

Controverse sur la durée de l'immunothérapie : arrêt à 2 ans versus poursuite

JOURNÉES
GFPC
2023

Présenté par :

Dr Margaux Geier, *CHU Brest*
Pr Nicolas Paleiron, *HIA Toulon*



Liens d'intérêts

- M Geier :

- ▶ BMS, Roche, Pfizer, Astra Zeneca, Sanofi, MSD, Janssen, Chugai

- N Paleiron :

- **Invitations/hospitalité en congrès/formations:**

- ▶ LVL médical ouest, Lilly France, NOVARTIS, Roche, AstraZeneca, SANOFI

- **Interventions non rémunérées/rémunérées:**

- ▶ GSK, AstraZeneca, JANSSEN, AMGEN, NOVARTIS



Bases de la controverse

CBNPC stade avancé

**IMMUNOTHÉRAPIE
toute ligne**

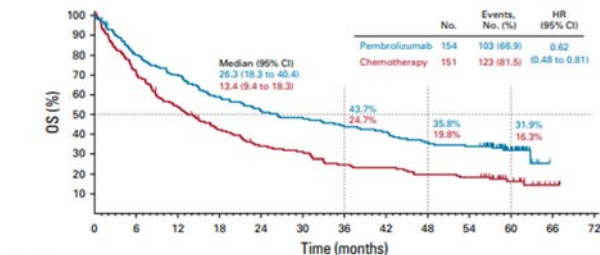
Durée de traitement
limitée à **2 ans**

Durée de traitement
illimitée

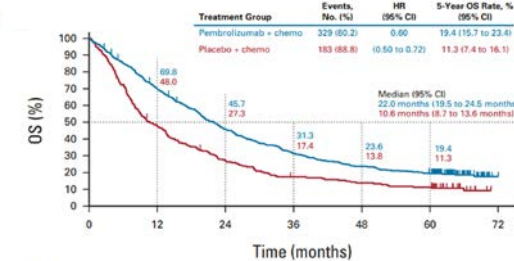


Essais cliniques de phase III (1ère ligne)

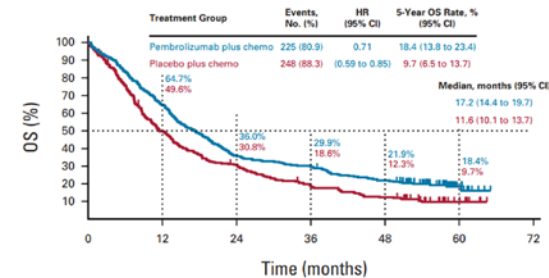
Durée de traitement arbitraire fixée à 2 ans



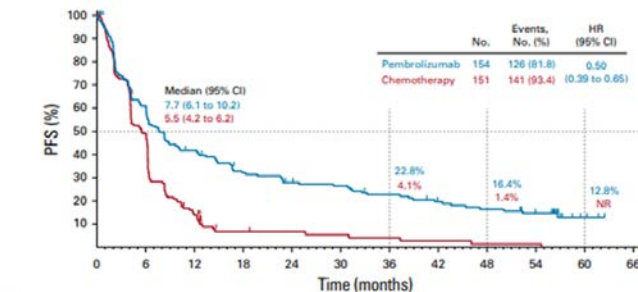
No. at risk:													
Pembrolizumab	154	121	106	89	78	73	66	62	54	51	20	0	0
Chemotherapy	151	108	80	61	48	44	35	33	28	26	13	3	0



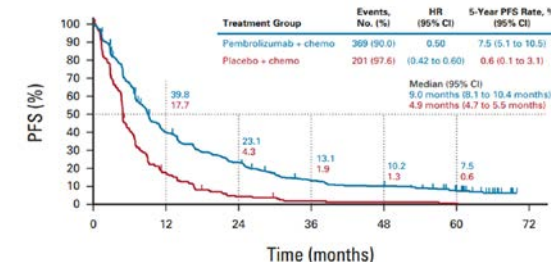
No. at risk:									
Pembrolizumab + chemo	410	283	184	126	95	77	0		
Placebo + chemo	206	98	55	34	27	22	0		



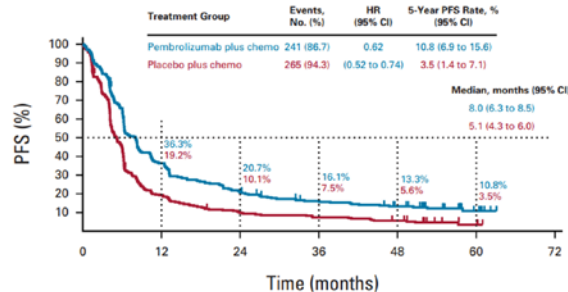
No. at risk:									
Pembrolizumab plus chemo	278	180	100	83	60	10	0		
Placebo plus chemo	281	137	84	50	33	7	0		



No. at risk:													
Pembrolizumab	154	92	62	46	38	36	30	24	20	15	3	0	0
Chemotherapy	151	73	20	6	5	4	3	2	1	1	0	0	0



No. at risk:									
Pembrolizumab + chemo	410	158	91	49	37	21	0		
Placebo + chemo	206	35	8	3	2	1	0		



No. at risk:									
Pembrolizumab plus chemo	278	100	56	40	30	7	0		
Placebo plus chemo	281	53	27	20	14	1	0		

KEYNOTE 024

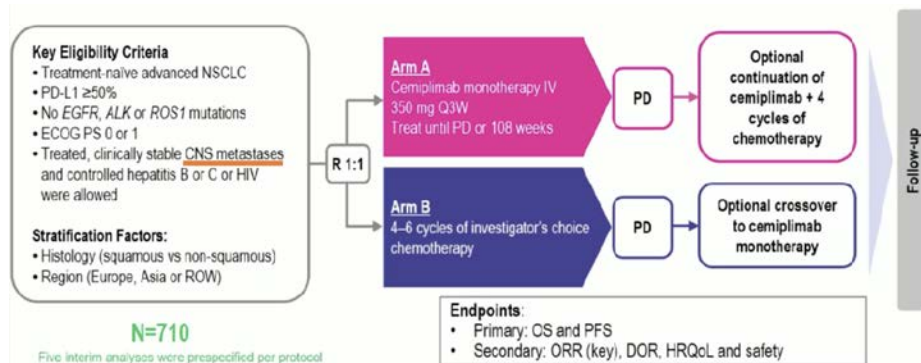
KEYNOTE 189

KEYNOTE 407

Essais cliniques de phase III (1ère ligne)

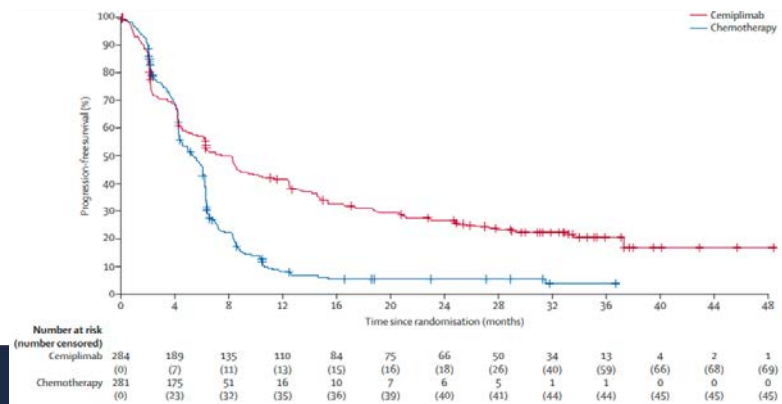
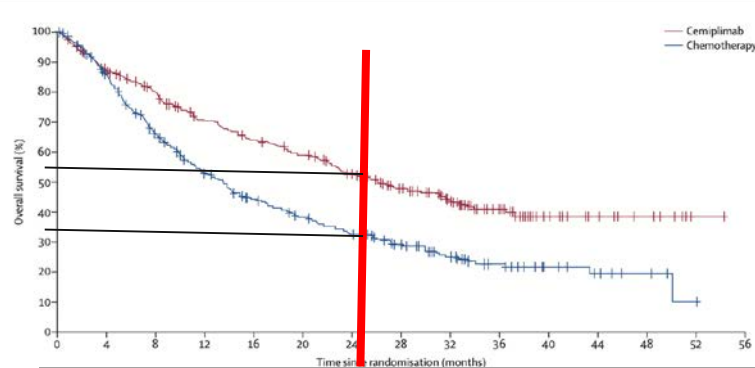
Durée de traitement arbitraire fixée à 2 ans

EMPOWER-Lung 1



Durée ICI : **108 semaines**

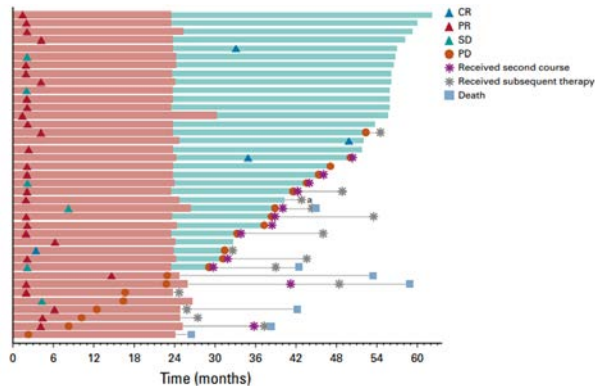
Possibilité de **cross-over** pour le bras chimio et d'ajout de chimio pour le bras cemiplimab



Essais cliniques de phase III (1ère ligne)

Devenir des patients ayant reçu 35 cycles d'immunothérapie

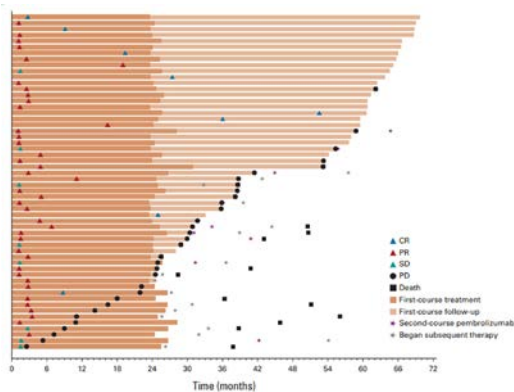
KEYNOTE 024



39/151 pts (25,8%) ont reçu 35 cycles :

- ORR: **82.1%**; 4 CR, 28 PR, 6 SD, 1 PD
- 32 pts vivants à 5 ans (82%)
- **18 pts/39 vivants sans PD à 5 ans (46%)**

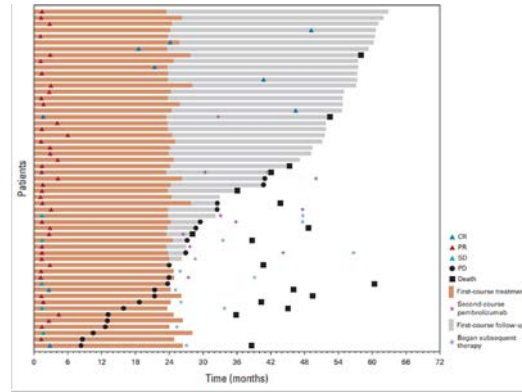
KEYNOTE 189



57/410 pts (13,9%) ont reçu 35 cycles:

- ORR: 86.0%; 8 CR, 41 PR, 8 SD
- **23 pts/57 vivants sans PD à 5 ans (40.4%)**

KEYNOTE 407



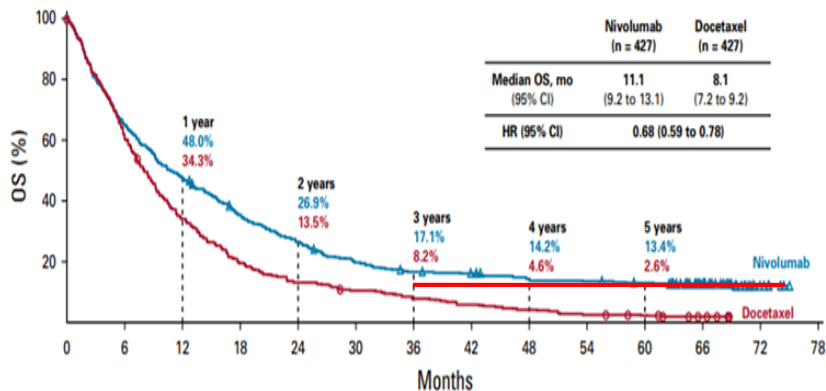
55/278 pts (19.8%) ont reçu 35 cycles:

- ORR: 90.9%; 9 CR, 41 PR, 5 SD
- 38 pts vivants à 5 ans (69.1%)
- **24 pts/55 vivants sans PD à 5 ans (43,6%)**

> Des réponses durables et une survie prolongée malgré un arrêt de traitement à 2 ans

Essais cliniques de phase III ($\geq 2^e$ ligne)

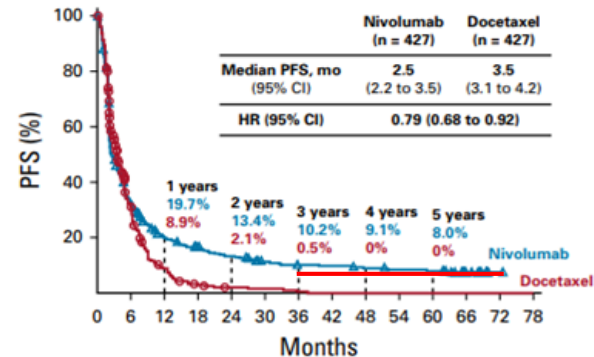
Durée de traitement illimitée



No. of patients at risk

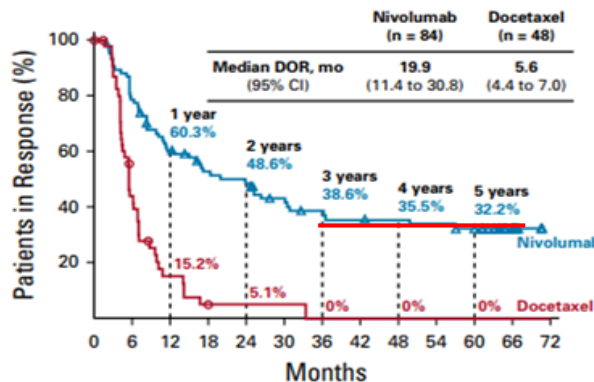
Nivolumab	427	280	205	150	113	84	70	64	55	54	50	30	6	0
Docetaxel	427	264	145	84	57	45	34	26	19	12	9	4	0	0

