

# **Immunothérapie dans le cancer bronchique**



18 Octobre 2019  
congrès STOM

Dr Hannah GHALLOUSSI-TEBAI  
Onco-pneumo CH Cannes

# Lien d'intérêts

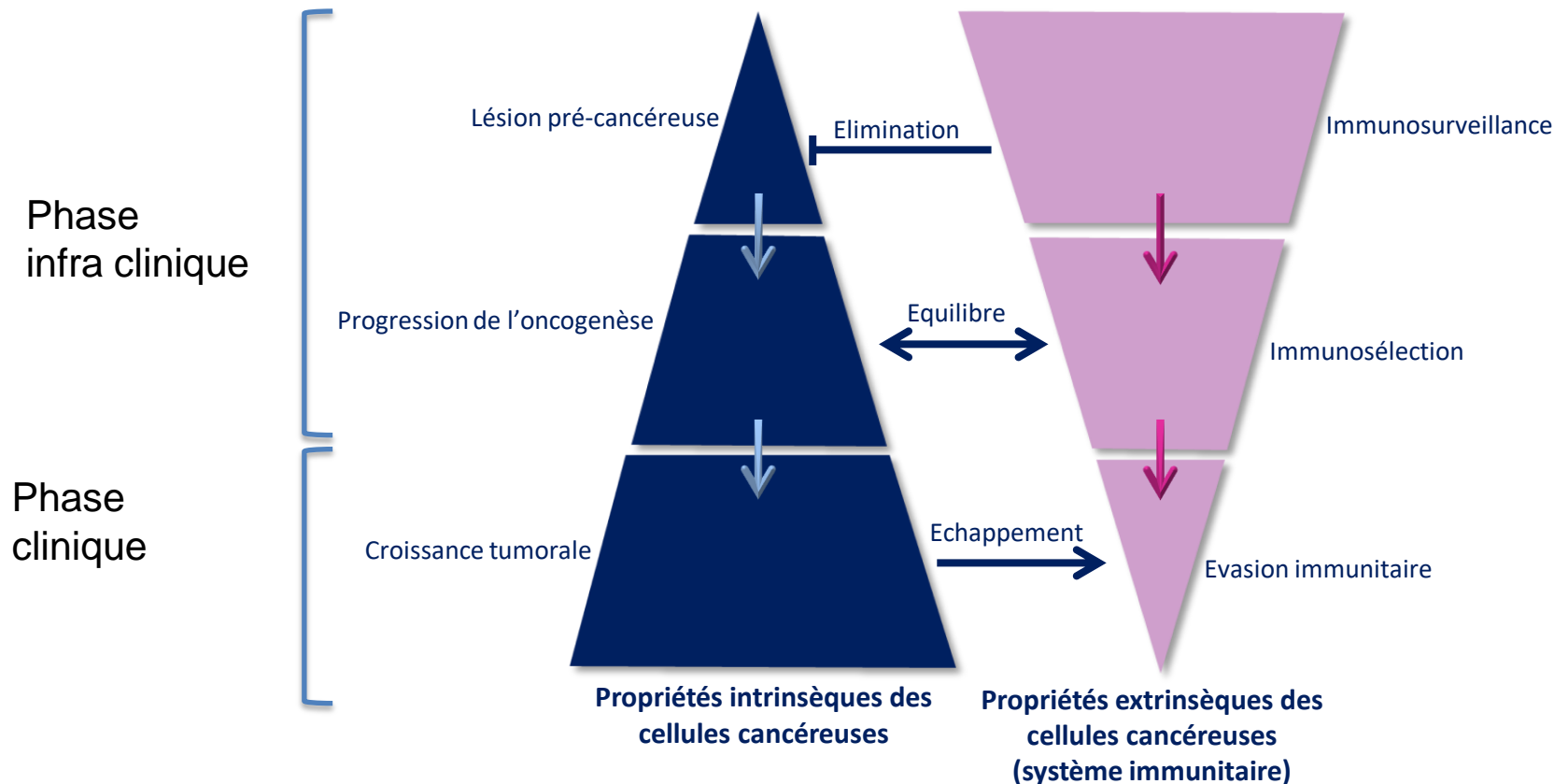
- Roche
- BMS
- MSD
- PFIZER

# Les bases

# Immunosurveillance

## Processus d'immuno-editing

Décrit par Burnet et Thomas dans les années 1950  
Trois phases les « 3E »



# Multiples mécanismes d'échappement

- **Diminution de la reconnaissance:** perte d'expression des ag tumoraux ou du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité)
- **Diminution de l'élimination** par la mise en jeu de mécanismes antiapoptotiques
- **Microenvironnement tumoral immunosuppresseur** via la sécrétion de cytokines (VEGF, TGF- $\beta$  ...) et le recrutement de cellules immunosuppressives les cellules T régulatrices (Treg) ou les MDSC

# **Arguments qui valident ce concept**

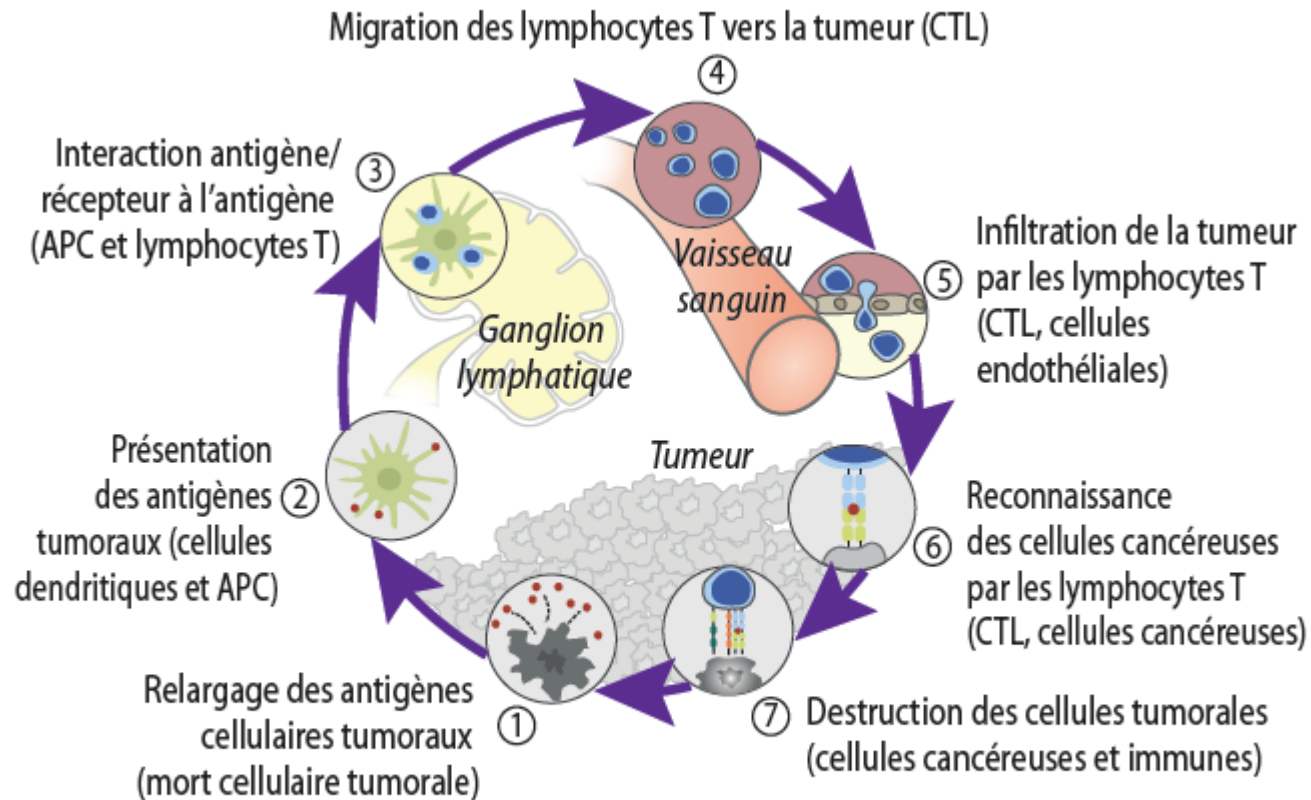
- Les patients immunodéprimés sont plus à risque de développer un cancer
- Certains patients développent spontanément une réponse immunitaire anti-tumorale robuste
- **L'infiltration intra-tumorale par les lymphocytes est un facteur pronostique**

# Réaction immunitaire médiée par les lymphocytes T

- Première étape dans les **ganglions** par les cellules présentatrices d'antigène (ou CPA)
- Deuxième étape dans le **tissu périphérique** où il exerce ses fonctions effectrices.

Cette activation se fait grâce à la reconnaissance par le récepteur du lymphocyte (TCR) de l'antigène tumoral présenté par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface de la cellule cancéreuse ou de la CPA

# Le cycle immunitaire antitumoral



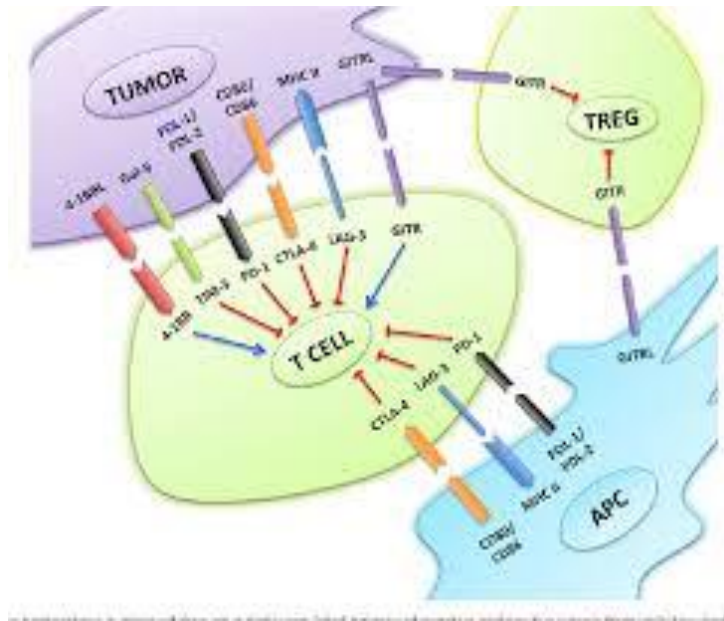
APC : Antigen-Presenting Cell (*cellule présentatrice d'antigène*) ; CTL : Cytotoxic T Lymphocytes (*lymphocytes T cytotoxiques*).



