

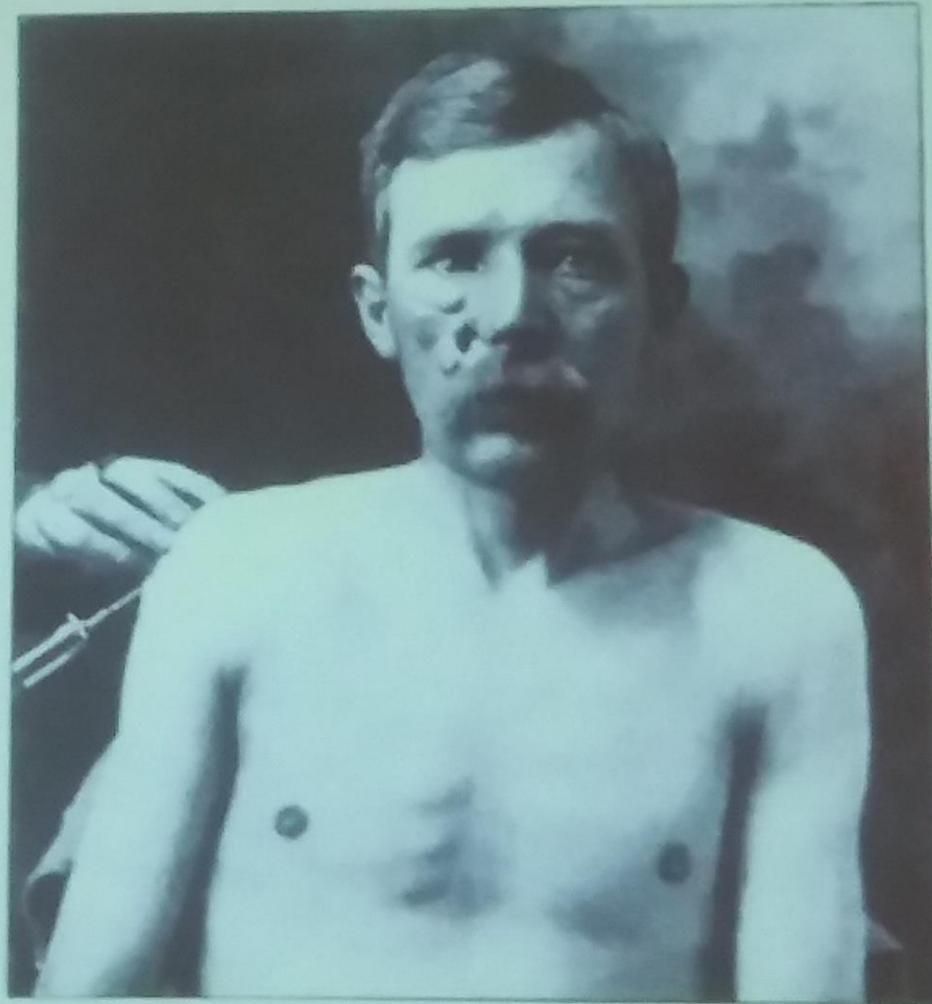
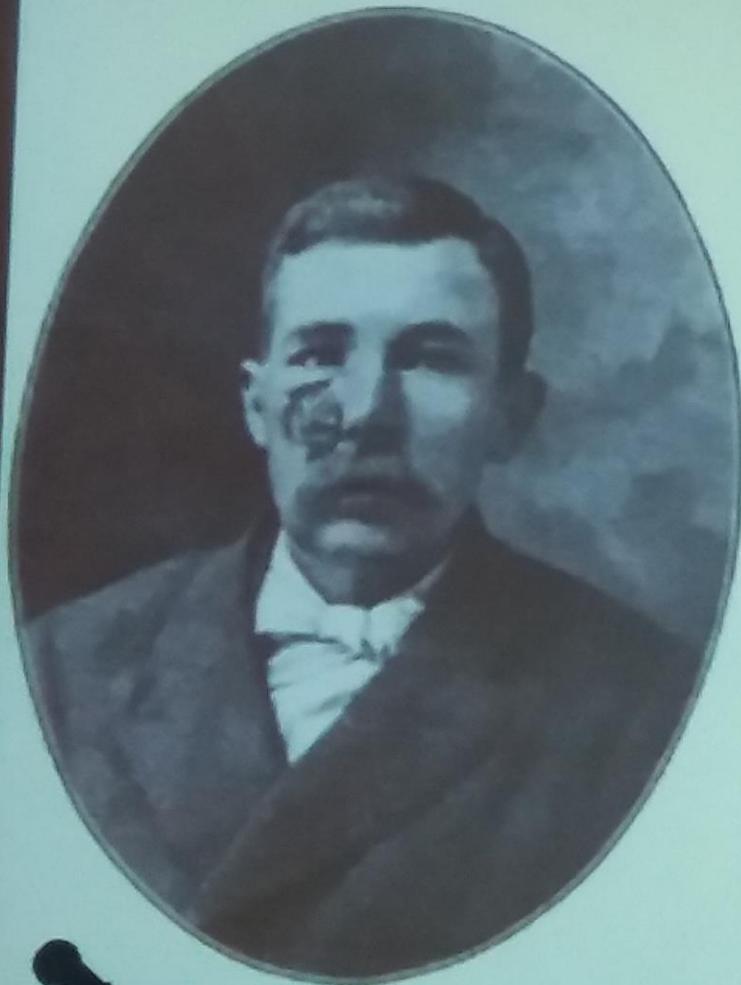
# IMMUNOTHÉRAPIE DANS LES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES DE LA TÊTE ET DU COU

