

*Société de Pneumologie
d'Île-de-France SPIF*



Immunothérapie et cancer bronchique

Journée SPIF innovations en pneumologie

19 mars 2016 Boris Duchemann

Conflits d'intérêts

- Aucun

Plan

- Immunité et cancérologie
- Historique des immunothérapies dans le cancer bronchique
- Les inhibiteurs de checkpoints aujourd'hui...
- ...Et demain

Plan

- Immunité et cancérologie
- Historique des immunothérapies dans le cancer bronchique
- Les inhibiteurs de checkpoints aujourd'hui...
- ...Et demain

Preuve de l'impact de l'immunité en cancérologie (1)

- *Expérience historique :*

- Réponse complète d'un sarcome inopérable par injection locale de broyat bactérien

Coley WB 1893 Am J Med Sci

- Exemple clinique des régressions spontanées, souvent en contexte infectieux

Thomas JA 2011 Ind J cancer

- *Relation entre le processus tumoral et l'auto-immunité*

- Syndromes paranéoplasiques

Preuve de l'impact de l'immunité en cancérologie (2)

- *Exemple des immunodéprimés :*

- VIH
- transplantation d'organe RR=3

Sigel 2012 AIDS
Gruhlich 2007 Lancet

- *Expérience animale :*

- Capacité de prise des greffons tumoraux chez des animaux ID
 - Déficit immunitaire combiné (*scid*)(pas de B ni T), Inné intact : **pas de prise**
 - *Non obese diabetic scid* (pas de B ni T et deficit NK et CPA) : **prise augmentée**

Zhang B 2009 J Cell Mol Med
Berney T 2001 Transplantation

- *Preuve thérapeutique :*

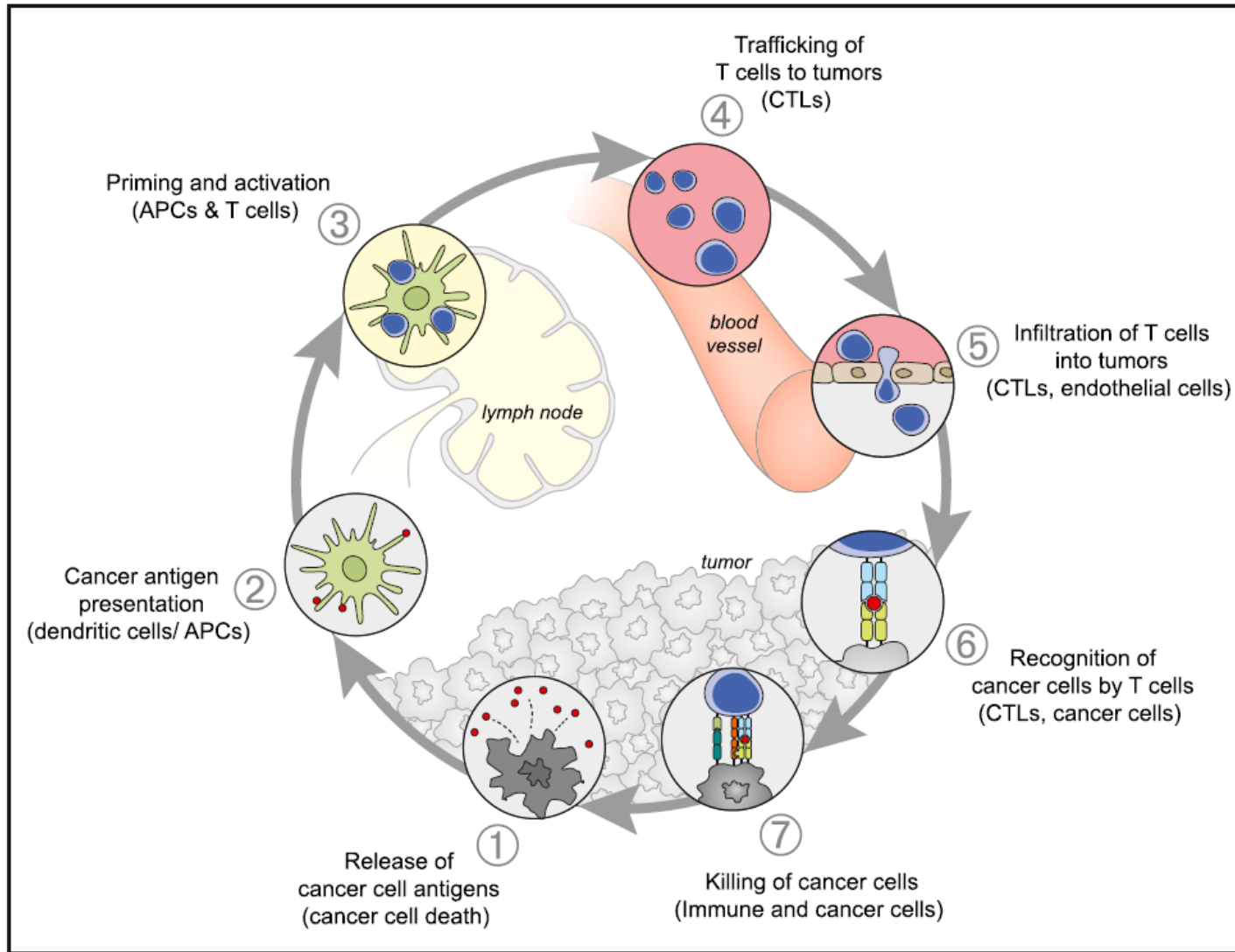
- administration IL2 et réponse prolongé

Dutcher JP 2002 Oncology

Rappel sur l'immunité

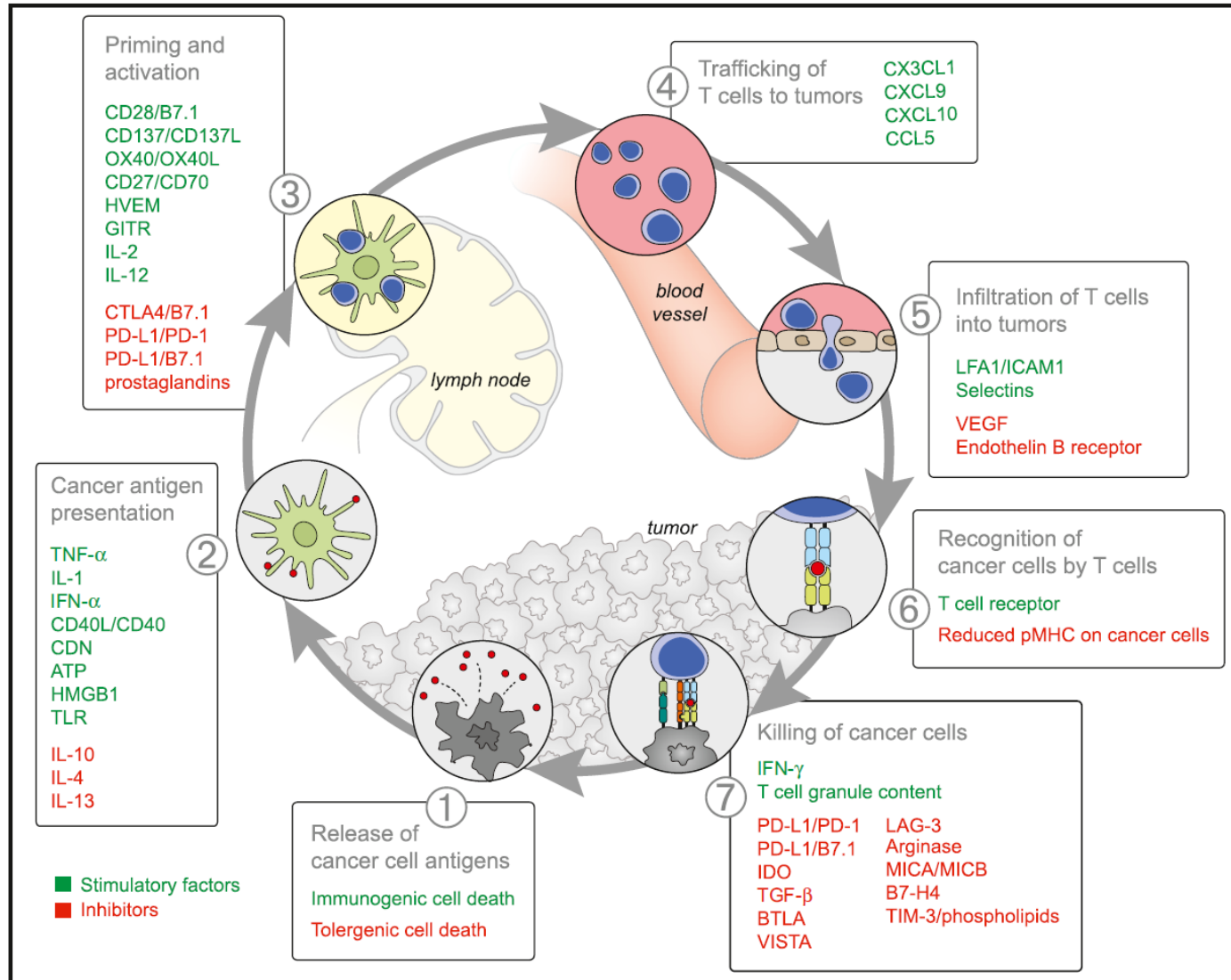
	Innée	Adaptative (spécifique)
Rapidité	Quelques minutes à plusieurs heures	Plusieurs jours
Spécificité	Limité et fixé	Très importante
Réponse à des infections répétée	Identique à chaque fois	Plus rapide et efficace à chaque nouvelle exposition
Composants majeurs	Barrière physique, phagocyte, NK, complément, molécules de reconnaissance de motifs	Lymphocyte B (immunité humorale) et T CD4 (humoral) / CD8 (cellulaire) ; récepteurs spécifiques de l'antigène, anticorps

Le cycle de l'immunité anti-cancéreuse



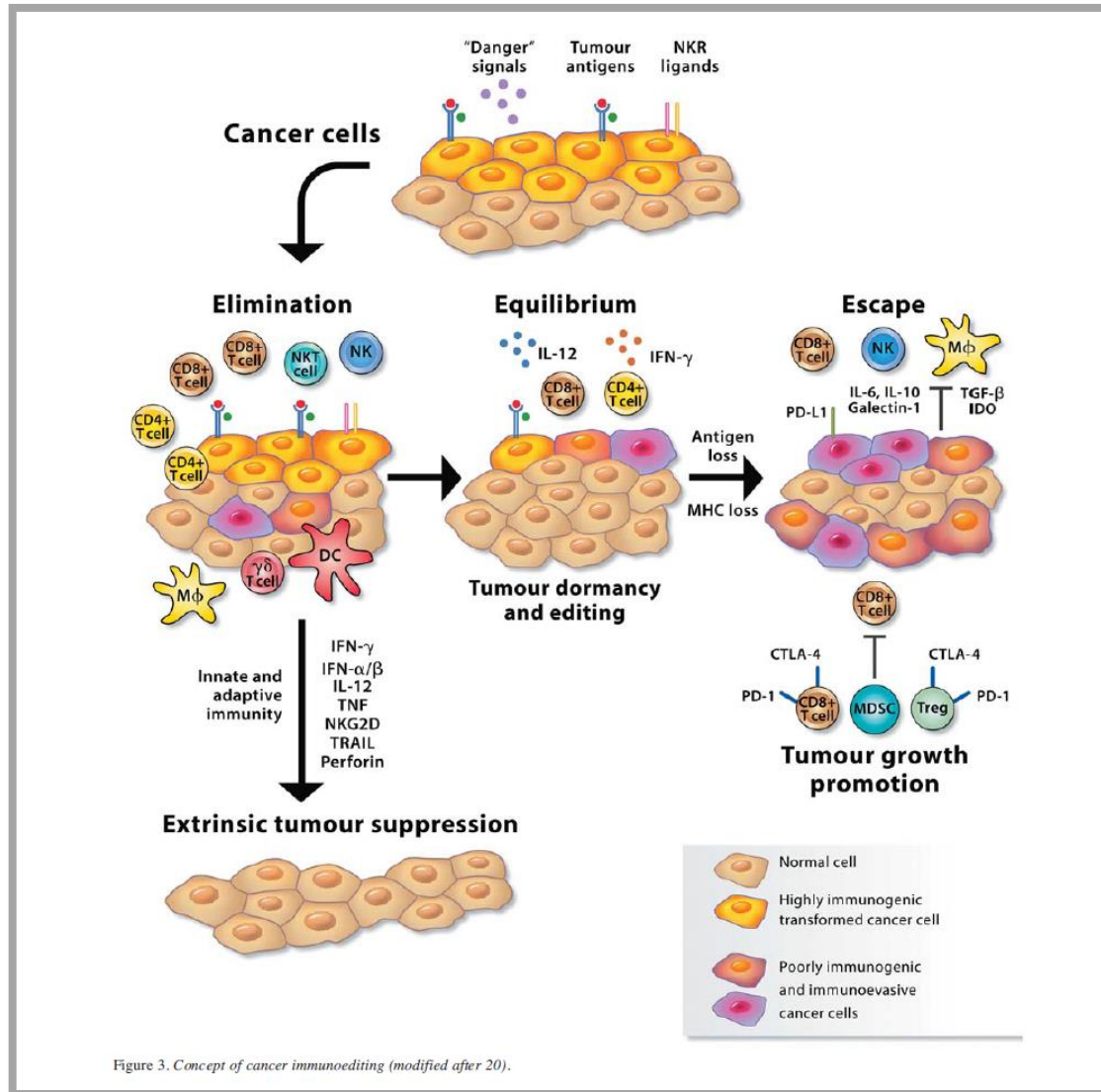
1) Cycle avec
possibilité
d'amplification

