

# Impact de l'innovation thérapeutique sur l'organisation et le parcours de soins:



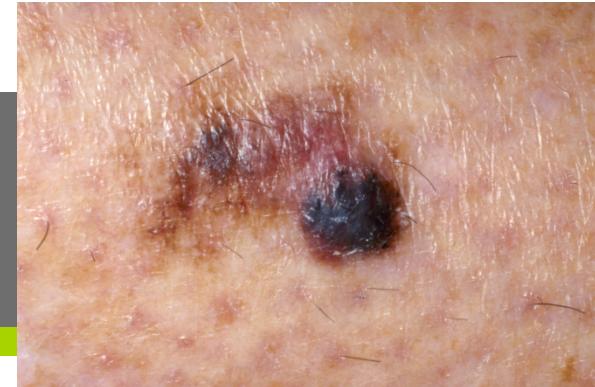
Exemple de l'arrivée de l'immunothérapie dans le  
mélanome

Pr Gaëlle Quereux, CHU de Nantes



- ↗ **Le contexte du mélanome métastatique:**
  - ↗ avant les nouveaux traitements
  - ↗ La révolution de l'immunothérapie
- ↗ **Impacts sur l'organisation et le parcours de soins**
  - ↗ Pour le médecin, les soignants
  - ↗ Pour les patients

# Mélanome- rappels



↗ **Mélanome** : Tumeur maligne cutanée qui se développe aux dépens des mélanocytes

↗ **Histoire naturelle:**

- ↗ Mélanome cutané
- ↗ Récidive **cutanée ou ganglionnaire**

↗ **Métastases à distance**

- ↗ Pulmonaires
- ↗ Cérébrales
- ↗ Hépatiques
- ↗ Osseuses...

**Pronostic très sombre!**

## Quelle était l' efficacité des « anciens » traitements dans le mélanome métastatique?

Quelle était la **survie médiane** d'un patient avec un mélanome métastatique traité?

Quel est le % de sujets vivants après un an de traitement ?

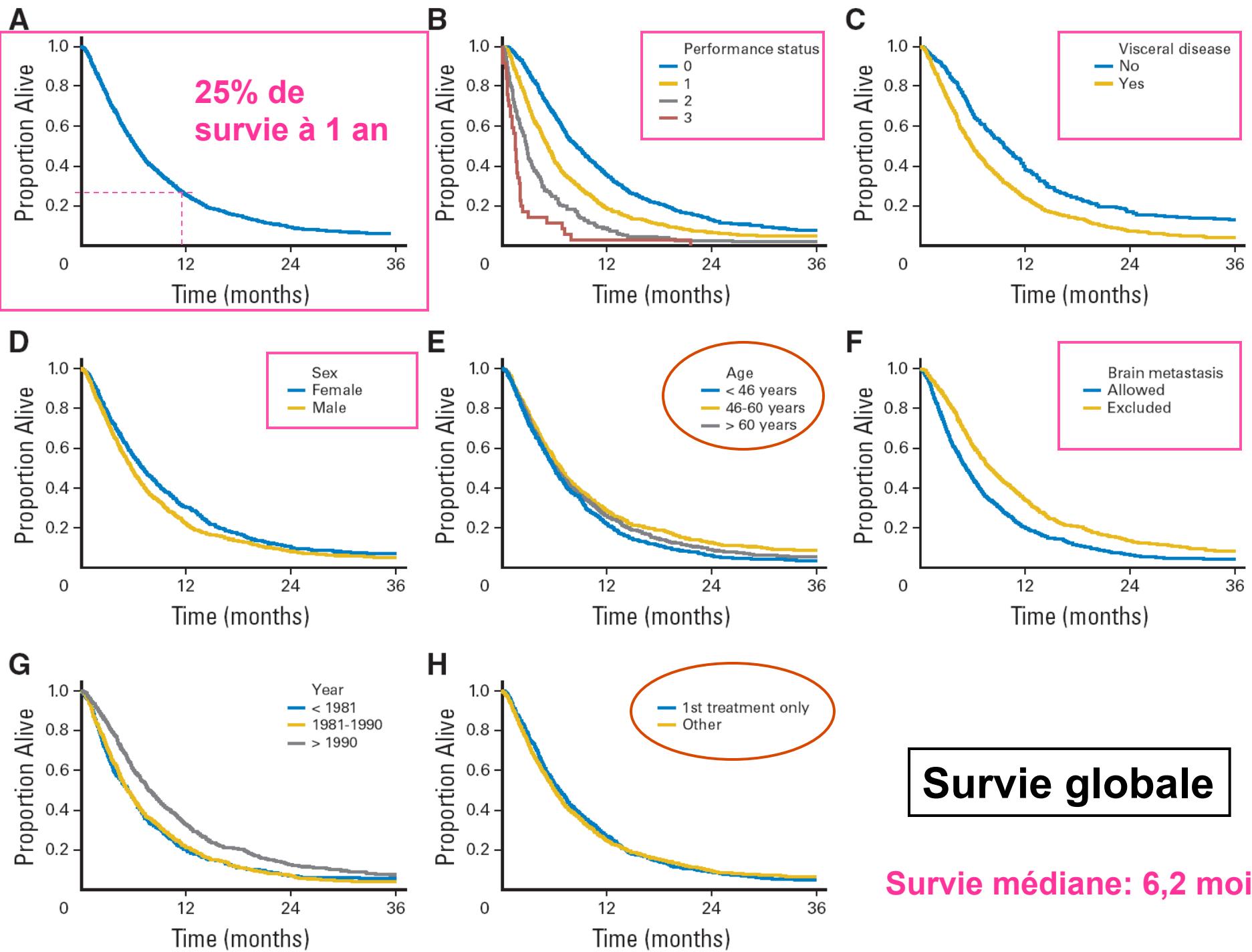
Meta-Analysis of Phase II Cooperative Group Trials in Metastatic Stage IV Melanoma to Determine Progression-Free and Overall Survival Benchmarks for Future Phase II Trials