## RÉCIDIVE LOCO RÉGIONAL ET MÉTASTASES

Dr Eyad KAZAN

Groupe Galilé

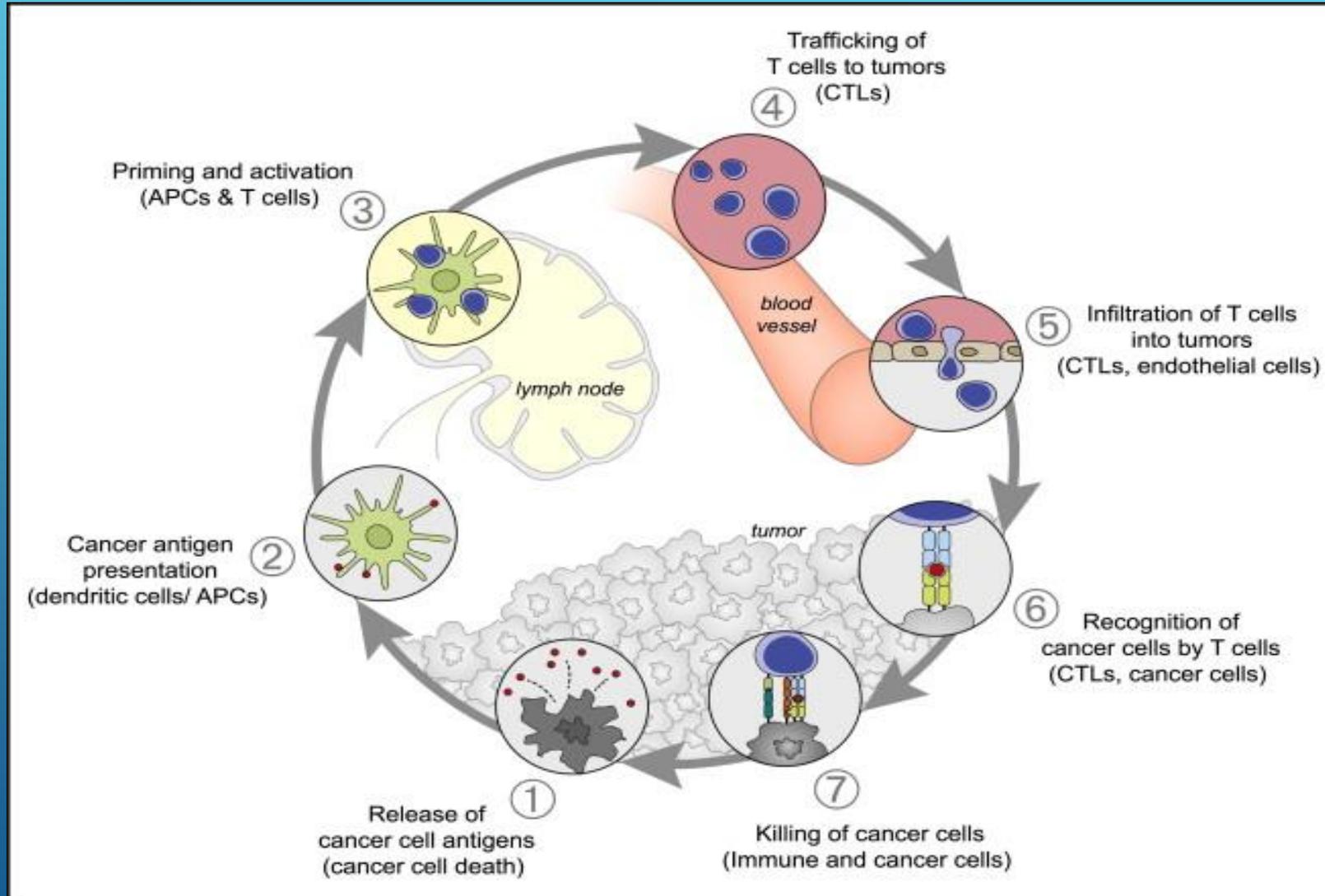
# 1899: Coley's Toxin



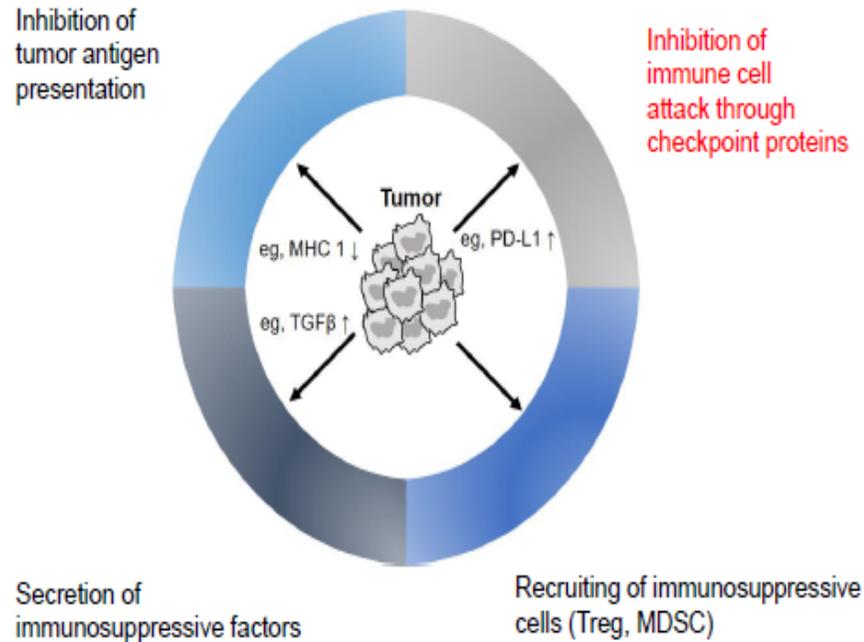
# Fast forward to 2016: Coley's Toxin meets PD-1 (?)



# THE CANCER IMMUNITY CYCLE



# La renaissance de l'immunothérapie?

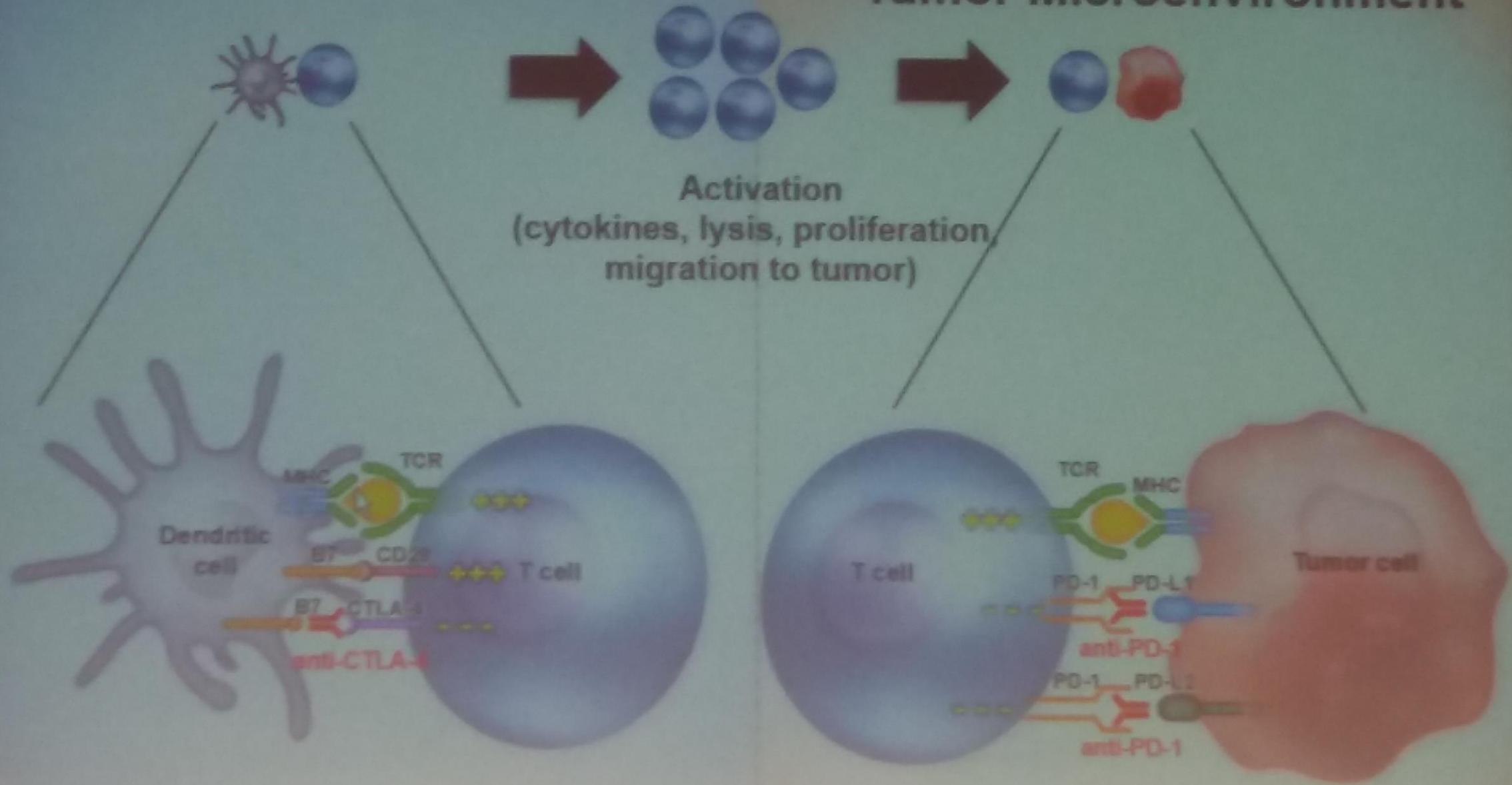


- Lors de la réponse immunitaire les tumeurs peuvent coopter les voies de checkpoint inhibiteurs, pour inhiber la durée et l'amplitude de la réponse immunitaire, ce qui signifie une résistance immune.
- L'arrivée des inhibiteurs de checkpoint anti PD1, dont le Nivolumab, a changé le paysage thérapeutique de nombreux cancers dont le mRCCc

Drake CG, et al. Adv Immunol. 2006;90:51-81.

Vesely MD, et al. Annu Rev Immunol. 2011;29:235-271.

