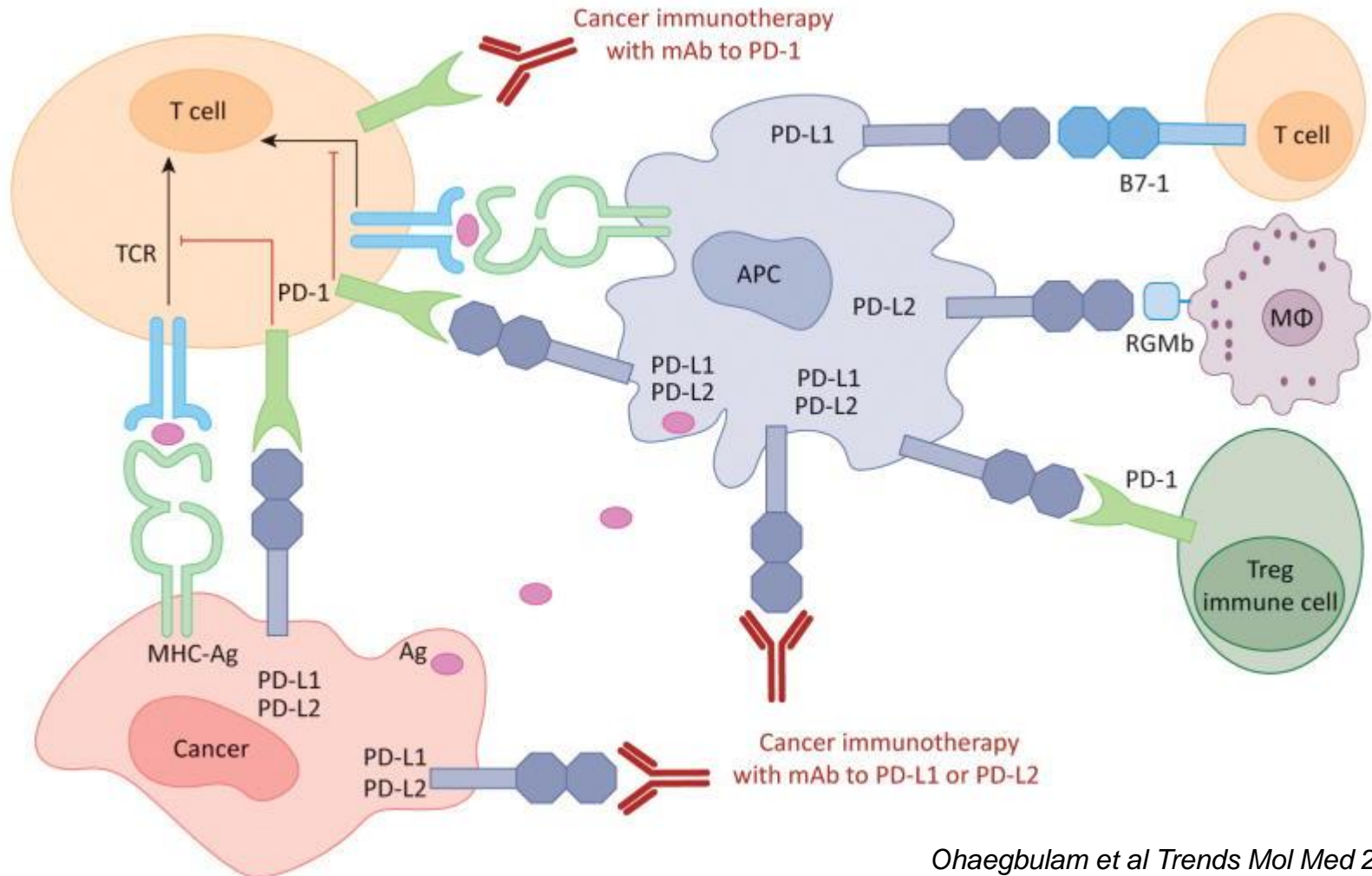
	Afatinib			Methotrexate		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Tous AE	55%	36%	3%	50%	28%	5%
Rash / acné	65%	10%	0%	8%	0%	0%
Diarrhée	63%	9%	<1%	10%	2%	0%
Mucite	33%	6%	<1%	35%	8%	0%
Fatigue	19%	6%	0%	29%	3%	0%