Edward L. Korn, Ping-Yu Liu, Sandra J. Lee, Judith-Anne W. Chapman, Donna Niedzwiecki, Vera J. Suman, James Moon, Vernon K. Sondak, Michael B. Atkins, Elizabeth A. Eisenhauer, Wendy Parulekar, Svetomir N. Markovic, Scott Saxman, and John M. Kirkwood

VOLUME 26 · NUMBER 4 · FEBRUARY 1 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

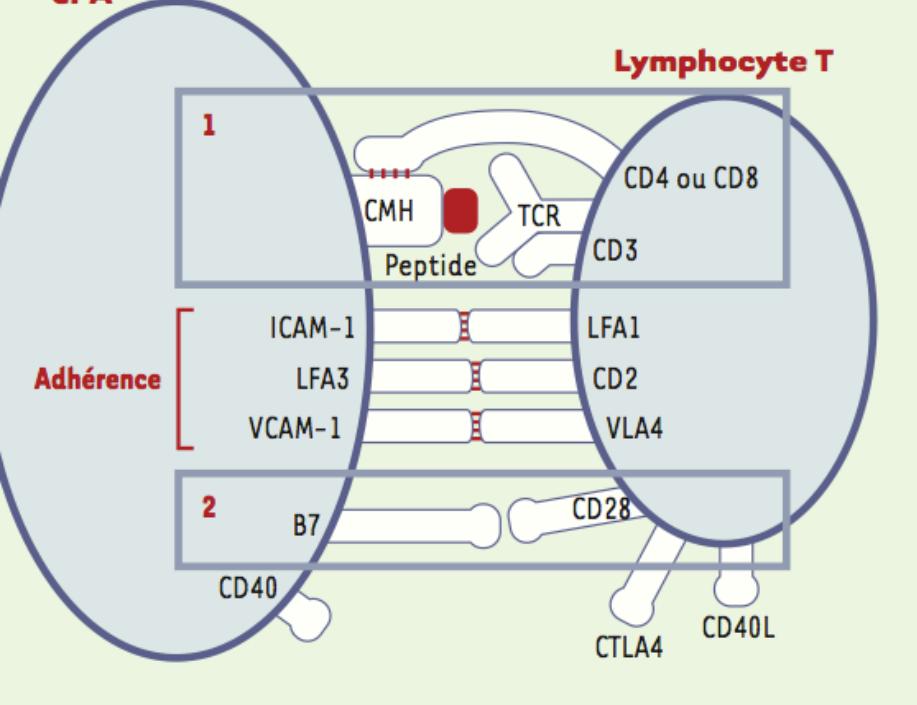
- Métanalyse de **42 essais** (2100 patients)
- But: définir une **repère** pour nouvelles thérapeutiques
- **Survie globale** et survie **sans progression** avec les anciens traitements: chimiothérapies





# La révolution de l'immunothérapie dans le mélanome





# Immunothérapie

- ↗ Éradiquer les cellules néoplasiques **sans affecter les cellules normales**

# Anti CTLA4 - Ipilimumab

## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 19, 2010

VOL. 363 NO. 8

### Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma

F. Stephen Hodi, M.D., Steven J. O'Day, M.D., David F. McDermott, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., John B. Haanen, M.D., Rene Gonzalo, M.D., Dirk Schadendorf, M.D., Jessica C. Hassel, M.D., Wallace Akerley, M.D., Jose Lutzky, M.D., Paul Lorigan, M.D., Julia M. Vaubel, M.D., Gerald B. Bodey, M.D., Christian H. Ottensmeier, M.D., Ph.D., Celeste Lebbé, M.D., Christopher L. Gersbach, M.D., Joseph I. Clark, M.D., Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D., Jeffrey S. Schwartz, M.D., Michael J. Yellin, M.D., Geoffrey M. Nichol, M.B., Ch.B., Axel Hoos, M.D., Ph.D.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

