HOPITAL FOCH

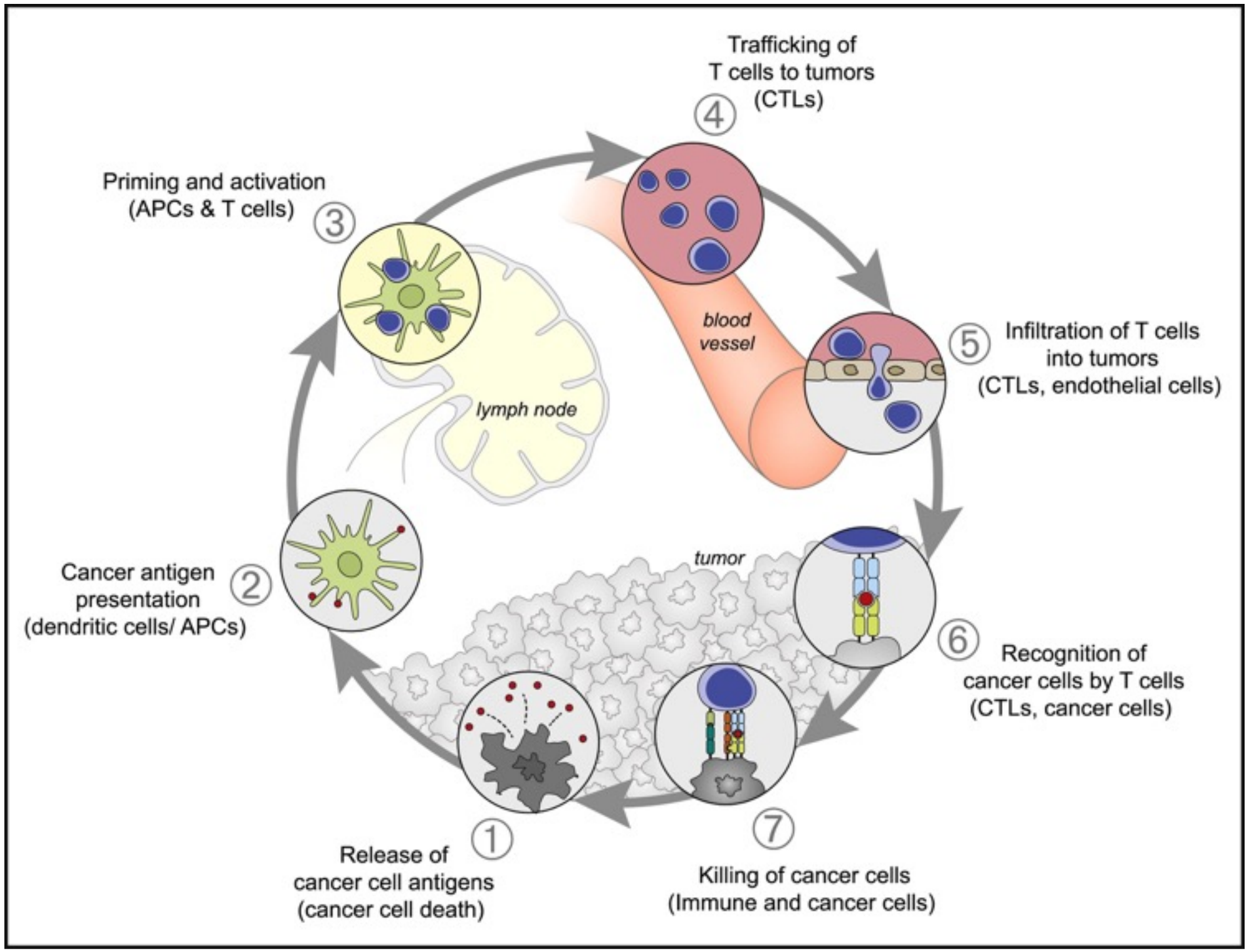
Pour votre santé, Foch s'engage

Cancer bronchique et immunothérapie

Sylvie Friard

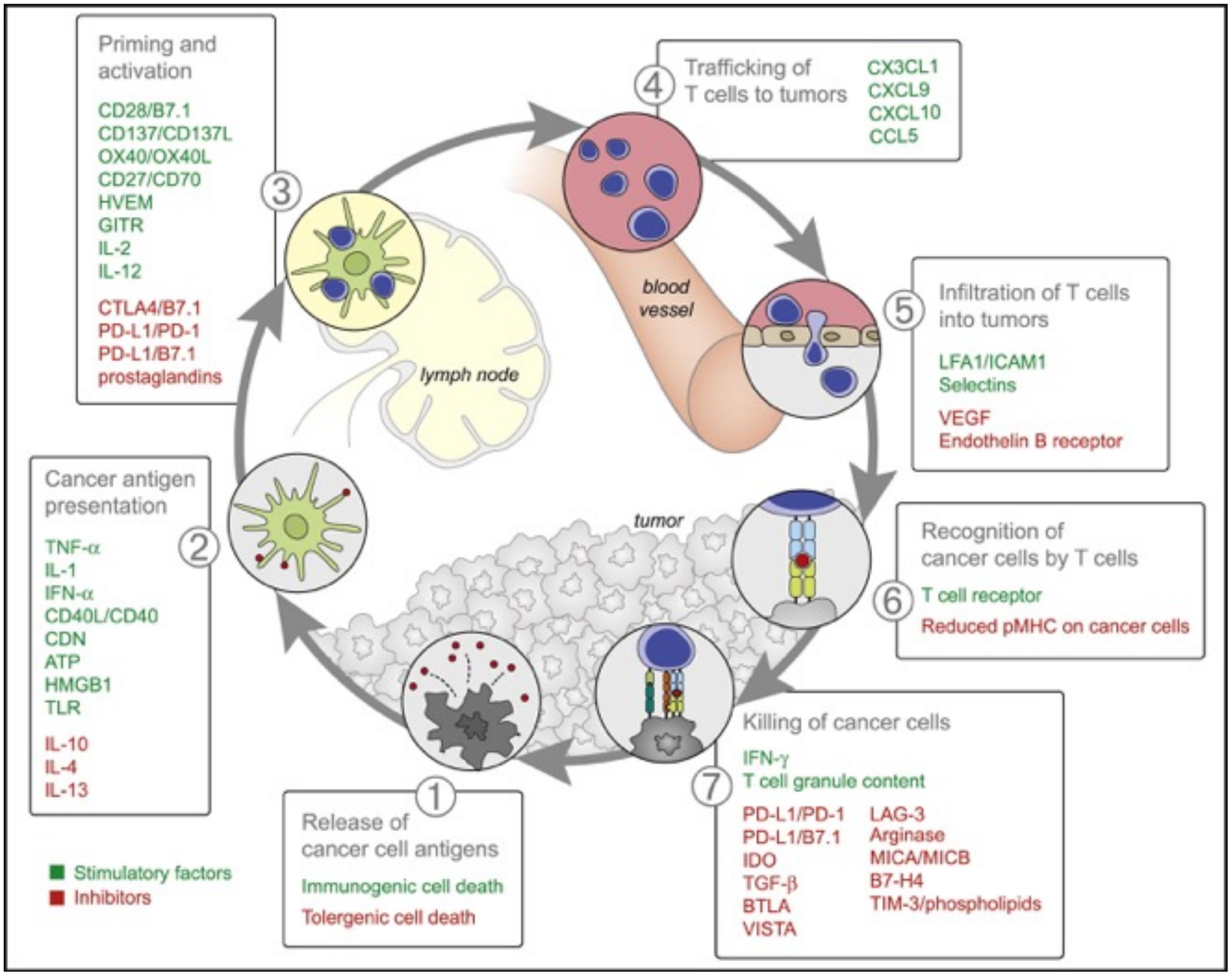
7 avril 2016

Cycle cancer et immunité



Chen and Mellman , Cell 2012

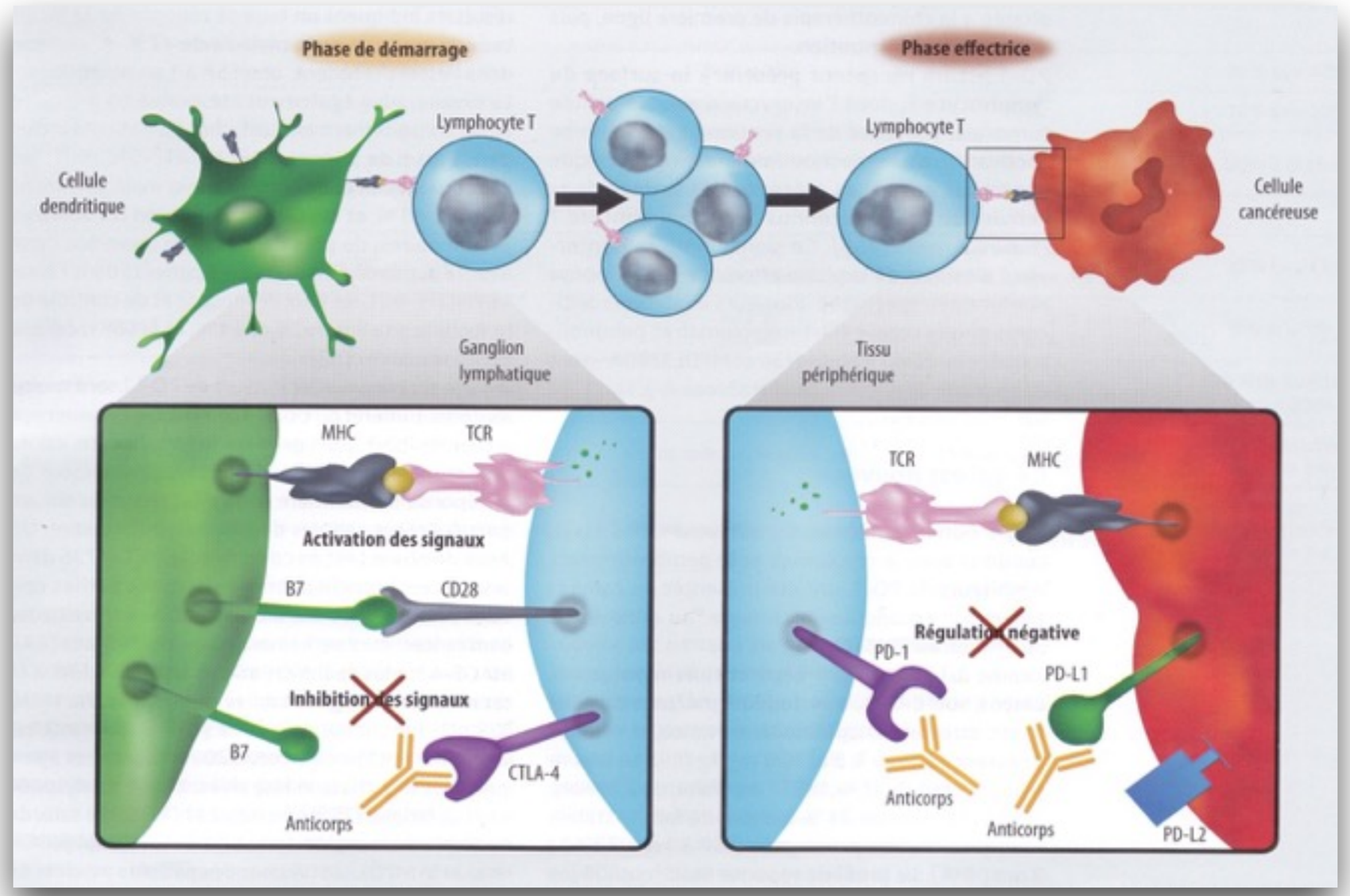
Cycle cancer et immunité



Chen and Mellman , Cell 2012

Inhibiteurs des points de contrôle

Quels traitements?



CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Activated 4) PD-1 (Programmed death) et PD-L1 (PD Ligand)

ANTI CTLA4
Ipilimumab
Tremelimumab

ANTI PD1
Nivolumab
Pembrolizumab

ANTI PDL1
Atezolizumab
Durvalumab
Avelumab

d'après Ribas A, N Engl J Med 2012

Nivolumab (Opdivo*)

- AMM (octobre 2015) en deuxième ligne dans le CBNPC de type épidermoide à un stade localement avancé ou métastatique
- Prescription possible aux CBNPC non épidermoides aux conditions de l' ATU

Nivolumab vs Docetaxel en 2ème ligne cancer épidermoide : CheckMate 017

- CBNPC épidermoide stade IIIB/ IV
- 1ére ligne de chimio comportant du cisplatine
- PS 0 ou 1
- expression de PDL1 évaluée sur échantillons tumoraux (frais ou archivés en pré traitement)
- N = 272