# Tumor Microenvironment



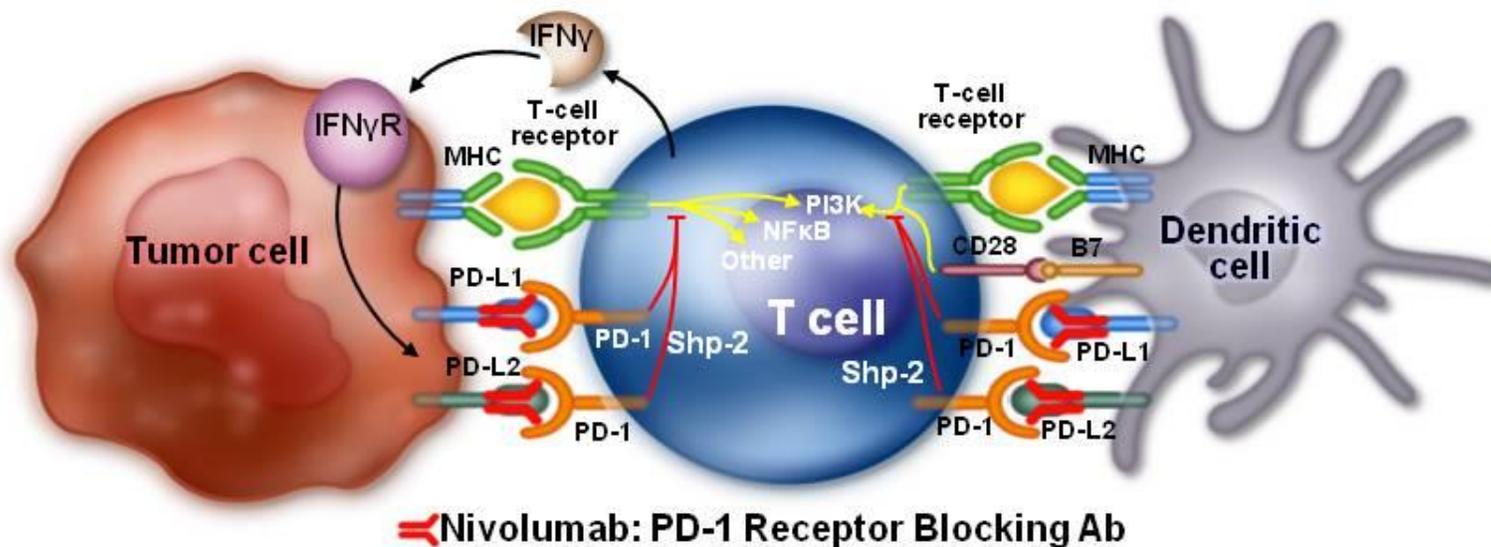
**Activation**  
(cytokines, lysis, proliferation,  
migration to tumor)

**CTLA-4 Blockade (ipilimumab)**

**PD-1 Blockade (nivolumab/  
pembrolizumab)**

# Nivolumab Mechanism of Action

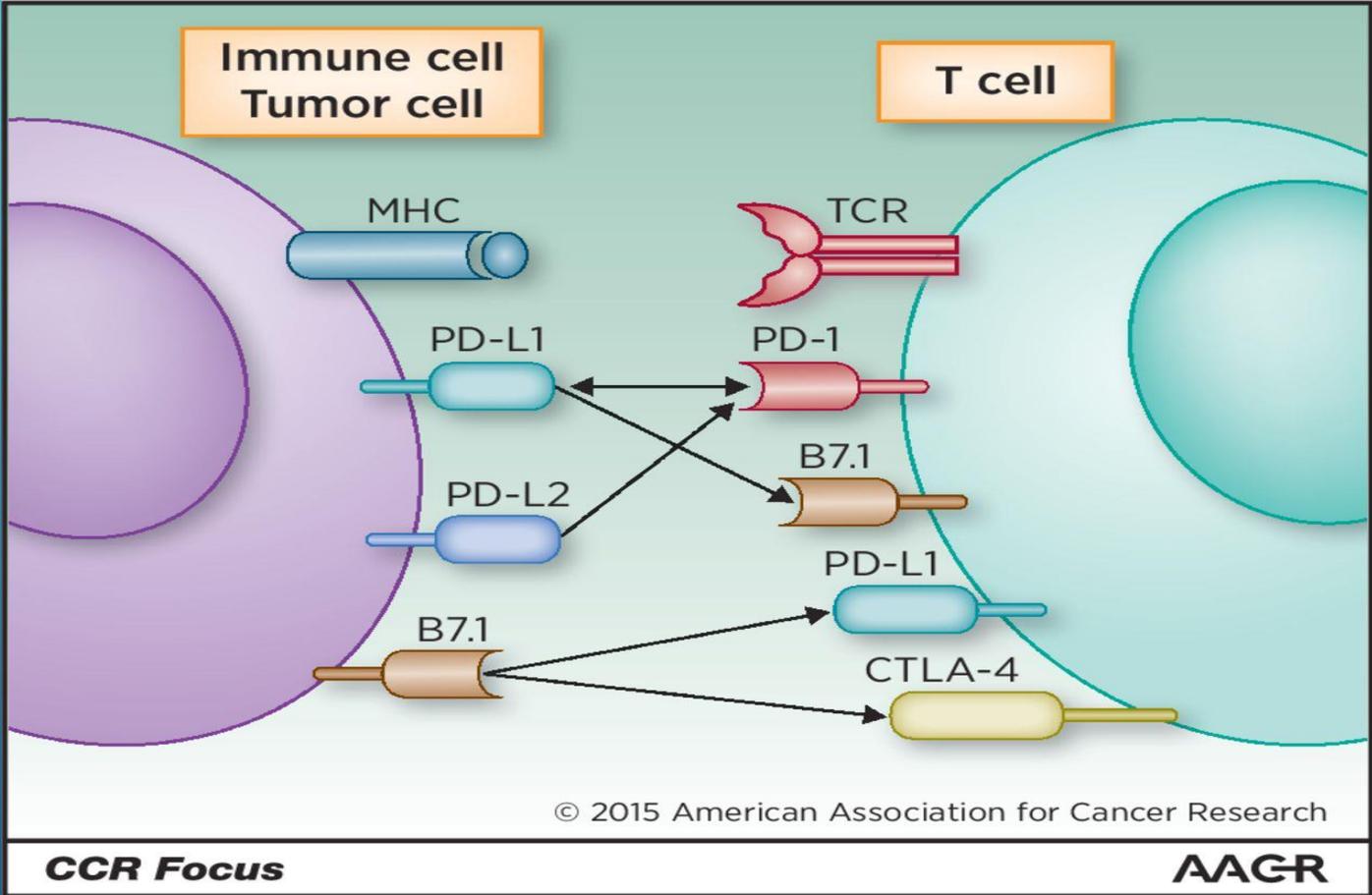
- PD-1 expression on tumor-infiltrating lymphocytes is associated with decreased cytokine production and effector function<sup>11</sup>
- Nivolumab binds PD-1 receptors on T cells and disrupts negative signaling triggered by PD-L1/PD-L2 to restore T-cell antitumor function<sup>12-14</sup>



SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

PRESENTED AT: ASCO Annual '15 Meeting

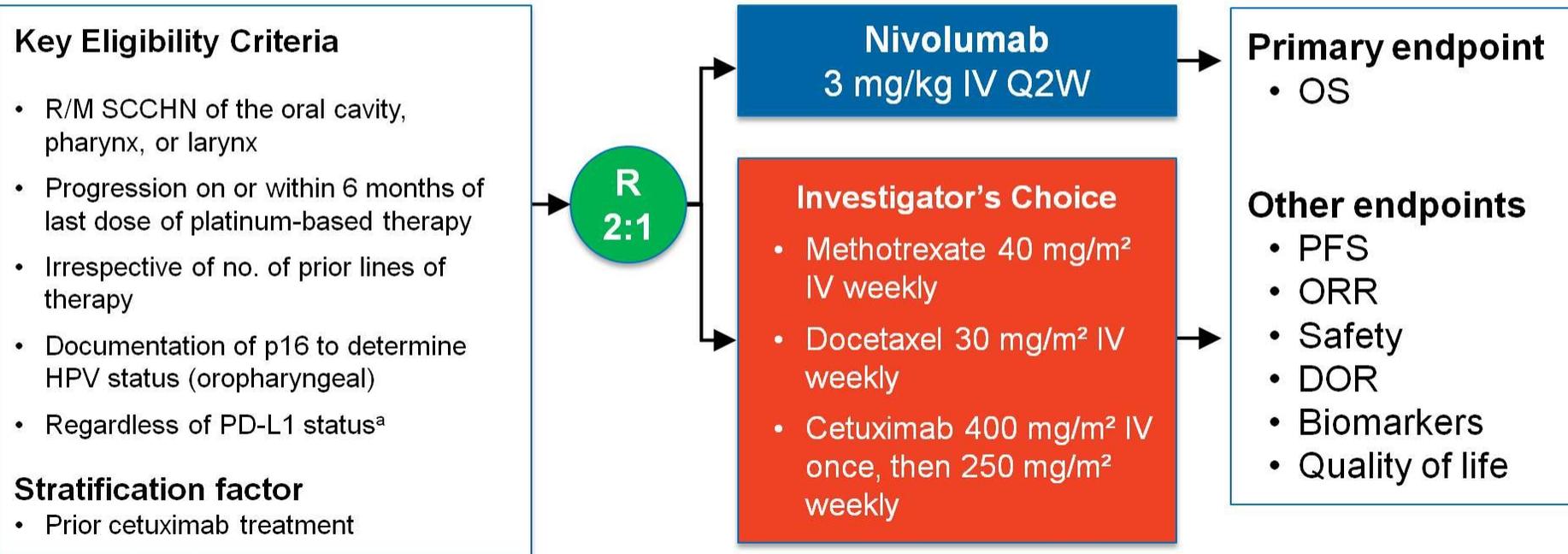
PD-1 AND PD-L1 CHECKPOINT SIGNALING INHIBITION



# Phase 3 CheckMate 141 Study Design

## *Nivolumab in R/M SCCHN After Platinum Therapy*

Randomized, global, phase 3 trial of the efficacy and safety of nivolumab vs investigator's choice in patients with R/M SCCHN



<sup>a</sup>Tissue required for testing

DOR = duration of response; IV = intravenous; ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival; Q2W = once every 2 weeks; R = randomized. Clinicaltrials.gov NCT02105636.

# Treatment Administration and Patient Disposition

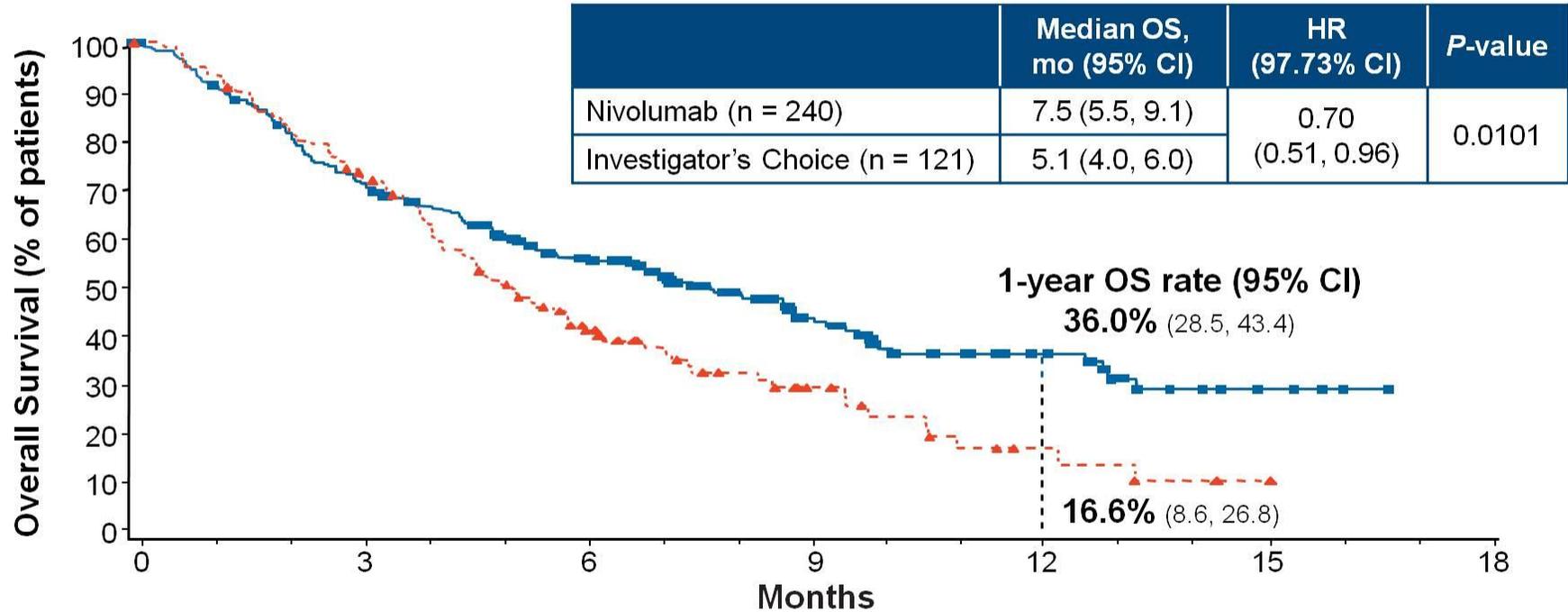
## *Nivolumab in R/M SCCHN After Platinum Therapy*

	Nivolumab (n = 240)	Investigator's Choice (n = 121)	Total (N = 361)
<b>Investigator's choice therapy, n (%)</b>			
Methotrexate	–	52 (43.0)	–
Docetaxel	–	54 (44.6)	–
Cetuximab	–	15 (12.4)	–
<b>Ongoing treatment, n (%)</b>	41 (17.4)	3 (2.7)	44 (12.7)
<b>Not continuing treatment, n (%)</b>	195 (82.6)	108 (97.3)	303 (87.3)
Disease progression	162 (68.6)	83 (74.8)	245 (70.6)
Study drug toxicity	9 (3.8)	11 (9.9)	20 (5.8)
Adverse event not related to study drug	12 (5.1)	3 (2.7)	15 (4.3)
Other <sup>a</sup>	9 (3.8)	11(9.9)	20 (5.8)
Not reported	3 (1.3)	0	3 (0.9)

<sup>a</sup>Other includes patient request to discontinue, withdrawal of consent, non-compliance and maximum clinical benefit.