CheckMate 017 & 057



No. of patients at risk

Nivolumab	427	129	71	56	45	33	29	28	25	22	21	10	2	0
Docetaxel	427	115	30	8	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0

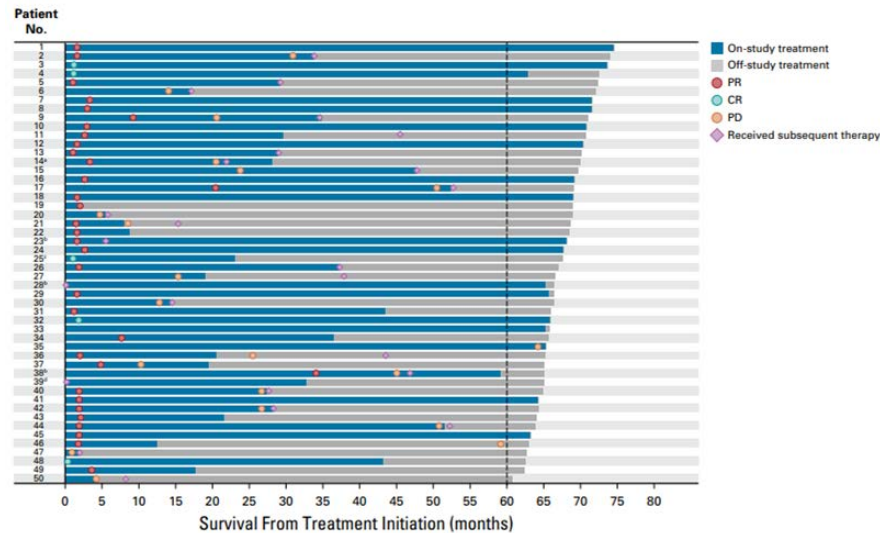
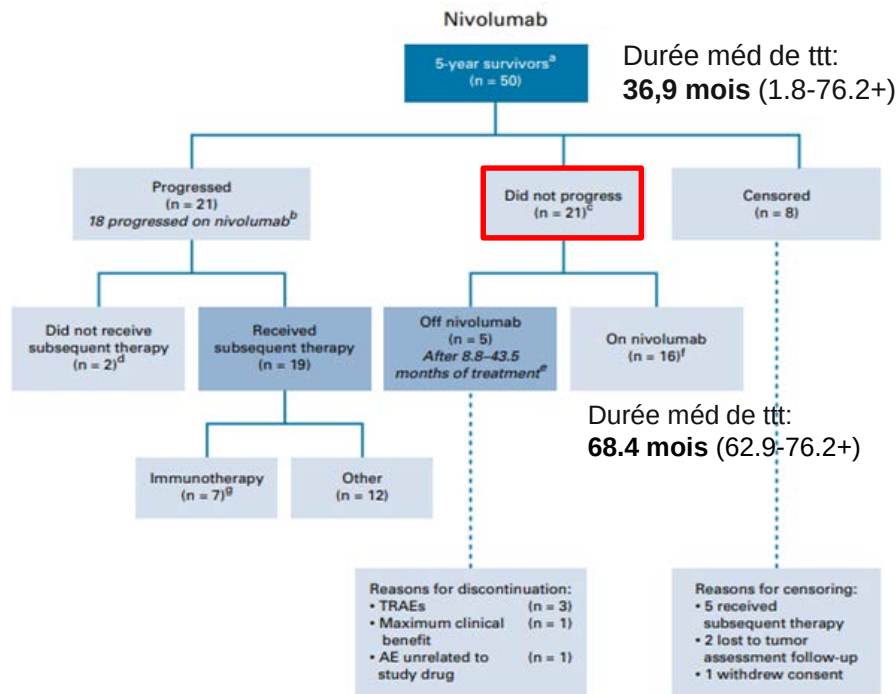


No. of patients at risk

Nivolumab	84	66	49	40	37	29	25	23	22	21	18	8	0
Docetaxel	48	19	6	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Essais cliniques de phase III ($\geq 2^e$ ligne)

Devenir des patients à 5 ans



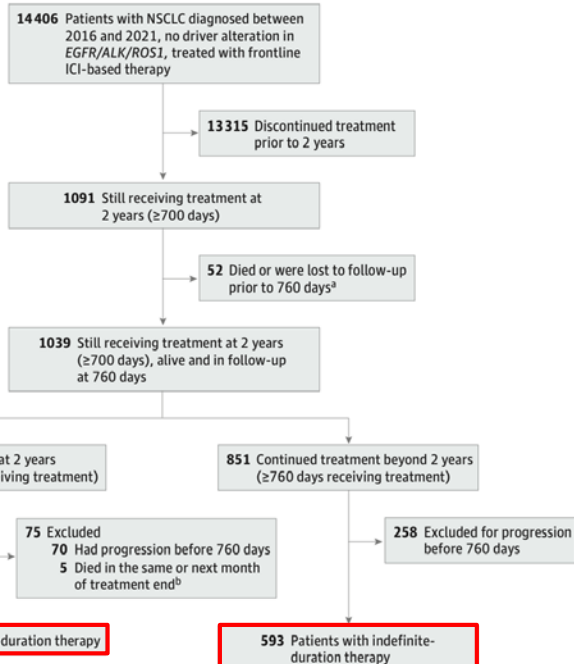
- 35 pts traités pendant ≥ 2 ans
- 16 pts encore sous ttt à 5 ans

> Des réponses durables et une survie prolongée en cas de poursuite du traitement > 2 ans

Données de vie réelle

Cohorte Flatiron USA

Immunothérapie L1



ECOG performance status			
0	34 (30.1)	204 (34.4)	
1	56 (49.6)	254 (42.8)	
≥2	14 (12.4)	78 (13.3)	
Missing	9 (8.0)	57 (9.6)	
PD-L1, %			
0	10 (8.8)	90 (15.2)	
1-49	25 (22.1)	110 (18.5)	
≥50%	51 (45.1)	293 (49.4)	
Missing	27 (23.9)	100 (16.9)	

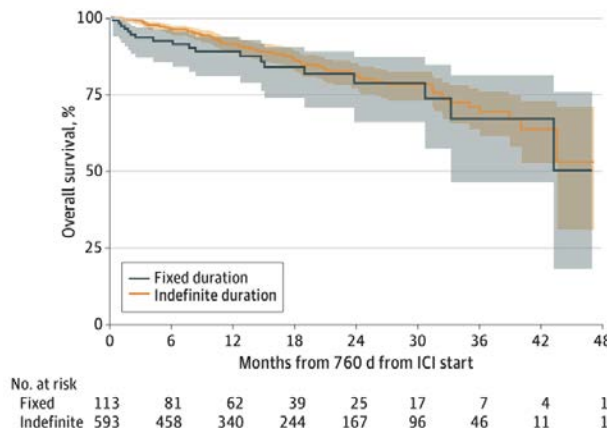


Table 2. Overall Survival in Fixed-Duration Treatment Cohort and Indefinite-Duration Treatment Cohort

Survival Characteristic	Fixed duration (n = 113)	Indefinite duration (n = 593)
Overall survival probability		
3 y (12 mos from 760 d)	0.89 (0.81-0.94)	0.91 (0.88-0.94)
4 y (24 mos from 760 d)	0.79 (0.66-0.87)	0.81 (0.77-0.85)
Hazard ratio for death		
Unadjusted	1.26 (0.77-2.08)	1 [Reference]
P value	.36	
Adjusted ^a	1.33 (0.78-2.25)	1 [Reference]
P value	.29	

Données de vie réelle

Cohorte bretonne ABCT

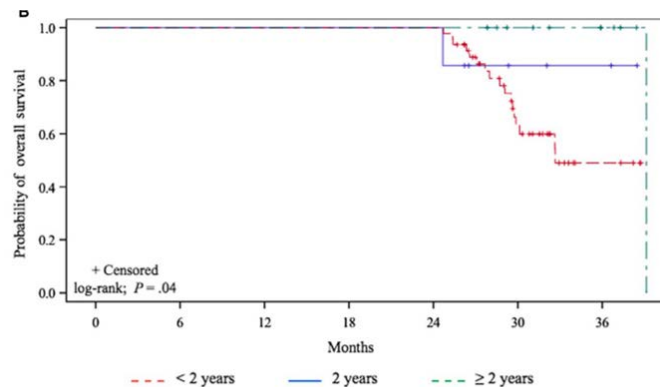
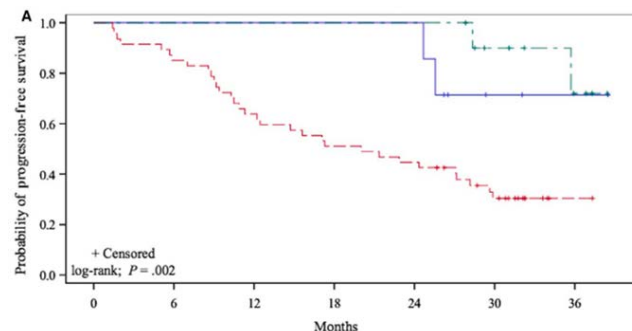
N=259

Nivolumab $\geq$ L2

CJP: PFS, OS « LTS »

- 65 pts “long survivors” à 2 ans

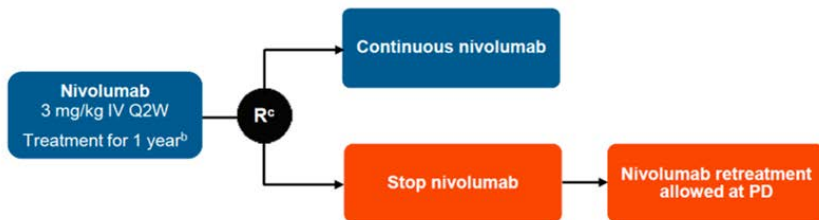
Responses	LTSs (N = 65)	Nivolumab treatment duration		
		<2 y (n = 47)	2 y (n = 7)	>2 y (n = 11)
Complete response, n (%)	7 (10.8)	5 (10.6)	1 (14.3)	1 (9.1)
Partial response, n (%)	33 (50.8)	19 (40.4)	5 (71.4)	9 (81.8)
Stable disease, n (%)	21 (32.3)	19 (40.4)	1 (14.3)	1 (9.1)
Progressive disease, n (%)	4 (6.2)	4 (8.5)	0 (0)	0 (0)
Not assessable, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Objective response rate (%)	61.6	51	85.7	90.9



Checkmate 153: enfin une étude qui répond à la question ?

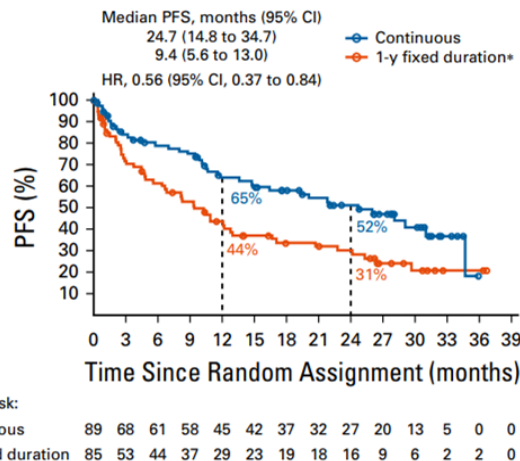
Key eligibility criteria

- Advanced/metastatic NSCLC
- ≥ 1 prior systemic therapy^a
- ECOG PS 0-2
- Treated CNS metastases allowed



Exploratory endpoints^d: safety/efficacy* with continuous vs 1-year treatment, efficacy, other (eg, biomarkers, PK)

Continuous Versus 1-Year Fixed-Duration Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 153



Bénéfice en **SG dans le bras poursuite** (non atteinte vs 28,8 mois, HR 0,62 (0,42-0,92))

N=127

Efficacy analyses

76 had response or SD at randomization

N=125

87 had response or SD at randomization

43 (49%) had PD after stopping nivolumab

34 (79%) were retreated with nivolumab

Checkmate 153: enfin une étude qui répond à la question ?