Randomisation 1:1

Nivolumab
3 mg/kg IV / 15j
jusqu'à progression ou toxicité
n = 135

Docetaxel
75 mg/m^2 IV /21j
jusqu'à progression ou toxicité
n = 137

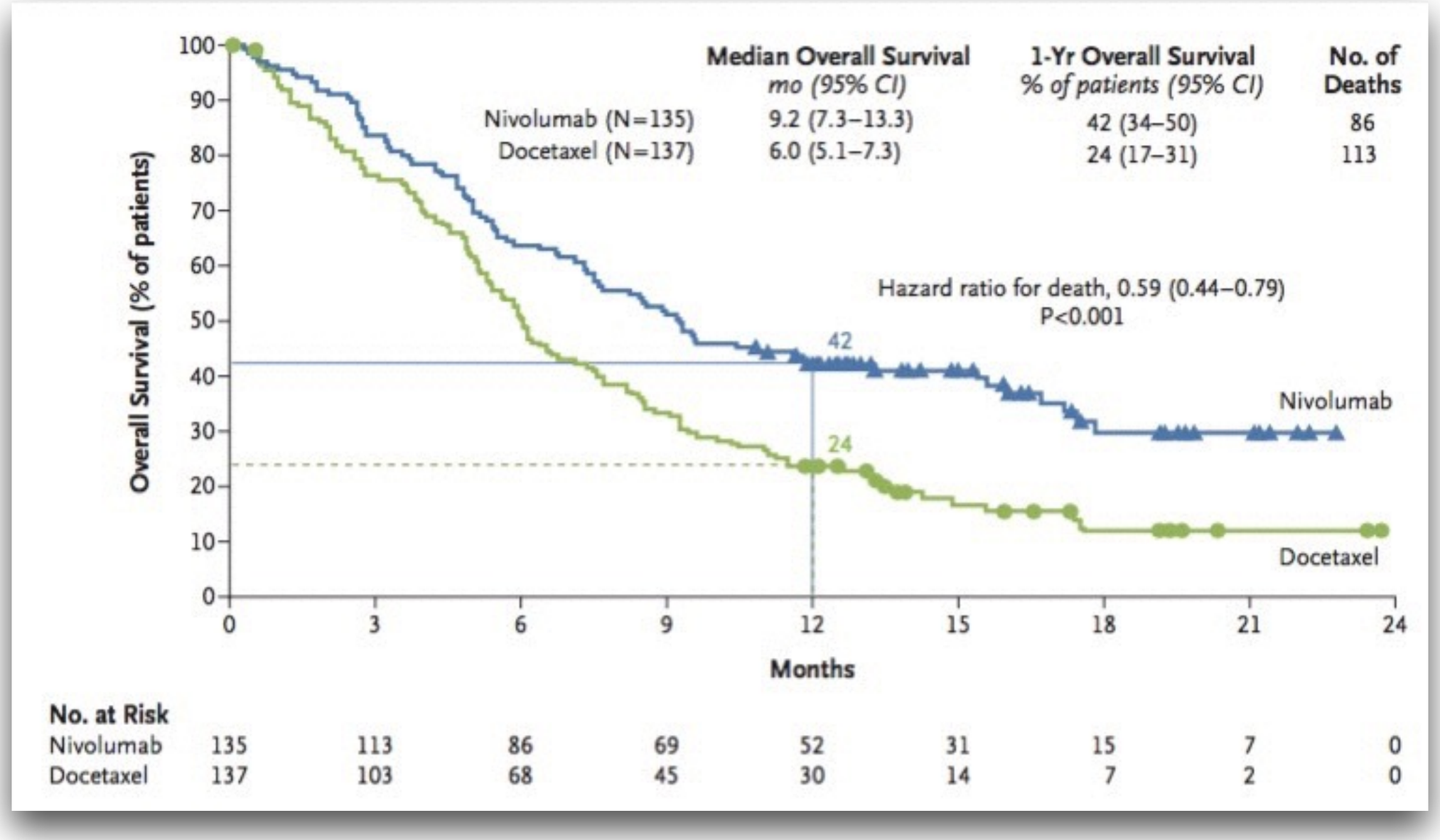
Objectif principal :
Survie globale

Objectifs secondaires:
- Taux de réponse globale
- Survie sans progression
- Corrélation entre expression de PDL1 et efficacité
- Toxicité et effets secondaires
- Qualité de vie

Patients stratifiés par région du monde et utilisation de paclitaxel en première ligne

Brahmer ,N Engl J Med 2015;373:123-35.

Nivolumab vs Docetaxel en 2ème ligne cancer épidermoide : CheckMate 017



Brahmer ,N Engl J Med 2015;373:123-35.

Nivolumab vs Docetaxel en 2ème ligne cancer épidermoide : CheckMate 017

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+

Brahmer ,N Engl J Med 2015;373:123-35.

Nivolumab vs Docetaxel en 2ème ligne cancer épidermoide : CheckMate 017

Tolérance

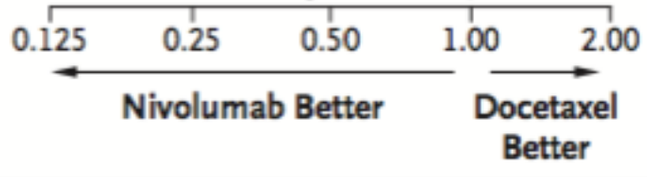
Event	Nivolumab (N=131)		Docetaxel (N=129)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	number of patients with an event (percent)			
Any event	76 (58)	9 (7)	111 (86)	71 (55)
Fatigue	21 (16)	1 (1)	42 (33)	10 (8)
Decreased appetite	14 (11)	1 (1)	25 (19)	1 (1)
Asthenia	13 (10)	0	18 (14)	5 (4)
Nausea	12 (9)	0	30 (23)	2 (2)