# **Les points de contrôle immunologiques (Immune Checkpoints)**

- **Ensemble de voies inhibitrices du système immunitaire**
- **Rôles physiologiques:** moduler l'amplitude et la réponse immunitaire, tolérance du soi
- **Développement d'un cancer:** les cellules tumorales détournent ces points de contrôle immunologiques pour échapper au système immunitaire

# Les points de contrôle immunitaire



William T Curry, Michael Lim Published in Neuro-oncology 2015 DOI:10.1093/neuonc/nov174

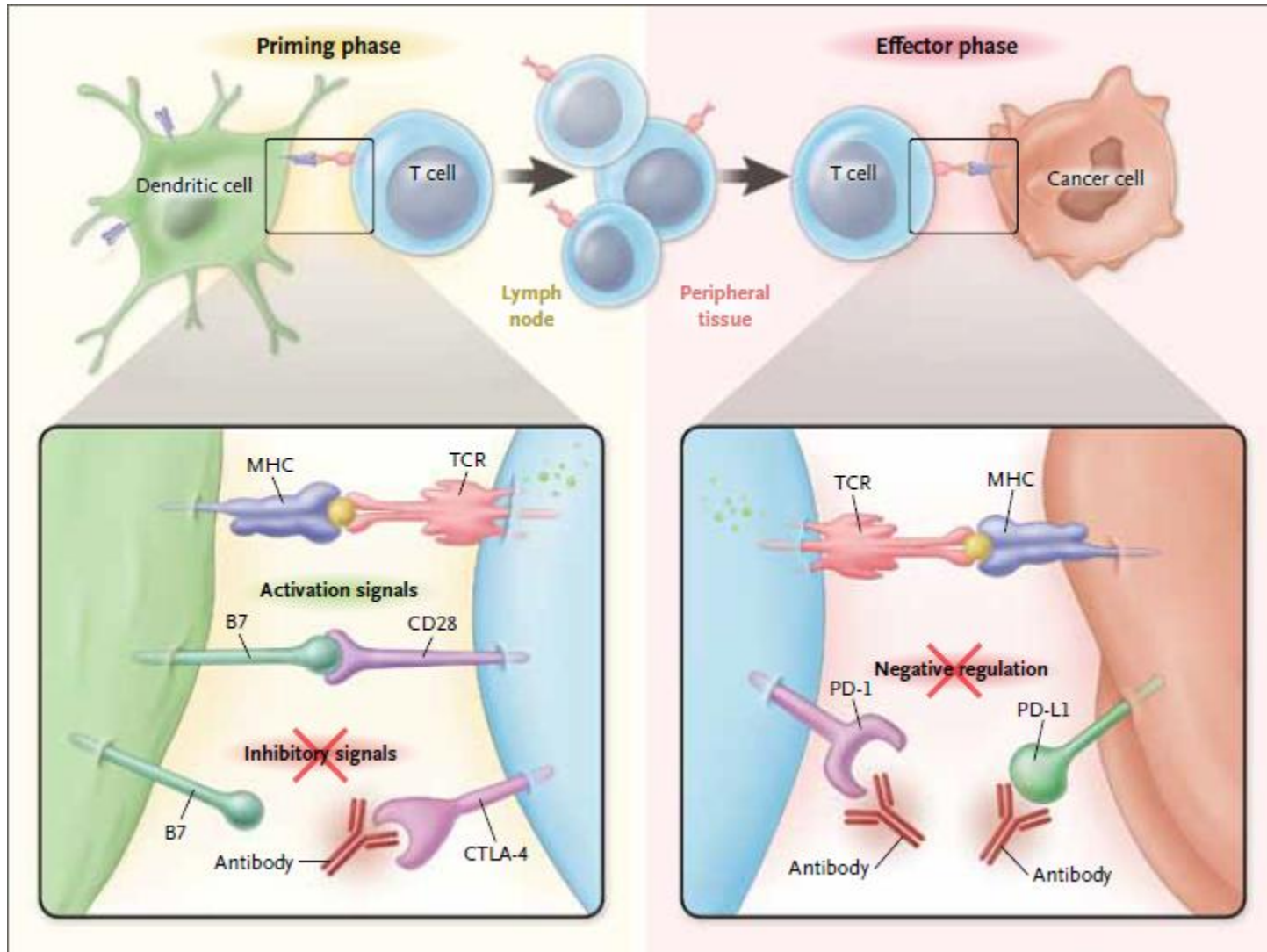
Immunothérapies contre le cancer:

Renverser les mécanismes immunosuppresseurs induits par la tumeur en ciblant les points de contrôle du système immunitaire

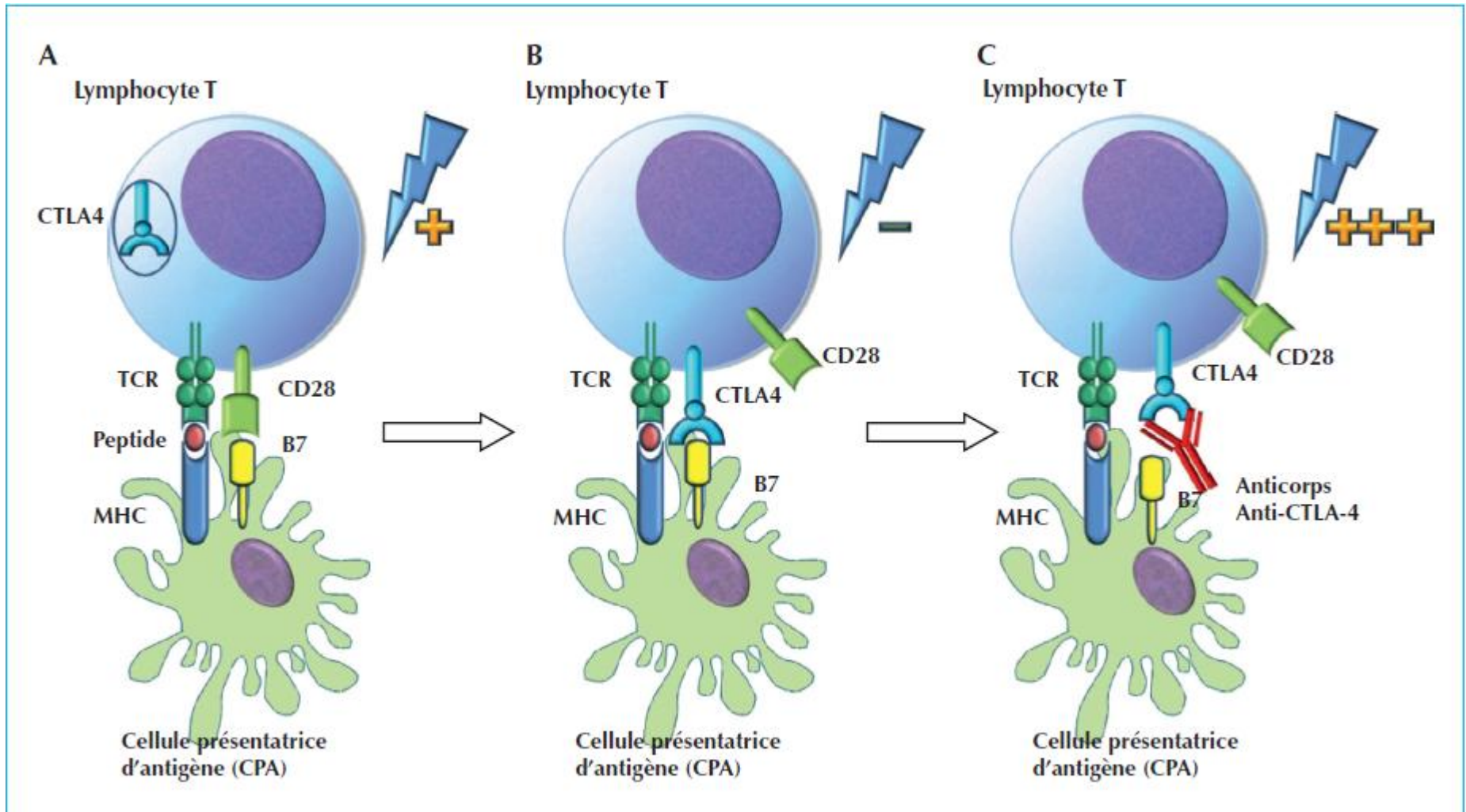
# Mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôle immunologiques

- Interaction ligand-récepteur: développement d'**anticorps** qui vont bloquer les points de contrôle immunologiques
- Ce qui permet de rétablir la réponse des **lymphocytes T**

# Blocage CTLA4 et PD1/PDL1



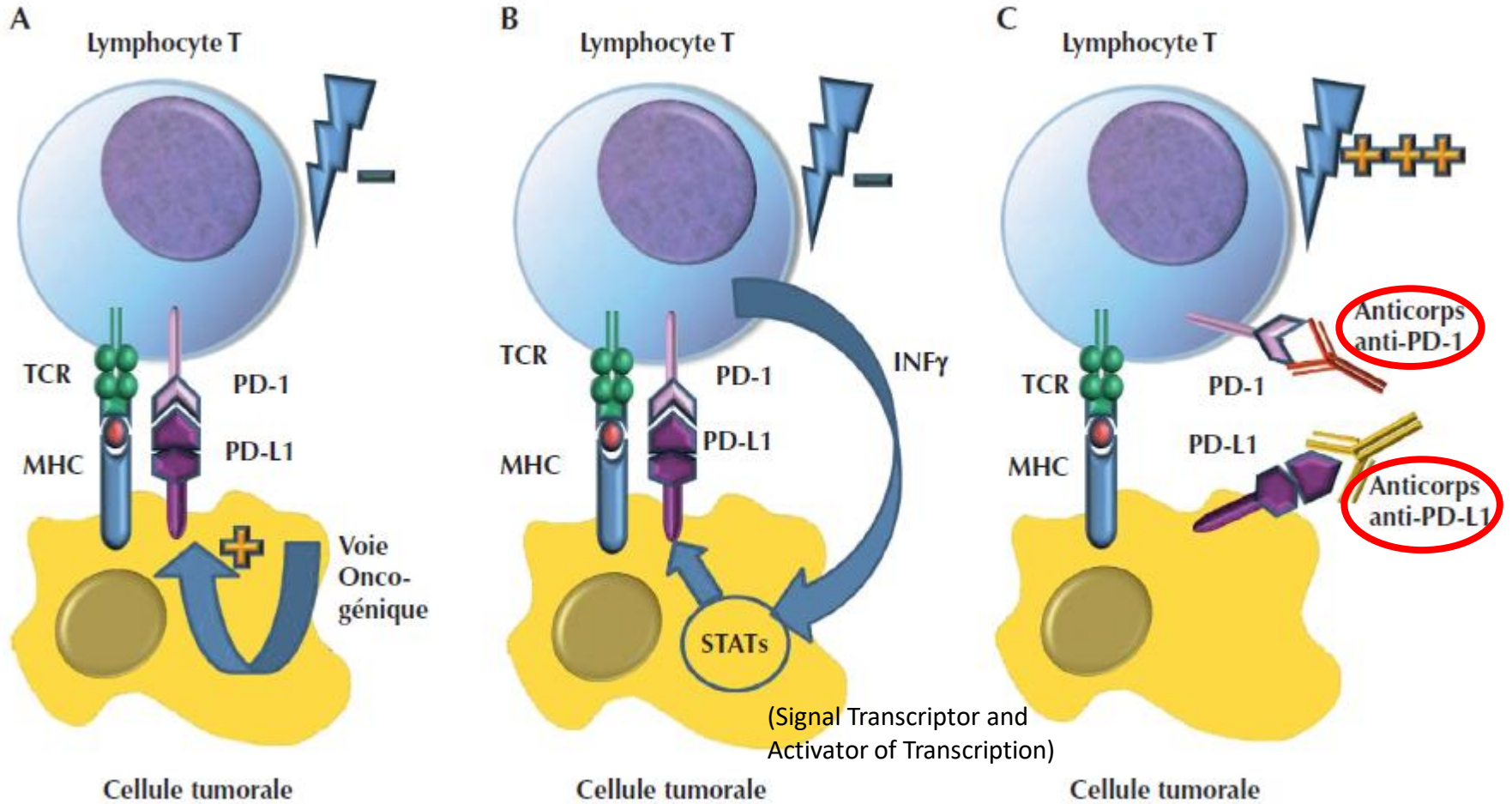
# Mécanisme d'action des anticorps anti CTLA4