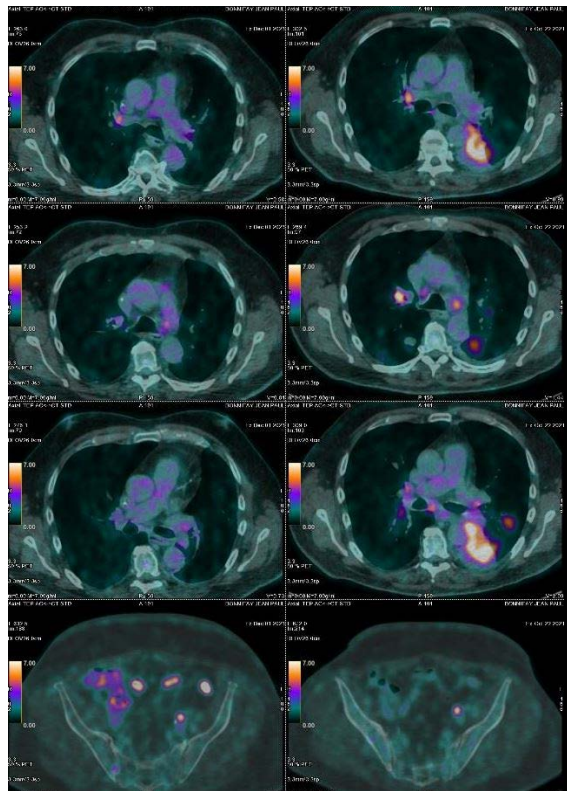
Concernant les résultats :

- ❑ Pas de bénéfice en PFS chez les patients avec maladie stable
- ❑ Bras ttt continu :
 - les AE passent **de 15 à 32%**
 - les TRAE **de 26 à 48%**
 - les arrêts de traitement pour toxicité **de 1,6 à 9%**

Et sur le plan méthodologique :

- ❑ Analyse **exploratoire**, étude **non planifiée initialement**, pas de NSN, petit effectif
- ❑ Pas de stratification sur le type de réponse
- ❑ **Pas d'aveugle, pas de revue des scanners en aveugle**, mesures baseline non faites au moment du début du traitement d'entretien

Situation clinique à 2 ans



→
Pembrolizumab
pendant 2 ans



RCM

Homme de 66 ans au diagnostic

- ADK métastatique cérébral, PDL1 80%, KRAS G12C (+del exon 19 fréquence allélique 2%)
- Pembrolizumab 2 ans
- **Réponse complète métabolique** et normalité de l'imagerie cérébrale

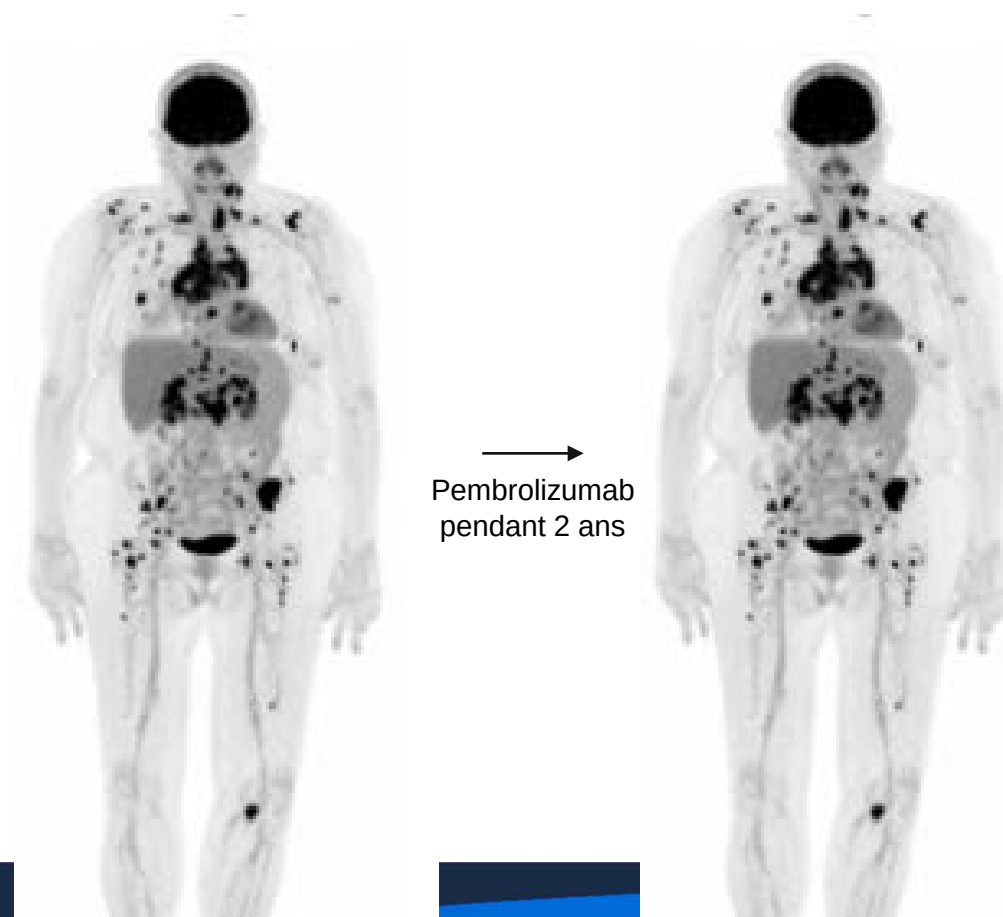
=> Suspension immunothérapie

Situation clinique à 2 ans

Patiente de 55 ans

- Ancienne fumeuse
- Adénocarcinome stade 4 au diagnostic
- PD-L1: 1-5%; KRAS G12D
- Chimio-immuno L1 puis immunothérapie seule
- **Stabilité tumorale** après 2 ans d'immunothérapie

=> Pause thérapeutique ???



Possibilité de rechallenge

KEYNOTE 024

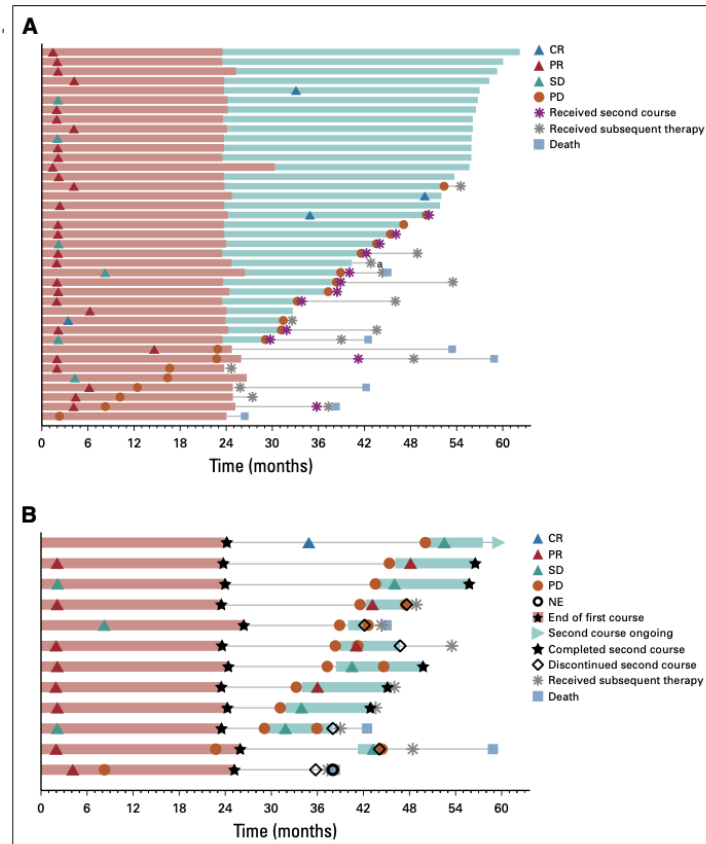
Sur 39 pts ayant complété 35 cycles de pembrolizumab :

- **12 rechallenge pembrolizumab** : 4 RP, 6 SD => 8 survivants à 5 ans
- 82% de survivants à 5 ans

KEYNOTE 010

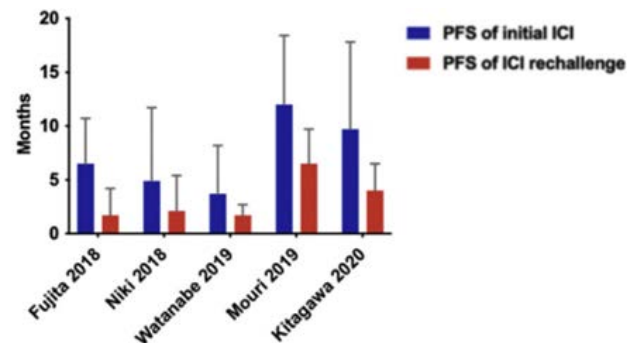
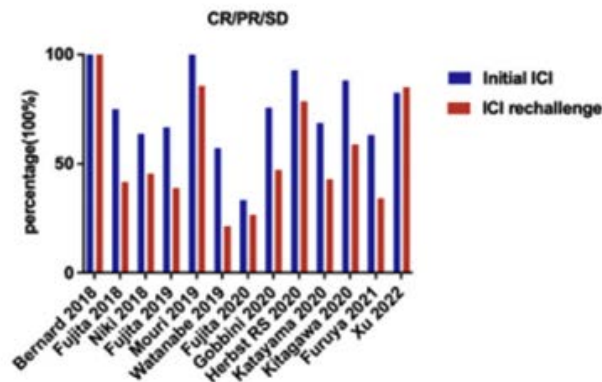
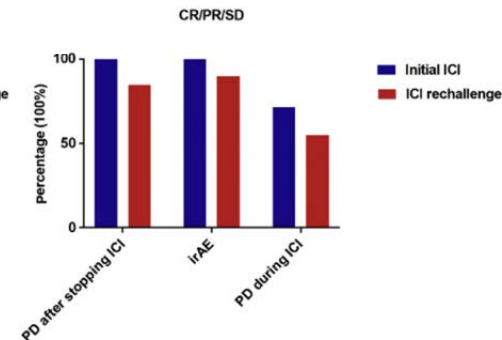
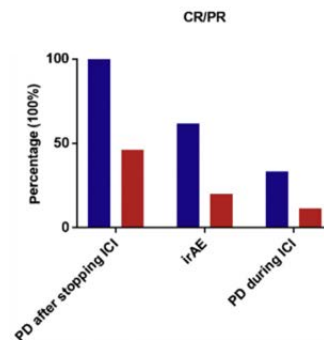
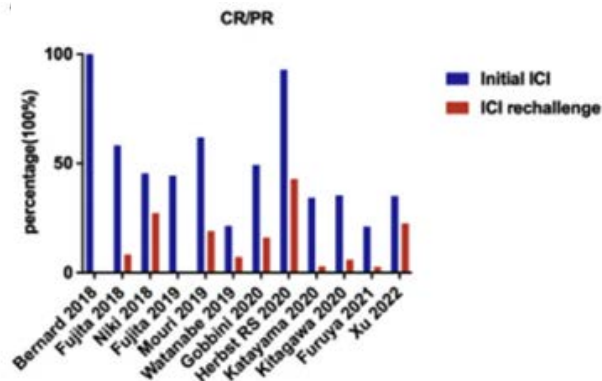
Sur 79 pts ayant complété 35 cycles de pembrolizumab:

- **52% ont répondu au rechallenge**
- 71% survivants au cut-off



Le rechallenge ne marche pas toujours !

Heterogeneous Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge in Patients With NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis



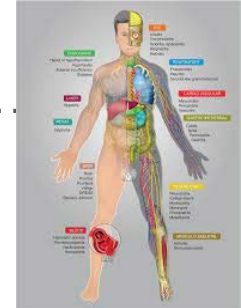
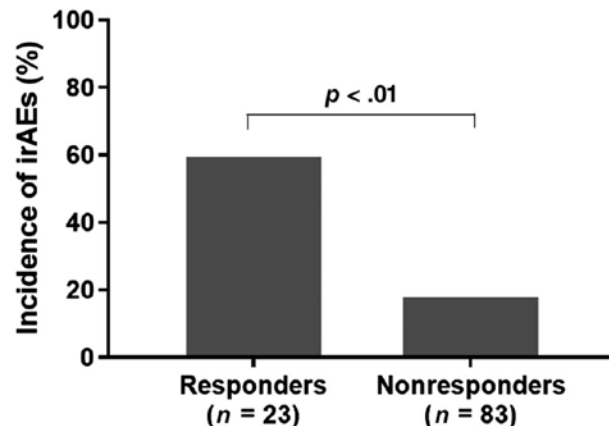
Un risque de toxicité à long terme

KEYNOTE 010

+ 10% d'AE grade ≥ 3 tous les 6 mois

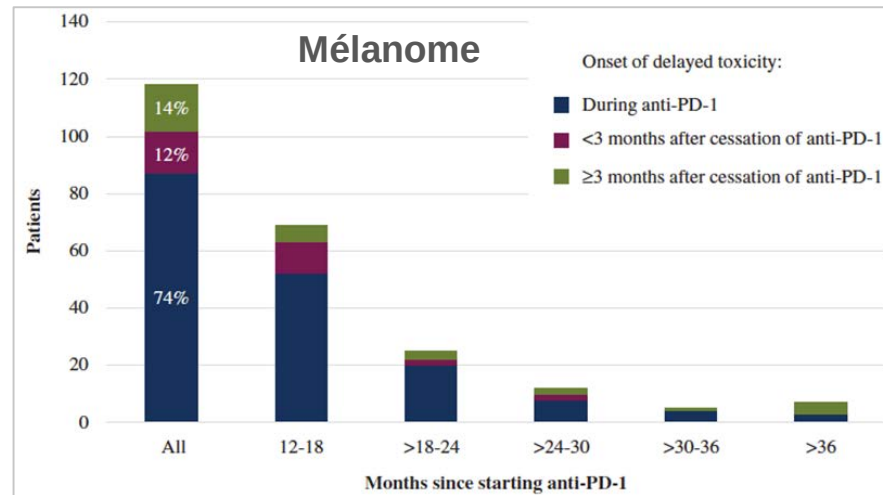
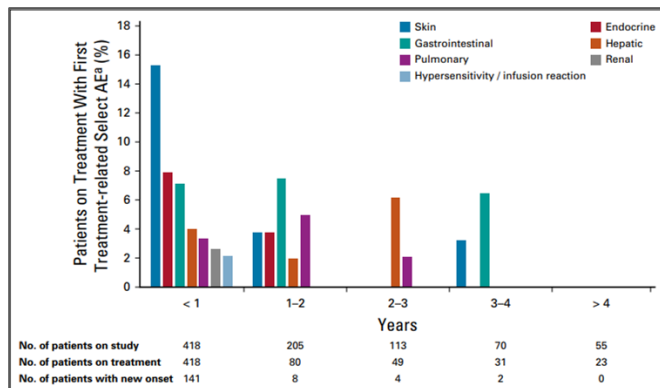
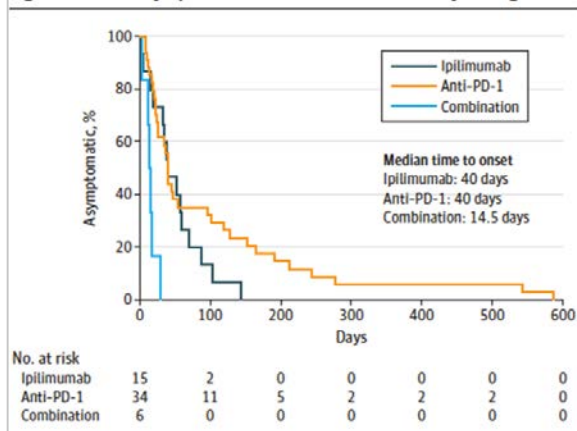
- 12% d'AE retardés si poursuite IO > 1 an
- **Lien toxicité/réponse/survie bien démontré**
- 50% des effets tardifs surviennent chez des patients qui ont déjà eu un irAE

=> Arrêt à 2 ans chez ces patients?



