CENTRE HOSPITALIER DE CORNOUAILLE
Quimper Concarneau

Thérapies ciblées et immunothérapies en cancérologie urologique
8ème congrès annuel UCOG 2023
Lorient

13 avril 2023

Dr Friederike Schlürmann
Oncologue médical
CH Quimper/CHU Brest

Conflits d’intérêt

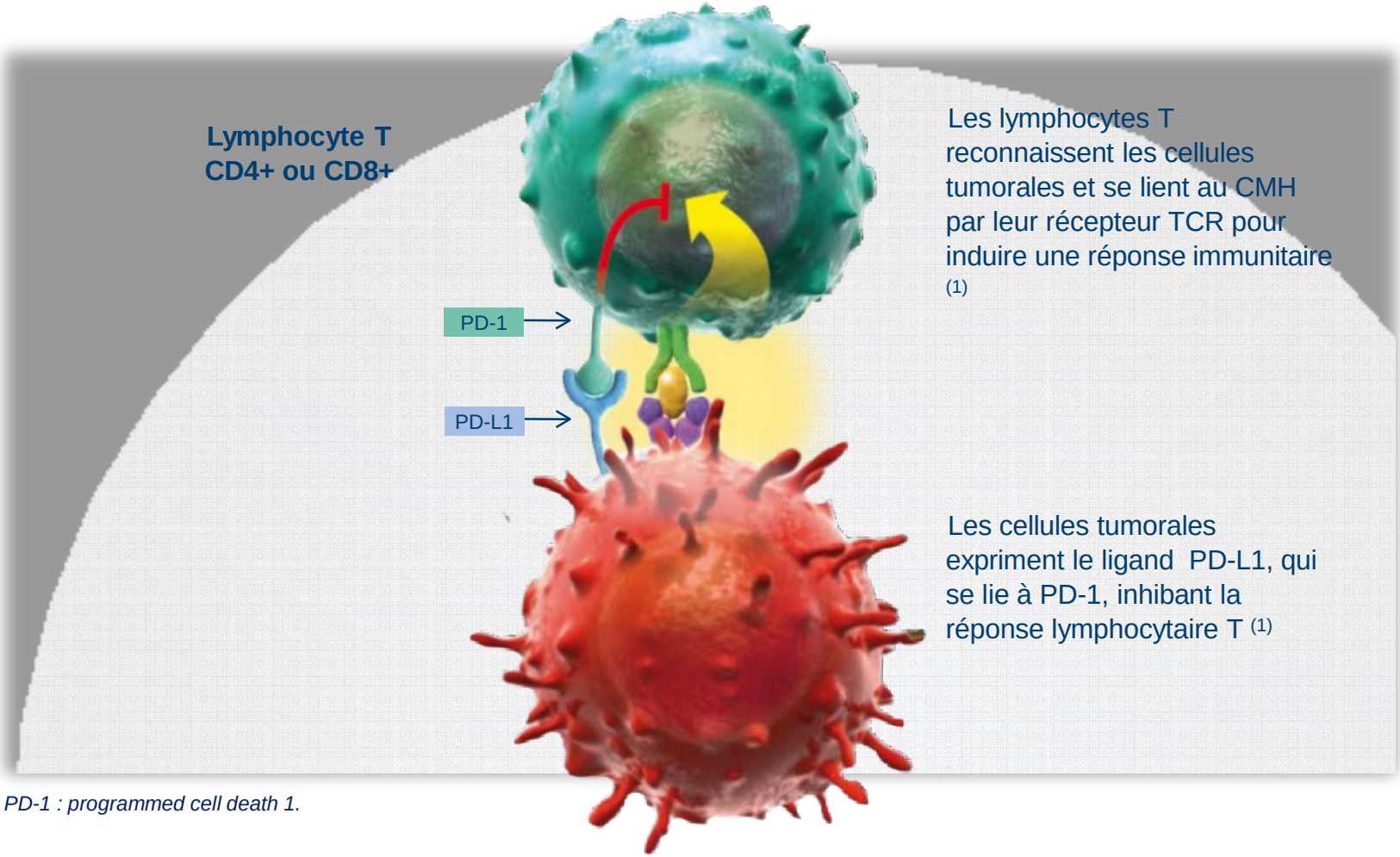
Speaker/ board member/ travel expenses: Astellas, Astra Zeneca, BMS, Esai, Ipsen, Janssen, MSD/Merck, Pfizer

L’immunothérapie = IO

L’immunothérapie

„Le système immunitaire a pour rôle de protéger l’organisme. Il est composé d’un ensemble de cellules, de tissus et d'organes dont la fonction est d'identifier, maîtriser et détruire les particules étrangères, comme les bactéries ou les virus, ainsi que les cellules anormales, comme les cellules cancéreuses, avant qu'elles n'affectent notre organisme“

Exemple du point de contrôle PD-1



Les lymphocytes T reconnaissent les cellules tumorales et se lient au CMH par leur récepteur TCR pour induire une réponse immunitaire (1)

Les cellules tumorales expriment le ligand PD-L1, qui se lie à PD-1, inhibant la réponse lymphocytaire T (1)

PD-1 : programmed cell death 1.

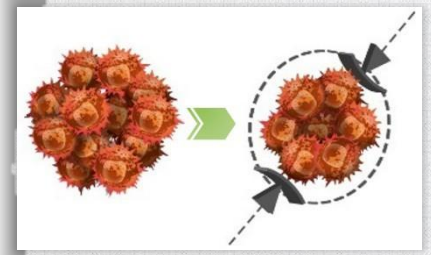
1. McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med* 2013; 2(5): 662-73.