# Mécanisme d'action des anticorps anti PD-1/PD-L1

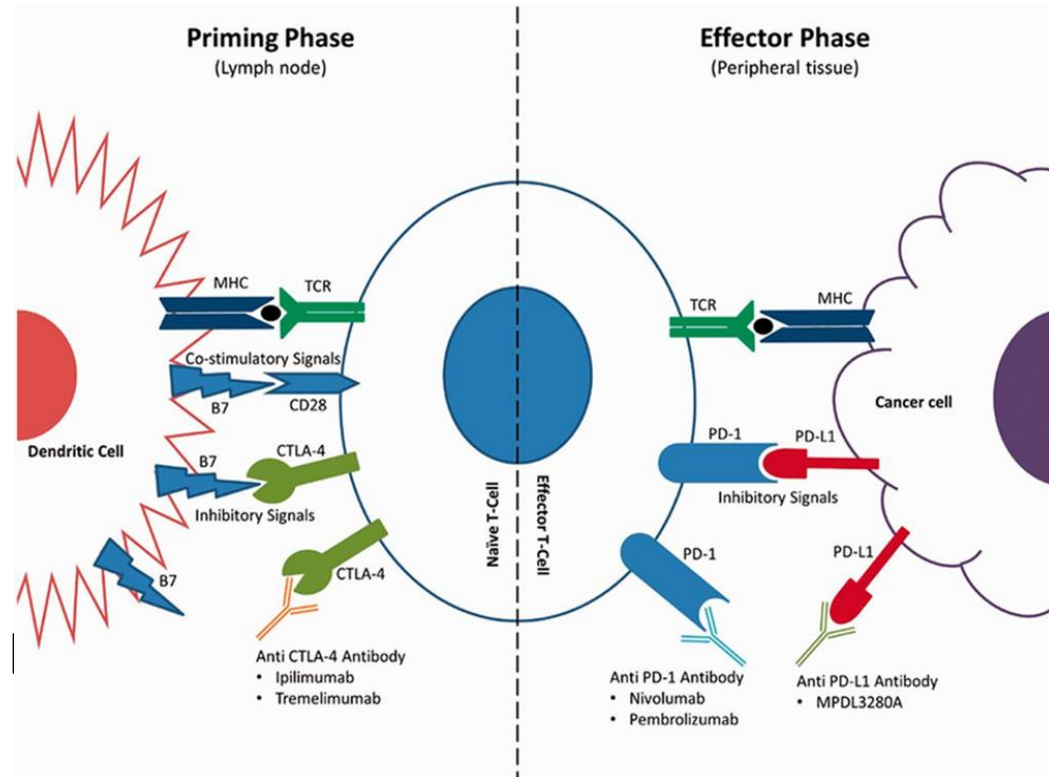
Résistance constitutive

Résistance acquise



# Molécules dans le cancer bronchique

- Ac anti CTLA-4
  - Ipilimumab (BMS)
  - Trémelumumab (Astra)
- Ac antiPD-1
  - **Nivolumab** (BMS)
  - **Pembrolizumab** (MSD)
- Ac antiPD-L1
  - **Atézolizumab** (Roche)
  - **Durvalumab** (Astra Zeneca)
  - Avelumab (Merck)



# **Monothérapie en deuxième ligne et plus pour le **CBNPC** de stade IV**

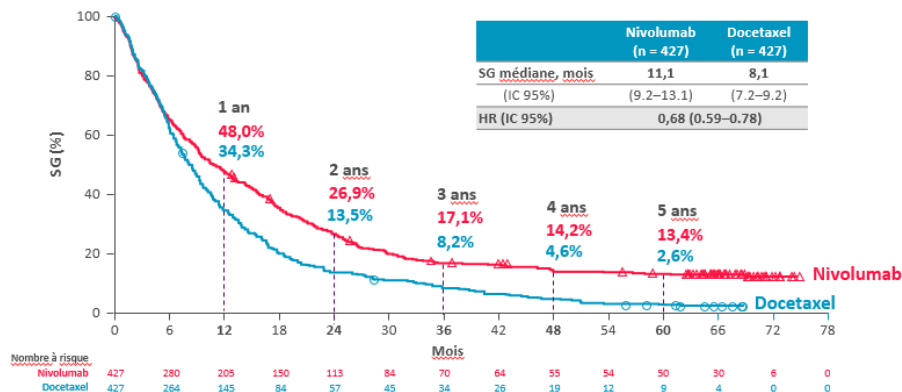
- **Nivolumab (anti PD-1)**
  - Checkmate 017
  - Checkmate 057
- **Pembrolizumab (anti PD-1)**
  - Keynote 010
- **Atezolizumab (anti-PD-L1)**
  - Oak
- **Durvalumab (anti-PD-L1)**
  - Essai ATLANTIC



# Anti PD1

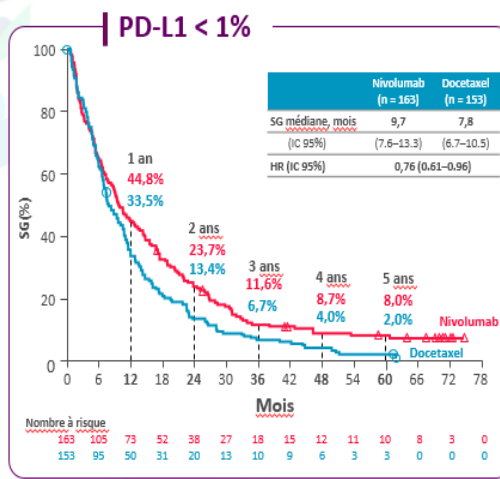
## Nivolumab

### CheckMate 017 et 057: phase 3



Gettinger S. et al- WCLC 2019- Abs 0A14 04

Sous-groupe	Nivolumab	Docetaxel	HR	HR (IC 95%)
	SGm, mo	SGm, mo		
Total (n = 854)	11.1	8.1	0.68	
Homme (n = 527)	10.4	7.4	0.65	
Femme (n = 327)	12.1	9.2	0.73	
ECOG PS				
0 (n = 243)	18.4	13.3	0.57	
≥ 1 (n = 608)	8.6	6.7	0.70	
Age années				
< 65 (n = 491)	11.5	7.8	0.66	
≥ 65 (n = 363)	10.2	8.6	0.71	
≥ 75 (n = 72)	7.2	9.2	1.19	
Endermoïde (n = 269)	9.2	6.0	0.61	
Non-épidermoïde (n = 585)	12.2	9.5	0.71	
PD-L1				
< 1% (n = 316)	9.7	7.8	0.76	
≥ 1% (n = 364)	13.4	8.5	0.61	
Non évaluable (n = 174)	9.3	7.7	0.72	



## Pembrolizumab

### Keynote 010: phase 2/3

1034 patients inclus 591 (57,2%) sont PD-L1+ 1-49%  
 Les données actualisées esmo 2018:  
 SG 11,8 vs 8,4  
 données de survie à 36 mois 23% vs 11%

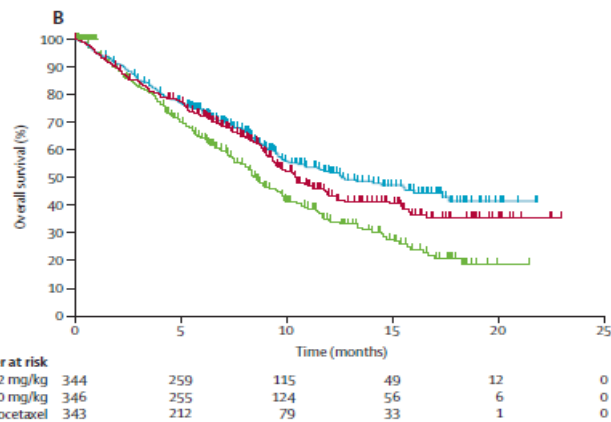


Figure 2: Kaplan-Meier analysis of overall survival  
 For patients with a PD-L1 tumour proportion score of 50% or greater. (B) For all patients.

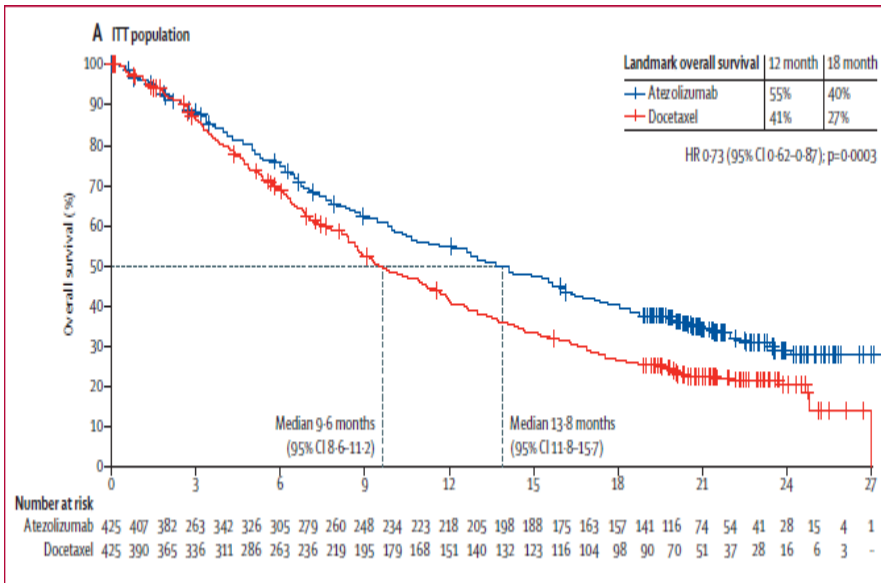
Sélection sur expression de PD-L1 IHC ≥ 1%

Herbst RS. Lancet 2016;387:1540-50

# Anti PDL-1

## Atezolizumab

### OAK: phase III



Rittmeyr A. Lancet 2016. Dec 12 online

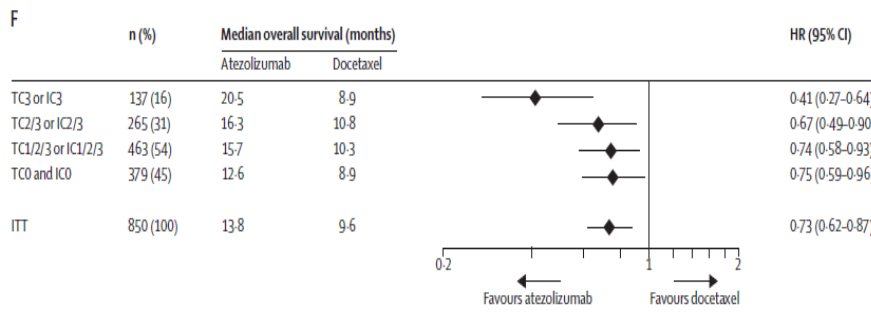


Figure 2: Overall survival in the ITT population and PD-L1 subgroups

## durvalumab

### ATLANTIC: phase II

- CBNPC de stade IIIB ou IV
  - Au moins 2 traitements antérieurs, dont 1 à base de platine
  - Biopsie tumorale ≤ 3 mois ou bloc tumoral disponible pour la recherche de PD-L1
- n = 1 980 sélectionnés

Amendement pour limiter l'inclusion aux patients avec forte expression de PD-L1\*

**Cohorte 1 (n = 111)**  
Mutation EGFR /altération ALK PD-L1 élevé (≥ 25 % cellules T)

**Cohorte 2 (n = 265)**  
EGFR/ALK sauvages PD-L1 élevé (≥ 25 % cellules T) et PD-L1 bas ou négatif

**Cohorte 3 (n = 68)**  
EGFR/ALK sauvages PD-L1 élevé (≥ 90 % cellules T)

Cohortes indépendantes ; inclusions séquentielles pour les cohortes 2 et 3

Objectif principal

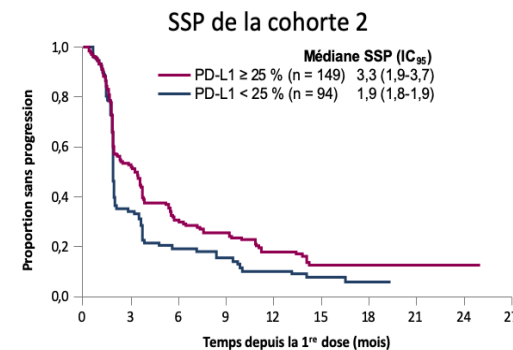
- RO

Objectifs secondaires

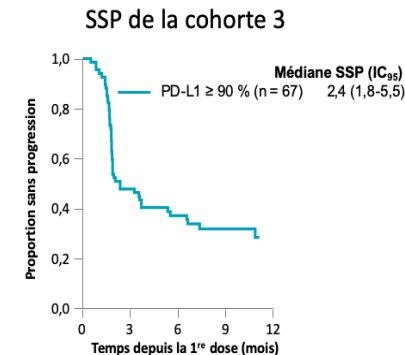
- Durée de réponse, SSP, SG, contrôle de la maladie
- Sécurité
- Pharmacocinétique
- Immunogénicité

[Garassino and al Lancet Oncol. 2018](#)

Apr;19(4):521-536.



