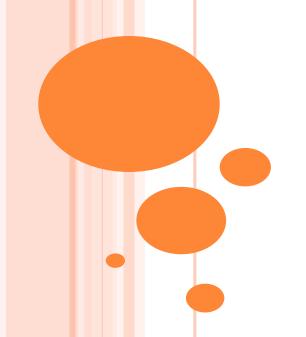
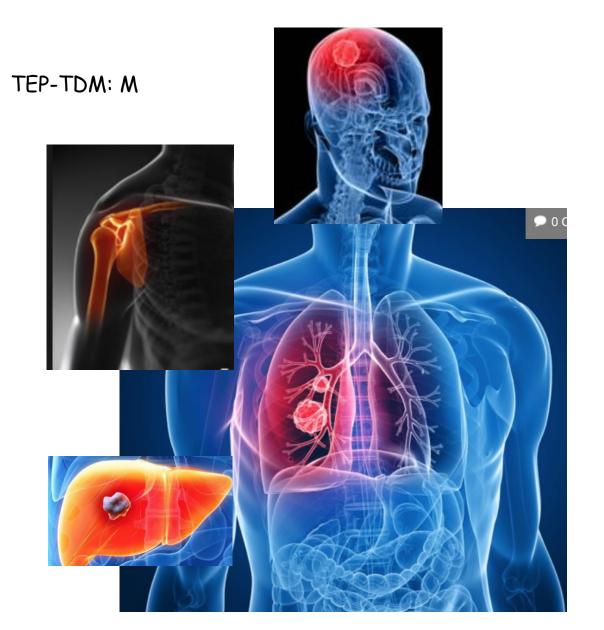


IMMUNOTHÉRAPIE ET GESTION DES NOUVEAUX EFFETS SECONDAIRES

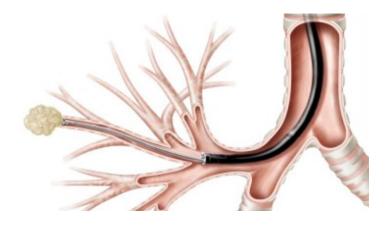




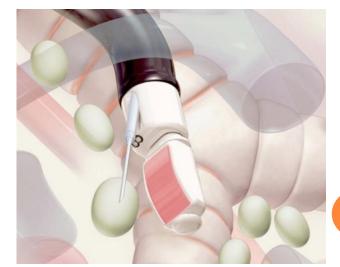
1. DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION



Fibroscopie bronchique: T



EBUS: N



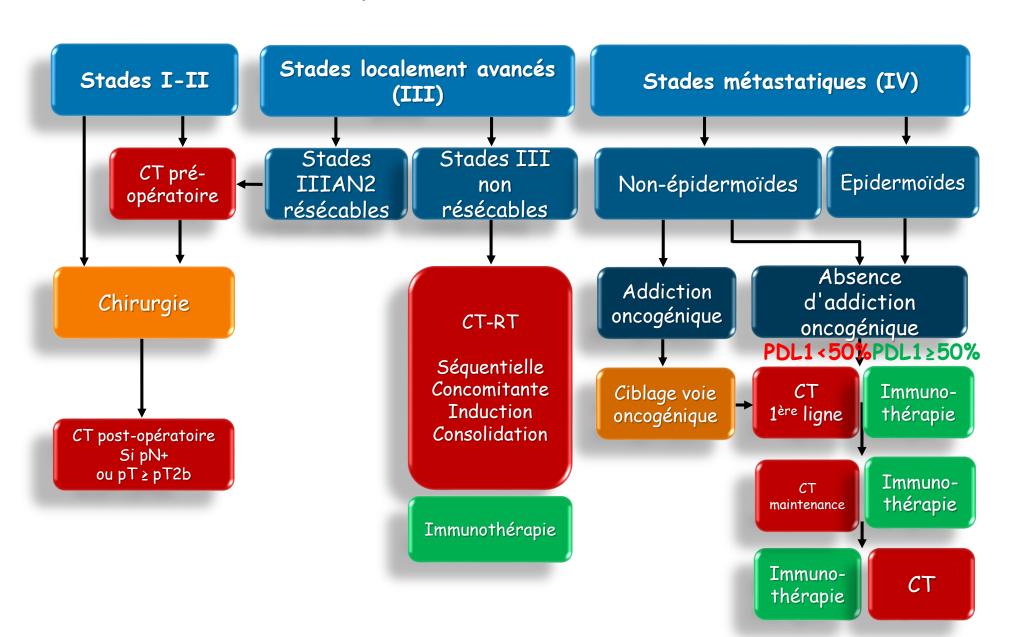


8èME CLASSIFICATION TNM

| | NO | N1 | N2 | N3 | M1a-b Tout N | M1c Tout N |
|-----|------|------|------|------|-----------------|---------------|
| T1a | IA-1 | IIB | IIIA | IIIB | IV-A | IV-B |
| T1b | IA-2 | IIB | IIIA | IIIB | IV-A | IV-B |
| T1c | IA-3 | IIB | IIIA | IIIB | IV-A | IV-B |
| T2a | IB | IIB | IIIA | IIIB | IV-A | IV-B |
| T2b | IIA | IIB | IIIA | IIIB | IV-A | IV-B |
| Т3 | IIB | IIIA | IIIB | IIIC | IV-A | IV-B |
| T4 | IIIA | IIIA | IIIB | IIIC | IV-A | IV-B |

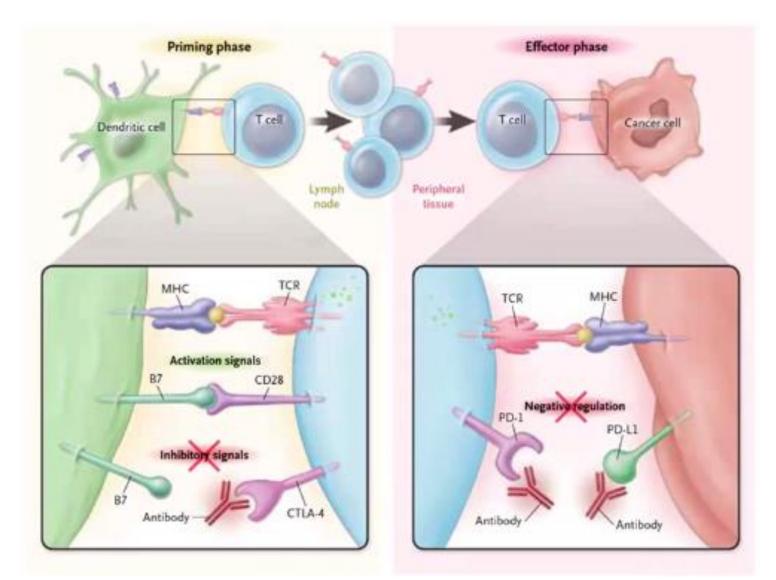


STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DES CBNPC





PRINCIPE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

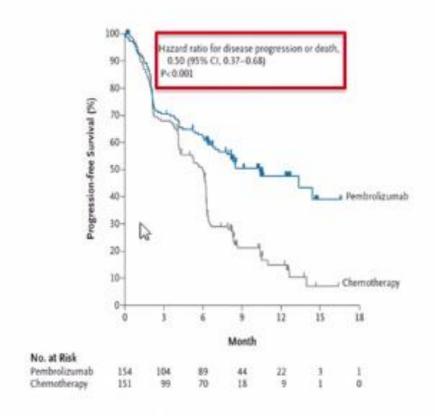


UNE RÉVOLUTION...

EN TERMES D'EFFICACITÉ?