Profils de réponses observables avec un traitement d'I-O [1]

- Sous immunothérapie, 4 types de réponse sont observés :

1

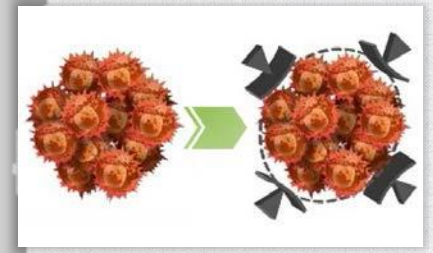
Réponse « classique »



La lésion tumorale diminue partiellement ou totalement, sans que d'autres lésions apparaissent

2

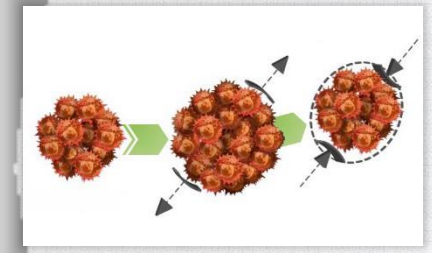
Pas de réduction tumorale mais ralentissement de la progression



La lésion tumorale reste stable durablement (une lente diminution continue peut être observée)

3

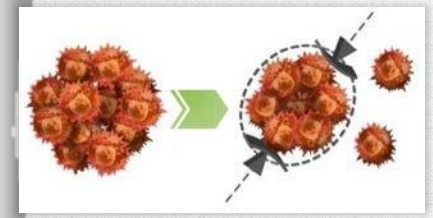
La tumeur régresse après une phase de progression



La lésion tumorale grossit au début, puis diminue de taille par la suite (pseudo-progression)

4

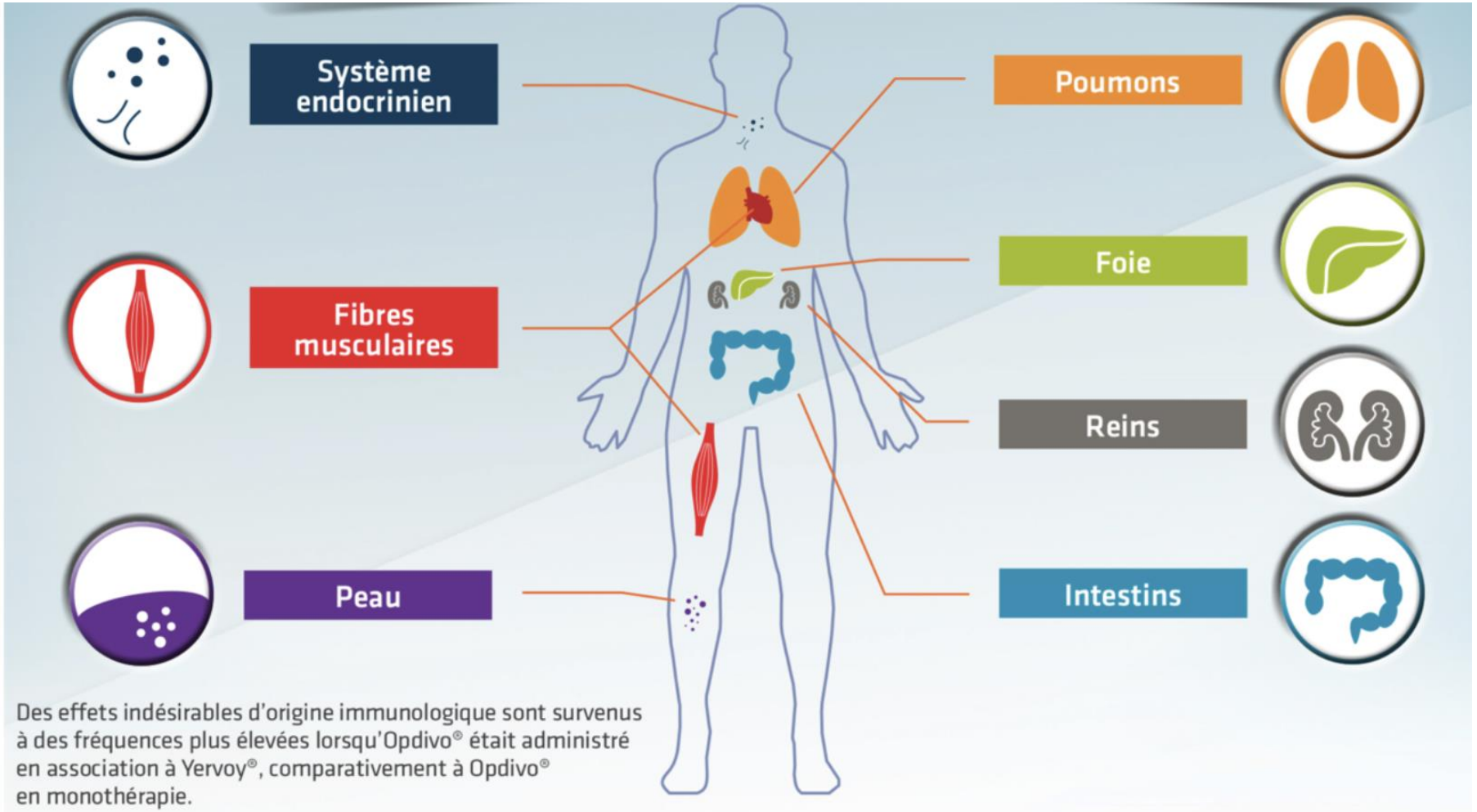
Diminution de la tumeur principale mais apparition de nouvelles tumeurs à d'autres endroits



La lésion tumorale cible diminue mais de nouvelles lésions peuvent apparaitre à d'autres endroits (réponse dissociée)

1. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C *et al.* Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15(23): 7412-20.
2. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2015; 33(31): 3541-3.

Profils de réponses observables avec un traitement d'I-O (1)



Des effets indésirables d'origine immunologique sont survenus à des fréquences plus élevées lorsqu'Opdivo® était administré en association à Yervoy®, comparativement à Opdivo® en monothérapie.

Des effets indésirables d'origine immunologique affectant plus d'un système d'organes peuvent survenir simultanément.

Toxicités

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Sévérité des effets indésirables ou toxicités	
Grade 1	**Léger à modéré**
Grade 2	**Modéré**
Grade 3	**Sévère**
Grade 4	**Mise en jeu du pronostic vital ou effet indésirable invalidant**
Grade 5	**Décès lié à l'effet indésirable**

http://www.eortc.be/services/doc/ctc/CCTAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

Un exemple: Effets indésirables du Nivolumab

Effets indésirables de grades 3, 4 ou 5 dans l'ensemble des données poolées d'Opdivo® en monothérapie dans différents types de tumeur (n = 3239) avec un suivi minimum de 2,3 à 28 mois.