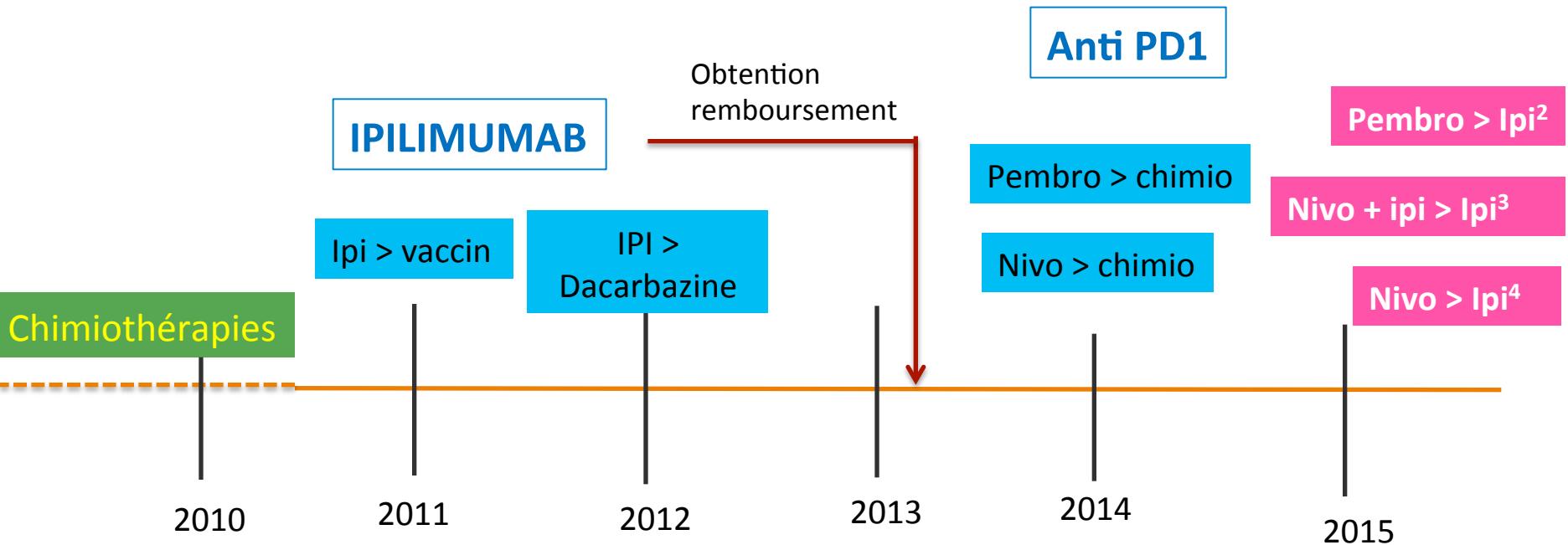
ORIGINAL ARTICLE

**N Engl J Med. 2011**

### Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Luc Thomas, M.D., Ph.D., Igor Bondarenko, M.D., Ph.D., Steven O'Day, M.D., Jeffrey Weber M.D., Ph.D., Claus Garbe, M.D., Celeste Lebbe, M.D., Ph.D., Jean-François Baurain, M.D., Ph.D., Alessandro Testori, M.D., Jean-Jacques Grob, M.D., Neville Davidson, M.D., Jon Richards, M.D., Ph.D., Michele Maio, M.D., Ph.D., Axel Hauschild, M.D., Wilson H. Miller, Jr., M.D., Ph.D., Pere Gascon, M.D., Ph.D., Michal Lotem, M.D., Kaan Harmankaya, M.D., Ramy Ibrahim, M.D., Stephen Francis, M.Sc., Tai-Tsang Chen, Ph.D., Rachel Humphrey, M.D., Axel Hoos, M.D., Ph.D., and Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D.

# Avancées dans l'immunothérapie du mélanome métastatique



- 1 Robert C et al. Lancet 2014
- 2 Robert C et al . N Engl J Med 2015
- 3 Postow MA et al. N Engl J Med 2015
- 4 Larkin J et al. N Engl J Med 2015

Quels ont été les impacts dans **notre organisation et parcours de soin** ? 