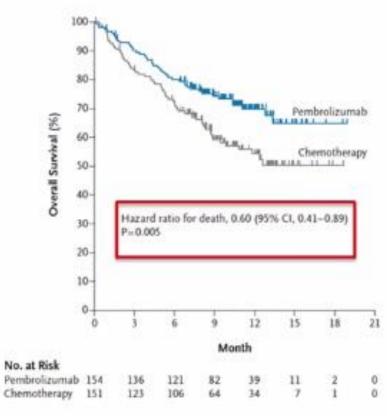
PEMBROLIZUMAB

Survie sans progression



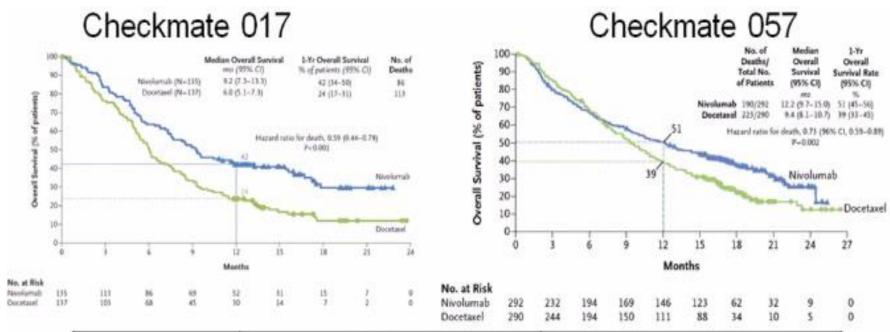
Survie globale





NIVOLUMAB





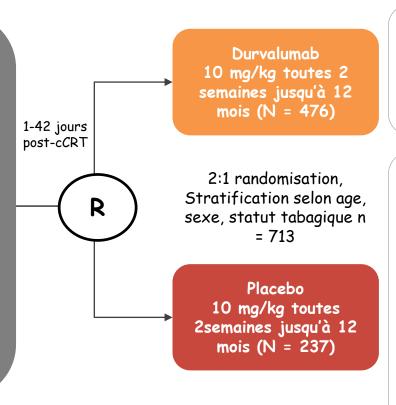
| | Check | kmate 017 | Checkmate 057 | | |
|--|------------------|-----------------|-------------------|------------------|--|
| | Nivolumab | Docetaxel | Nivolumab | Docetaxel | |
| Survie globale Médiane à 1 an | 9,2 mois 42 % | 6 mois 24 % | 12,2 mois 51 % | 9,4 mois 39 % | |
| Survie sans progression Médiane à 1 an | 3,5 mois 21 % | 2,8 mois 6 % | 2,3 mois 19 % | 4,2 mois 8 % | |
| Taux de réponse | 20% | 9% | 19 % | 12 % | |

- o Immunothérapie en traitement adjuvant après RT-CT:
 - Inhibiteurs de points de contrôle (anti PD-1 et anti PDL-1):
 - Essai PACIFIC avec Durvalumab
 - Vaccinothérapie:
 - Essai START négatif
 - Essais START2 et INSPIRE
- o Immunothérapie en traitement d'induction avant chirurgie
- o Immunothérapie pendant la RT ou la RT-CT:
 - Stades localement avancés:
 - o 1 essai de phase I avec le pembrolizumab + RT-CT
 - Stades métastatiques:
 - o SBRT sur un site tumoral + immunothérapie
 - Effet abscopal
 - Cas cliniques, essais en cours (expérience du mélanome...)

Essai PACIFIC: durvalumab après CT-RT

- Patients de stades III, localement avancés, non opérables, n'ayant pas progressés après au moins 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine et radiothérapie
- 18 et plus
- PS 0-1
- Durée vie estimée ≥12 semaines

Pas de sélection selon statut PDL1



Objectifs primaires

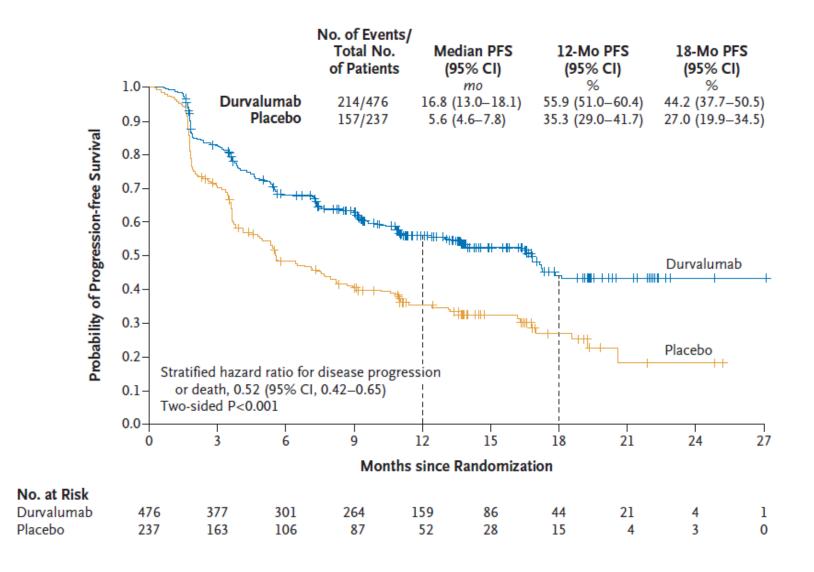
- Survie sans progression selon une relecture indépendantes en aveugle (BICR), RECIST v1.1
- Survie globale