Le cycle de l'immunité anti-cancéreuse



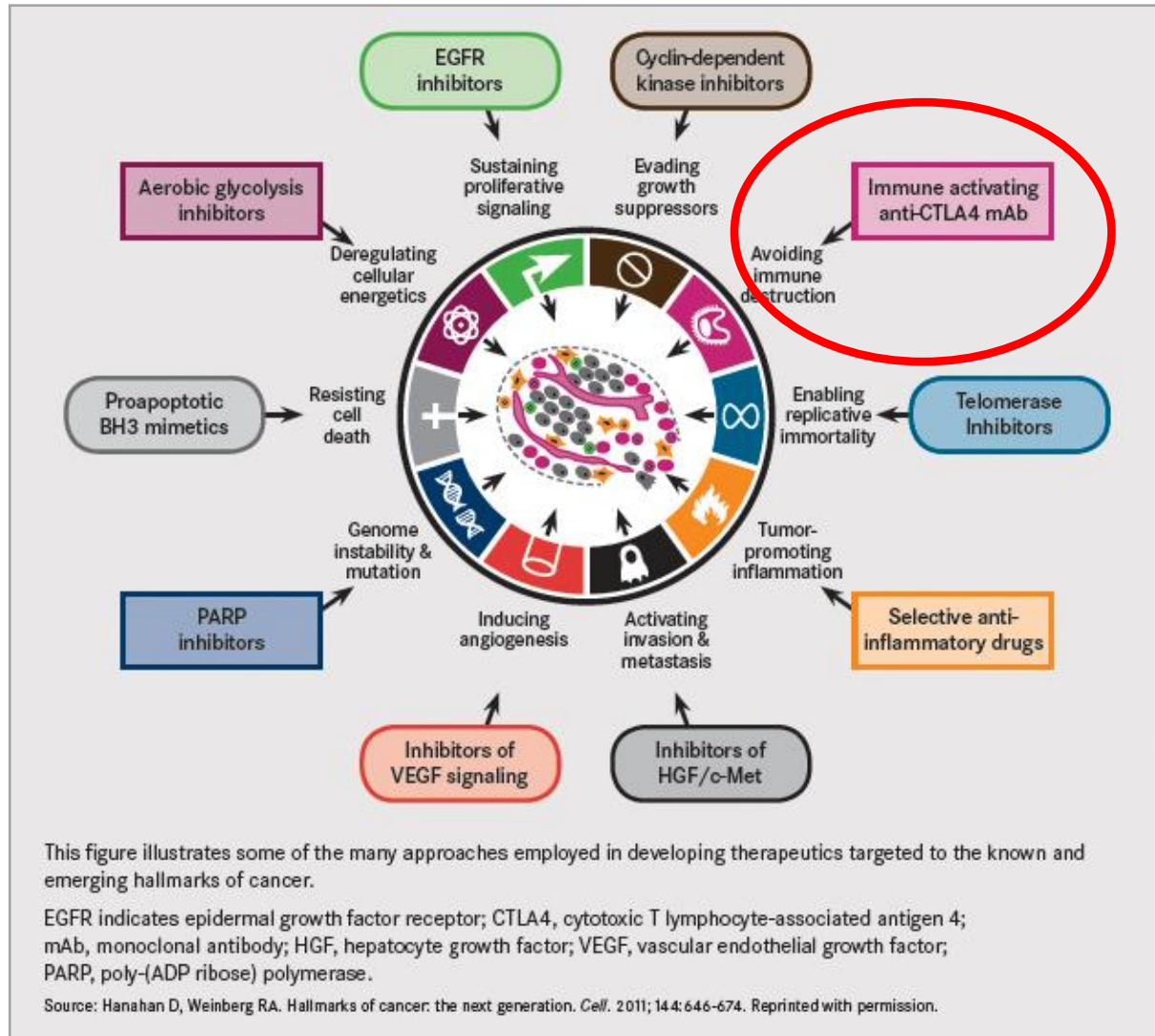
2) Équilibre de signaux inhibiteurs/activateurs

Concept d'immuno-editing



- 1) Elimination des cellules immunogènes
- 2) Sélection de cellule tumoral peu immunogène ou échappant au système immunitaire
- 3) Echappement tumoral

Hallmark of cancer



Importance de l'échappement immunitaire dans le développement tumoral

Plan

- Immunité et cancérologie
- Historique des immunothérapies dans le cancer bronchique
- Les inhibiteurs de checkpoints aujourd'hui...
- ...Et demain

Plusieurs immunothérapies...

➔ Objectif : modifier les défenses de l'organisme vis-à-vis du non soi

- Passive :
 - Administration d'anticorps spécifique de la cible tumoral
- Active :
 - Modifier la réponse biologique (cytokines, interférons ou interleukines)
 - Améliorer le spécificité de la réponse lymphocytaire T : vaccinations thérapeutiques.
 - Cibler les rétro-contrôles inhibiteur (« checkpoint inhibiteur »)

Historique des immunothérapies dans le cancer bronchique

Table 1. Phase II and phase III studies of selected antigen-specific immunotherapeutic approaches in nonsmall-cell lung cancer

Investigational agent	Phase of study	N	Patients	Primary end point	Primary end point outcome		Significance of differences between treatment group and control group
					Treatment group	Control group	
Tecemotide	Randomized phase II (Butts and Maksymiuk et al. [12])	171	IIIB or IV NSCLC SD or OR after first-line chemotherapy or chemoradiation	OS	17.2 m	13 m	NS
	Randomized, double-blind placebo-controlled phase III (Butts and Socinski et al. [14])	1513	IIIA (T3, N2 only), IIIB and IV SD or OR after first-line chemotherapy or chemoradiation	OS	25.6 m	22.3 m	NS
Belagenpumatucel-L	Randomized, dose-variable phase II (Nemunaitis et al. [7])	75	II, IIIA, IIIB and IV; low tumor burden Completed conventional therapy	OS	Dose-related improvements in survival in three treatment arms ^a	NA	No control arm
	Randomized, double-blind placebo-controlled phase III (Giaccone et al. [8])	532	IIIA (T3, N2 only), IIIB and IV SD or OR after primary platinum-based chemoradiotherapy	OS	20.3	17.8	NS
Melanoma-associated antigen-A3 vaccine	Randomized phase II (Vansteenkiste [15])	182	Completely resected IB/II MAGE-A3-expressing tumor	DFI	HR 0.74 (95% CI 0.44–1.20) P = 0.107 ^b	NA	NS
	Randomized, double-blind placebo-controlled phase III (release 2014)	2312	Completely resected IB, II, or IIIA MAGE-A3-expressing tumor	DFS	Not available	Not available	NS

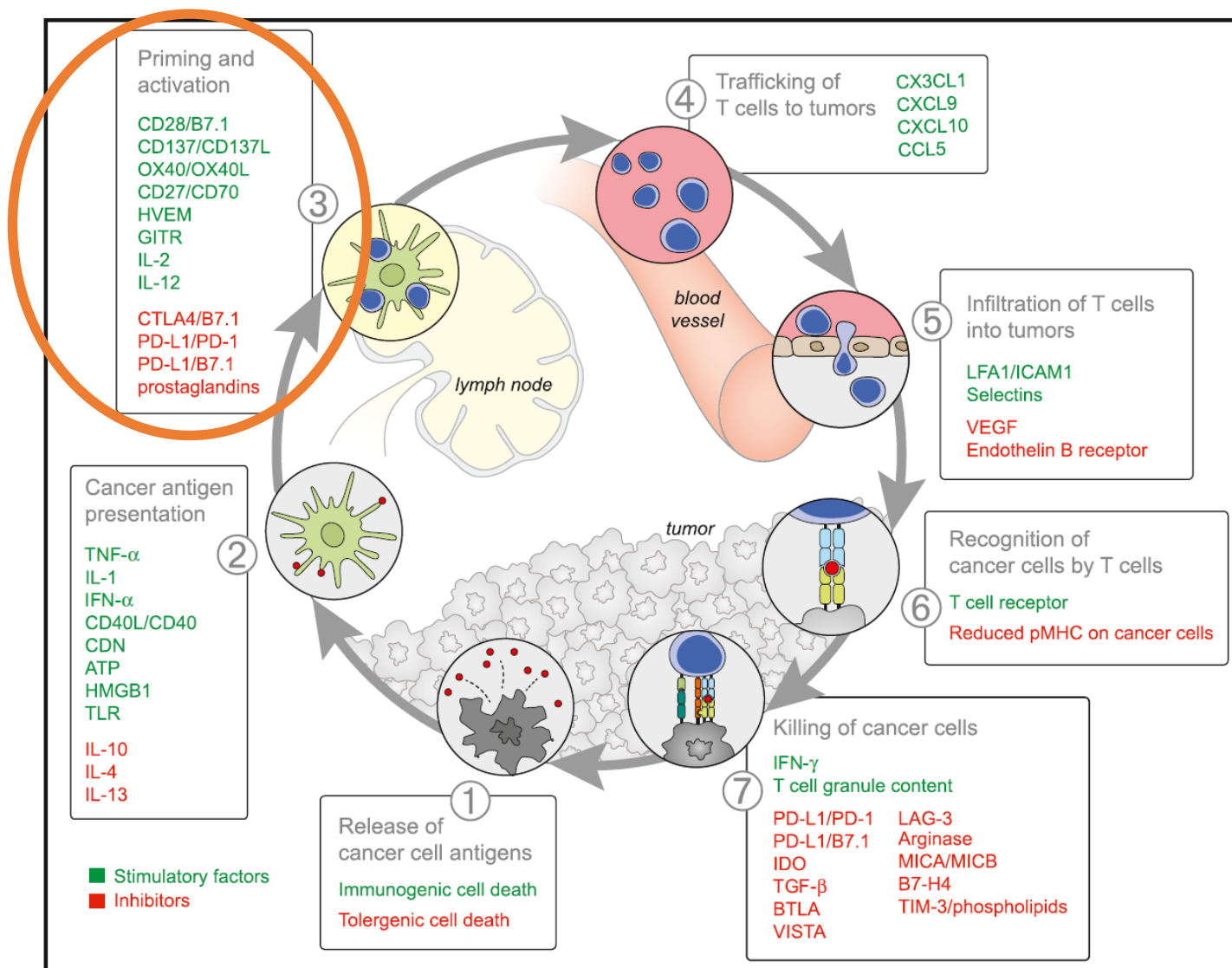
^aThree doses (1.25, 2.5 or 5.0 × 10⁷ cells/injection) of belagenpumatucel-L were studied in three cohorts of 25, 26 and 24 patients each.
^bHR in favor of the MAGE-A3 group.

- Immunothérapie antigène spécifique
 - **Echec**
- Interleukine et cytokine
 - IL-2; IFN alpha, BCG : **Echec**

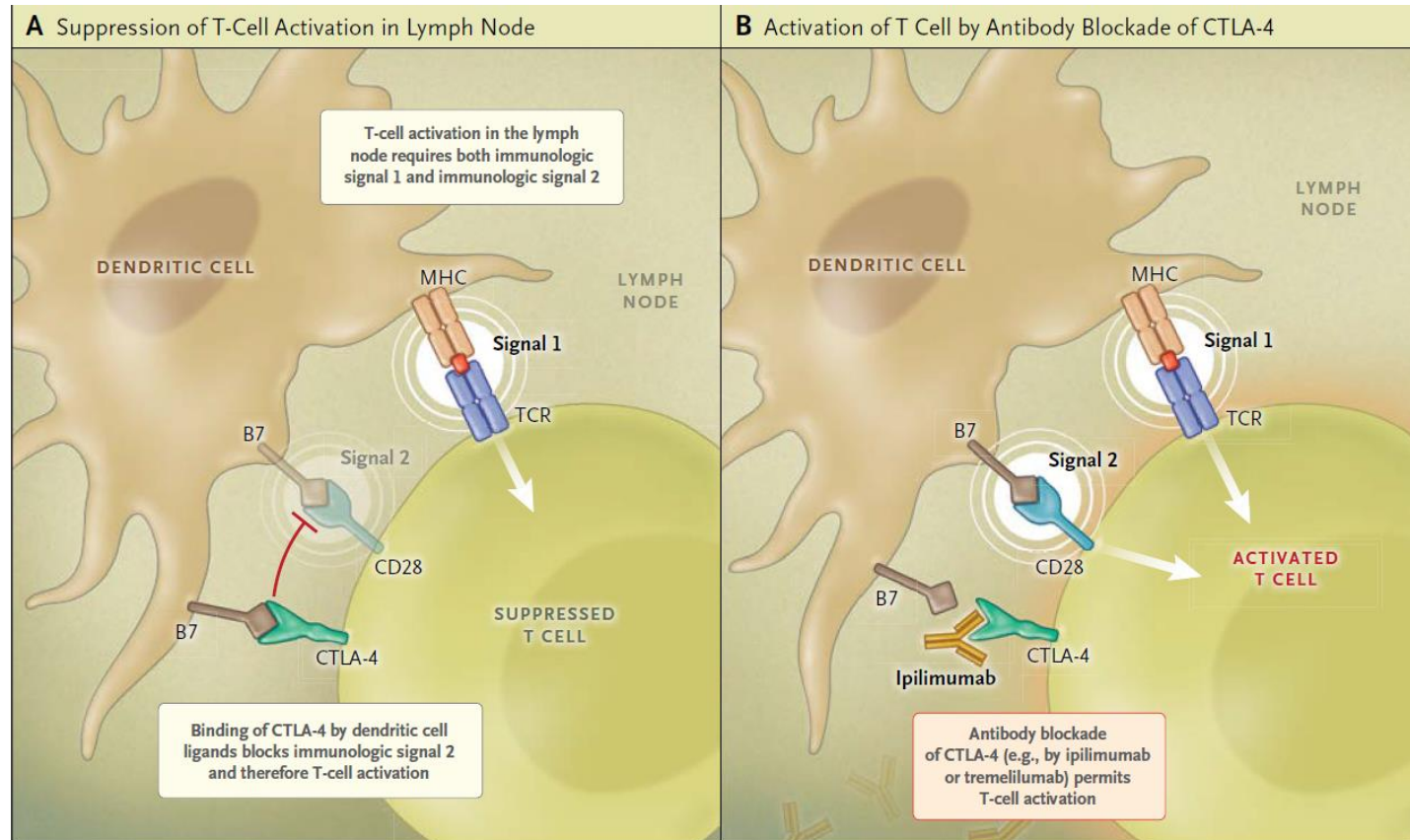
Plan

- Immunité et cancérologie
- Historique des immunothérapies dans le cancer bronchique
- Les inhibiteurs de checkpoints aujourd'hui...
 - Rationnel
 - Résultats des essais
 - Biomarqueurs
 - Toxicités
 - En pratique
- ...Et demain