# IMPACT POUR LES SOIGNANTS

# Impacts pour les soignants (1)

## 1. Obtention de réponses!

- ↗ Excellente nouvelle, espoir +++
- ↗ Modification complète de notre schéma de prise en charge et d'accompagnement des patients
  - ↗ Gestion de l'attente,
  - ↗ En effet mode réponse différent
  - ↗ Efficacité parfois retardée

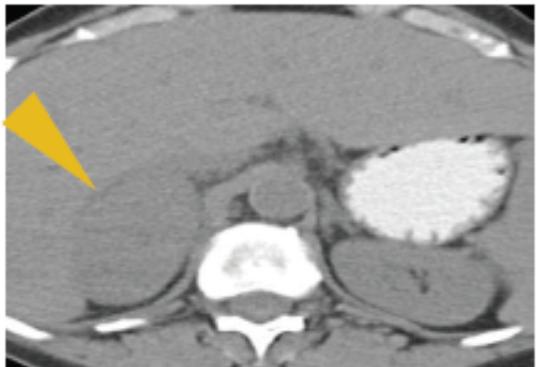
# Efficacité retardée

Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab

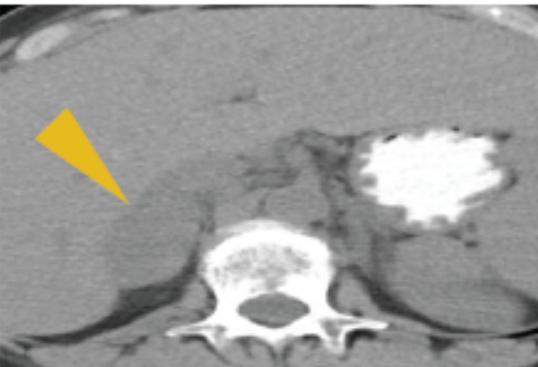
Suzanne L. Topalian, Maria Sznol, David F. McDermott, Harriet M. Klyman, Richard D. Carvajal, William H. Sharpen, Julie R. Brahmer, Donald P. Lawrence, Michael B. Atkins, John D. Powery, Philip D. Leming, Evan J. Lyons, Igor Fazanov, David C. Smith, James M. Taube, Jon M. Wigginton, Georgia D. Kollia, Ashok Gupta, Drew M. Pardoll, Jeffrey A. Sosman, and F. Stephen Hodi

Pretreatment

A



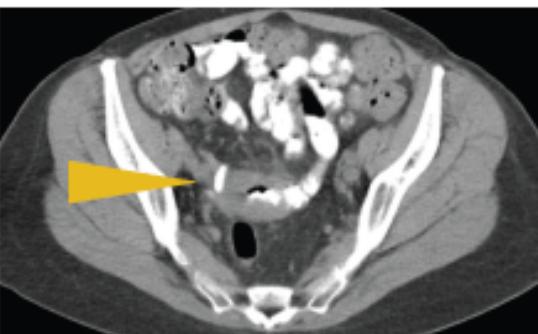
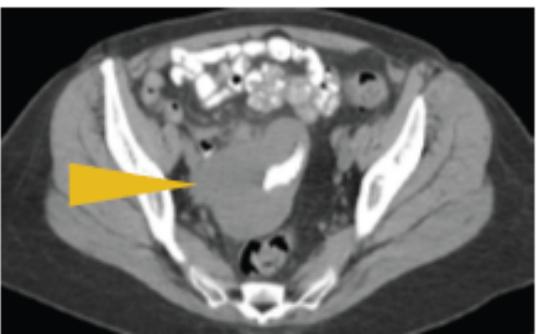
8 months (end of treatment)



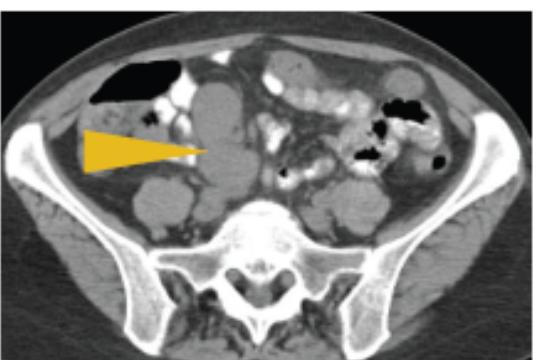
17 months (follow-up)



B



C



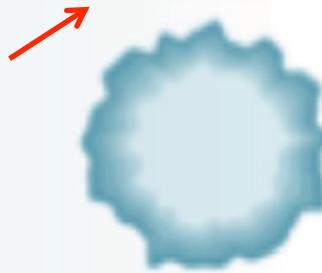
# Impacts pour les soignants (1)

## 1. Obtention de réponses!

- ↗ Excellente nouvelle, espoir +++
- ↗ Modification complète de notre schéma de prise en charge et d'accompagnement des patients
  - ↗ Gestion de l'attente,
  - ↗ En effet mode réponse différent
    - ↗ Efficacité parfois retardée
  - ↗ Et même parfois augmentation initiale de la taille des cibles puis régression 2re

◀ Infiltrat inflammatoire

Réduction après une augmentation initiale de la tumeur  
due à l'infiltration par les lymphocytes T.<sup>1,2</sup>



A l'initiation du traitement

Réponse initiale

Evolution tumorale

# Immunothérapie et mode de réponse (2)

- **Problématique** dans l'évaluation des patients
  - Il faut être patient , savoir attendre ++++
  - Les critères d'évaluation classiques (OMS ou RECIST) :pas toujours adaptés

# Impacts pour les soignants (1)

## 1. Obtention de réponses!

- ↗ Excellente nouvelle, espoir +++
  - ↗ Modification complète de notre schéma de prise en charge et d'accompagnement des patients
    - ↗ Gestion de l'attente,
    - ↗ de la reprise évolutive,
    - ↗ de la rémission!
- ... qui est parfois très longue!

