

Immunothérapie en oncologie thoracique: où-en sommes nous ?

Julien Mazières



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DU CANCER DE TOULOUSE

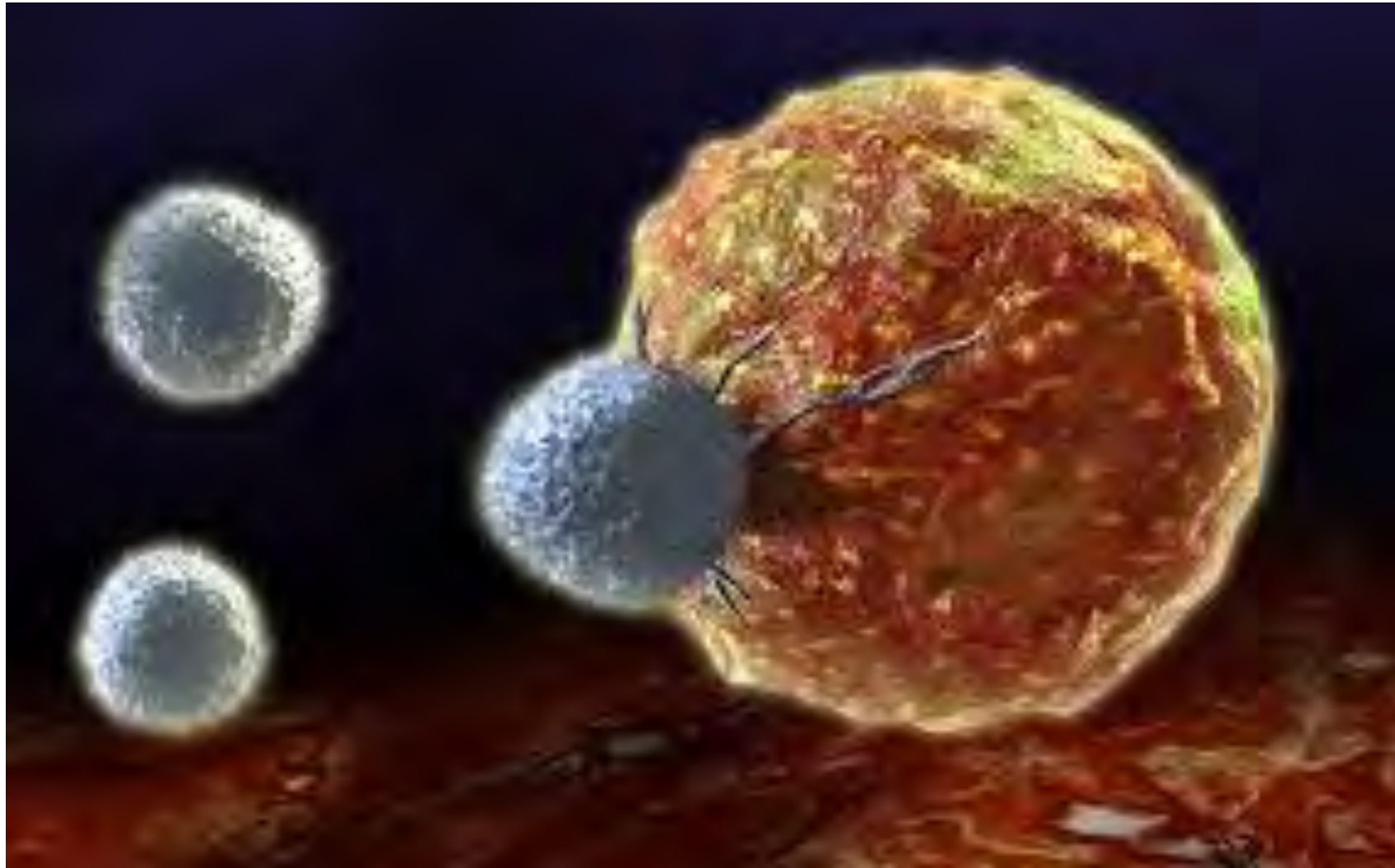


UNIVERSITÉ
TOULOUSE III
PAUL SABATIER

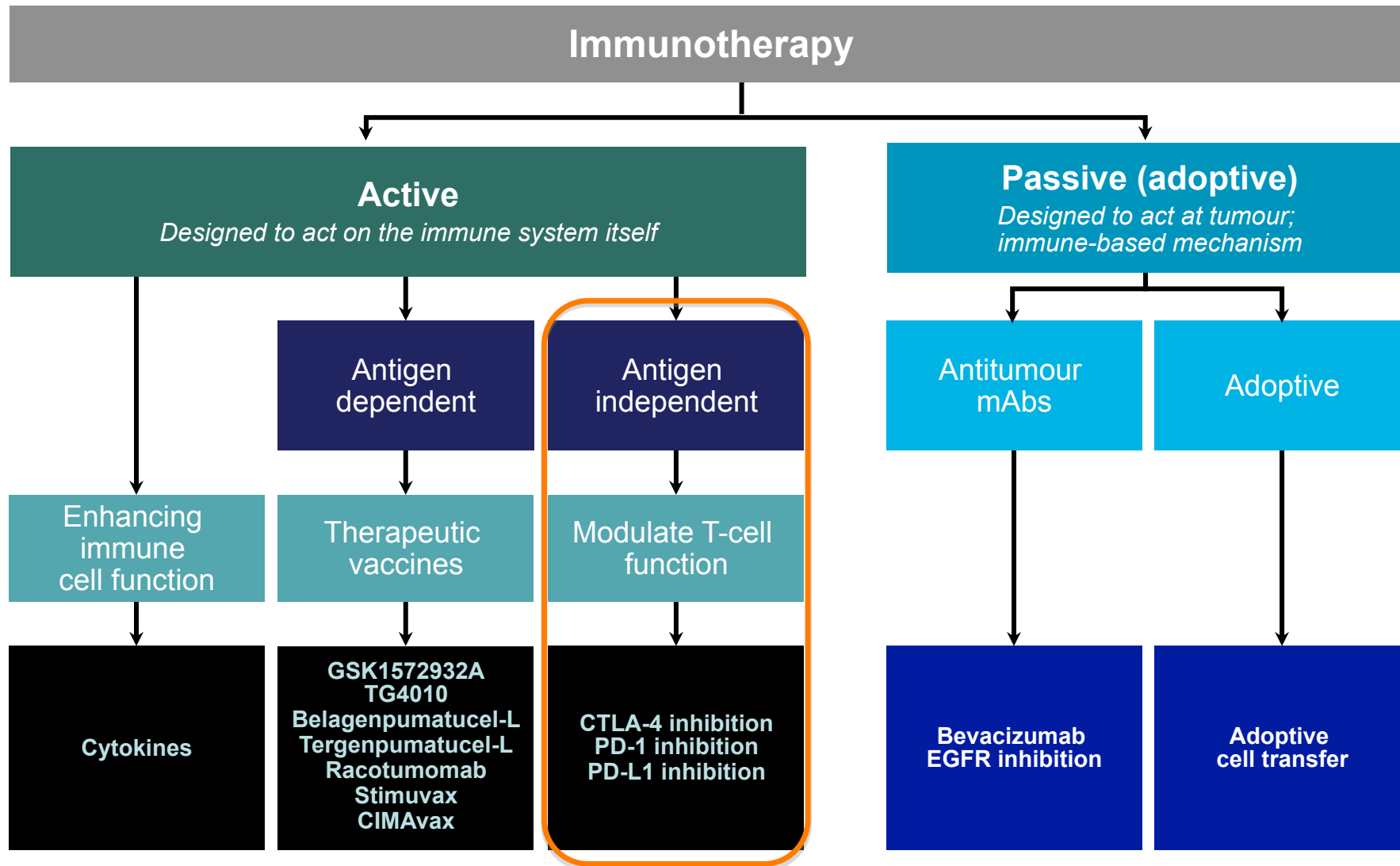
Immunothérapie



Immunothérapie

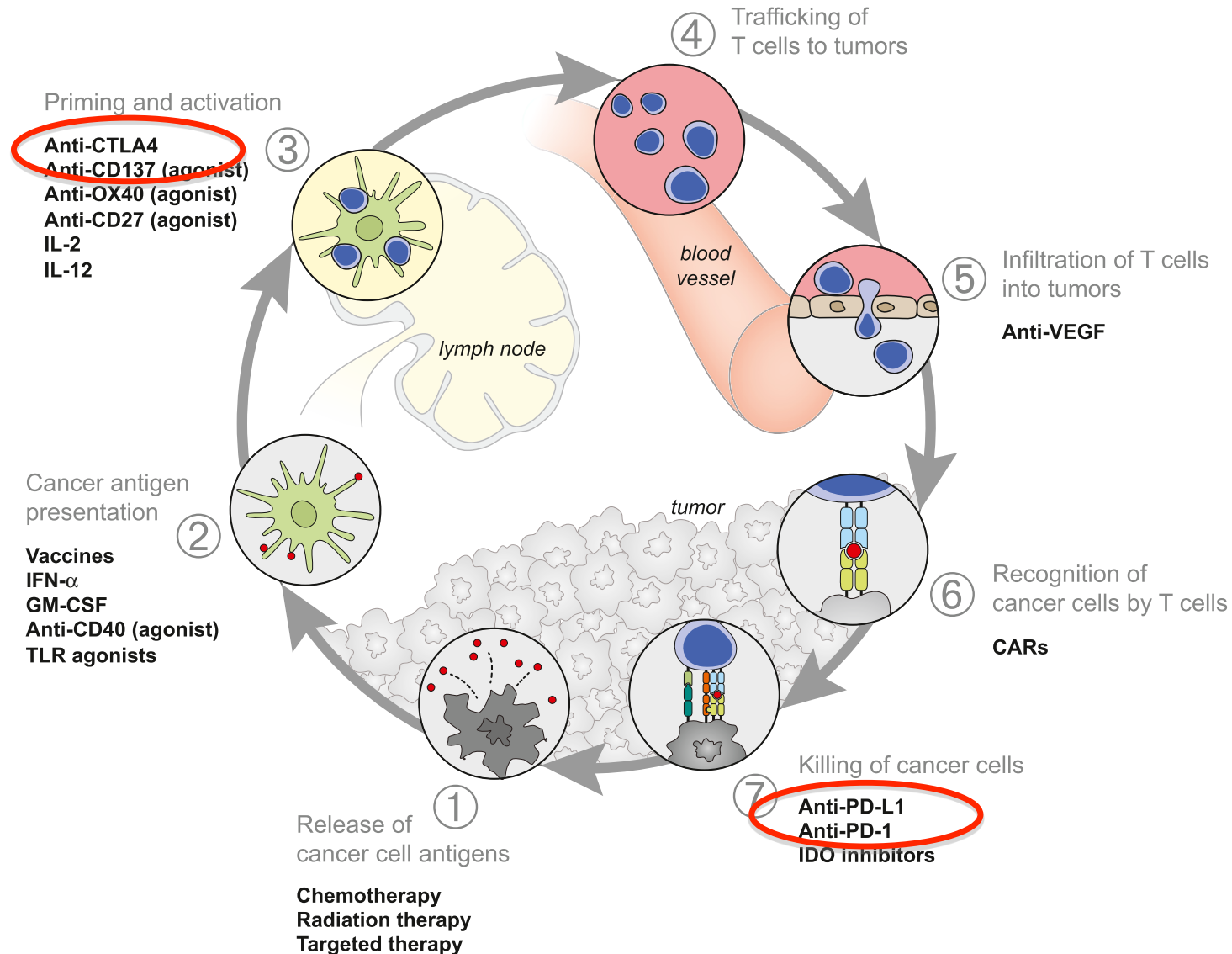


Immunothérapie



Généralités

Immunothérapie



Immunothérapie: les molécules

Généralités

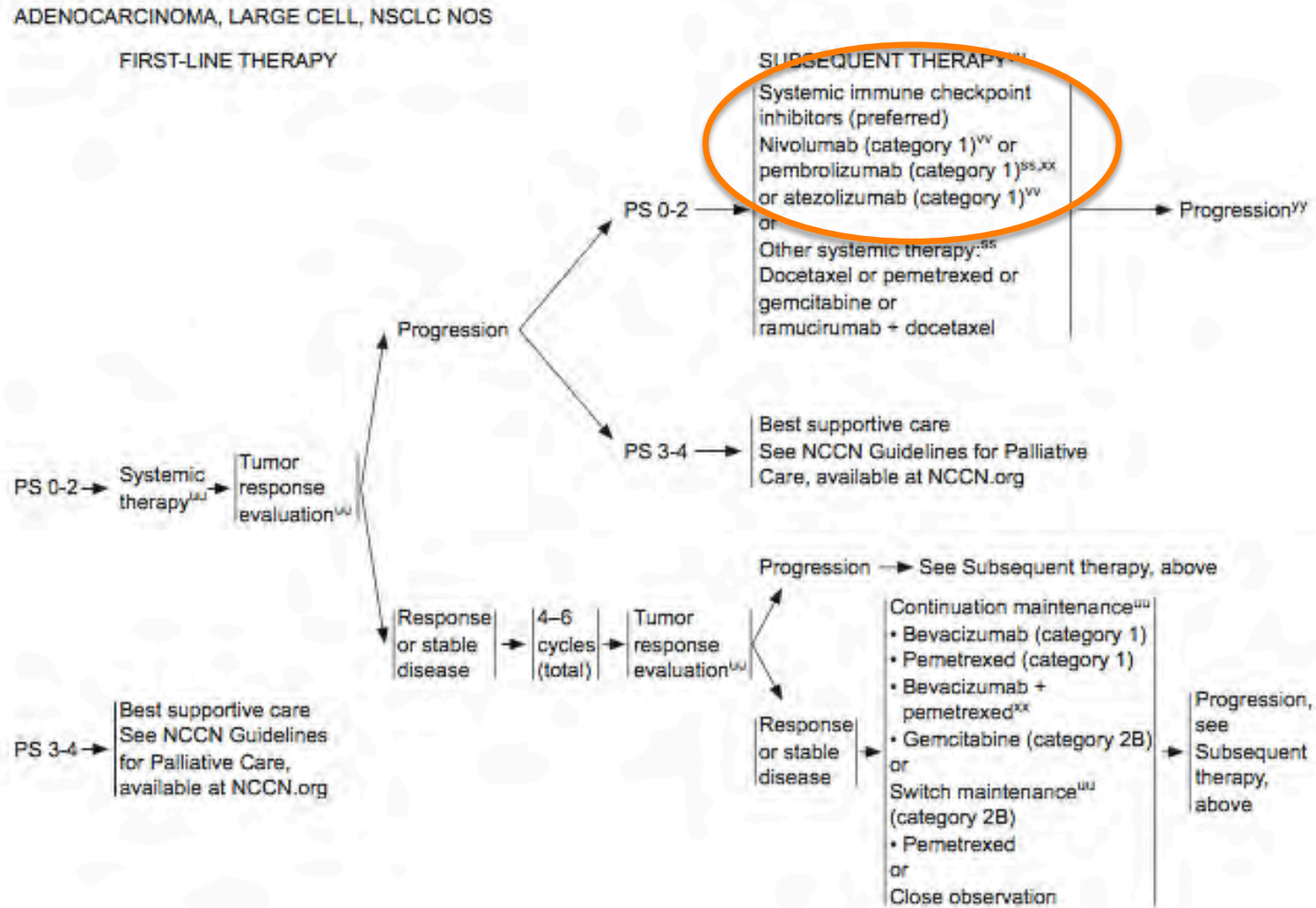
Type	Nom	Laboratoire	Indications
Anti-CTLA4	Ipilimumab (YERVOY)	BMS	AMM mélanome
	Tremelimumab	MedImmune, Astra-Zeneca	Phase 3
Anti-PD1	Nivolumab (OPDIVO)	BMS	AMM mélanome, poumon, rein, hodgkin
	Pembrolizumab (KEYTRUDA)	MSD	AMM mélanome, poumon, MSI
	Avelumab (BAVENCIO)	Merck KGaA, Pfizer	C . merckel
Anti-PDL1	Durvalumab (IMFINZI)	MedImmune, Astra-Zeneca	Phase 3
	Atezolizumab (TECENTRIQ)	Genentech-Roche	C urothélial, poumon

Les indications actuelles

Type	Stade	1L	2L	> 2L
CBNPC	Stades précoces	Chimio adjuvante	NIVOLUMAB (sans marqueur) 2015-16 PEMBROLIZUMAB (PD-L1 ≥ 1%) 2017 ATEZOLIZUMAB (sans marqueur) 2018	
	Stades IIIB	Radio-chimiothérapie		
	Stades IV non mutés	Chimio		
	Stade IV muté	TKIs	Chimiothérapie	Immunothérapie
CPC	Localisé	Chimio 1L	Chimio 2L	
	Etendu	Chimio 1L	Chimio 2L	
Mésothéliome pleural		Chimio +/- beva	Chimio	
Tumeur épithéliales thymiques		Chimio	Chimio, AA, mTOR inh	

Indications

Les indications actuelles (NCCN 2017)



Indications

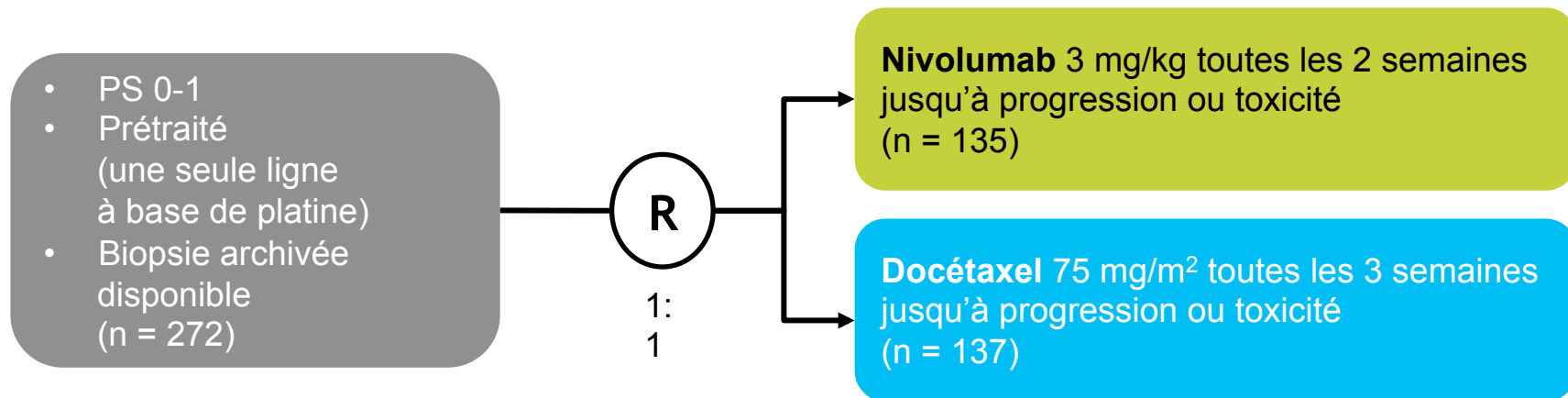
Les indications actuelles



Indications

Immunothérapie : les phases 3

- CHECKMATE 017. Nivolumab vs taxotère.
- Cancers épidermoïdes pré-traités



Objectif principal : SG

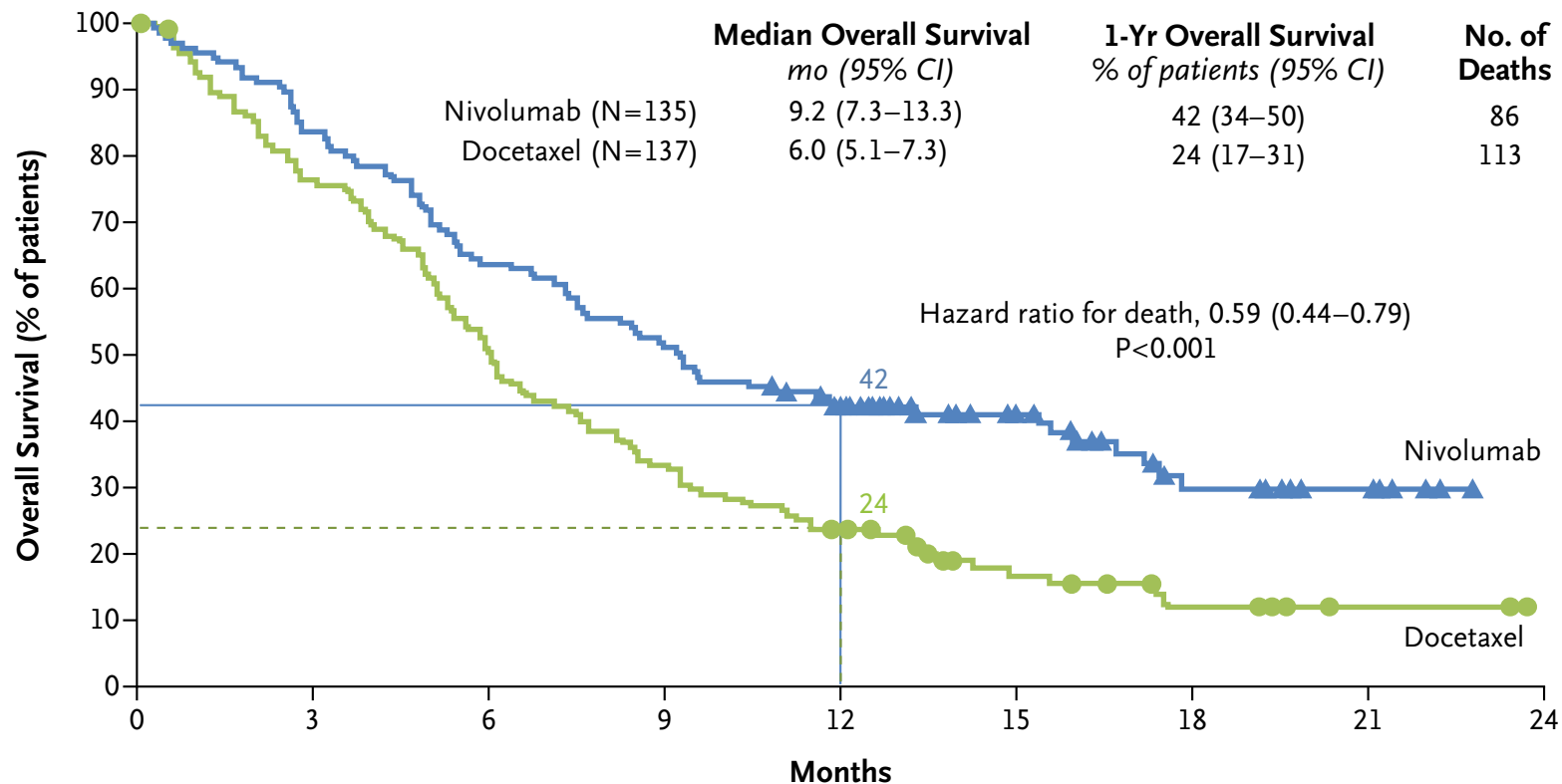
- Objectifs secondaires
 - RO RECIST 1.1
 - SSP
 - Qualité de vie
 - Tolérance
 - Efficacité selon l'expression du PD-L1

Indications

Immunothérapie : les phases 3

- CHECKMATE 017. Nivolumab vs taxotère.
- Cancers épidermoïdes pré-traités

Indications



No. at Risk

Nivolumab	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0

Immunothérapie : les phases 3

- CHECKMATE 057. Nivolumab vs taxotère.
- Adénocarcinomes pré-traités

- Cancers non épidermoïdes
- Stades IIIB/IV
- ECOG PS 0-1
- Prétraités par un doublet à base de platine ± ITK

R
1:1

Nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à progression ou toxicité (n = 292)

Docétaxel 75 mg/m² toutes les 3 semaines jusqu'à progression ou toxicité (n = 290)

- 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.