Le cycle de l'immunité anti-cancéreuse



Mécanisme et thérapeutique : CTLA4-i

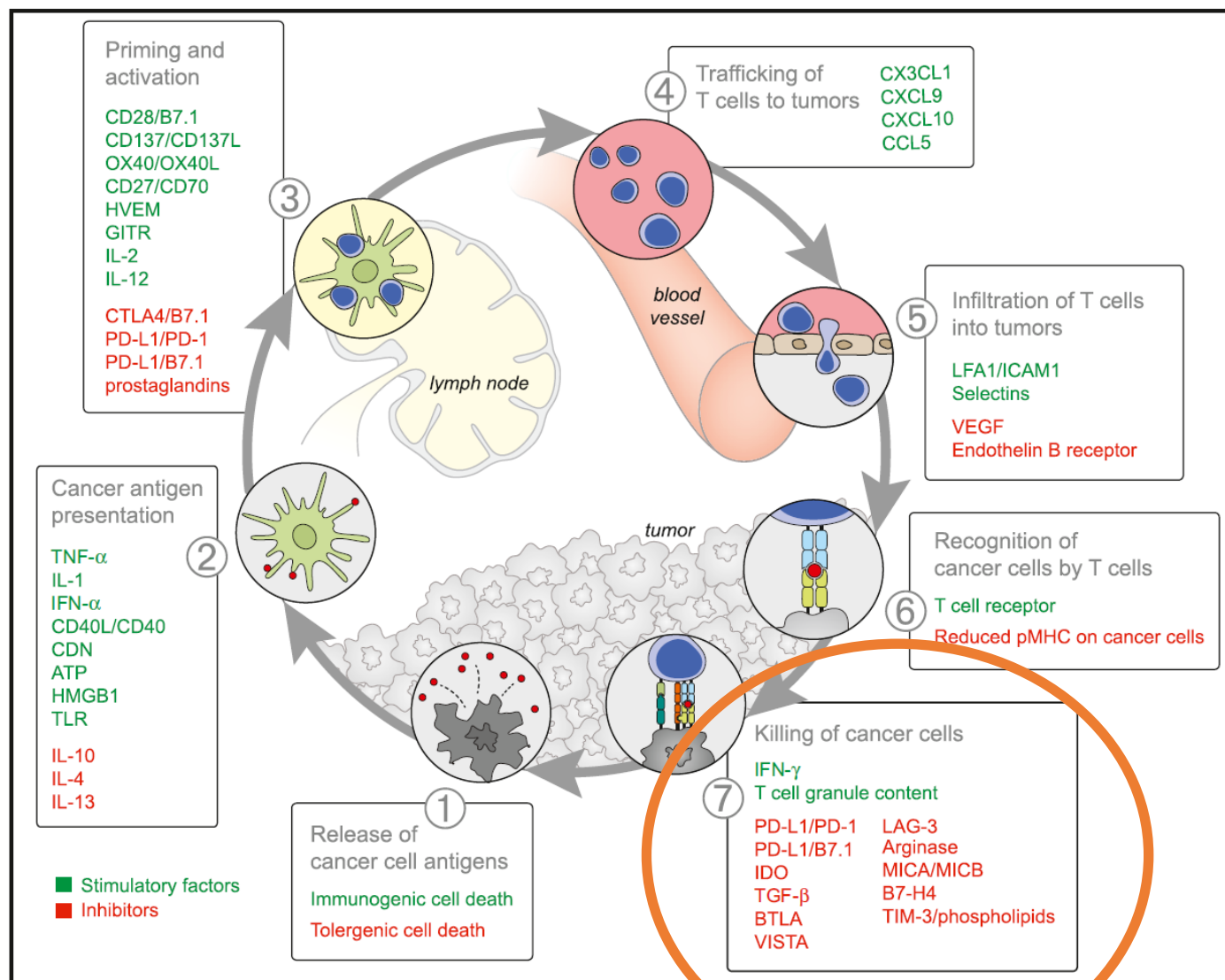


• Pour activer un LT au niveau ganglionnaire il faut une:

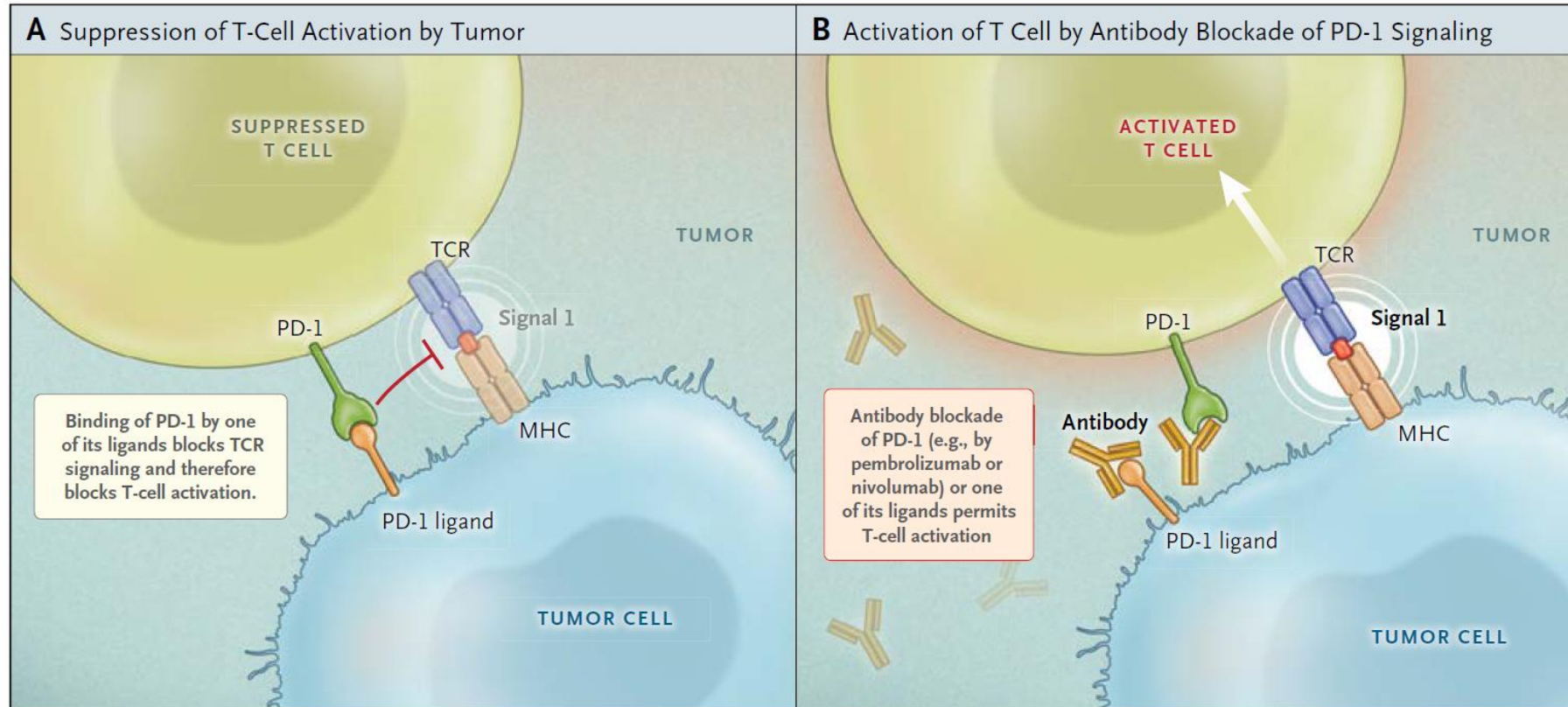
- 1) Interaction TCR/CMH
- 2) Interaction B7/CD28

En présence de CTLA4 qui se lie à B7 le signal 2 est inhibé

Le cycle de l'immunité anti-cancéreuse



Mécanisme et thérapeutique : PD1-i



- En cas d'exposition antigénique prolongée il existe une expression de PD-1 récepteurs au niveau des LT
- La fixation de PD-L1 inhibe le signal

Plan

- Immunité et cancérologie
- Historique des immunothérapies dans le cancer bronchique
- Les inhibiteurs de checkpoints aujourd'hui...
 - Rationnel
 - Résultats des essais
 - Biomarqueurs
 - Toxicités
 - En pratique
- ...Et demain

Exemple du mélanome

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

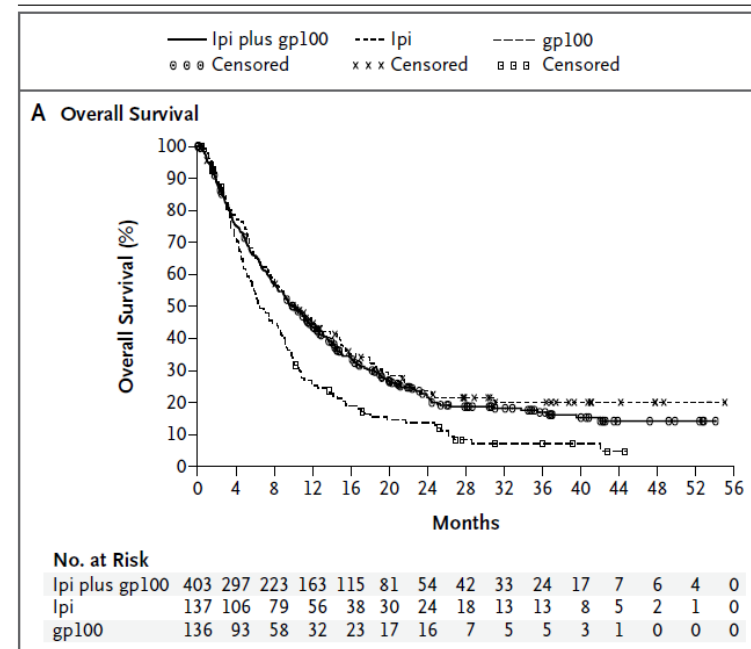
AUGUST 19, 2010

VOL. 363 NO. 8

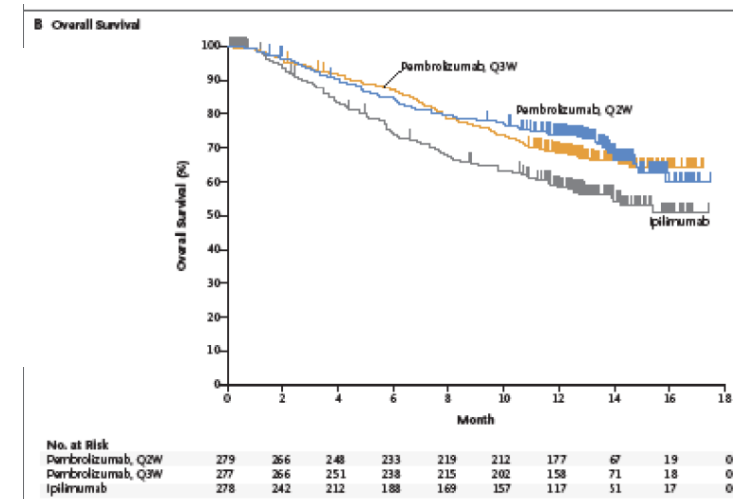
Improved Survival with Ipilimumab in Patients
with Metastatic Melanoma

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab versus Ipilimumab
in Advanced Melanoma



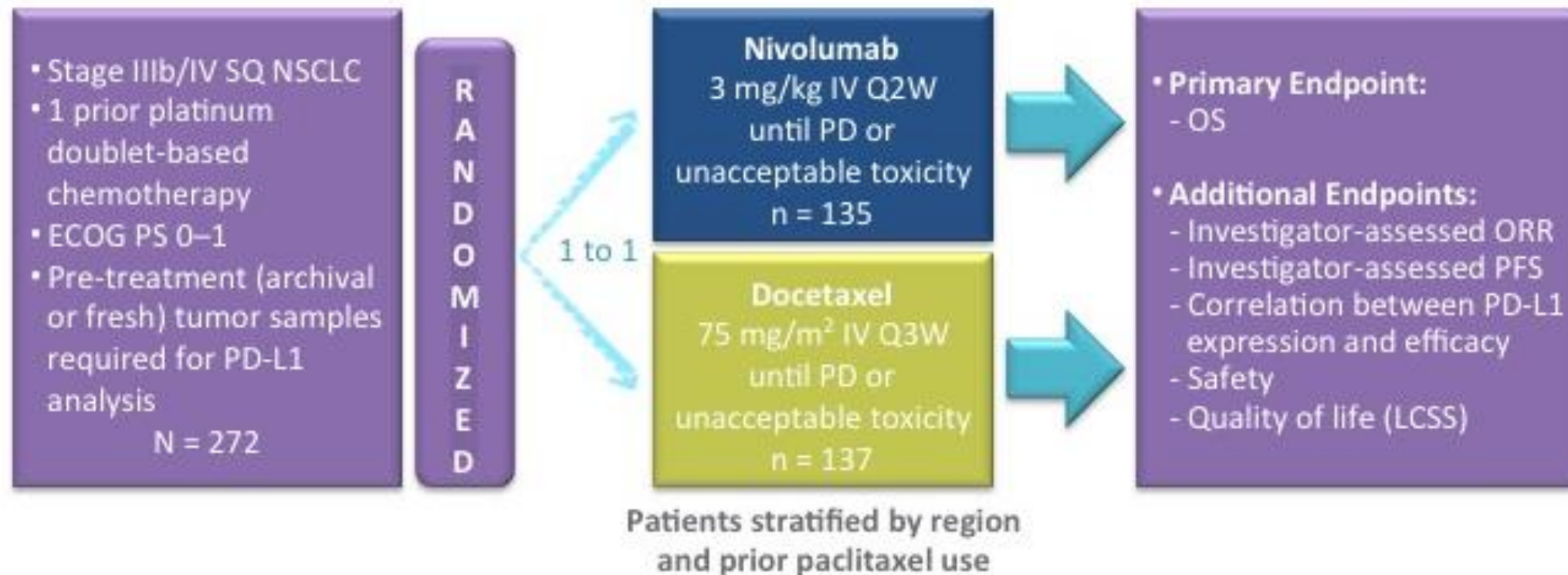
• CTLA4-i



• PD1-i

Nivolumab (PD1-i)