Objectifs secondaires

- Proportion de patients en vie et sans progression à 12 et 18 mois (BICR)
- Taux réponse (BICR)
- Durée objectif de réponse (BICR)
- Survie à 24 mois
- Sécurité et tolérance
- Qualité de vie
- Pharmacocinétique
- Immunogenicité

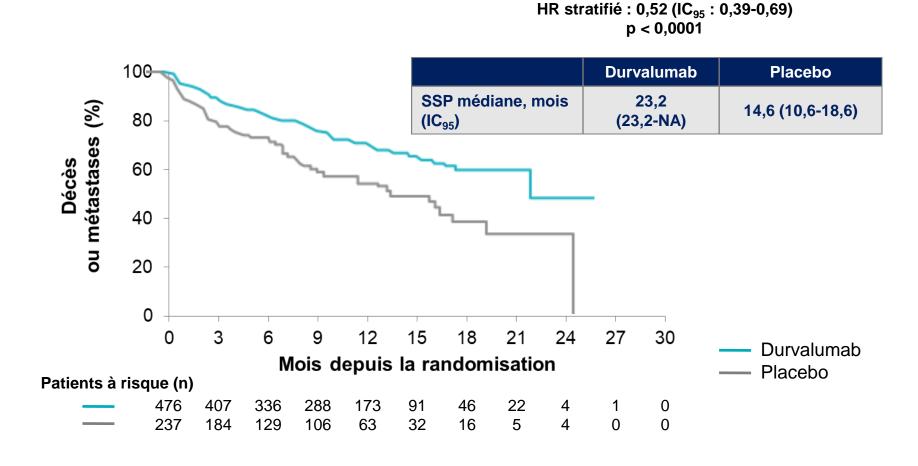


Essai PACIFIC: Survie sans progression





Essai PACIFIC: Temps jusqu'au décès ou jusqu'à l'apparition de métastases



• Contre-indication:

- Patient présentant une/des métastases cérébrales actives ou symptomatiques avec ou sans traitement
- Corticothérapie>10mg/j ou immunosuppresseur dans un délai >14j avant la première perfusion de NIVOLUMAB
- Maladie auto-immune active connue ou suspectée



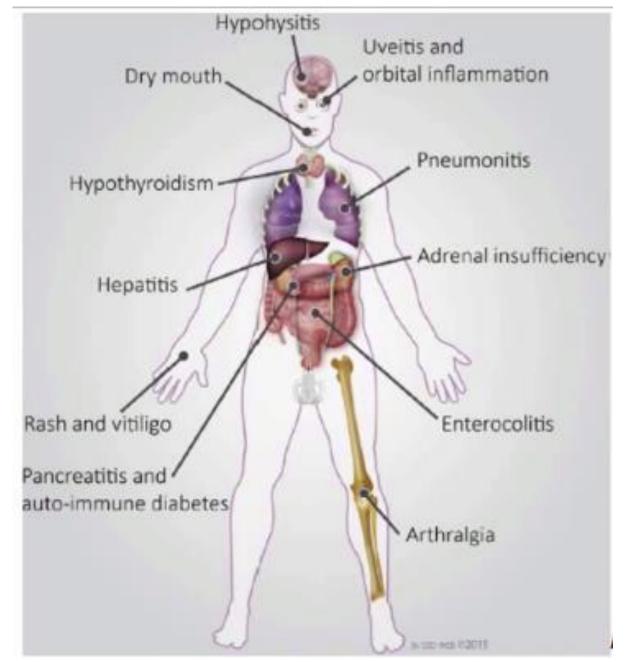
UNE RÉVOLUTION...

EN TERMES DE TOXICITÉS?

MIEUX QUE LA CHIMIOTHÉRAPIE

| | TOUT GRADE | | GRADES 3 ET 4 | |
|---------------------------|------------|--------|---------------|--------|
| | Immuno | Chimio | Immuno | Chimio |
| NIVOLUMAB Checkmate 017 | 58% | 86% | 9% | 55% |
| NIVOLUMAB Checkmate 057 | 69% | 88% | 10% | 54% |
| NIVOLUMAB Checkmate 026 | 71,2% | 92,4% | 17,6% | 50,6% |
| PEMBROLIZUMAB Keynote 010 | 63% | 81% | 13% | 35% |
| PEMBROLIZUMAB Keynote 024 | 73,4% | 90% | 26,6% | 53,3% |
| ATEZOLIZUMAB Oak | 64% | 86% | 15% | 43% |

MAIS...



