



L'immunothérapie dans le cancer bronchique : Les checkpoints inhibiteurs

Bertrand Mennequier

Pole pathologie Thoracique CHU Strasbourg

Novembre 2015



Liens d'intérêts

- Consultant : BMS
- Advisory Board : BMS, MSD
- Communications rémunérées : ROCHE, AZ
- Investigateur : BMS, MSD, ROCHE, AZ

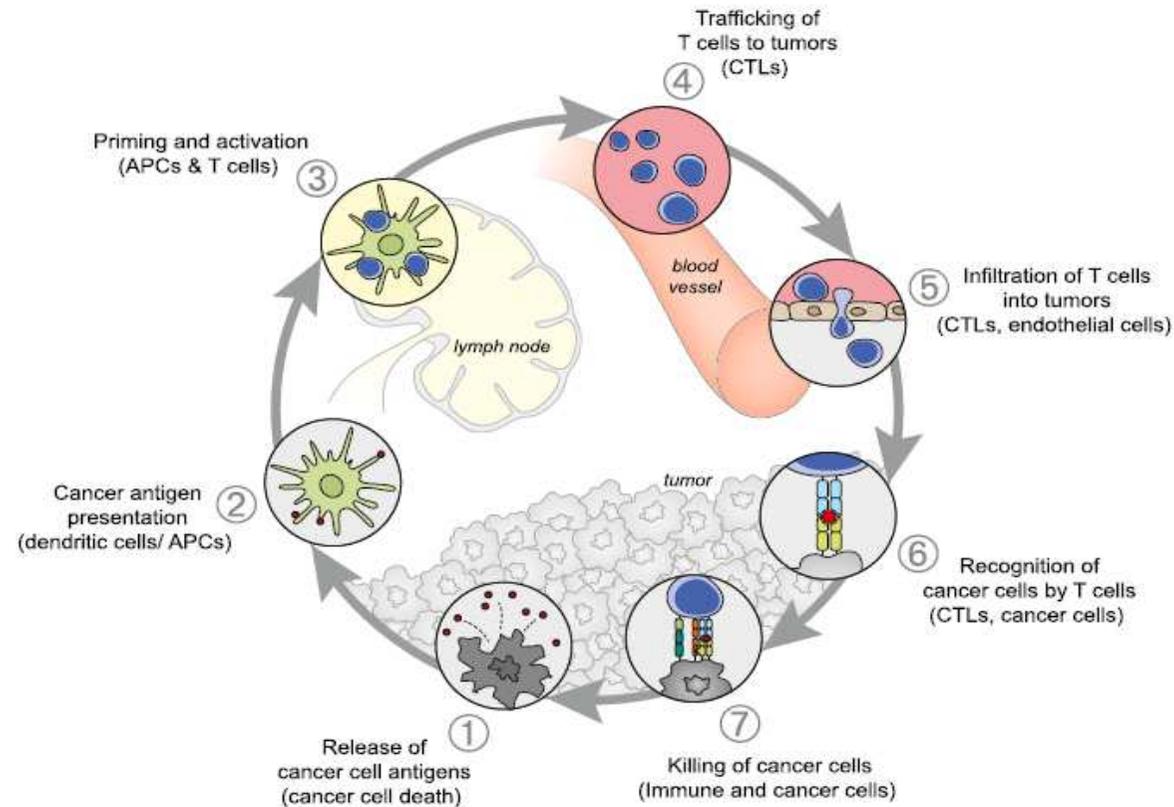


Les bases de l'immunothérapie dans le cancer

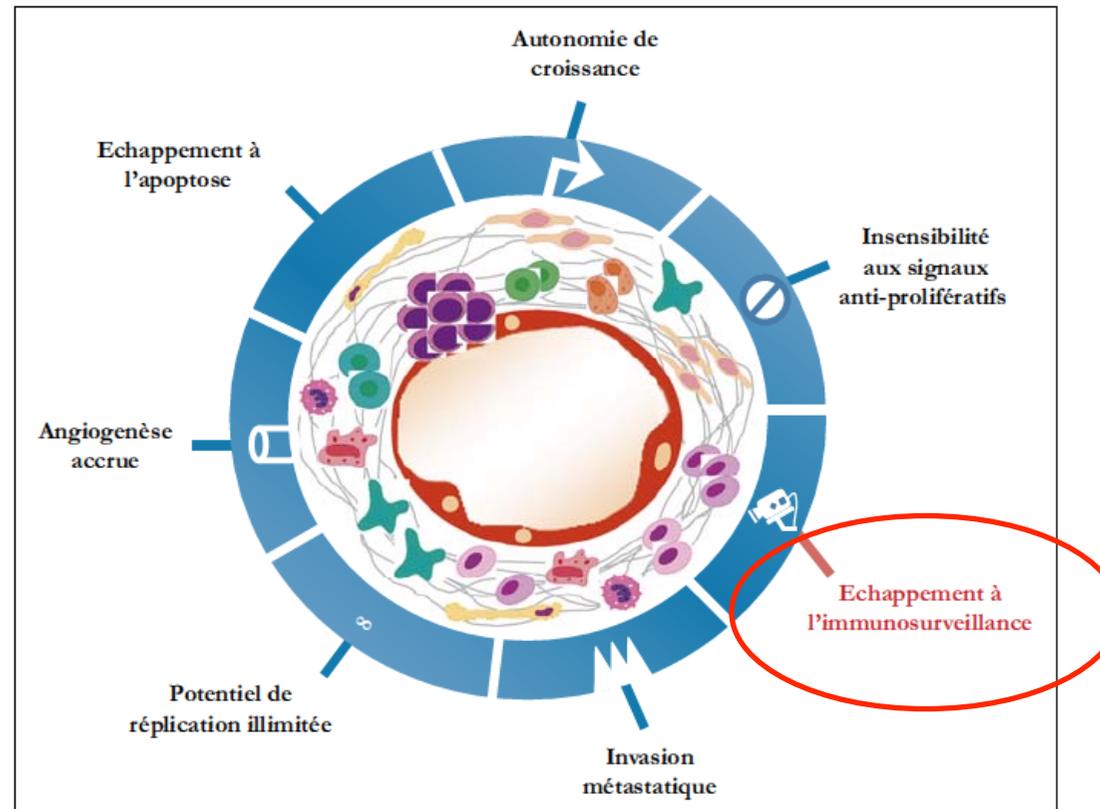
- Une idée ancienne : travaux de Paul Ehrlich dès 1909 :
- 1950' : concept de surveillance des cellules tumorales par le système immunitaire.
 - Immunité innée : cellules dendritiques (CD), natural killer (NK), NKT, macrophages
 - Immunité adaptative : lymphocytes T (LT) CD8+ et CD4+



Mécanisme de l'immunité en oncologie



Caractéristiques fondamentales des cellules tumorales

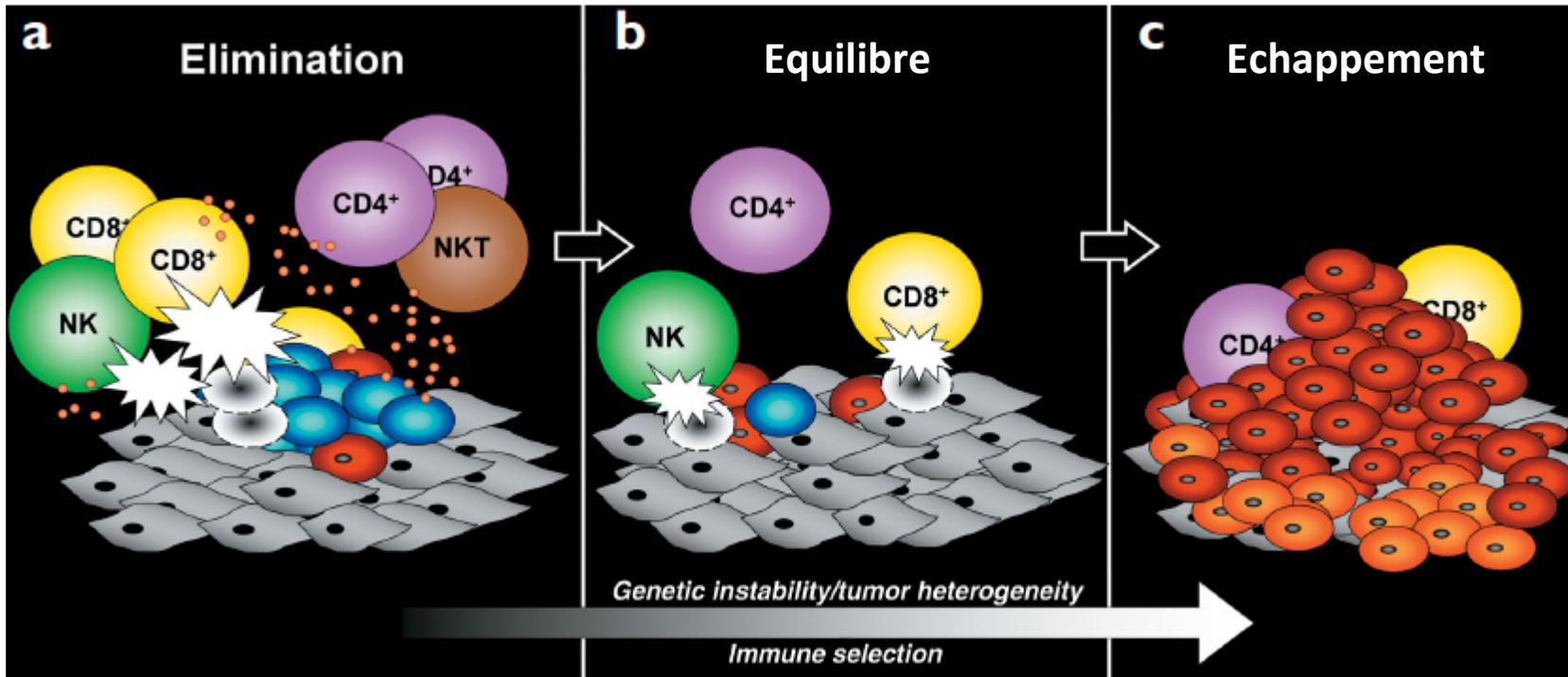


Les bases de l'immunothérapie dans le cancer

- Une idée ancienne : travaux de Paul Ehrlich dès 1909 :
- 1950' : concept de surveillance des cellules tumorales par le système immunitaire.
 - Immunité innée : cellules dendritiques (CD), natural killer (NK), NKT, macrophages
 - Immunité adaptative : lymphocytes T (LT) CD8+ et CD4+
- Concept d'Immunoediting :
 - Élimination : immunosurveillance
 - Equilibre : tolérance
 - Echappement : croissance et dissémination tumorale



Immunoediting



 Cellules tumorales immatures

 Cellules tumorales

 Cellules normales



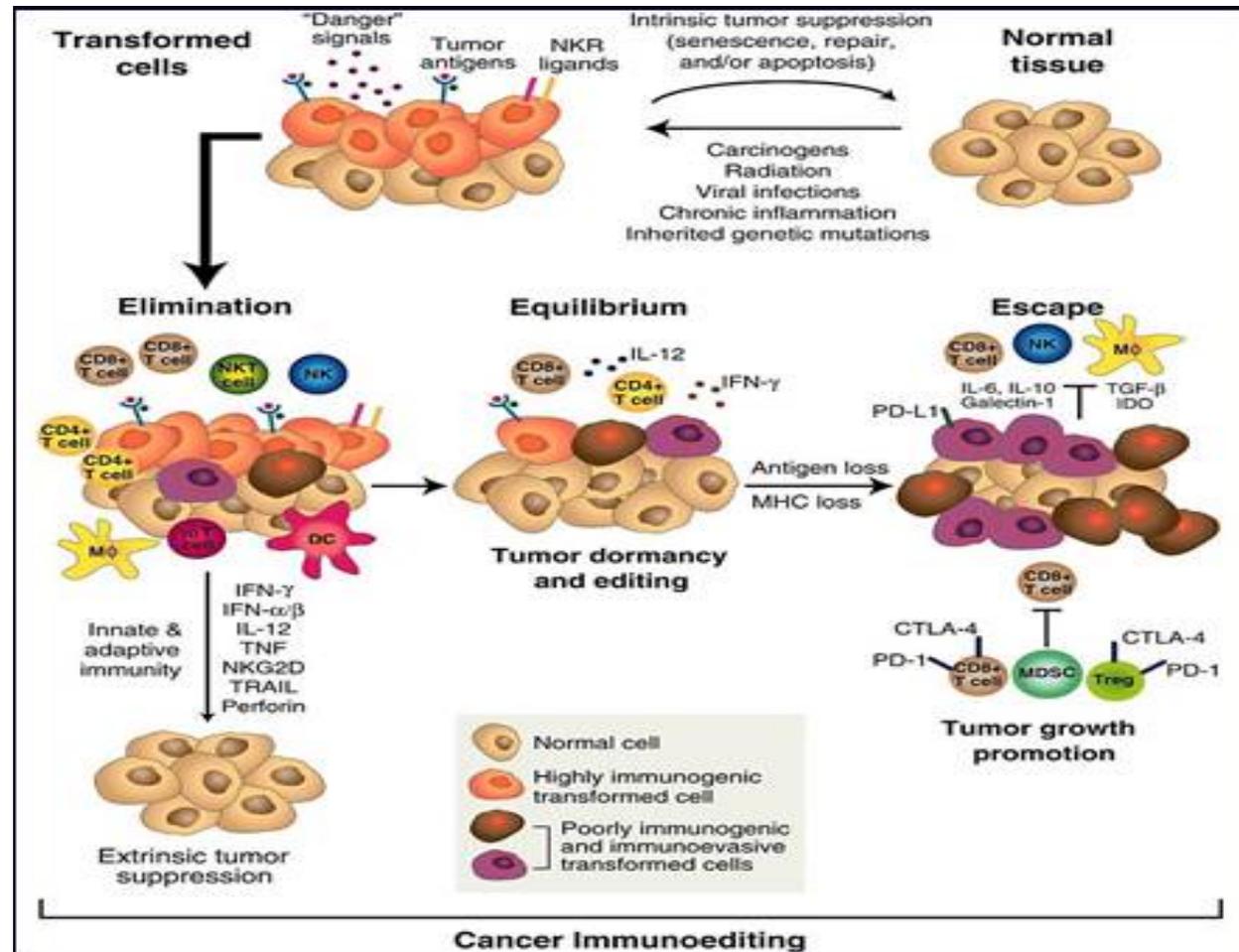
D'après Dunn, Cancer Immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape

Phase d'échappement

- o Les mécanismes utilisés sont nombreux et souvent similaires à ce qui est observé avec les micro-organismes pathogènes :
 - ✓ Quiescence : minimiser l'expression d'antigène
 - ✓ Séquestration : occuper des niches (où le système immunitaire ne va pas).
 - ✓ Perturber la présentation antigénique.
 - ✓ Favoriser les variations antigéniques.
 - ✓ Recruter et stimuler les cellules immuno-modulatrices (T-Reg)
 - ✓ Utiliser des inhibiteurs de check-points



Mécanismes participant à l'échappement



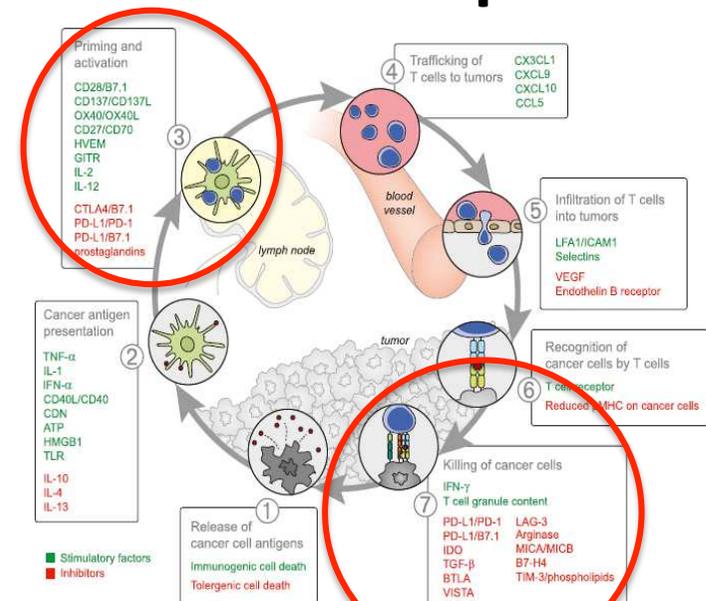
Concept et principes d'immunothérapie

- Activer le système immunitaire pour éradiquer la tumeur sans affecter les cellules normales
- Générer, maintenir et amplifier le potentiel lytique des effecteurs de la réponse immunitaire
- Deux axes :
 - I. passive : immunomodulateurs (anticorps monoclonaux spécifiques) et immunostimulateurs
 - I. active : vaccins



