



D'après une communication de

Olivier BYLICKI

Pneumologue.

Expertise :

Oncologie thoracique, endoscopie interventionnelle.

Déclaration publique d'intérêts :

Lilly, Roche, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Pfizer.

Correspondance :

Service de Pneumologie, HIA Desgenettes, Lyon. bylicki.olivier@yahoo.fr

Prise en charge des patients PD₁/PDL₁

Dans le cadre du programme de formation des jeunes pneumo-oncologues, le Dr Olivier Bylicki a rapporté les actualités présentées à l'ASCO 2014 sur le thème de la prise en charge des patients PD₁/PDL₁. La survie globale (SG) de 80 % des patients a peu évolué ces dernières années. L'espoir repose sur l'immunothérapie et notamment la voie CTLA-4, PD₁-PDL₁, avec comme bénéfice attendu, une réponse prolongée (figure 1).

Rappel immunologique

La tumeur met en œuvre des mécanismes en se masquant du système immunitaire. On a identifié trois possibilités de moduler l'immunité :

- stimulation globale du système immunitaire (exemple de la BCG thérapie ou la talactoferrine) mais qui n'est pas efficace^(1,2) ;
- stimulation spécifique d'antigènes (vaccination) comme MAG3 ou MUC1⁽³⁻⁴⁾ ;
- inhibition des points de contrôle comme CTLA-4 ou PD1.

Les cibles potentielles d'inhibition existent à chaque niveau de la réaction immunitaire. Actuellement, deux voies sont particulièrement étudiées, la voie CTLA-4 et la voie PD1-PDL1.

La voie CTLA-4

Elle inhibe l'activation des lymphocytes B au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Une phase II évaluant un anti CTLA-4 (ipilimumab) a démontré un résultat négatif sur la survie globale avec cependant une tendance dans le sous-groupe des épidermoïdes justifiant une phase III⁽⁵⁾.

Le développement clinique de la voie PD₁/PDL₁ est le plus dynamique

Plusieurs molécules sont actuellement en développement. La première et la plus avancée est un anti-PD1, le nivolumab (BMS), qui a démontré en phase I un taux de réponses objectives de 20 % avec des réponses rapides et durables et une survie de 24 % à 2 ans⁽⁶⁾. Le profil de tolérance du nivolumab est particulier avec notamment 2 % de pneumopathies interstitielles de grades 3-4.

Le pembrolizumab ou MK3475 a été évalué en phase I chez des patients de stade IV PDL1+ non prétraités. La tolérance est acceptable avec seulement une toxicité de grades 3 et 4 chez 8 % des patients. Le taux de réponse objective (RO) est d'environ 26 % (selon les critères RECIST) avec une PFS de 27 semaines⁽⁷⁾. Chez les patients prétraités, les meilleures réponses sont observées chez les patients PDL1+ avec 23 % de réponses objectives (RO) contre 7 % en l'absence d'expression PDL1⁽⁸⁾. Les résultats de phase III sont attendus pour l'ASCO 2015.

En dehors des molécules de la voie CTLA-4 et PD1, d'autres anticorps sont en développement clinique mais le plus souvent en association avec un anti-CTLA-4 ou un anti-PD1-PDL1 (figure 2).

Les inhibiteurs des immunocheckpoints sont également développés en association avec des traitements conventionnels. Des essais de phase I associant la chimiothérapie (par exemple la combinaison carboplatine-paclitaxel +/- bévacizumab) et un anti-PD1 (nivolumab ou MK-3475). D'autres essais de phase I testent l'association avec les inhibiteurs des tyrosines kinases chez les patients porteurs d'une mutation de l'EGFR.

Les résultats d'une phase I associant nivolumab et erlotinib (en cas de progression sous erlotinib) ont été présentés à l'ASCO 2015. Cette étude montre un taux de RO d'environ 19 % avec une survie sans progression (SSP) de plus de 60 semaines chez les patients répondeurs soit une meilleure efficacité que la chimiothérapie⁽⁹⁾. La toxicité semble supérieure à celle de la chimiothérapie avec des effets secondaires cutanés et digestifs.