La toxicité retardée est un mythe (ou presque)

Figure 2. Time to Symptom Onset of Fatal Toxic Effects by ICI Regimen



Patient de 54 ans, mélanome métastatique
Nivolumab pendant 35 mois, réponse complète, rash G1
11 mois après l'arrêt:
 - Colite G3
 - Hépatite G3
 - Pneumopathie G3, néphrite G3, pancytopénie G2
 Corticoïdes, infliximab et MMF
 Décès à 2 mois

Toxicité financière de l'immunothérapie - France

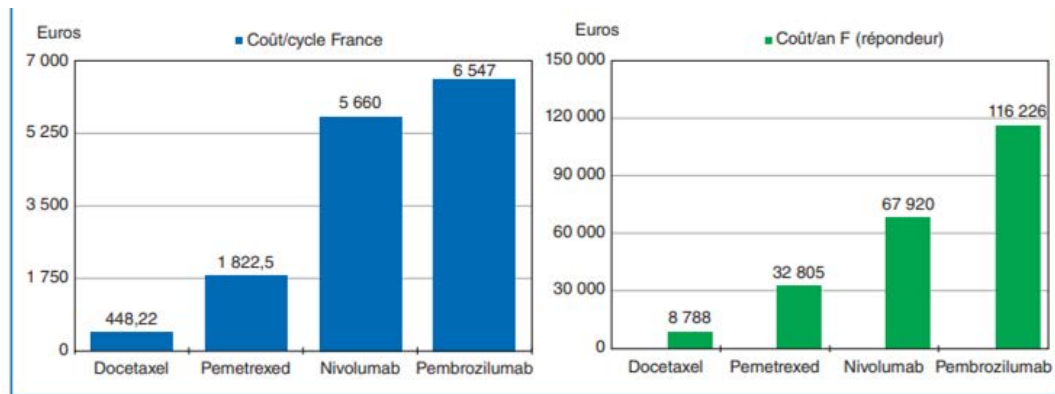
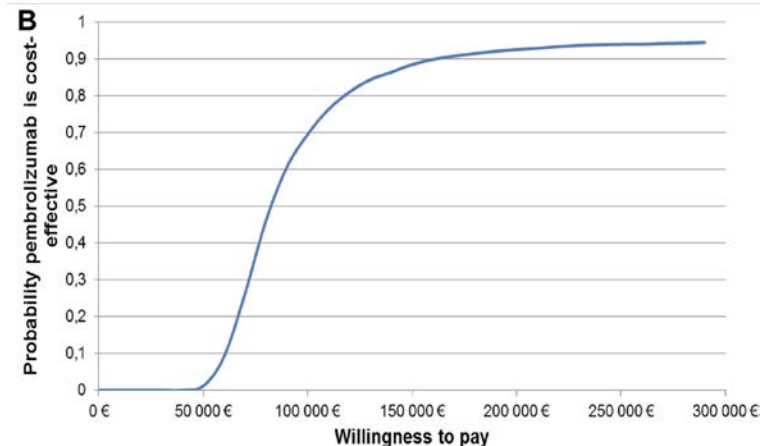


Figure 4. Simulation du coût moyen /cycle (Fig 4a) et par an (Fig 4b) de l'utilisation de l'immunothérapie vs chimiothérapie en France (F) en euros 2017.



Courbes d'acceptabilité du RCEI en France

Limite 100'000€ (PIB/ha x3)

Analyse prenant en compte **2 ans d'IT**

Données issues de la Keynote 024 (PDL1>50%)

Des coûts de santé exorbitants - US



National Costs in 2019 Billion Dollars-Constant trends of incidence, survival and costs

Site	Medical Services (Part A & B)					Precription Drug (Part D)					Parts (A, B & D)				
	2015	2020	2025	2030	Increase 2015 to 2030	2015	2020	2025	2030	Increase 2015 to 2030	2015	2020	2025	2030	Increase 2015 to 2030
Lung	\$18.7	\$21.1	\$23.3	\$25.3	36	\$1.6	\$1.8	\$2.0	\$2.2	39	\$20.2	\$22.8	\$25.3	\$27.5	36%

De nombreux médicaments vont tomber dans le domaine public à partir de 2023 : pourquoi cela inquiète les groupes pharmaceutiques



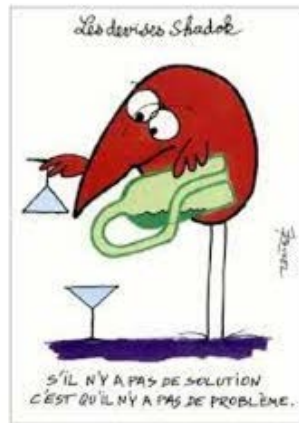
Les Big Pharma mis sous pression par l'expiration de leurs brevets phares



DÉCRYPTAGE - Sur les vingt médicaments générant les plus gros chiffres d'affaires, neuf tomberont dans le domaine public au cours de la prochaine décennie.

L'an prochain, l'anticancéreux Keytruda pourrait devenir le médicament le plus vendu au monde, devant l'actuel leader, l'Humira. Son chiffre d'affaires devrait culminer à près de 25 milliards de dollars en 2026, selon le cabinet Evaluate. Un record jamais atteint dans l'histoire de l'industrie pharmaceutique. Mais son propriétaire, l'américain MSD, n'aura que quelques années pour profiter de cette consécration. En 2028, le brevet du Keytruda, l'un des premiers traitements d'immunothérapie à avoir vu le jour, il y a sept ans, et qui représente près de 40 % des ventes du laboratoire, tombera dans le domaine public. Cela ouvrira la voie à la concurrence des biosimilaires (les versions génériques des médicaments biologiques), vendus 30% moins cher, et fera chuter le prix du Keytruda. MSD, qui sera aussi

Durée optimale de l'immunothérapie : comment avancer ?

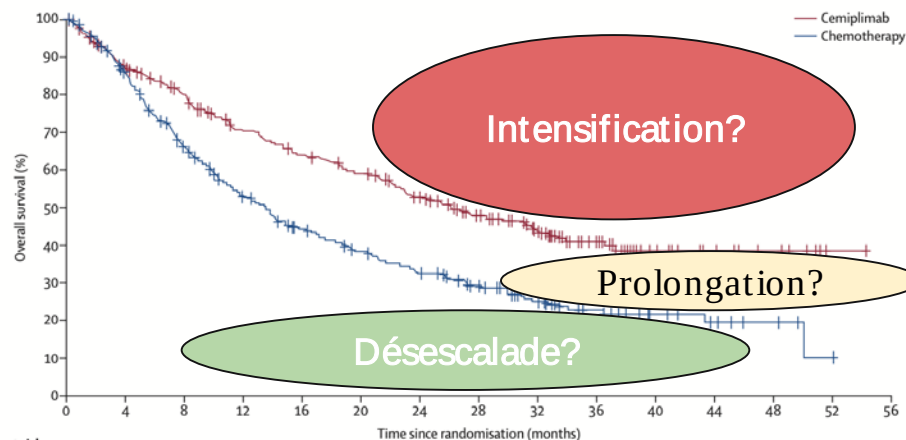
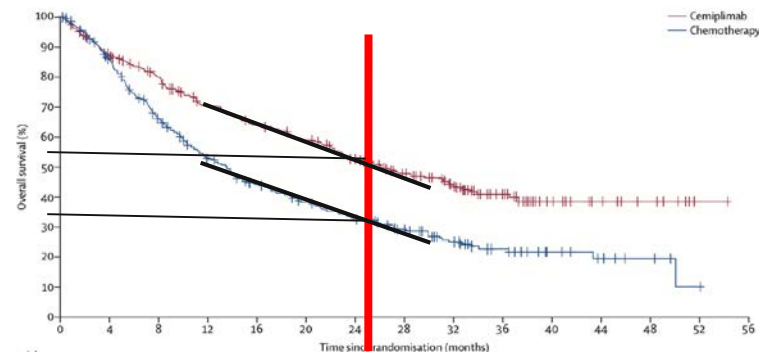


Comment avancer?

Ce qu'on sait : 2 ans d'immunothérapie améliorent la survie vs chimiothérapie seule

Ce qu'on ne sait pas :

- A quel moment le traitement agit-il *le plus*?
- Analyse-t-on correctement l'efficacité de l'IO sur le long terme?
- Quels sous-groupes de patients pourraient bénéficier d'une prolongation de traitement?
=> *Comment évaluer la maladie résiduelle?*
- Faut-il changer le schéma d'administration de l'IO?
- *Comment traiter au mieux l'oligoprogression et l'oligopersistance?*



A quel moment le traitement agit-il le plus?

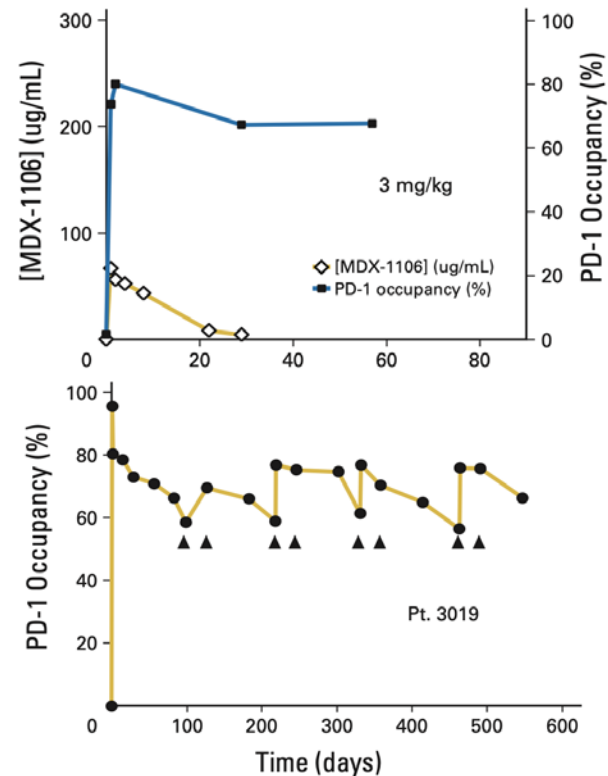
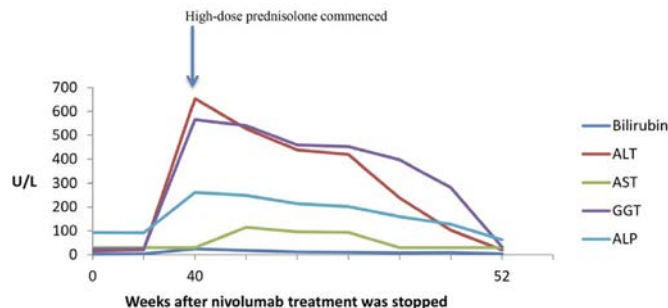


Pharmacologie de l'immunothérapie

- $\frac{1}{2}$ vie nivolumab 17-25 jours
- >70% des récepteurs PD-1 des LT circulants occupés à 2 mois, **quelle que soit la dose d'immunothérapie**

- Effet rémanent
- Variabilité interindividuelle?

❑ EI parfois retardés APRÈS l'arrêt du traitement



L'immunothérapie agit sur le long terme

A quel moment le traitement agit-il le plus?

Efficacité des durées courtes d'immunothérapie

Key eligibility criteria

- Newly diagnosed, resectable, stage IB (≥ 4 cm)-IIIA NSCLC (per AJCC 7th edition^b)
- ECOG PS 0-1
- No known sensitizing EGFR mutations or ALK alterations

Stratified by stage (IB-II vs IIIA), PD-L1^c ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), and sex

Primary endpoints

- pCR by BIPR
- EFS by BICR

Secondary endpoints

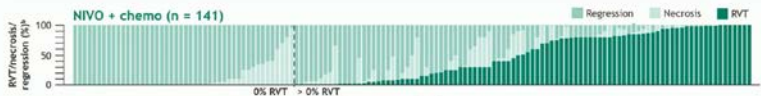
- mPR by BIPR
- OS
- Time to death or distant metastases

Key exploratory analyses

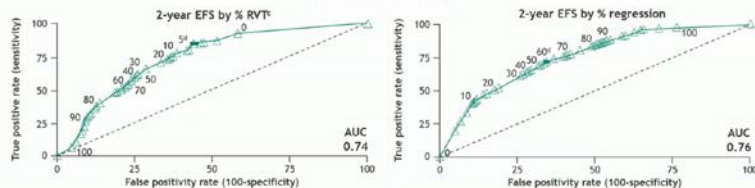
- EFS by pathological regression



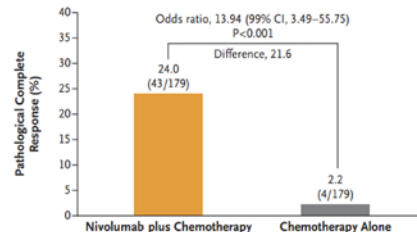
Association of % RVT and % regression in the primary tumor with EFS^a



ROC curve analysis



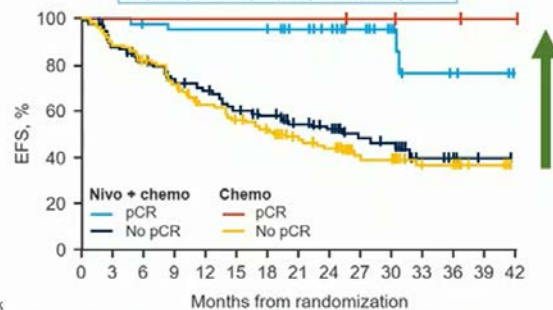
• Similar AUCs for % RVT and % regression were observed with NIVO + chemo in both patients with or without LN involvement*



Key results

Event-free survival by pCR status

	Nivo + chemo		Chemo	
	pCR	No pCR	pCR	No pCR
mEFS, mo	NR	26.6	NR	18.4
HR (95%CI)	0.13 (0.05, 0.37)		Not computed	



No. at risk		Months from randomization															
Nivo + chemo	pCR	43	43	41	40	40	40	40	35	32	19	14	6	3	2	0	
	No pCR	136	108	95	84	78	67	62	52	42	22	20	7	3	1	0	
Chemo	pCR	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	2	2	2	1	0	
	No pCR	175	140	122	105	90	79	71	57	48	23	22	11	9	3	0	

Girard N, et al. AACR; 2022. Abstract nr CT012

Des traitements courts peuvent suffire pour obtenir une réponse histologique et donc influencer la survie

A quel moment le traitement agit-il le plus?