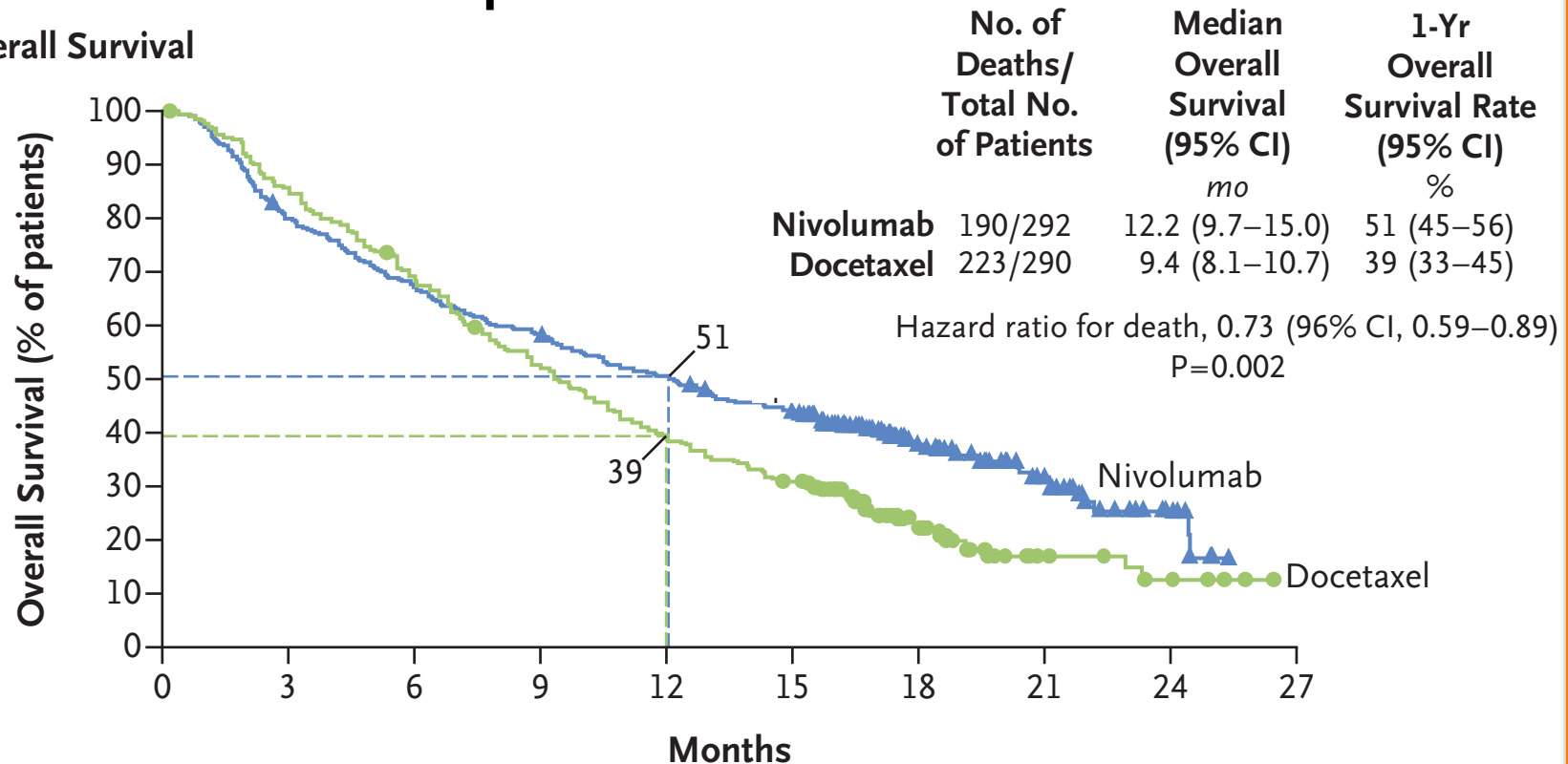
Indications

Immunothérapie : les phases 3

- CHECKMATE 057. Nivolumab vs taxotère.
- Adénocarcinomes pré-traités

Indications

A Overall Survival



No. at Risk

Nivolumab	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

Immunothérapie : les phases 3

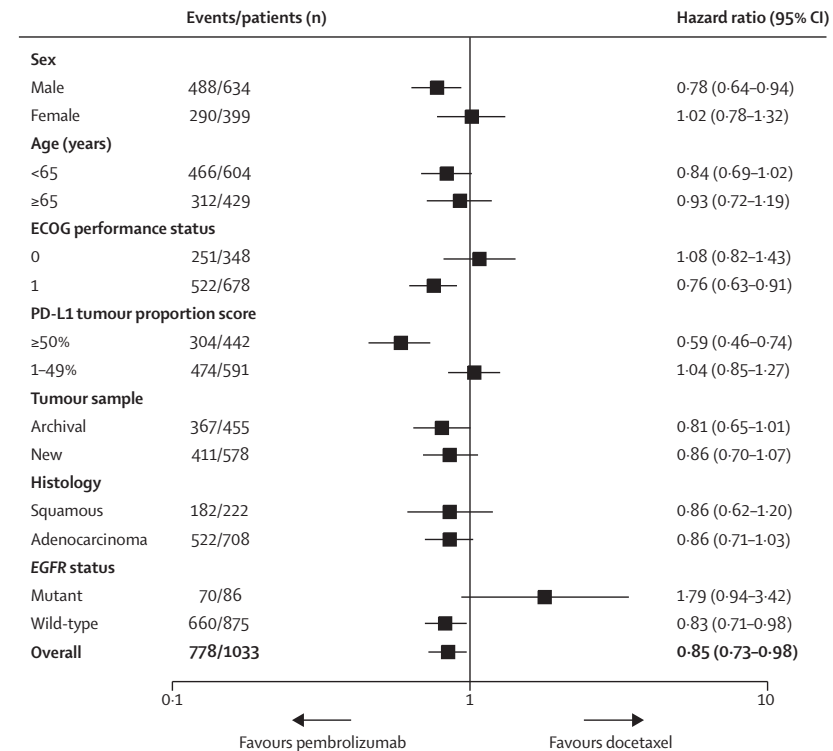
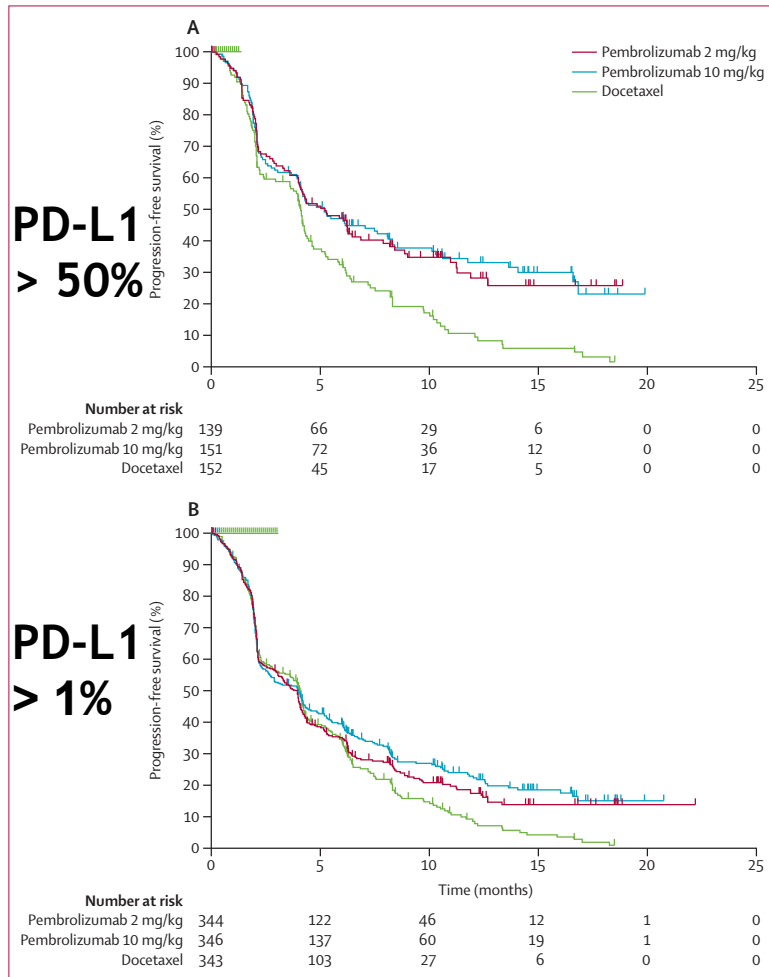
Indications

	Nivolumab (n = 237)	Docétaxel (n = 268)
Événements indésirables de grade 3-4 (%)	10	54
Événements indésirables graves de grade 3-4 (%)	5	18
Événements indésirables graves avec arrêt du traitement (%)	5	15
Poumon interstitiel (%)	3	< 1
Hépatite (%)	6	2
Diarrhée (%)	8	23
Hypothyroïdie (%)	7	0

Essais en oncologie thoracique : phase 3

Essai KEYNOTE 010 (pembrolizumab vs docetaxel). Analyse de la PFS selon l'expression de PD-L1.

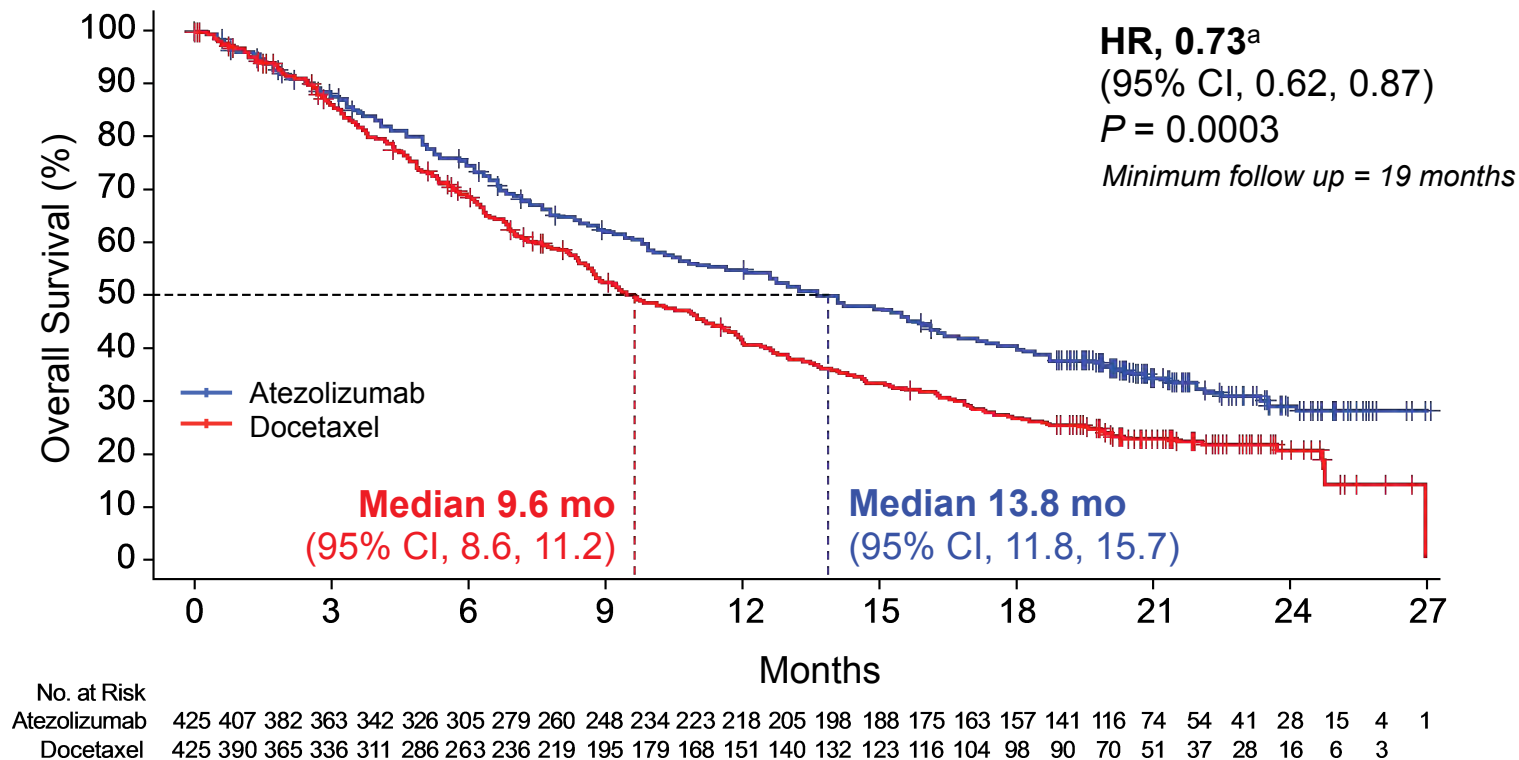
Indications



Essai phase 3 en deuxième ligne

OAK: Survie globale chez tous les patients (vs docetaxel en 2 ou 3L)

Indications



Essais en oncologie thoracique : phase 3

	CHECKMATE 017 nivolumab vs docetaxel	CHECKMATE 057 Nivolumab vs docetaxel	KEYNOTE-010 Pembrolizumab (2 or 10 mg/kg) vs docetaxel	OAK Atezolizumab vs docetaxel
Sélection PDL1	Non	Non	Oui (> 1%)	Non
Taille de l'étude	272 (135 vs 137)	582 (292 vs 290)	1033 (346 vs 344 vs 343)	1255 (425 vs 425)
Histologie	Epidermoïde	Non épi	CBNPC	CBNPC
Ligne de traitement				
2L	100	88	69	75
3L	0	11	20	25
> 3L	0	<1	9	0
Taux de réponse	20 vs 9%	19 vs 12%	18 vs 18 vs 9	14 vs 13%
OS	9.2 vs 6	12.2 vs 9.4	12.7 vs 10.4 vs 8.5	13.8 vs 9.6
S 24 mois	23 % vs 8%	29 vs 16%	37.5 vs 30.1 vs 14.5 %	

Synthèse

Essais en oncologie thoracique : phase 3

Synthèse

Synthèse

	Nivolumab OPDIVO	Pembrolizumab KEYTRUDA	Atezolizumab TECENTRIQ
Histologie	2 essais, SCC et ADK	1 essai, SCC et ADK	1 essai, SCC et ADK
Expression de PD-L1	Pas de sélection	≥1%	Pas de sélection
AMM (EMA)	Oui	Oui	Oui
Avis transparence	SCC: ASMR III ADK: ASMR IV	ASMR IV	En cours
Remboursement	SCC: oui ADK: oui	CBNPC > 1%: Oui	En cours Q4 2018

Les indications à venir

A venir

Type	Stade	1L	2L	> 2L
CBNPC	Stades précoces	CI		NIVOLUMAB (sans marqueur) 2016 PEMBROLIZUMAB (PD-L1 ≥ 1%) 2017 ATEZOLIZUMAB (sans marqueur) 2018
	Stades IIIB	Dr		
	Stades IV non mutés	Pe Pembrolizumab + chimio		
	Stade IV muté	TKIs	Chimiothérapie	Immunothérapie
CPC	Localisé	Chim	Chimio 2L	
	Etendu	Chim	Chimio 2L	
Mésothéliome pleural		Chimio +/- beva	Nivo +/- ipi	
Tumeur épithéliales thymiques		Chimio	Chimio, AA, mTOR inh	



Les indications à venir



Indications

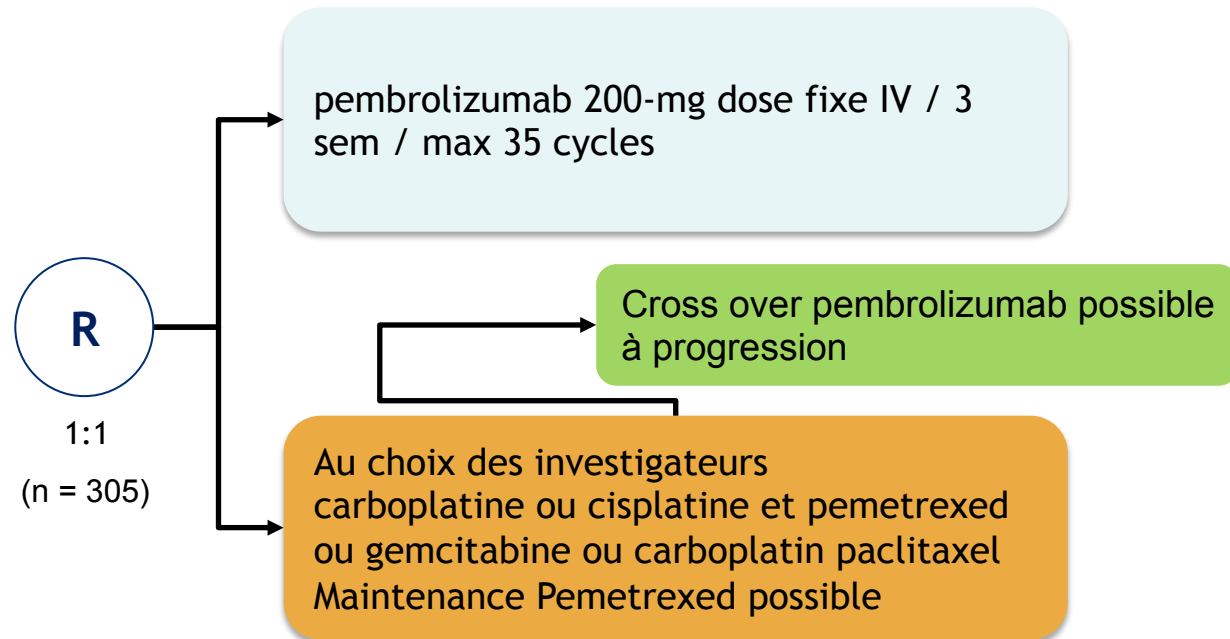
L'immunothérapie en première ligne

Essai KEYNOTE 024 (pembrolizumab vs chimiothérapie en première ligne des CBNPC).