# Overall Survival

## Nivolumab in R/M SCCHN After Platinum Therapy

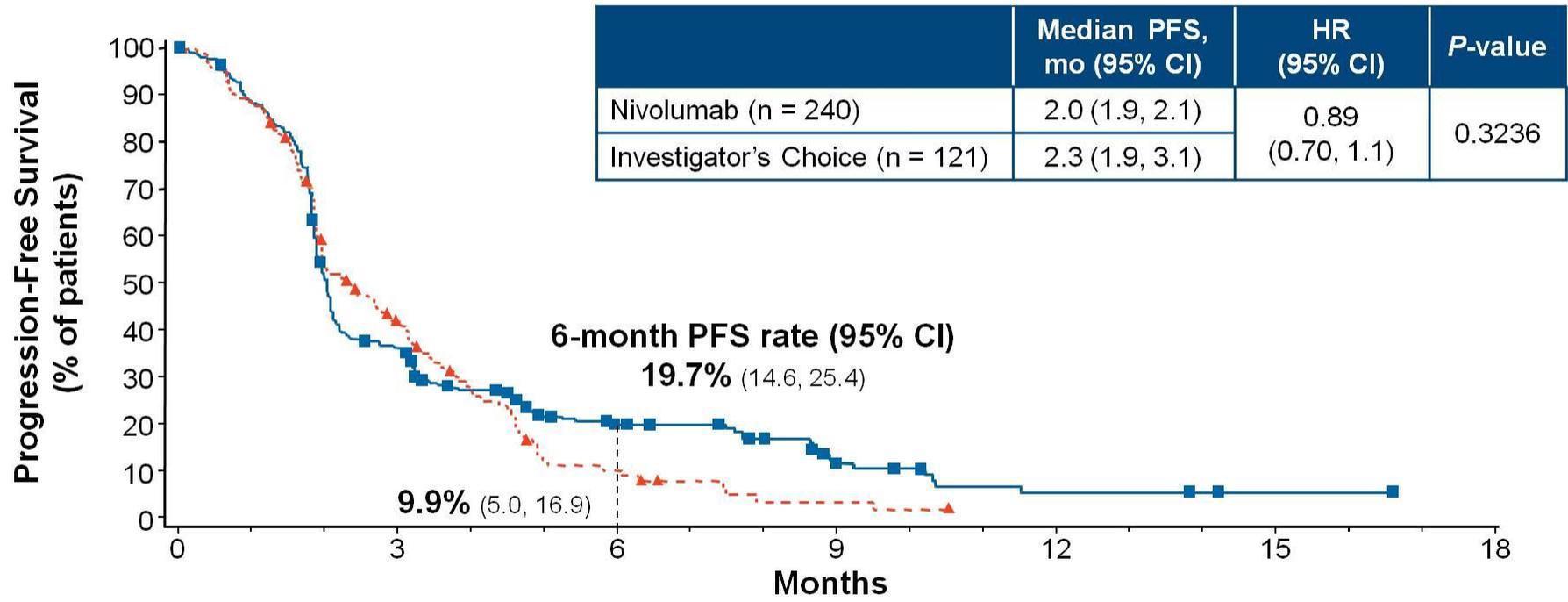


### No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18
<b>Nivolumab</b>	240	167	109	52	24	7	0
<b>Investigator's Choice</b>	121	87	42	17	5	1	0

# Progression-Free Survival

## *Nivolumab in R/M SCCHN After Platinum Therapy*



	Median PFS, mo (95% CI)	HR (95% CI)	P-value
Nivolumab (n = 240)	2.0 (1.9, 2.1)	0.89 (0.70, 1.1)	0.3236
Investigator's Choice (n = 121)	2.3 (1.9, 3.1)		

No. at Risk		0	3	6	9	12	15	18
<b>Nivolumab</b>	240	79	32	12	4	1	0	0
<b>Investigator's Choice</b>	121	43	9	2	0	0	0	0