Effets indésirables (EI)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique	0,6	< 0,1
	Des cas de Grade 5 ont été rapportés chez < 0,1% (2/3239) des patients dans ces études	
Colite d'origine immunologique	1,6	< 0,1
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	0,4	< 0,1
EI cutanés d'origine immunologique	1,3	NR
Hépatite d'origine immunologique	1,5	0,3
Réactions à la perfusion	0,2	0,1
Endocrinopathies d'origine immunologique		
- Troubles thyroïdiens	0,6	< 0,1
- Hypophysite	0,22	< 0,1
- Hypopituitarisme	< 0,1	NR
- Insuffisance surrénalienne (incluant une insuffisance corticosurrénalienne secondaire et aiguë)	0,22	NR
- Acidocétose diabétique	< 0,1	NR
- Diabète	< 0,1	NR

Union Hospitalière de Cornouaille

Donner de l'AMM NIVOLUMAB

CENTRE HOSPITALIER DE CORNOUAILLE Quimper Concarneau

Un exemple: Effets indésirables du Nivolumab

Anomalies des valeurs biologiques	Grades 3-4 (%)
Anémies[a]	4,7 (toutes de grade 3)
Thrombocytopénies	0,8
Lymphopénies	9,2
Leucopénies	0,8
Neutropénies	0,9
Augmentations du taux de phosphatases alcalines	2,0
Augmentations du taux d'ASAT	2,7
Augmentations du taux d'ALAT	2,4
Augmentations du taux de bilirubine totale	1,1
Augmentations du taux de créatinine	0,7
Hyperglycémies	3,8
Hypoglycémies	1,4
Augmentations de l'amylase	3,4
Augmentation de la lipase	7,7
Hyponatrémies	5,9
Hyperkaliémies	1,5
Hypokaliémies	1,5
Hypercalcémies	1,3
Hypermagnésémies	0,6

Hypermagnésémies	0,6
Hypomagnésémies	0,4
Hypocalcémies	0,7
Hypernatrémies	< 0,1

Union Hospitalière de Cornouaille

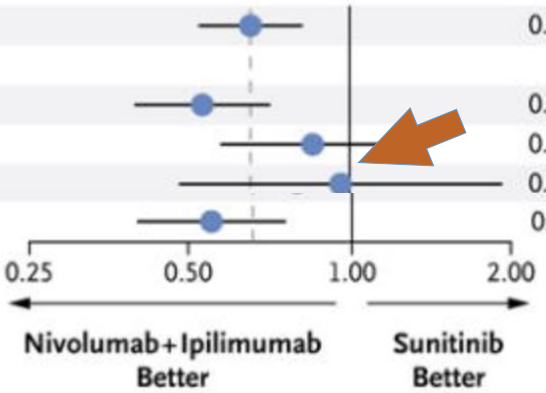
Donner de l'AMM NIVOLUMAB

CENTRE HOSPITALIER DE CORNOUAILLE Quimper Concarneau

QUID DE LA POPULATION DES PATIENTS AGES DANS L'ETUDE EN QUESTION?

Les etudes..exemple de la combo Nivolumab-Ipilimumab

Subgroup	Nivolumab +Ipilimumab	Sunitinib	Hazard Ratio for Death (95% CI)
	no. of deaths/no. of patients		
Overall	140/425	188/422	0.66 (0.53–0.82)
Age			
<65 yr	77/265	118/259	0.53 (0.40–0.71)
≥65 and <75 yr	46/125	55/133	0.86 (0.58–1.27)
≥75 yr	17/35	15/30	0.97 (0.48–1.95)
No	65/235	89/206	0.55 (0.40–0.76)



Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma
Robert J. Motzer et al N Engl J Med 2018; 378:1277-1290
DOI: 10.1056/NEJMoa1712126

Union Hospitalière de Cornouaille

CENTRE HOSPITALIER DE CORNOUAILLE Quimper Concarneau

Les etudes..exemple de la combo Nivolumab-Ipilimumab

- Aucune donnée sur les patients >85ans concernant la safety ou efficacité de la combo Nivo/Ipi..
- Peu de données d'études randomisées sur la safety et efficacité en générale concernant les IO

- MAIS:

- Les patients > 65 and deviennent la majorité en pratique clinique..
- Population peu représenté dans les études cliniques

Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma
Robert J. Motzer et al N Engl J Med 2018; 378:1277-1290
DOI: 10.1056/NEJMoa1712126

Union Hospitalière de Cornouaille

CENTRE HOSPITALIER DE CORNOUAILLE Quimper Concarneau

Les patients > 65 and deviennent la majorité en pratique clinique..
Population peu représenté dans les

Immunothérapie et sujet âgé

Immunothérapie et sujet âgé

PEUR QUE CELA NE SOIT PAS EFFICACE? PEUR QUE CELA SOIT MAL TOLERÉ?

„Cancer Immunotherapies: Are They as Effective in the Elderly?“
Poropatich, et al. *Drugs Aging* **34,** 567–581 (2017).

- réponse clinique de 21 etudes cliniques de phase II/III stratifié par l'age dans 2 sous-groupes (patients jeunes vs âgées):
- contrairement a ce qu'on peut penser l'age plus avancé n'empêche pas de bien toléré l'immunothérapie et d'obtenir une bonne réponse
- toxicité faible, aussi bien tolérées dans les deux sous-groupes .

Immunothérapie et sujet âgé

„Immune Checkpoint Inhibitors in Older Adults“

Rawad Elias1, Current Oncology Reports volume 18, Article number: 47 (2016)

Revue des data d'etudes de phase III qui ont fait obtenir les nouvelles AMM d'immunothérapie dans le cancer du poumon, melanome et cancer du rein.