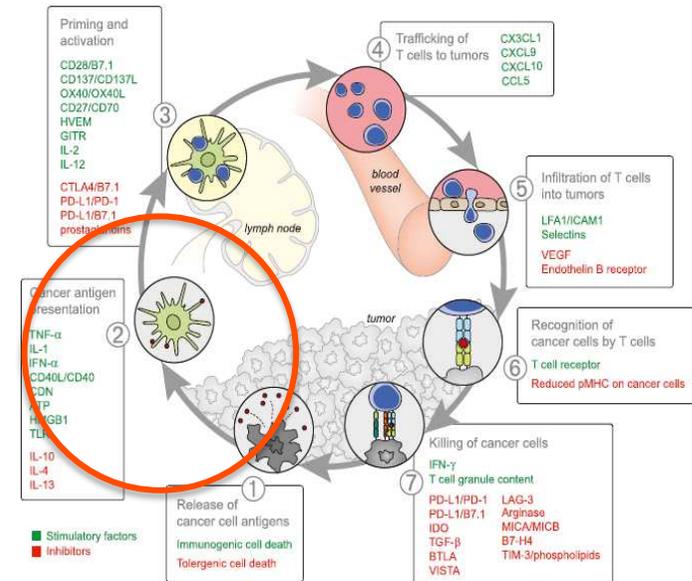
Concept et principes d'immunothérapie

- Activer le système immunitaire de la tumeur sans affecter les cellules saines
- Générer, maintenir et amplifier la réponse immunitaire des effecteurs de la tumeur
- Deux axes :
 - I. passive : immunomodulateurs (anticorps monoclonaux spécifiques) et immunostimulateurs
 - I. active : vaccins

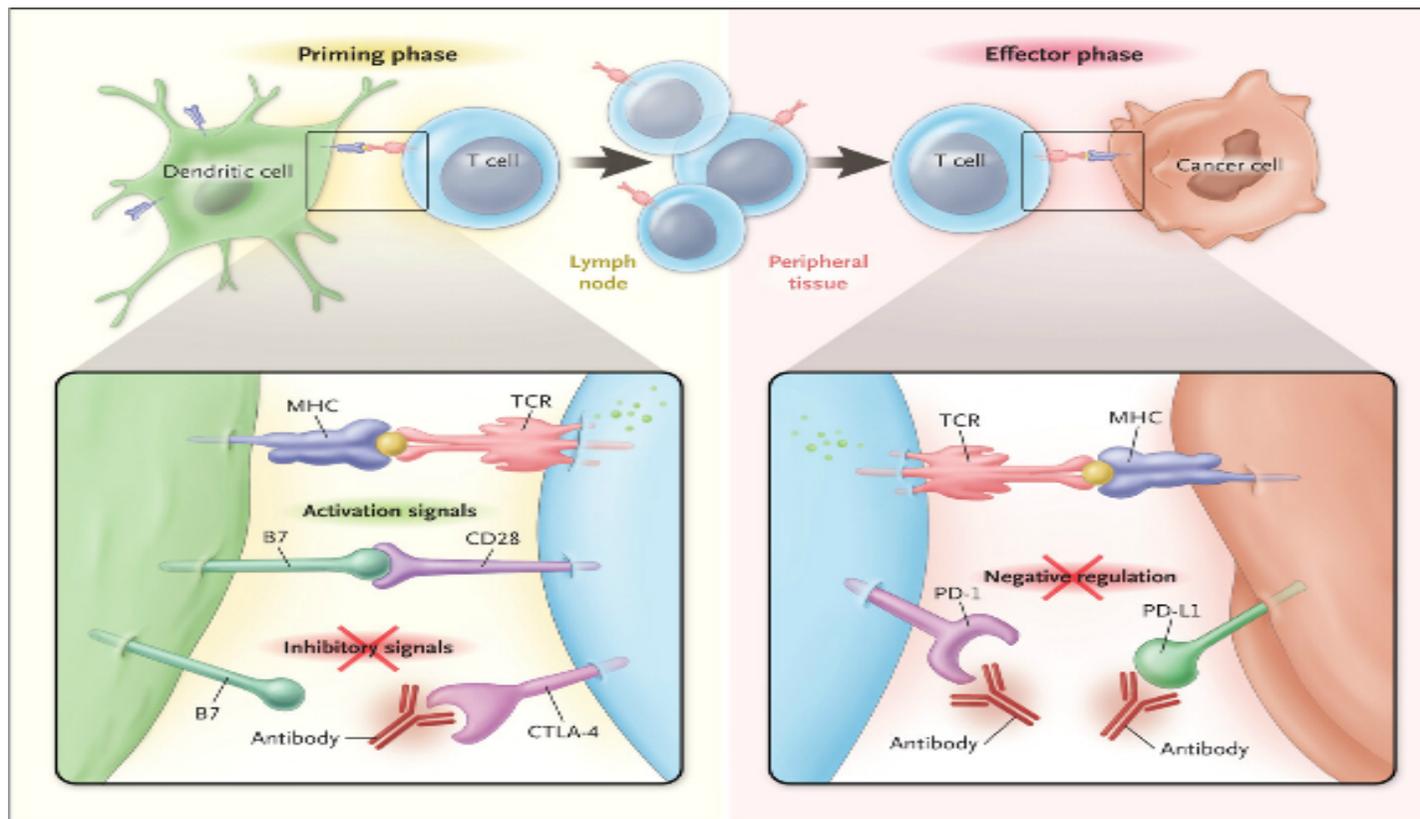


Concept et principes d'immunothérapie

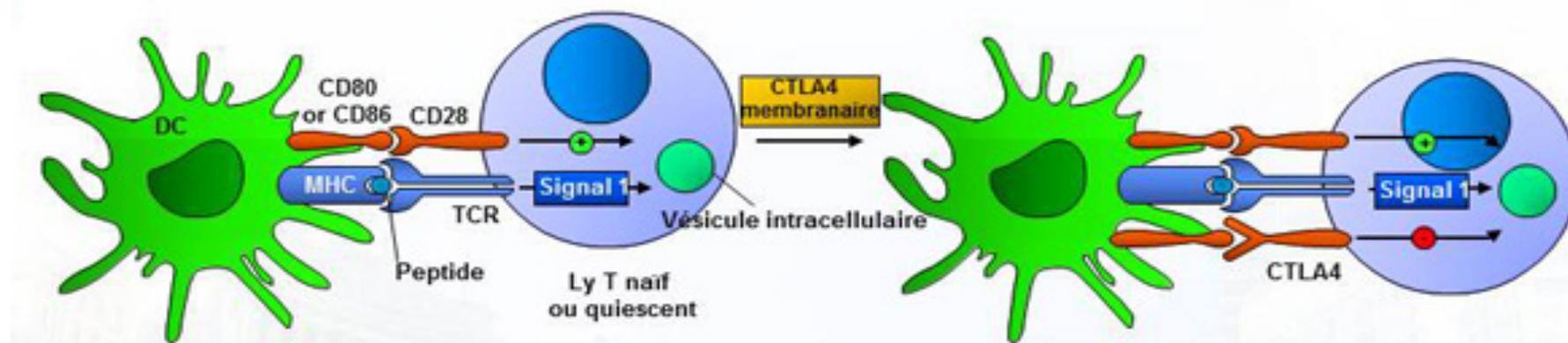
- Activer le système immunitaire tumorale sans affecter les cellules saines
- Générer, maintenir et amplifier des effecteurs de la réponse immunitaire
- Deux axes :
 - I. passive : immunomodulateurs (anticorps monoclonaux spécifiques) et immunostimulateurs
 - II. active : vaccins



Check- points bloqueurs: 2 mécanismes, 1 finalité proche



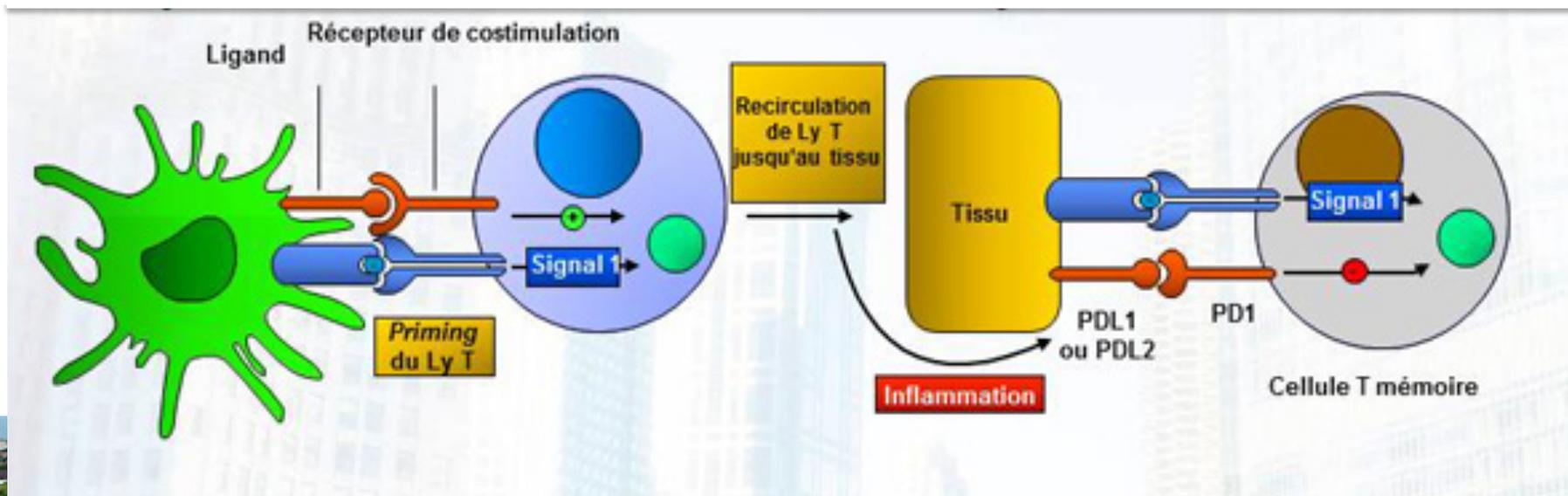
CTLA-4



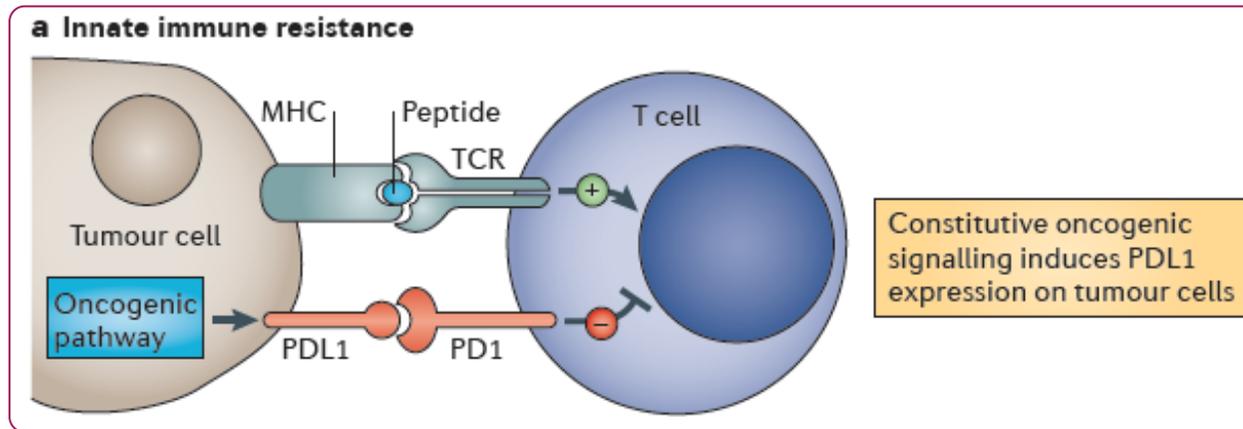
- **Expression exclusivement sur les cellules T effectrices et Tregs**
 - régulation des stades précoces de l'activation des lymphocytes T effecteurs
 - expression constitutive sur Tregs (fonction immunosuppressive)
- **Action en contrepartie du co-stimulateur CD28 du lymphocyte T (amplification de la signalisation d'activation de la cellule T en réponse au TCR)**
 - partagent les mêmes ligands (CD80 = B7.1 et CD86 = B7.2)
 - interaction CD80/86-CTLA4 = blocage de l'activation du lymphocyte T effecteur

PD-1

- **Rôle physiologique majeur de PD1**
 - régule principalement l'activité des lymphocytes T effecteurs dans les tissus
 - expression de PD1 sur T-CD8+ : limitation de l'activité des lymphocytes T cytotoxiques au moment de la réponse inflammatoire et limitation de l'auto-immunité
 - expression de PD1 sur Tregs : prolifération des Tregs avec réduction de la réponse immunitaire
 - induit également une tolérance au stade précoce de la réponse lymphocytaire T dans les organes lymphoïdes secondaires (comme CTLA4)

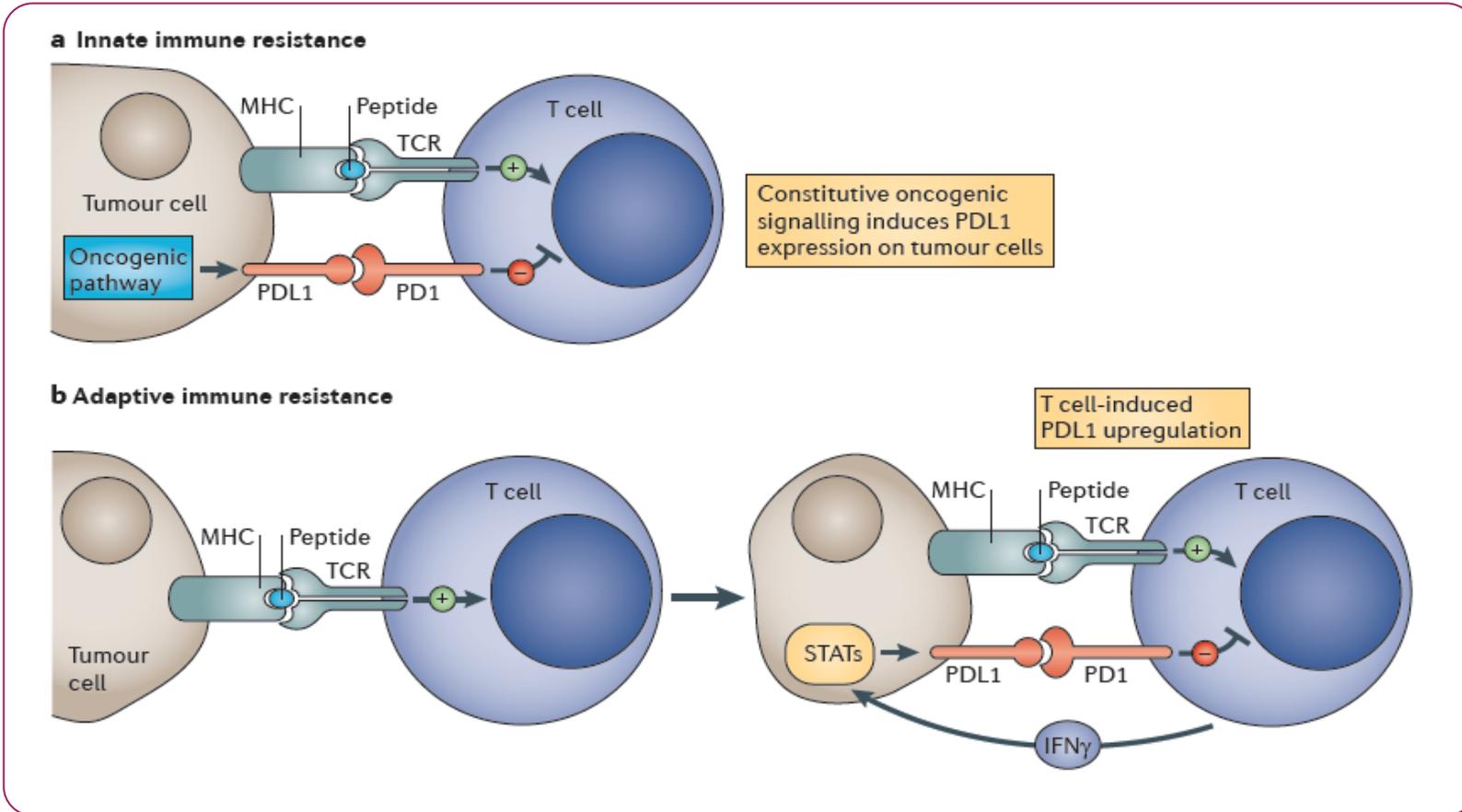


Le point de contrôle PD-1/PD-L1



Le point de contrôle PD-1/PD-L1

Les Hôpitaux
Universitaires
de STRASBOURG



Résultats en termes d'efficacité



Les molécules en développement dans le CBNPC

Anticoprs	Cible	Companie	Développement
Ipilimumab	CTLA-4	Bristol-Myers Squibb	Phase III
Tremelimumab	CTLA-4	MedImmune/Astra Zeneca	Phase III
BMS-936558 Nivolumab	PD-1	Bristol-Myers Squibb	Phase III
BMS-936559	PD-L1	Bristol-Myers Squibb	Phase I
MK-3575 pembrolizumab	PD-1	Merck	Phase III
Medi-4736	PD-L1	MedImmune	Phase II et III
MPDL-3280A	PD-L1	Genentech	Phase II et III
AMP-224	Fc fusion De PD-L2	GSK	Phase I