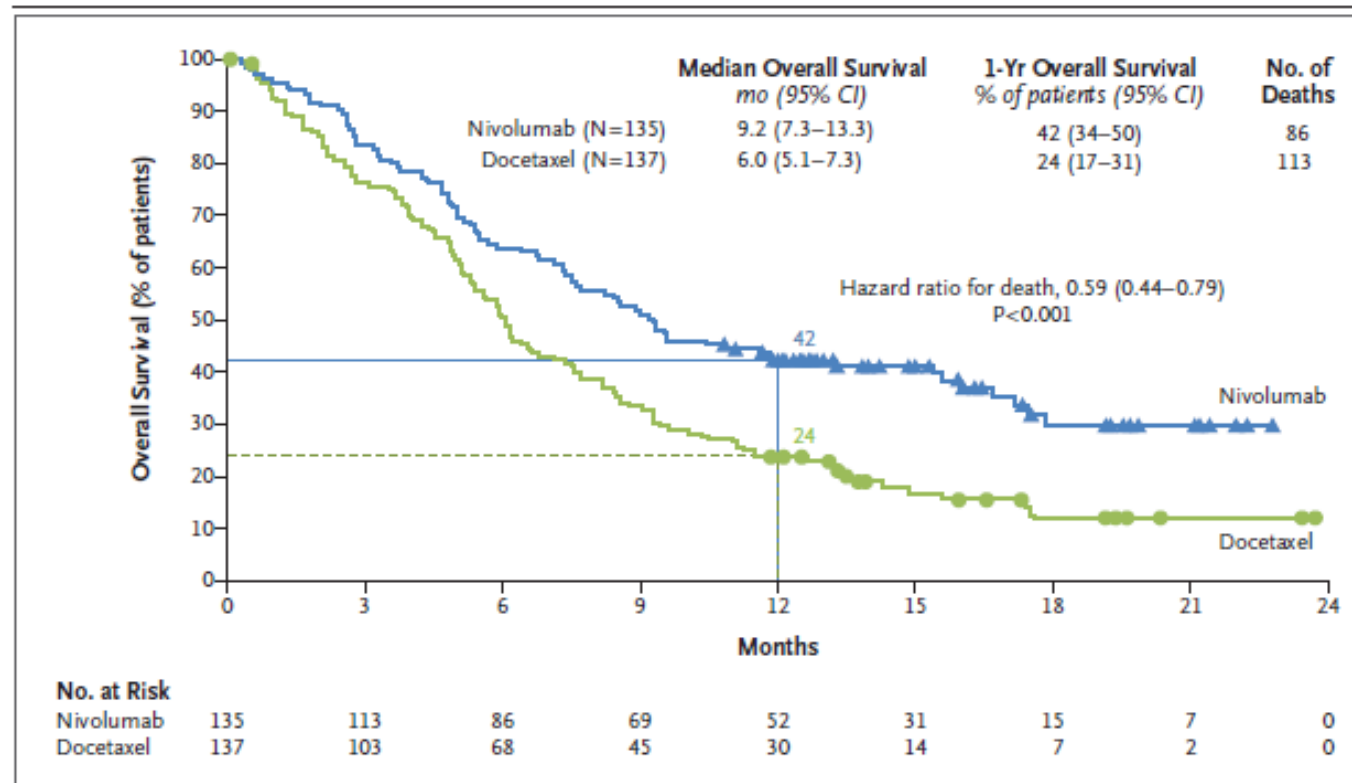
CheckMate 017 (NCT01642004) - Study Design



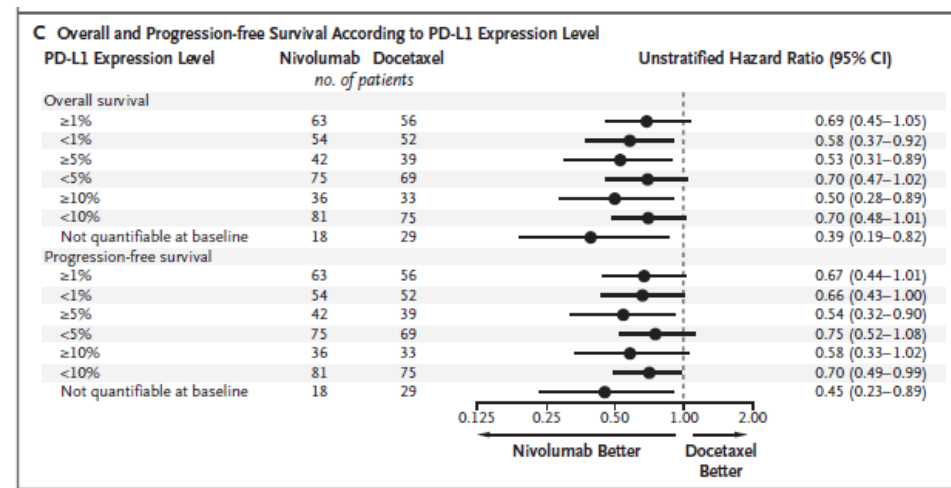
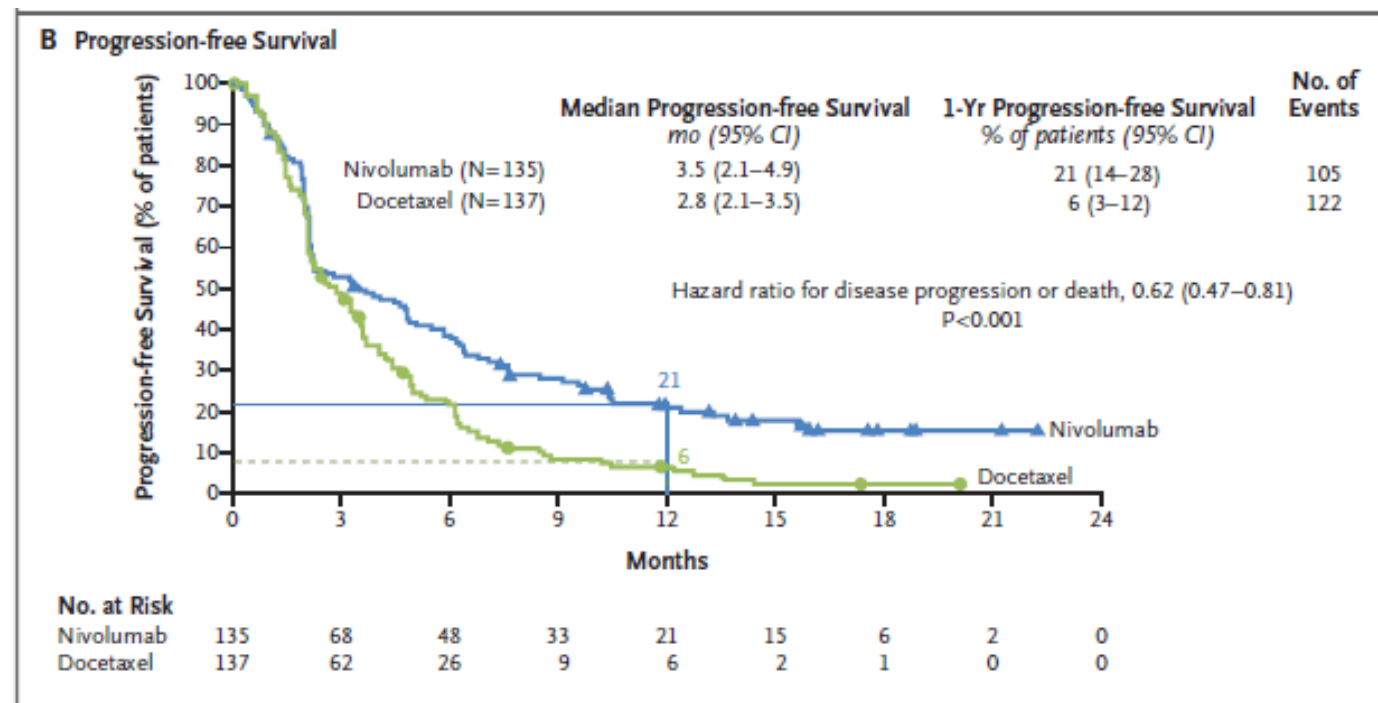
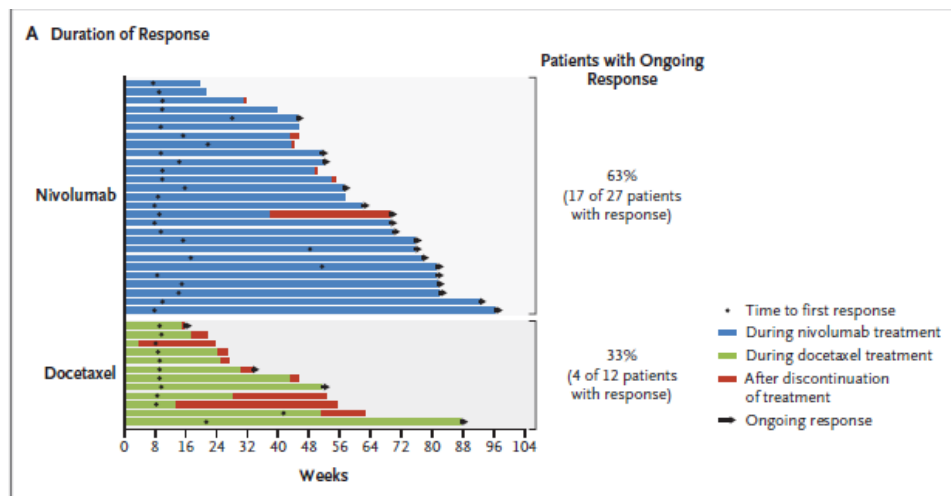
Nivolumab: Epidermoide (PD1-i)

Table 2. Clinical Activity of Nivolumab versus Docetaxel in Patients with Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer.*

Variable	Nivolumab (N=135)	Docetaxel (N=137)
Objective response†		
No. of patients	27	12
% of patients (95% CI)	20 (14–28)	9 (5–15)
Estimated odds ratio (95% CI)	2.6 (1.3–5.5)	
P value	0.008	
Best overall response — no. (%)		
Complete response	1 (1)	0
Partial response	26 (19)	12 (9)
Stable disease	39 (29)	47 (34)
Progressive disease	56 (41)	48 (35)
Could not be determined	13 (10)	30 (22)
Time to response — mo‡§		
Median	2.2	2.1
Range	1.6–11.8	1.8–9.5
Duration of response — mo‡¶		
Median	NR	8.4
Range	2.9 to 20.5+	1.4+ to 15.2+



Nivolumab: Epidermoide (PD1-i)



Nivolumab: Epidermoïde (PD1-i)

- Résultats : en faveur nivolumab
 - la survie globale (SG) (objectif principal 9,2 vs 6 mois [HR = 0,59 ; p = 0,00025])
 - Le taux de réponse (20% vs 9%),
 - la SSP (2,8 vs 3,5mois [HR = 0,62 ; p = 0,0004])
- PDL1 : Etude non stratifiée. Non prédictif de réponse

➔ AMM en 2nd ligne Epidermoïde

Nivolumab: non-épidermoïde (PD1-i)

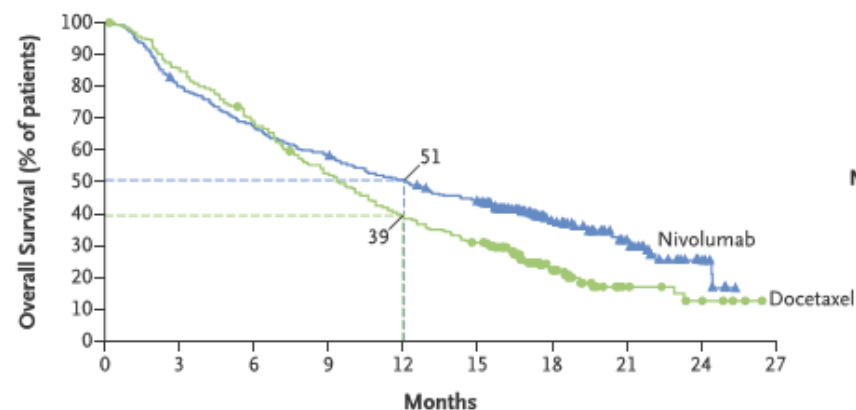
- L'étude Checkmate 057 : non épidermoïdes avec même design
 - N=582 patients randomisés.