PD-L1 + > 50%

Objectif principal : SSP

- CBNPC avancé
- Ni EGFR muté ni ALK +
- Expression de PD-L1 \geq 50 % des cellules tumorales
- Pas de maladie auto immune
- Pas de métastases cérébrales ou métas traitées
- Stratification
 - PS : 0 vs 1
 - Histologie épi vs non épi
 - Asie vs reste du monde



A venir

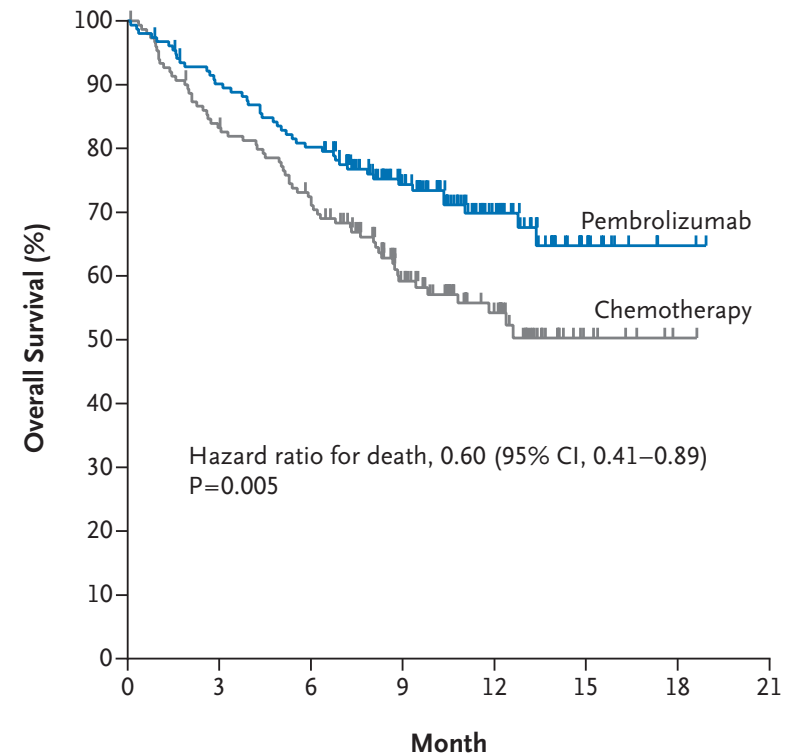
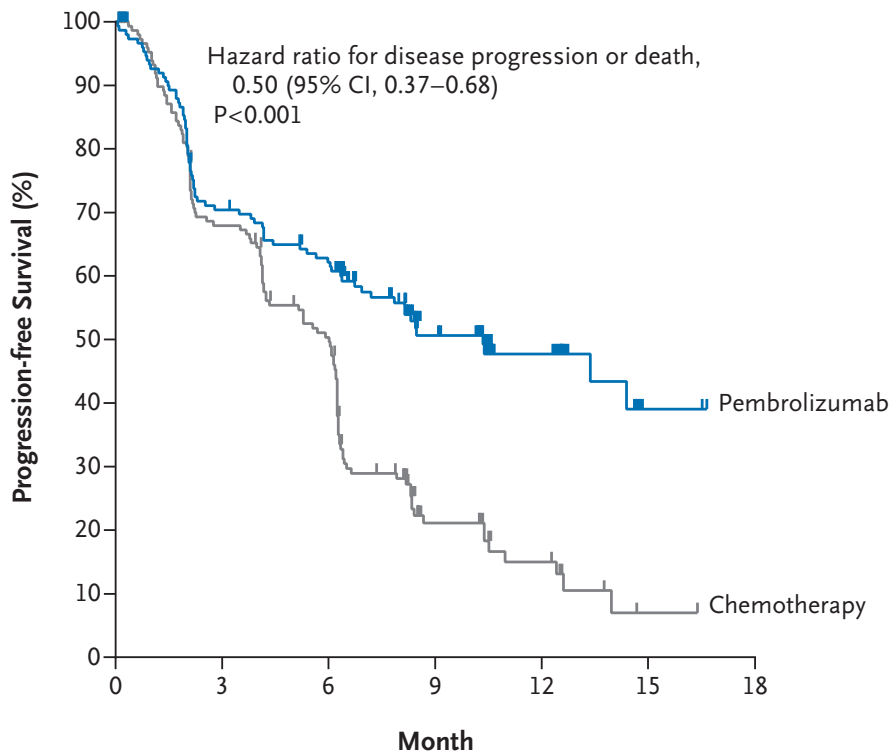
L'immunothérapie en première ligne

Essai KEYNOTE 024 (pembrolizumab vs chimiothérapie en première ligne des CBNPC).

PD-L1 + > 50%

SSP

SG

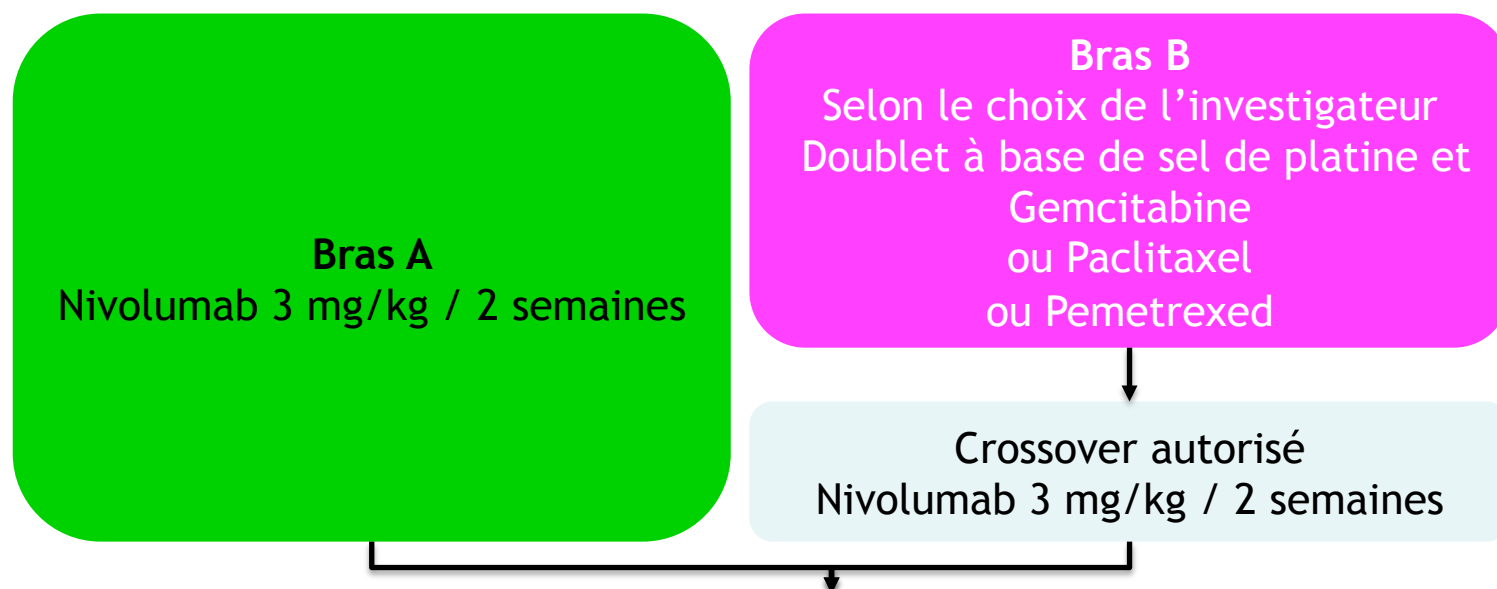


A venir

L'immunothérapie en première ligne

Essai CHECKMATE 026 (nivolumab vs chimiothérapie en première ligne des CBNPC).

PD-L1 +

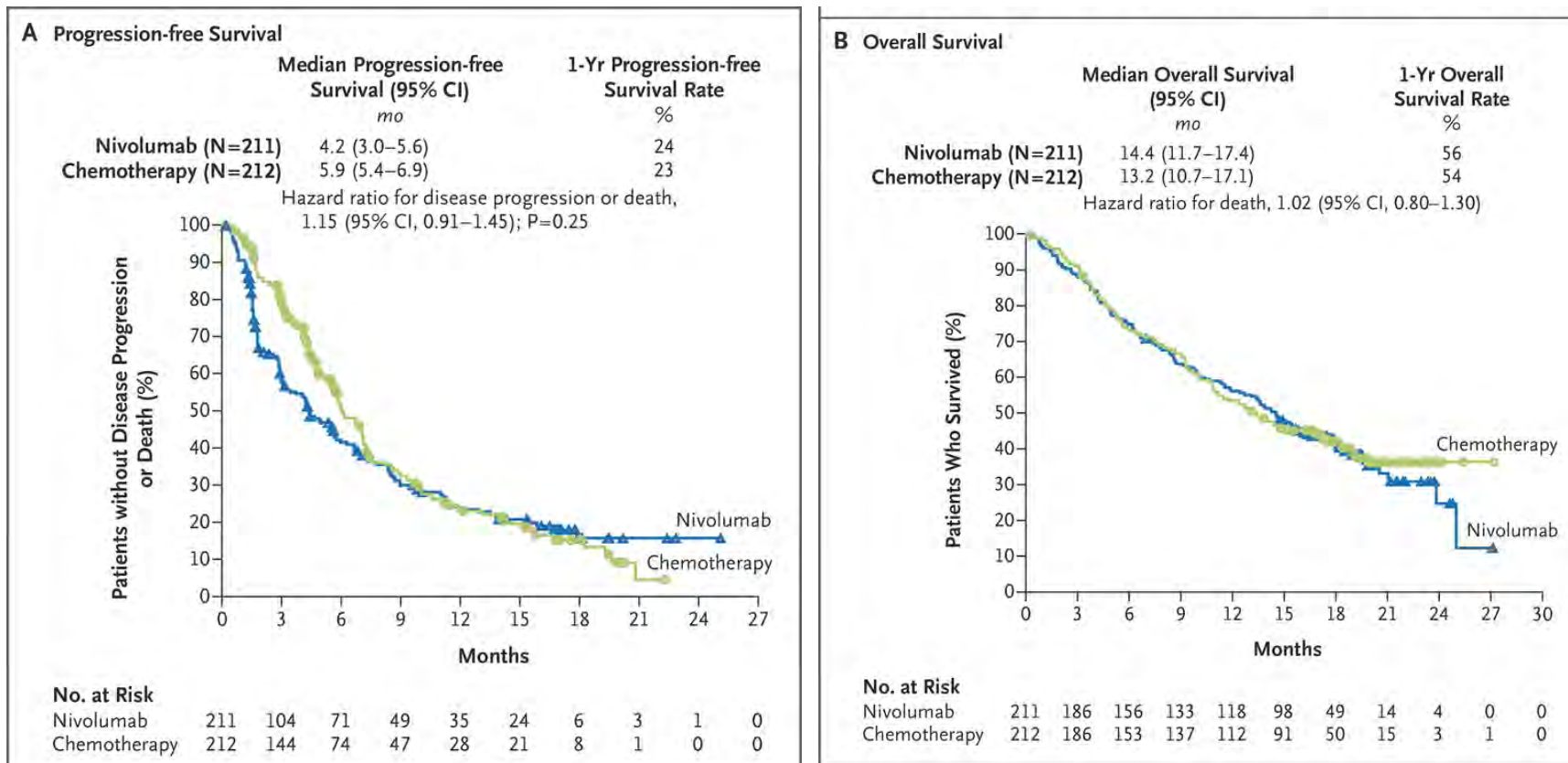


A venir

L'immunothérapie en première ligne

Essai CHECKMATE 026 (nivolumab vs chimiothérapie en première ligne des CBNPC). PD-L1 +

A venir



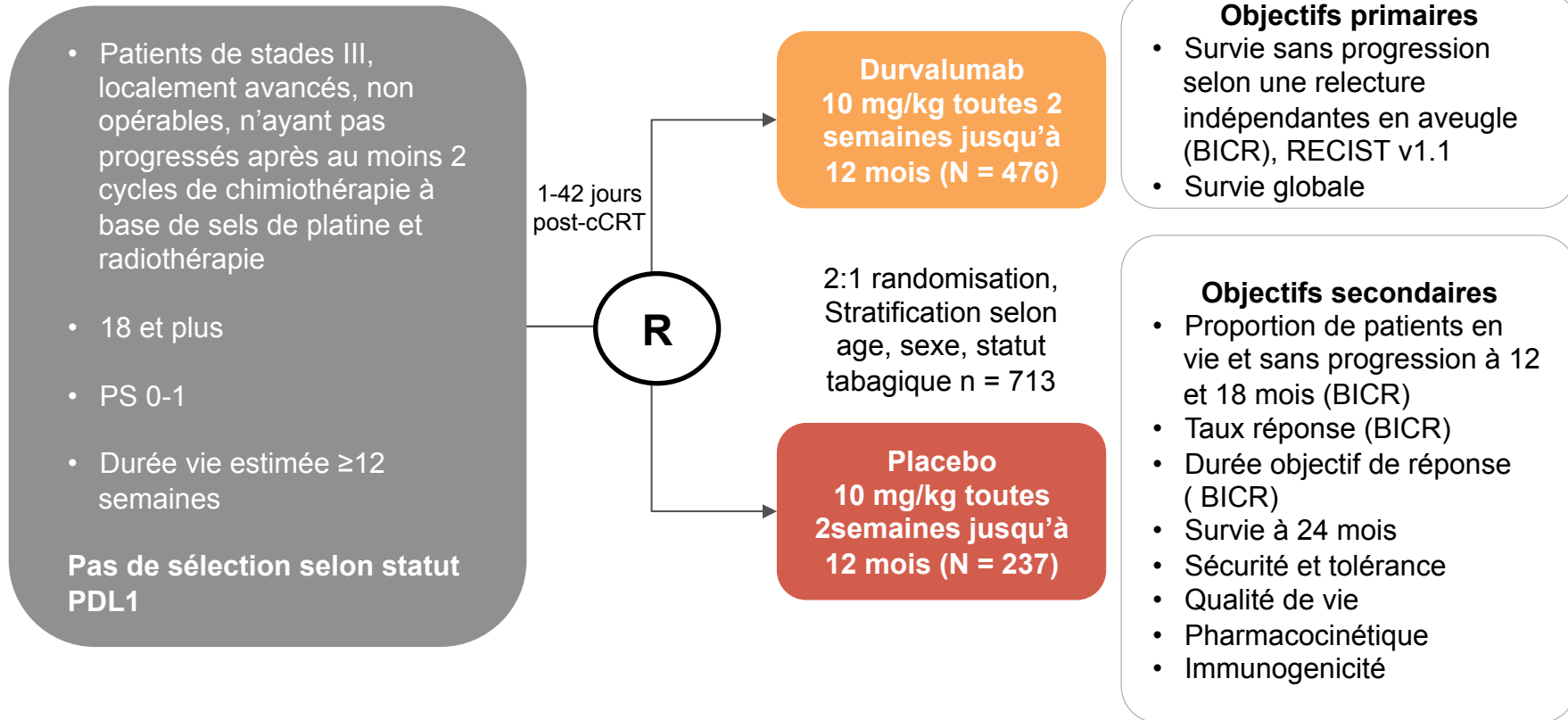
Les indications à venir

Indications



L'immunothérapie pour les stades IIB

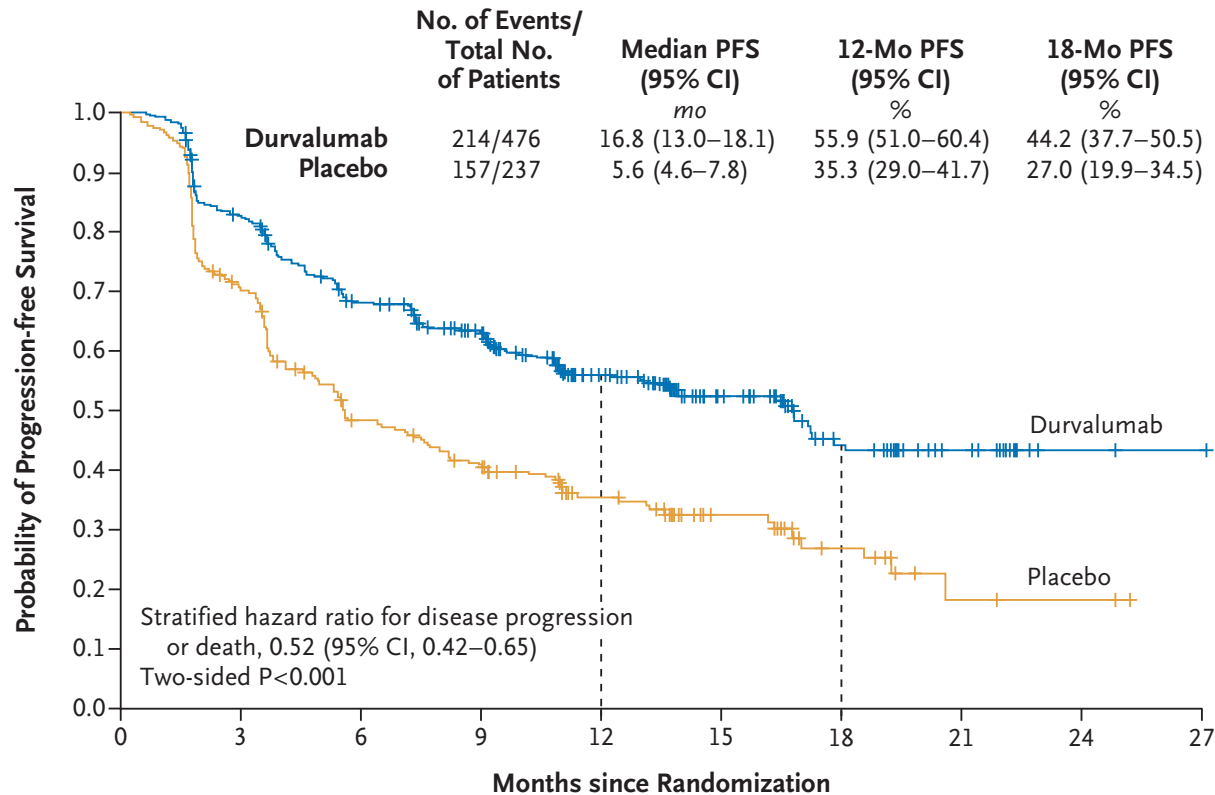
- **PACIFIC. Etude de phase III, internationale, randomisée en double aveugle, multicentrique**



A venir

L'immunothérapie pour les stades IIIB

- SSP (Objectif primaire en intention de traitement)

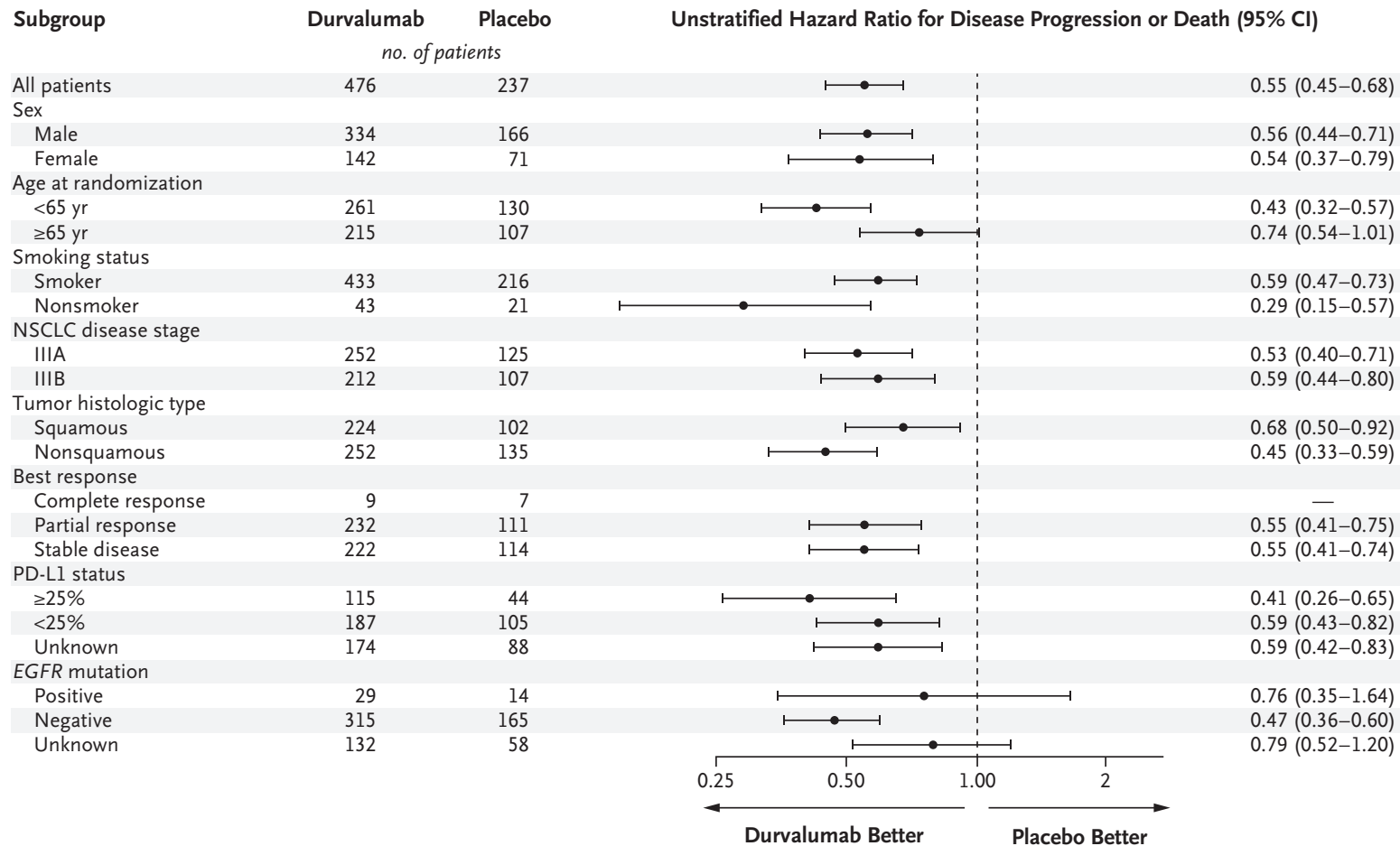


No. at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Durvalumab	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1	
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0	

A venir

L'immunothérapie pour les stades IIB

- SSP (sous-groupes)



L'immunothérapie pour les stades IIIB

- Toxicité

Table 3. Adverse Events of Any Cause.