Les molécules en développement dans le CBNPC

Anticoprs	Cible	Companie	Développement
Ipilimumab	CTLA-4	Bristol-Myers Squibb	Phase III
Tremelimumab	CTLA-4	MedImmune/Astra Zeneca	Phase III
BMS-936558 Nivolumab	PD-1	Bristol-Myers Squibb	Phase III
BMS-936559	PD-L1	Bristol-Myers Squibb	Phase I
MK-3575 pembrolizumab	PD-1	Merck	Phase III
Medi-4736	PD-L1	MedImmune	Phase II et III
MPDL-3280A	PD-L1	Genentech	Phase II et III
AMP-224	Fc fusion De PD-L2	GSK	Phase I



Principales Données d'efficacité

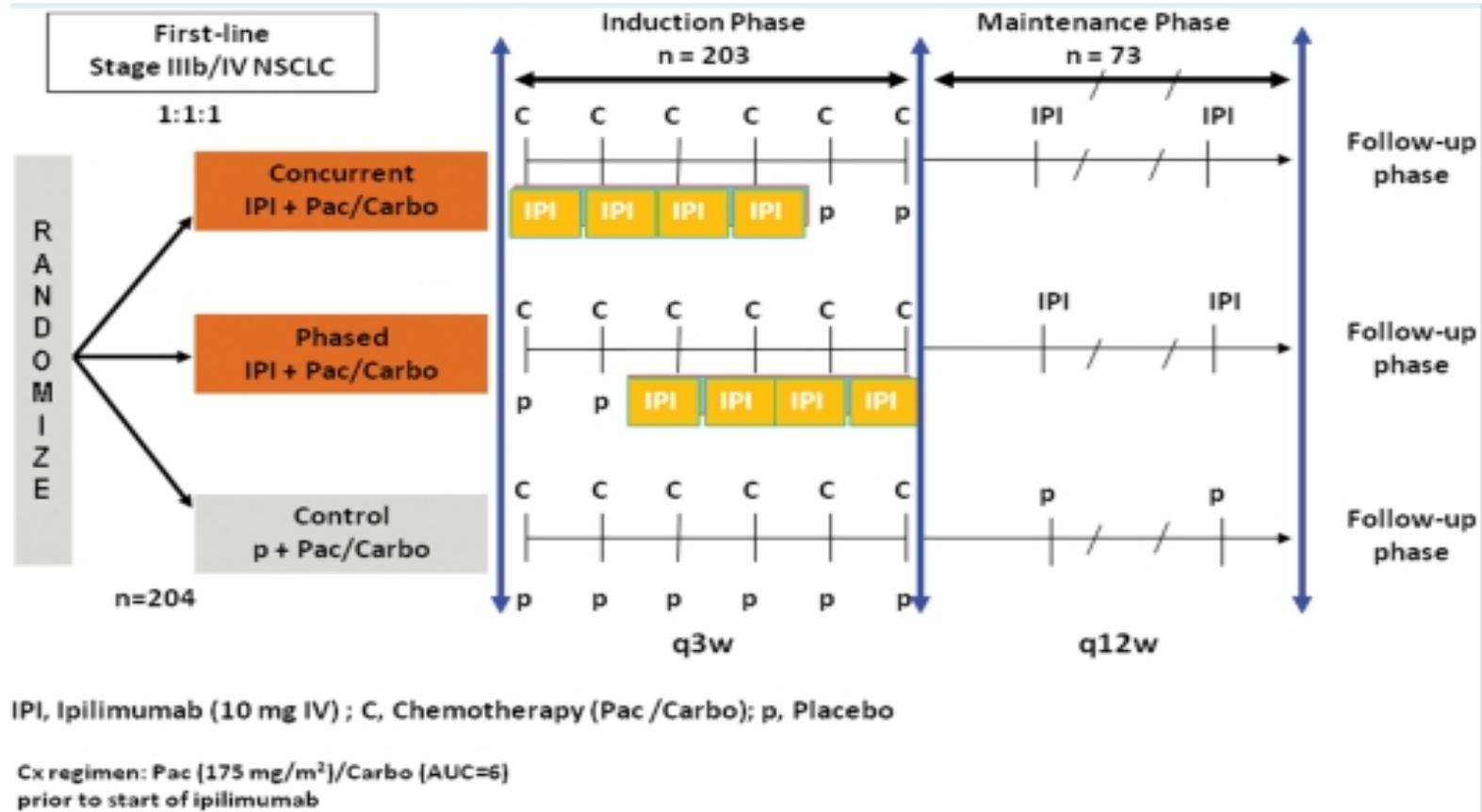
Anti CTLA4



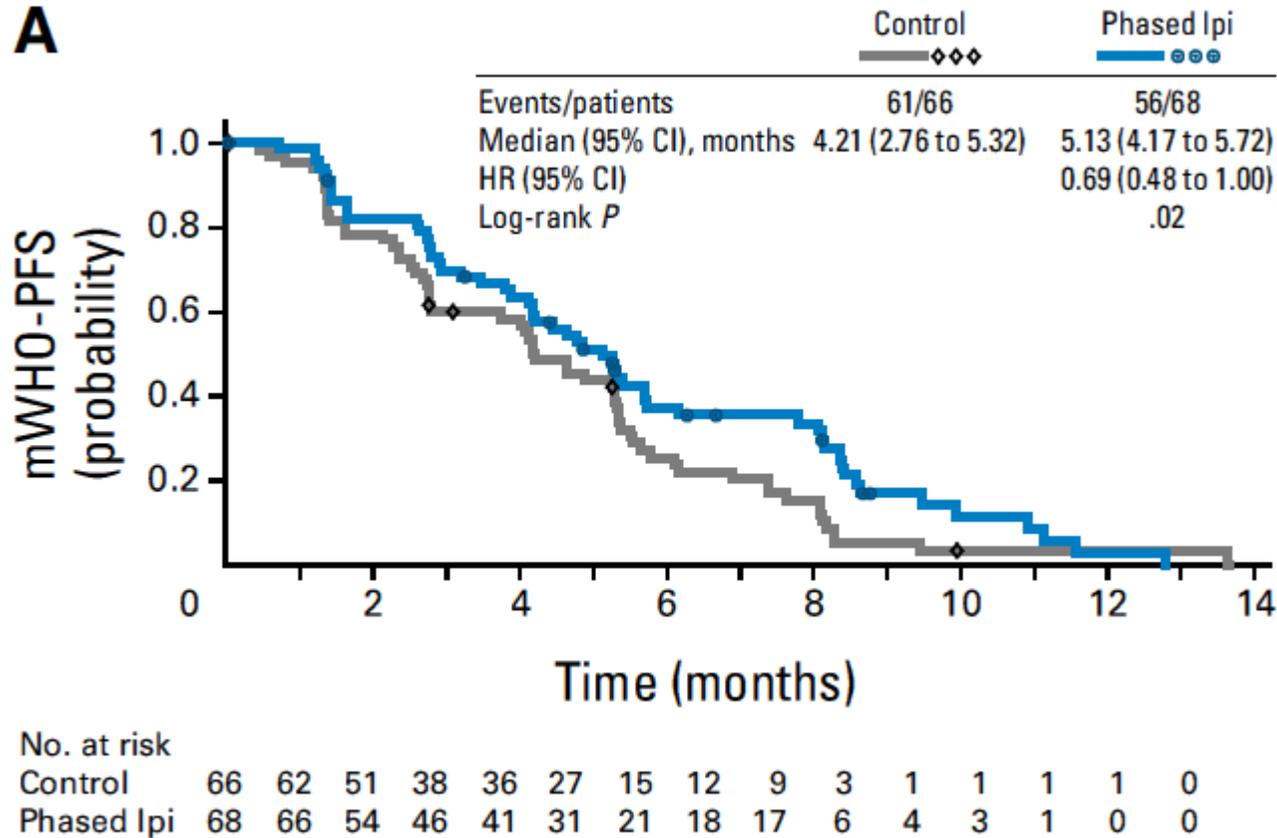


Les Hôpitaux
Universitaires
de STRASBOURG

Ipilimumab : Étude CA184-041



Résultats : SSP (OMS)



Amélioration significative mWHO-SSP dans le bras « Phased Ipi »

Lynch et al. J Clin Oncol 2017

Autres résultats

- Analyse en sous-groupes ir-SSP médiane :
 - Épidermoïdes : 6,2 mois *versus* 4,2 (HR=0.55)
 - Non épidermoïdes : 5,7 mois et 5,3 (HR=0,82)
- Pas de différence significative en terme de survie globale (p=0,104)
- Réponse quasi complète et durable chez les répondeurs

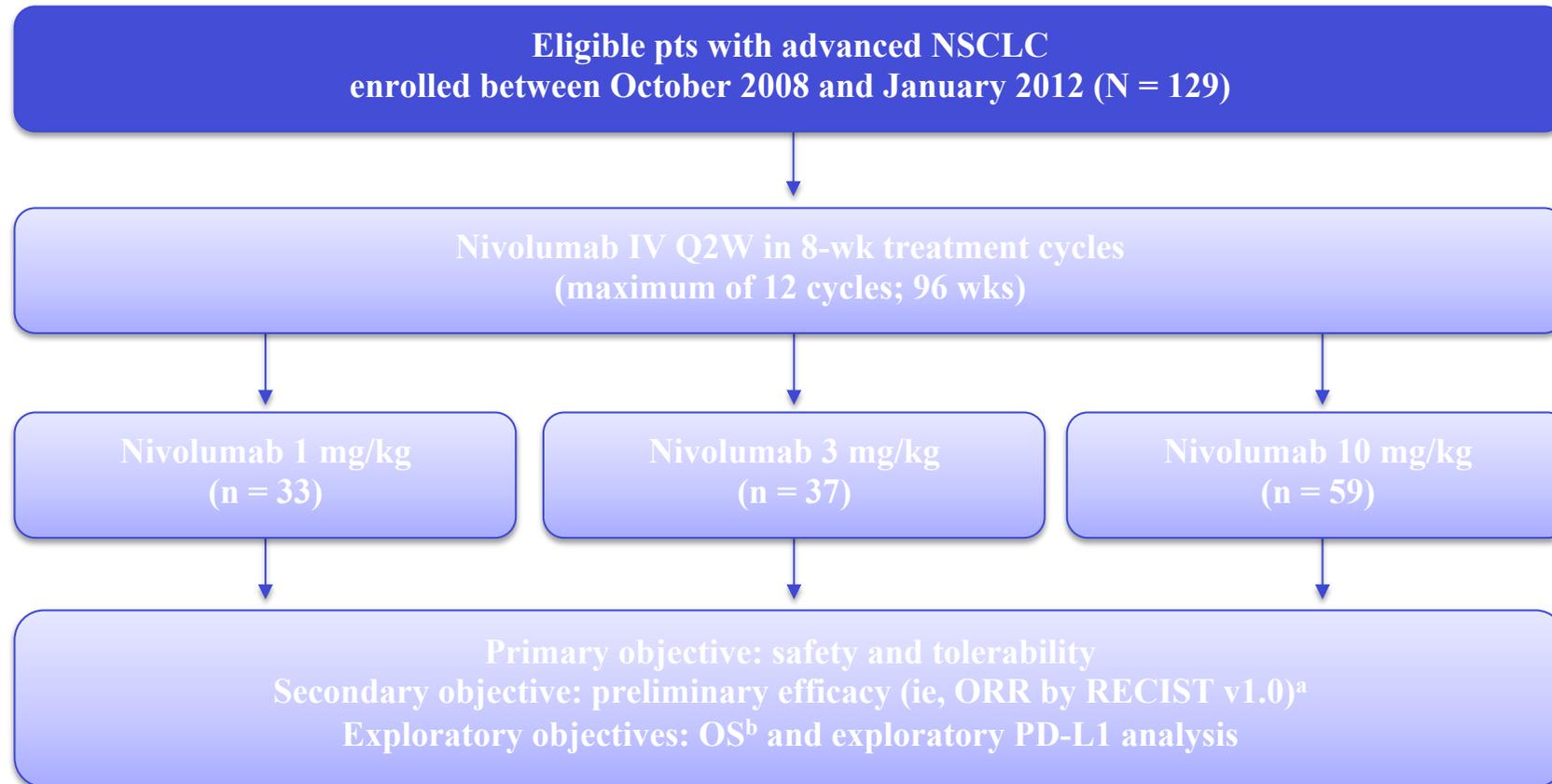


Principales Données d'efficacité

Anti PD1/PDL1



L'étude CA209-003



^aResponse was assessed after each 4-dose cycle (every 8 wks)

^bThe protocol was amended to collect OS data (January 2012)

OS = overall survival; Q2W = every 2 wks; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; wk = week



Réponses

Pop	Dose (mg/kg)	Pts n	ORR n (%)	Duration of Response (mo)	SD \geq 24 wk n (%)	PFSR at 24 wk (%)
ALL NSCLC	1-10	76	14 (18)	1.9+ to 30.8+	5 (7)	26
NSCLC	1	18	1 (6)	9.2+	1 (6)	16
	3	19	6 (32)	1.9+ to 30.8+	2 (11)	41
	10	39	7 (18)	3.7 to 14.8+	2 (5)	24

- ORR was assessed using modified RECIST v1.0
- 3 NSCLC patients had a persistent reduction in baseline target lesions in the presence of new lesions but were not classified as responders for the ORR calculation

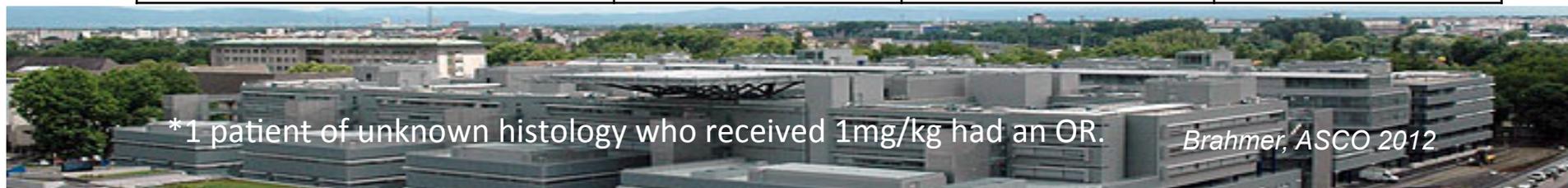


Réponses selon l'histologie

Parameter	BMS-936558 Dose, mg/kg		
	1	3	10
ORR, No. patients* (%)			
Squamous	0 n=5	3 (50) n=6	3 (43) n=7
Non-squamous	0 n=12	3 (23) n=13	4 (13) n=31
SD ≥24 wk, No. patients (%)			
Squamous	0	0	0
Non-squamous	1 (8)	2 (15)	2 (6)
PFSR at 24 wk, (%)			
Squamous	0	50	43
Non-squamous	14	37	21

*1 patient of unknown histology who received 1mg/kg had an OR.