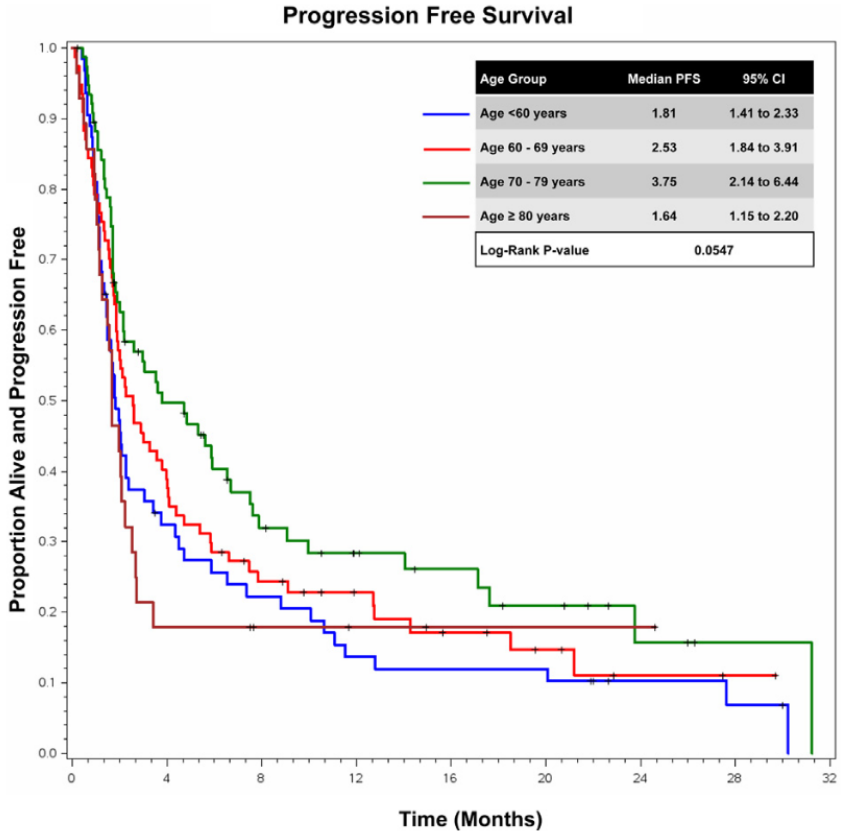
Response, survie, et toxicité dans les 3 groupes: <65 ans, 65–75 ans, et >75 ans.

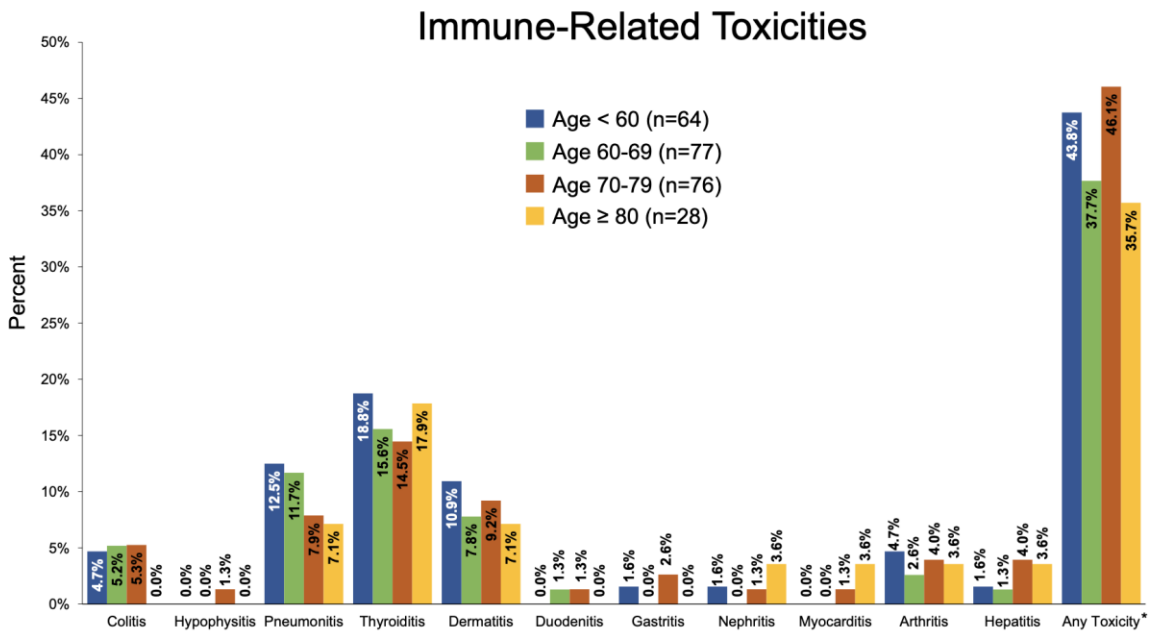
-> A priori aussi efficiace dans le sousgroupe des patients <75 ans.
-> Probablement moins toxique que d'autres alternatives thérapeutiques

Immunothérapie et sujet âgé

Impact of Age on Outcomes with Immunotherapy in Patients with Non–Small Cell Lung Cancer, Morgan R. L. Lichtenstein, et al, IASLC

Etude retrospective des patients atteint de NSCLC sous IO de janvier 2013 jusqu'a juillet 2017





CENTRE HOSPITALIER DE CORNOUAILLE Quimper Concarneau

Immunothérapie et sujet âgé

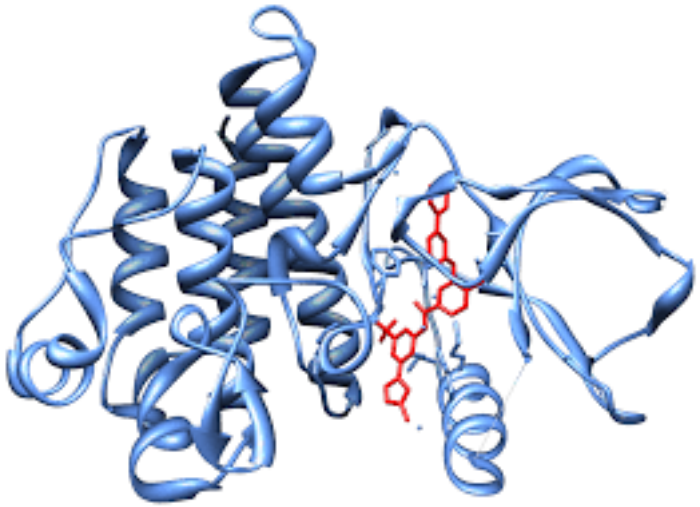
- Aucune recommendation
- Bonne efficacité
- Bonne tolérance
- Interêt d'une bonne évaluation onco-geriatrique