Nivolumab: non-épidermoïde (PD1-i)

Table 2. Tumor Response with Nivolumab versus Docetaxel in Patients with Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.*

Variable	Nivolumab (N = 292)	Docetaxel (N = 290)
Objective response†		
No. of patients	56	36
% of patients (95% CI)	19 (15–24)	12 (9–17)
Estimated odds ratio (95% CI)	1.7 (1.1–2.6)	
P value	0.02	
Best overall response — no. (%)		
Complete response	4 (1)	1 (<1)
Partial response	52 (18)	35 (12)
Stable disease	74 (25)	122 (42)
Progressive disease	129 (44)	85 (29)
Could not be determined	33 (11)	47 (16)
Time to response — mo‡§		
Median	2.1	2.6
Range	1.2–8.6	1.4–6.3
Duration of response — mo‡¶		
Median	17.2	5.6
Range	1.8 to 22.6+	1.2+ to 15.2+

A Overall Survival



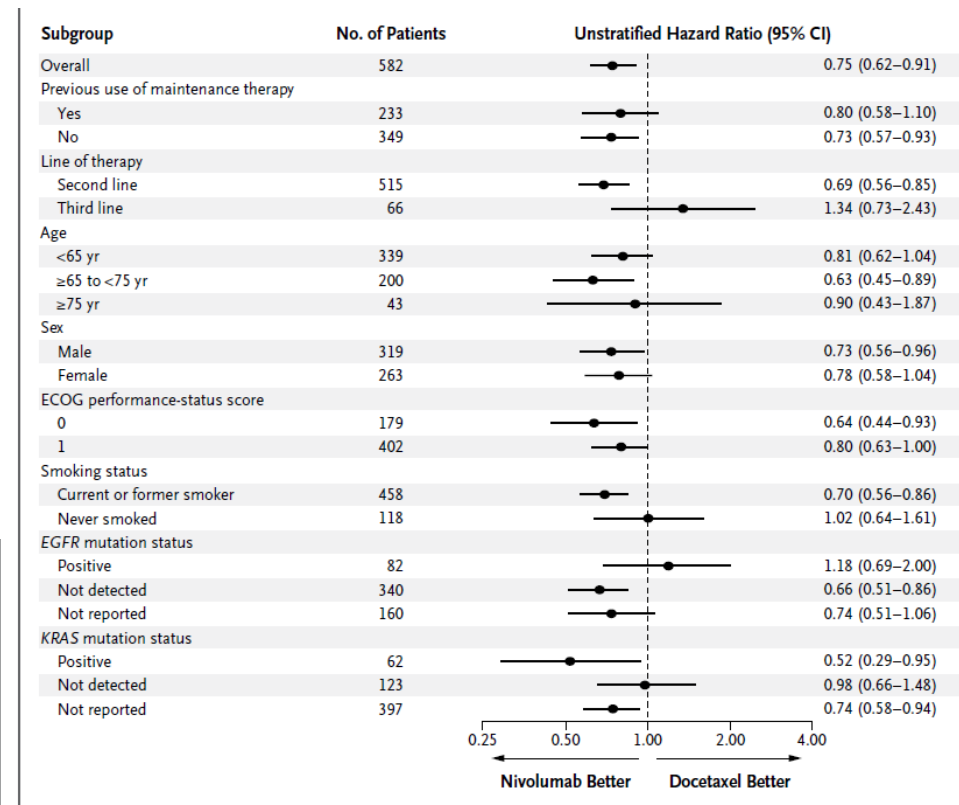
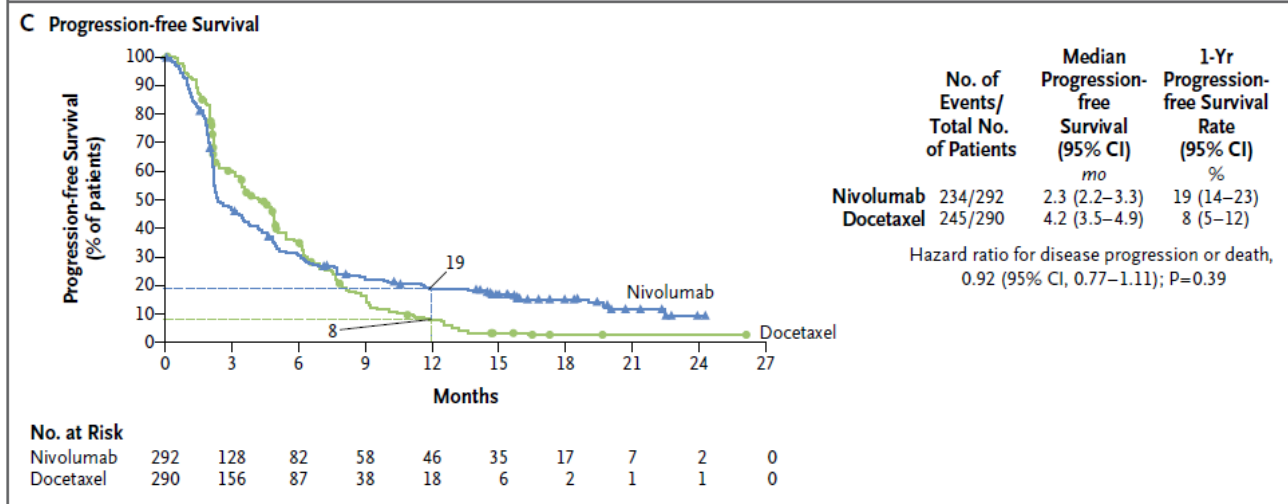
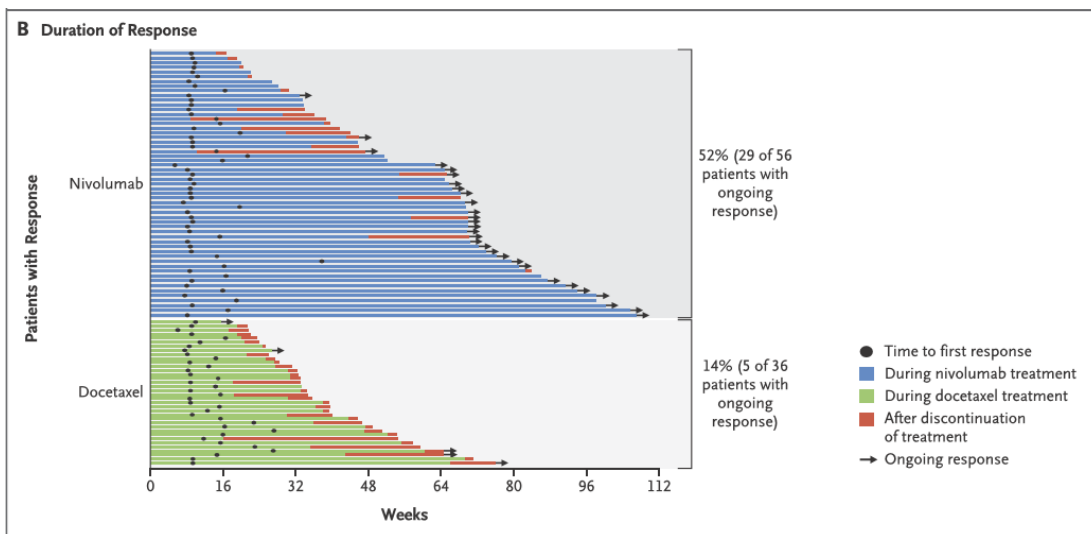
	No. of Deaths/ Total No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) mo	1-Yr Overall Survival Rate (95% CI) %
Nivolumab	190/292	12.2 (9.7–15.0)	51 (45–56)
Docetaxel	223/290	9.4 (8.1–10.7)	39 (33–45)

Hazard ratio for death, 0.73 (96% CI, 0.59–0.89)
P=0.002

No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

Nivolumab: non-épidermoïde (PD1-i)



Nivolumab: non-épidermoïde (PD1-i)

- Les résultats : en faveur Nivolumab
 - SG (9,4 vs 12,2, [HR= 0,73 ; p = 0,0015]),
 - taux de réponse (19 vs 12%) sauf la SSP (2,3 vs 4,2 mois).
- Le marquage PDL-1 semblait prédictif avec un quasi doublement de la SG en cas de marquage fort. Mais toutes ces analyses étaient exploratoires, sans stratification, ce qui en limite la validité.

→ ATU terminée ; AMM en attente

Pembrolizumab (PD1-i)

- Phase 1 CBNPC avancés prétraité ou non:
 - N= 495 patients de 2 mg/kg (N=2) ou 10 mg/kg (N=287) toutes les 3 semaines ou de 10 mg/kg toutes les deux semaines (N=202). Pas de bras contrôle.
- Résultats
 - taux de réponse objectif était de 19,4%
 - durée médiane de réponse à 12,5 mois.
 - La durée médiane de réponse était de 10,4 mois chez les patients antérieurement traités et 23,3 mois chez les non antérieurement traités.
 - La médiane de survie était respectivement de 9,3 et 16 mois respectivement.
- Biomarqueurs
 - Une expression de PDL-1 par plus de 50% des cellules tumorales en IHC était considérée comme positif.
 - Parmi ceux qui exprimaient PD-1 à plus de 50%, le taux de réponse était de 45,2%, la PFS médiane de 6,3 et la SG médiane n'était pas atteinte.

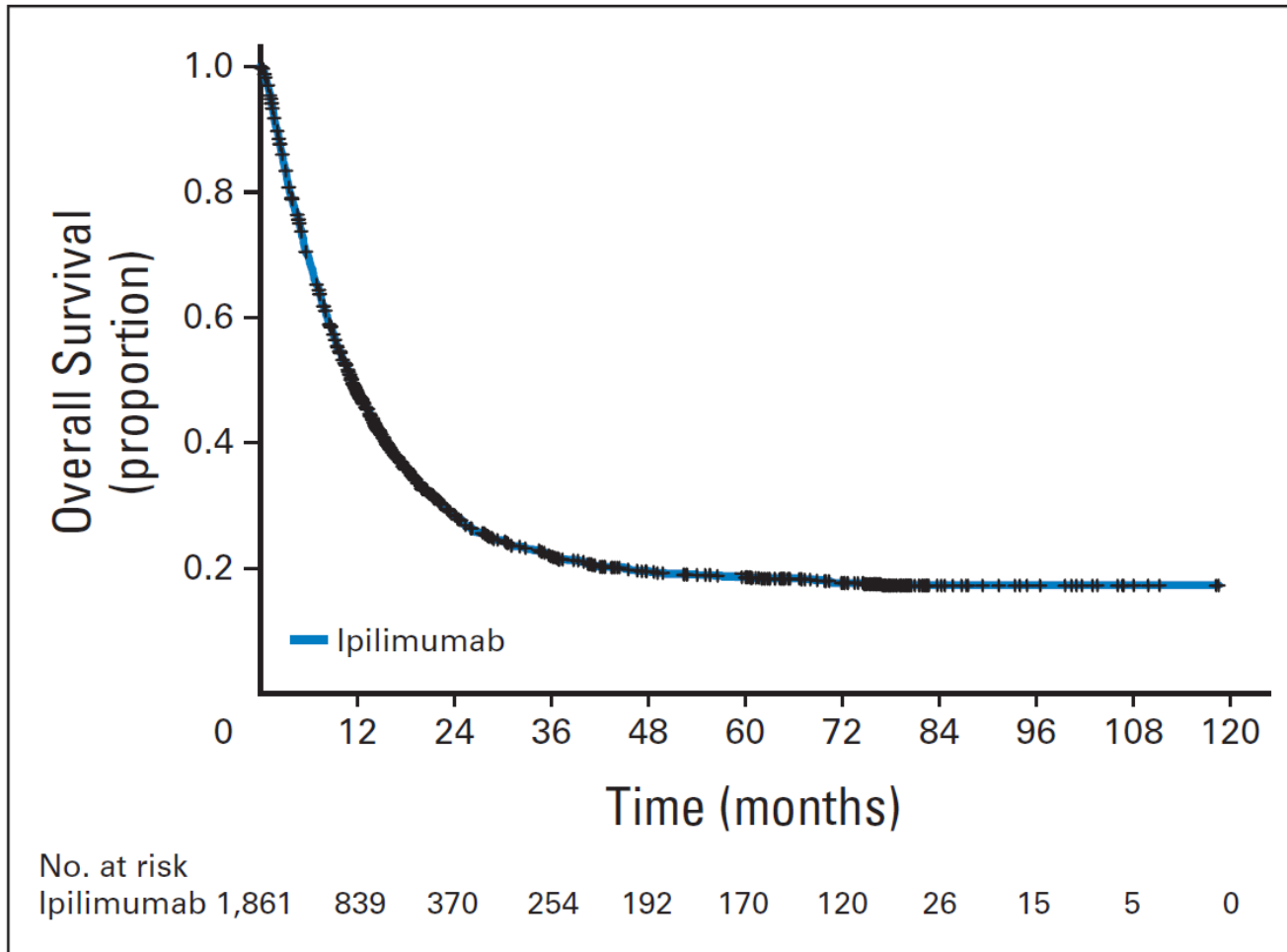
Résultats efficacité inhibiteurs checkpoint

Table 1 Completed NSCLC immunotherapy trials

Immunotherapy	Target	Setting	Patient number	Results
Ipilimumab	CTLA-4	Phase II	204	ir-PFS 5.7 months for phased ipilimumab + chemotherapy vs. 4.6 months for placebo + chemotherapy (HR 0.72; P=0.05); ir-PFS 5.5 months for concurrent ipilimumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy (HR 0.81; P=0.13) (9)
Nivolumab	PD-1	Phase III; Checkmate 017	272	OS 9.2 months for nivolumab vs. 6 months for docetaxel (P<0.001) (10)
Pembrolizumab	PD-1	Phase I; KEYNOTE-001	495; (Training-182); (Validation-313)	ORR 19.4%; MDR 12.5 months; MDOS 12 months (11)
MPDL3280A	PD-L1	Phase I	53; (37 evaluable)	ORR 24%; 24-week PFS 48% (12)
MEDI4736 (durvalumab)	PD-L1	Phase I	13	3 PR with two additional responses not meeting PR per irRC (13)

NSCLC, non-small cell lung cancer; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; HR, hazard ratio; ir-PFS, immune-related progression-free survival; irRC, immune-related response criteria; MDOS, median duration of overall survival; MDR, median duration of response; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed cell death ligand of protein 1; PFS, progression-free survival; PR, partial response.