Brahmer, ASCO 2012



Résultats actualisés (n=129 patients)

Dose mg/kg	ORR ^{a,b} % (n/N)	Estimated Median DOR Weeks (Range)	Stable Disease Rate ≥24 Wks % (n/N)	Median PFS Months (95% CI)	Median OS Months (95% CI)
All doses	17.1 (22/129)	74.0 (6.1+, 133.9+)	10.1 (13/129)	2.3 (1.9, 3.7)	9.9 (7.8, 12.4)
1	3.0 (1/33)	63.9 (63.9, 63.9)	15.2 (5/33)	1.9 (1.8, 3.6)	9.2 (5.3, 11.1)
3	24.3 (9/37)	74.0 (16.1+, 133.9+)	8.1 (3/37)	1.9 (1.7, 12.5)	14.9 (7.3, NE)
10	20.3 (12/59)	83.1 (6.1+, 132.7+)	8.5 (5/59)	3.6 (1.9, 3.8)	9.2 (5.2, 12.4)

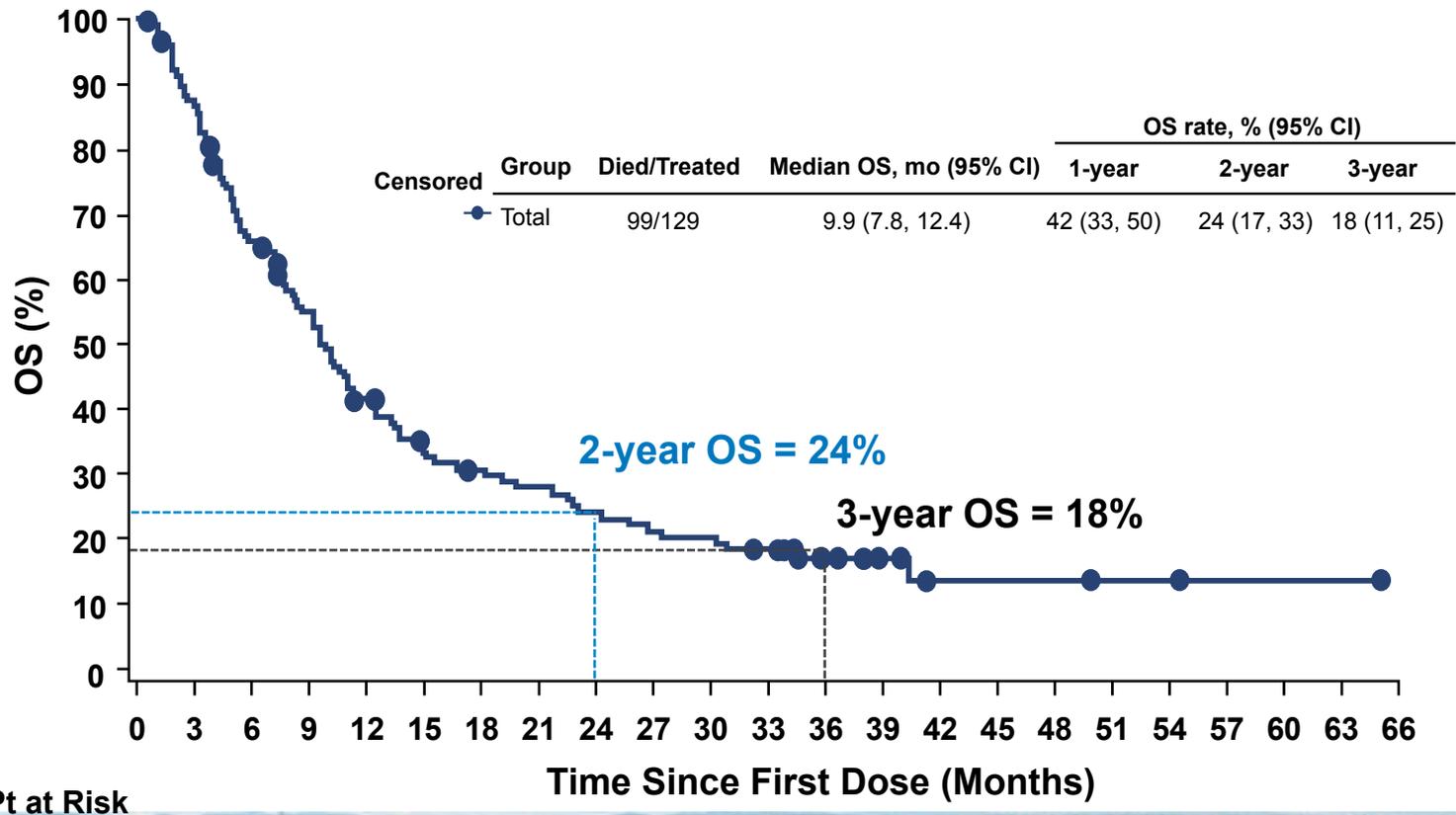
CI = confidence interval; DOR = duration of response; NE = not estimable; ORR = objective response rate; OS = overall survival;
PFS = progression-free survival
^aTumors and responses were assessed after each cycle per modified RECIST v1.0.
^bAll efficacy analyses based on data collected as of September 2013

- Rapid responses; 50% of patients (11/22) demonstrating response at first assessment (8 weeks)



Résultats (actualisés 2014)

Figure 2. OS for All Treated NSCLC Pts



Pt at Risk

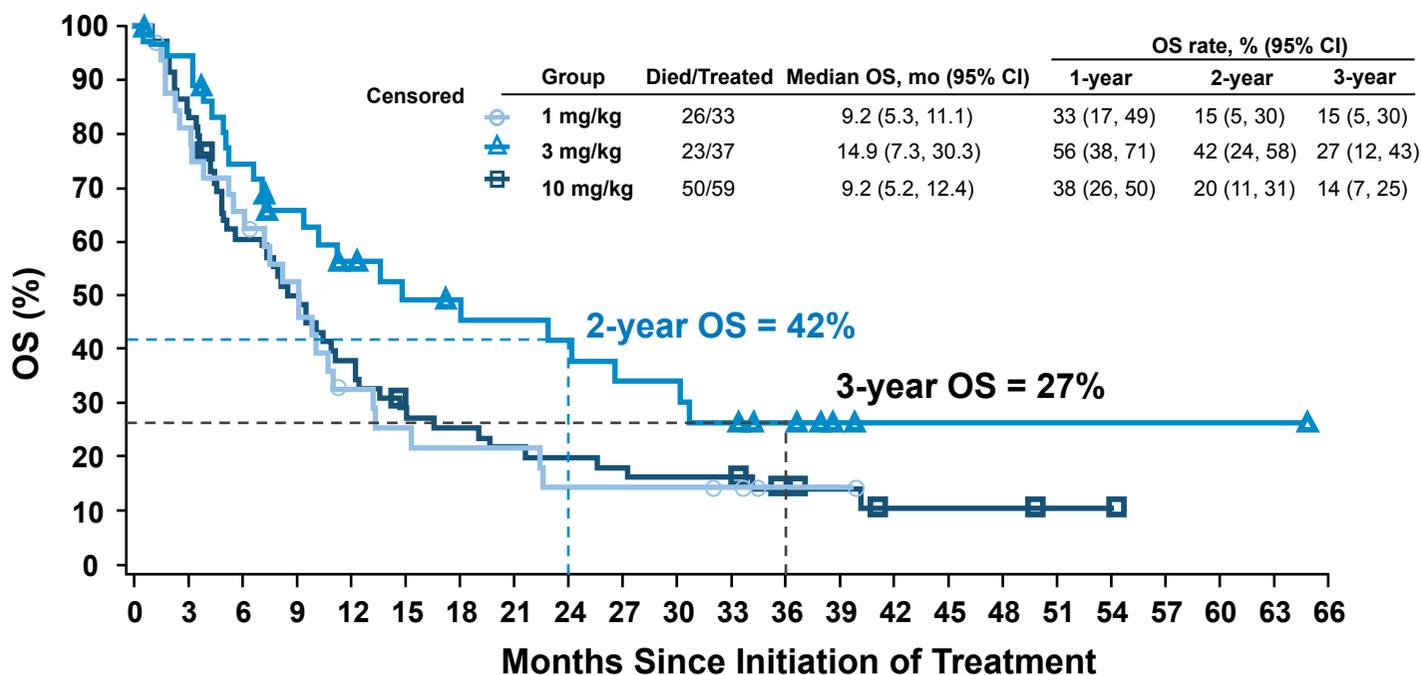
Total 129 111 82 66 48 37 33 30 26 23 22 19 12 7 3 3 3 2 2 1 1 1 0

Gettinger S et al. IASLC Chicago 2014



Résultats (2)

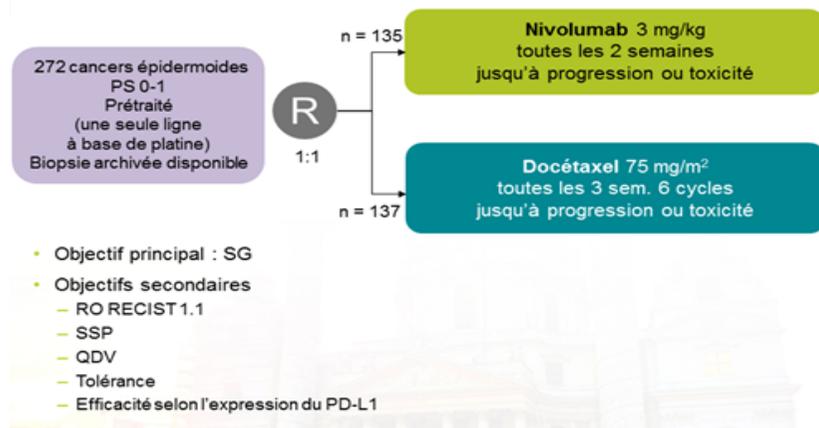
Figure 3. OS by Dose in NSCLC Pts



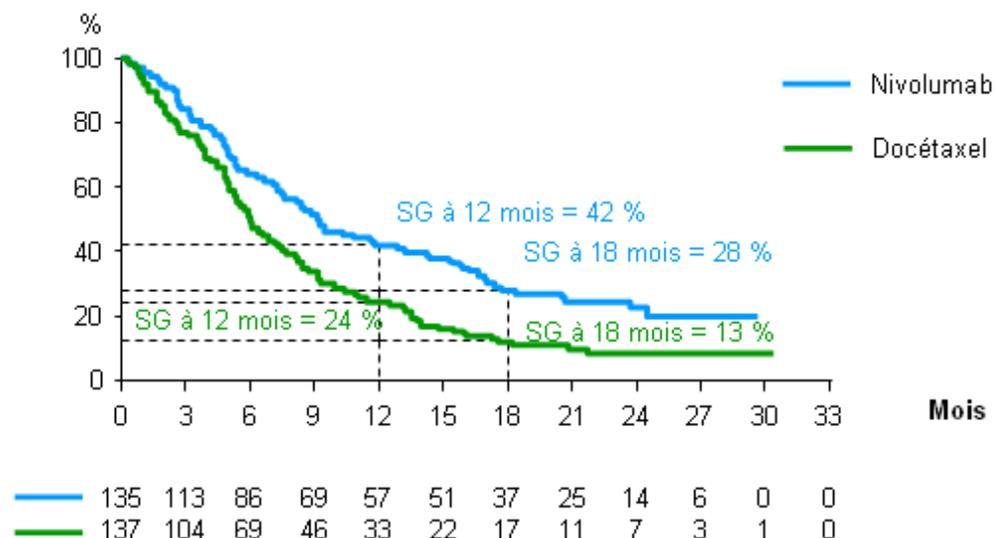
Pts at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	
Nivolumab 1 mg/kg	33	26	21	16	9	7	6	6	4	4	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nivolumab 3 mg/kg	37	34	26	21	17	14	13	12	11	9	9	7	5	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Nivolumab 10 mg/kg	59	51	35	29	22	16	14	12	11	10	9	9	6	4	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0





Nivolumab



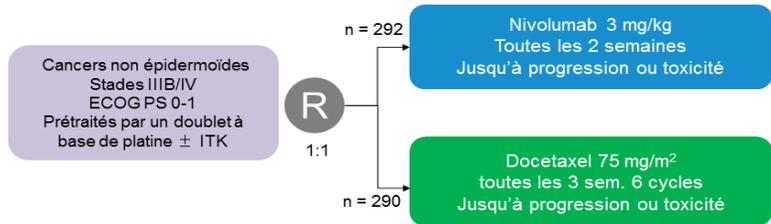
Checkmate 017 , épidermoïdes

WCLC 2015 - D'après Reckamp K et al., abstr. ORAL02.01, *la lettre du cancérologue*

D'après Horn , ESMO 2015 abstract 3010 ; *la lettre du cancérologue*



Nivolumab

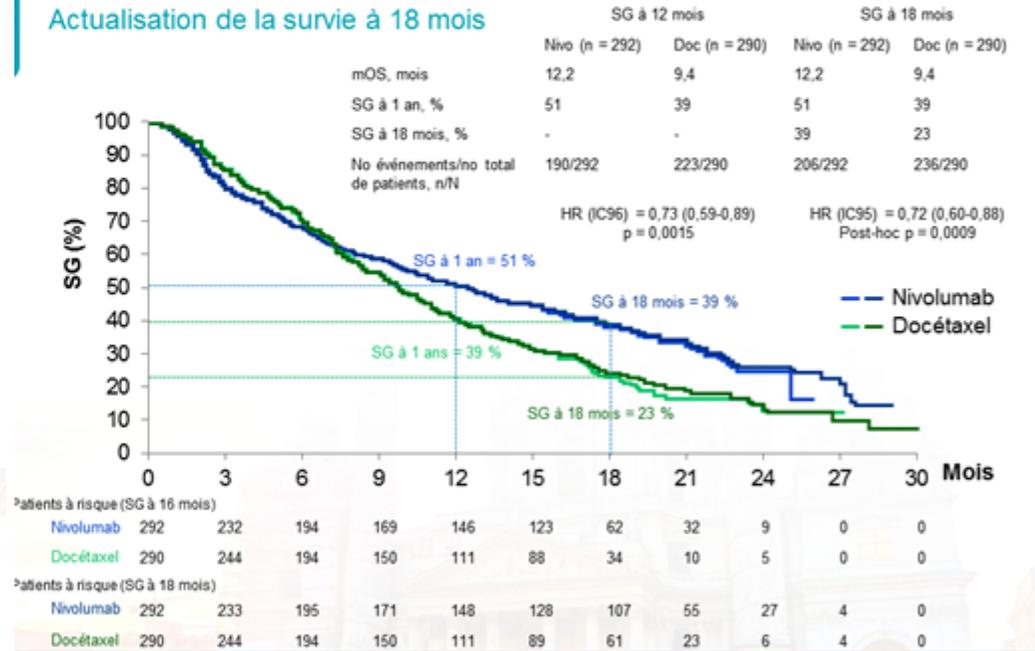


- Objectif principal :
 - SG
- Objectifs secondaires :
 - RO RECIST 1.1
 - SSP
 - Qualité de vie
 - Tolérance
 - Efficacité selon l'expression du PD-L1*

*IHC anti PD-L1 évaluée avec le système IHC Dako

Checkmate 057 , non épidermoïde

Actualisation de la survie à 18 mois



D'après Horn , ESMO 2015 abstract 3010 ; la lettre du cancérologue



Pembrolizumab

Keynote 01:

phase 1 ; 495 patients. Le statut de PD-L1 était évalué par IHC avec l'Ac 22C3 de Dako et son niveau d'expression était classé en 3 niveaux : négativité (< 1 % positivité), positivité intermédiaire (1-49 %) et forte positivité (≥ 50 %)

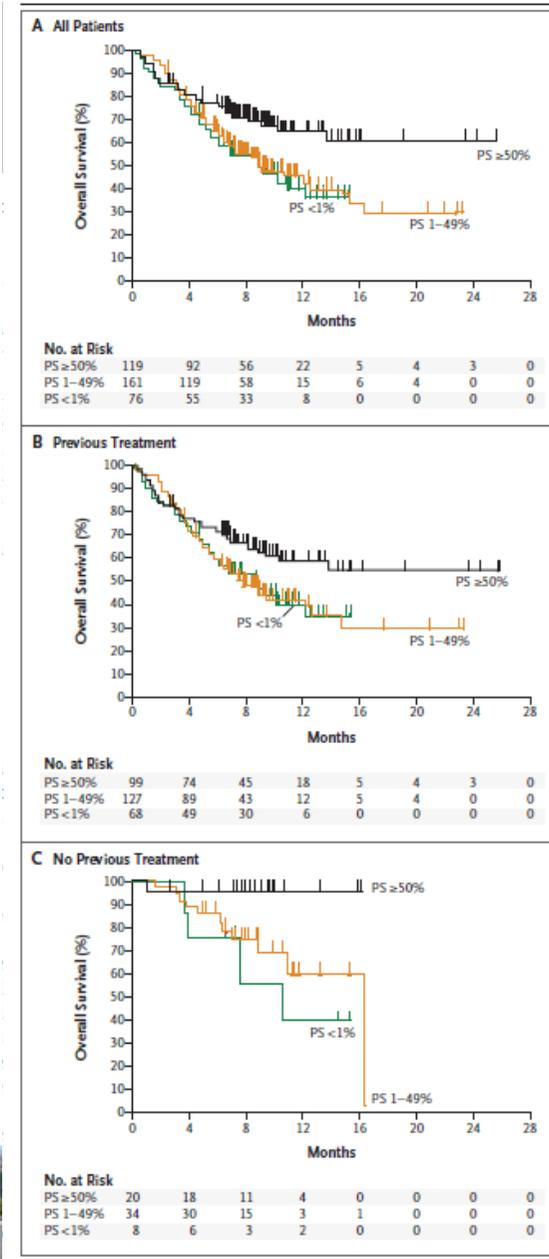
Keynote 010 en cours qui randomise vs docetaxel