Event	Durvalumab (N=475)		Placebo (N=234)	
	Any Grade*	Grade 3 or 4	Any Grade*	Grade 3 or 4
	<i>number of patients with event (percent)</i>			
Any event	460 (96.8)	142 (29.9)	222 (94.9)	61 (26.1)
Cough	168 (35.4)	2 (0.4)	59 (25.2)	1 (0.4)
Pneumonitis or radiation pneumonitis†	161 (33.9)	16 (3.4)	58 (24.8)	6 (2.6)
Fatigue	113 (23.8)	1 (0.2)	48 (20.5)	3 (1.3)
Dyspnea	106 (22.3)	7 (1.5)	56 (23.9)	6 (2.6)
Diarrhea	87 (18.3)	3 (0.6)	44 (18.8)	3 (1.3)
Pyrexia	70 (14.7)	1 (0.2)	21 (9.0)	0
Decreased appetite	68 (14.3)	1 (0.2)	30 (12.8)	2 (0.9)
Nausea	66 (13.9)	0	31 (13.2)	0
Pneumonia	62 (13.1)	21 (4.4)	18 (7.7)	9 (3.8)
Arthralgia	59 (12.4)	0	26 (11.1)	0
Pruritus	58 (12.2)	0	11 (4.7)	0
Rash	58 (12.2)	1 (0.2)	17 (7.3)	0
Upper respiratory tract infection	58 (12.2)	1 (0.2)	23 (9.8)	0
Constipation	56 (11.8)	1 (0.2)	20 (8.5)	0
Hypothyroidism	55 (11.6)	1 (0.2)	4 (1.7)	0
Headache	52 (10.9)	1 (0.2)	21 (9.0)	2 (0.9)
Asthenia	51 (10.7)	3 (0.6)	31 (13.2)	1 (0.4)
Back pain	50 (10.5)	1 (0.2)	27 (11.5)	1 (0.4)
Musculoskeletal pain	39 (8.2)	3 (0.6)	24 (10.3)	1 (0.4)
Anemia	36 (7.6)	14 (2.9)	25 (10.7)	8 (3.4)

A venir

Les essais en cours

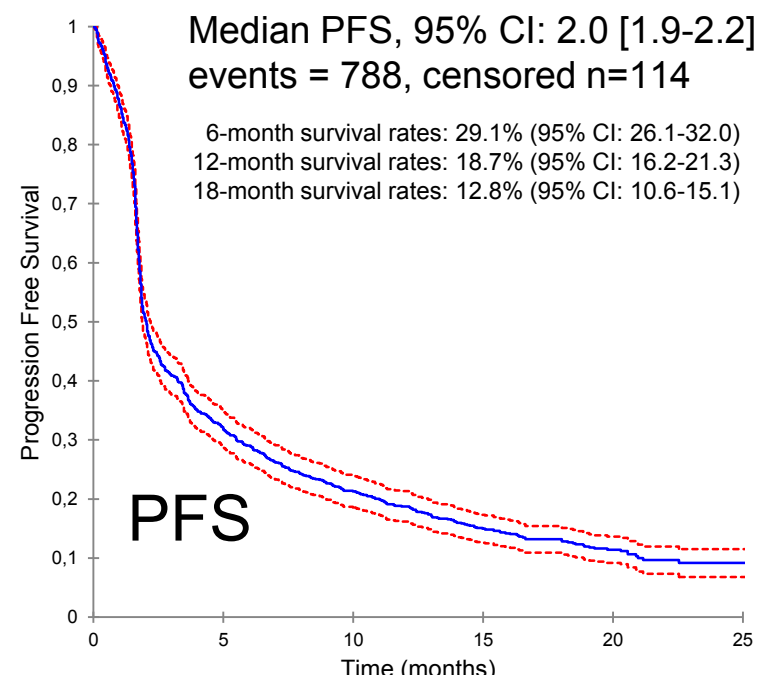
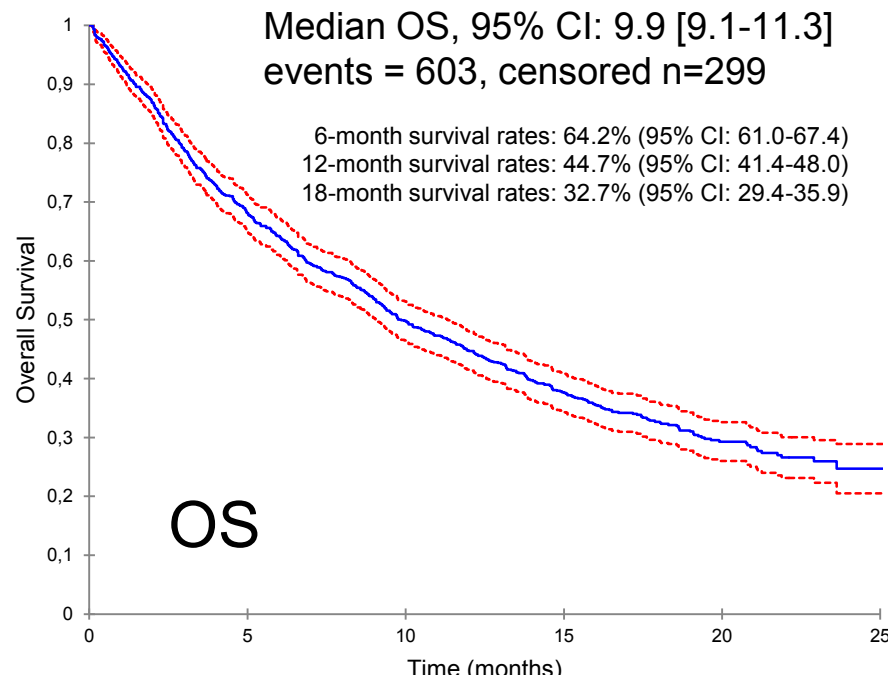
Type	Stade	1L	2L	> 2L
CBNPC	Stades précoces	Essais industriels et IFCT	NIVOLUMAB PEMBROLIZUMAB ATEZOLIZUMAB	
	Stades IIIB	Durvalumab		
	Stades IV non mutés	Pembrolizumab		
	Stade IV muté	TKIs	Chimiothérapie	Immunothérapie
CPC	Localisé	Essai (STIMULI)	Essai (industriel et IFCT)	
	Etendu	Essais industriels	Essai (industriel et IFCT)	
Mésothéliome pleural		Essais industriels	Nivo +/- ipi	
Tumeur épithéliales thymiques		Chimio	Essais (EORTC)	

A Venir

Les questions pratiques

Et dans la vraie vie ? Etude CLINIVO

En pratique



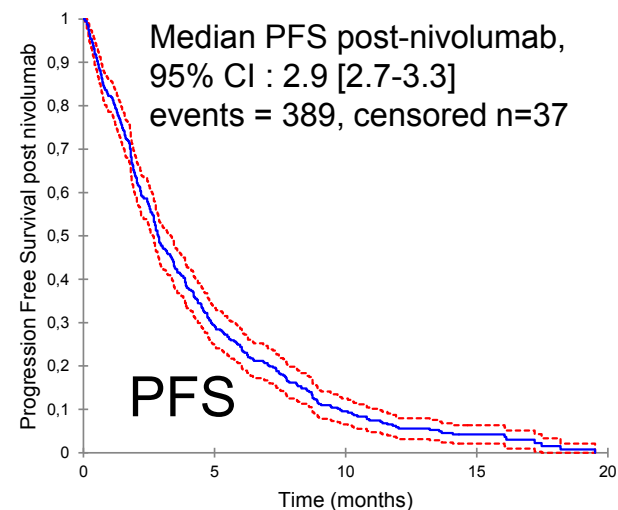
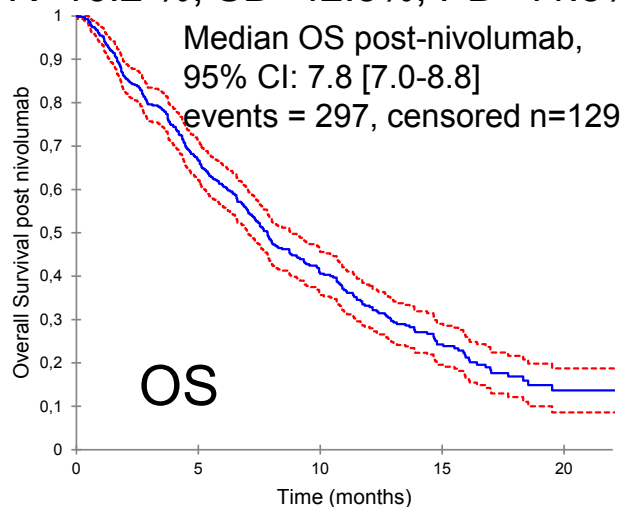
Les questions pratiques

Etude CLINIVO

Pronostic factors of OS

Characteristics	Univariate analysis			Multivariate analysis (n=889)		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
ECOG PS						
2/3/4 (vs 0/1)	2.24	1.85-2.72	<0.0001	2.21	1.82-2.69	<0.0001
Brain metastasis						
Yes (vs No)	1.39	1.15-1.68	0.001	1.38	1.15-1.67	0.0007

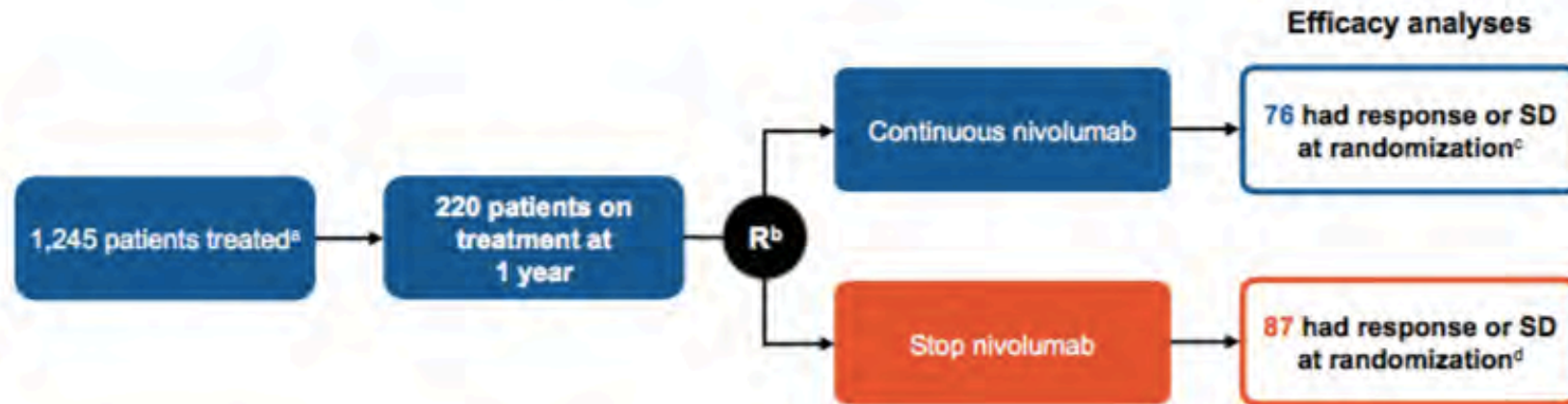
Best response to first post-nivolumab systemic tt (n=319) was:
OR=16.2 %; SD=42.3%; PD=41.5%.



Les questions pratiques

Puis-je arrêter ?

CheckMate 153: Continuous vs 1-Year Nivolumab Patient Flow and Analysis Populations

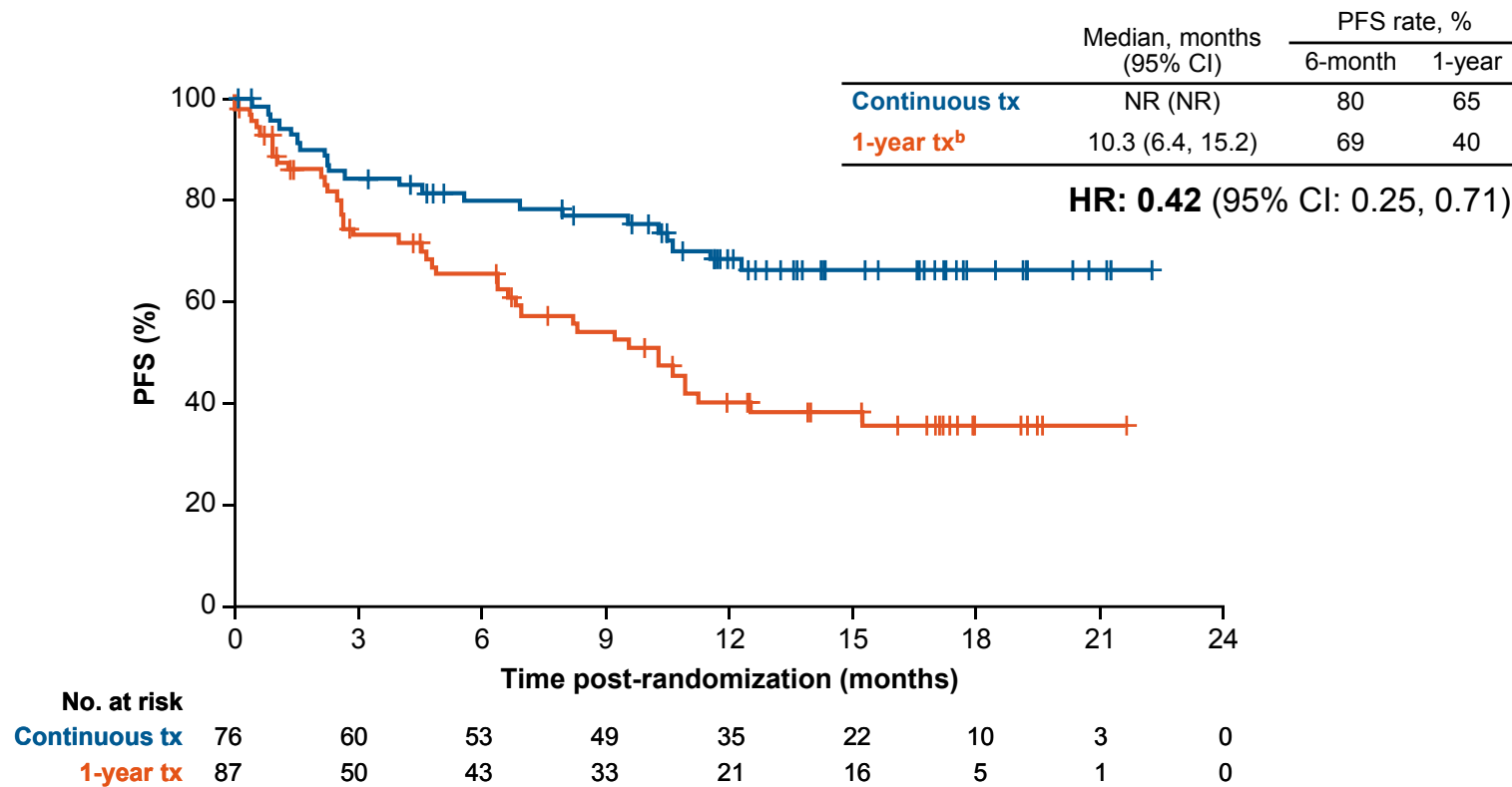


En pratique

Les questions pratiques

Puis-je arrêter ?

CheckMate 153: Continuous vs 1-Year Nivolumab PFS From Randomization^a



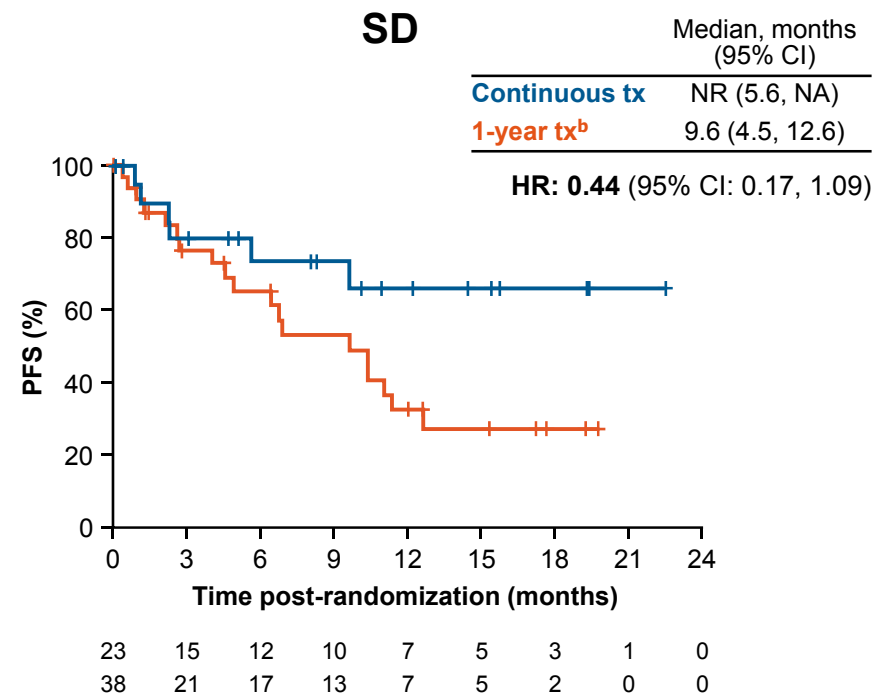
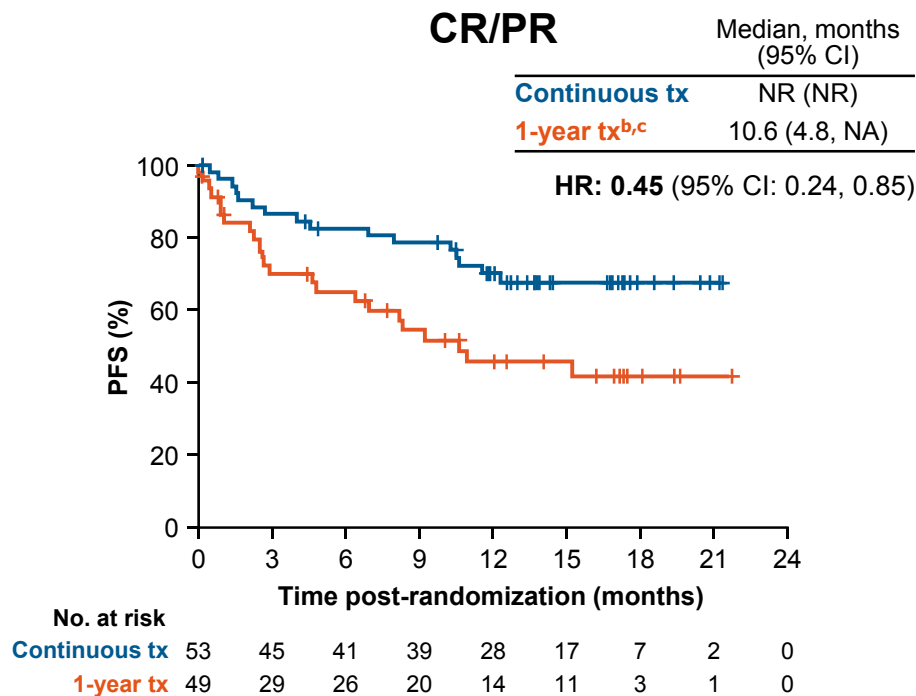
En pratique

Les questions pratiques

Puis-je arrêter ?

CheckMate 153: Continuous vs 1-Year Nivolumab PFS From Randomization by Response Status^a

En pratique



Les questions pratiques

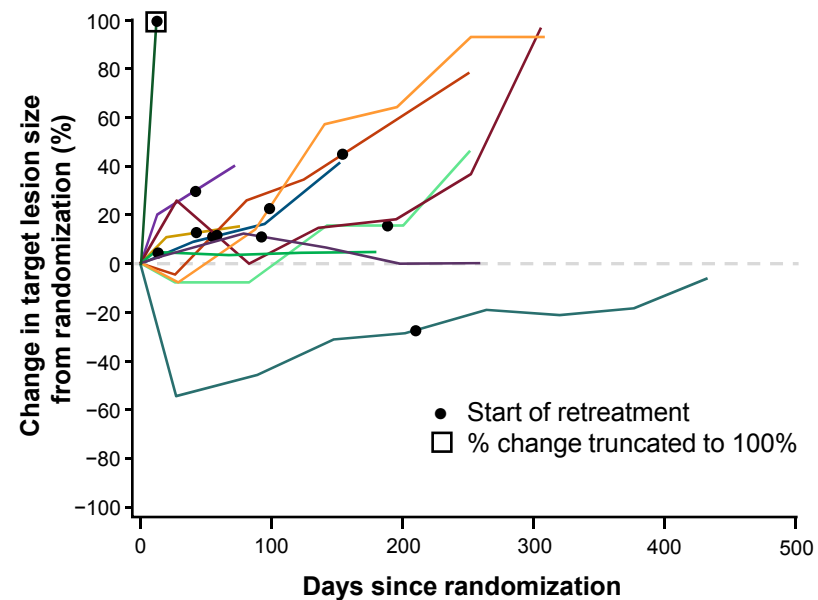
Retraitement ?

En pratique

CheckMate 153: Continuous vs 1-Year Nivolumab Tumor Burden Change of Target Lesions in Retreated Patients

Type of PD	n (%)
Target lesions only	12 (35)
Non-target lesions only	1 (3)
New lesions only	14 (41)
Target lesions and new lesions	4 (12)
Non-target lesions and new lesions	1 (3)
Target lesions, non-target lesions, and new lesions	2 (6)

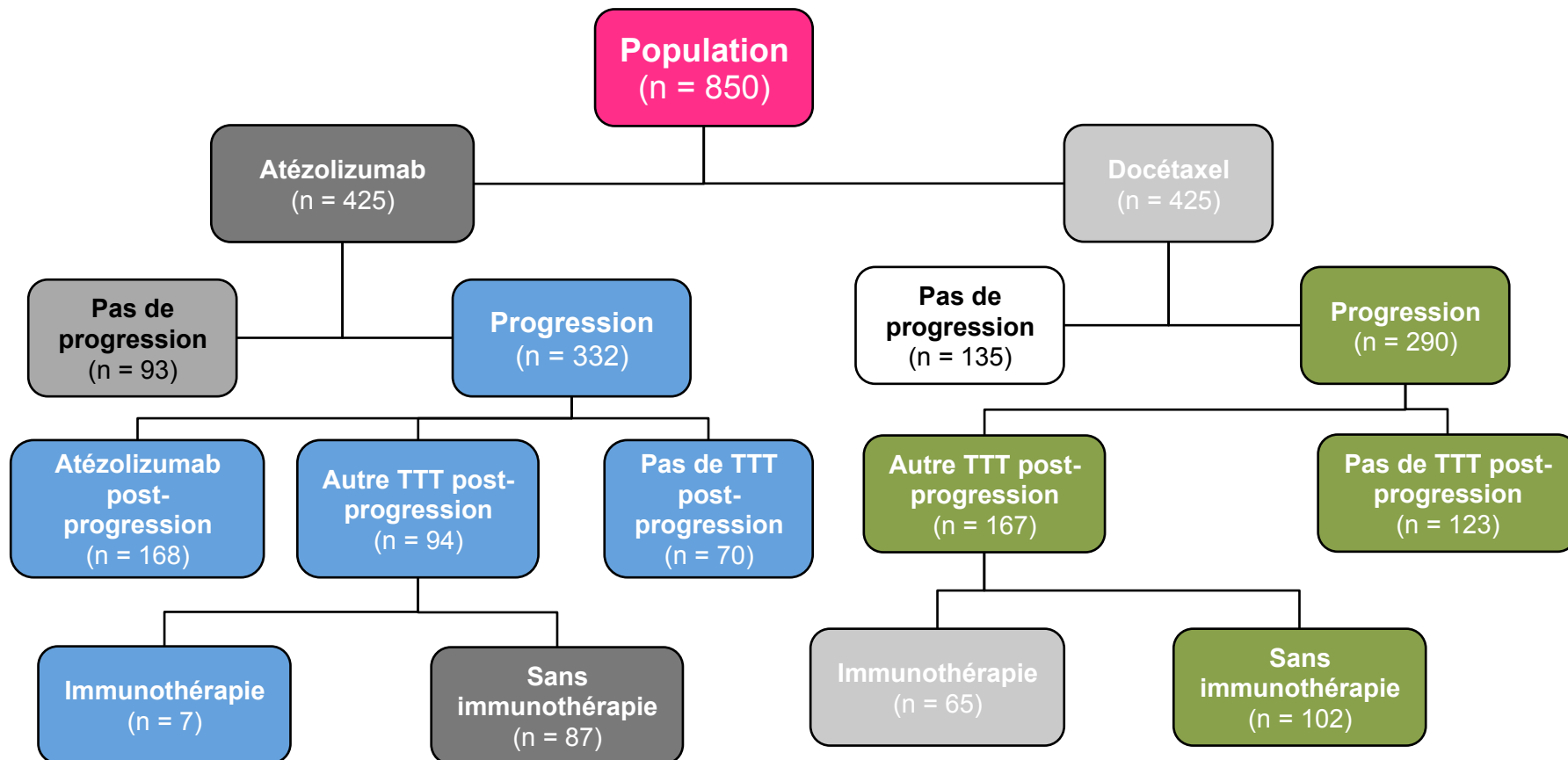
Tumor burden change in target lesions following retreatment^{a,b}



Les questions pratiques

Puis-je continuer à la progression ?