Diarrhea	10 (8)	0	26 (20)	3 (2)
Arthralgia	7 (5)	0	9 (7)	0
Pyrexia	6 (5)	0	10 (8)	1 (1)
Pneumonitis	6 (5)	0	0	0
Rash	5 (4)	0	8 (6)	2 (2)
Mucosal inflammation	3 (2)	0	12 (9)	0
Myalgia	2 (2)	0	13 (10)	0
Anemia	2 (2)	0	28 (22)	4 (3)
Peripheral neuropathy	1 (1)	0	15 (12)	3 (2)
Leukopenia	1 (1)	1 (1)	8 (6)	5 (4)
Neutropenia	1 (1)	0	42 (33)	38 (30)
Febrile neutropenia	0	0	14 (11)	13 (10)
Alopecia	0	0	29 (22)	1 (1)

Nivolumab vs Docetaxel en 2ème ligne cancer épidermoide : CheckMate 017

Expression de PDL1

C Overall and Progression-free Survival According to PD-L1 Expression Level

PD-L1 Expression Level	Nivolumab	Docetaxel	Unstratified Hazard Ratio (95% CI)
	no. of patients		
Overall survival			
≥1%	63	56	0.69 (0.45–1.05)
<1%	54	52	0.58 (0.37–0.92)
≥5%	42	39	0.53 (0.31–0.89)
<5%	75	69	0.70 (0.47–1.02)
≥10%	36	33	0.50 (0.28–0.89)
<10%	81	75	0.70 (0.48–1.01)
Not quantifiable at baseline	18	29	0.39 (0.19–0.82)
Progression-free survival			
≥1%	63	56	0.67 (0.44–1.01)
<1%	54	52	0.66 (0.43–1.00)
≥5%	42	39	0.54 (0.32–0.90)
<5%	75	69	0.75 (0.52–1.08)
≥10%	36	33	0.58 (0.33–1.02)
<10%	81	75	0.70 (0.49–0.99)
Not quantifiable at baseline	18	29	0.45 (0.23–0.89)



Bénéfice de survie dans le bras Nivolumab indépendant du niveau d'expression de PDL1

Brahmer ,N Engl J Med 2015;373:123-35.