# Immunothérapie et survie à long terme

→ Résultat nouveau et impressionnant avec l'ipilimumab

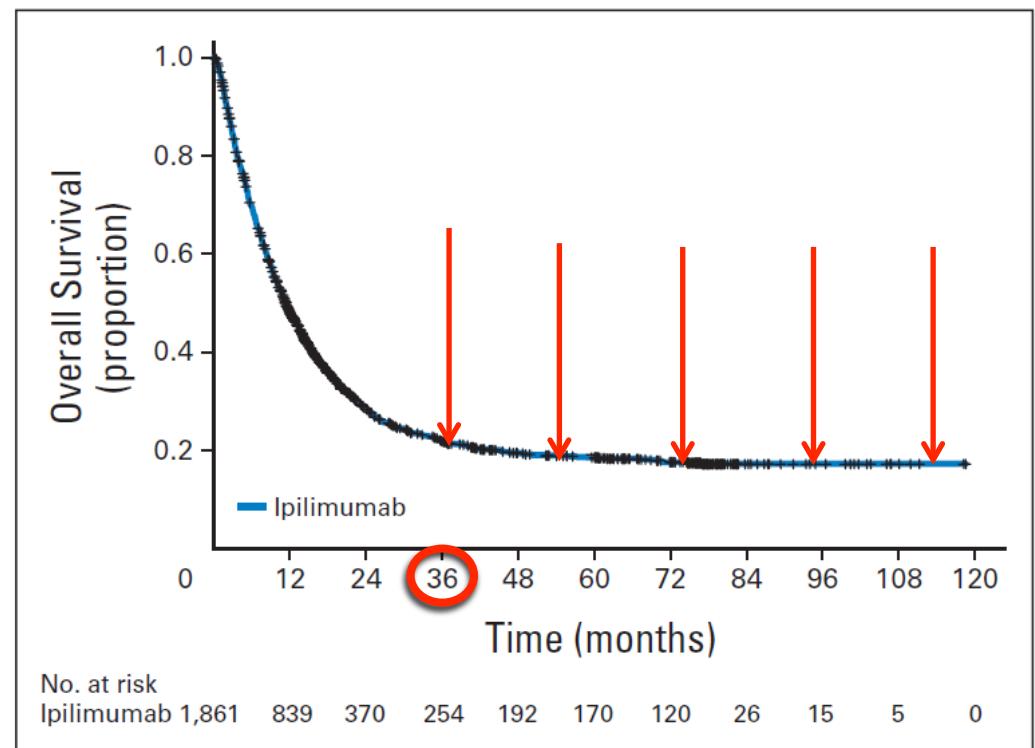
→ Survie long terme des patients inclus dans les études

Schadendorf et al. J Clin Oncol 2015

1861 patients

→ Taux de survie à 3 ans: 22%

→ Plateau à 3 ans



**Fig 1.** Primary analysis of pooled overall survival (OS) data. Individual patient data were pooled from 10 prospective trials and two retrospective, observational studies of ipilimumab in metastatic melanoma ( $n = 1,861$ ). Median OS was 11.4 months (95% CI, 10.7 to 12.1 months) with a 3-year survival rate of 22% (95% CI, 20% to 24%). Crosses indicate censored patients.

# Impacts pour les soignants (2)

- ↗ Nécessité de suivre
- ↗ À tous les niveaux
  - ↗ **Oncologue spécialisé**
    - ↗ A la fois au niveau scientifique, mais aussi « administratif »
  - ↗ **Dermatologue**
  - ↗ **Medecin généraliste**
  - ↗ **Infirmier**



**Formations++**, site internet, e-learning ...

<http://www.reseau-melanome-ouest.com>

# Impacts pour les soignants (3)

## beaucoup plus de temps

- ↗ À gérer l'**administratif** (demandes ATU, pharmacovigilance....)
- ↗ à **expliquer** au patient
  - ↗ Difficile de vulgariser
- ↗ **Perfusions** en continu toutes les 2 semaines:
  - ↗ Places en HDJ+++
  - ↗ Réorganisation des équipes pour rotation plus rapide

# Impacts pour les soignants (4)



, neuro...)