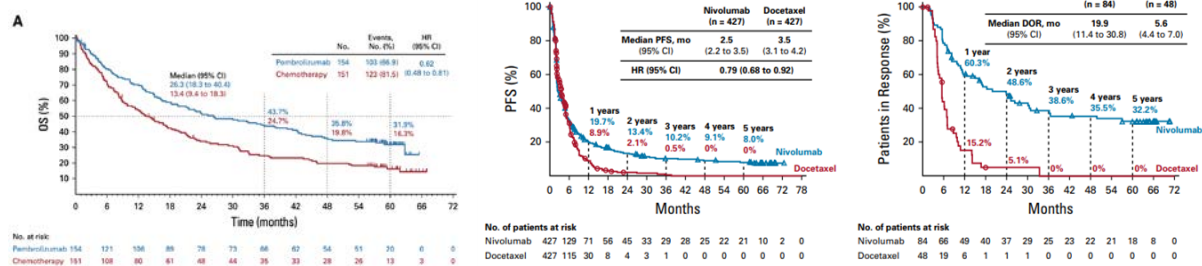
Peut-on répondre avec les études actuelles ?

Finalement on évalue sur des **critères retardés** des traitements dont on ne connaît pas le **“moment d'action optimal”**

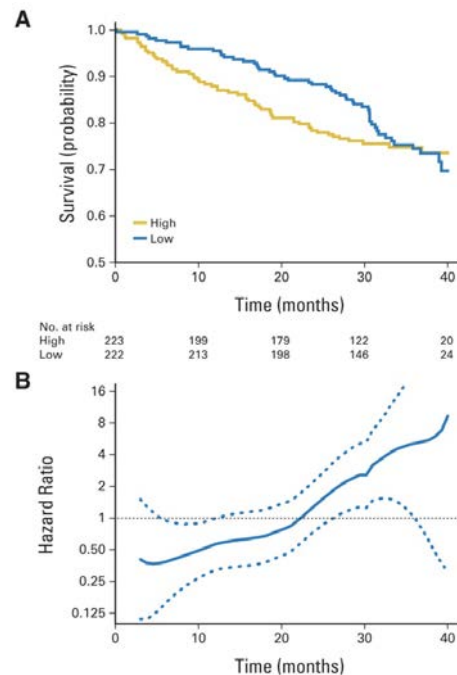
Ex: Immunothérapie 2 ans

Néo adjuvant +/- adjuvant

Exemple de variabilité du HR au cours du temps (*hors onco thoracique*) :



- **Hazard Ratio** : rapport des probabilités de survie **instantanées**
- Pour toute la période => **suppose un effet constant**
- Or le traitement n'a été donné que durant *les 2 premières années*



Comment analyser l'efficacité sur le long terme?

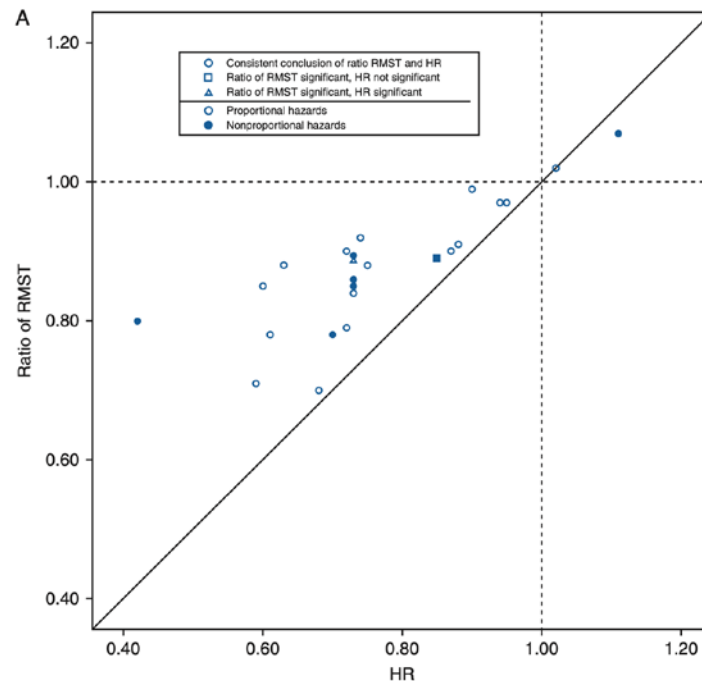
Un challenge statistique

Restricted Mean Survival Time : plus adapté?

Espérance de vie moyenne attendue sur la période étudiée (AUC de la courbe de KM)

Analysable **même si l'effet du traitement n'est pas constant**

Study characteristics	No. of trials (%)
Overall	25 (100)
Journal	
<i>New England Journal of Medicine</i>	12 (48.0)
<i>Lancet Oncology</i>	3 (12.0)
<i>Lancet</i>	3 (12.0)
<i>Annals of Oncology</i>	1 (4.0)
<i>Journal of Clinical Oncology</i>	5 (20.0)
<i>JAMA</i>	1 (4.0)



Le RMST semble > au HR pour analyser la durée optimale de traitement, surtout si l'effet du traitement n'est pas constant

Durée de traitement: autres cancers solides

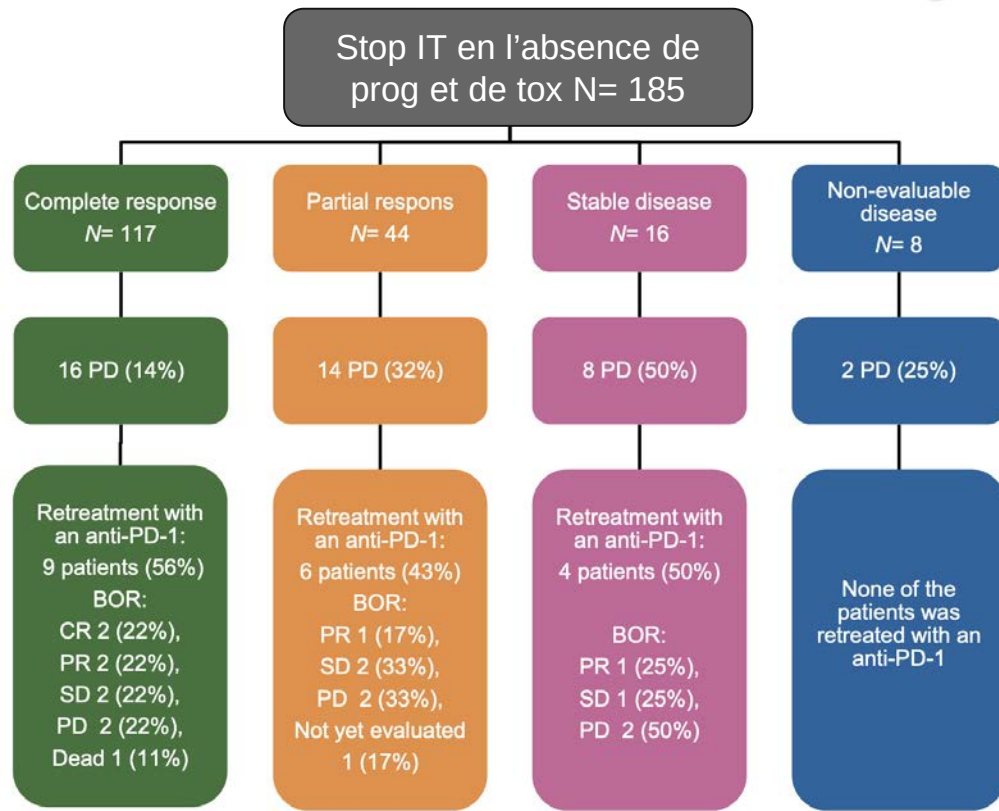


Consider discontinuing ICI	2 years ICIs-based therapies	NSCLC
	≥ 6 months + CR	Malignant melanoma
	≥ 2 years + PR/SD	Malignant melanoma
	2 years combination of ICIs and anti-angiogenic therapy	Renal cancer Liver cancer
	2 years dual immunotherapy	NSCLC Renal cancer Colorectal cancer Pleural mesothelioma

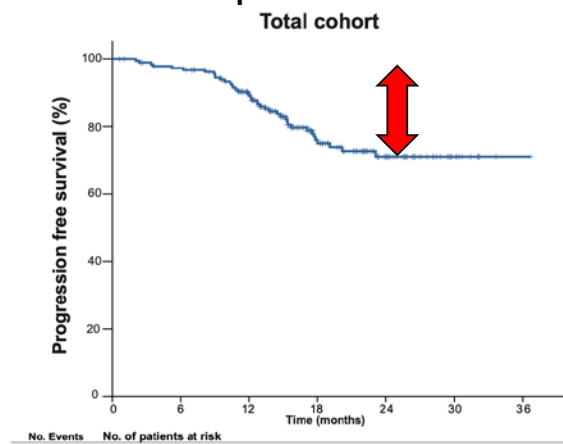
Place du TEP TDM, rebiopsie

Importance de la réponse

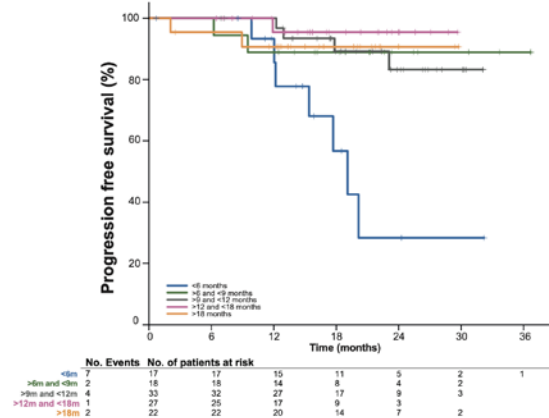
Exemple du mélanome métastatique



PFS depuis arrêt anti-PD-1

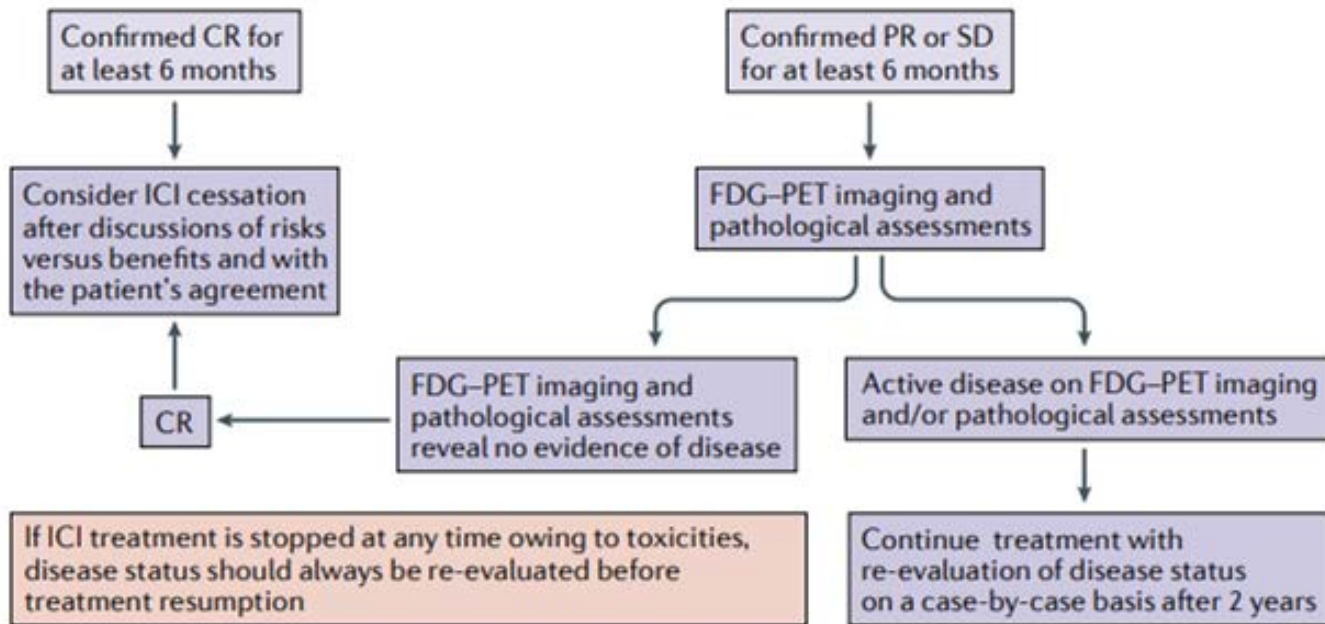


According to treatment duration (CR only)



Exemple du mélanome métastatique

Algorithme suggéré



Définir la durée de traitement selon la profondeur de réponse ?