Inhibiteurs de la tyrosine Kinase = TKI

TKI: enzyme intervenant dans la signalisation cellulaire

Récepteurs à activité TK: protéines transmembranaires impliquées dans la transduction intracytoplasmatiques du signal extracellulaire

- L'activation des TK -> induit prolifération, la croissance tumorale, la néoangiogénèse, bloquer apoptose
- Fixation compétitive sur les sites de liaison de à l'ATP -> blocage transduction du signal -> blocage proliferation cellulaire
- TKI toujours par voie orale



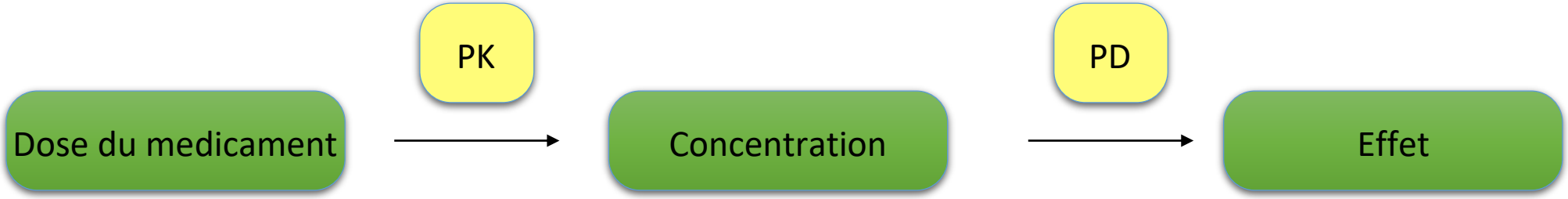
TKI: toxicités

- Cutanée: hyperkératose palma-plantaire, féroce, dépigmentation des cheveux, alopécie
- Orales et gastro-intestinales: mucosite, stomatite, dysgueusie, nausées, vomissements, diarrhée
- Métabolique: dysthyroidie
- Cardio-vasculaires: HTA, thrombose, allongement QTc, insuffisance cardiaque, risque de saignement

TKI: la pharmacocynetique/dynamique

La pharmacocinétique (PK): étude de l'action de l'organisme sur le médicament (ex: concentrations, aire sous la courbe, clairances)

La pharmacodynamiques (PD): étude de l'action du médicament sur l'organisme: effets chez le patient (ex: toxicité, survie, réponse)



TKI: Facteuers influençant PK/PD

Caractéristiques du patient
Age
Sexe
Poids: masse sèche >> masse grasse (TKI+++)
Polymorphisme génétique: DPD et 5-FU, UGT1A1
Capacité d'absorption digestive

Dysfonctionnement d'organes
Insuffisance rénale
Insuffisance hépatique (TKI++)
Malabsorption digestive

Interaction médicamenteuses

Comment accompagner les patients (âgés) sous thérapie orale?

Depuis Octobre 2021 : Dispositif ONCOLINK

L'enjeux d'Oncolink est de sécuriser la prise d'anticancéreux oraux à domicile grâce à la coordination des acteurs de la ville et de hôpital

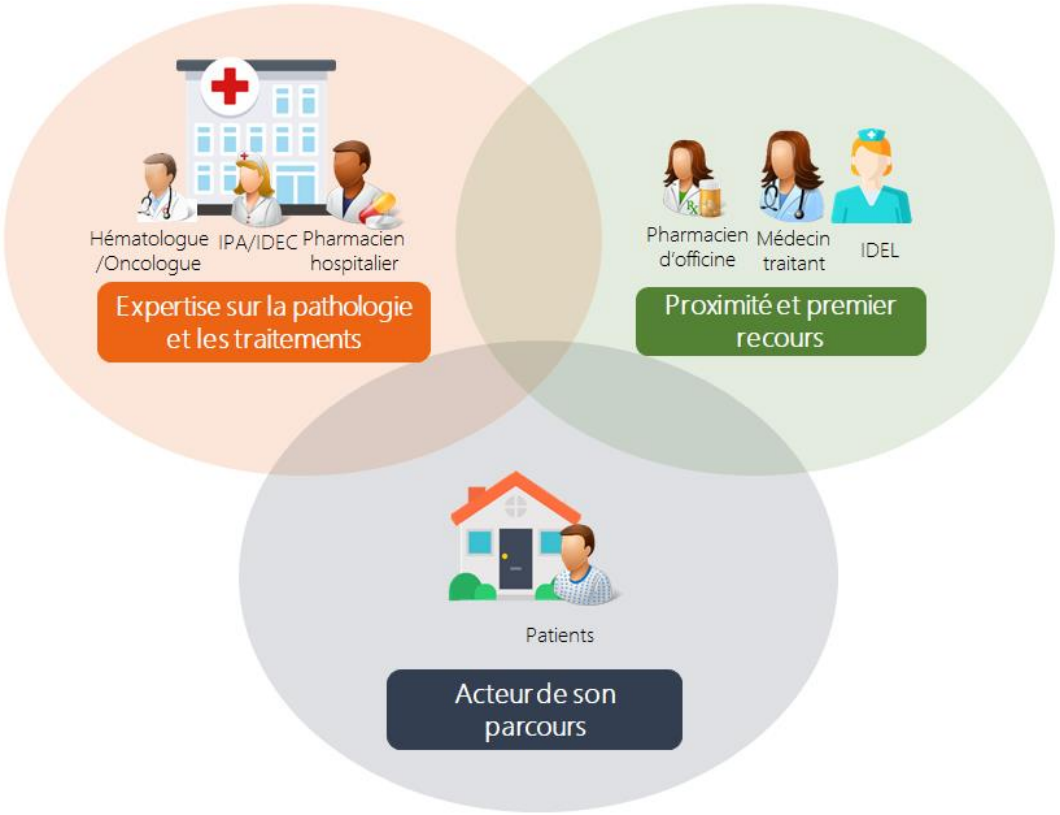
Expérimentation nationale
Dispositif Art 51
Financement dérogatoire