# Impacts pour les soignants (5)

## nouveaux effets secondaires

- ↗ **Excellente tolérance immédiate** de l'immunothérapie
- ↗ **Effets 2<sup>res</sup> d'origine immune:** « irAE »  
immune related adverse events
- ↗ Liés à la levée non spécifique de l'inhibition immunitaire

# Immunothérapie et la tolérance (2)

↗ Organes touchés: **peau > tube digestif > endoc > foie**

↗ Survenue décalée dans le temps

↗ Traitement selon le grade)

↗ Prise en charge urgente:

↗ il faut les connaître!

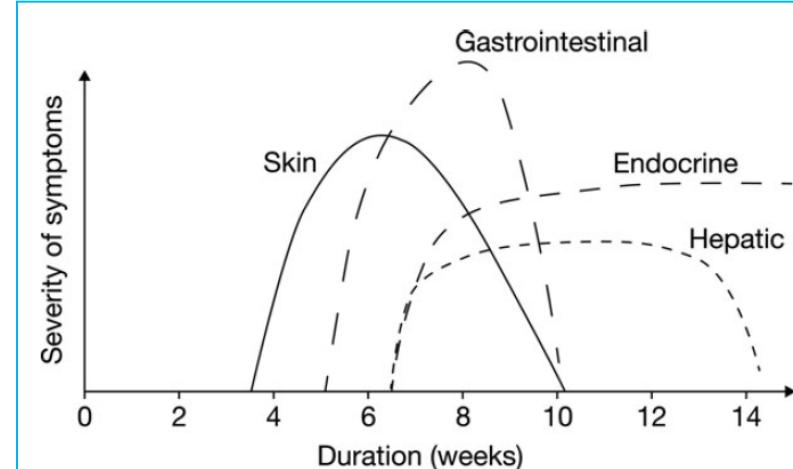