Patients à risque (n)	78	44	35	21	8	2	2	1	0
PD-L1 ≥ 25 %	149	88	53	32	14	5	2	1	0
PD-L1 < 25 %	93	55	32	19	8	2	0	0	0



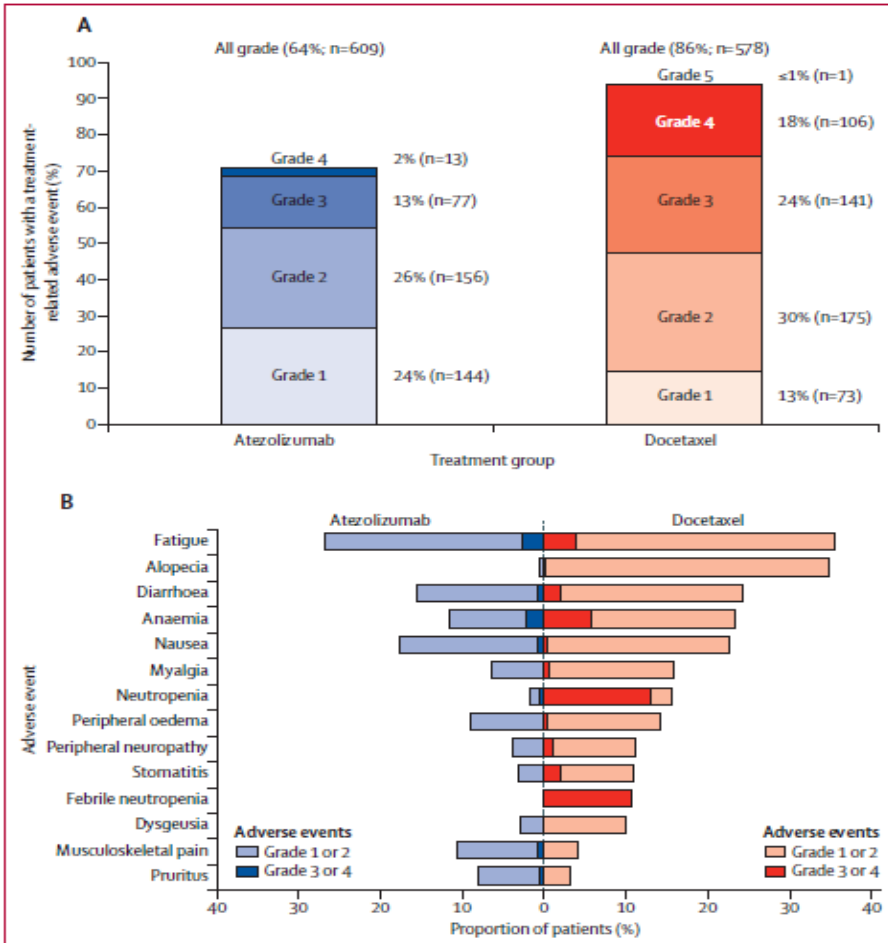
Patients à risque (n)	67	32	21	15	0
PD-L1 ≥ 90 %	67	32	21	15	0

**Durée de réponse: différence très significative**

Atezolizumab = 16.3 mois vs docetaxel = 6.2 mois

# OAK: phase III anti PDL1

## Meilleure tolérance de l'atezolizumab



	Atezolizumab (n=609)	Docetaxel (n=578)
All adverse events	573 (94%)	555 (96%)
Treatment-related adverse events	390 (64%)	496 (86%)
Grade 3 or 4 adverse events	227 (37%)	310 (54%)
Treatment-related grade 3 or 4 adverse events	90 (15%)	247 (43%)
All deaths	10 (2%)	14 (2%)
Treatment-related death	0	1 (<1%)*
Serious adverse events	194 (32%)	181 (31%)
Adverse events leading to withdrawal from treatment	46 (8%)	108 (19%)
Adverse events leading to dose modification, delay, or interruption	152 (25%)	210 (36%)

\*One death due to a respiratory tract infection.

Table 3: Summary of adverse events in the safety population

Rittmeyer A. Lancet 2016. Dec 12 online

# **Conclusion: antiPD-1 et PD-L1 en deuxième ligne**

- Gain de survie médiane de l'ordre de 3 mois avec un HR toujours significatif (0.61 à 0.73)
- **Bénéfice de survie à long terme avec un plateau qui débute à 2 ans**
- Amélioration de la durée de réponse
- **Meilleur profil de tolérance**

# **Essais de phase 3 monotherapie en première ligne CBNPC IV**

- **Pembrolizumab:** Keynote 024 et 042
- **Atezolizumab:** IMpower
- **Durvalumab:** Mystic
- **Nivolumab:** CheckMate 026

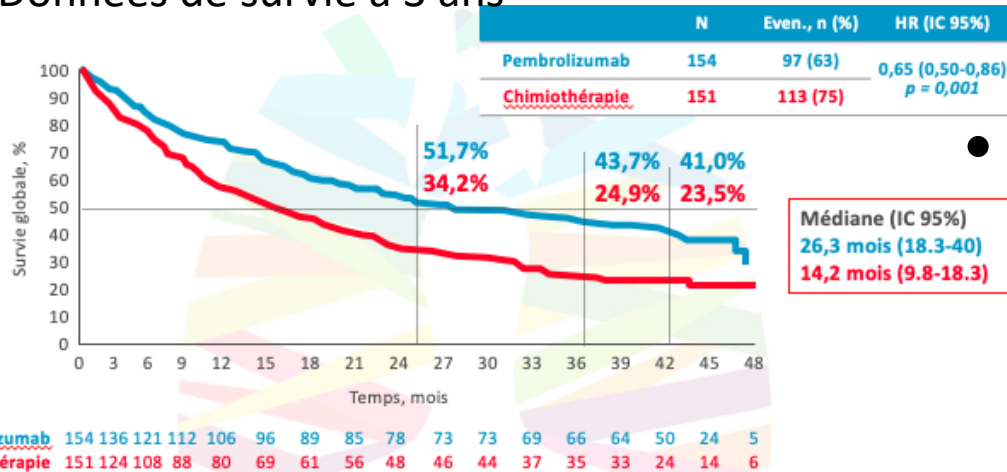
# Anti PD1

## pembrolizumab

### KEYNOTE 024

### KEYNOTE 042

Données de survie à 3 ans



- Gain limité de survie en cas de PDL1 >1%

THE LANCET MAI 2019

Reck M. *et al.* - WCLC® 2019 - Abs.# OA14.01

Table 2. Summary of Response in the Intention-to-Treat Population.\*

Variable	Pembrolizumab Group (N=154)	Chemotherapy Group (N=151)
Objective response†		
No. of patients	69	42
% (95% CI)	44.8 (36.8 to 53.0)	27.8 (20.8 to 35.7)
Time to response — mo‡		
Median	2.2	2.2
Range	1.4 to 8.2	1.8 to 12.2
Duration of response — mo‡§		
Median	NR	6.3
Range	1.9+ to 14.5+	2.1+ to 12.6+

Reck M. NEJM 2016;375(19):18233-33

# KEYNOTE 024

## Toxicité

- **Effets indésirables de tous grades**
  - 73,4% (pembrolizumab) vs 90,0% (chimiothérapie)
  
- **Effets indésirables de grade 3 à 5**
  - 26,6% (pembrolizumab) vs 53,3% (chimiothérapie)

# KEYNOTE 024

## conclusion

- Meilleure survie sans progression et survie globale
- Meilleur taux de réponse
- Durée de réponse plus longue
- Moins de toxicité

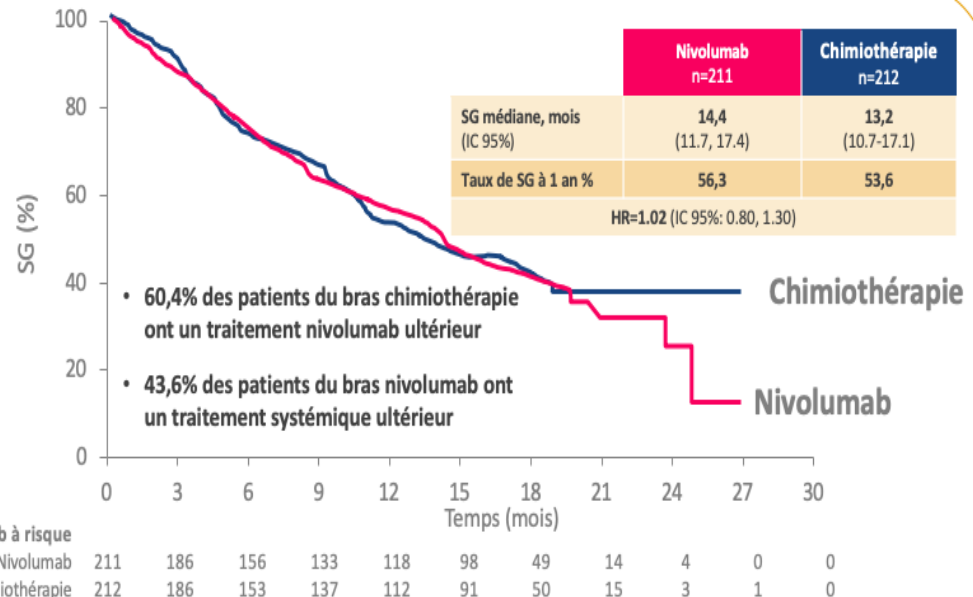
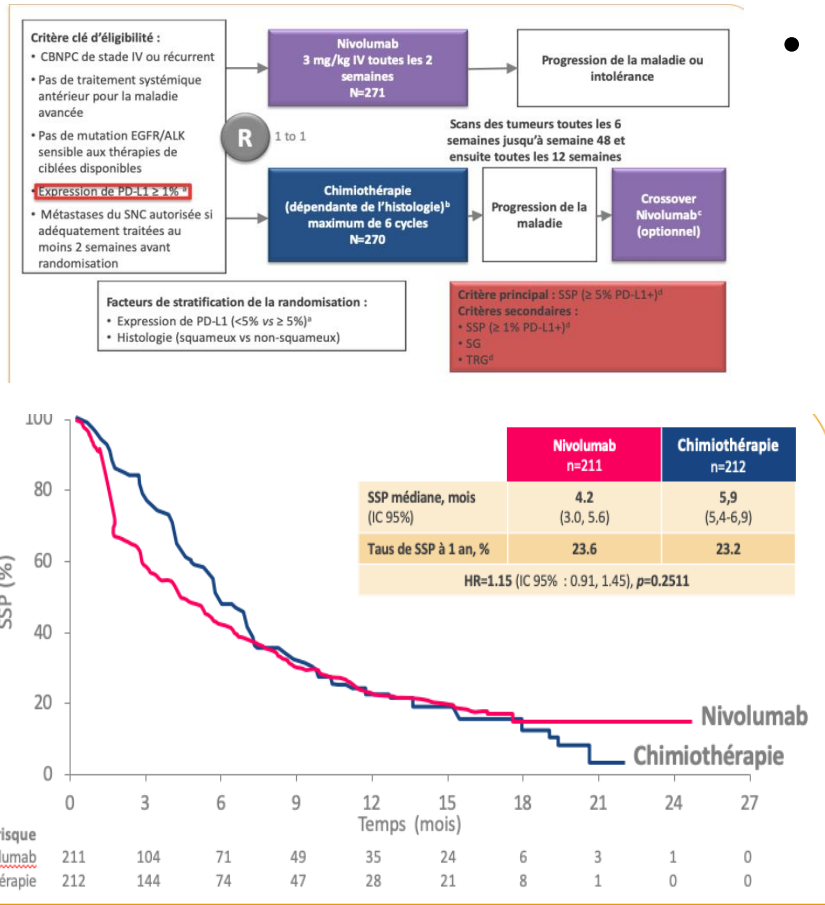