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

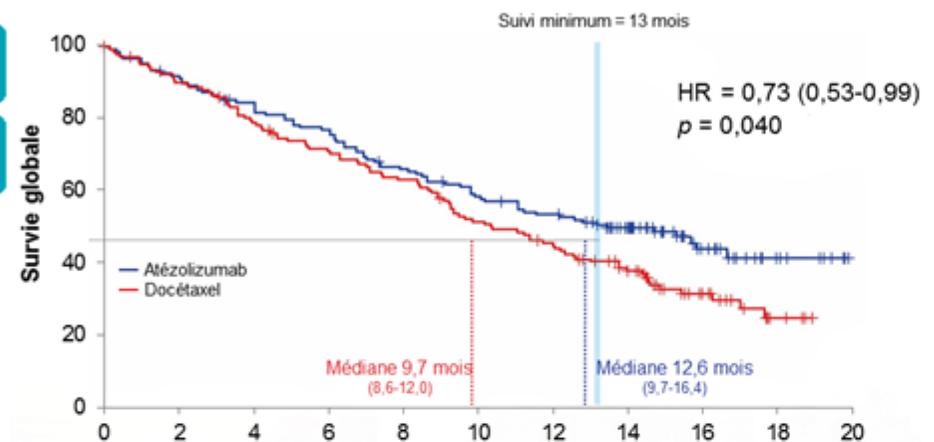
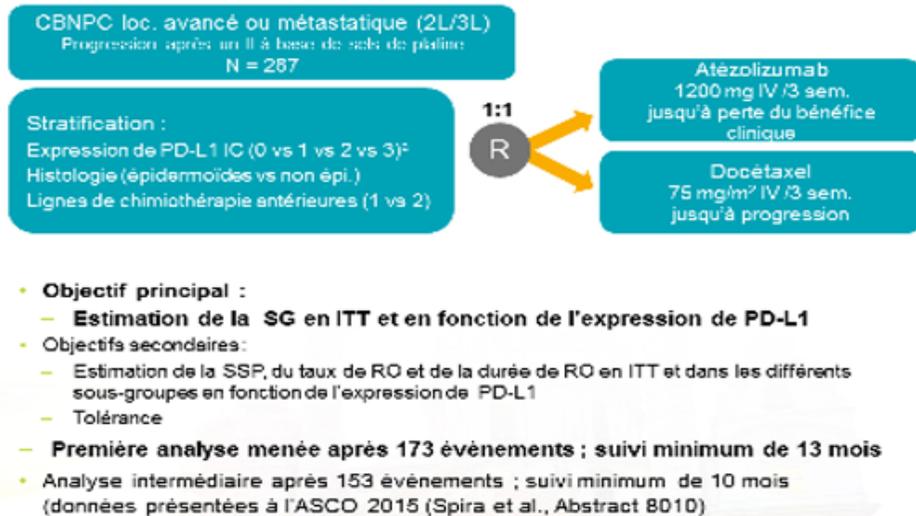
Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer

Garon, N Engl J Med. 2015 May 21;372(21):2018-28



Atezolizumab

Survie globale (population ITT, n = 287)



- **Ratio Evt/patient : 60 %** (54 % pour l'atézolizumab, 66 % pour le docétaxel)

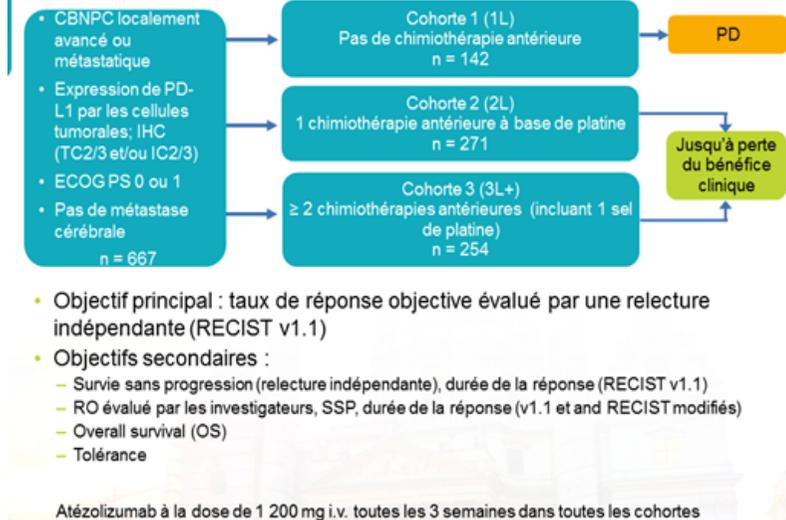
Vansteenkiste, late breaking abstract 014 ESMO 2015

La lettre du cancérologue



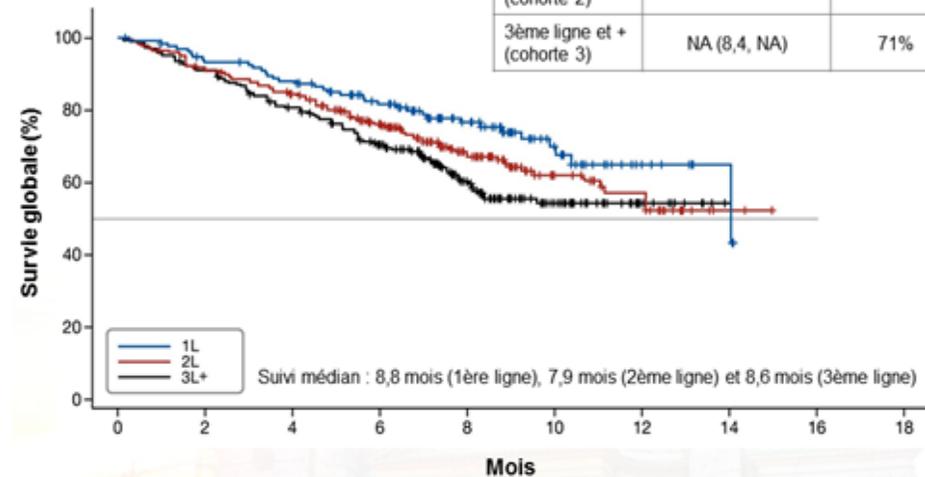
Atezolizumab

*Les Hôpitaux
Universitaires
de STRASBOURG*



Survie globale selon la ligne de traitement (PD-L1+ 2/3 cellules tumorales ou immunes)

Sous-groupe	SG médiane, mois (IC ₉₅)	SG à 6 mois, %
1ère ligne (cohorte 1)	14,0 (14,0, NA)	82%
2ème ligne (cohorte 2)	NA (11,2, NA)	76%
3ème ligne et + (cohorte 3)	NA (8,4, NA)	71%



Etude de phase II qui incluait des CBNPC (72% épidermoïdes et 12% EGFR mutés) uniquement PD-L1+ (analyse centralisée, test ventana SP142 en IHC, cellules immunitaires et tumorales)

Les résultats confirment le bénéfice potentiel de l'atezolizumab chez les patients PD-L1+ quelle que soit la ligne de traitement

Meilleure efficacité chez les patients naïfs de ttt ?

B Besse, ESMO 2015 ; LBA 16 *La lettre du cancérologue*



Résumé des données d'efficacité

*Les Hôpitaux
Universitaires*

	lig	Optimiste : réponse chez un patient sur 5 voire 4	RO%
		117 8.2 1.9	20
		Pessimiste : échec chez 4 patients sur 5	17
			26.3
			19
		Peu importe que le verre soit à moitié plein ou à moitié vide, l'important c'est qu'il en reste dans la bouteille !!	19.1
			13
atezolizumab (poplar)	toutes	2de et 3ème	15

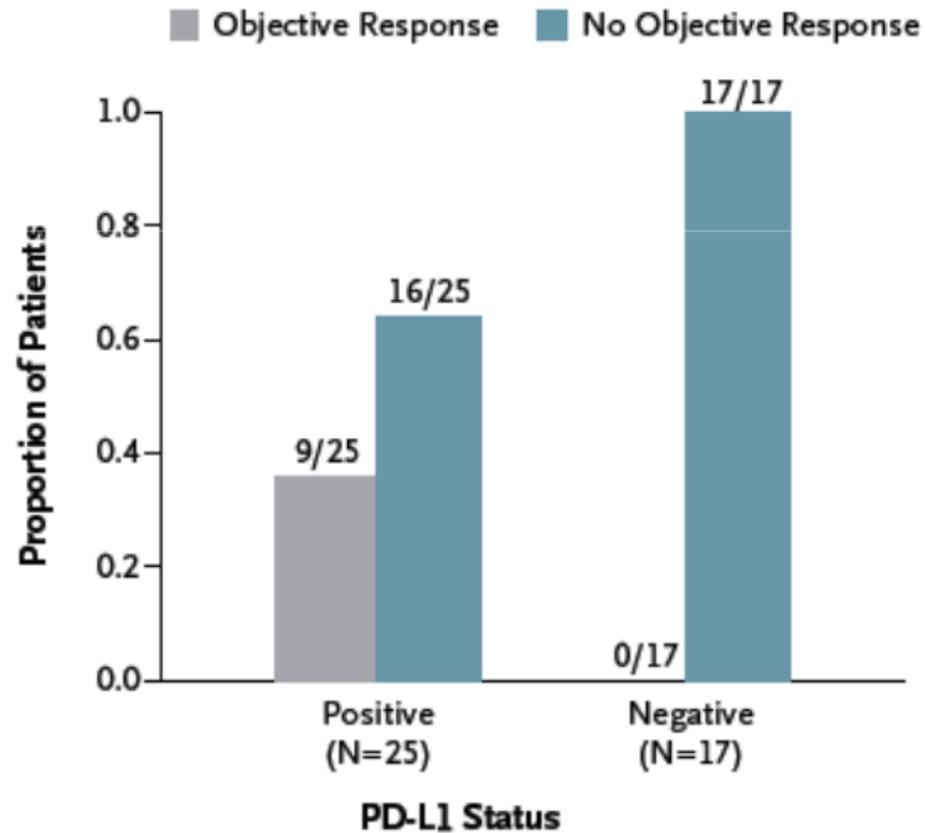




Bio-marqueurs



Bio-marqueur prédictif



Topalian et al NEJM 2012



Analyse exploratoire de PDL1

	Baseline PD-L1 Expression ^a	
	PD-L1+	PD-L1-
Samples sufficient for PD-L1 analysis, n	10	7
ORR, ^b n (%)	5 (50)	0
Median DOR, weeks (range)	NR (24.0, 71.4+)	–
Stable disease, n (%) [duration ≥24 weeks, n]	3 (30) [1]	4 (57) [4]
PFS rate at 24 weeks, % (95% CI)	70 (33, 89)	57 (17, 84)
Median PFS, weeks (range)	45.6 (8.0, 80.7+)	36.1 (6.1, 54.0)
1-year OS rate, % (95% CI)	80 (41, 95)	71 (26, 92)
Median OS, weeks (range)	NR (42.7, 82.4+)	NR (13.3, 89.1+)

- Treatment related AEs (all grades) in 17 pts (85%)
- Severe (Grade 3 /4) related events in 4 pts (20%)
- No pneumonitis, no fatal toxicity

^aPD-L1+ defined as PD-L1 expression in at least 5% of tumor cells

^bORR is based on confirmed partial responses or complete responses only (per RECIST 1.1)

Gettinger S, et al. ASCO 2014; Poster 38

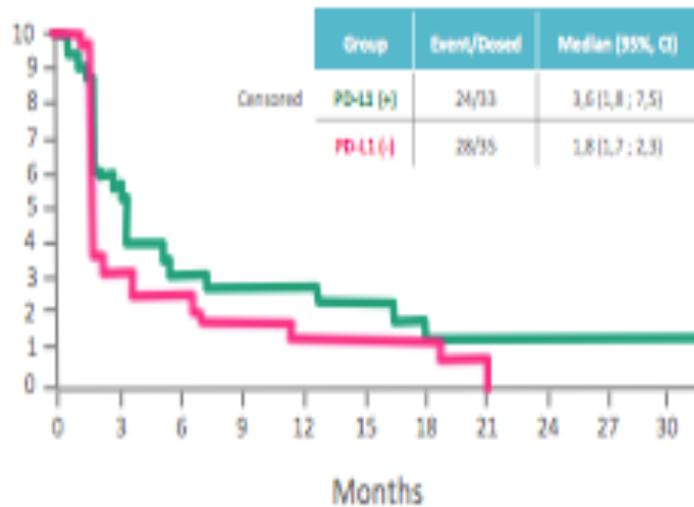
L'Efficacité selon PD-L1

	Anti PD1		Anti PD-L1	
	Pembrolizumab	Nivolumab	MEDI4737	MPDL3280A
Série, N	236	149	58	53
RO	21%	17%	16%	23%
PDL1+, N	201	33	20	26
RO	23%	15%	25%	31%
PDL1-, N	35	35	29	20
RO	9%	14%	3%	20%

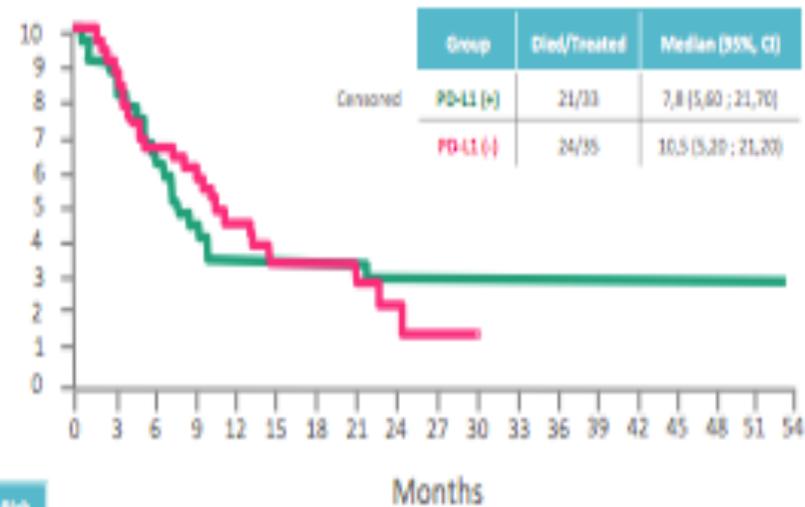


L'Efficacité selon PD-L1

▶ **PFS**



▶ **SG**



Months

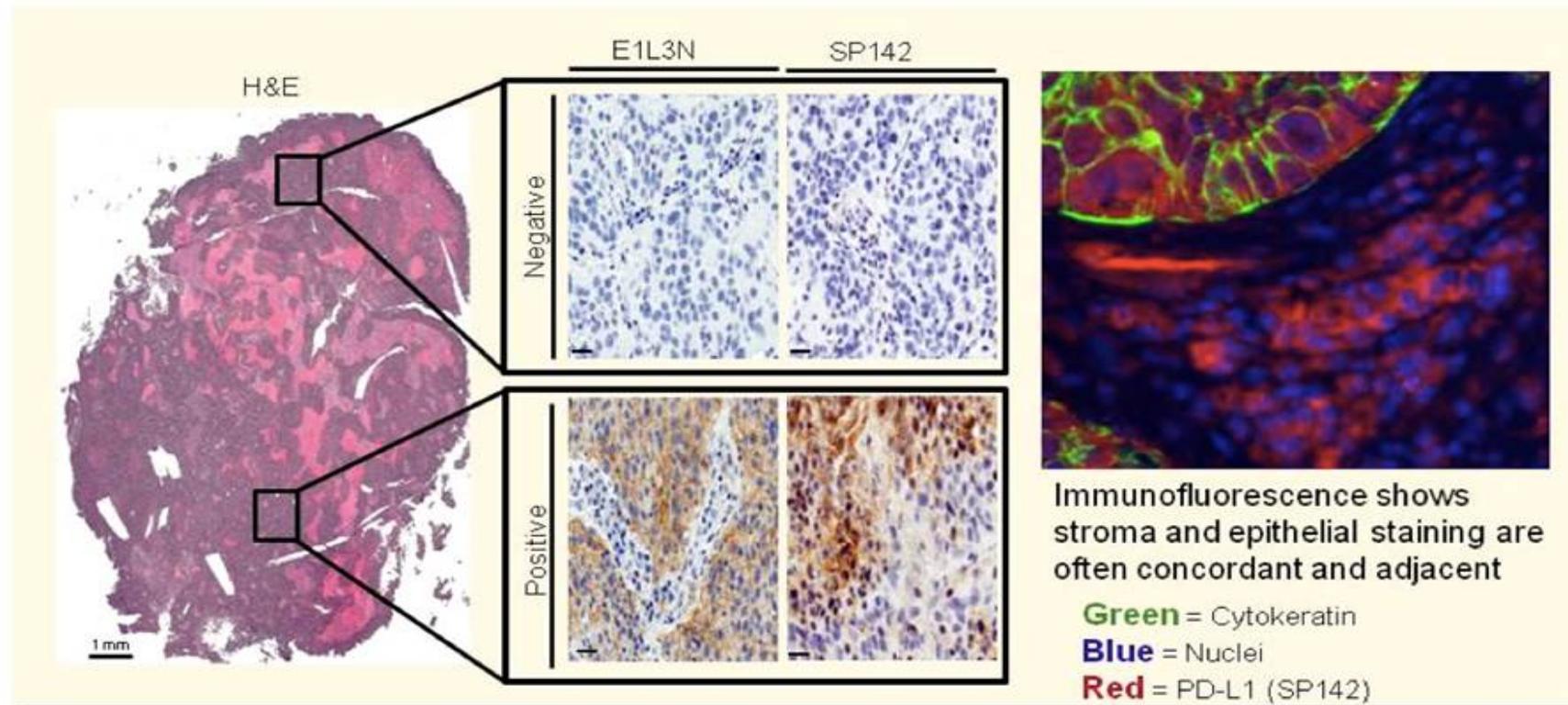
33	18	7	6	6	5	4	3	3	1	1
35	10	7	5	3	3	3	0	0	0	0