Effet plateaux : exemple du mélanome



VOLUME 33 · NUMBER 17 · JUNE 10 2015

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma

- Si long survivant...très long survivant

Plan

- Immunité et cancérologie
- Historique des immunothérapies dans le cancer bronchique
- Les inhibiteurs de checkpoints aujourd'hui...
 - Rationnel
 - Résultats des essais
 - **Biomarqueurs**
 - Toxicités
 - En pratique
- ...Et demain

Quels biomarqueurs ?

- Le taux de réponse aux inhibiteurs de PD-1 reste de l'ordre de 20% quel que soit l'histologie ou les molécules utilisées.
- Éléments cliniques ?
 - Fumeurs ou ancien fumeurs possiblement un meilleur taux de réponse.
 - Pas d'impact de l'ethnie sur de faible effectif
- **Impact IHC PD-L1?**

Marqueurs prédictifs de réponse: IHC PDL1

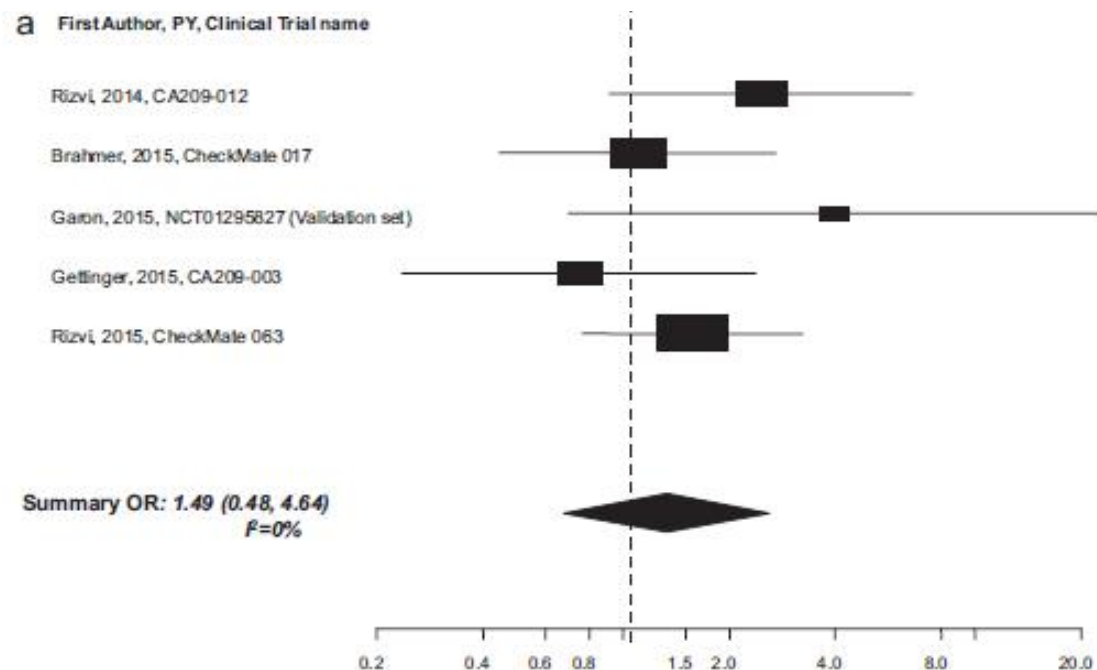
S. Gandini et al. / Critical Reviews in Oncology/Hematology xxx (2016) xxx-xxx

5

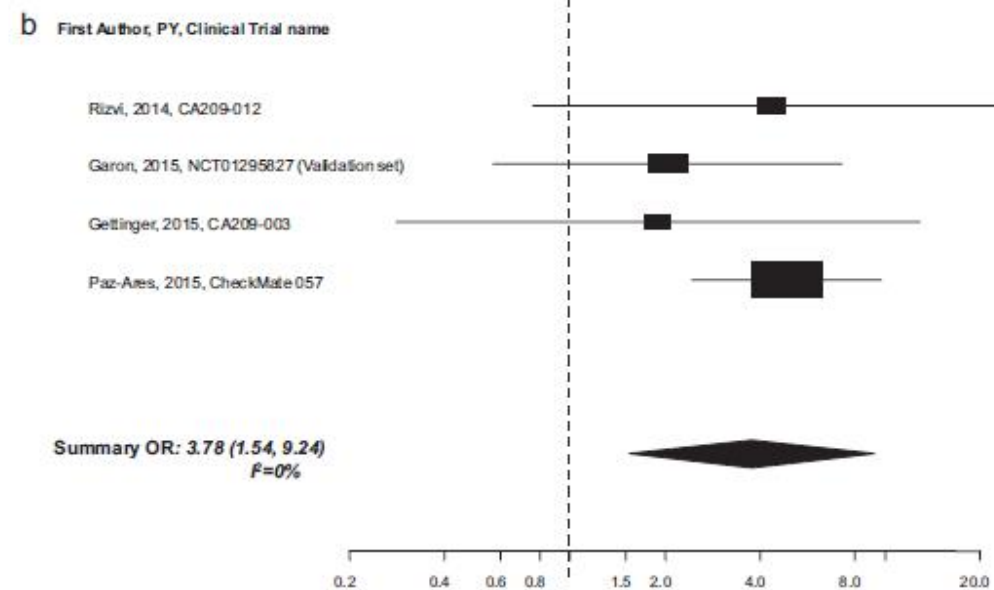
Table 1
Summary estimates according to PD-L1 status for clinical objective response and deaths.

Cancer Type	n. of estimates (n. of trials)	Subgroups	PD-L1 status	Summary Objective Response Rate (95% CI)	Odd Ratio	I ² %	
MM	12 (10)		Positive	45% (35, 55)	2.14 (1.65, 2.77)	40	+
			Negative	27% (17, 39)			
NSCLC	5 (6)	In anti-PD-1 treatment arms	Positive	46% (27, 65)	1.89 (1.35, 2.64)	0	+
			Negative	35% (19, 53)			
	5 (6)	In anti-PD-1 other treatment arms	Positive	16% (11, 2)	0.96 (0.5, 1.87)	5	-
			Negative	12% (5, 23)			
	9 (8)	Squamous	Positive	25% (20, 31)	2.12 (1.23, 3.66)	26	+
			Negative	14% (10, 18)			
5 (5)	Non-squamous	Positive	26% (16, 38)	1.49 (0.48, 4.64)	0	-	
		Negative	15% (8, 24)				
4 (4)		Positive	29% (19, 4)	3.78 (1.54, 9.24)	0	-	
RCC	4 (3)		Positive	11% (5, 19)	1.70 (0.32, 9.02)	33	+
			Negative	29% (8, 57)			
MM	6 (4)	Deaths	Negative	25% (0, 76)	0.47 (0.30, 0.75)	0	-

Marqueurs prédictifs de réponse: IHC PDL1



Epidermoïde



Non Epidermoïde

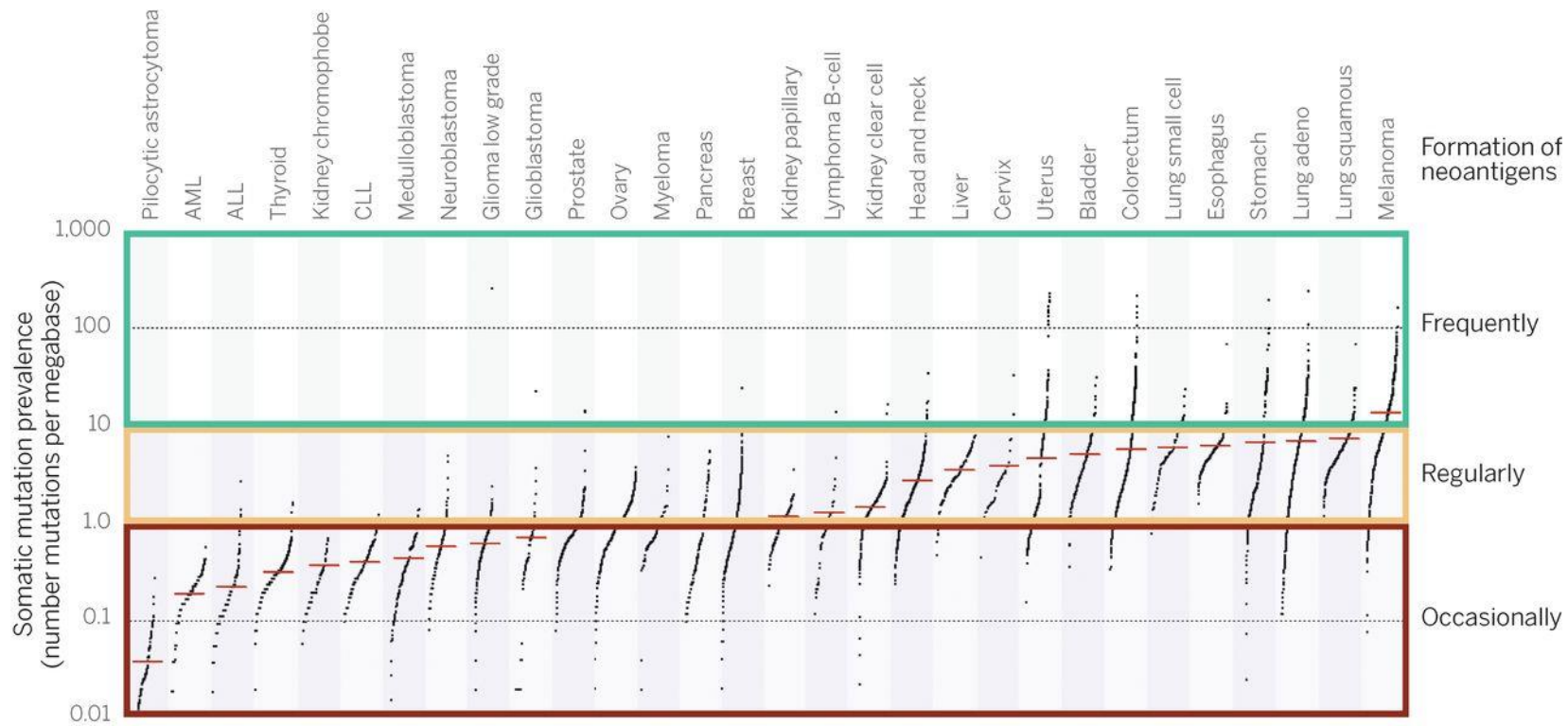
Fig. 3. Forest plot of ORs of clinical response in PD-L1+ (cut-off $\geq 5\%$) vs. PD-L1- treated non-small cell lung carcinoma patients.

Marqueurs prédictifs de réponse: IHC PDL1

- PD-1/PDL-1 : l'expression tumorale de PD-L1 pourrait constituer un biomarqueur de réponse.
- Mais :
 - Seuil et technique variable selon les essais
 - Non retrouvé dans toutes les histologies (adénocarcinome ++)
 - l'hétérogénéité d'expression de PD-L1 entre la tumeur et les métastases
 - caractère inductible par la chimiothérapie ou la réponse immunitaire elle-même
 - Patient IHC négative peuvent répondre...

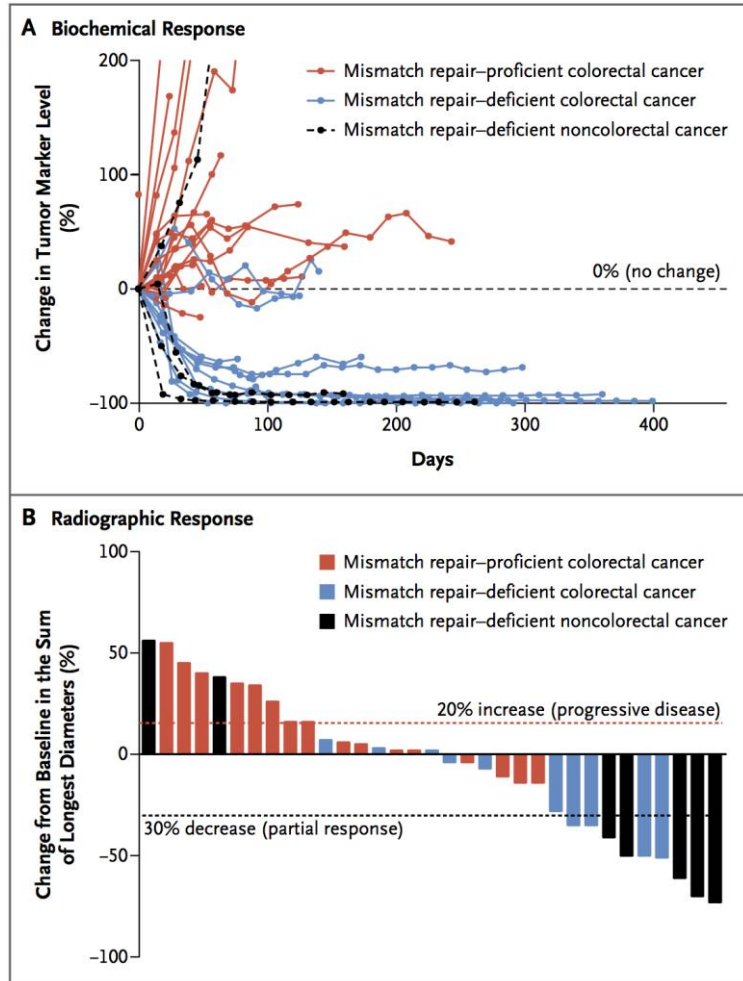
→ Il n'existe actuellement pas de biomarqueurs prédictif de réponse valable de manière globale dans les immunothérapies.

Biomarqueurs : charge antigénique



Estimate of the neoantigen repertoire in human cancer.