↗ Et informer les patients

↗ symptomatique

↗ +/- Corticothérapie générale    +/- arrêt immunothérapie

↗ Algorithmes utiles

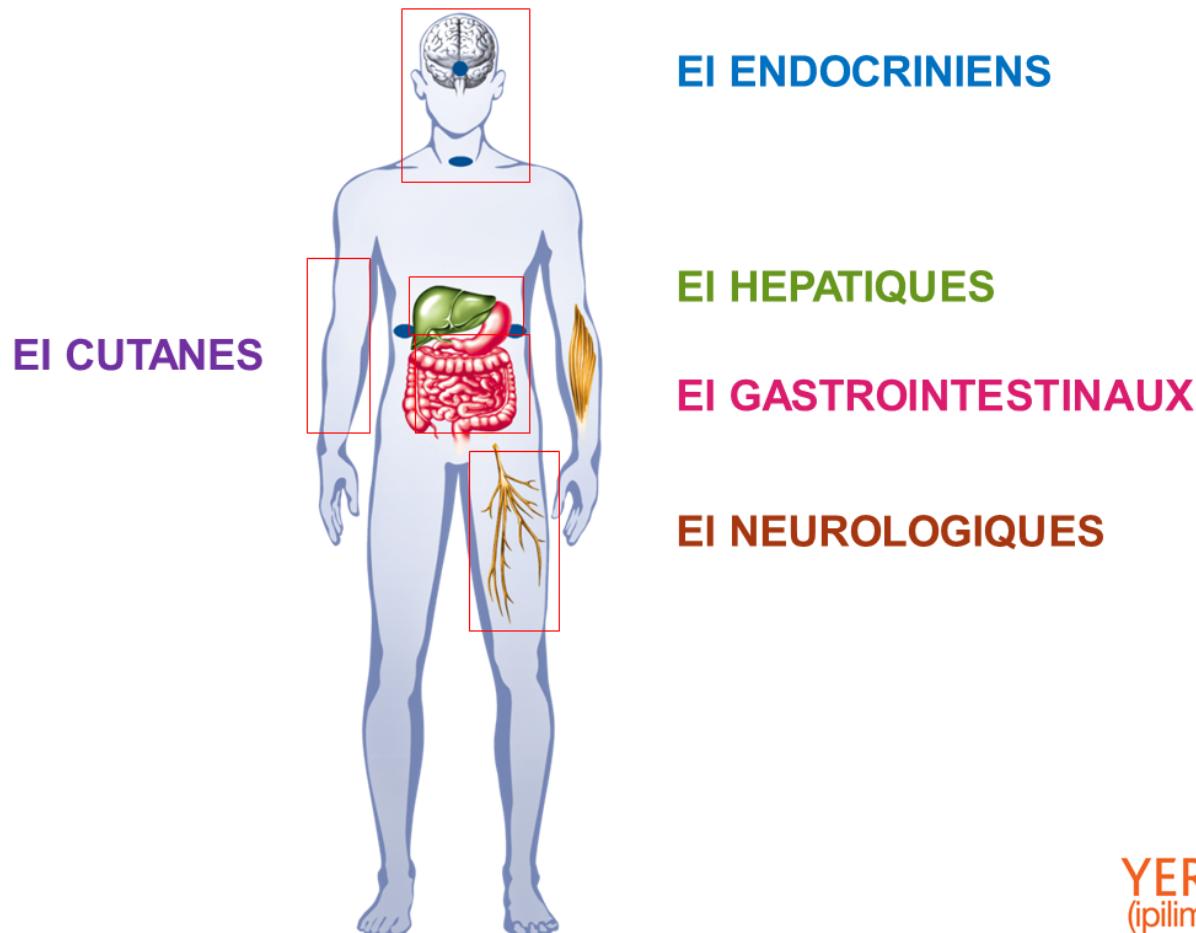
↗ Prise en charge pluridisciplinaire



# Cliquer sur les organes/systèmes pour visualiser les effets indésirables qui leurs sont associés<sup>1</sup>



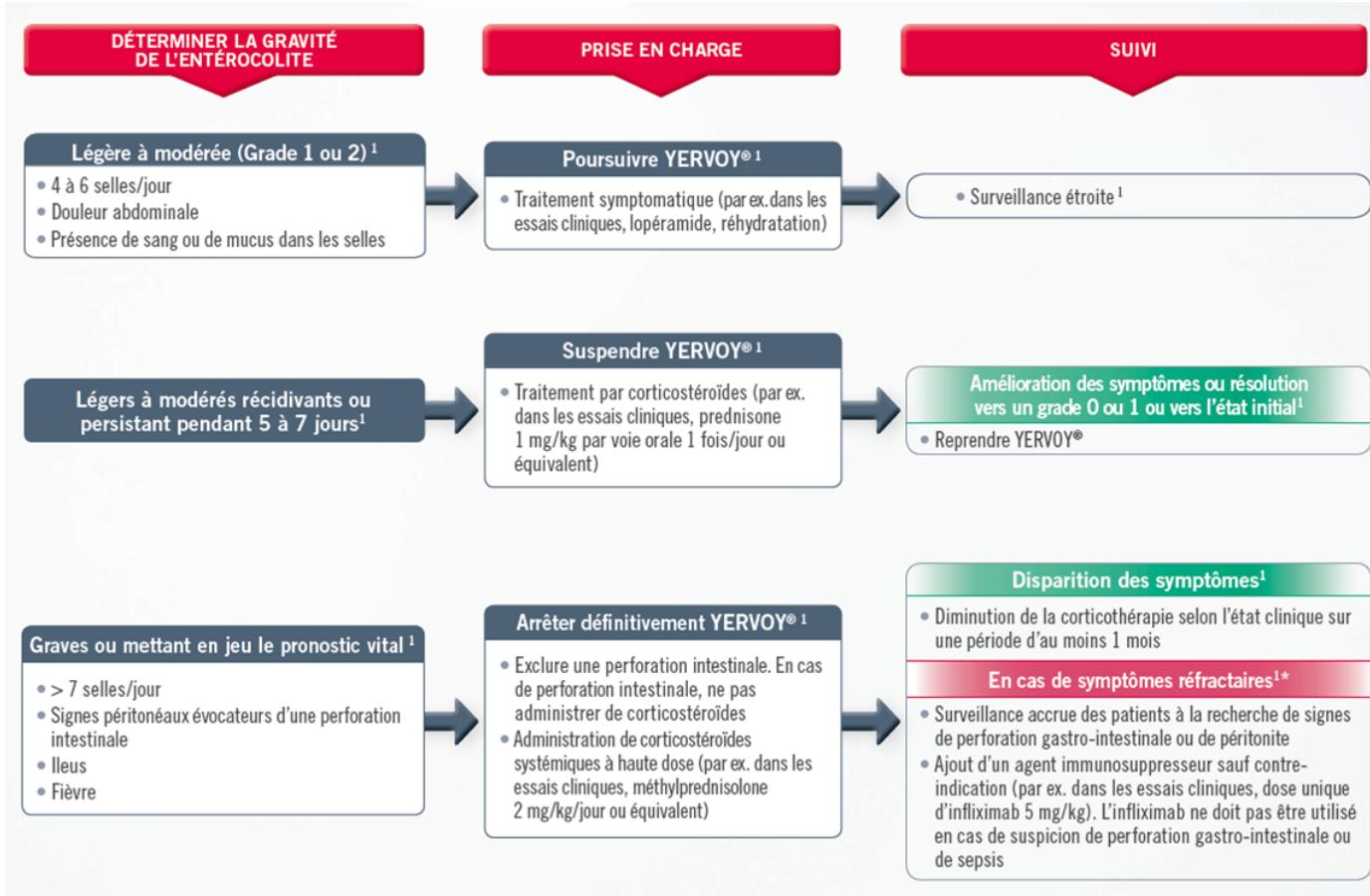
Bien que n'importe quel organe puisse être concerné, ce schéma du corps et des systèmes situe les effets indésirables immunologiques (EI) les plus fréquents.