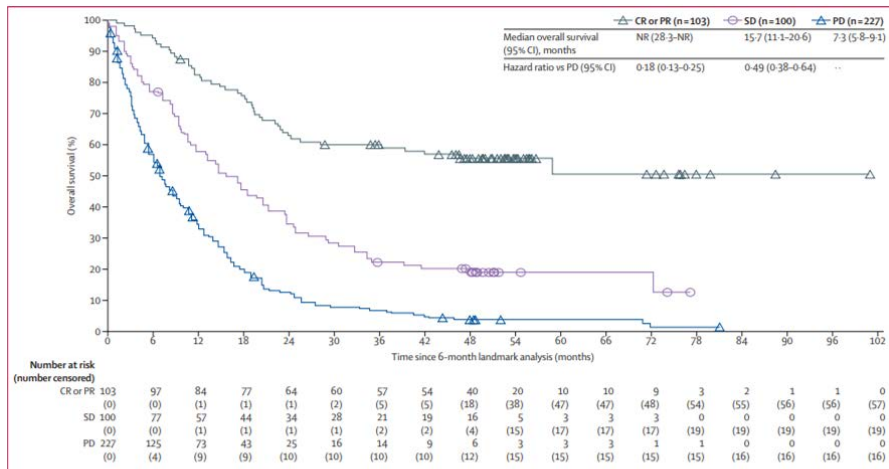
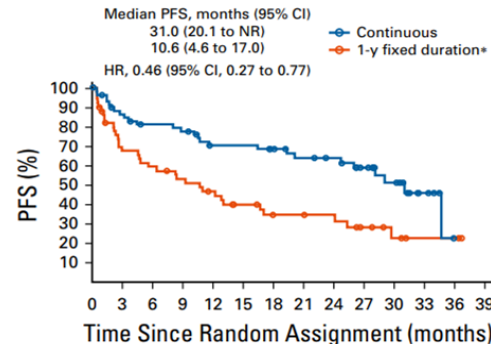


Figure 2: Overall survival landmark analysis by response category at 6 months in the pooled CheckMate population of patients treated with nivolumab. Overall survival is shown from the time of the landmark response assessment at 6 months. Patients with no response assessment at 6 months owing to death or loss to follow-up were excluded. 46 (45%) of 103 patients with CR or PR, 81 (81%) of 100 patients with SD, and 211 (93%) of 227 patients with PD at 6 months had an event. CR=complete response. NR=not reached. PD=progressive disease. PR=partial response. SD=stable disease.

La profondeur de réponse influence la survie

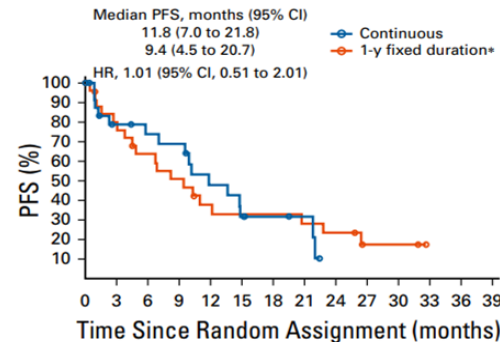
- Arrêt de l'immunothérapie en cas de RC/RP?
- Poursuite en cas de stabilité ?



PFS en cas de réponse tumorale complète/partielle

No. at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Continuous	62	51	46	44	36	36	33	29	27	20	13	5	0	0
1-y fixed duration	58	33	29	25	21	16	12	12	11	7	4	2	2	0



PFS en cas de stabilité tumorale

No. at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Continuous	27	17	15	14	9	6	4	3	0	0	0	0	0	0
1-y fixed duration	27	20	15	12	8	7	7	6	5	2	2	0	0	0

Comment évaluer la maladie résiduelle ?

Place du TEP-scanner à 2 ans

- 1- Meilleure corrélation **RM-survie** que RECIST-survie (mélanome : RP+RMC > RP sans RMC)
- 2- Fait par **92% des équipes françaises à 2 ans** (et IRMc 59%) :
 - Si RMC : stop pembro pour **83%**, stop nivo pour 70%
 - Si RMP : stop pour 12% et ttt local pour 35% des équipes
- 3- Nouveaux marqueurs de l'infiltration T sur le site tumoral :

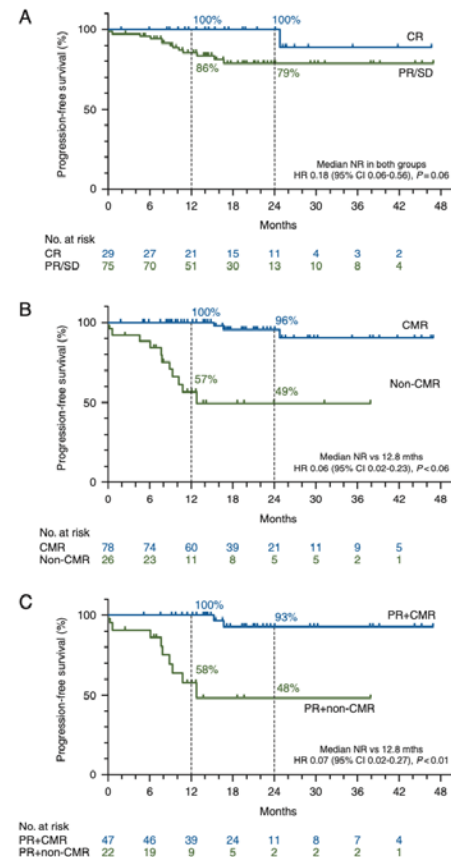
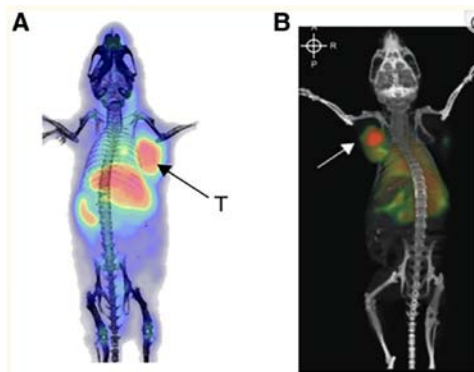


Figure 1. Progression free survival post 1-year imaging by computed tomography (CT) response (A), [^{18}F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG-PET) response (B) and [^{18}F]-FDG PET response in patients with partial response (PR) on CT (C) at 1 year. CMR = complete metabolic response.

Comment évaluer la maladie résiduelle ?

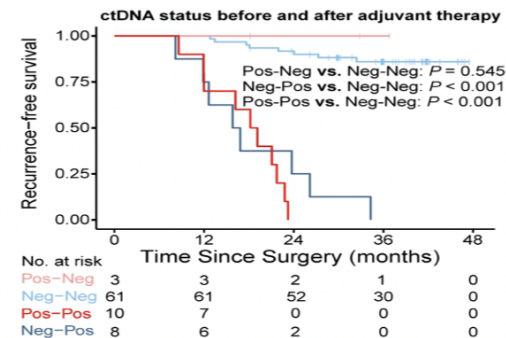
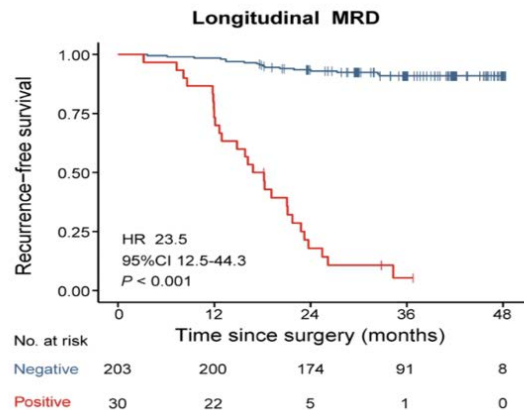
Impact de l'ADN tumoral circulant

Table 1. Overview of the patient characteristics.

Parameters	Patients(n=233)	Parameters	Patients(n=233)
Age (years)	58 (28-80)	TNM stage	
Sex		Stage IA	85 (36.5%)
Female	128 (54.9%)	Stage IB	80 (34.3%)
Male	105 (45.1%)	Stage II	41 (17.6%)
Size (cm)		Stage III	27 (11.6%)
≤3	174 (74.7%)	Follow-up (months)	35.9 (17.6-48.3)
>3	59 (25.3%)	Relapse	
Histological subtype		No	189 (81.1%)
LUAD	199 (85.4%)	Locoregional	15 (6.4%)
LUSC	28 (12.0%)	Brain	6 (2.6%)
Others	6 (2.6%)	Bone	7 (3.0%)
Adjuvant therapy		Multiple organs	13 (5.6%)
No	151 (64.8%)	Others	3 (1.3%)
Yes	82 (35.2%)		

ADNtc prélevé avant chirurgie puis J3, M1 et / 6 mois
Suivi onco classique

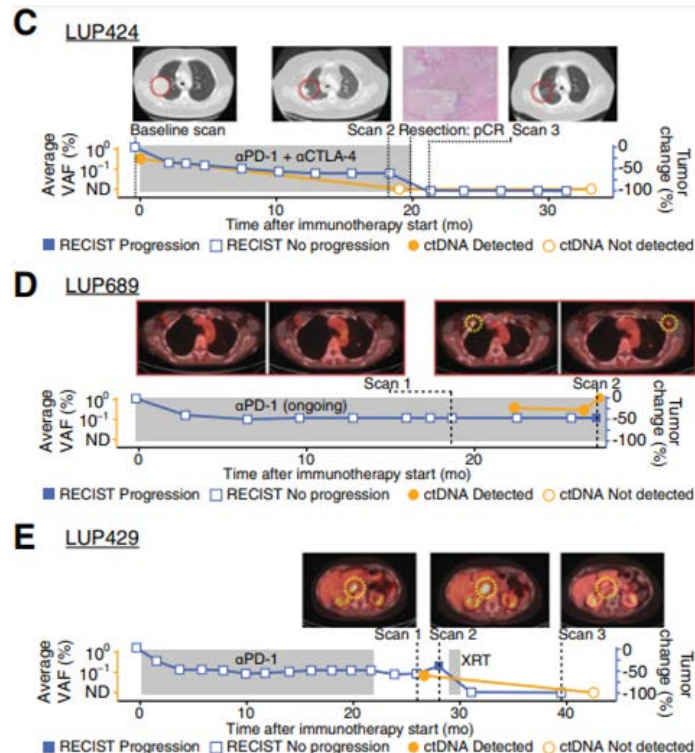
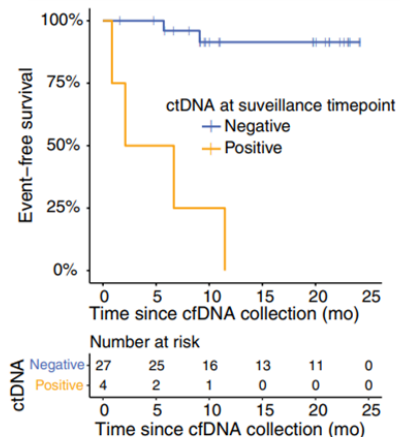
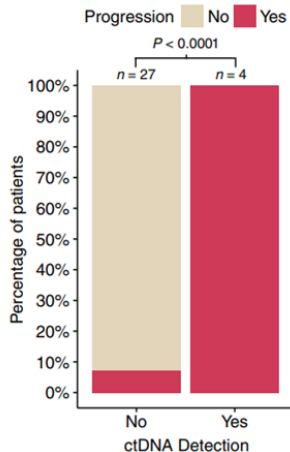
Un bon marqueur pour prédire la rechute après chirurgie



Comment évaluer la maladie résiduelle ?

Impact de l'ADN tumoral circulant

CBNPC stade avancé



Un bon marqueur pour détecter la maladie résiduelle?

Comment évaluer la maladie résiduelle ?

ADN tumoral circulant : donnée transposable aux stades métastatiques?

- un possible marqueur pour détecter la maladie résiduelle après traitement curatif

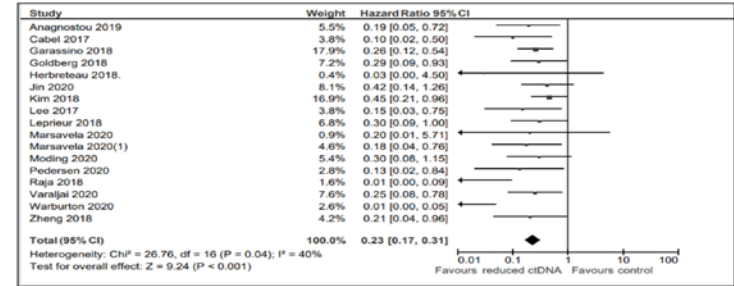
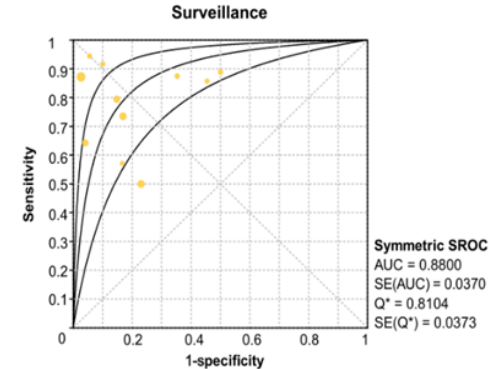
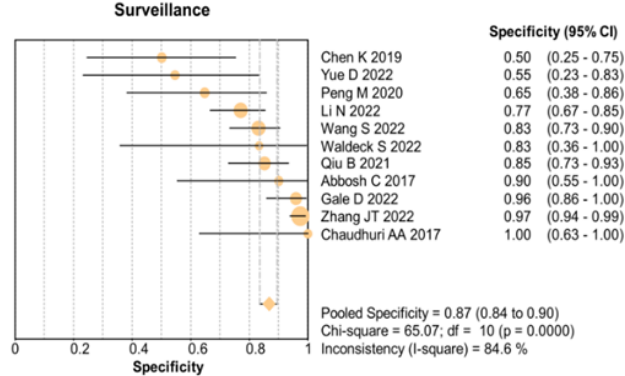
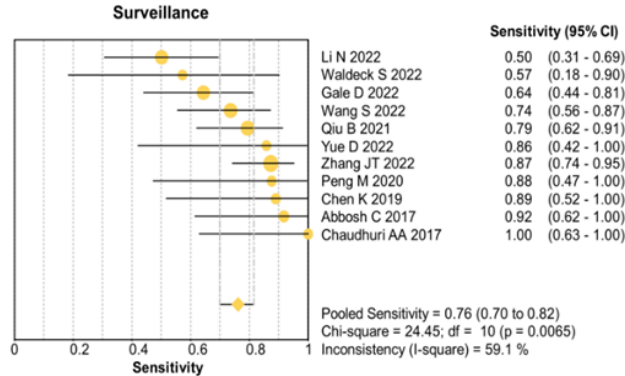