Première ligne

Deuxième ligne

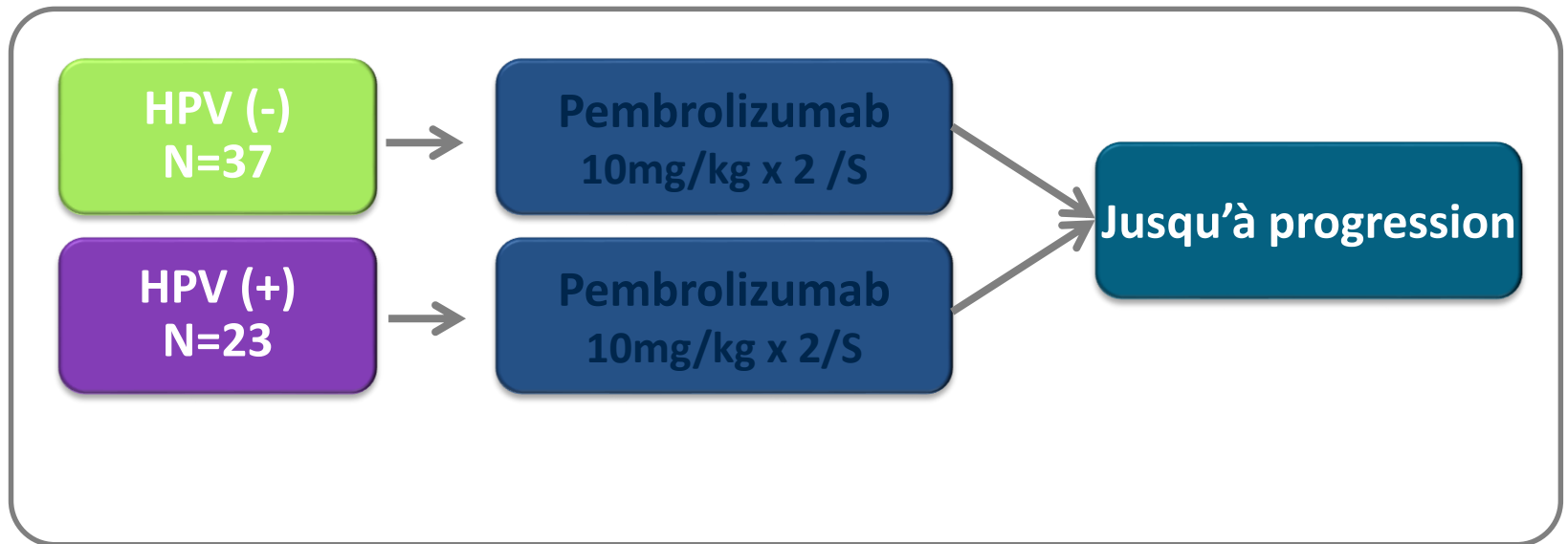
IMMUNOTHERAPIE

Immunothérapie



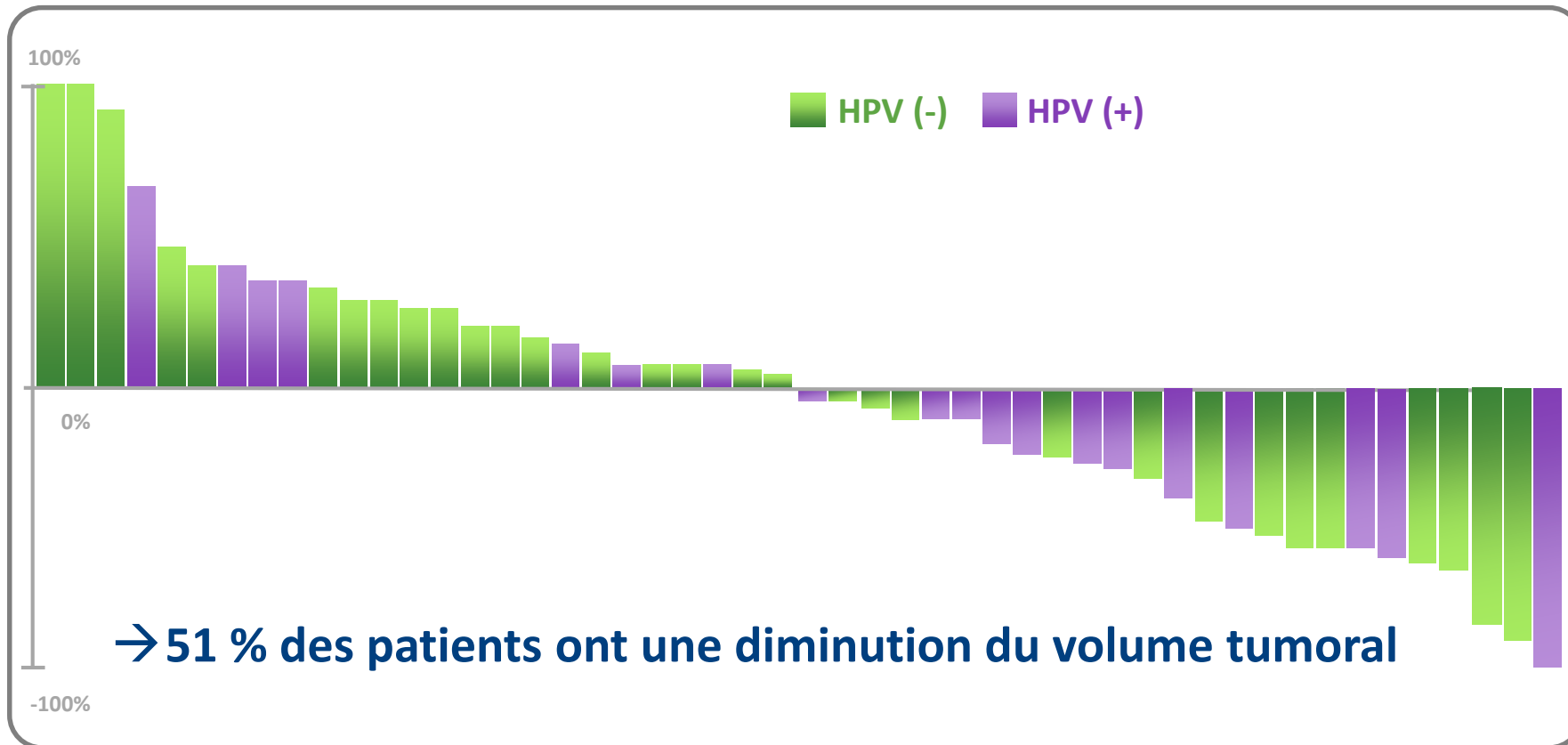
MK-3475 Pembrolizumab

- Etude de phase Ib dans les cancers épidermoïdes de la tête et du cou
- Anticorps monoclonal anti-PD1 (bloque interaction PD1-PDL1)
- Inclusion si PD1 est supérieur >1%



MK-3475 Pembrolizumab

- Peu de toxicité



MK-3475 Pembrolizumab

Phase 1 d'expansion de cohorte :

132 patients

Quelque soit statut PD-L1

200 mg / 3 semaines

Réponse objective : 24,8 % (HPV- 26,3% / HPV+ 20,6%)

Toxicité :