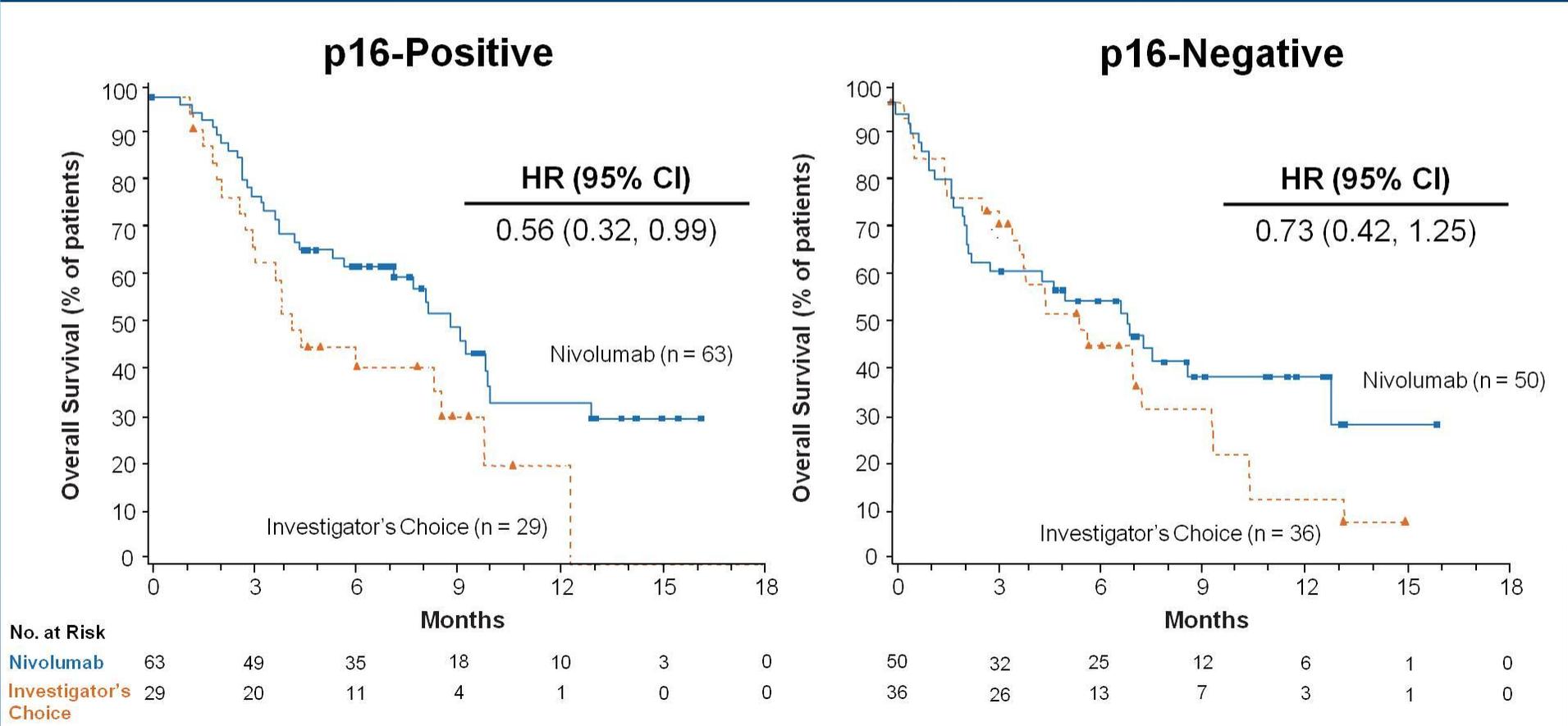
# Objective Response Rate

## *Nivolumab in R/M SCCHN After Platinum Therapy*

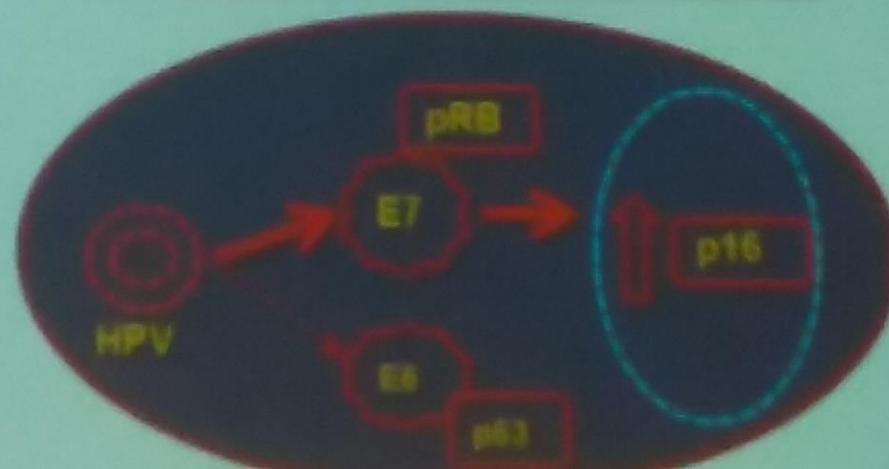
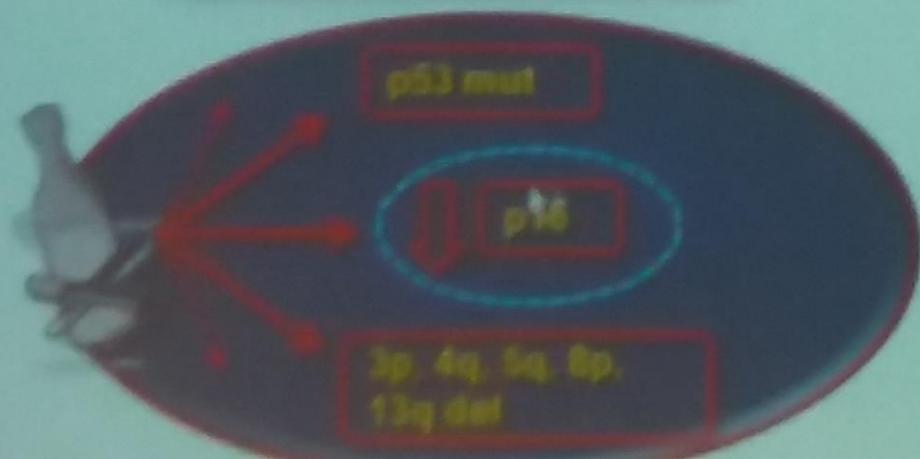
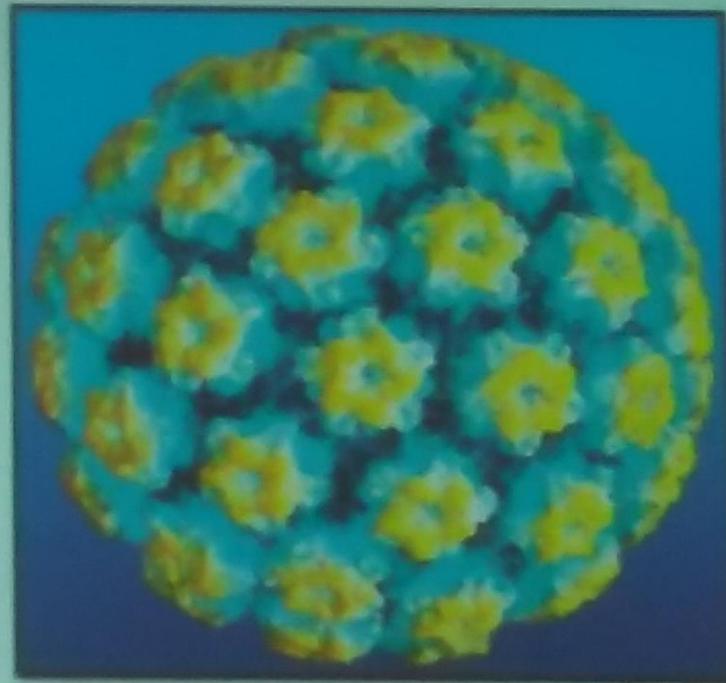
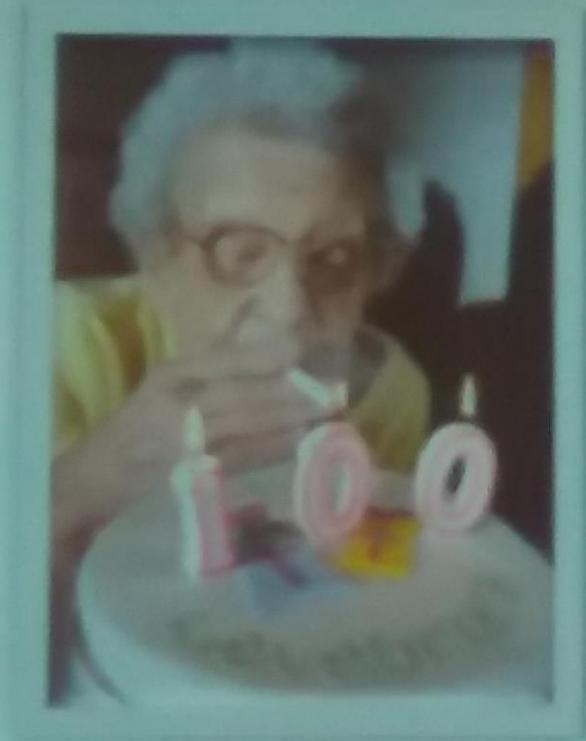
	Nivolumab (n = 240)	Investigator's Choice (n = 121)
<b>Objective response rate, n (%)</b>	32 (13.3)	7 (5.8)
95% CI	9.3, 18.3	2.4, 11.6
<b>Best overall response, n (%)</b>		
Complete response	6 (2.5)	1 (0.8)
Partial response	26 (10.8)	6 (5.0)
Stable disease	55 (22.9)	43 (35.5)
Progressive disease	100 (41.7)	42 (34.7)
Not determined	53 (22.1)	29 (24.0)
<b>Time to response, mo</b>		
Median (range)	2.1 (1.8–7.4)	2.0 (1.9–4.6)

# Overall Survival by p16 Status

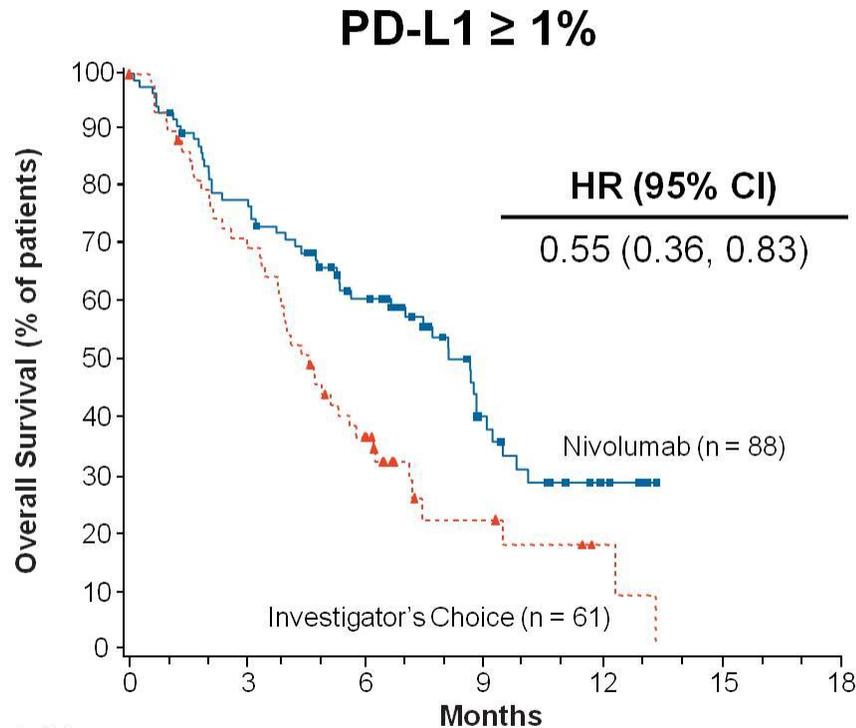
## Nivolumab in R/M SCCHN After Platinum Therapy



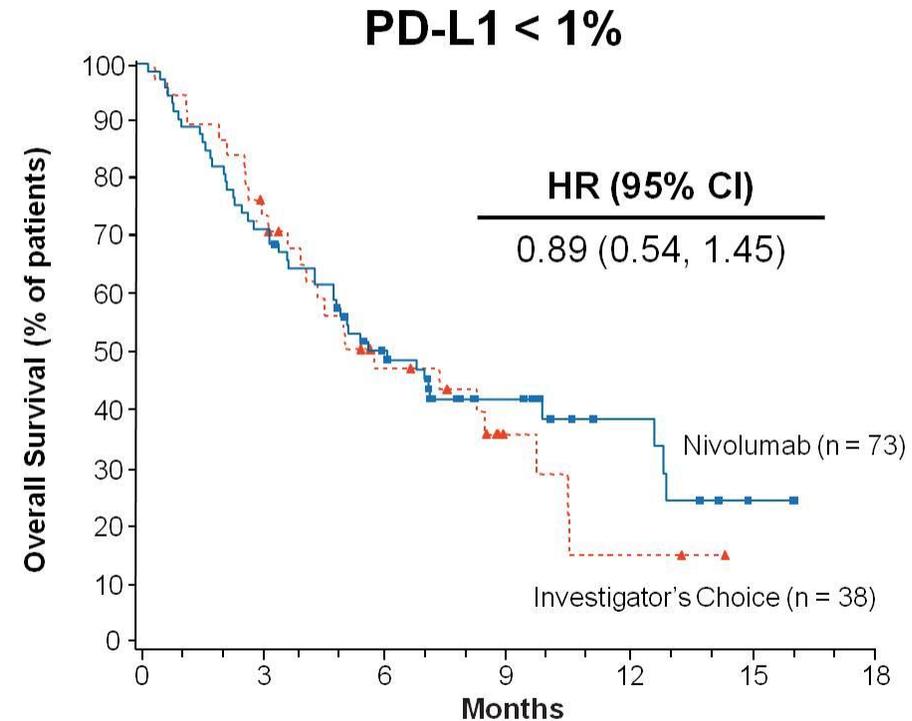
# Two Distinct Diseases Comprise SCCHN



# Overall Survival by Tumor PD-L1 Expression at 1% Nivolumab in R/M SCCHN After Platinum Therapy



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18
Nivolumab	88	67	44	18	6	0	0
Investigator's Choice	61	42	20	6	2	0	0