Patients at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Positive	33	29	21	13	9	9	9	9	7	4	2	2	2	2	1	1	1	1	0
Negative	35	31	23	20	14	8	7	7	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Hétérogénéité intra-tumorale

Expression of PD-L1 in NSCLC is heterogeneous and varies with antibody used

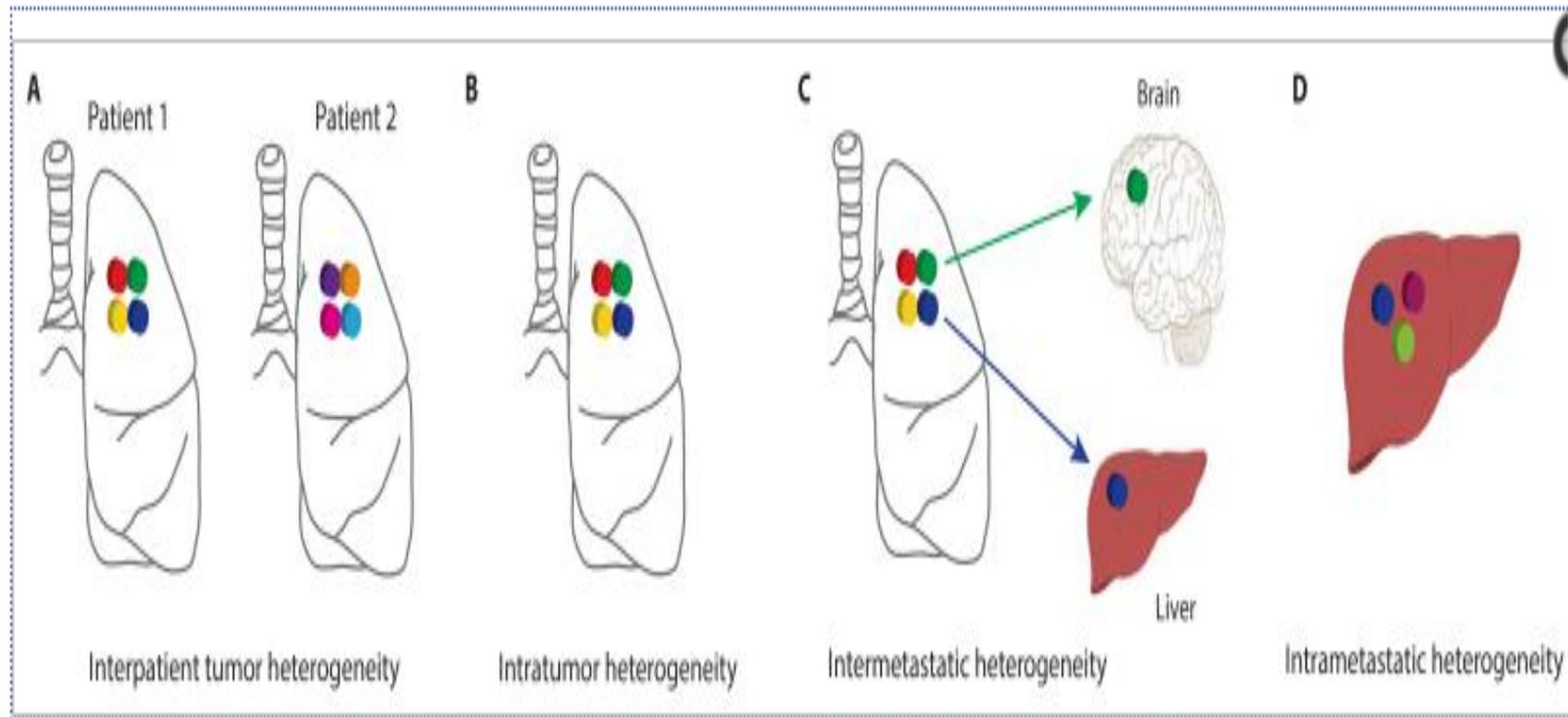


SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

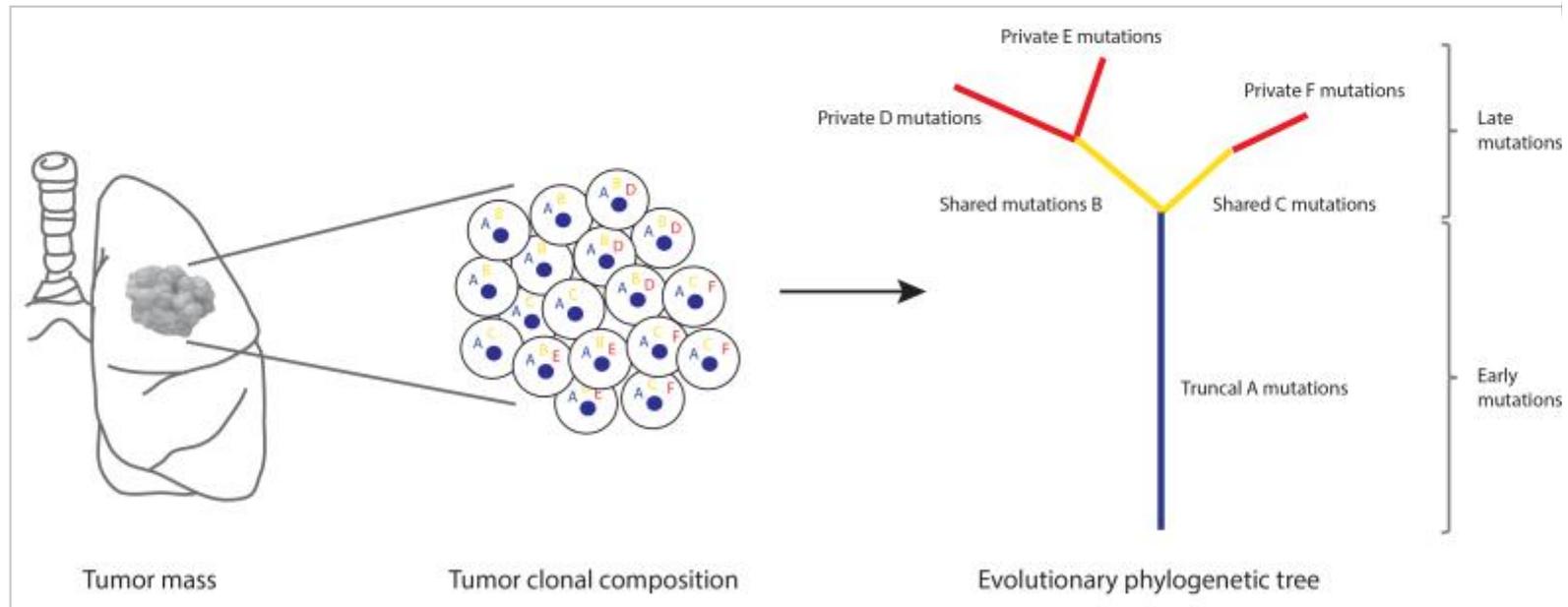
PRESENTED AT: ASCO Annual '15 Meeting



Hétérogénéité inter-sites



Hétérogénéité temporelle



Données sur PD-L1

Molécule	Nivolumab		<u>Pembrolizumab</u>	<u>Atezolizumab</u> MPDL 3280 A	MEDI 4736
Anticorps test	<u>Dako 18-8</u>		<u>Dako 22c-3</u>	<u>Ventana SP 142</u>	<u>Ventana 263</u>
Cellules	Cellules tumorales		Cellules tumorales	Cellules immunitaires et cellules tumorales	Cellules tumorales
	<u>Epidermoïde</u> (<u>checkmate 017</u>)	<u>Non épidermoïde</u> (<u>checkmate 057</u>)	CBNPC tout venant (majoritairement non épi.)	CBNPC tout venant	CBNPC tout venant
Score / ORR					
Négatif	< 1 % : 17 %	< 1 % : 9 %	< 1 % : 10 %	ICO / TCO : 8 %	5 %
1 ^{er} seuil	> 1 % : 18 %	> 1 % : 31 %	1 – 50 % : 17 %	IC 1/2/3 TC 1/2/3 : 18 %	> 25 % : 27 %
2 ^{ème} seuil	> 5 % : 21 %	> 5 % : 36 %	> 50 % : 37 %	IC 2/3 TC 2/3 : 22 %	
3 ^{ème} seuil	> 10 % : 19 %	> 10 % : 37 %		IC 3 TC 3 : 38 %	
Tous patients	20 %	19 %	19,4 %	15 %	16 %
Référence	<u>Brahmer et al.</u> N Eng J Med 2015	Paz-Ares et al. ASCO 2015	<u>Garon et al.</u> N Eng J Med 2015	<u>Spira et al.</u> ASCO 2015	Rizvi et a. ASCO 2015



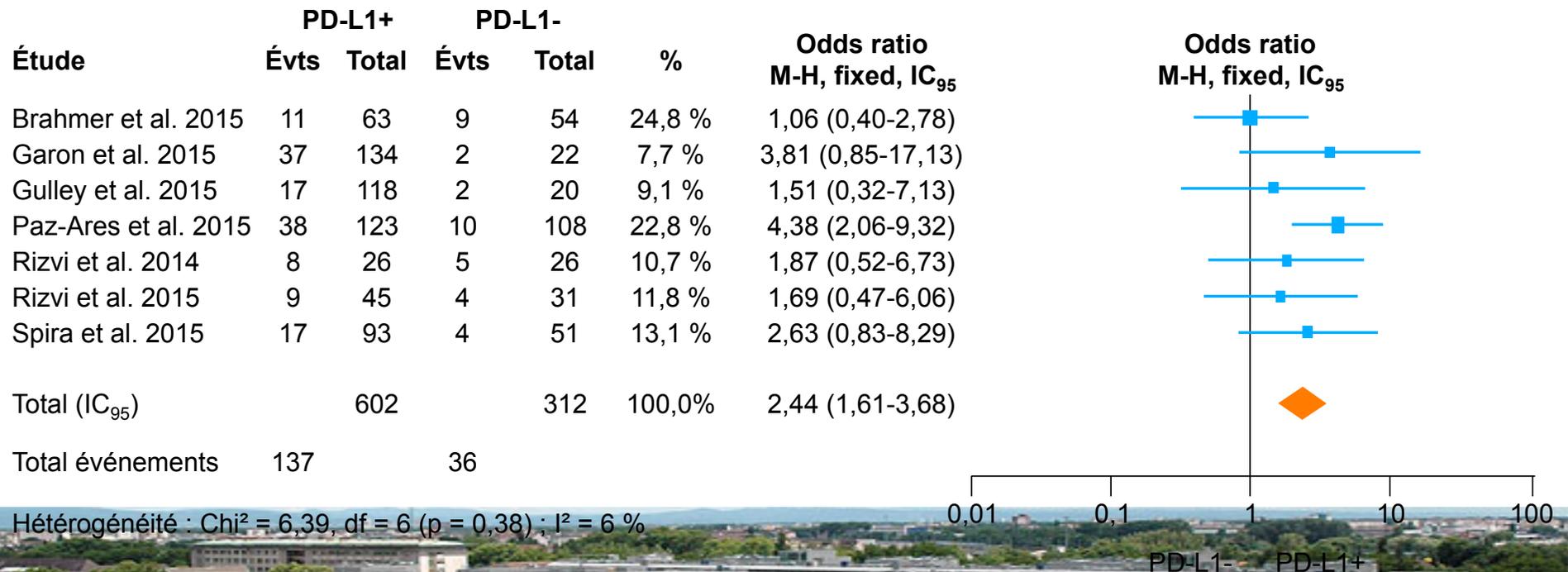
Analyse poolée

- Analyse de 7 essais cliniques, 914 patients
- Objectif : comparaison des taux de réponse en fonction de l'expression de PD-L1 (< 1 % versus \geq 1 %)

	Molécule	Détection (IH <i>cut-off</i>)	RO (PD-L1+) n (%)	RO (PD-L1-) n (%)
Rizvi et al. 2015 (phase II)	Nivolumab (anti-PD-1)	IH (1 %)	9/45 (20)	4/31 (13)
Brahmer et al. 2015 (phase III)	Nivolumab (anti-PD-1)	IH (1 %)	11/63 (17)	9/54 (17)
Paz-Ares et al. 2015 (phase III)	Nivolumab (anti-PD-1)	IH (1 %)	38/123 (31)	10/108 (9)
Garon et al. 2015 (phase I)	Pembrolizumab (anti-PD-1)	IH (1 %)	37/134 (27)	2/22 (9)
Rizvi et al. 2014 (phase I)	Atézolizumab (anti-PD-1)	IH (1 %)	8/26 (31)	5/26 (20)
Spira et al. 2015 (phase II)	Atézolizumab (anti-PD-1)	IH (1 %)	17/93 (18)	4/51 (8)
Gulley et al. 2015 (phase I)	Avélumab (anti-PD-1)	IH (1 %)	17/118 (14)	2/20 (10)

Analyse poolée

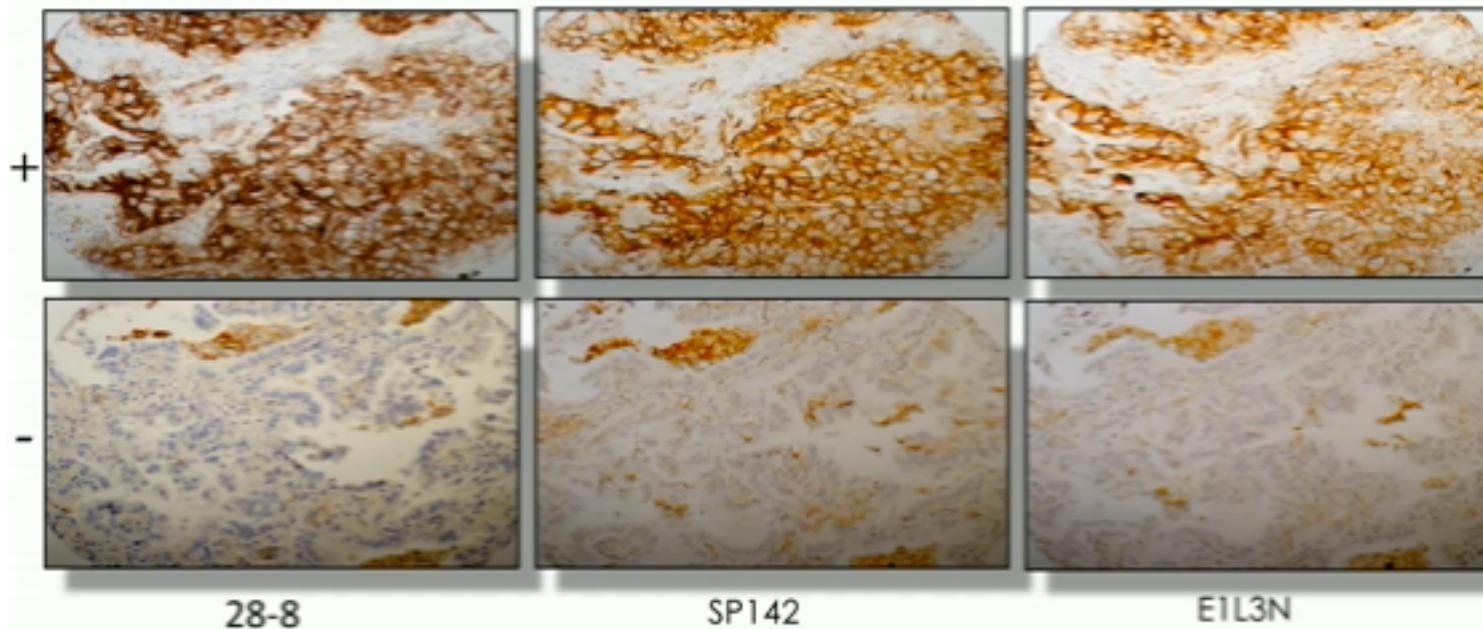
- L'expression de PD-L1 $\geq 1\%$ est significativement associée à des taux de réponse supérieure à ceux des inhibiteurs de PD-1/PD-L1



Quelle IHC choisir ?