# Anti PD-1

## nivolumab

### Checkmate 026

- Etude négative pour PDL >1 et 5%
- Absence de bénéfice en terme de survie
- Pas de bénéfice non plus dans le sous groupe avec un PDL 1 >50%

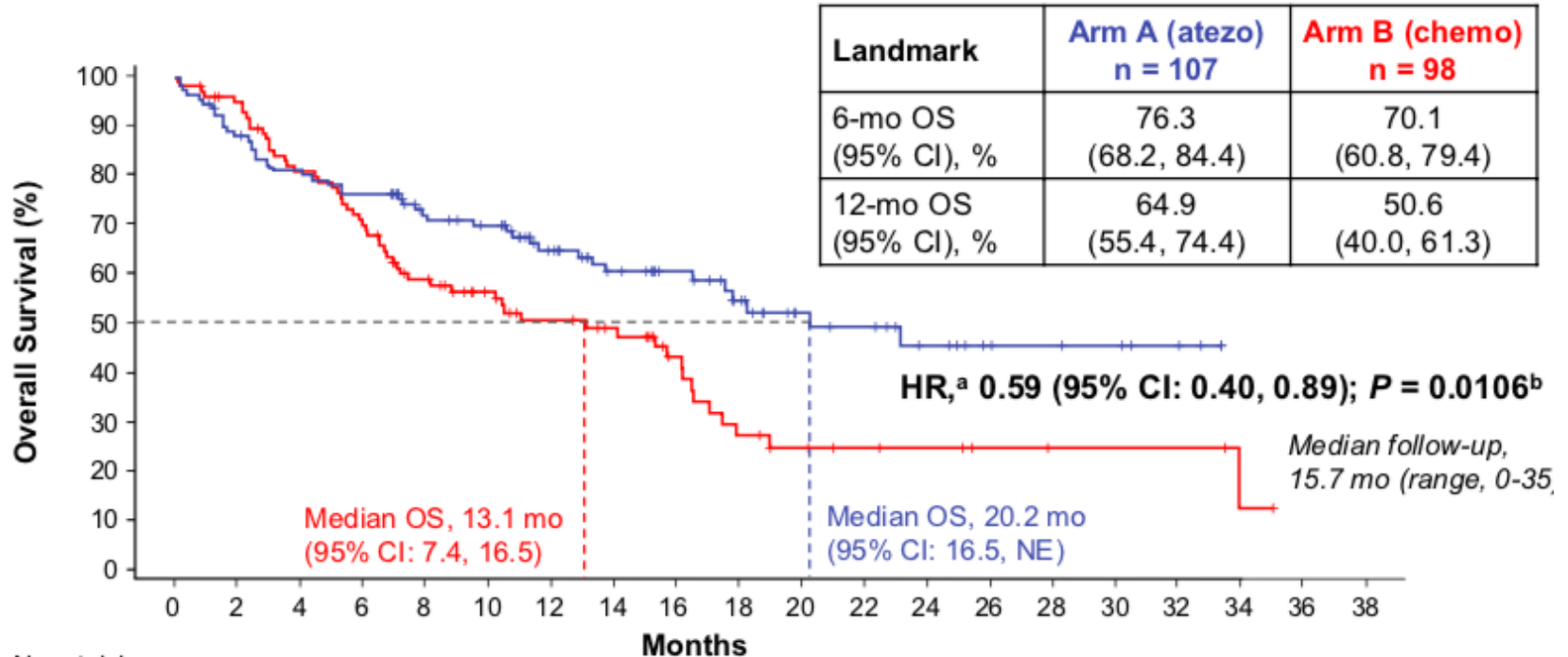


Tous les patients randomisés (PD-L1  $\geq 1\%$ ) : HR=1.17 (IC 95% : 0.95, 1.43)

# Anti PDL-1

**atezolizumab**

**IM Power 110**



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Atezolizumab	107	94	85	80	66	61	48	40	34	25	18	16	11	7	6	5	2	
Chemotherapy	98	89	75	65	50	40	33	28	19	12	9	7	6	4	3	3	3	1

NE, not estimable. <sup>a</sup> Stratified. <sup>b</sup> Stratified log-rank. Data cutoff: 10 September 2018.

Spigel et al. IMpower110 Interim OS Analysis <https://bit.ly/2lxRNHQ>

# Anti PDL-1

## MYSTIC

- Durvalumab VS chimio (sel de platine)
- Pas de bénéfice de SG significatif du Durvalumab (HR=0,76; IC: 0,564-1,019)

**Conclusion:**  
**Essais de phase 3 monotherapie en  
première ligne**

- Un anti PD 1
- Un anti PDL 1
- Chez les patients avec un PDL1 surexprimé
- Meilleure survie globale et meilleure tolérance

# **Associations: chimiothérapie + anti PD1-PDL1**

Essais de phase III randomisés

– Pour les carcinomes non épidermoïdes:  
essais randomisés de phase III:

Keynote 189

IMpower 132

IMpower 130

IMpower 150

– Pour les carcinomes épidermoïdes:

2 essais randomisés

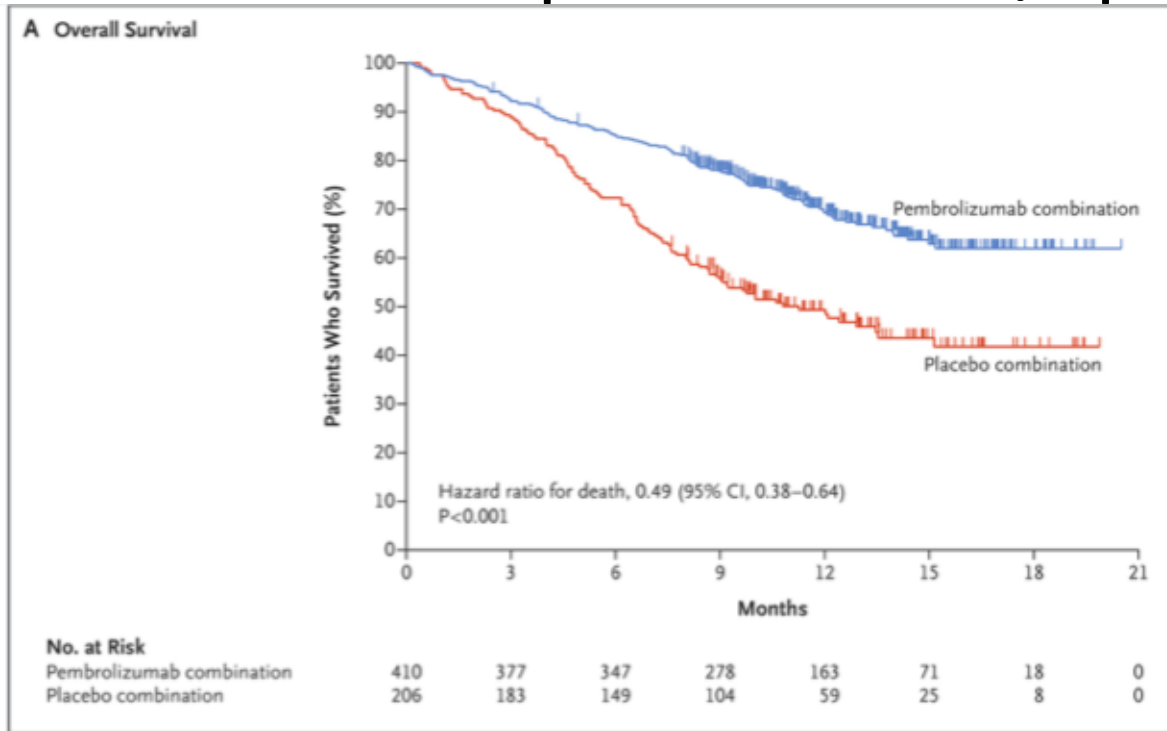
IM power 131

Keynote 407

Non épidermoïdes

# Keynote 189

- Sel de platine+pemetrexed+/-pembrolizumab  
Et maintenance pemetrexed +/- pembrolizumab



SG à 12 mois: 69% vs 49%  
(HR= 0,49, IC: 0,38-0,64)

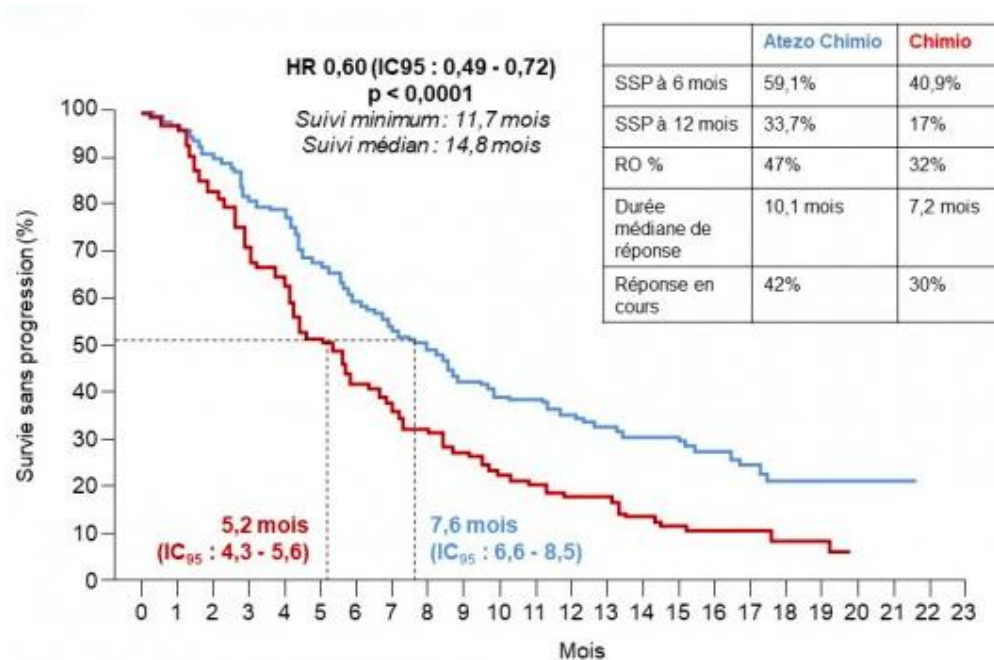
SSP 8,8vs 4,9 mois  
(HR=0,52; IC: 0,43-0,63)

# Impower 132

Phase III:

Sel de platine+pemetrexed+/- atezolizumab

Puis maintenance



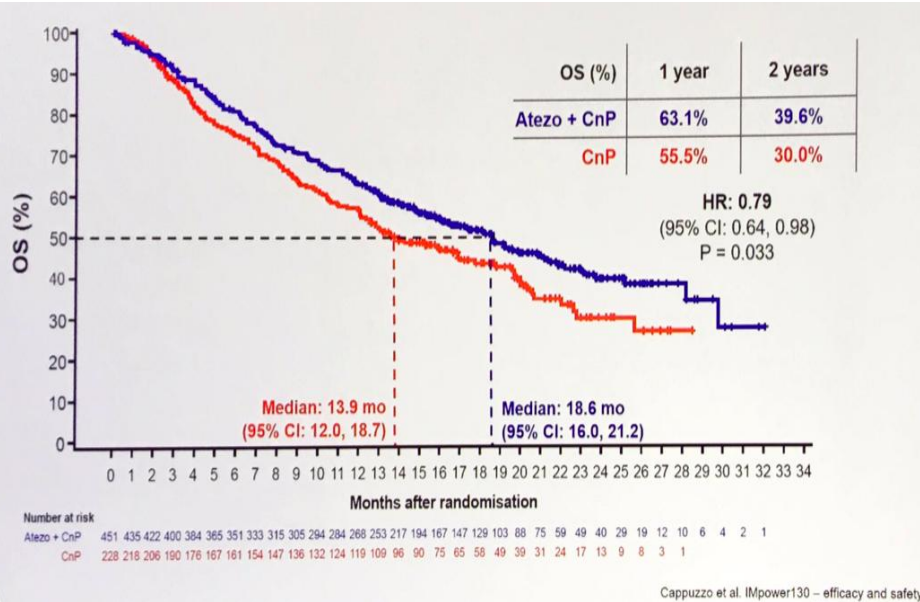
SSP: 7,6 vs 5,2mois  
(HR=0,60; IC: 0,49-0,72)

SG à 12 mois : 60% vs 55%

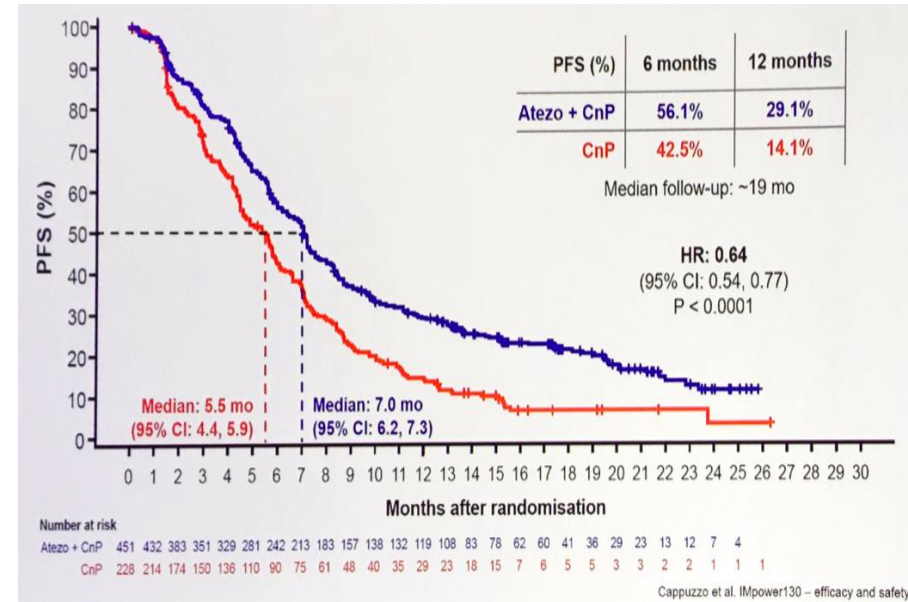


# Impower 130

- Phase III:  
carbo+nab-paclitaxel+/-atezolizumab puis  
Maintenance par pemetrexed ou atezolizumab



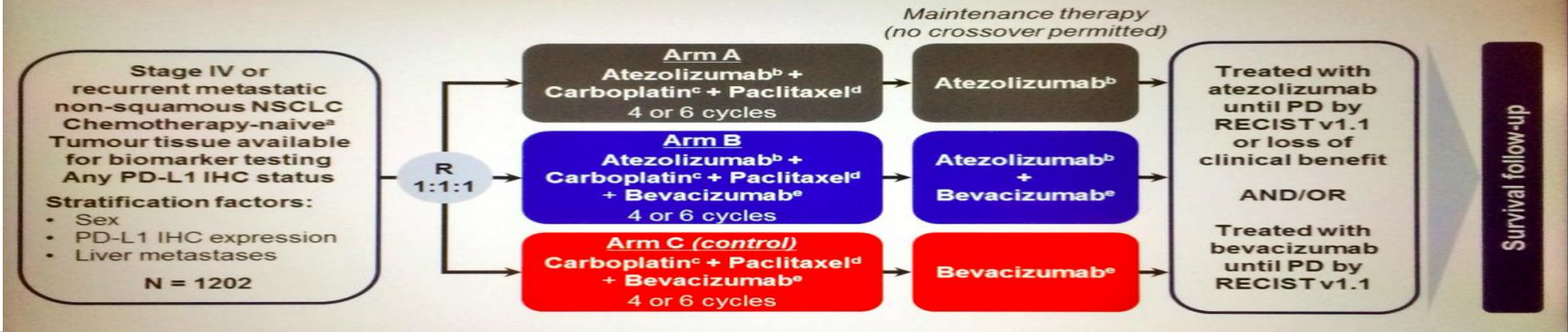
SG: 18,6 vs 13,9 mois  
(HR=0,79; IC=0,64-0,98)



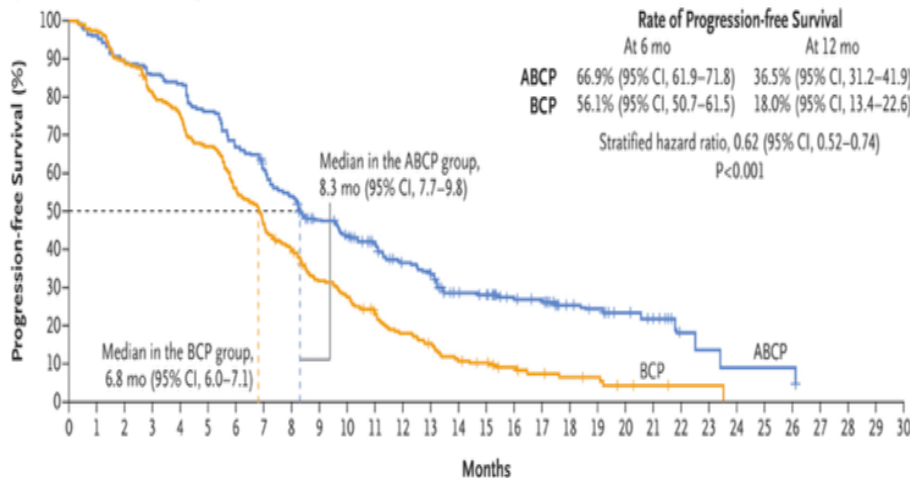
SSP: 7,0 vs 5,5 mois  
(HR=0,64; IC: 0,54-0,77)

# Impower 150

## IMpower150 study design



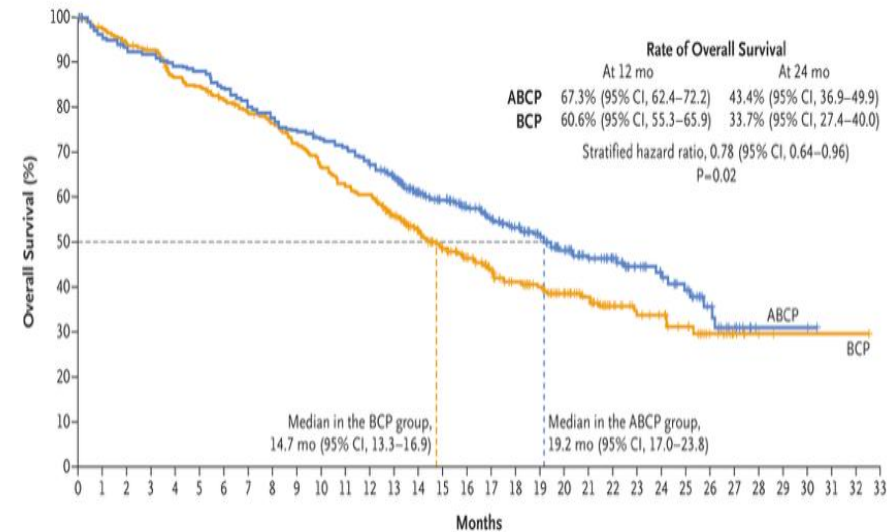
A Kaplan-Meier Estimates of Progression-free Survival



**No. at Risk**

ABCP	356	332	311	298	290	265	232	210	186	151	124	111	87	77	58	55	42	39	27	24	16	12	4	3	2	2	2	
BCP	336	321	292	261	243	215	179	147	125	91	69	55	39	32	21	18	12	9	7	6	3	2	1	1				

SSP= 8,3 vs 6,8 mois  
 HR=0,62 (0,52-0,74)

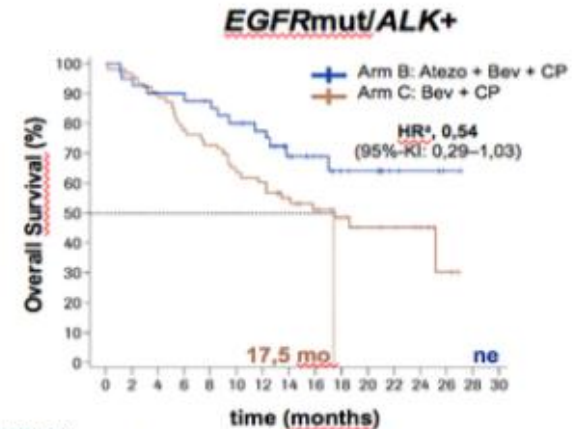
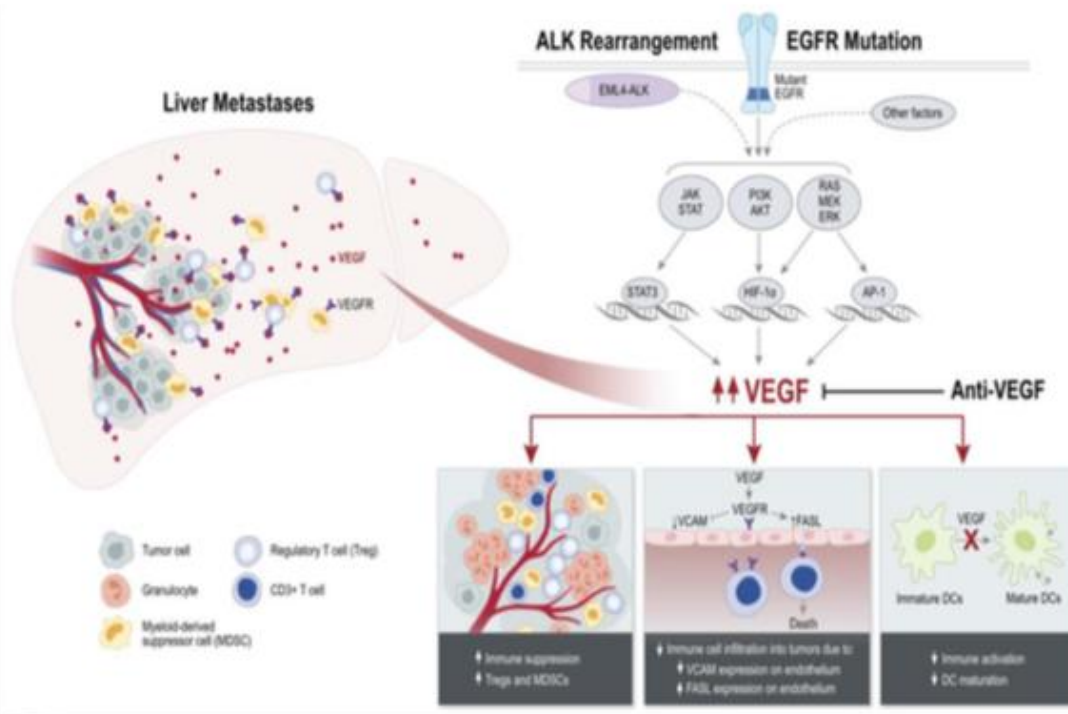