Instabilité génomique et réponse aux immunothérapies



- Exemple des cancers colorectaux avec ou sans mismatch repair deficiency (anomalie de la réparation ADN)
- Réponse au Pembrolizumab (PD1-i) meilleure dans le groupe avec anomalie de la réparation de l'ADN

Plan

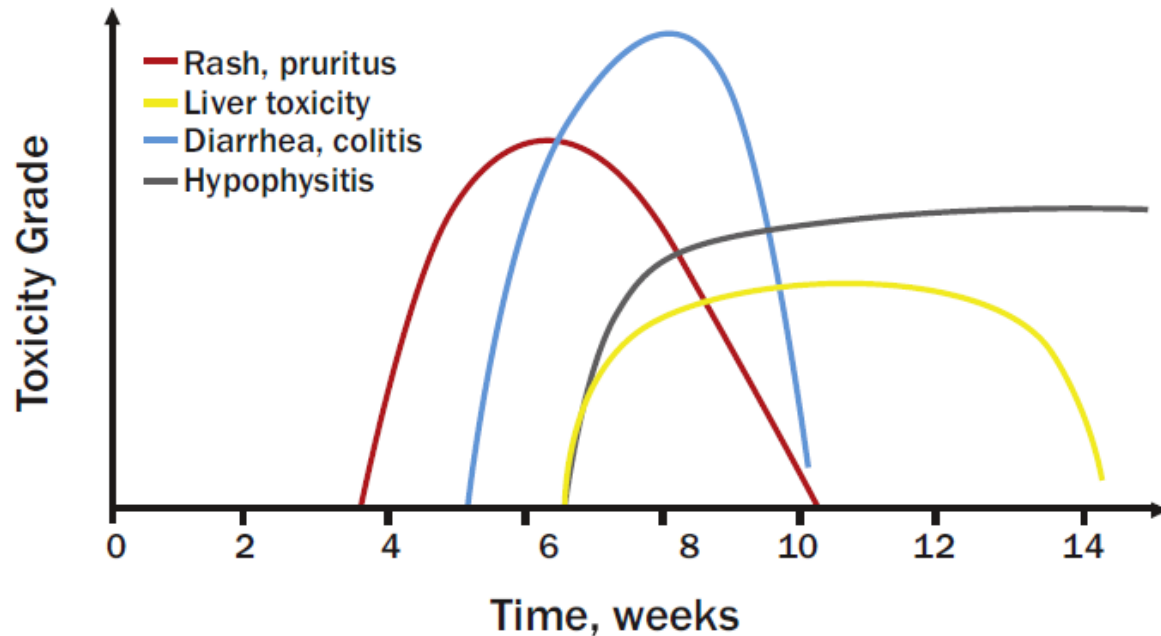
- Immunité et cancérologie
- Historique des immunothérapies dans le cancer bronchique
- Les inhibiteurs de checkpoints aujourd'hui...
 - Rationnel
 - Résultats des essais
 - Biomarqueurs
 - Toxicités
 - En pratique
- ...Et demain

Toxicités :

- Effet secondaire immunologique+++
- Peuvent être sévère (Grade III-IV)
 - <10% PD1/L1 i
 - 10-20% CTLA4 i
- Prise en charge spécifique, symptôme et traitement différents des toxicité des cytotoxiques
- Pas de facteur prédictif validé

Organes	Modalités de surveillance	Clinique	Ipilimumab (n = 1498) Tous grade/III-IV (% / %)	Pembrolizumab (n = 351) Tous grade/III-IV (% / %)	Nivolumab (n = 129) Tous grade/III-IV (% / %)
Tous			64 / 18	70 / 9,5	41 / 5
Cutanée	Clinique	rash, prurit	45 / 2,6	11 / 0	16 / 0
Digestif	Clinique	diarrhées douleurs abdominale, entérocolite	33 / 9,1	40 / 3	12 / 1
Pulmonaire	Clinique avant traitement	pneumopathie interstitielle	< 1 / < 1	4 / 2	7 / 2
Hépatique	BH initial toutes les 2 semaines	élévation des transaminases et de la bilirubine	1,6 / 1,1	3 / < 1	5 / 1
Hypophysaire	Clinique		2,7 / 2,1	< 1 / < 1	—
Autre endocrinien	TSH T3 T4 Cortisol initial TSH/mois	insuffisance surrénalienne, hypo- ou hyperthyroïdie	1,8 / < 1	7 / < 1	7 / 0
Rénal	Créatinine toutes les 2 semaines	néphrite	< 1 / < 1	—	3 / 0
Ophthalmo	Clinique	uvéïte, blépharite	—	—	—
Hématologique	NFS toutes les 2 semaines	anémie hémolytique	—	—	1
Réaction immédiate	Clinique		3	3 / < 1	4 / 1
Fatigue	Clinique		—	19 / 1	33 / 4
Neurologique	Clinique	neuropathie sensitive, Guillain barré	—	—	< 1

Effets secondaires : temporalité



- La plupart des effets secondaires ont lieu dans les 3 mois

Figure 1. Kinetics of the onset of immune-related adverse events. Reprinted with permission from Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. J Clin Oncol. 2012;30:2691-2697. Copyright © 2012 American Society of Clinical Oncology.⁴⁰

Prise en charge des effets secondaires :

Tableau 2 – Prise en charge général des EILI, d'après¹⁴

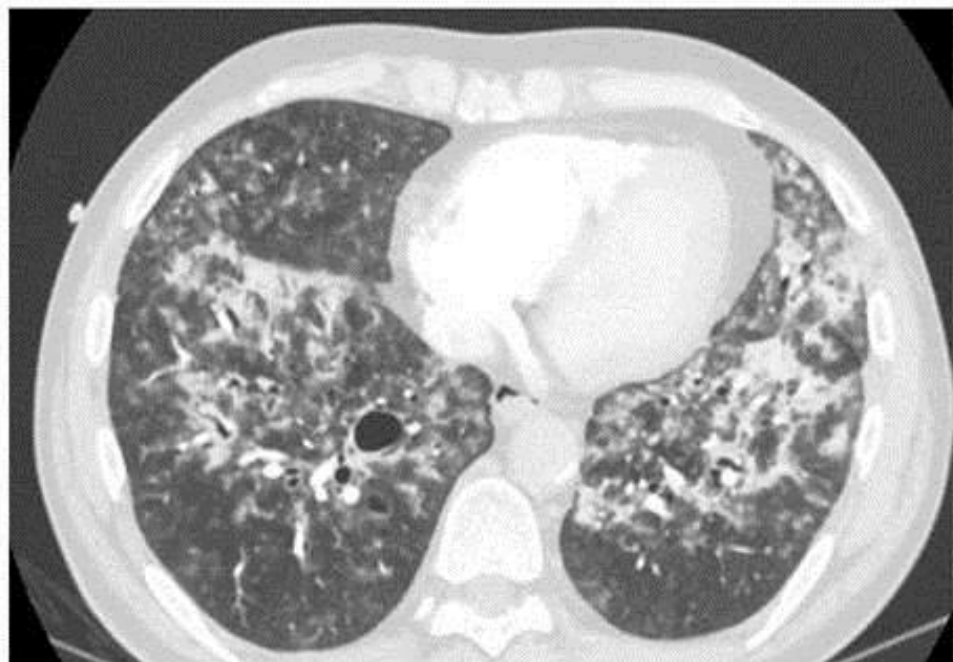
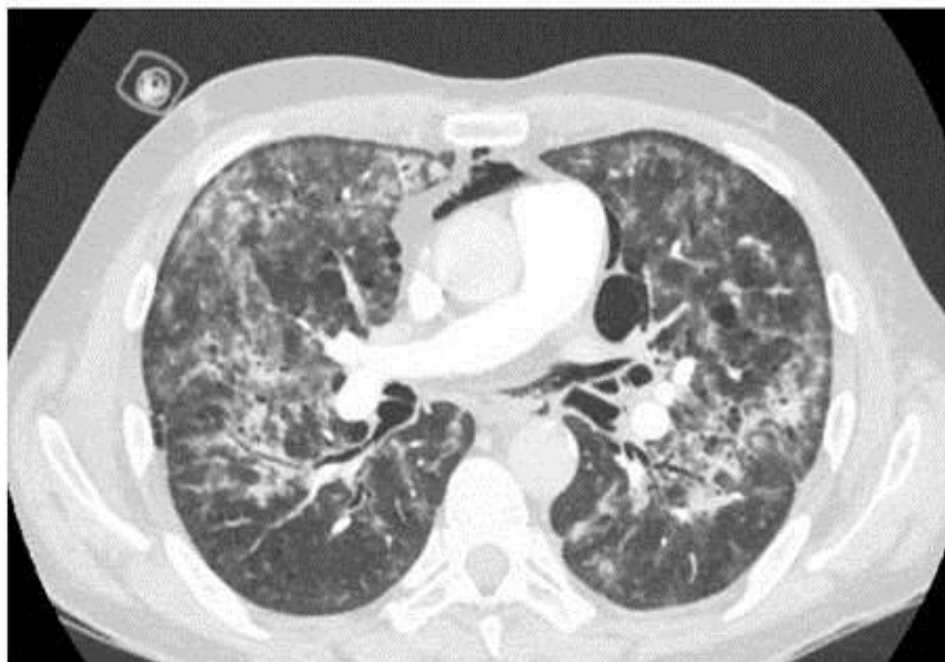
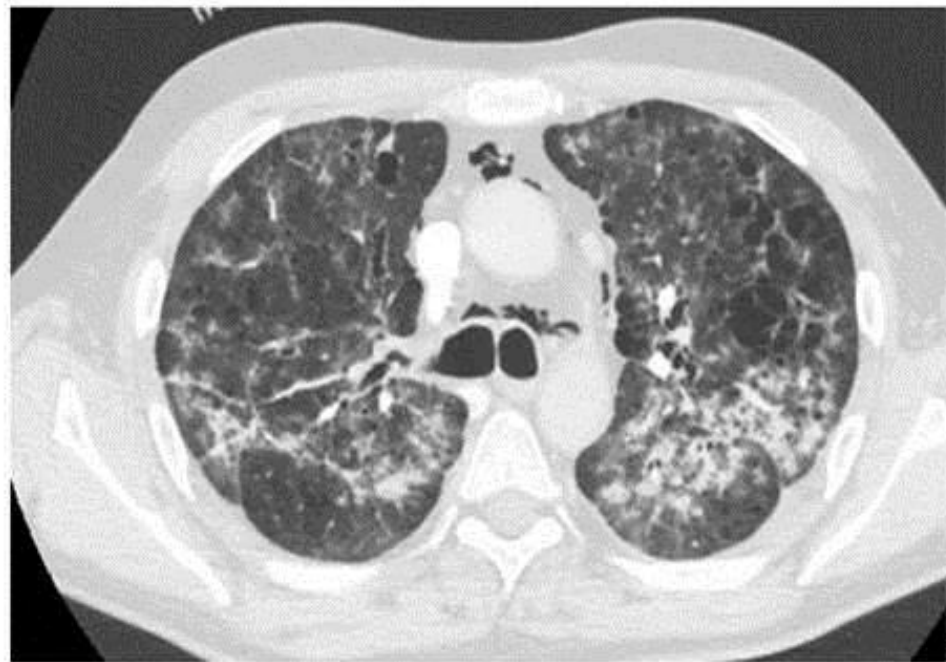
Grade CTCAE	Prise en charge
1	Prise en charge symptomatique; surveillance rapprochée des symptômes; éliminer une infection.
2	Interruption de l'immunothérapie jusqu'à résolution de l'EILI à un grade 1 ou moins. Envisager les corticoïdes si les symptômes persistent plus de 5 jours.
3	Corticoïdes intraveineux (1 à 2 mg/kg d'équivalent méthylprednisolone) Si pas d'amélioration dans les 48 heures envisager l'ajout d'un autre immunosuppresseur (par exemple, infliximab ou mycophénolate mofétil). Discuter les explorations spécifiques d'organe (coloscopie, fibroscopie...) avec un spécialiste d'organes Diminution de la corticothérapie sur 4-6 semaines reprise de l'immunothérapie à discuter au cas par cas.
4	Arrêt permanent de l'immunothérapie.

Toxicité spécifique : pulmonaire

- Fréquence PD1-L1 5% tous grades et 1% pour les grades 3-4.
- Les atteintes pulmonaires sont cependant parmi les toxicités les plus fréquentes, ayant plus fréquemment conduit aux arrêts définitifs de traitement et parmi les rares ayant conduit à ces décès toxiques.