Pas d'AE 60%

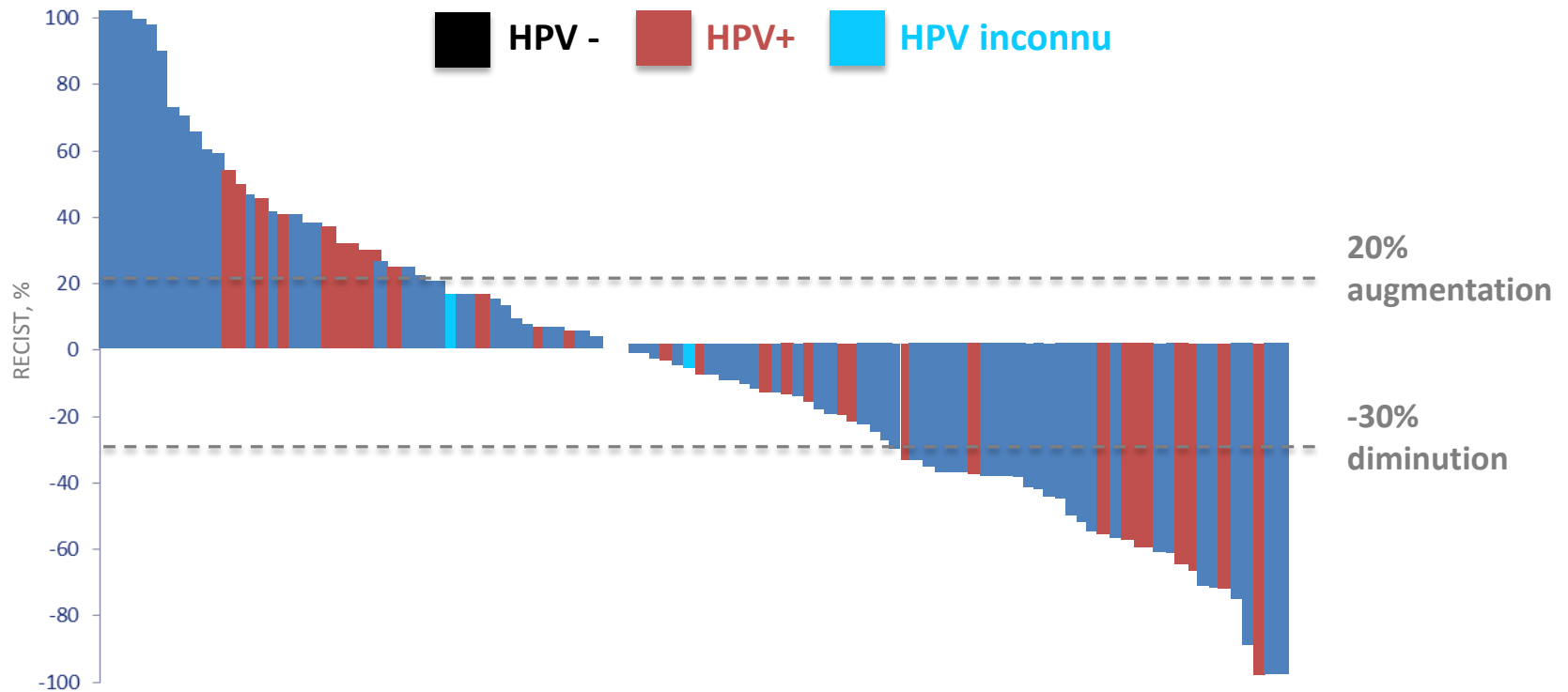
Fatigue 15%

Hypothyroïdie 9,1%

Anorexie 7,6%

Rash 7,6%

MK-3475 Pembrolizumab



MEDI 4736 Durvalumab

Anticorps monoclonal anti PDL1

Patients et Méthodes

- MEDI 4736: 10 mg/kg toutes les deux semaines / 12mois
(Fury et al ESMO 2014)

Résultats

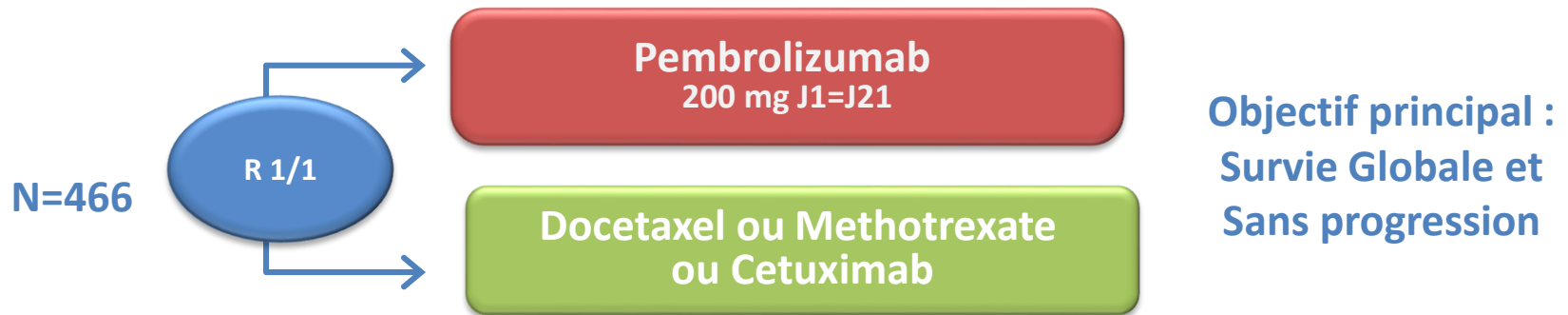
- 62 patients avec une médiane de trois lignes préalables
- Toxicités grade ≥ 3 : 7% (fatigue, diarrhée)
- Taux de réponse globale : 12% (25% chez les PDL-1 positif)
- Taux de contrôle à 24 semaines : 16% (25% chez les PDL-1 positif)