**No. at Risk**

ABCP	359	339	328	323	314	310	296	284	273	264	256	250	235	218	188	167	147	133	119	103	84	66	57	41	34	28	16	9	2	2	2	
BCP	337	326	315	308	287	280	268	255	247	233	216	203	196	174	152	129	115	101	87	77	66	56	40	32	29	22	13	6	3	1	1	1

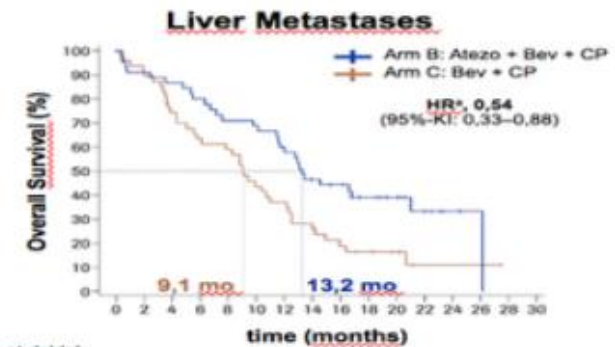
SG: 19,2 vs 14,4mois  
 HR=0,78 (0,62-0,97)

# Impower 150



Patients at risk (n)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Atezo + Bev + CP	41	39	37	37	35	32	30	20	15	11	9	5	4	2		
Bev + CP	63	61	57	49	46	39	37	28	24	17	12	11	7	2		

LUNGENCLIP GROSSHAN

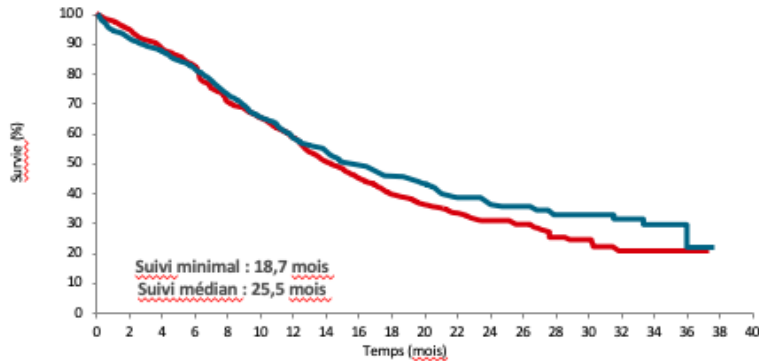


Patients at risk (n)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Atezo + Bev + CP	47	41	39	36	32	31	26	20	18	13	10	5	3	1		
Bev + CP	47	42	34	29	27	20	17	13	8	6	4	1	1			

épidermoïdes

# IMpower131

- CARBOPLATINE+ NAB-PACLITAXEL+/- ATEZOLIZUMAB DANS LES CBNPC AVANCÉS



SG médiane 14,2 mois bras B vs 13,5 mois bras C  
HR=0,88 p=0,1581

Bras B 343 309 292 271 242 210 187 167 153 141 108 86 68 57 39 29 20 8 2 0 0  
Bras C 340 316 293 266 229 209 184 157 138 116 85 67 49 36 22 16 11 6 2 0 0

Bras A:

Atezolizumab+Carboplatine+paclitaxel  
4 ou 6 cycles

Atezolizumab

Bras B:

Atezolizumab+Carboplatine+Nab-Paclitaxel  
4 ou 6 cycles

Atezolizumab

Bras C:

Carboplatine+Nab-paclitaxel  
4 ou 6 cycles

Soins de support

**CBNPC épidermoïde de stade avancé**

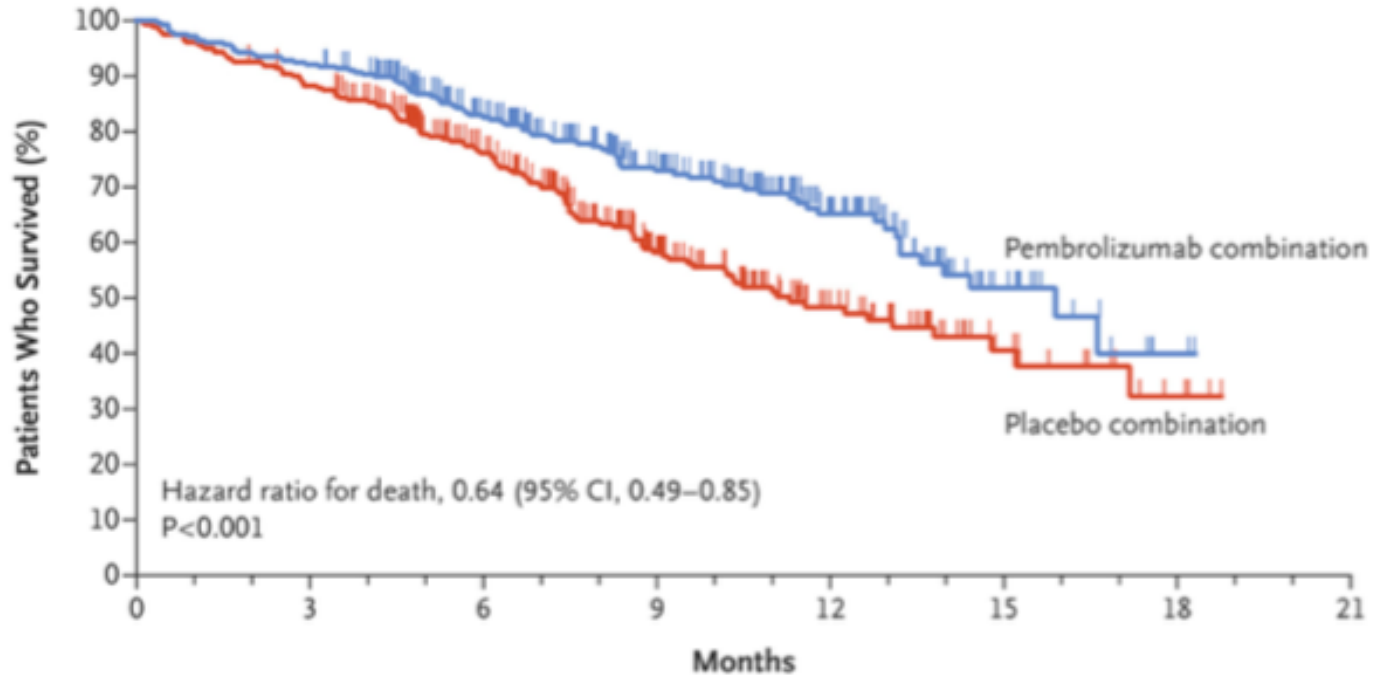
- Naïf de chimiothérapie
- PS 0 ou 1
- Tous statut PD-L1

**Facteurs de stratification :**

- Genre
- Expression de PD-L1 (IHC)
- Métastase hépatique

# Keynote 407

## A Overall Survival



### No. at Risk

Pembrolizumab combination	278	256	188	124	62	17	2	0
Placebo combination	281	246	175	93	45	16	4	0

SG: 15,9 vs 11,3 mois (HR= 0,64; IC: 0,49-0,85)

Carbo + taxol ou nab paclitaxel +/- pembrolizumab

NEJM Novembre 2018

# **Conclusion: associations chimiothérapie + anti PD1-PDL1**

- Non épidermoïdes:
  - Pembrolizumab +chimio
  - bevacizumab+ atezolizumab+chimio
  - atezolizumab+chimio
  
- Épidermoïdes:
  - pembrolizumab+chimio

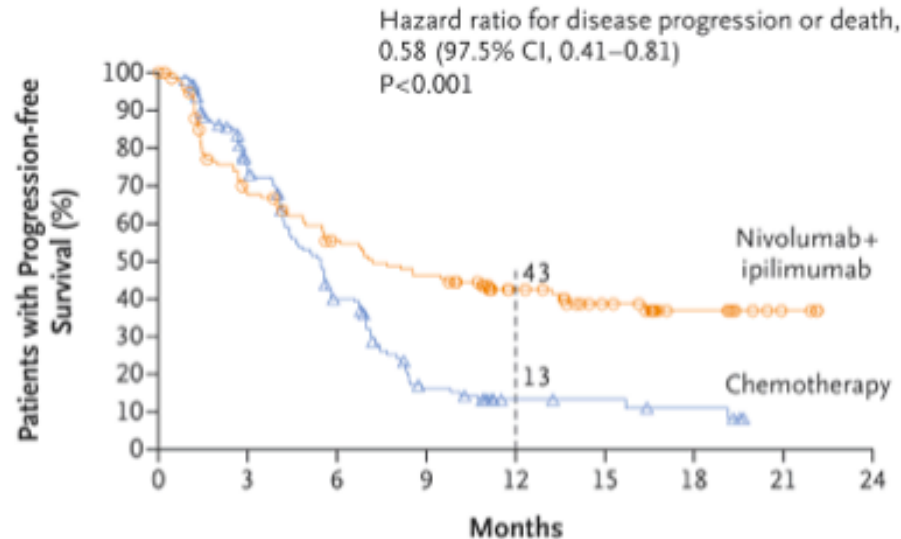
# **Combinaisons d'immunothérapies**



# Check Mate 227

- Nivolumab + Ipililumab:  
Charge mutationnelle > 10 mutations/database

A Progression-free Survival



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Nivolumab + ipilimumab	139	85	66	55	36	24	11	3	0
Chemotherapy	160	103	51	17	7	6	4	0	0

SSP= 7,2 vs 5,4 mois  
HR=0,58; IC: 0,41-0,81

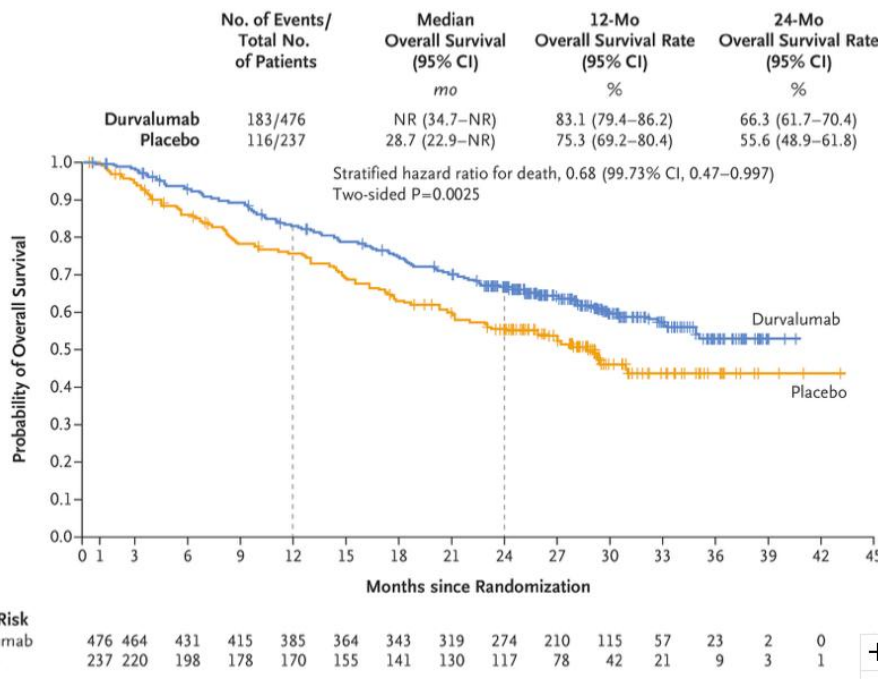
# MYSTIC

- Durvalumab+Trémélilumab vs chimiothérapie
- Avantage de survie qu'en cas d'expression de PDL>25%
- Résultats indépendants du TMB

# Immunothérapie dans les stades localement avancés

- Essais PACIFIC:

Durvalumab j1=J14 pendant 1 an en adjuvant après radio chimio concomitante.