Postow MA NEJM 2015

- Présentation radio-clinique variée : Pneumopathie interstitielle aiguë / syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), Pneumopathies interstitielles subaiguës , Granulomatoses, PO



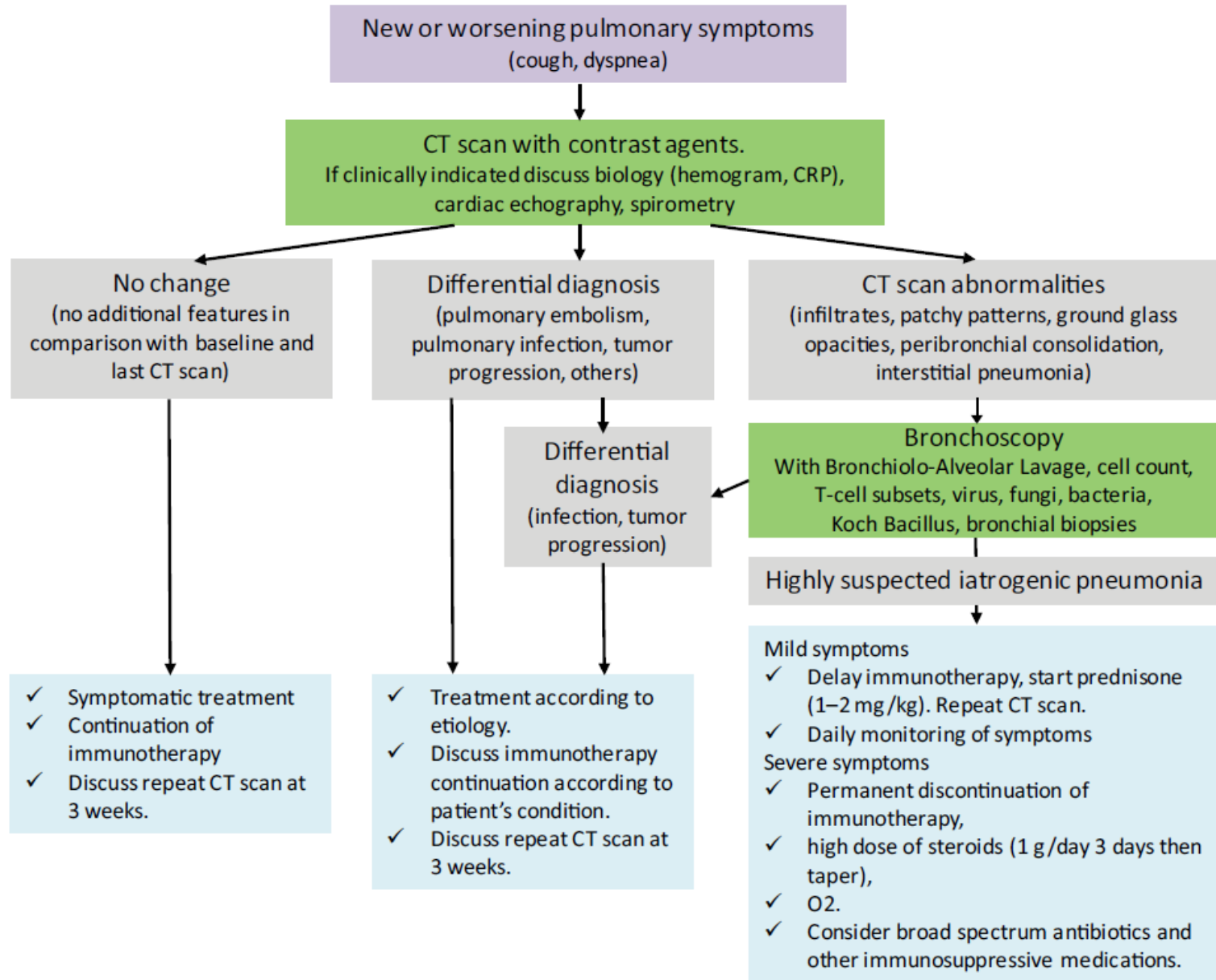


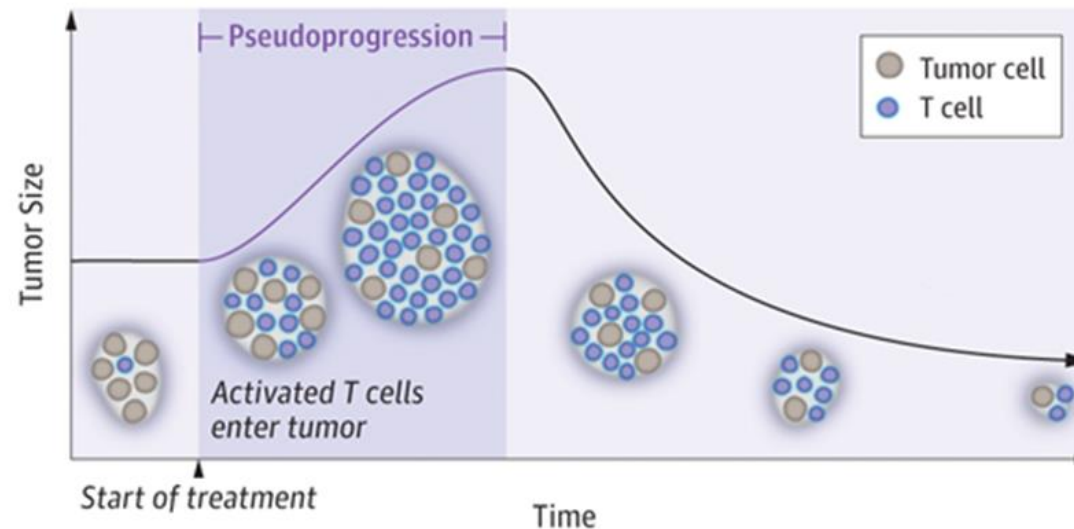
Figure 3. Algorithm of management pulmonary symptoms in patient treated with immunotherapy.

Plan

- Immunité et cancérologie
- Historique des immunothérapies dans le cancer bronchique
- Les inhibiteurs de checkpoints aujourd'hui...
 - Rationnel
 - Résultats des essais
 - Biomarqueurs
 - Toxicités
 - En pratique
- ...Et demain

Evaluation de la réponse : pseudo progression

Possible **Pseudo progression** sont en rapport avec l'augmentation de l'infiltrat inflammatoire péri-tumoral chez des patients répondeurs (un peu moins de 10% des patients)



Pseudo progression

- Plusieurs tableaux peuvent être rencontrés en cas de réponse :
 - régression des lésions initiales sans survenue de nouvelles lésions
 - maladie inchangée de façon durable
 - réponse après une augmentation initiale de la charge tumorale totale
 - réponse associée à l'apparition de nouvelles lésions.
- L'évaluation habituel RECIST pouvant être mise en difficulté, de nouveaux critères d'évaluations appelés immune-related response criteria (irRC) ont été développés

➔ En cas d'apparition de nouvelles lésions ou de progression, une réévaluation précoce est nécessaire, à 4 semaines, afin de différencier les progressions réelles des pseudo-progression.

Quelles contre-indications ?

- Assez semblables quelle que soit la molécule. Exemple du Nivolumab
 - maladies auto-immunes (MAI) à l'exception du diabète de type I, de l'hypothyroïdie et des pathologies cutanées sans retentissement viscéral.
 - PIDC symptomatique
 - L'administration de plus de 10mg/jour de prednisone (ou équivalent) ou tout autre traitement immunosuppresseur dans un délai de moins de 14 jours avant la première perfusion
 - A noter, il n'est pas décrit de manière importante de rebond tumoral lors de l'ajout de corticoïdes lors du traitement d'un effet secondaire lié à l'immunothérapie.
 - Les métastases cérébrales symptomatiques ou non contrôlée sont aussi une contre-indication du fait du risque d'aggravation initiale par majoration de l'œdème péri-lésionnel.

Quels bilan initial ?

- Avant le début du traitement, il est indispensable de réaliser :
 - Bilan hépatique, un ionogramme sanguin, clairance de la créatinine,
 - fonction thyroïdienne (TSH, T4 libre), numération formule sanguine et taux de plaquettes.
 - Avant chaque cycle et toutes les 4 semaines pour la TSH.
- Concernant l'administration, dans le cas du nivolumab les perfusions ont lieu en 60 minutes sans prémédication. Il n'y a pas d'adaptation de posologie en cas d'effets secondaires.

Plan

- Immunité et cancérologie
- Historique des immunothérapies dans le cancer bronchique
- Les inhibiteurs de checkpoints aujourd'hui...
- ...Et demain

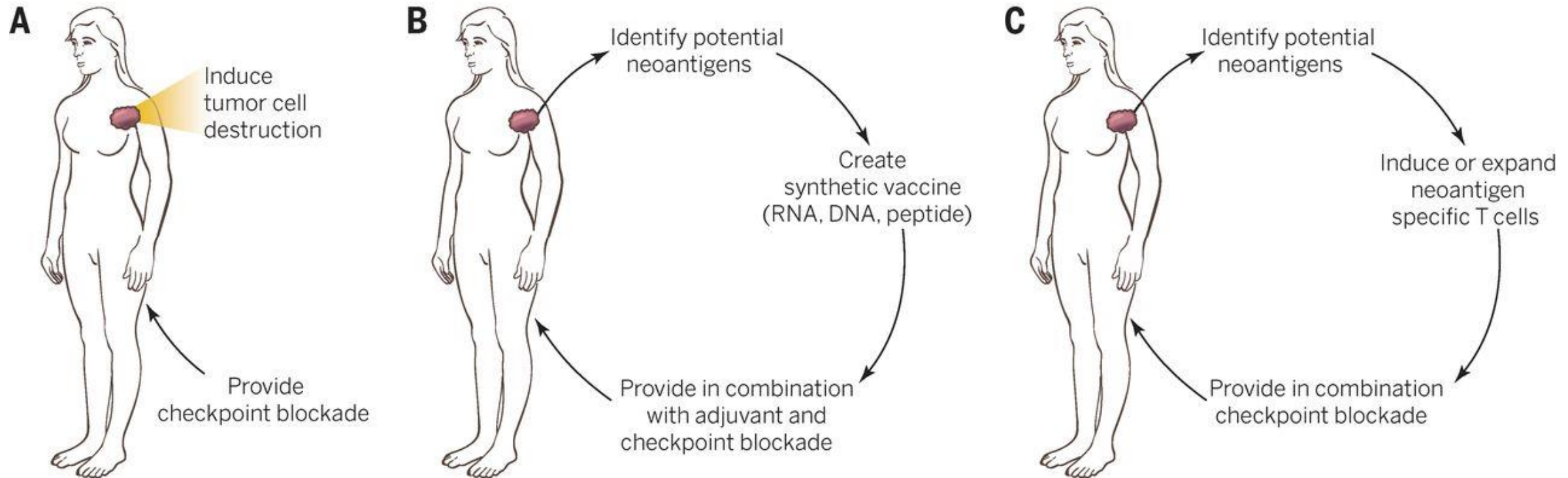
À quel stade de la maladie ?

- Validé : Nivo en 2nd ligne Epidermoide (AMM); Non épi (Phase III)
- En cours d'essai
 - 1ere ligne métastatique
 - En adjuvant / néo-adjuvant
 - Après radio-chimiothérapie concomitante
 - En association avec la chimiothérapie / thérapeutique ciblée

Vers des associations d'inhibiteur de checkpoint ?

- Dans le mélanome malin
- Phase III : Association du nivolumab et de l'ipilimumab
 - taux de réponse inédit jusqu'à 58%
 - SSP de presque 1an.
 - Les toxicités importantes avec 55% de grade 3-4 et 30% des patients arrêtant le traitement sur une toxicité.
- Dans le cancer bronchique
- Phase I : association Nivolumab et l'ipilimumab soit 1 et 3 mg/kg ou 3 et 1 mg/kg respectivement
 - N= 49 malades.
 - taux de réponse était de 13% (3/24) pour le groupe NIVO1+IPI3 et de 20% (5/25) pour l'association NIVO3+IPI1.
 - Dans les deux populations les toxicités de grade $\frac{3}{4}$ ont été rapportée dans 51% des cas, conduisant à l'arrêt du traitement dans 37% des cas et au décès dans 6% des cas (détresse respiratoire, hémorragie alvéolaire, syndrome de Lyell)

Vers des associations d'immunothérapies ?



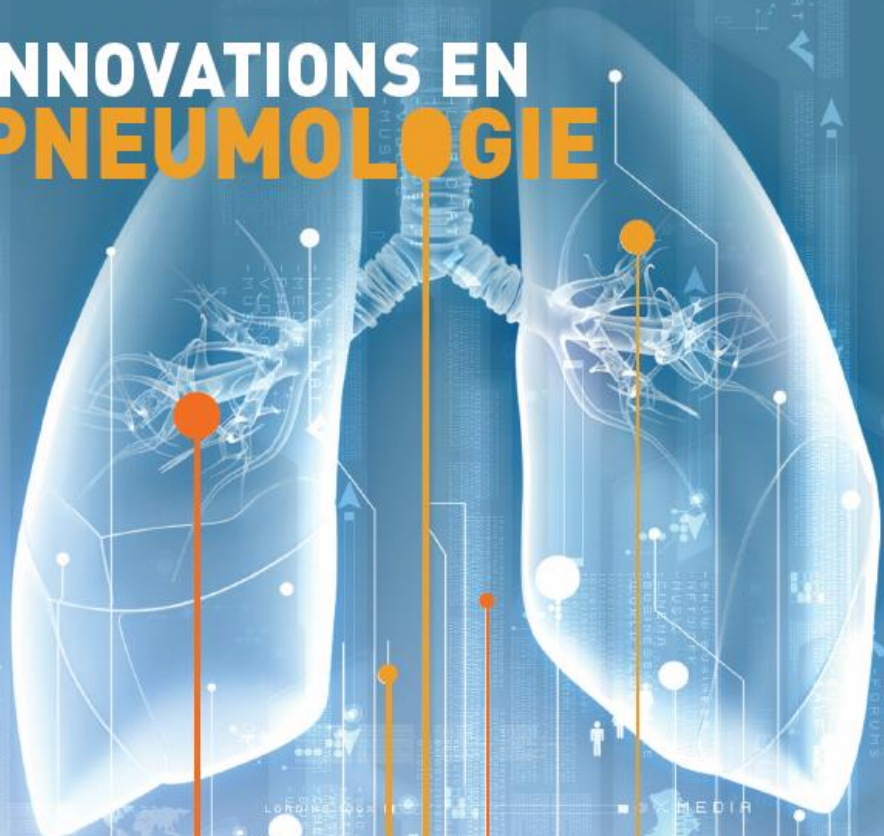
Ton N. Schumacher, and Robert D. Schreiber *Science*
2015;348:69-74



Conclusions

- Les immunothérapies et en particulier les inhibiteurs de PD1/L1 sont devenu un standard de soins dans plusieurs situations oncologiques
- Les spécificités liées à leur utilisation doivent être connues en particulier
 - Les toxicités immunologiques
 - Les pseudo progressions
- Enorme champs de recherche fondamentale, translationnelle et clinique pour améliorer la sélection des malades, les associations et le meilleur moment pour administrer ces traitements

INNOVATIONS EN PNEUMOLOGIE



SPIF

La Société de Pneumologie d'Île-de-France

Samedi 19 Mars 2016

Espace du Centenaire - 189 rue de Bercy 75012 Paris

Merci de votre attention