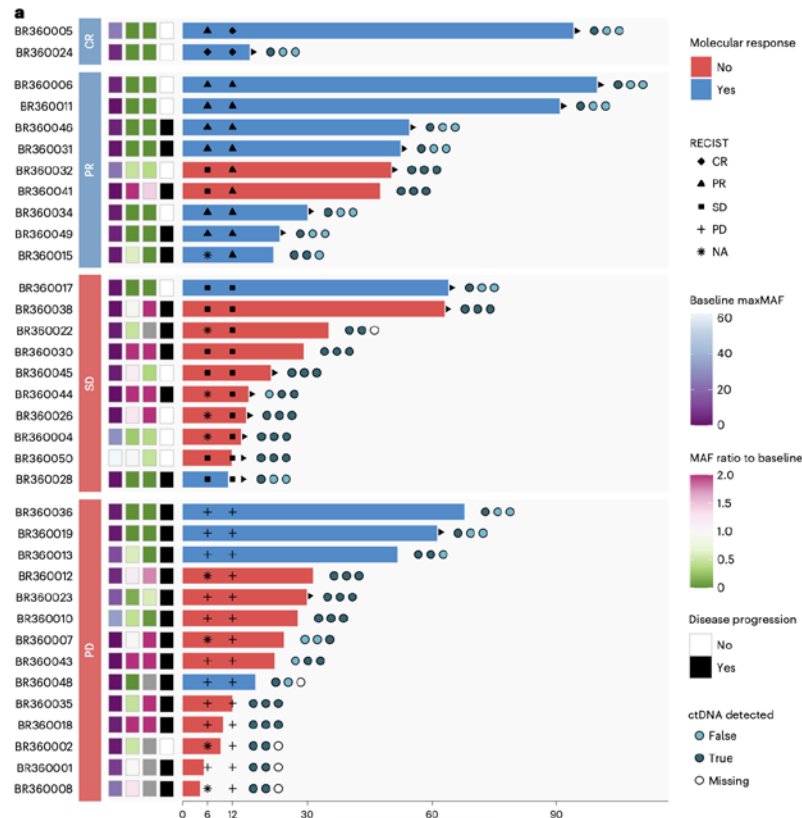
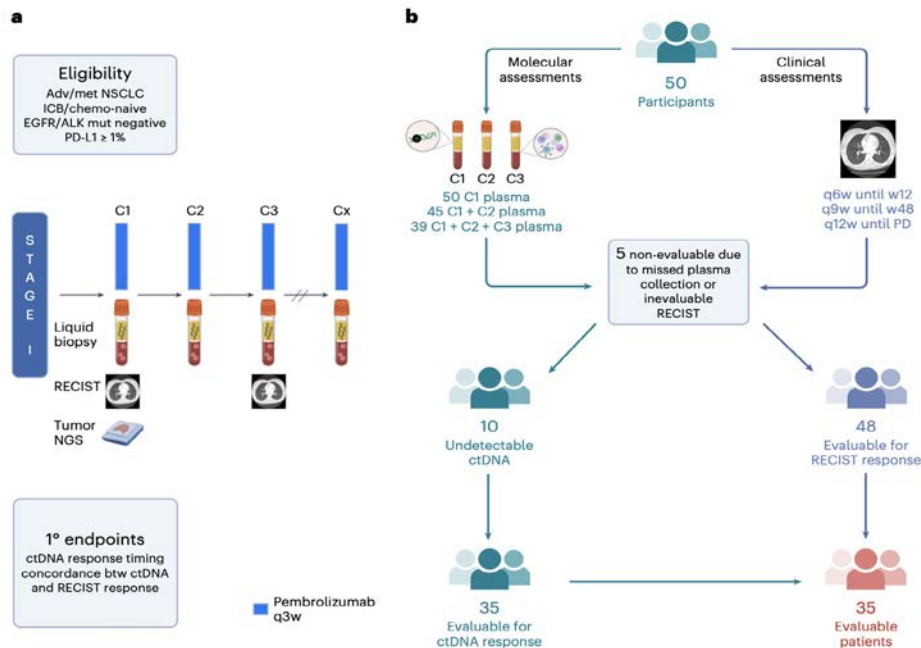
Figure 2 Forest plot showing the effect of ctDNA clearance on progression-free survival.



Comment évaluer la maladie résiduelle ?

ADN tumoral circulant : donnée transposable aux stades métastatiques?

➤ un possible marqueur d'efficacité sous pembrolizumab



Comment évaluer la maladie résiduelle ?

Stratégie (IGR) à 2 ans de traitement

> Basée sur réponse TEP +/- histologie +/- ADNtc

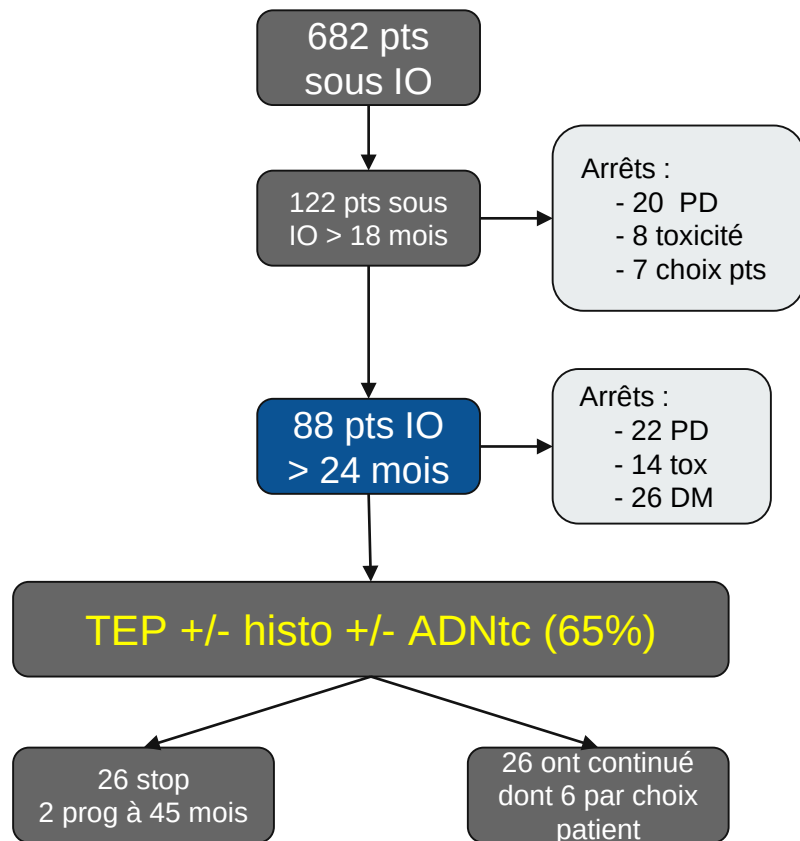
Potential early cessation and monitoring



Durable CR, PR, SD

Close monitoring

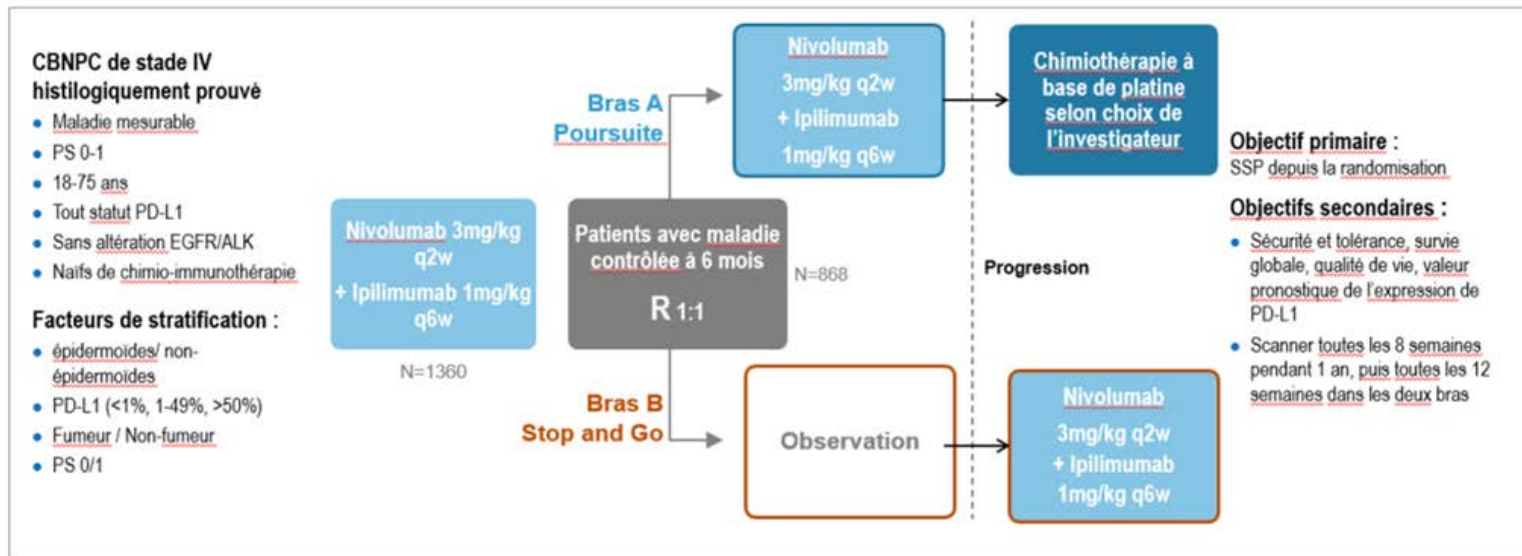
- Imaging
- ctDNA
- Biopsies of radiographic remnants
- Rechallenge if progression detected



Stratégies d'avenir: vers une désescalade ?

Réduire la durée de l'immunothérapie

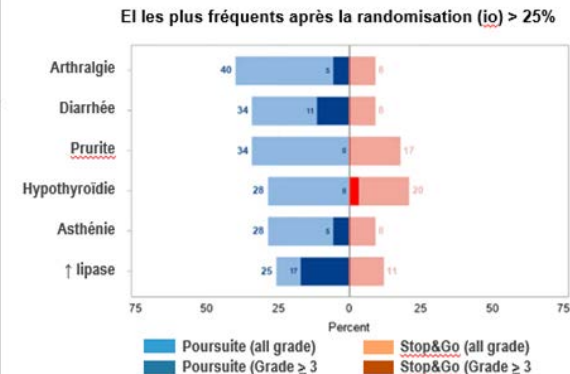
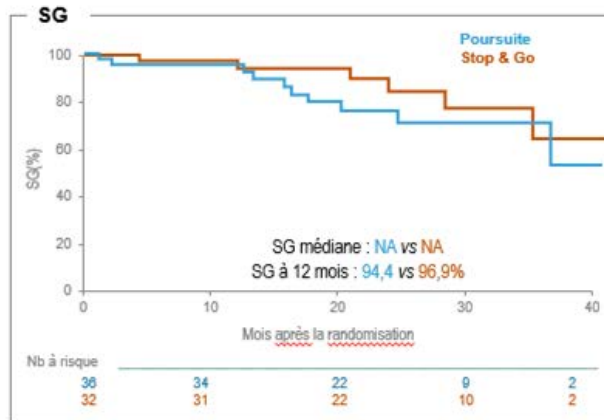
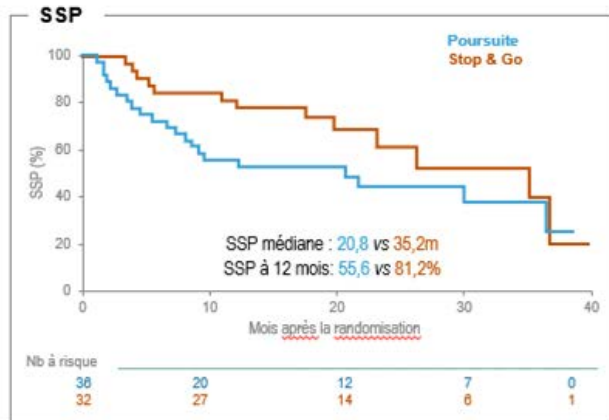
Étude D.I.C.I.P.L.E. (IFCT-1701): étude de phase III de non-infériorité, multicentrique et randomisée



- Plan statistique : nombre de sujets à randomiser = 868 patients (puissance 80%, α -unilatéral 0,025)

Stratégies d'avenir: vers une désescalade ?