Innovation organisationnelle :
- circuit pluri professionnel ville-hôpital,
- échanges hebdomadaires entre l'équipe hospitalière et le patient,
- entretiens pharmaceutiques à chaque dispensation,
- coordination entre les professionnels de ville et de l'hôpital

Onco'Link thérapies orales 2021-2024

PARCOURS COORDONNÉ VILLE-HÔPITAL

Financement par séquence pour valoriser l'investissement des professionnels impliqués



ONKOLINK

Projet National ONCO'LINK THÉRAPIES ORALES 2021-2024

2021				2022				2023
Janvier-Mars	Avril-Juin	Juillet-septembre	Septembre décembre	Janvier-Mars	Avril-Juin	Juillet-septembre	Septembre décembre	Janvier-décembre

Démarrage
Groupe pilote - 24 ets

- Clarification national
- Signature des conventions avec la CNAM
- Préparation opérationnelle des sites pilotes (n= 24)

Phase pilote – 9 mois
Groupe pilote - 24 ets

- Mise en œuvre opérationnelle
- Suivi de la montée en charge
- Analyse de la phase pilote et recalibrage des forfaits
- Préparation opérationnelle des sites cibles

Phase cible – 24 mois
Tous les établissements - 45 ets

- Mise en ouvre opérationnelle pour tous les sites (+21)
- Évaluation par un cabinet externe

1er octobre 2021

1er octobre 2022

Phase pilote :
CAPACITE A IMPLIQUER LES ACTEURS DE VLLLE

CENTRE HOSPITALIER DE CORNOUAILLE
Quimper Concarneau

ONKOLINK

Projet National ONCO'LINK THÉRAPIES ORALES 2021-2024

Onco' Link Thérapies Orales

VOLUME DE PATIENTS INCLUS

15 000 patients inclus en 3 ans

VOLUME DE PHARMACIES INCLUES

Entre 10 000 et 15 000 pharmacies inclues

VOLUMES FINANCIERS

Budget conséquent 33,4 M€

Pour Quimper

Entre 200 à 350 patients inclus par an

Entre 100 et 200 pharmacies inclues

Budget Quimper 460 K€

BRETAGNE
- CHRU Brest – Brest
- Centre Eugène Marquis – Rennes
- CH de Cornouaille – Quimper

NORMANDIE
- Centre Henri Becquerel – Rouen
- Centre François Baclesse – Caen
- Polyclinique de la Baie – Saint-Martin-des-Champs

HAUTS-DE-FRANCE
- Centre Oscar Lambret – Lille

GRAND-EST
- Institut de cancérologie de Lorraine – Nancy
- Institut Jean Godinot – Reims
- Centre Paul Strauss – Strasbourg

PAYS DE LA LOIRE
- Institut de Cancérologie de l'Ouest – Nantes
- Institut de Cancérologie de l'Ouest – Angers

BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ
- Centre Georges-François Leclerc – Dijon

ÎLE-DE-FRANCE
- Institut Gustave Roussy – Paris
- Institut Curie – Paris
- Institut Curie – Saint-Cloud
- AP-HP – Pitié-Salpêtrière – Paris
- AP-HP – Saint-Antoine – Paris
- AP-HP-Cochin – Paris
- AP-HP – HEGP – Paris
- AP-HP – Saint-Louis – Paris
- AP-HP- Tenon – Paris
- AP-HP – Henri Mondor – Créteil
- Hôpital Foch – Suresnes

AUVERGNE-RHÔNE-ALPES
- Centre Léon Bérard – Lyon
- HCL GH Nord – Lyon
- HCL GH Sud – Pierre-Bénite/Oullins/Saint-Genis Laval
- HCL GH Centre – Lyon
- HCL GH Est – Bron
- Centre Jean Perrin – Clermont-Ferrand
- CH de Vienne – Vienne
- CH de Bourgoin-Jallieu – Bourgoin-Jallieu
- CH de Bourg-en-Bresse – Bourg-en-Bresse
- CH de Valence – Valence
- CH de Montélimar – Montélimar
- CH d'Aubenas – Aubenas
- CH de Romans – Romans
- Hôpital privé Drôme-Ardèche – Guilherand-Granges

NOUVELLE AQUITAINE
- Institut Bergonié – Bordeaux

OCCITANIE
- Institut Universitaire du Cancer de Toulouse – Toulouse
- Institut du Cancer de Montpellier – Montpellier

PROVENCE-ALPES-CÔTE-D'AZUR
- Centre Antoine Lacassagne – Nice
- Institut Paoli-Calmettes – Marseille

CORSE
- CH Bastia – Bastia
- CH Casteluccio – Ajaccio

Sites pilotes

12 régions

45 sites

CLCC / CH / CHU / ESPIC

Union Hospitalière de Cornouaille

CENTRE HOSPITALIER DE CORNOUAILLE Quimper Concarneau

Les patients concernés

Les critères d'inclusion dans l'expérimentation sont :

- ✓ Les patients atteints de cancers solides et hématologiques
- ✓ Les patients sous traitements anticancéreux oraux dont hormonothérapie en situation métastatique
- ✓ Les patients suivis à domicile et autonomes dans leur prise de traitement
- ✓ Les patients affiliés à un régime de la sécurité sociale ou bénéficiaires d'un tel régime

Les critères d'exclusion de l'expérimentation sont :

- × Les patients mineurs (< 18 ans)
- × Hormonothérapie en situation adjuvante
- × Les patients incapables de souscrire aux modalités de suivi prévues par le protocole (non autonome, HAD, SSR, patients sous curatelle et tutelle)
- × Les patients inclus dans des essais thérapeutiques

ONKOLINK une organisation par séquences de soins…

Primoprescription

La première séquence permet la mise en place de la thérapie orale et un accompagnement rapproché du patient

Hôpital

- Consultation médicale d'annonce
- Info PHO + Conciliation + info MT
- Consultation partagée IDEC/PHH
- Dispensation par le pharmacien
- Communication hebdo. Patient (IDEC)
- Coordination Ville - Hôpital