- Essai OAK : poursuite de l'immunothérapie après progression

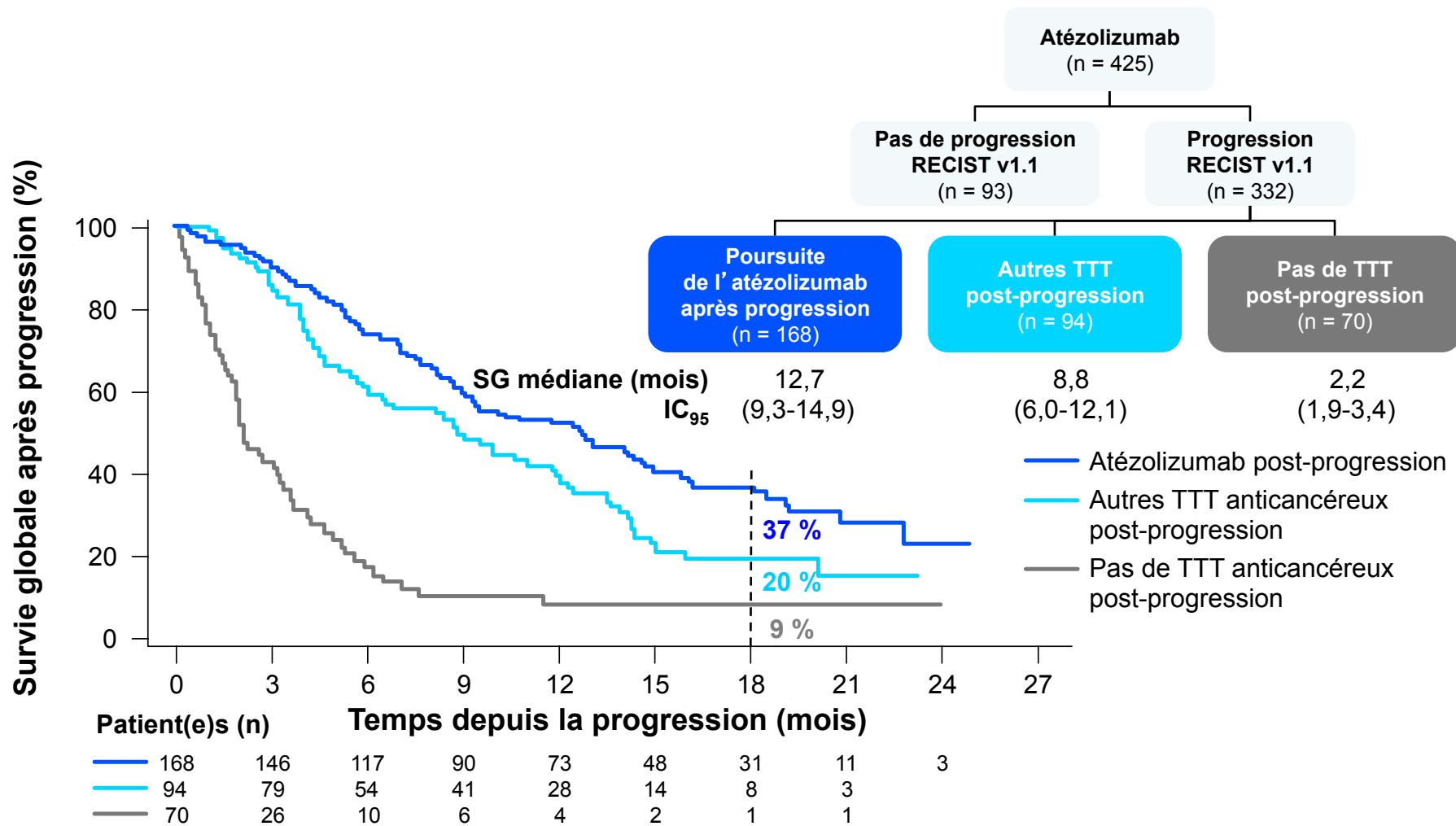


En pratique

Les questions pratiques

Puis-je continuer à la progression ?

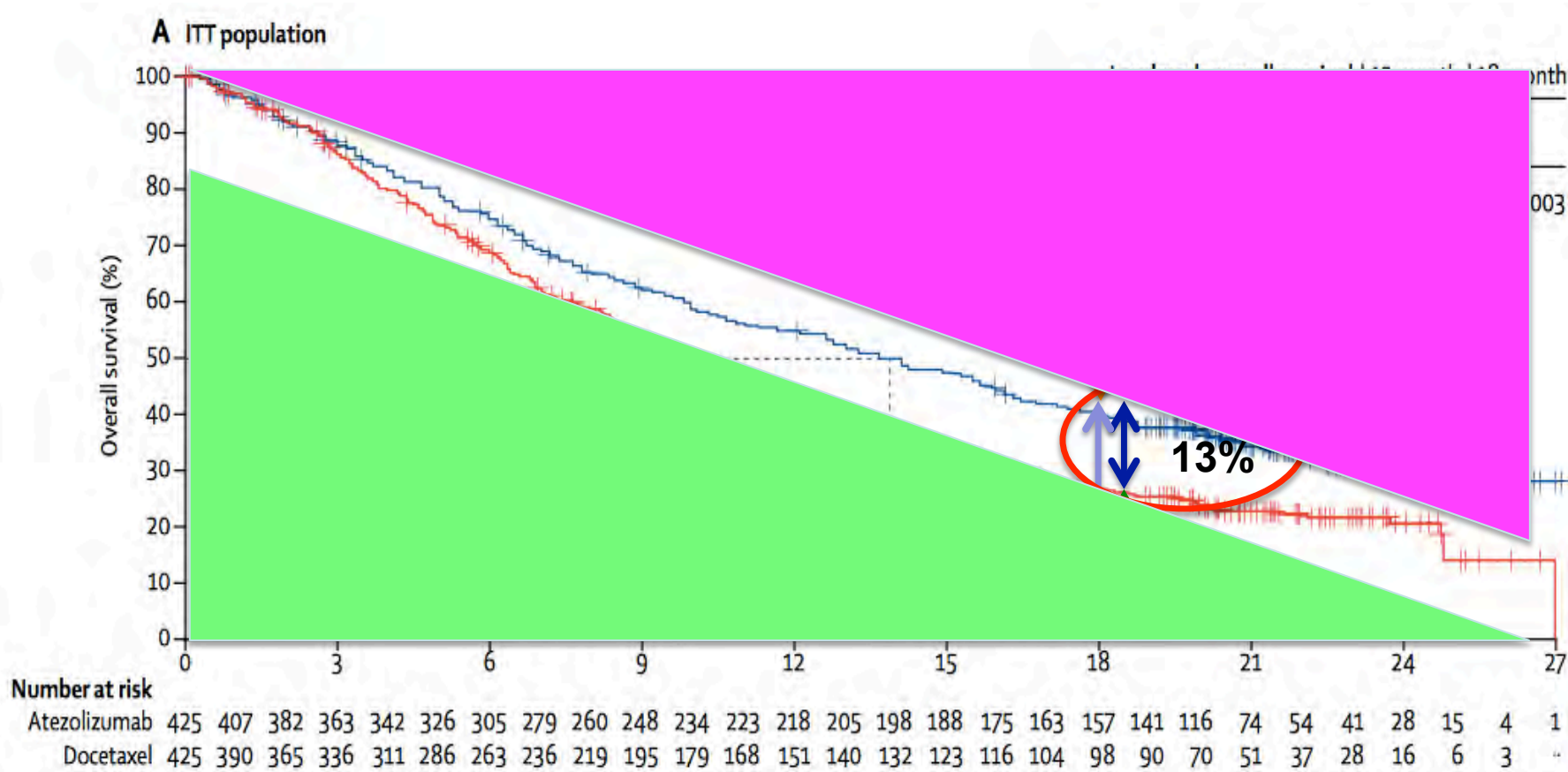
En pratique



Les questions pratiques

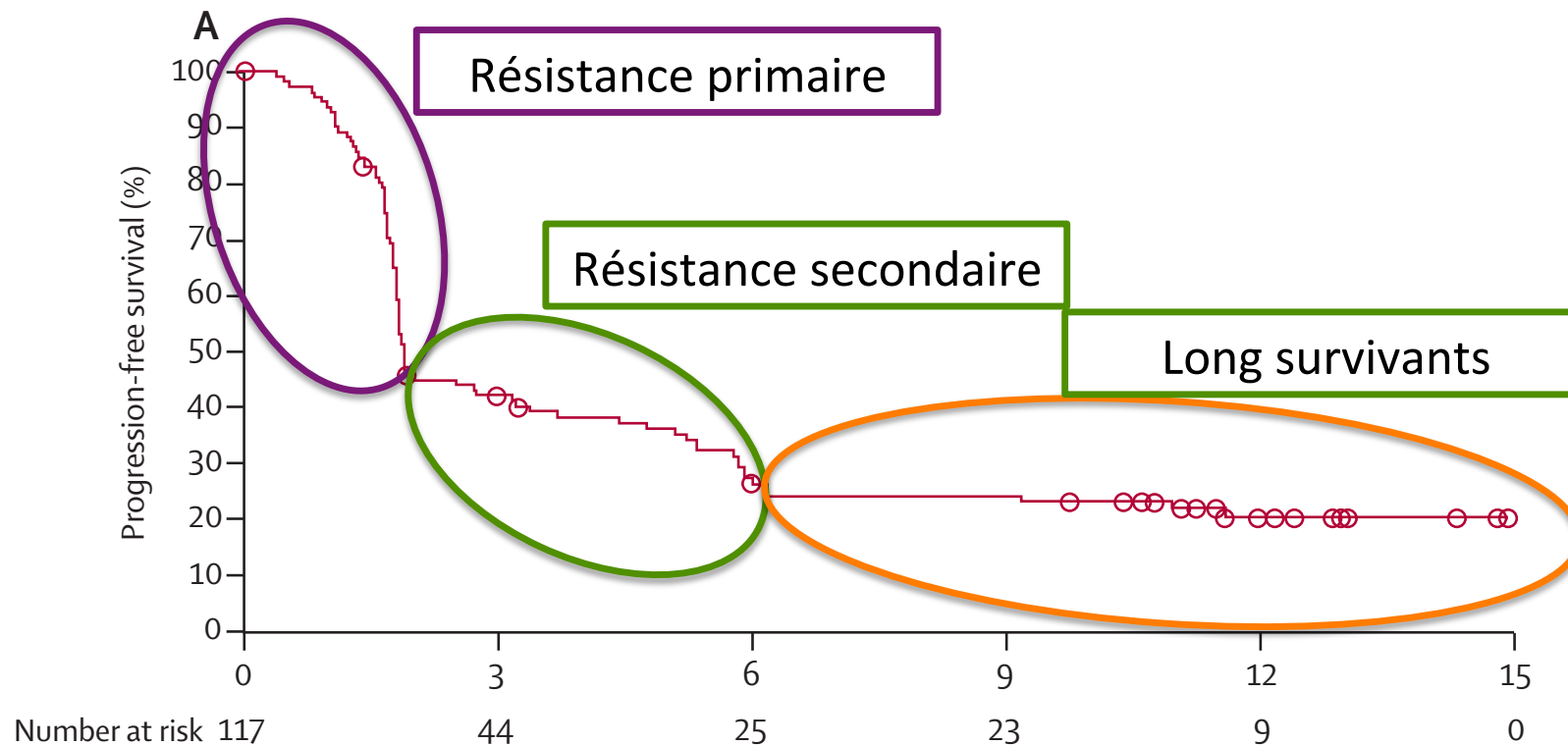
Comment mieux faire ?

En pratique



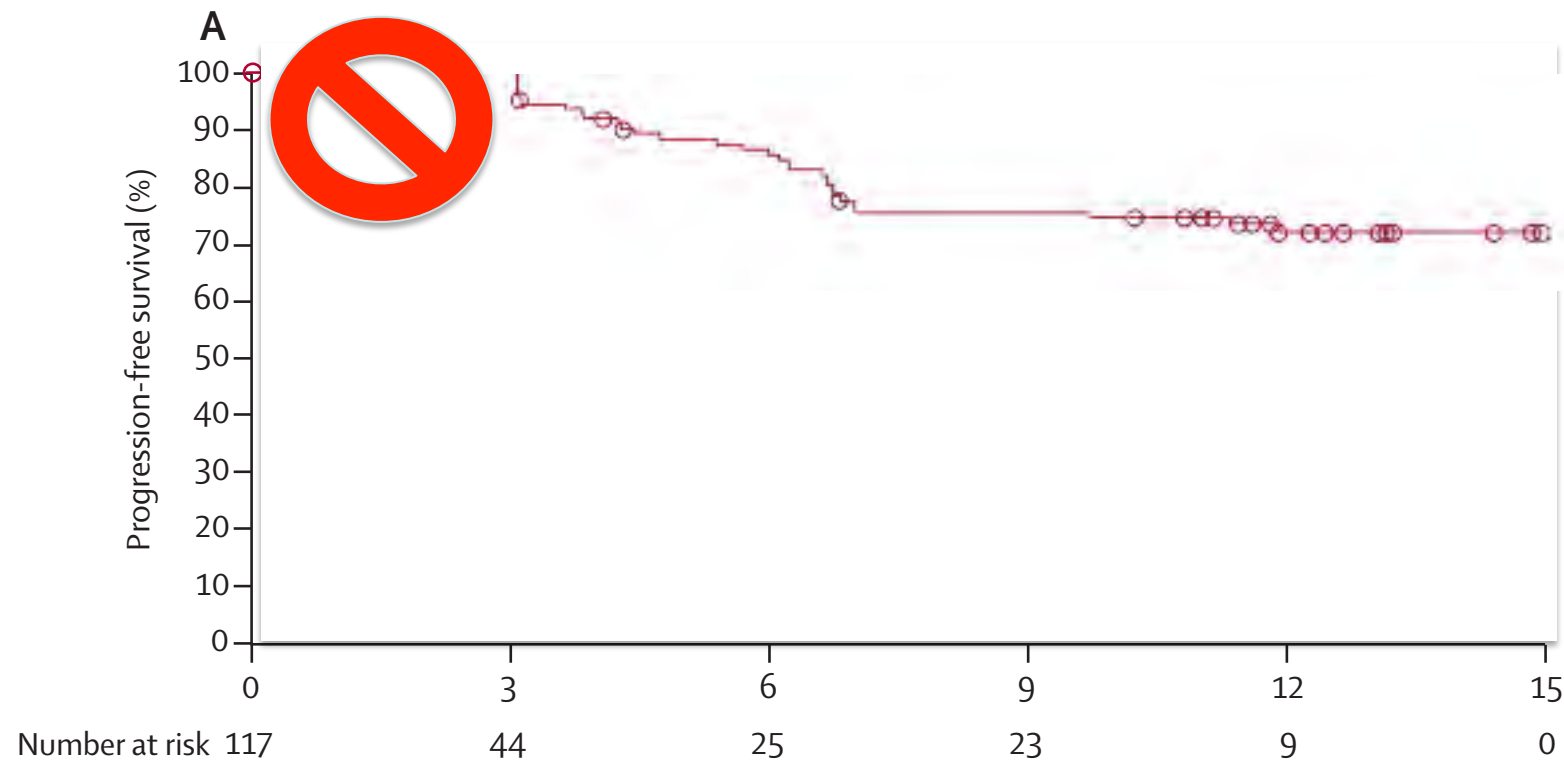
Perspectives

Comment mieux faire ? Etude CHECKMATE 063 (nivolumab epidermoïdes prétraités)



Perspectives

Comment mieux faire ? Etude CHECKMATE 063 (nivolumab epidermoïdes prétraités)

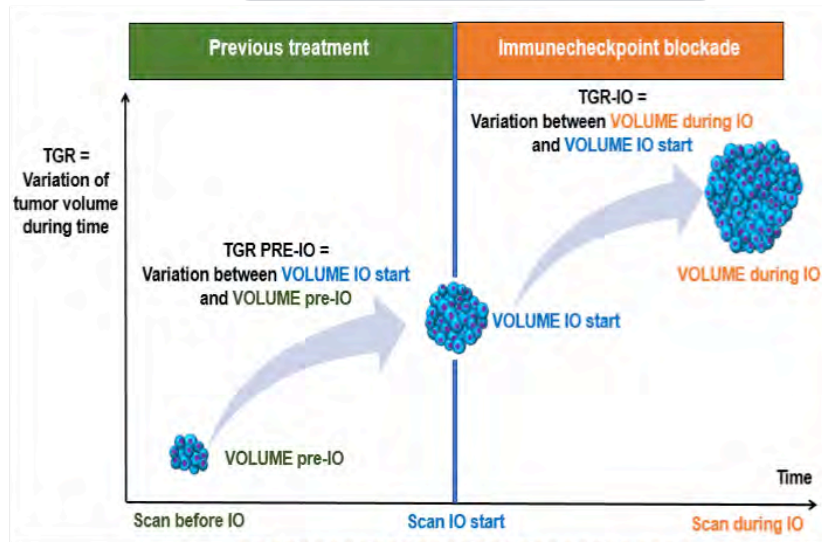


Perspectives

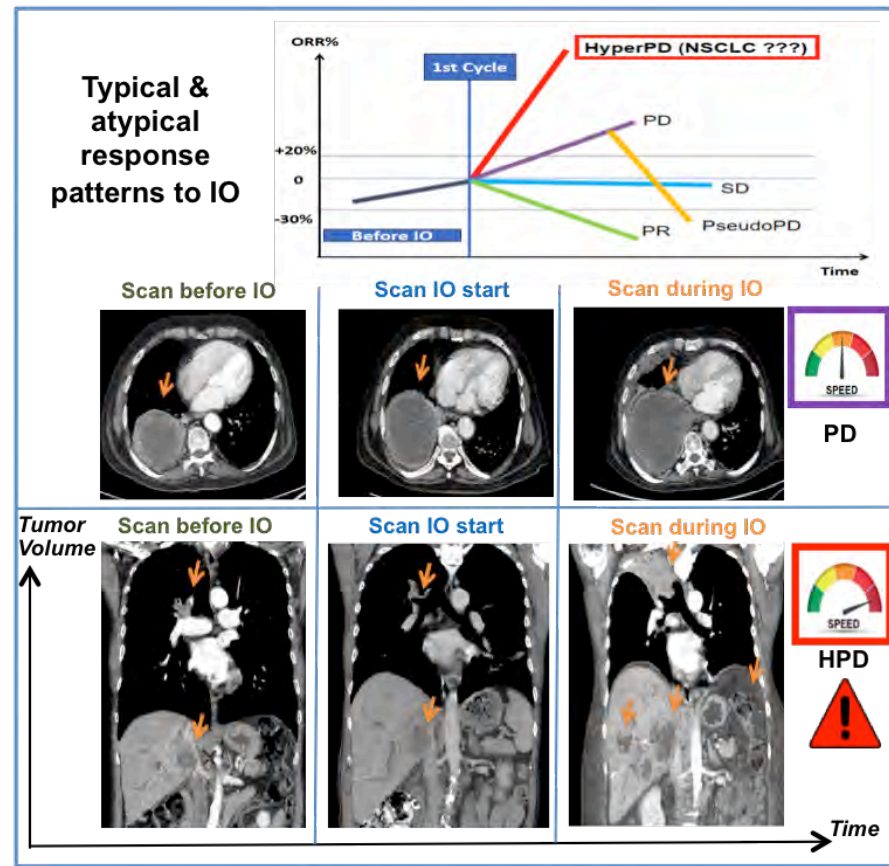
Perspectives

Problèmes des hyperprogresseurs

AIM OF THIS STUDY:
To assess the **prevalence, the prognostic value of HPD** and the **correlation with clinical features** in a large multicentric cohort of IO treated advanced NSCLC patients.