Enfin d'autres études portent sur des associations entre plusieurs immunothérapies telles que ipilimumab avec nivolumab ou MK3475, trémélimumab avec MEDI4736 ou encore un anti-PD1 et un anti-PDL1 avec MEDI0680 (AMP-514) et MEDI4736. Les résultats de la phase I associant ipilimumab et nivolumab (ASCO) rapportent un taux de réponse de 10 % et une toxicité de grade 3-4

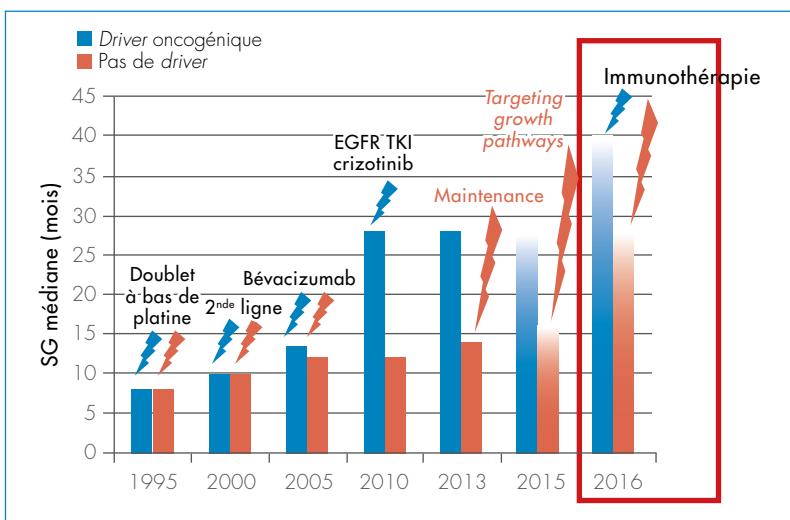


Figure 1 : Évolution de la survie globale dans les CBNPC de stade IIIB/IV.

chez plus 50 % des patients à type de fatigue, diarrhées et pneumopathies.

Des questions encore en suspens ?

Des nombreuses questions restent encore à élucider pour mieux définir le profil de patients répondeurs à l'immunothérapie. PDL1 est-il un facteur prédictif de la réponse ? Quelle concordance entre les tests immunohistochimie pour déterminer le statut PDL1 ? Quel seuil de positivité (1 %, 2 %, 5 %) doit-on considérer comme positif ? Comment analyser et traiter les 15 % de patients PDL1 négatifs qui répondent ? Des données présentées à l'ESMO 2014 montrent que les fumeurs sont de bons répondeurs à l'inverse des non-fumeurs. Faut-il traiter que les fumeurs ?⁽¹⁰⁾

Conclusion

L'immunothérapie anticancéreuse va bouleverser les stratégies thérapeutiques dans les années à venir. Le développement clinique des molécules notamment de la voie PD1-PDL1 est important mais suscite des nombreuses réflexions afin de mieux définir l'utilisation et la place de ces traitements. Il faut arriver à identifier les bons biomarqueurs prédictifs d'efficacité, à gérer le nombre croissant de matériels histologiques nécessaires pour établir le profil de chaque patient. De même, les effets secondaires spécifiques (pathologies auto-immunes) nécessitent la création d'un réseau de spécialistes d'organes pour la gestion au quotidien des patients. Certaines rédactions éditoriales annoncent déjà que « L'immunothérapie est le début de la fin pour le cancer. Elle va le transformer en maladie chronique » (figure 3) ; sans en être là, il est certain que l'immunothérapie va profondément modifier nos stratégies thérapeutiques dans le futur.