Ville

Seq 1 cycle env 1 mois — Consultation de renouvellement

Suivi proximal

Une fois le traitement testé auprès du patient, le suivi proximal est réalisé principalement par le pharmacien d'officine et l'IDEC/l'IDEL

Hôpital

- Dispensation par le pharmacien
- Entretien mensuel par le pharmacien
- Communication hebdo. Patient (IDEC)
- Coordination Ville - Hopital
- Adressage du patient aux professionnels de santé en cas de besoins identifiés

Ville

Seq 2 cycle env 3 mois — Consultation de renouvellement

Suivi distal

Si cela est possible pour le patient, l'équipe hospitalière et le médecin traitant se concertent pour mettre en place un suivi plus distal du patient

- Concertation entre IDEC et médecin traitant
- Dispensation et entretien mensuel par le pharmacien
- Suivi alterné oncologue et médecin traitant
- Adressage du patient aux professionnels de santé en cas de besoins identifiés

Seq 3 cycle env 6 mois — Consultation de renouvellement

Temps passé avec le patient par l'équipe hospitalière

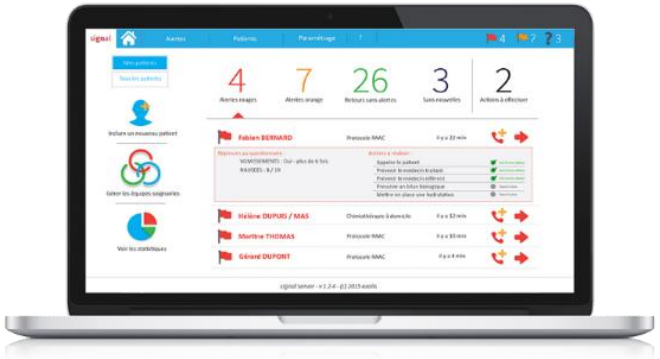
Temps passé avec le patient par l'équipe de ville

→ But : autonomiser le patient dans la prise de son traitement

ONKOLINK

Portail patient (tout support) Application mobile

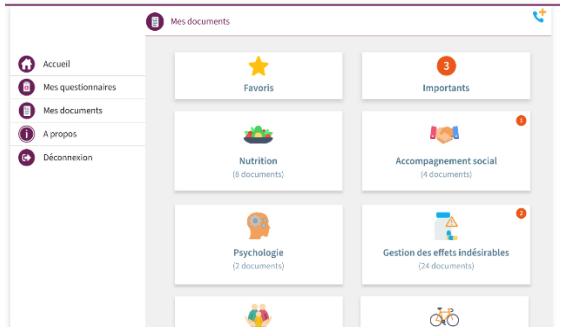
Fiche Traitement
Fiches effets indésirables
Questionnaire de suivi



Portail de coordination dédié à l'établissement

Suivi des alertes
Suivi de la file active des patients
Messagerie Patient/PHO/MT

Export des données sur la plateforme ExpéTO (Unicancer)



Plateforme pour les professionnels de ville

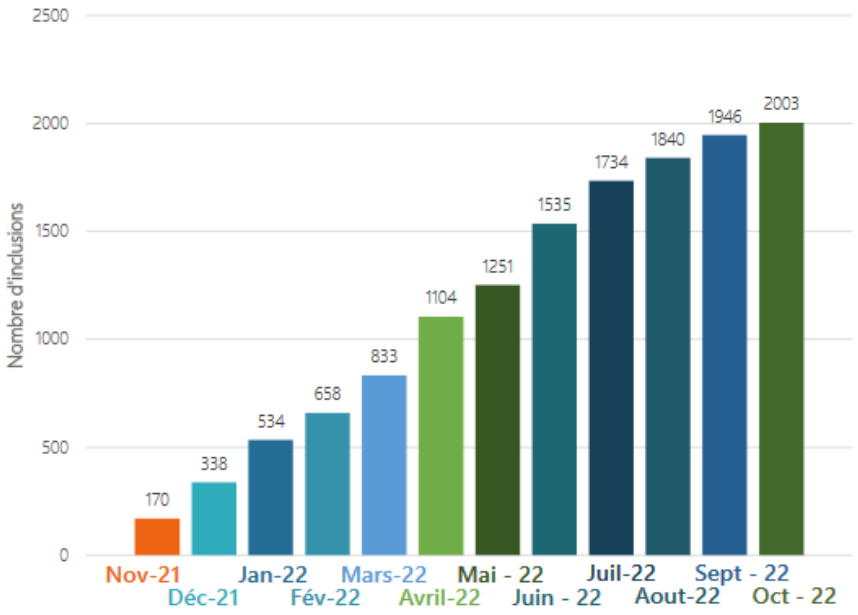
Fiche Traitement
Fiches effets indésirables
Compte rendu d'entretien
Messagerie