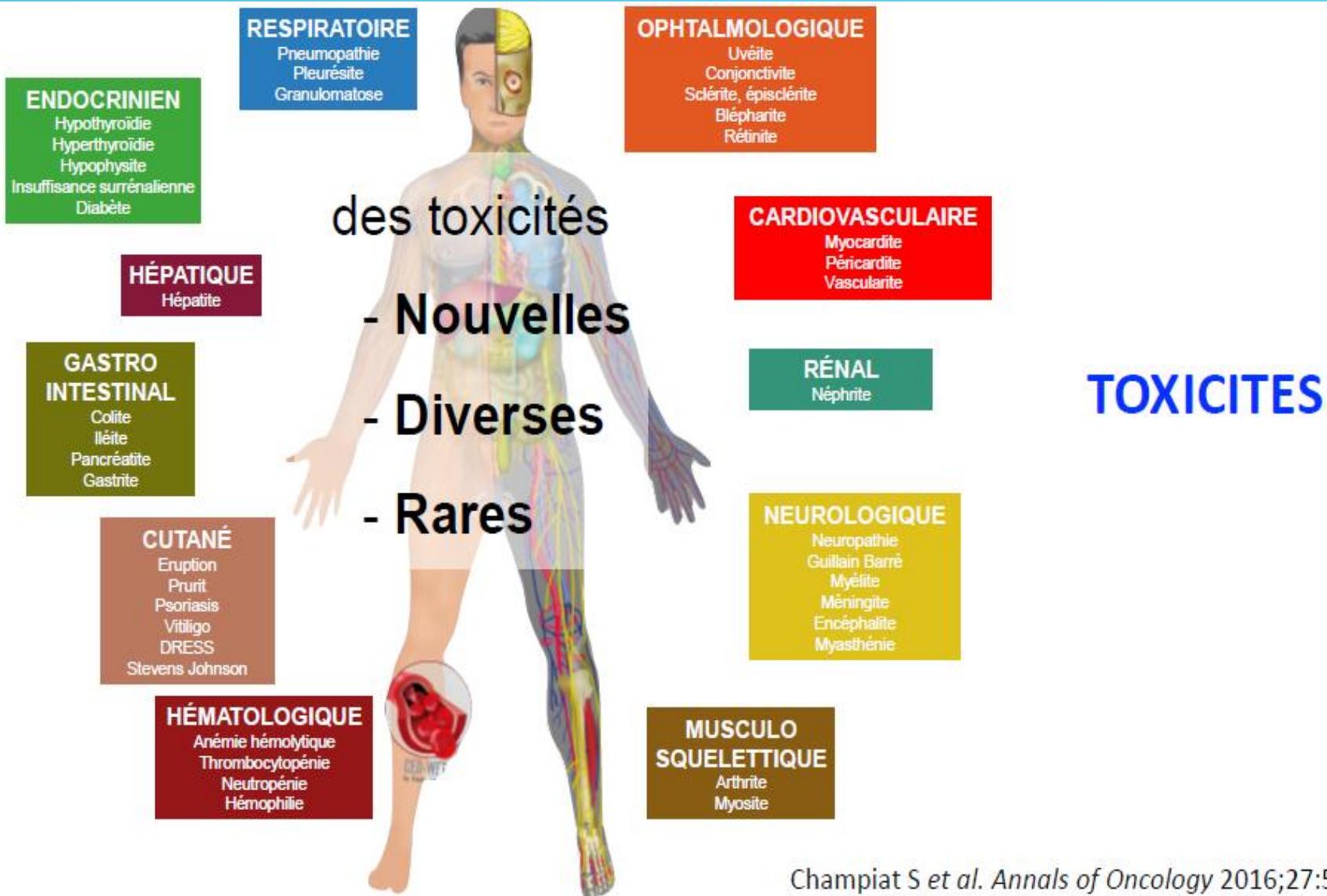
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18
Nivolumab	73	52	33	17	8	3	0
Investigator's Choice	38	29	14	6	2	0	0

# Treatment-Related Adverse Events

## *Nivolumab in R/M SCCHN After Platinum Therapy*

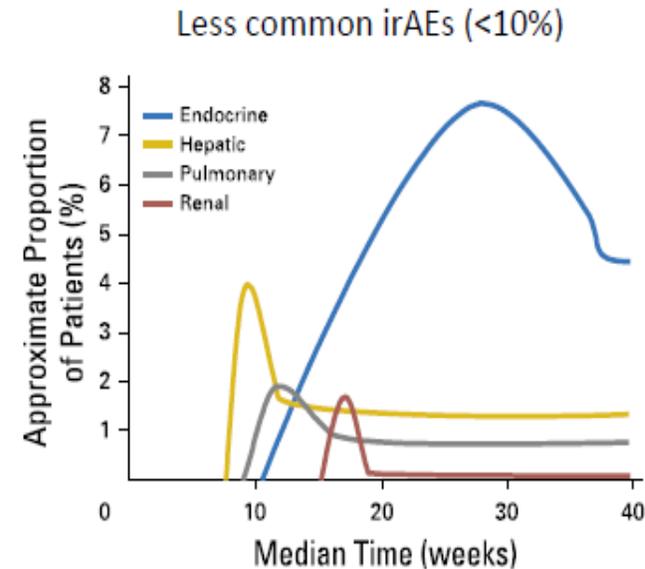
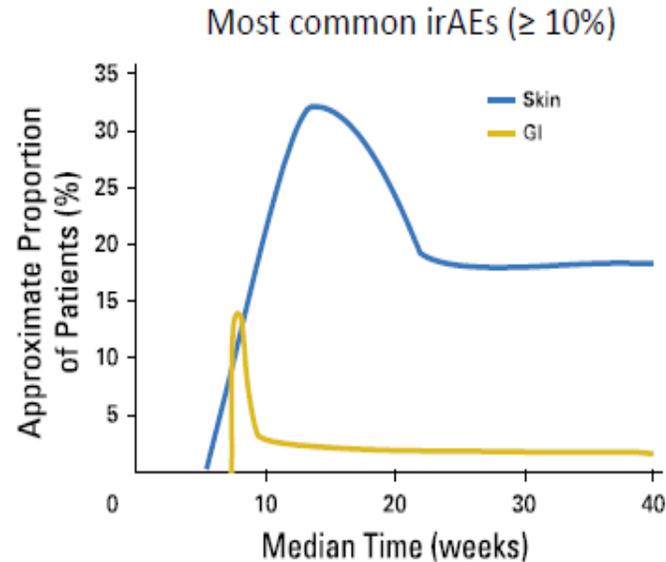
Event	Nivolumab (n = 236)		Investigator's Choice (n = 111)	
	Any grade n (%)	Grade 3–4 n (%)	Any grade n (%)	Grade 3–4 n (%)
Any treatment-related AE in ≥ 10% of patients <sup>a</sup>	139 (58.9)	31 (13.1)	86 (77.5)	39 (35.1)
Fatigue	33 (14.0)	5 (2.1)	19 (17.1)	3 (2.7)
Nausea	20 (8.5)	0	23 (20.7)	1 (0.9)
Diarrhea	16 (6.8)	0	15 (13.5)	2 (1.8)
Anemia	12 (5.1)	3 (1.3)	18 (16.2)	5 (4.5)
Asthenia	10 (4.2)	1 (0.4)	16 (14.4)	2 (1.8)
Mucosal inflammation	3 (1.3)	0	14 (12.6)	2 (1.8)
Alopecia	0	0	14 (12.6)	3 (2.7)
Treatment-related select AEs				
Skin	37 (15.7)	0	14 (12.6)	2 (1.8)
Endocrine	18 (7.6)	1 (0.4)	1 (0.9)	0
Gastrointestinal	16 (6.8)	0	16 (14.4)	2 (1.8)
Hepatic	5 (2.1)	2 (0.8)	4 (3.6)	1 (0.9)
Pulmonary	5 (2.1)	2 (0.8)	1 (0.9)	0
Hypersensitivity/infusion reaction	3 (1.3)	0	2 (1.8)	1 (0.9)
Renal	1 (0.4)	0	2 (1.8)	1 (0.9)