Réduire la durée de l'immunothérapie

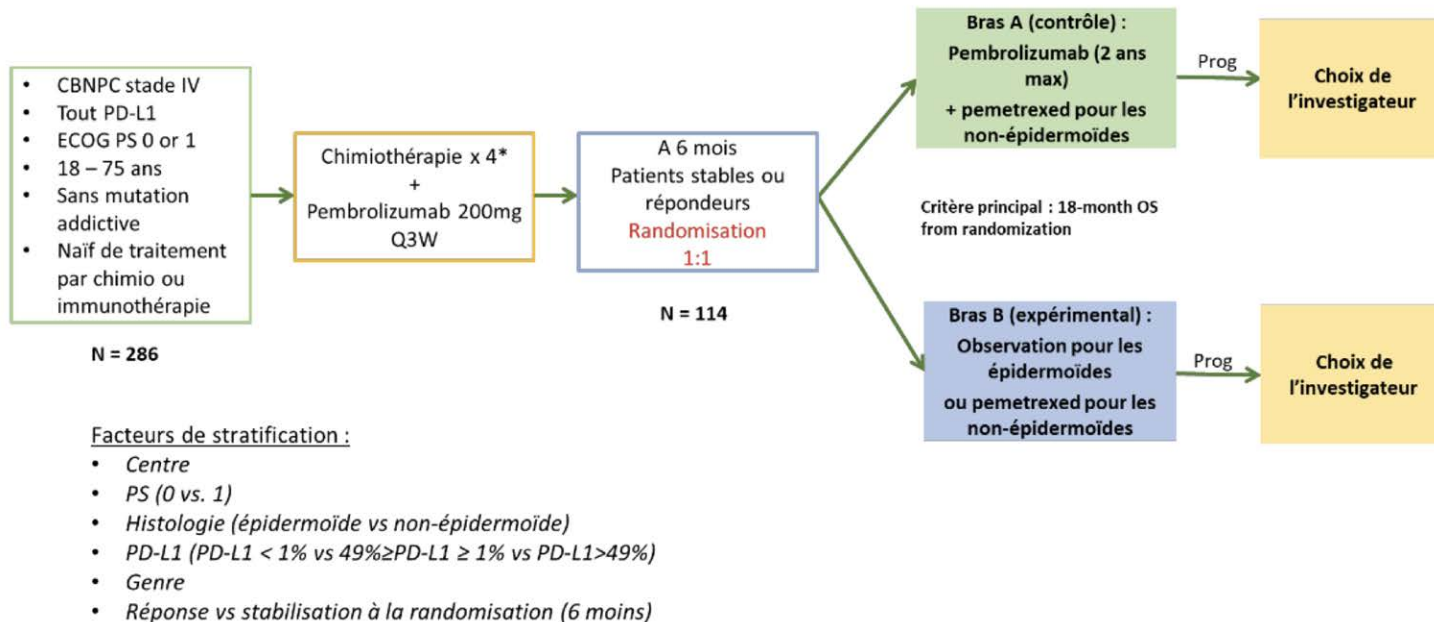


- Arrêt prématuré de l'étude
- Essai "preuve de concept"

Stratégies d'avenir: vers une désescalade ?

Réduire la durée de l'immunothérapie

IFCT DIAL



* Doublet à base de platine au moins 4 cycles, soit paclitaxel-carboplatine pour les épidermoïdes, soit 4 cycles de pemetrexed + sel de platine suivis de 2 cycles de pemetrexed jusqu'au 6 mois de la randomisation.

Stratégies d'avenir: vers une désescalade ?

Réduire la fréquence d'administration de l'immunothérapie

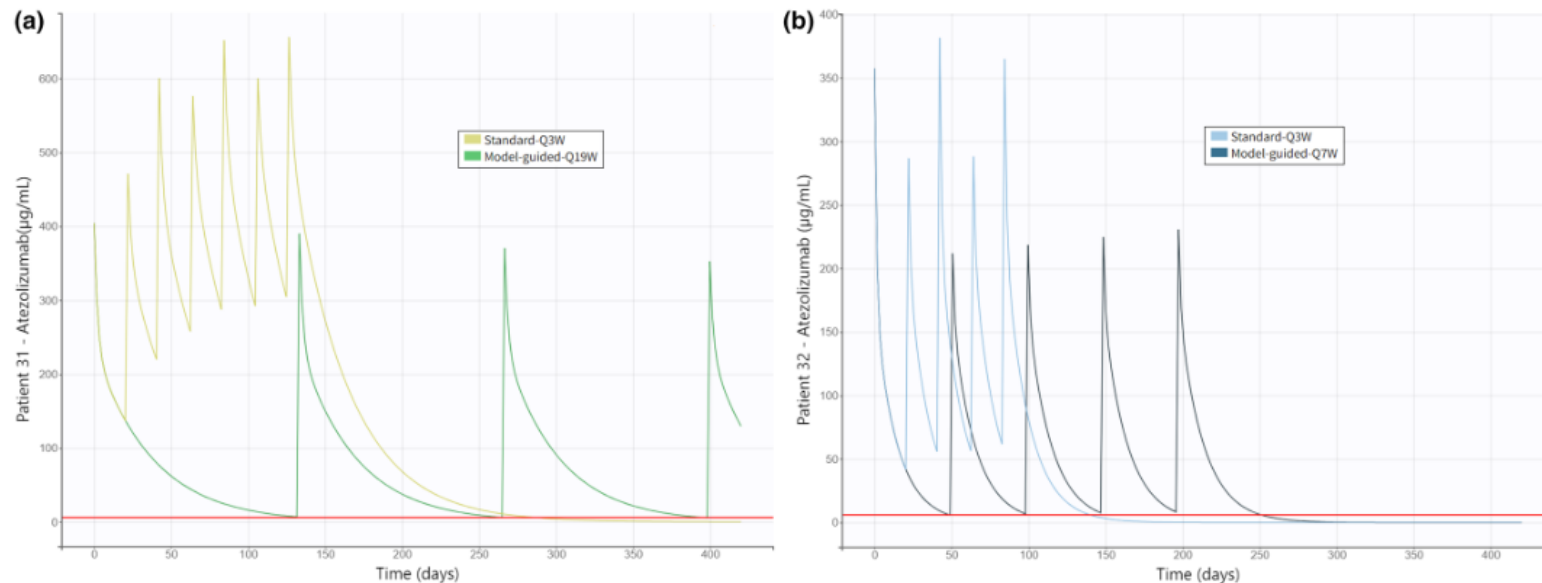
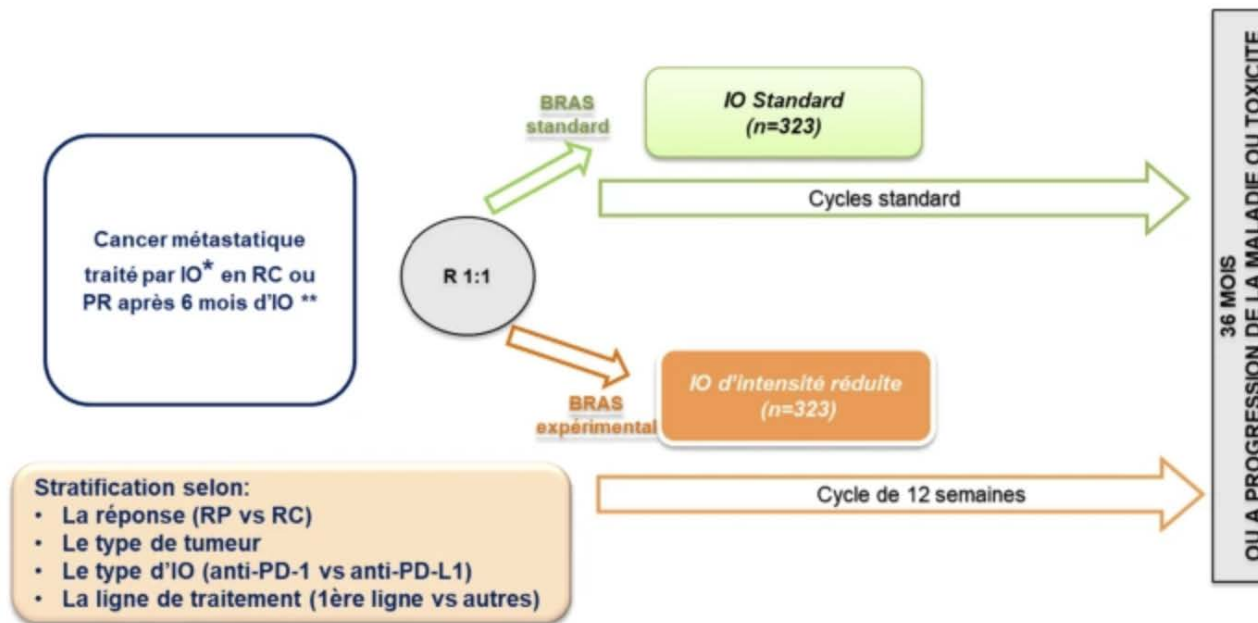


FIGURE 3 Comparison of PK profiles between standard dosing (q3w) and model-guided dosing two representative patients. (a) PK profile for the patient #31 with a recommended q19w schedule. (b) PK profile for the patient #31 with a recommended q7w schedule. Red line: efficacy threshold (i.e., $6 \mu\text{g/mL}$). PK, pharmacokinetic.

Stratégies d'avenir: vers une désescalade ?

Réduire la fréquence d'administration de l'immunothérapie

UNICANCER MOIO



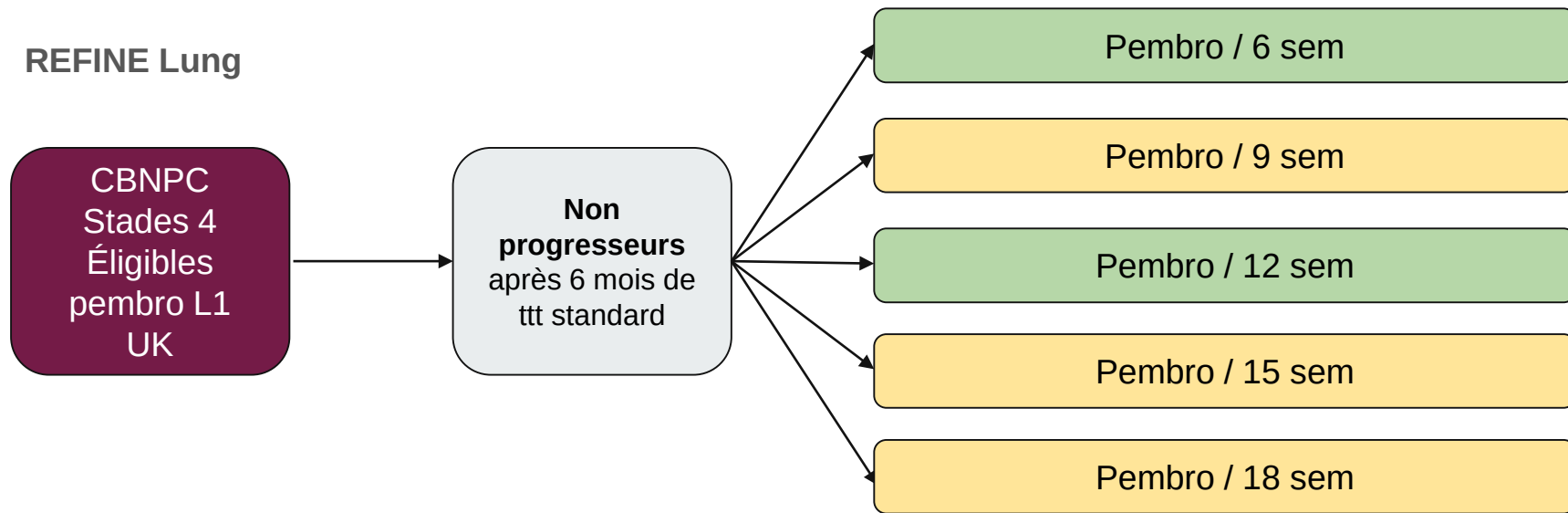
* IO en monothérapie ou en combinaison

** sauf mélanome en RC et cancer du rein métastatique bon pronostique IMDC sous IO/TKI

Stratégies d'avenir: vers une désescalade ?

Réduire la fréquence d'administration de l'immunothérapie

REFINE Lung



Question : fréquence la plus large efficace?
CPJ : OS à 2 ans



Ouverture si 12 sem non inférieur à 6
semaines après 37 évènements

Stratégies d'avenir: vers une désescalade ?

Type	Trial	Indication	Design	Planned n	Country	Registration number
Early cessation	DANTE	Melanoma	Randomized between stop at 1 year vs continue to 2 years in responding patients	1,208	UK	ISRCTN15837212
	STOP-GAP	Melanoma	Randomized between stop at response (restart at progression) vs continuous treatment to 2 years	614	Canada	NCT02821013
	SAFE STOP	Melanoma	Stop on complete response, single-arm cohort, PFS at 2 years	200	The Netherlands	NL7293 (NTR7502)
	PET-STOP	Melanoma	Stop on PET-CR, single-arm cohort, PFS	150	USA	NCT04462406
	SAVE	NSCLC	ICI after chemotherapy randomized to stop at 1 year vs continuation	216	Japan	JCOG1701
	STOP	Renal cell carcinoma	ICI responding at 1 year randomized to stop at 1 year vs continuation	216	Japan	JCOG1905
	DIAL	NSCLC	Randomized between 6 months and 2 years of pembrolizumab after chemotherapy	114	France	NCT05255302
	OPTIMICE-pCR	TNBC	Observation vs adjuvant ICI after chemo-immunotherapy combination	1,295	USA	TBC
Extended interval	NCT04295863	Any	1x vs 2x SOC interval	264	USA	NCT04295863
	REFINE	Basket (renal)	MAMS initially 1x vs 2x SOC interval expanding to 3x	160	UK	NCT04913025
	MOIO	Any	SOC vs 12 weeks	656	France	NCT05078047
	REFINE-Lung	NSCLC	MAMS initially pembrolizumab 6 vs 12 weeks	1,750	UK	NCT05085028
	NCT04032418	NSCLC	Pembrolizumab 3 vs 12 weeks after combination chemotherapy	152	USA	NCT04032418
	PULSE	NSCLC	Pembrolizumab 3 vs 6 weeks after combination chemotherapy	1,100	France	TBC
Low dose	NVALT-30 Dedication	NSCLC	Randomized between pembrolizumab and pembrolizumab 25% dose reduction	750	The Netherlands	EudraCT 2020-000493-15
	CTRI-DELLI	HNSCC	Low-dose nivolumab (20 mg twice weekly) vs chemotherapy	TBC	India	CTRI/2020/02/023441

Conclusions

Pas de réponse évidente sur les données de la littérature

Approche individualisée

PEC **consensuelle avec arrêt à 2 ans si réponse métabolique complète**

Nécessité de **nouveaux schémas de recherches** / statistiques :

=> Partage de responsabilité industriels / académiques

=> Créer des protocoles pour répondre à la question de l'optimisation des durées de traitement





MERCI