Nivolumab vs Docetaxel
cancer non épidermoide : CheckMate 057

- CBNPC non épidermoïde stade IIIB/IV
- 1ére ligne de chimio comportant du cisplatine +/-maintenance
- PS 0 ou 1
- expression de PDL1 évaluée sur échantillons tumoraux
- traitement par TKI pour EGFR + ou ALK + permis

- N = 582

Randomisation 1:1

Nivolumab
3 mg/kg IV / 15j
jusqu'à progression ou toxicité
n =292

Docetaxel
75 mg/m^2 IV /21j
jusqu'à progression ou toxicité
n =290

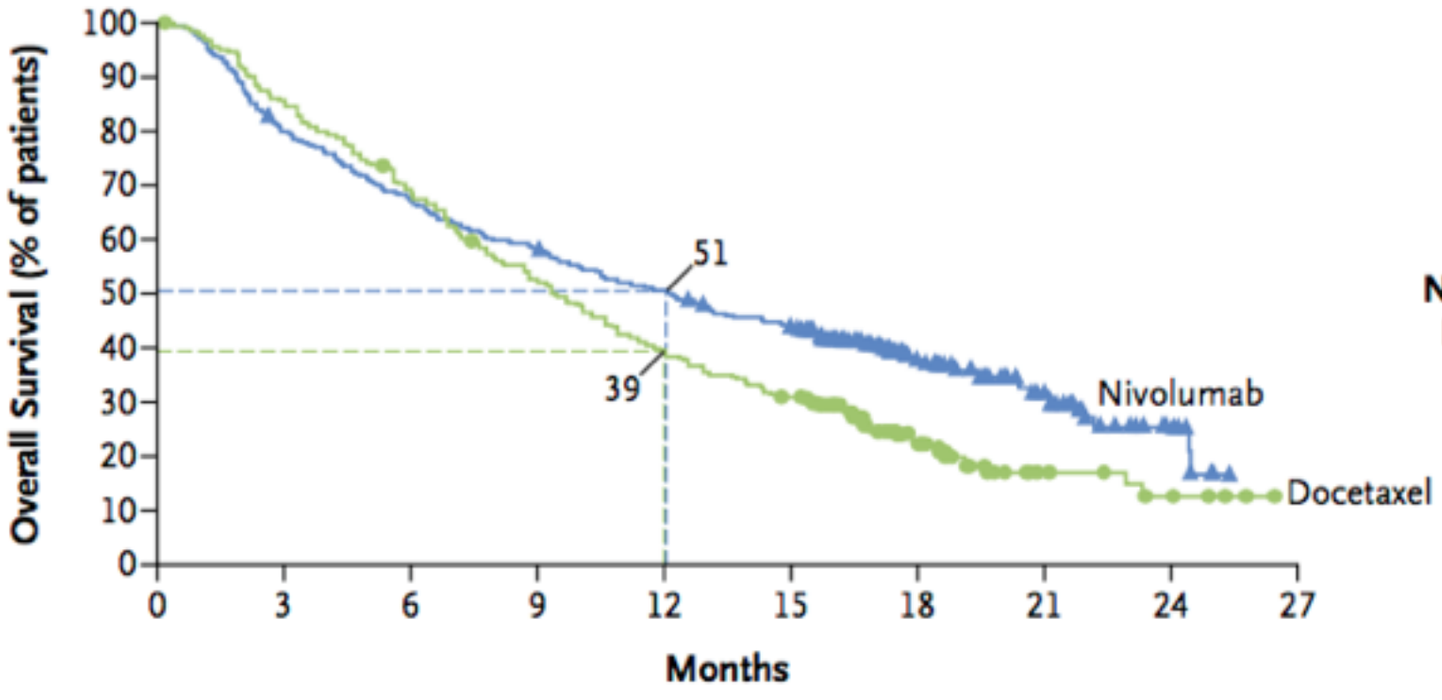
Patients stratifiés selon maintenance et ligne de traitement (2ème versus 3ème)

Objectif principal :
Survie globale

Objectifs secondaires:
- Taux de réponse globale
- Survie sans progression
- Efficacité selon expression tumorale de PDL1
- Toxicité et effets secondaires
- Taux d'amélioration des symptômes à la 12ème semaine

Borghaei N Engl J Med 2015;373:1627-39.

Nivolumab vs Docetaxel
cancer non épidermoide : CheckMate 057



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

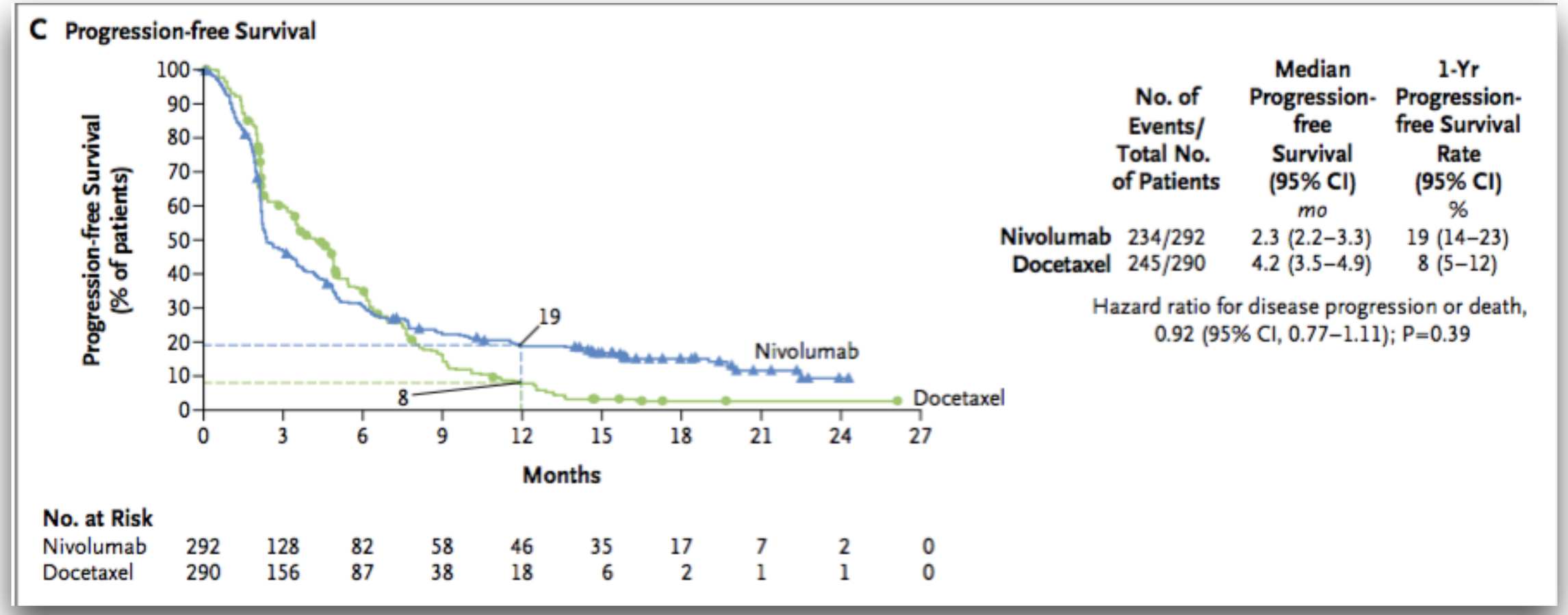
Hazard ratio for death, 0.73 (96% CI, 0.59–0.89)
P=0.002