ONCOLINK : Tableau de bord - National – Octobre 2022

Bilan Phase Pilote

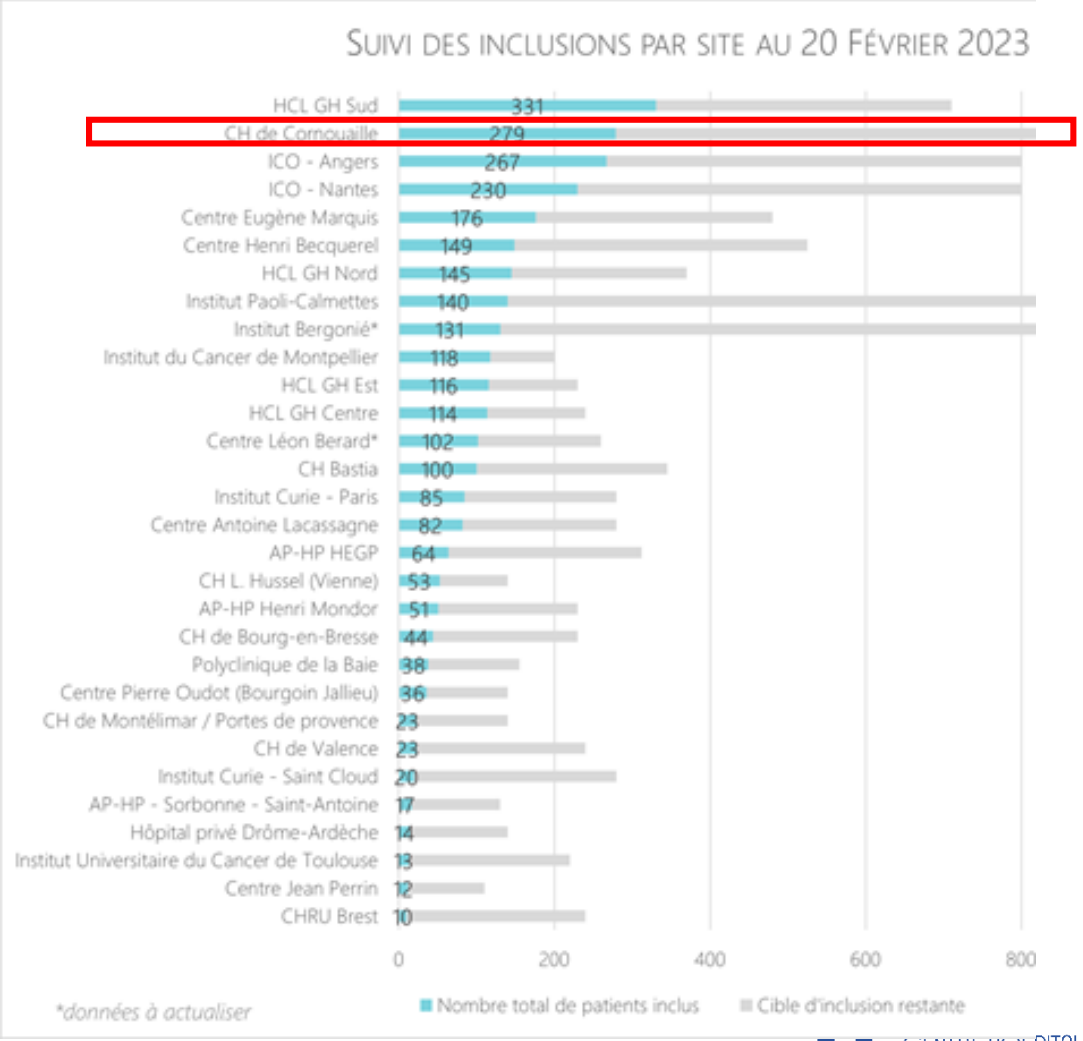
Inclusion au niveau national

2003 patients ont été inclus dans l'expérimentation pendant la phase pilote, ce qui correspond à **89%** de l'objectif.



BRETAGNE

- 295 inclusions
- 15% des inclusions nationales
- 148% de la cible phase pilote



Union Hospitalière de Cornouaille

CENTRE HOSPITALIER DE CORNOUAILLE Quimper Concarneau

ACCOMPAGNER LES PATIENTS
COORDONNER LES PROFESSIONNELS

CENTRE HOSPITALIER DE CORNOUAILLE
QUIMPER • CONCARNEAU

Onco' Link
Thérapies Orales
Art. 51

UNION POUR LA SANTÉ
PAYS DE QUIMPER

Institut de Cancérologie en Cornouaille ICC

urps mlb
Médecins Libéraux Bretagne

omedit
BRETAGNE

URPS
Pharmaciens
BRETAGNE

CENTRE HOSPITALIER DE CORNOUAILLE
Quimper Concarneau

Les indications en oncologie urologique

Cancer du rein M+
Les associations en 1ère ligne résultats disponibles 2023

	IO/IO		IO/ITK					
	CheckMate 214 [1] Int/Déf.		KEYNOTE-426 [2]		CheckMate 9ER [3]		CLEAR [4,5]	
Molécules	Ipi / Nivo	Sun	Pembro / Axi	Sun	Cabo / Nivo	Sun	Lenva / Pembro	Sun
Suivi médian, mois	67,7		42,8		32,9		33,7	
mPFS, mo	12,2	12,3	15,7	11,1	17,0	8,3	23,9	9,2
HR (CI)	HR 0,86 (0,73 – 1,01)		HR 0,68 (0,58 – 0,80)		HR 0,52 (0,43 – 0,64)		**HR 0,39** (0,32-0,49)	
mOS, mo	55,7	38,4	45,7	40,1	37,7	34,3	NA	NA
	HR 0,72 (0,62 – 0,85)		**HR 0,73 (0,60 – 0,88)**		**HR 0,66**		**HR 0,66 (0,55-0,93)**	
ORR %	**39 vs 32**		**60 vs 40**		**55 vs 28**		**71 vs 36**	
CR %	**12 vs 3**		**10 vs 4**		**9 vs 4**		**16 vs 4**	

Union Hospitalière de Cornouaille

1) Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma
Robert J. Motzer et al N Engl J Med 2018; 378:1277-1290
DOI: 10.1056/NEJMoa1712126

2 Soulieres, IKCS 2019 ; Rini NEJM 2019

D'après la communication de Toni K. Choueiri. Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: first results from the randomized phase 3 CheckMate 9ER trial. Abstract #696O

ASCO GU 2021. Motzer et al;abst 269
Motzer et al. NEJM 2021 Feb 13

CENTRE HOSPITALIER DE CORNOUAILLE Quimper Concarneau

Cancer de la vessie: 2016- 2022…6 ans

EV301= ADC (Antibody drug conjugate)

2000	2016	2020	2021	2023
GemCis ph II 1L	KEYNOTE 045 Pembro 2L	Avelumab maintenance	EV301 3L	?
median overall survival, passe à de 5 mois à 14,3 mois	OS post 1L passe de 5,2 mois à 8 mois	median overall survival, passe de 14,3 mois à 21.4 mois	median overall survival passe post 2L de 8,97 à 12.88 mois	

Union Hospitalière de Cornouaille

CENTRE HOSPITALIER DE CORNOUAILLE Quimper Concarneau

Cancer de la prostate

Merci

Union Hospitalière de Cornouaille

CENTRE HOSPITALIER DE CORNOUAILLE
Quimper Concarneau