- Réponse maintenue chez 5 patients

Conclusions

- **Bon index thérapeutique**

Phase III

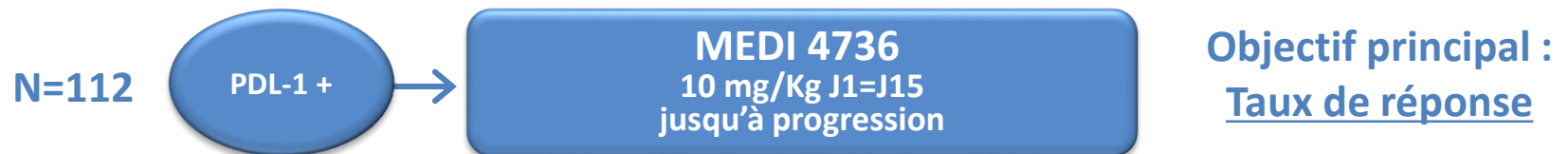
- Cancer métastatique
- Après échec des sels de platine



Inclusions terminées

MEDI 4736 Durvalumab

- Cancer métastatique
- Après échec des sels de platine



Inclusions terminées

Première ligne
Deuxième ligne
Immunothérapie

CONCLUSION

Conclusion

- Pronostic sombre
- Nouveautés thérapeutiques
- Première ligne : Extreme (TPEX ?)
- Deuxième ligne : Methotrexate
Immunothérapie ?