Michot et al, Eur J Can 2015

TOXICITÉ CUTANÉ

Prurit

• Rash: vitiligo

desquamation

Prise en charge

Grade 1 et 2 : Poursuite

Nivolumab

Si prurit : anti histaminique

Corticoïde topique

Grade 3 et 4 Arrêt du nivolumab Corticoïdes systémiques

Grade 3 : 0,5 mg/kgGrade 4 : 1-2 mg/kg



Grade 1 et 2 : poursuite du Nivolumab

Grade 3:

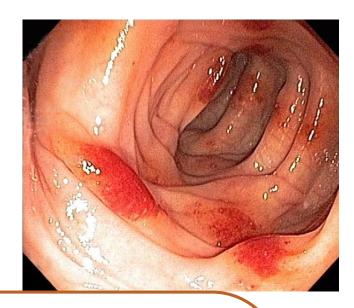
Suspension jusqu'à régression des lésions

Grade 4 ou dose de corticoïdes supérieurs à 7,5mg/j

Arrêt des traitements

TOXICITÉ DIGESTIVE

- Diarrhée
- Douleur abdominale
- Présence de sang, mucus dans les selles



- Grade 1 (\leq 2 selles/j): ttt ymptomatique : tiorfan, lopéramide + RHE
- Grade 2 (2 à 5 selles/j):
 - éliminer cause infectieuse: C. Difficile?
 - Si résultats négatifs : Prednisolone po 0.5-1 mg/kg/j
 - Prévoir coloscopie prudente si persistante à 1 semaine
 - Suspendre immunothérapie
- Grade 3-4:
 - Rectosigmoïdoscopie + TDM abdominale
 - méthylprednisolone IV 2mg/kg/j décroissance très lente
 - Si échec des corticoïdes: discuter Infliximab 5 mg/kg
 - Contre-indication définitive à la reprise de l'immunothérapie

TOXICITÉ ENDOCRINIENNE

- thyroidite,
- Hypophysite: céphalée, asthénie, trouble de la vision, hyponatrémie, intolérance au froid, confusion
- Diabète insipide et auto-immun
- Insuffisance surrénalienne périphérique
- Complication potentiellement irréversible
- Traitement par hydrocortisone au long cours
- Traitement substitutif
- Récupération de la fonction thyroïdienne décrite dans 37 à 50 % des cas.



TOXICITÉ PULMONAIRE



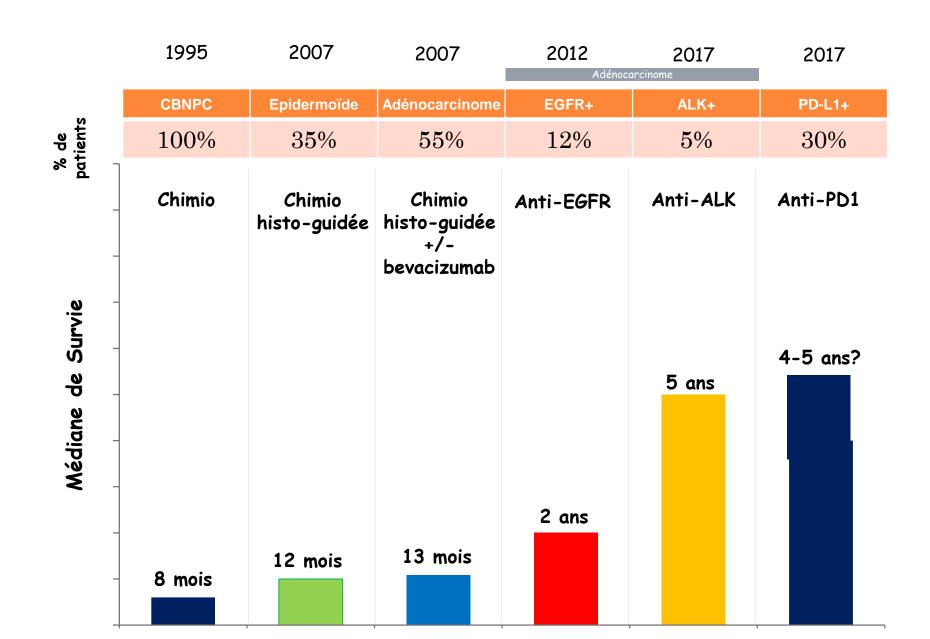
cas n°1 : detresse respiratoire







AU TOTAL: CHANGEMENT DE PROFIL DE SURVIE



OMerci de votre attention