Delta TGR: TGR IO – TGR pre-IO
HPD: deltaTGR >50%

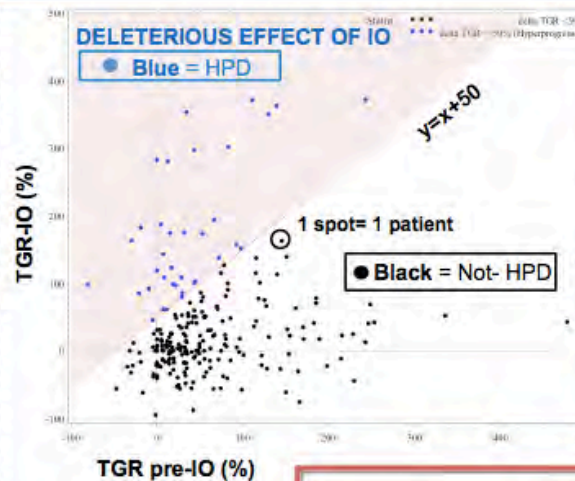


Perspectives

Problèmes des hyperprogresseurs

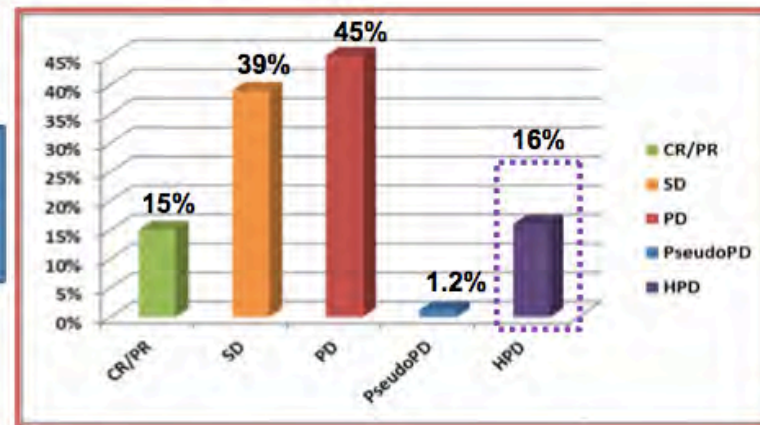
HPD is a frequent phenomenon and it can occur in ~16% of IO treated NSCLC patients

PATIENTS CHARACTERISTICS	N=242 (%)
Age	
≥ 65 years	118 (49%)
Smoking history	
Non-smoker	18 (7%)
Former	101 (42%)
Current	123 (51%)
Histology	
Non-squamous	172 (71%)
Squamous	70 (29%)
PD-L1 status	
PDL-1 negative	26 (11%)
PDL-1 positive	30 (12%)
Unknown	186 (77%)
Stage (advanced disease)	
IVA or IVB	204 (85%)
N° met sites IO baseline	
> 2	108 (45%)
Performance status	
0-1	217 (90%)
IO Line	
≥ 2 (range 2-7)	238 (98%)
IO drug type	
PD-1 inhibitor	235 (97%)
PD-L1 inhibitor	7 (3%)
Mono or combo	
Monotherapy	232 (96%)
Molecular Status	
EGFR mutation	6 (2,5%)
ALK rearrangement	4 (1,5%)
KRAS mutation	45 (19%)



Response by <i>delta</i> TGR	
TRG VARIATION	N=242 (%)
Delta TGR ≤ 0 (regressing/stable tumors)	155 (64%)
Delta TGR > 0 (not regressing tumors)	87 (36%)
Delta TGR ≤ 50%	202 (84%)
Delta TGR > 50% (HPD)	40 (16%)

Typical and atypical response patterns to IO



Perspectives

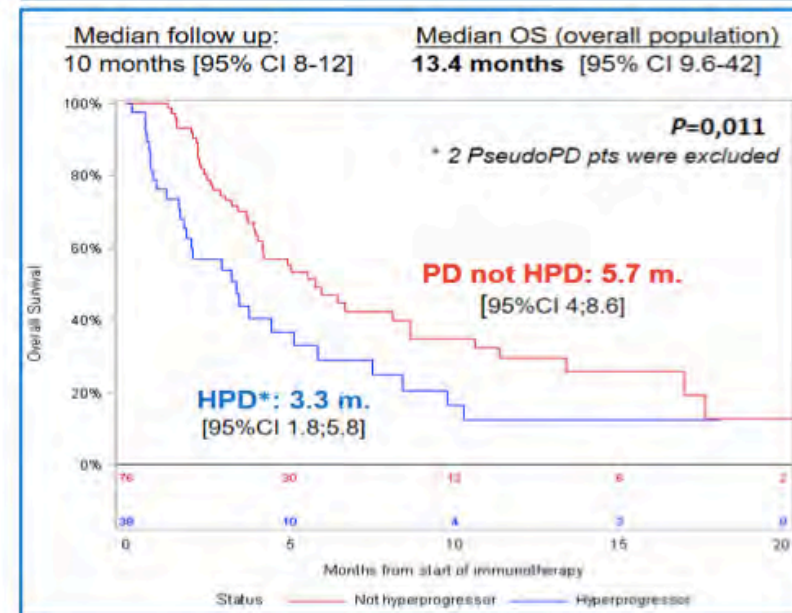
Problèmes des hyperprogresseurs

HPD correlates with > 2 metastatic sites and predicts poor overall survival

Correlation between HPD status and clinical characteristics

Patients characteristics	not-HPD N=202	HPD N=40	Total N=242	p-value (chi ²)
Age				0.69
≥ 65	101 (50%)	17 (43%)	118 (49%)	
< 65	101 (50%)	23 (58%)	124 (51%)	
Smoking history				0.97
Non-smoker	15 (7%)	3 (8%)	18 (7%)	
Former	84 (42%)	17 (44%)	101 (42%)	
Current	104 (51%)	19 (49%)	123 (51%)	
Histology				0.80
Adenocarcinoma	125 (62%)	27 (68%)	152 (63%)	
NSCLC- other	17 (8%)	3 (8%)	20 (8%)	
Squamous	60 (30%)	10 (25%)	70 (29%)	
PD-L1 status				0.16
PDL-1 negative	21 (43%)	5 (71%)	26 (46%)	
PDL-1 positive	28 (57%)	2 (29%)	30 (54%)	
Unknown	153	33	186	
Stage group				0.89
III (A or B)	32 (16%)	6 (15%)	38 (16%)	
IV (A or B)	170 (84%)	34 (85%)	204 (84%)	
N° of met sites (baseline IO)				0.03
≤ 2	118 (58%)	16 (40%)	134 (55%)	
>2	84 (42%)	24 (60%)	108 (45%)	
Performance status				0.62
<2	182 (90%)	35 (88%)	217 (90%)	
≥2	20 (10%)	5 (13%)	25 (10%)	
IO line				0.94
≤ 2	125 (62%)	25 (63%)	150 (62%)	
>2	77 (38%)	15 (38%)	92 (38%)	
Mono or Combo				0.15
Combo	10 (5%)	0	10 (4%)	
Monotherapy	192 (95%)	40 (100%)	232 (96%)	

OVERALL SURVIVAL

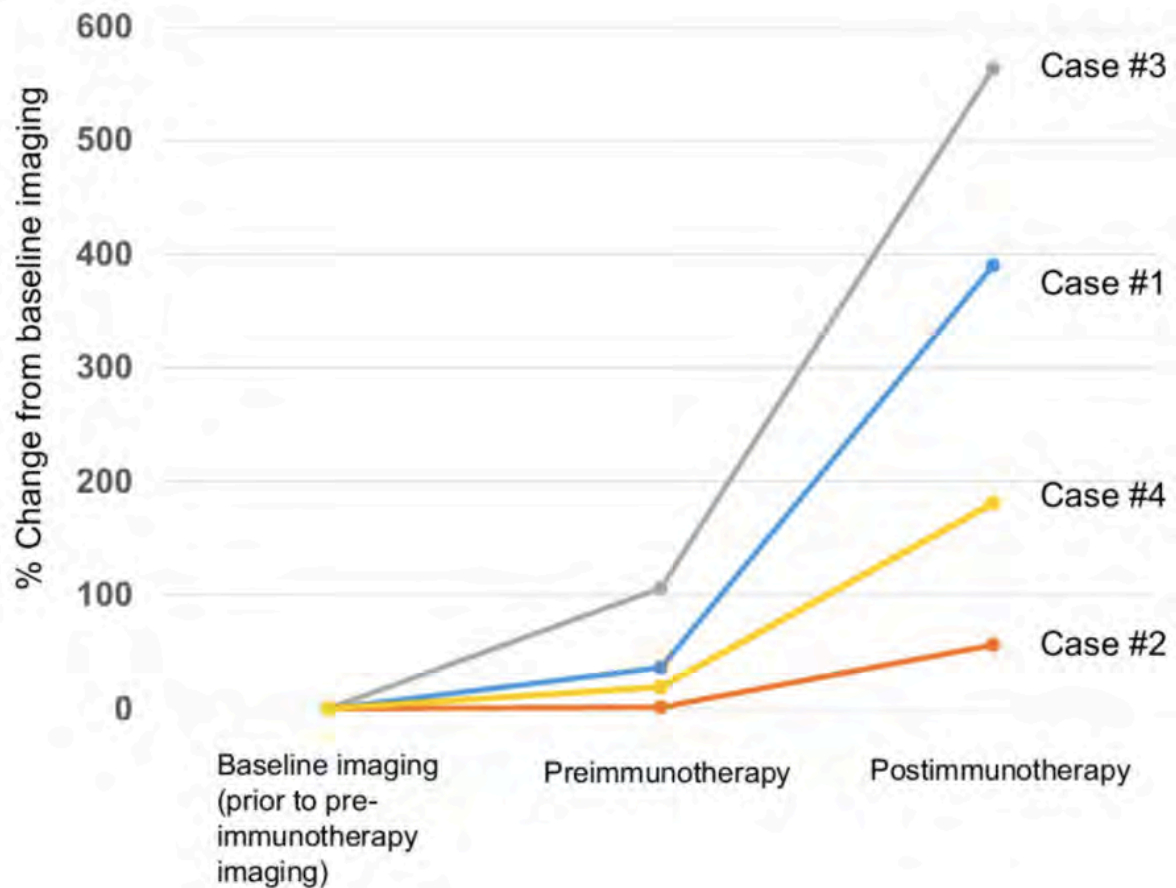


CONCLUSIONS:

- In this cohort, 40 patients (16%) experienced HPD.
- HPD correlated with >2 metastatic sites before IO.
- HPD is a negative prognostic factor in IO treated advanced NSCLC.

Perspectives

Problèmes des hyperprogresseurs



Amplification de MDM2/4

Altération de l'EGFR

Perspectives

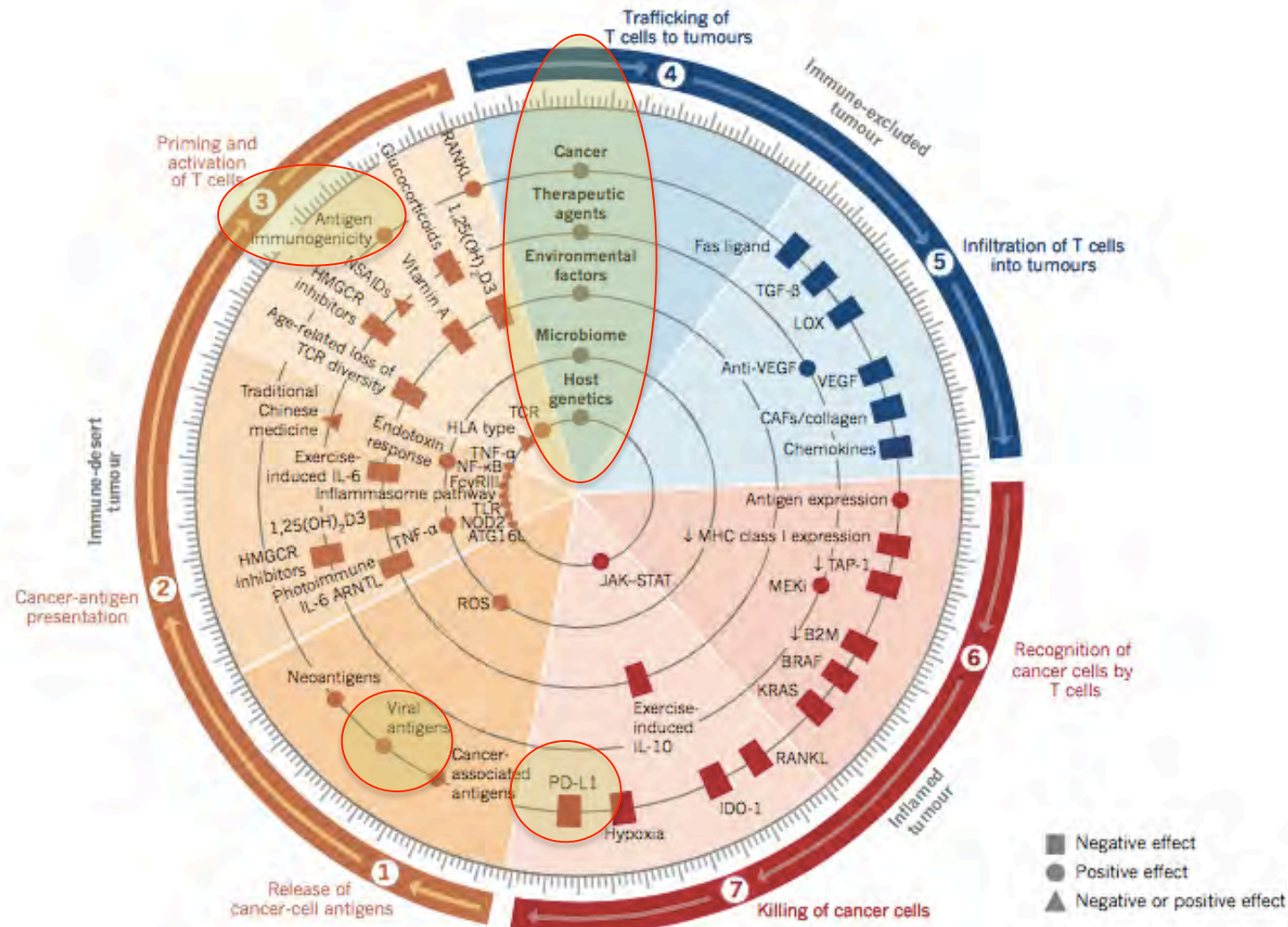
Problèmes des hyperprogressseurs Aide de PDL1 ? Taux de réponse des patient PDL1 négatifs

Perspectives

Drug	Histology	Testing	Cut-off PD-L1 -	% PD-L1-	ORR
Nivolumab (Checkmate 017)	Squamous	Dako 28.8	<1%	40%	17%
Nivolumab (Checkmate 057)	Non-squamous	Dako 28.8	<1%	46%	9%
Atezolizumab (Poplar)	All histologies	Ventana SP142	TC0 + IC0	32%	7.8%
Atezolizumab (Oak)	All histologies	Ventana SP142	TC0 + IC0	45%	8%
Durvalumab (phase I-II)	All histologies	Ventana SP263	<25%	45%	6.1%
Pembrolizumab (phase I)	All histologies	Dako 22C3	<1%	39%	8.1%

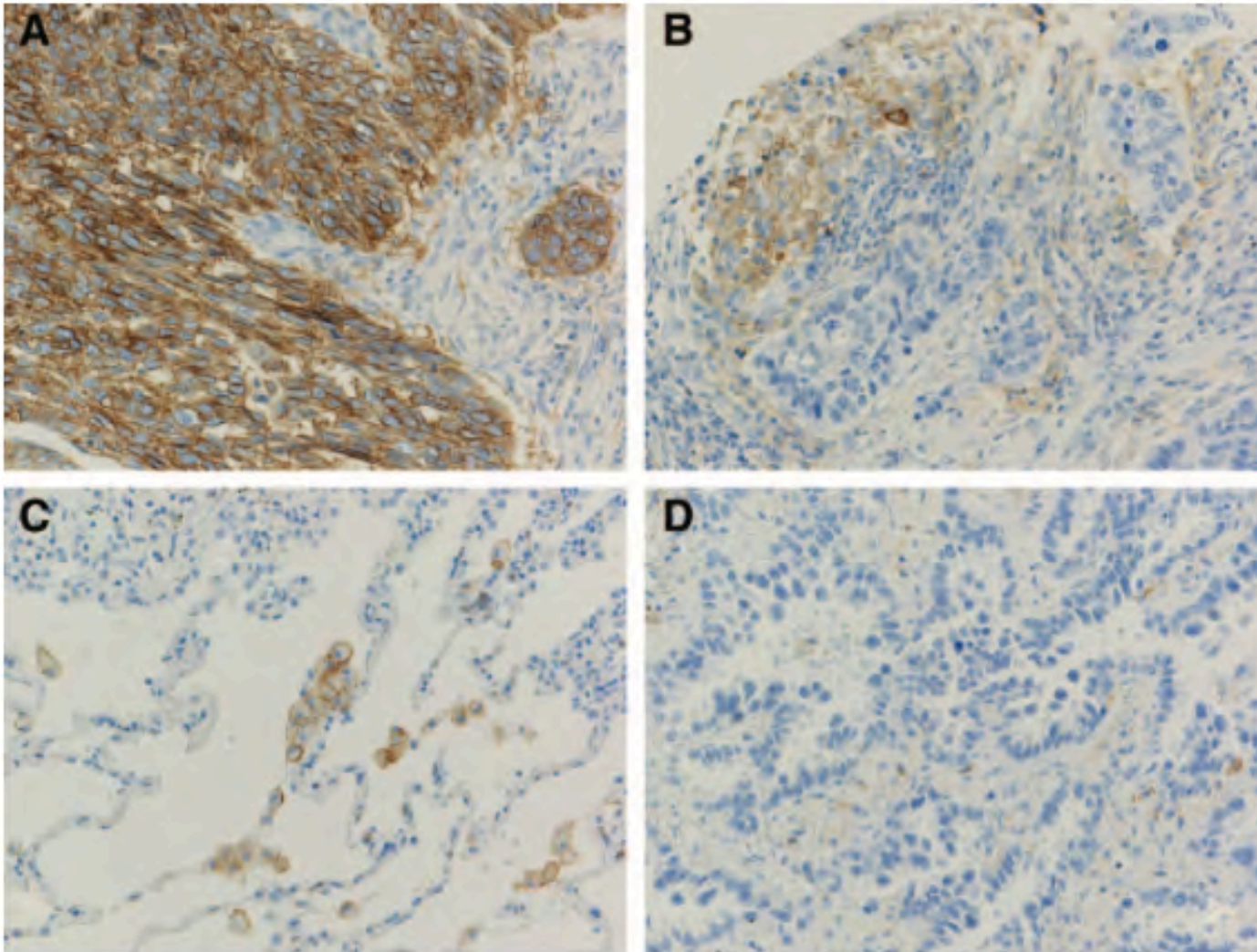
Perspectives

Quel biomarqueur prédictif de réponse ?