Bristol-Myers Squibb

**YERVOY®**  
(ipilimumab)  
solution à diluer pour perfusion

# Une prise en charge appropriée est essentielle pour minimiser les complications liées au traitement.<sup>1</sup>



Retour



**YERVOY®**  
(ipilimumab)  
solution à diluer pour perfusion

# Immunothérapie et la tolérance (3)

- ↗ Nécessité de **se former** à la gestion de ces effets secondaires
- ↗ De **former nos correspondants**
- ↗ D'**éduquer les patients**

# Impacts pour les soignants (6)

## 6. Nécessité de faire des **choix**

- ↗ Quels patients peuvent bénéficier de l'immunothérapie?
- ↗ Immunothérapie ou thérapie ciblée?
- ↗ Dans quel ordre?
- ↗ Que faire si réponse complète?
- ↗ Et si échec?
- ↗ Et si récidive après réponse?
- ↗ Pas toujours de réponse dans la littérature
- ↗ Découverte au fur et à mesure

→ Importance des RCP et de la diffusion de l'information+++

# IMPACT POUR LES SOIGNANTS

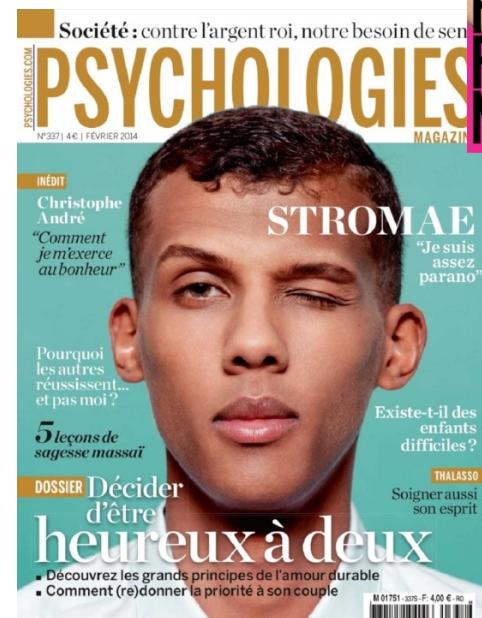
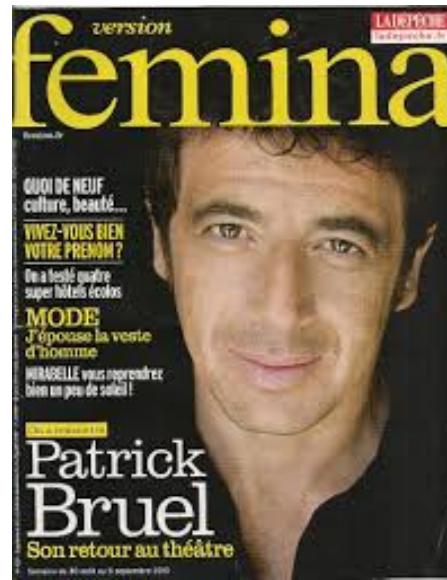
- ↗ **Obtention de réponses!**
- ↗ **Actualité mouvante +++**
- ↗ **Beaucoup de temps**
- ↗ **Lien avec les autres disciplines**
- ↗ **Gestion de nouveaux effets secondaires**
- ↗ **Choix multiples**



# IMPACT POUR LES PATIENTS

# Changements pour le patient (1)

## ↗ Médiatisation +++



# Changements pour le patient (1)

## ↗ Médiatisation +++

- ↗ **Connaissances**... plus ou moins parcellaires!
- ↗ **Demandes** ... parfois pressantes!

## ↗ Prix

## ↗ Difficultés d'obtention

- ↗ **Réponse**: pas vraiment un changement pour le patient
- ↗ Décalage avec nous

# Changements pour le patient (2)

- Chance car pas de la **chimiothérapie**!
- **Pas la toxicité** de la chimio
  - Alopécie
  - Nausées- vomissements
  - Asthénie
- **Traitements « bref »** pour l'ipilimumab
- ... par contre perfusion tous les 15 jours avec le nivolumab...



# Changements pour le patient (3)

## ↗ Nécessité d'informer le patient++++

- ↗ Sur le rationnel de notre choix (pourquoi pas chimio?)
- ↗ Sur la réponse attendue
- ↗ Sa cinétique
- ↗ Les effets secondaires
- ↗ Les alternatives thérapeutiques

# Conclusions



# Conclusions - Avenir

- ↗ Traitement « à la carte »
- ↗ Maladie chronique?
- ↗ Combinaisons:
  - ↗ Association thérapie ciblée- immunothérapie?
  - ↗ Association anti PD-1 et anti CTLA-4
- ↗ Nécessité de s'organiser:
  - ↗ pour que tous les médecins aient accès aux informations
  - ↗ et tous les patients aux traitements

# Conclusions



- ↗ Nécessité de s'organiser:
  - ↗ pour que tous les médecins aient accès aux informations
  - ↗ et tous les patients aux traitements