SG à 2 ans: 66,3% vs 55,6%

SSP: 17,2 mois vs 28,7 mois  
HR=0,53; IC: 0,41-0,63)

# **Carcinome à petites cellules**

Impower 133

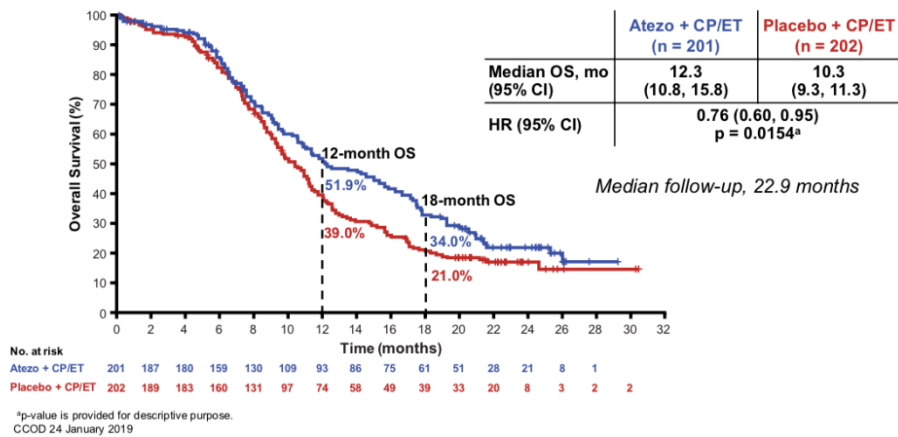
CASPIAN

# CPC

## Impower133

## CASPIAN

### Updated OS in ITT



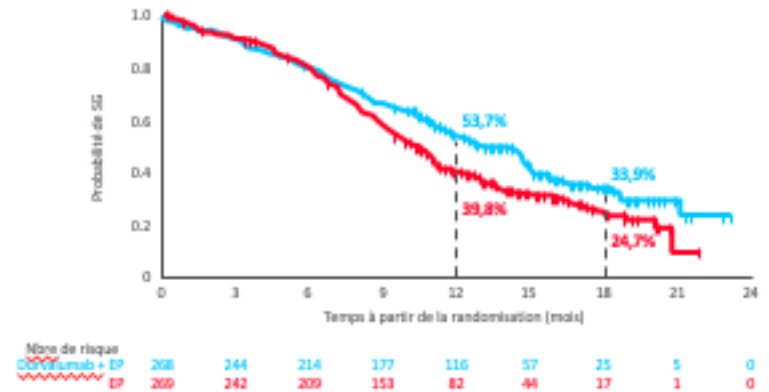
Esmo 2019

• CBPC stade IV:

-4 cycles de carboplatine+VP16 +/- atezolizumab puis maintenance par atezolizumab ou placebo

NEJM Décembre 2018

	Durvalumab + EP (n = 268)	EP (n = 269)
Evs, n (%)	155 (57,8)	181 (67,3)
SGm, mois (95% CI)	13,0 (11,5-14,8)	10,3 (9,3-11,2)
HR (95% CI)	0,73 (0,591-0,909)	
p	0,0047	



Paz Ares et al. - WCLC® 2019 - Abs.# PL02.11

Le cancer.fr

- Phase III:
- Durvalumab+EP dans les CBPC

# Les études en cours

- Néoadjuvant:

- LCMC3: atezolizumab phase II

- NEOSTAR: nivolumab+ipilimumab phase II

- IFCT 1601: durvalumab

Phases III en cours

- Adjuvant

- BR31: durvalumab

## **Immunothérapie chez les patients mutés**

- Absence de bénéfice de SG chez les EGFR mutés par rapport à la chimio (méta-analyse)

JAMA oncol 2018

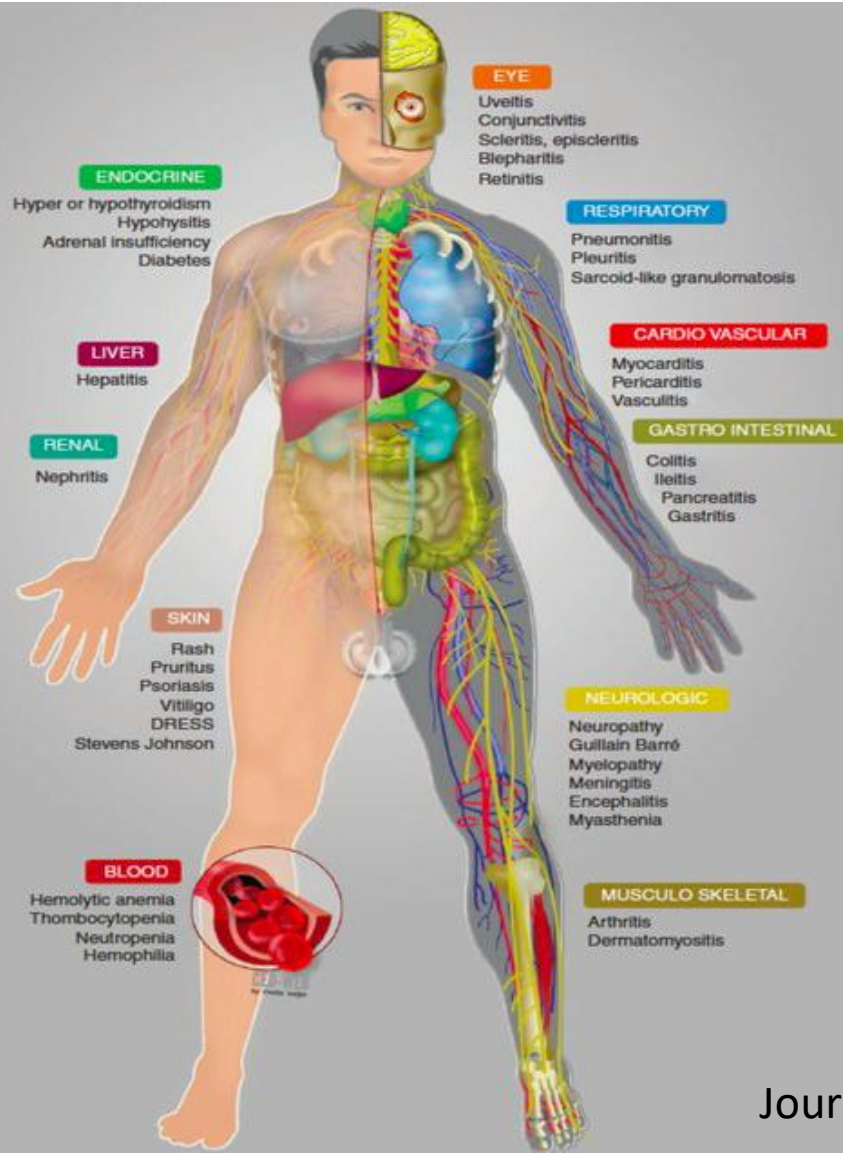
- Impower 150 : gain SSP EGFR et Alk+
- En association aux TKI?
- + pour les BRAF mutés

# Utilisation en routine

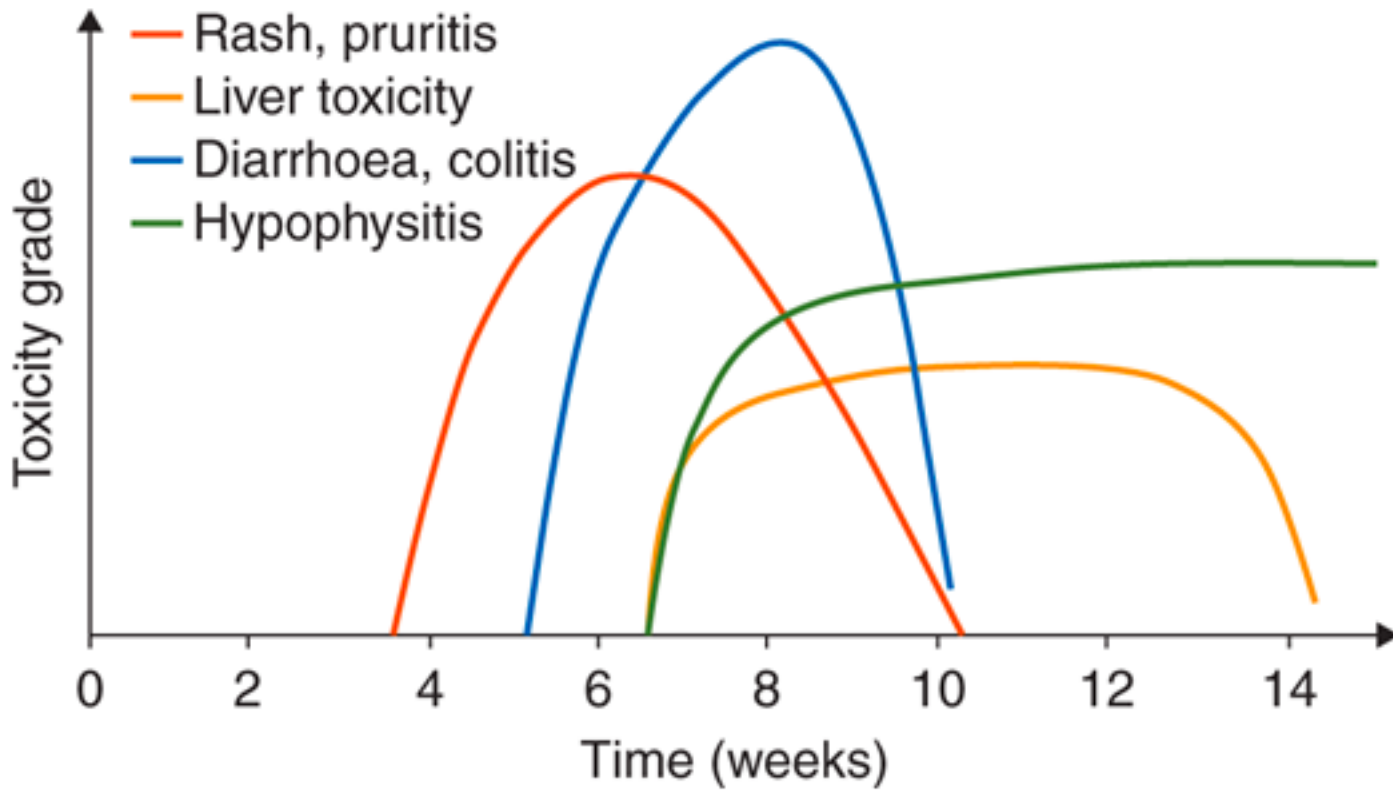
CBNPC IV  Non mutés	<p>-1<sup>er</sup> ligne:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• PDL1 &gt; 50%: pembrolizumab</li><li>• Tous PDL 1: pembrolizumab+ chimio</li></ul> <hr/> <p>-2<sup>ème</sup> ligne:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tous PDL1: Nivolumab ou atezolizumab</li><li>• PDL 1 &gt; 1%: pembrolizumab</li></ul>
CBNPC III	PD L1 > 1%: durvalumab adjuvant
CBPC IV	Atezolizumab + chimio



# Toxicités



# Toxicités



# Toxicités

## CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

An ESMO Product

## Management of toxicities from immunotherapy

ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

J. Haanen, F. Carbonnel, C. Robert, K. Kerr, S. Peters, J. Larkin and K. Jordan,  
on behalf of the ESMO Guidelines Committee



\*For details of author affiliations, correspondence and versions, please see the full version at [esmo.org/Guidelines/Supportive-and-Palliative-Care](https://esmo.org/Guidelines/Supportive-and-Palliative-Care)

## **CONCLUSION**

- Révolution du traitement du cancer
- Modification future des stratégies de 1er ligne
- Combinaison (progression précoces)
- Problème du coût de ces médicaments
- Marqueurs prédictifs négatifs à définir ex: STK11 et KEAP1
- Combinaison de marqueurs
- TMB pas pour combinaison avec chimio