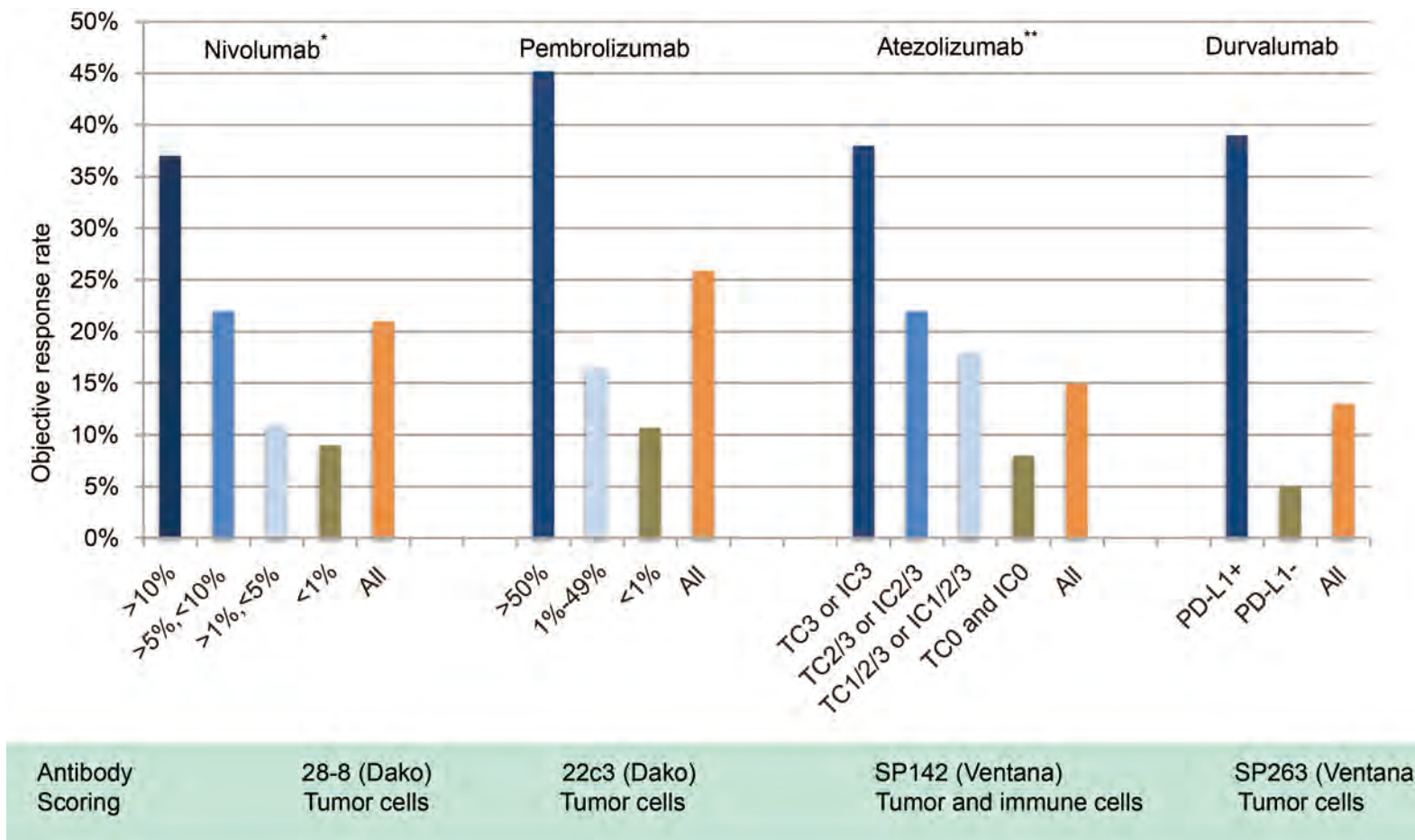
Expression de PD-L1

- Expression de PDL1 dans le CBNPC



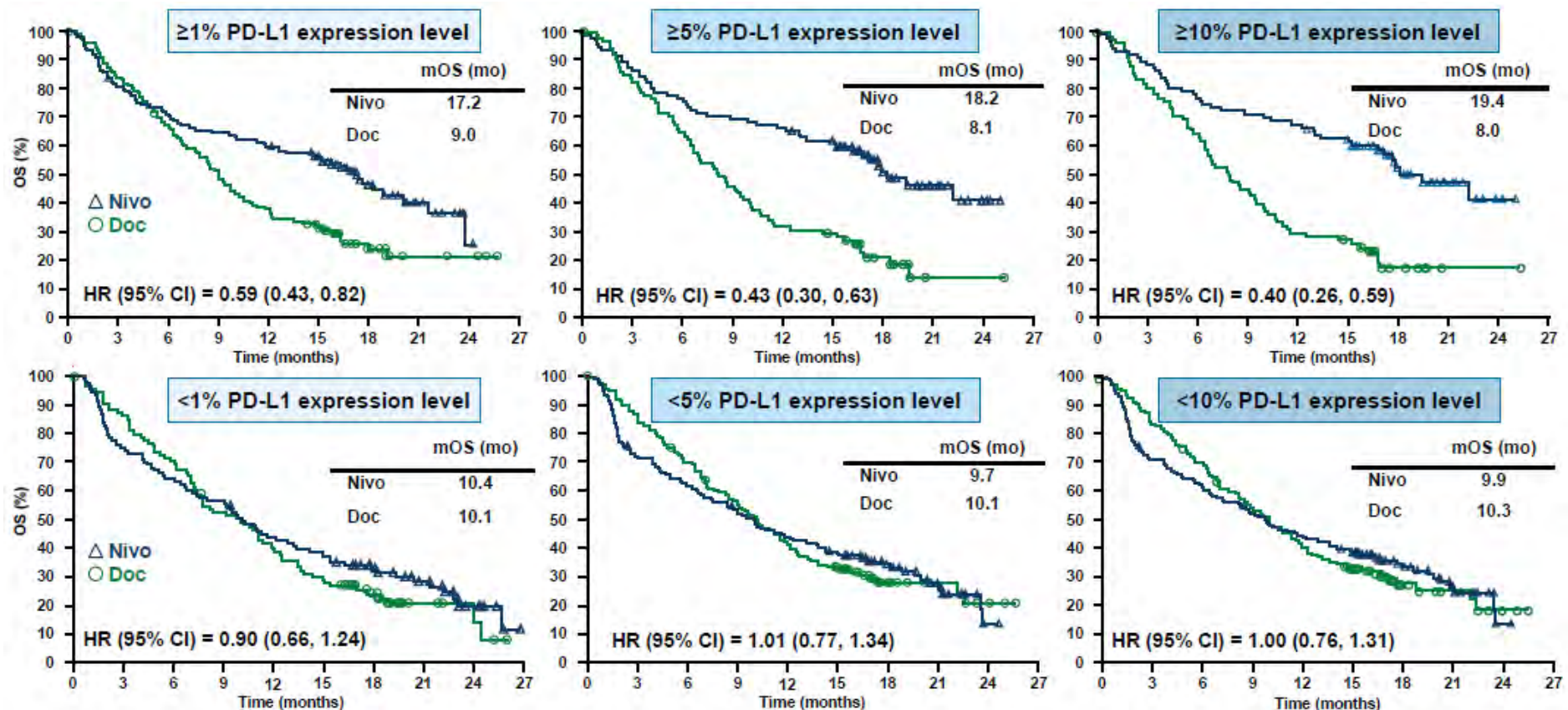
Réponse selon l'expression de PD-L1

- Taux de réponse selon le niveau d'expression de PD-L1



Essai phase 3 en deuxième ligne

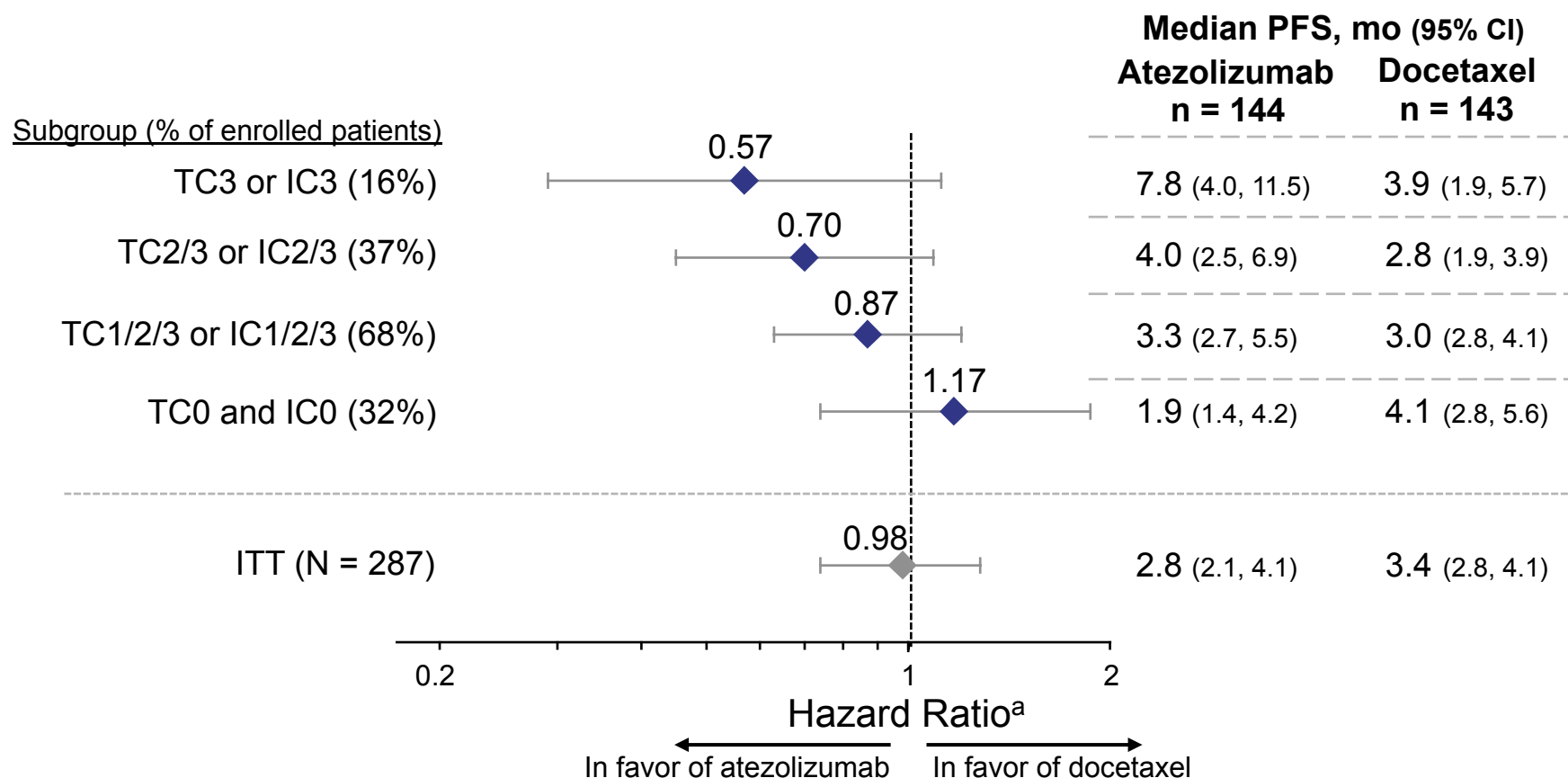
- CHECKMATE 057. Nivolumab vs taxotère.
- Adénocarcinomes pré-traités.
- Courbes de survie selon le statut PDL1



Essai phase 2 en deuxième ligne (PD-L1)

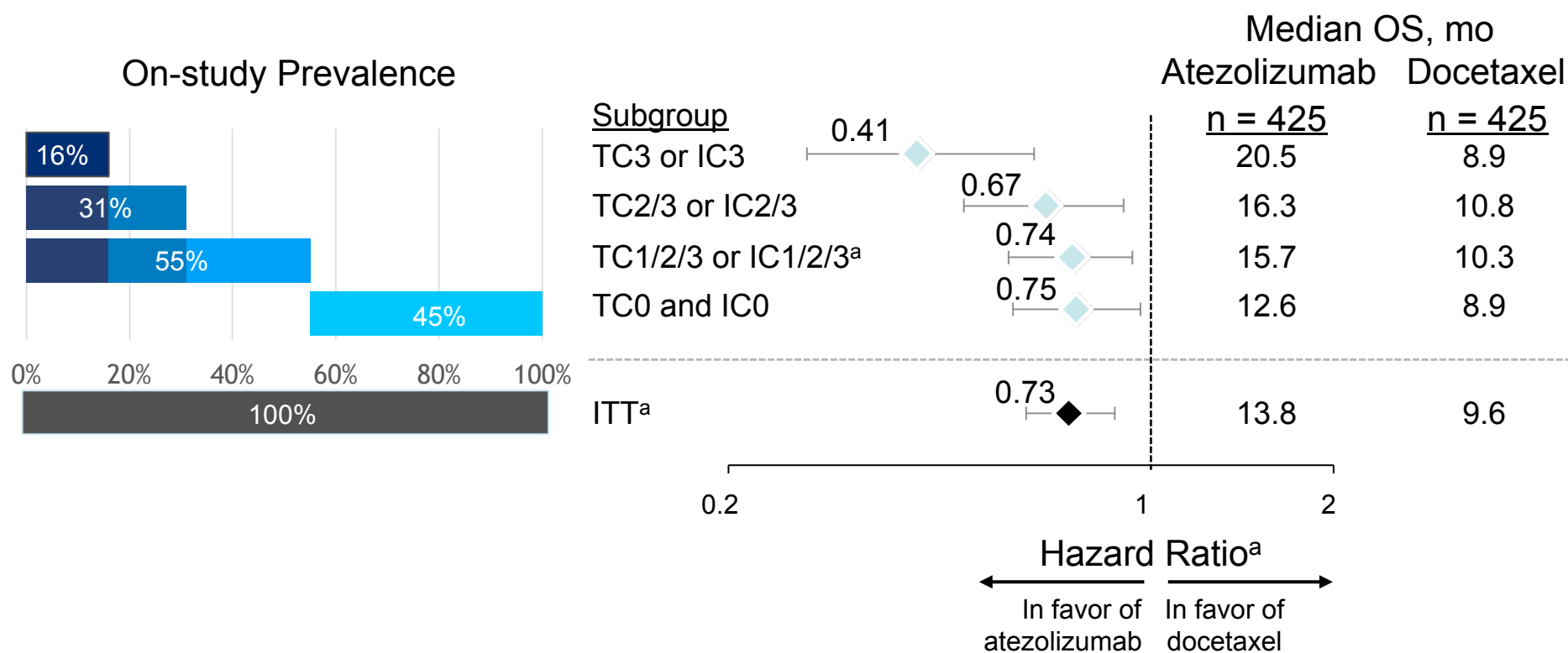
POPLAR: PFS selon l'expression de PD-L1

- Atezolizumab vs docetaxel en deuxième ligne



Essai phase 3 en deuxième ligne (PD-L1)

OAK: Survie globale selon le niveau d'expression de PD-L1



Analyse de l'expression de PD-L1

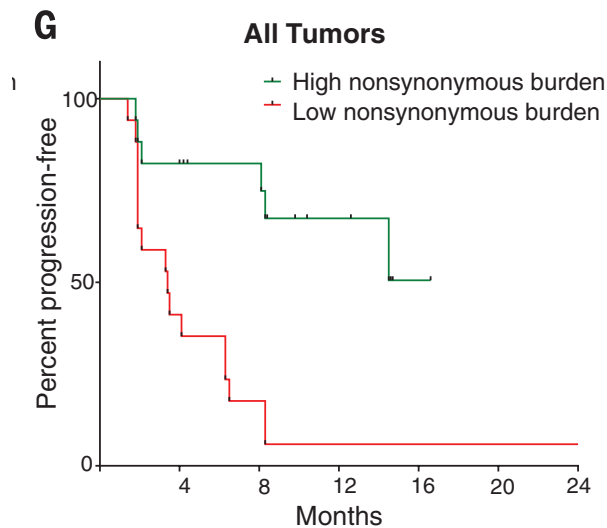
- Différents anticorps et seuils utilisés

Name	Test	Analysis	Analyzed cells	Positivity	Expression
Nivolumab	Dako IHC (28-8 rabbit Ab)	FFPE archive	Tumor cells membrane expression	Cut-off at 1 & 5% > 100 tumor cells	Cut-off 1% : 56% Cut-off 5% : 49%
Pembrolizumab	Dako IHC (22C3 mouse Ab)	FFPE archive	Tumor cells membrane expression	Cut-off at 50% (strong) & 1-49 (weak)	Cut-off 50% : 25% Cut-off 1% : 70%
Durvalumab	Ventana IHC (SP263)	FFPE archive	Tumor cells membrane expression	M0 < 1% M1 > 1% M2 > 25% M3 > 50%	Cut-off 25% M0, M1 : 75% M2, M3 : 25%
Atezolizumab	SP142	FFPE archive	Immune cells & tumor cells expression	IHC 3 (> 10%), IHC 2 (> 5%), IHC 1 (> 1%)	IHC 3 : 11% IHC 1 : 75%

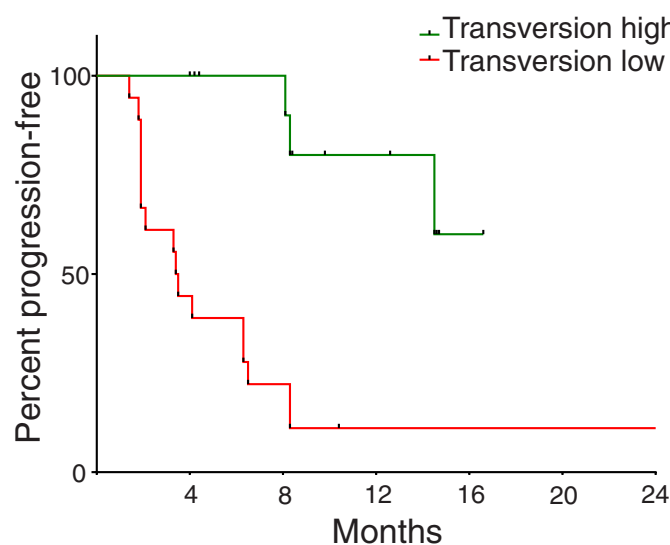
Charge mutationnelle et néo-antigènes

- Analyse de la réponse au pembrolizumab dans le CBNPC selon la charge mutationnelle.

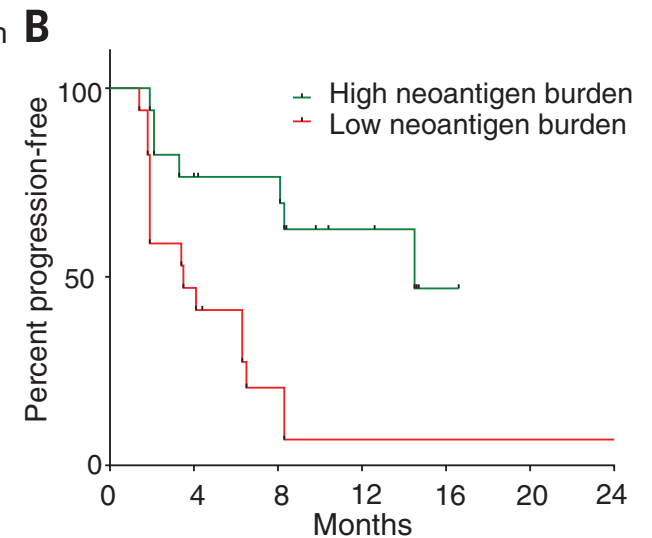
PFS selon la charge mutationnelle
« non synonyme »



PFS selon le taux de transversion (lié au tabagisme)



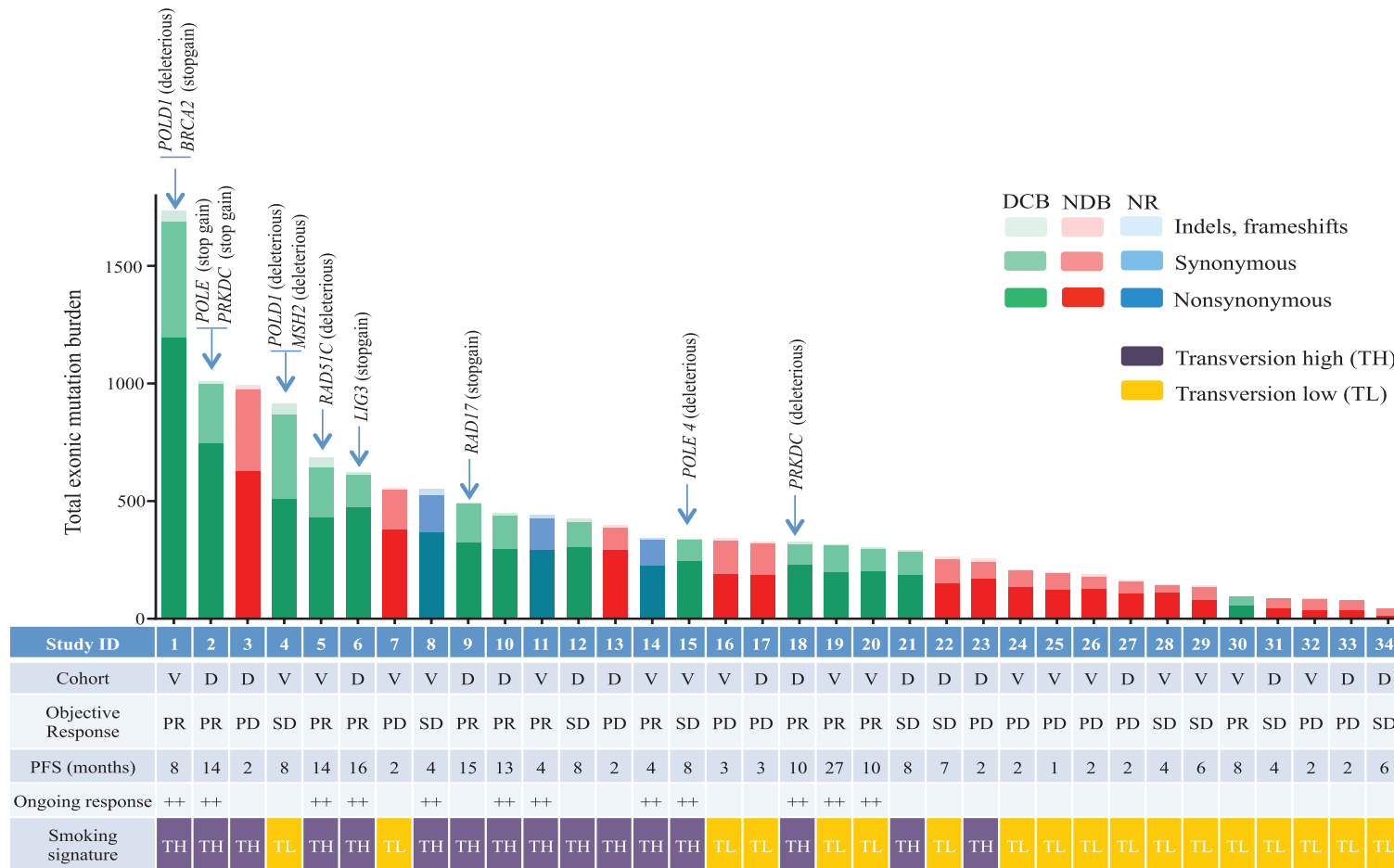
PFS selon les néo-antigènes



- Mise en évidence d'une signature de néo-épitopes prédictive de la survie

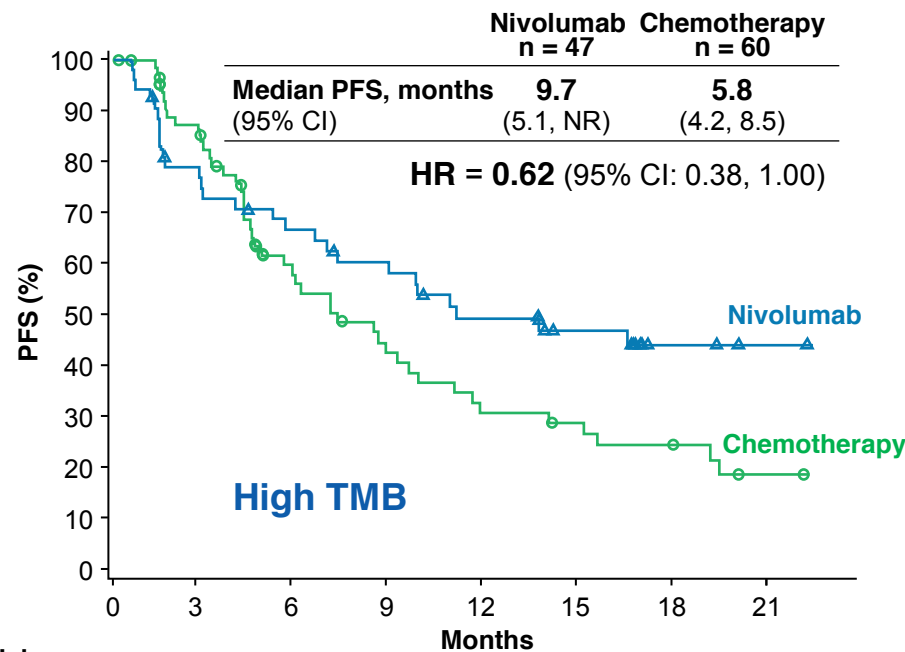
Charge mutationnelle et néo-antigènes

- Analyse de la réponse au pembrolizumab dans le CBNPC selon la « signature » mutationnelle.