No. at Risk										
Nivolumab	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

Survie globale

Borghaei N Engl J Med 2015;373:1627-39.

Nivolumab vs Docetaxel
cancer non épidermoide : CheckMate 057



	No. of Events/ Total No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI)	1-Yr Progression-free Survival Rate (95% CI)
		mo	%
Nivolumab	234/292	2.3 (2.2–3.3)	19 (14–23)
Docetaxel	245/290	4.2 (3.5–4.9)	8 (5–12)

Hazard ratio for disease progression or death, 0.92 (95% CI, 0.77–1.11); P=0.39

Survie sans progression

Borghaei N Engl J Med 2015;373:1627-39.

Nivolumab vs Docetaxel
cancer non épidermoide : CheckMate 057

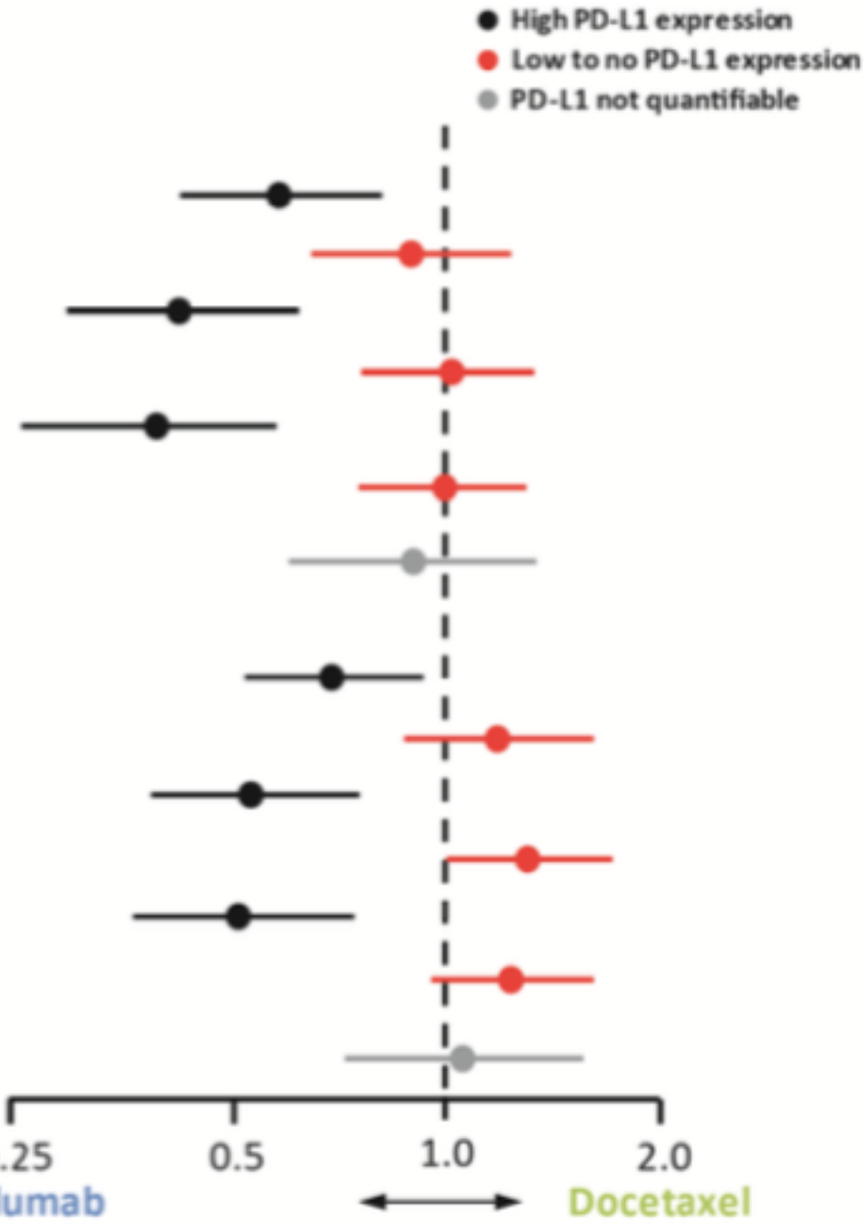
Variable	Nivolumab (N = 292)	Docetaxel (N = 290)
Objective response†		
No. of patients	56	36
% of patients (95% CI)	19 (15–24)	12 (9–17)
Estimated odds ratio (95% CI)	1.7 (1.1–2.6)	
P value	0.02	
Best overall response — no. (%)		
Complete response	4 (1)	1 (<1)
Partial response	52 (18)	35 (12)
Stable 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+

Borghaei N Engl J Med 2015;373:1627-39.