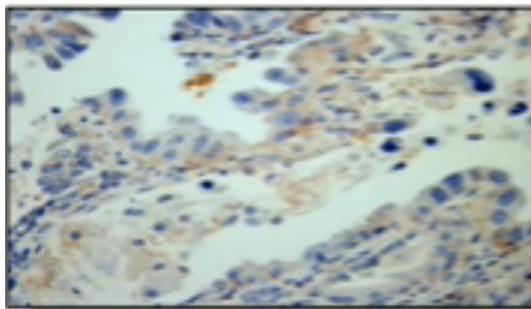
80 échantillons testés, concordance 81%

High Rate of Inter-Method Concordance

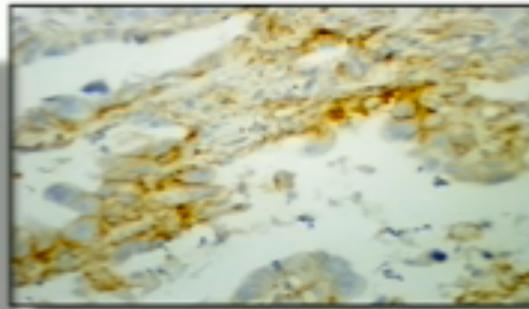


Quelle IHC choisir ?

Rare Discordant Staining

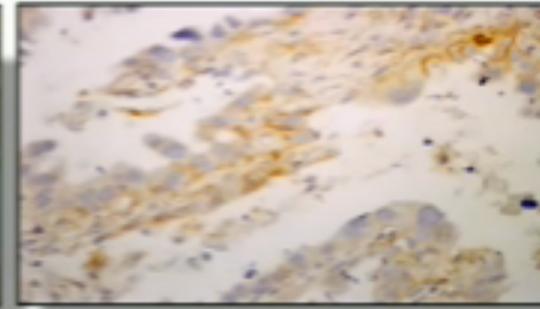


28-8
Negative



SP142
Positive

2+ Intensity, 55% tumor cells



E1L3N
Positive

1+ Intensity, 7% tumor cells

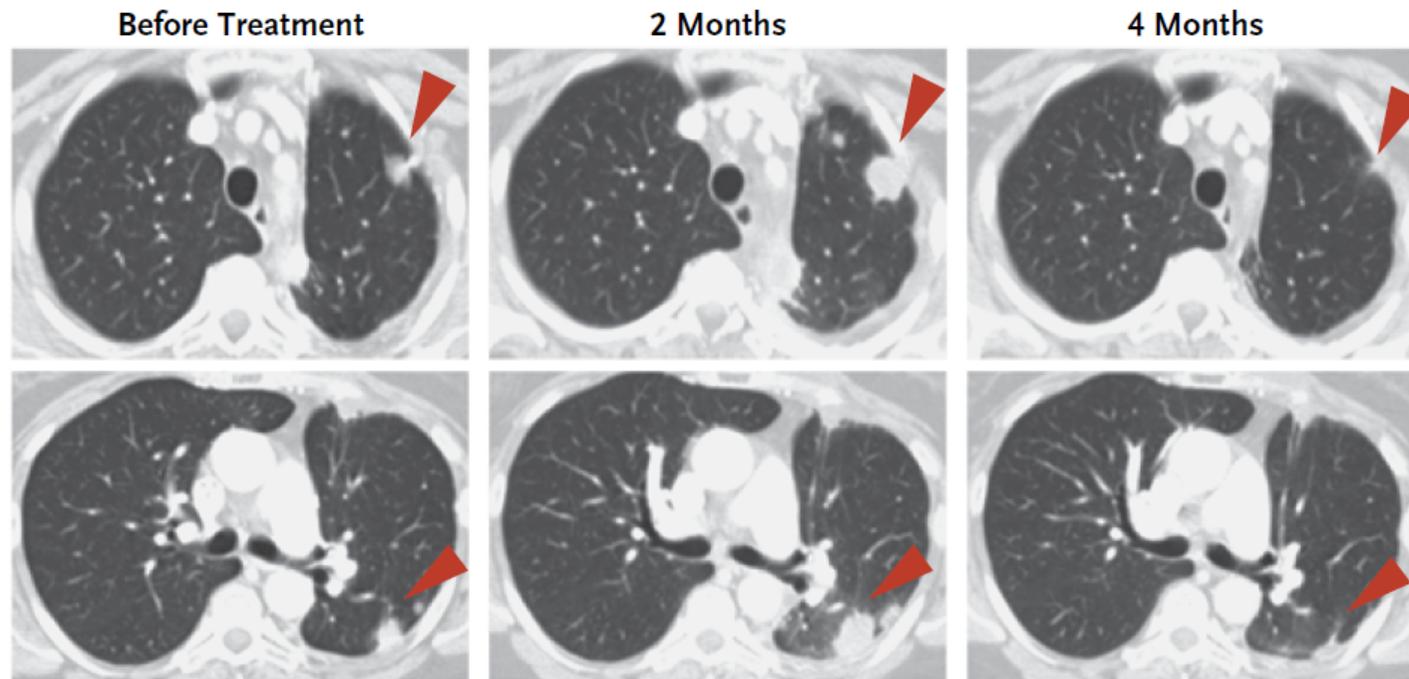


Evaluation de la réponse



Les pseudo progressions...

Patient with Non-Small-Cell Lung Cancer



Réponses observées sous ipilimumab

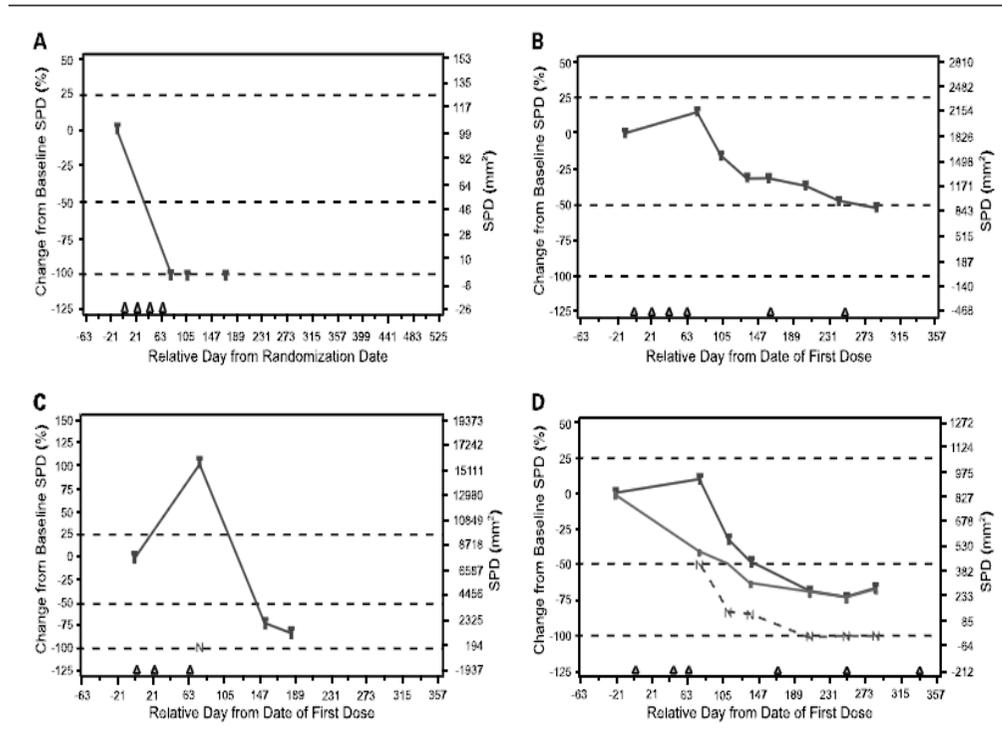


Fig. 1. Patterns of response to ipilimumab observed in advanced melanoma. Shown are the four response patterns observed in advanced melanoma patients treated with ipilimumab at 10 mg/kg in the CA184-008 and CA184-022 studies. A, response in baseline lesions; B, "stable disease" with slow, steady decline in total tumor volume; C, response after initial increase in total tumor volume; D, reduction in total tumor burden after the appearance of new lesions. SPD, sum of the product of perpendicular diameters. N, tumor burden of new lesions (C and D). D, top line, total tumor burden; middle line, tumor burden of baseline lesions; bottom line, tumor burden of new lesions. Triangles, ipilimumab dosing time points; dashed lines, thresholds for response or PD/irPD.

•Plusieurs types de réponses observées:

- Réponse sur les lésions cibles sans nouvelle lésion
- Stabilité (ou réduction très progressive de la taille des cibles)
- Réponse après une augmentation de taille initiale
- Réduction de la somme des cibles avec apparition d'une nouvelle lésion



Toxicités

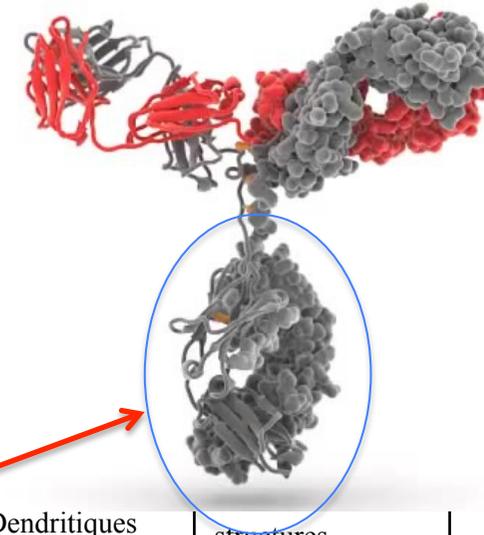


Gestion des toxicités

- Toxicités identiques entre antiCTLA4 et anti PD1/PD-L1 ?



Différence de molécules ?



		Facteurs liés à la molécule					
	Classe	Modification	Cytotoxicité				
Ipilimumab (Yervoy, BMS)	IgG1	non	ADCC +++ CDC +++	CTLA4	Cellules Dendritiques	structures lymphoïdes +	inhibé
Tremelimumab (AZ / Medimmune)	IgG2	non	ADCC + CDC +		LT régulateurs, LT auxiliaires	tumeur, peau, muqueuses, glandes	
Nivolumab (Opdivo, BMS)	IgG4	non	ADCC + CDC 0	PD1	LT cytotoxiques	tumeur, tissu agressé	inhibé (voie PD1-PDL2)
Pembrolizumab (Keytruda, MSD)	IgG4	non	ADCC + CDC 0		LT auxiliaires	tumeur, peau, muqueuses, glandes	
MEDI4736 (AZ / Medimmune)	IgG1	oui	ADCC 0/+ CDC +++	PDL1	Cellules tumorales	tumeur	non inhibé
MPDL3280A (Roche / Genentech)	IgG1	oui	ADCC 0/+ CDC +++		Cellules dendritiques	structures lymphoïdes +	
					LT régulateurs, LT auxiliaires, Macrophages	tumeur, peau, muqueuses, glandes	



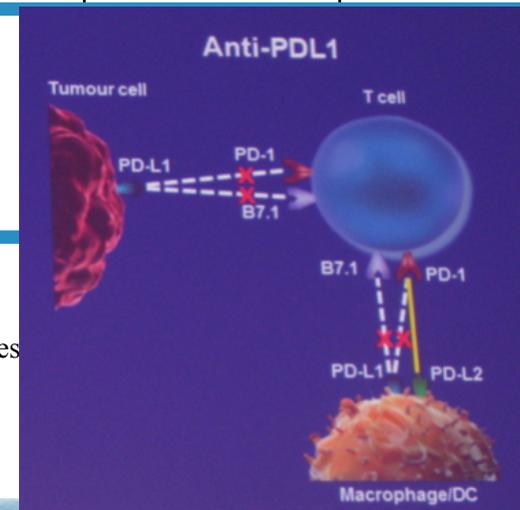
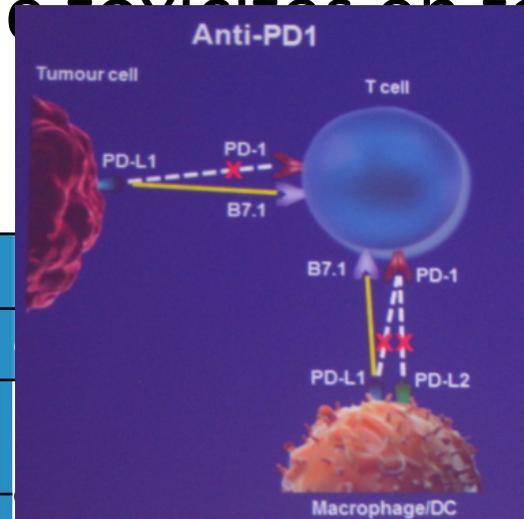
Différence de toxicités en fonction des molécules ?

	Facteurs liés à la molécule			Facteurs liés à la cible			
	Classe	Modification	Cytotoxicité	Cible	Cellules	Localisation	Rétrocontrôle
Ipilimumab (Yervoy, BMS)	IgG1	non	ADCC +++ CDC +++	CTLA4	Cellules Dendritiques	structures lymphoïdes +	inhibé
Tremelimumab (AZ / Medimmune)	IgG2	non	ADCC + CDC +		LT régulateurs, LT auxiliaires	tumeur, peau, muqueuses, glandes	
Nivolumab (Opdivo, BMS)	IgG4	non	ADCC + CDC 0	PD1	LT cytotoxiques	tumeur, tissu agressé	inhibé (voie PD1-PDL2)
Pembrolizumab (Keytruda, MSD)	IgG4	non	ADCC + CDC 0		LT auxiliaires	tumeur, peau, muqueuses, glandes	
MEDI4736 (AZ / Medimmune)	IgG1	oui	ADCC 0/+ CDC +++	PDL1	Cellules tumorales	tumeur	non inhibé
MPDL3280A (Roche / Genentech)	IgG1	oui	ADCC 0/+ CDC +++		Cellules dendritiques	structures lymphoïdes +	
					LT régulateurs, LT auxiliaires, Macrophages		



Différence de toxicités en fonction des molécules ?