IPILIMUMAB <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab (faibles et fortes doses) • MK-3475 	ANTI-LAG-3 (BMS-986016) <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab dans les tumeurs solides
TREMELIMUMAB <ul style="list-style-type: none"> • MEDI4736 	4-1BB, CD-137 AGONIST ANTIBODY <ul style="list-style-type: none"> • (PF-05082566) – avec le MK-3475 dans les tumeurs solides et CBPNC
ANTI-PD-1 ET ANTI-PD-L1 <ul style="list-style-type: none"> • MEDI0680 (AMP-514) avec MEDI4736 dans les tumeurs solides 	ANTI-KIR ANTIBODY (LIRILUMAB) <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab dans les tumeurs solides
INTERLEUKIN 21 <ul style="list-style-type: none"> • Avec le nivolumab dans les tumeurs solides 	IDO INHIBITOR (INCB024360) <ul style="list-style-type: none"> • MK-3475 • MEDI4736 • Nivolumab

Figure 2 : Association entre plusieurs immunothérapies.

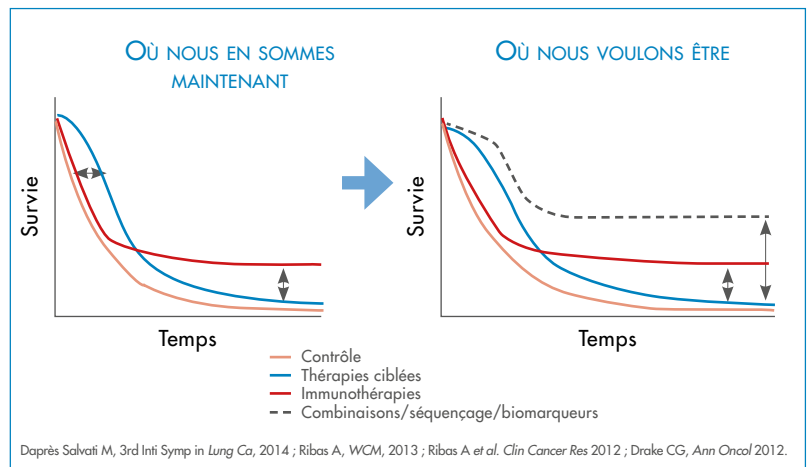


Figure 3 : Évolution de la Survie Globale avec l'arrivée de l'immunothérapie.

1. **Matthay RA, Mahler DA, Beck GJ et al.** Intratumoral *Bacillus Calmette-Guérin* immunotherapy prior to surgery for carcinoma of the lung: results of a prospective randomized trial. *Cancer Res.* nov 1986;46(11):5963-8.
2. **Ramalingam S, Crawford J, Chang A et al.** Talatoferrin alfa versus placebo in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer (FORTIS-M trial). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* nov 2013;24(11):2875-80.
3. **Butts C, Socinski MA, Mitchell PL et al.** Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* janv 2014;15(1):59-68.
4. **Vansteenkiste JF et al.** MAGRIT, a double-blind, randomized, placebo-controlled Phase III study to assess the efficacy of the recMAGE-A3 + AS15 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Abs 1173O_CO_ESMO@2014.
5. **Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A et al.** Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juin 2012;30(17):2046-54.
6. **Brahmer J et al.**, Nivolumab (anti-pd-1; bms-936558; ono 4538) in patients with non-small cell lung cancer (nsccl): overall survival and long-term safety in a phase 1 trial. Abs MO18.03_CO_WCLC@2013.
7. **Rizvi NA et al.** Safety and clinical activity of MK-3475 as initial therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Abs 8007_CO_ASCO@2014.
8. **Garon EB et al.** Safety and clinical activity of MK-3475 in previously treated patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC). Abs 8020_PH_ASCO@2014.
9. **Rizvi NA et al.**, Safety and response with nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) plus erlotinib in patients (pts) with epidermal growth factor receptor mutant [EGFR MT] advanced NSCLC. Abs 8022_PH_ASCO@2014.
10. **Hellmann M et Al.** 1229PD - Smoking history and response to nivolumab in patients with advanced NSCLCs. *Annals of Oncology* (2014) 25 (suppl_4): iv426-iv470. 10.1093/annonc/ndu349.