Nivolumab vs Docetaxel cancer non épidermoide : CheckMate 057

Survie en fonction de l'expression de PDL1

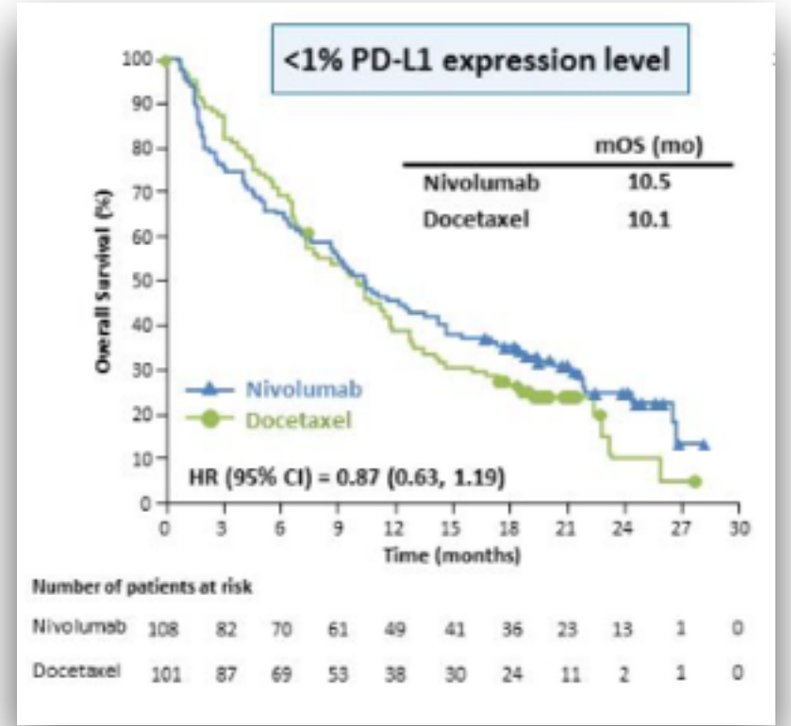
PD-L1 expression level	Nivolumab n	Docetaxel n	Unstratified HR (95% CI)	Interaction *P*-value
OS				
≥1%	123	123	0.59 (0.43, 0.82)	0.06
<1%	108	101	0.90 (0.66, 1.24)	
≥5%	95	86	0.43 (0.30, 0.63)	<0.001
<5%	136	138	1.01 (0.77, 1.34)	
≥10%	86	79	0.40 (0.26, 0.59)	<0.001
<10%	145	145	1.00 (0.76, 1.31)	
Not quantifiable at baseline	61	66	0.91 (0.61, 1.35)	
PFS				
≥1%	123	123	0.70 (0.53, 0.94)	0.02
<1%	108	101	1.19 (0.88, 1.61)	
≥5%	95	86	0.54 (0.39, 0.76)	<0.001
<5%	136	138	1.31 (1.01, 1.71)	
≥10%	86	79	0.52 (0.37, 0.75)	<0.001
<10%	145	145	1.24 (0.96, 1.61)	
Not quantifiable at baseline	61	66	1.06 (0.73, 1.56)	



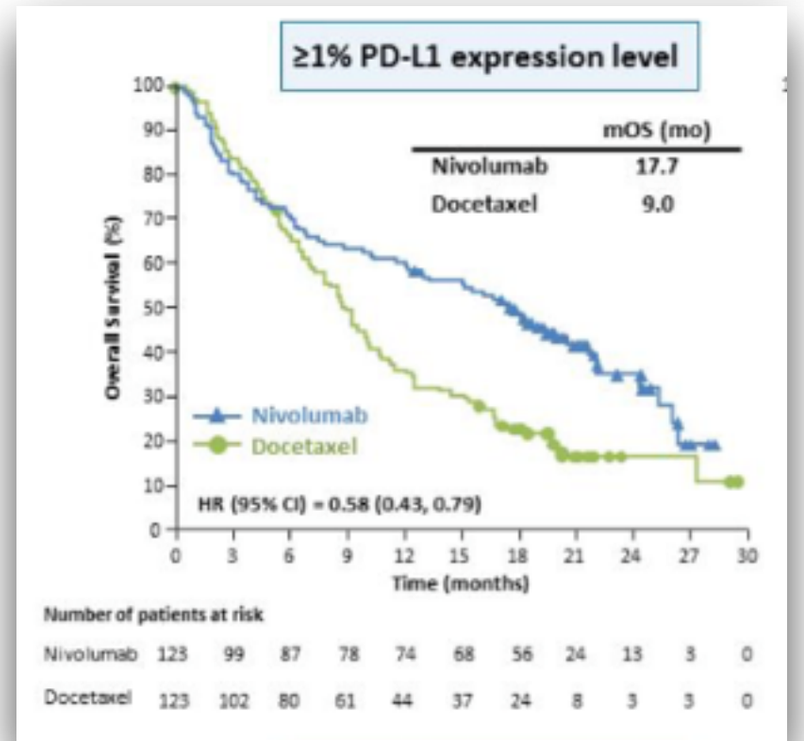
Borghaei N Engl J Med 2015;373:1627-39(Appendix)

Nivolumab vs Docetaxel cancer non épidermoide : CheckMate 057

Survie en fonction de l'expression de PDL1



- Pas de différence en survie globale entre le bras Nivolumab et le bras Docetaxel si expression de PDL1 <1%.