	Facteurs liés à la molécule			à la cible	
	Classe	Modification	Cytotoxicité	Localisation	Rétrocontrôle
Ipilimumab (Yervoy, BMS)	IgG1	non	ADCC +++ CDC +++	Cellules tumorales, cellules dendritiques	inhibé
Tremelimumab (AZ / Medimmune)	IgG2	non	ADCC + CDC +	Cellules tumorales, cellules dendritiques	inhibé
Nivolumab (Opdivo, BMS)	IgG4	non	ADCC + CDC 0	Cellules tumorales, cellules dendritiques	inhibé
Pembrolizumab (Keytruda, MSD)	IgG4	non	ADCC + CDC 0	Cellules tumorales, cellules dendritiques	inhibé
MEDI4736 (AZ / Medimmune)	IgG1	oui	ADCC 0/+ CDC +++	Cellules tumorales, cellules dendritiques	inhibé
MPDL3280A (Roche / Genentech)	IgG1	oui	ADCC 0/+ CDC +++	Cellules tumorales, cellules dendritiques, macrophages	inhibé

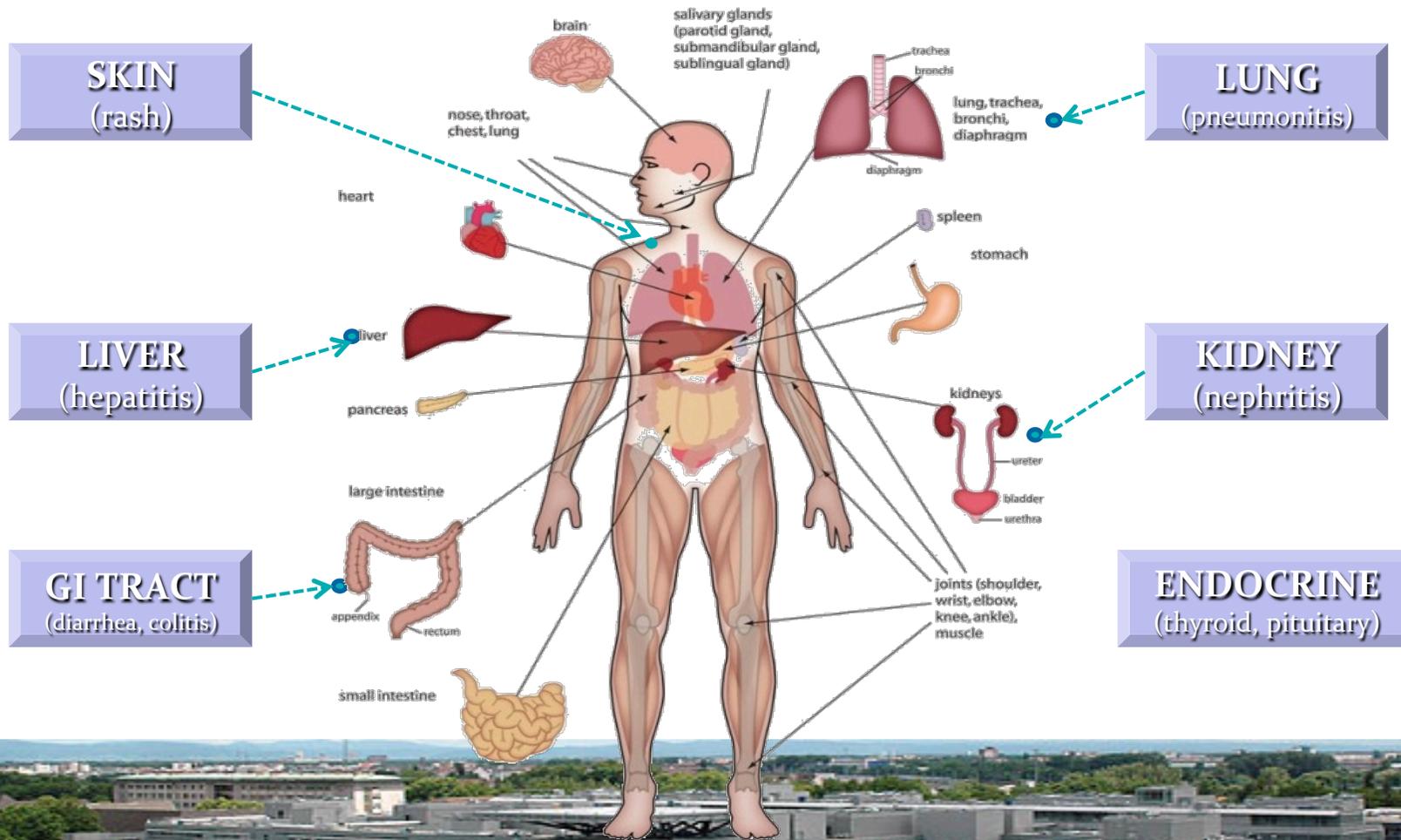


Principales toxicités

Molécule	Nivolumab		<u>Pembrolizumab</u>	<u>Atezolizumab</u>	<u>Medi 4736</u>
	Epidermoïde	Non épidermoïde	CBNPC (majoritairement non épi.)	CBNPC	CBNPC
Toxicités liées au traitement Toutes Gr. 3-4 Gr. 5 (<u>léthale</u>) Entraînant arrêt du traitement	66,4 % 7 % 0 % 3,1 %	69 % 10 % 0 % 5 %	67 % 9 % 0,4 % 3 %	39 % 12 % 4 % 8 %	50 % 8 % 0 % 5 %
Référence	<u>Brahmer JR et al.</u> N Eng J Med 2015	<u>Pazares et al.</u> ASCO 2015	<u>Garon et al.</u> N Eng J Med 2015	<u>Spira et al.</u> ASCO 2015	Rizvi et a. ASCO 2015



Principales toxicités sous traitements immuno-modulateurs



En résumé...

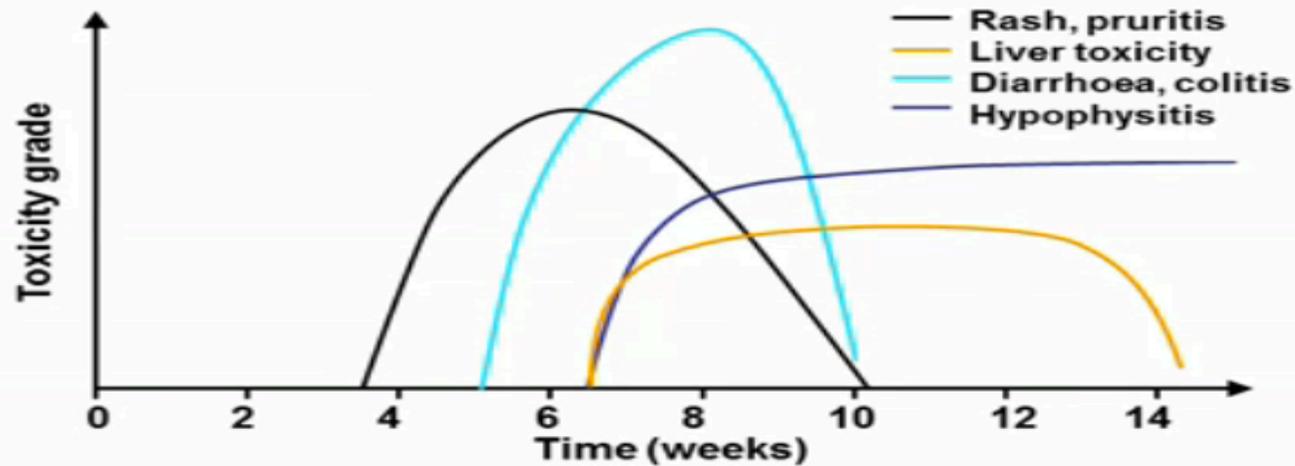
Toxicity	Diagnosis	Treatment	Patients sick?	Notes
Hepatic	Easy	Easy	Rarely	Good algorithms; intense I/S may be needed
Skin	Easy	Easy	Rarely	Good algorithms
Pneumonitis	Moderate	Moderate	Yes	Greater impact in NSCLC than other cancers
Neuro e.g. Guillain Barre	Moderate	Difficult	Yes	Can be prolonged admission; supportive care++
Colitis	Easy	Difficult	Yes	Patients can be very sick
Endocrine	Difficult at times	Can be difficult	Rarely	Pituitary/thyroid/adrenal differential can be complex



D'après J Larkin, ESMO 2014

Cinétique de la toxicité sous antiCTLA4

Immune-related adverse events with ipi: kinetics



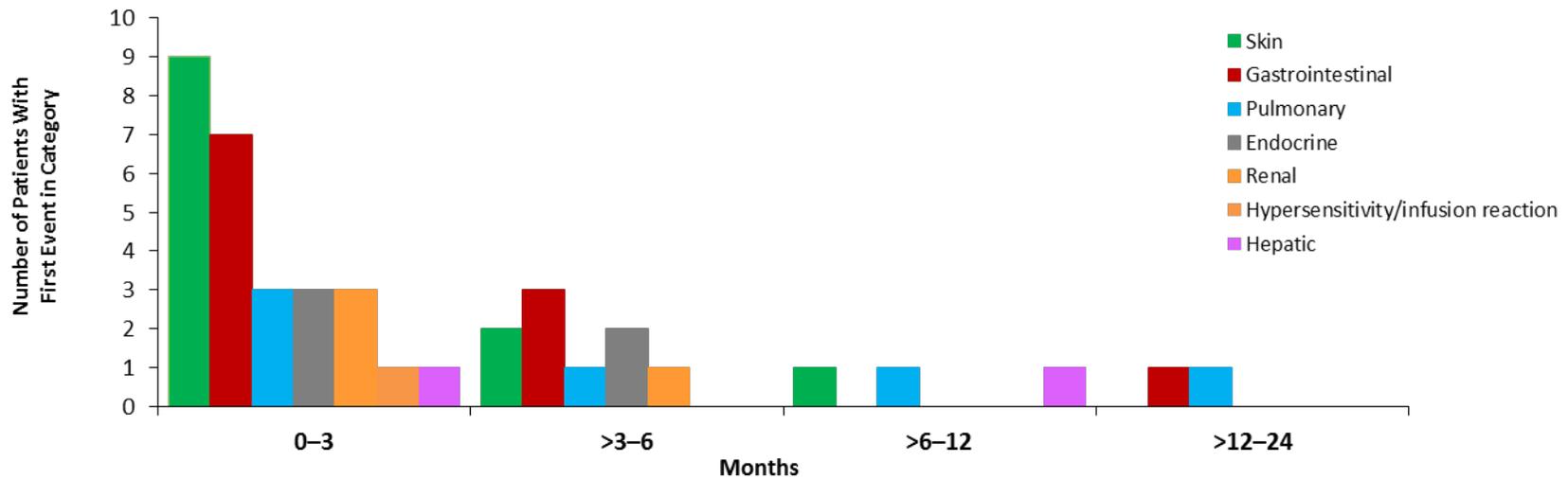
Ipilimumab Treatment

Weber J Clin Oncol 2012



Nivolumab

Effets secondaires immunologiques



Apparaissent surtout en **début de traitement**



K Reckamp, abstract 736, WCLC 2015



perspectives



Essais en cours

NSCLC	I-II	MEDI4736 plus tremelimumab	02179671
Solid tumor	I-II	MEDI4736 plus tremelimumab	02000947
Solid tumor	I	MEDI4736	01693562
EGFR+ in 2 nd line	I	MEDI4736 plus gefitinib	02088112
EGFR+ in 2 nd line	I	MEDI4736 plus AZD9291	02143466
EGFR+ T790+ 2 nd line	III	MEDI4736 plus AZD9291 vs. AZD9291	02454933
NSCLC 1 st line	I-II	MEDI4736 plus sequential tremelimumab, gefitinib, AZD9291, selumetinib	02179671
Locally advanced or metastatic NSCLC	II	MEDI4736	01693562
Solid tumors	I-II	MEDI4736	01693562
Completely resected NSCLC	III	MEDI4736	02273375
NSCLC 3 th	II	MEDI4736	02087423
NSCLC 1 st (EGFRwt, ALKwt)	III	MEDI4736 plus tremelimumab vs. MEDI4736 vs. chemotherapy	02455282
NSCLC 2 nd	III	MEDI4736 (PD-L1+) vs. MEDI4736 plus tremelimumab (PD-L1-) vs. chemotherapy	02352948
Locally advanced or metastatic solid tumors: NSCLC,	I	MPDL3280A (RG7446) plus Bevacizumab	01633970

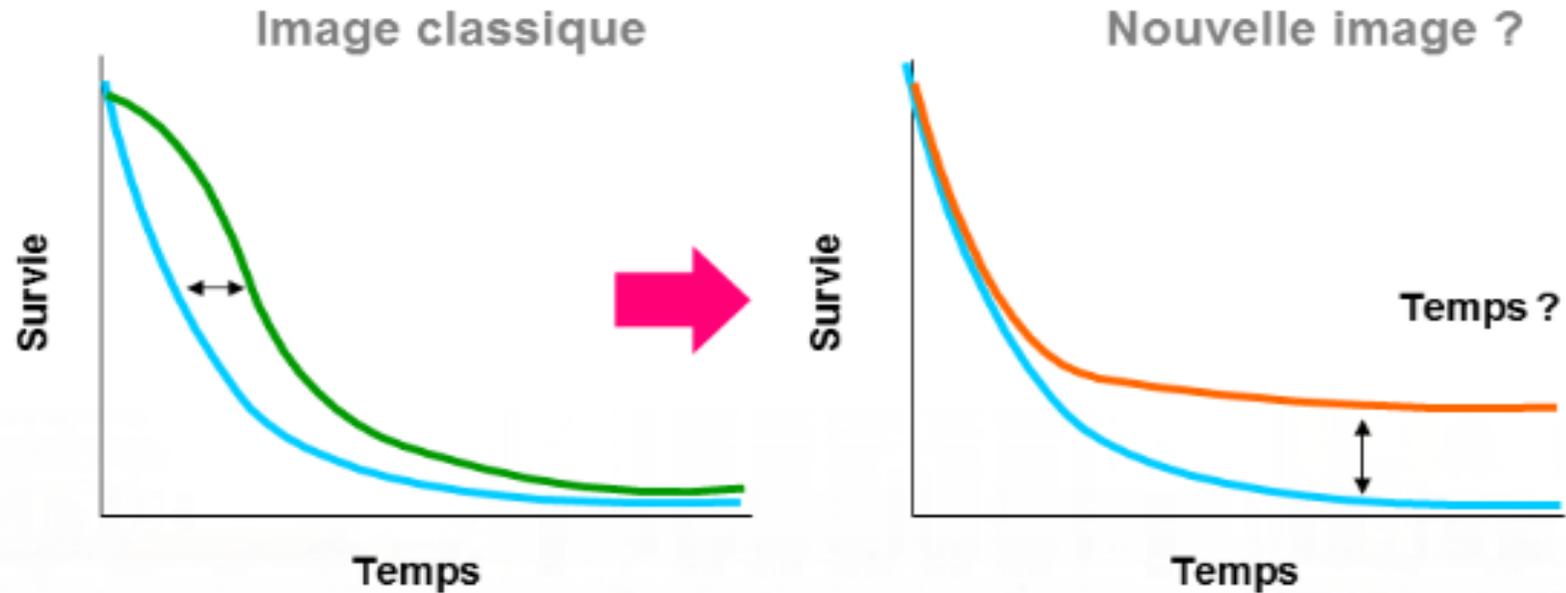


conclusion

- Avancée thérapeutique majeure
- Réponses très prolongées
- Nécessité d'identifier les patients qui tirent réellement un bénéfice, surtout dans les non épidermoïdes. Place du niveau d'expression de PDL1 ?
- Profil de tolérance favorable mais toxicités spécifiques
- Développement en cours notamment en 1ere ligne ou en associations avec CT ou TKI



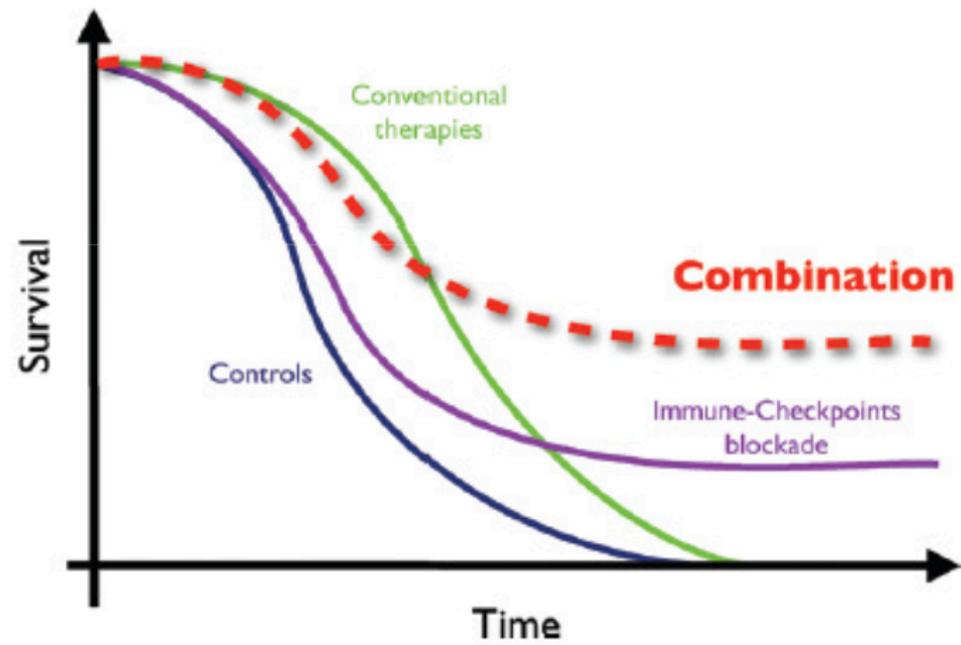
Modification de l'aspect des courbes de survies



- Contrôle
- CT ou thérapies ciblées
- Inhibiteur des points de contrôle de l'immunité



Futur ?



Champiat et al., J Thorac Oncol 2014