<sup>a</sup>One Grade 5 event (hypercalcemia) in the nivolumab arm and one Grade 5 event (lung infection) in the investigator's choice arm were reported. A second death occurred in the nivolumab arm subsequent to pneumonitis.



# Cinétique d'apparition des effets secondaires des immunothérapies (anti-PD1)

- Safety Profile of Nivolumab Monotherapy:  
A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma



*Date d'examen par la Commission : 25 octobre 2017*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 9 novembre 2017  
a fait l'objet d'une audition le 31 janvier 2018.*

## ***nivolumab***

### **OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

Boîte de un flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 057 9 7)

Boîte de un flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 058 0 3)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	<b>L01XC17 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« OPDIVO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

# Essai en cours

## REWRITE (GORTEC 2018-02)

Essai de phase II évaluant l'association radiothérapie-durvalumab sans irradiation prophylactique cervicale dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou

## NIVO POST OP (GORTEC 2018-01)

Essai de phase III randomisé évaluant l'ajout de nivolumab à l'association cisplatine-radiothérapie (traitement standard) dans le cancer épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN) localement avancé opéré, à risque élevé de récurrence

## FRAILIMMUNE (GORTEC 2018-03)

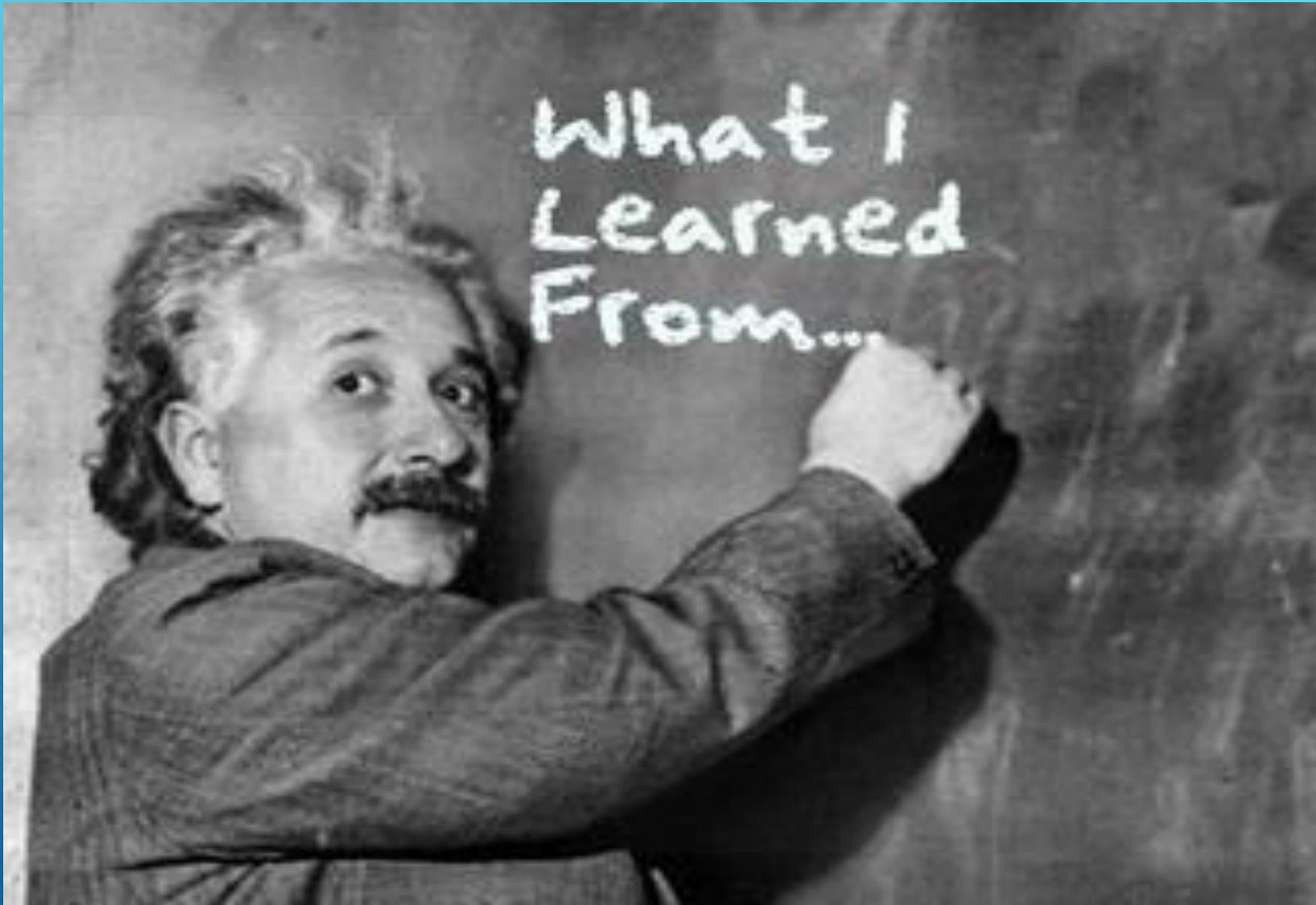
Etude de phase II, monobras, prospective, multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association du Durvalumab avec le Carboplatine et le Paclitaxel, en traitement de première ligne chez des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou en rechute non éligibles à la chimiothérapie standard

## REACH (GORTEC 2017-01)

Essai de phase III randomisé comparant l'association avelumab-cetuximab-radiothérapie aux traitements standards dans le cancer épidermoïde localement avancé de la tête et du cou

## PembroRad (GORTEC 2015-01)

Etude de phase II randomisée évaluant la tolérance et l'efficacité du Pembrolizumab ou du Cétuximab en association avec un traitement par radiothérapie chez des patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou.



What I  
Learned  
From...

IMMUNOTHÉRAPIE (CHECK POINT INHIBITEURS) PAR NIVOLUMAB EST INDIQUÉ EN 2<sup>ÈME</sup> LIGNE POUR LE CANCER ÉPIDERMOÏDE DE LA TÊTE ET DU COU EN PROGRESSION PENDANT OU APRÈS UNE CHIMIOTHÉRAPIE À BASE DE SEL DE PLATINE

PLUSIEURS PROJETS SONT EN COURS POUR TENTER DE COMPRENDRE POURQUOI ET POUR IDENTIFIER DES FACTEURS PRÉDICTIFS DE LA RÉPONSE À CES TRAITEMENTS

LES EFFETS SECONDAIRES APPARAISSENT DES MOIS À LA SUITE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE. LA PLUPART DISPARAISSENT EUX-MÊMES OU PEUVENT ÊTRE TRAITÉS.

ESSAIS EN COURS POUR ÉVALUER LA COMBINAISON DES IMMUNOTHÉRAPIES ENTRE ELLES ET AVEC D'AUTRES TRAITEMENTS (CHIMIOTHÉRAPIE, OU RADIOTHÉRAPIE)

**Merci**