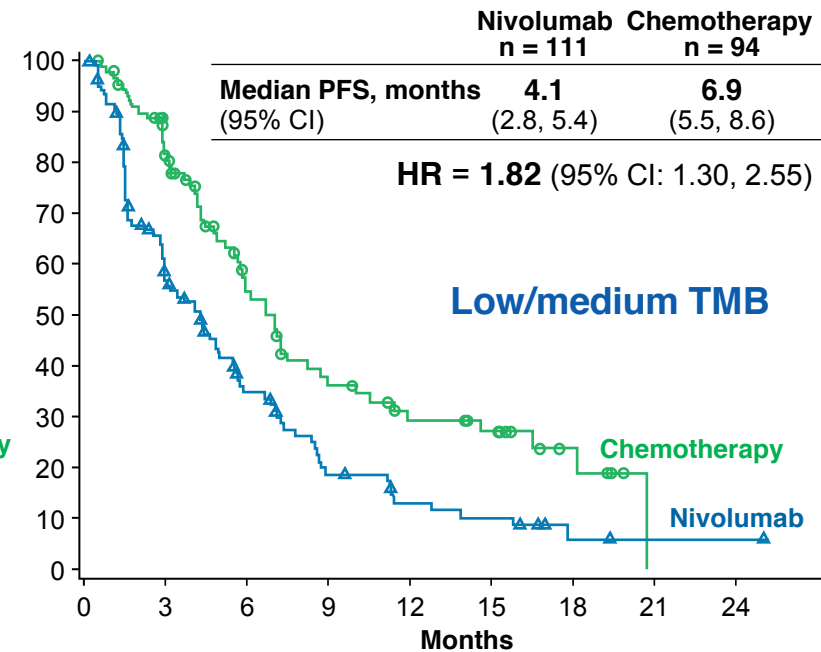


Charge mutationnelle et néo-antigènes

- Analyse de la réponse au nivolumab dans le CBNPC selon la « signature » mutationnelle (CHECKMATE 026).



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21
Nivolumab	47	30	26	21	16	12	4	1
Chemotherapy	60	42	22	15	9	7	4	1

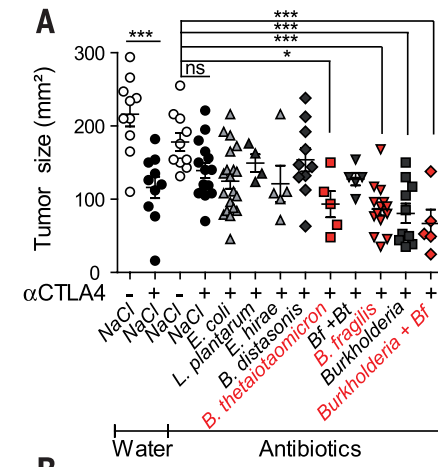
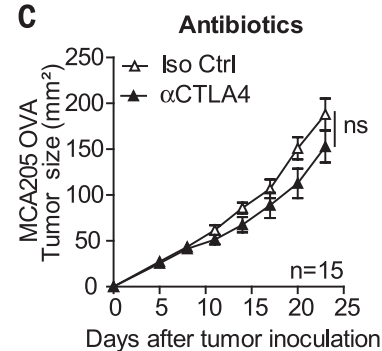
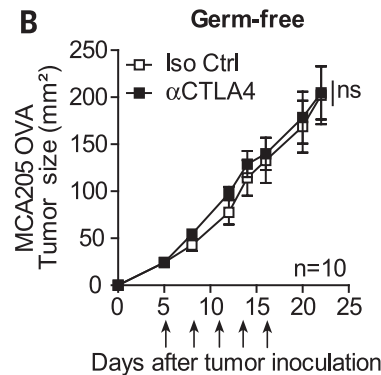
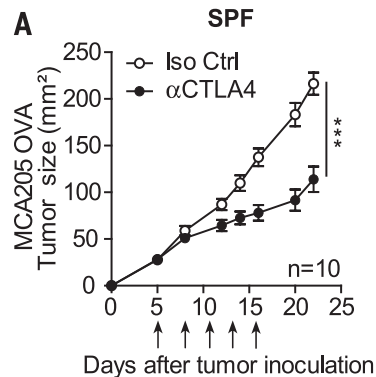


No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Nivolumab	111	54	30	15	9	7	2	1	1
Chemotherapy	94	65	37	23	15	12	5	0	0

Statut immunologique

Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota

- Effet négatif de l'absence de germe ou des antibiotiques sur la réponse aux anti-CTLA4



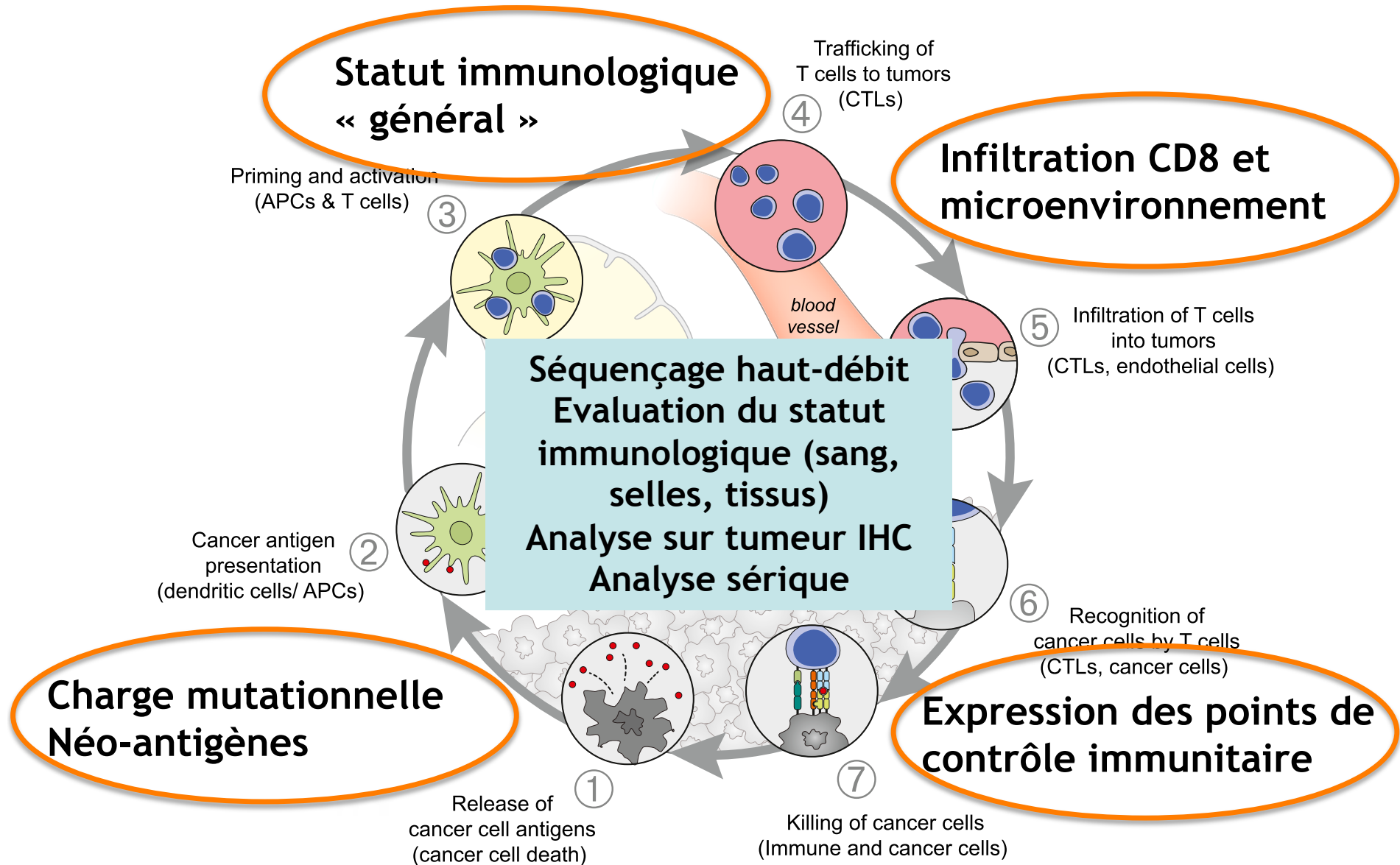
D Water Antibiotics
Vetizou M, Science 2015

Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy

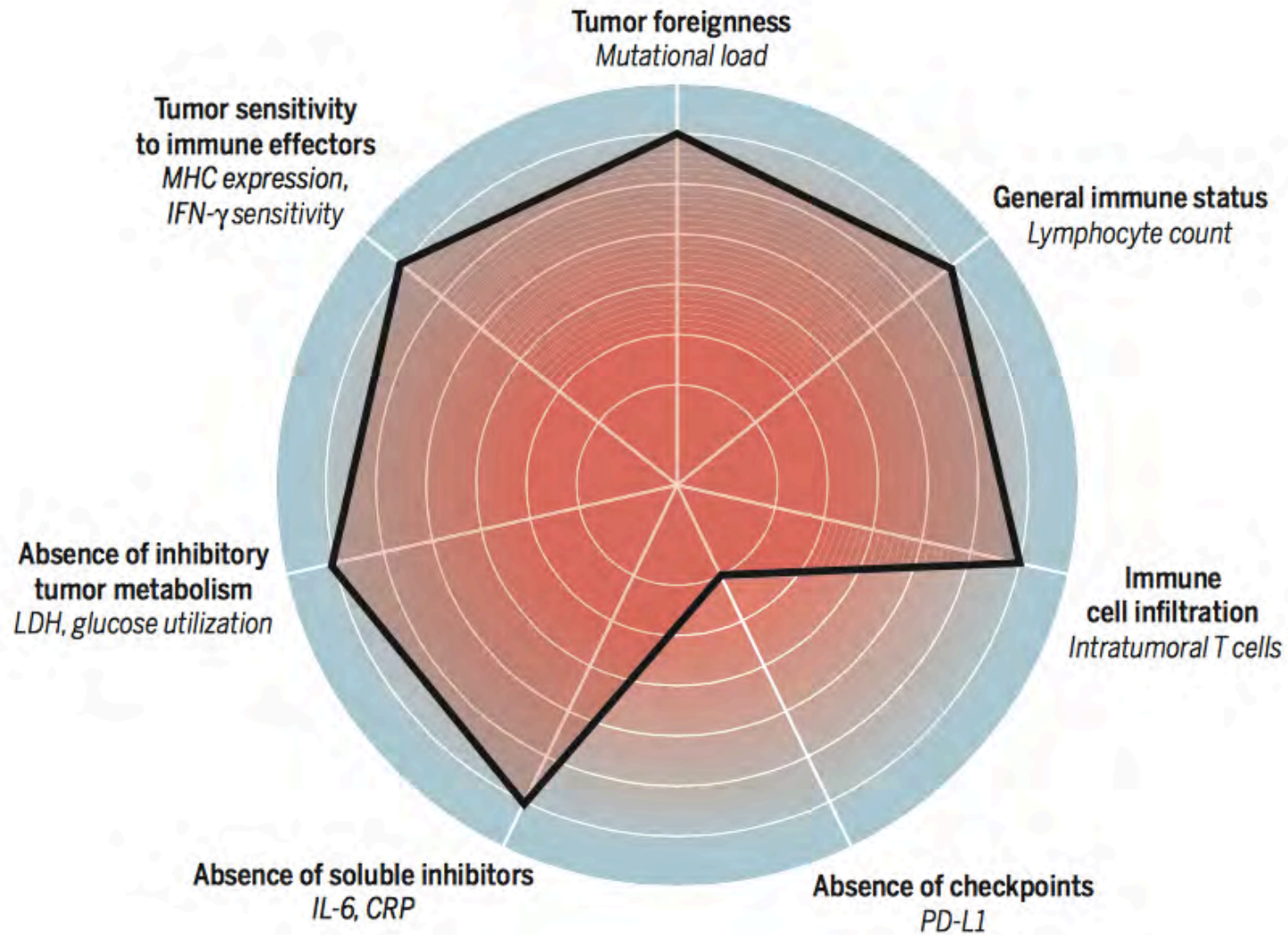
- Intérêt de l'association bifidobacterium par voie orale et inhibiteurs de PDL1

Sivan A, Science 2015

Les biomarqueurs en immunothérapie

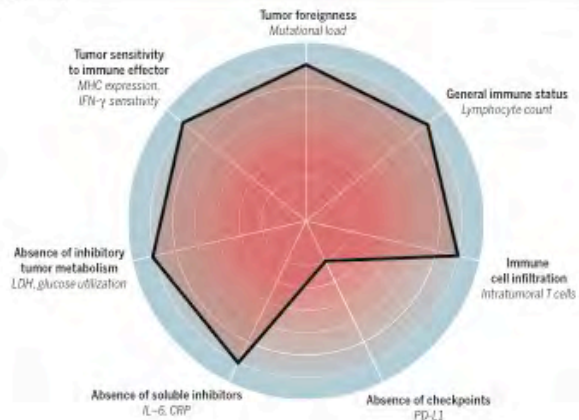


Immunothérapie

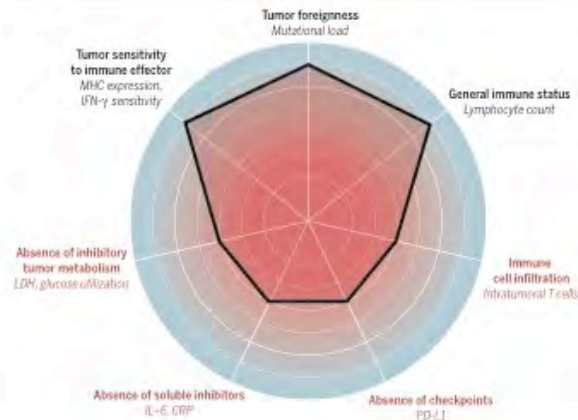


« The cancer immunogram »

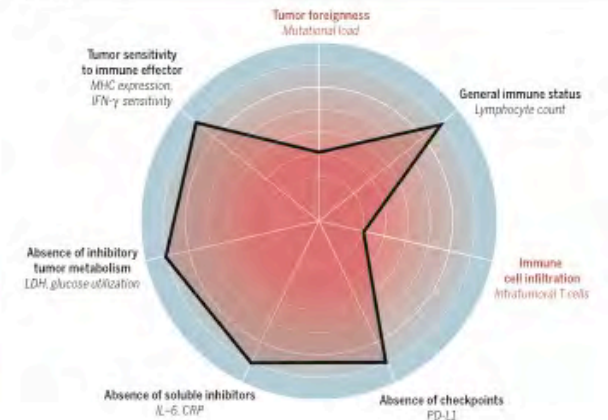
Case 1



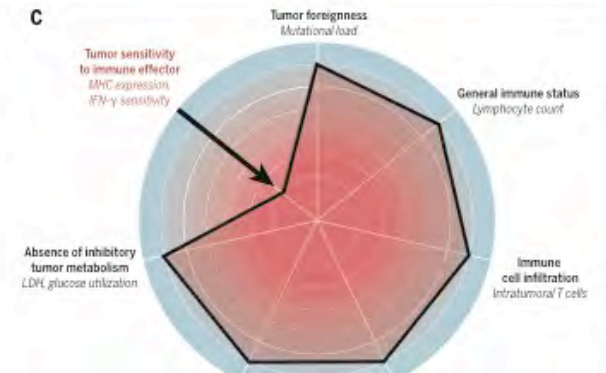
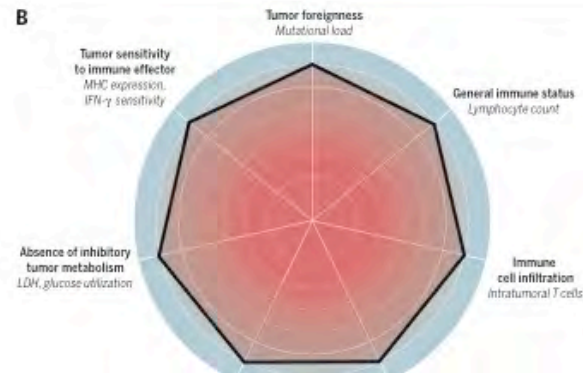
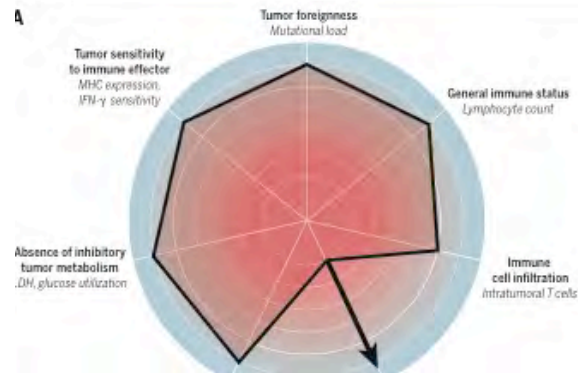
Case 2



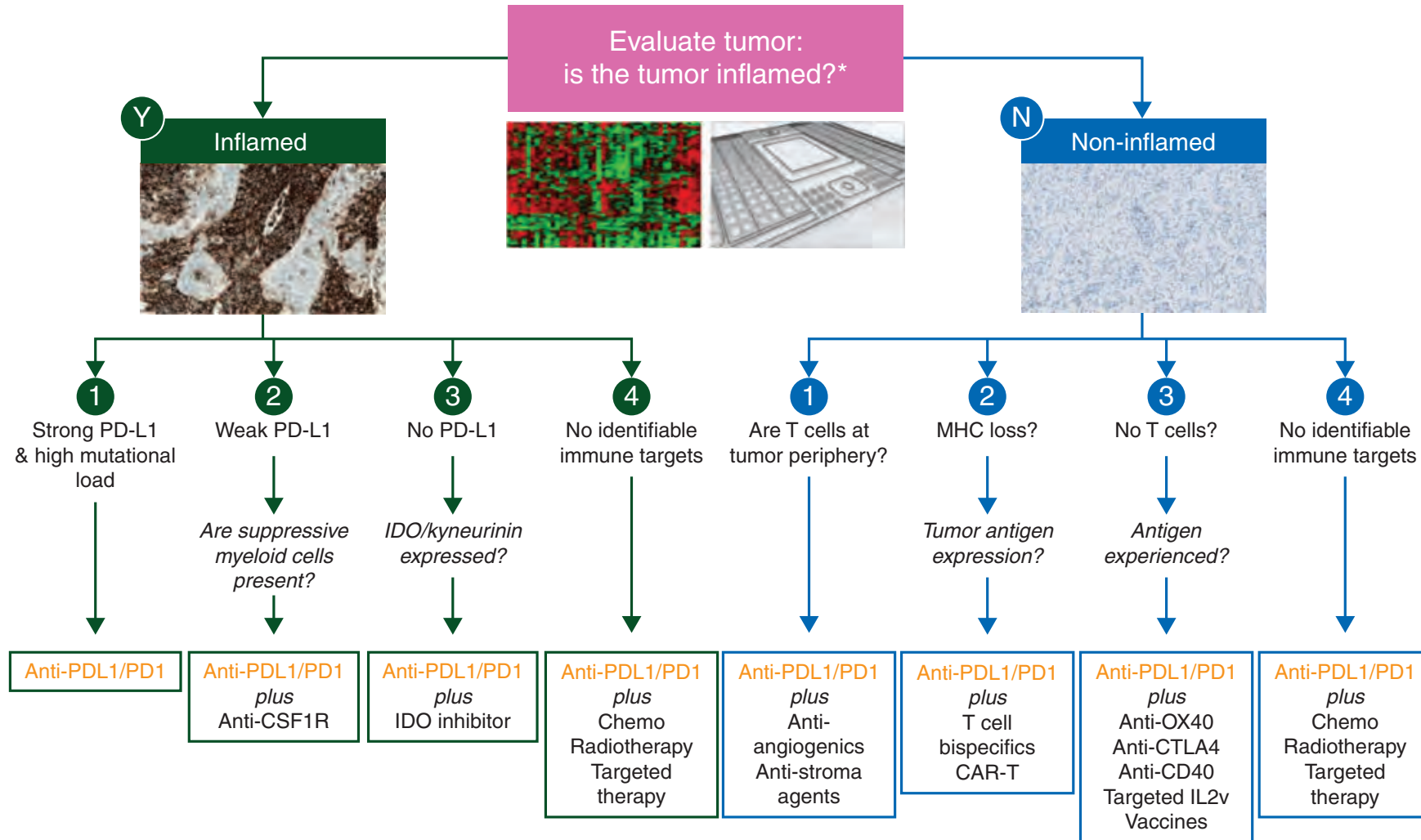
Case 3



Case 4



Immunothérapie



Les nouveaux essais

Validated Targets

Engineered TCRs

Safety Testing

Robust Manufacturing



Immunothérapie



Conclusion

Poumon

Type	Stade	1L	2L	> 2L
CBNPC	Stades précoces	Essais industriels et IFCT	NIVOLUMAB PEMBROLIZUMAB ATEZOLIZUMAB	
	Stades IIIB	Durvalumab		
Sélection des non répondeurs Sélection des répondeurs Associations Nouvelles stratégies				
CPC	Etendu	Essais industriels	Essai (industriel et IFCT)	
Mésothéliome pleural		Essais industriels	Nivo +/- ipi	
Tumeur épithéliales thymiques		Chimio	Essais (EORTC)	