- Taux de survie doublé dès la valeur seuil de 1%

Taux d'expression de PDL1 < 1% également répartis entre dans les 2 bras

Borghaei N Engl J Med 2015;373:1627-39(Appendix)

Pembrolizumab vs Docetaxel phase II/III CBNPC,prétraités,PDL1+ : KEYNOTE -010

- CBNPC stade IIIB/IV
- 1ére ligne de chimio comportant du cisplatine
- PS 0 ou 1
- traitement par TKI pour EGFR + ou ALK + permis
- expression de PDL1 > 1% sur nouvelles biopsies
- N = 1034
  (442 avec TPS ≥ 50%
  592 avec TPS 1-49%)

Pembrolizumab
2 mg/kg IV / 21j
n = 345
(139 TPS >50%
206 TPS 1-49%)

Pembrolizumab
10 mg/kg IV / 21j
n = 346
(151TPS >50%
195TPS 1-49%)

Docetaxel
75 mg/m² IV /21j
n = 343
(152 TPS>50%
191 TPS 1-49%)

Objectifs principaux :
- Survie globale
- Survie sans progression
  tous les patients
  patients avec TPS ≥ 50%)

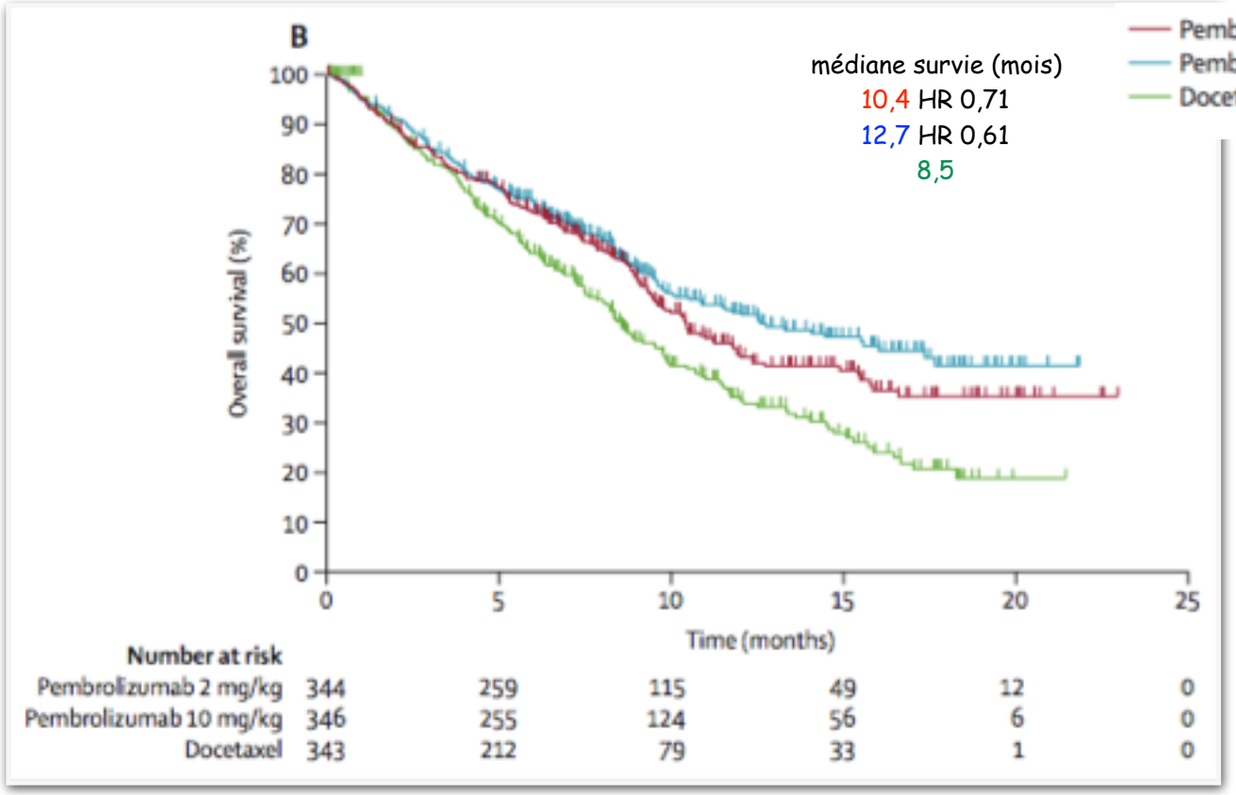
Objectifs secondaires:
- Taux de réponse globale
- Durée de la réponse
- Toxicité et effets secondaires

TPS = tumour proportion score

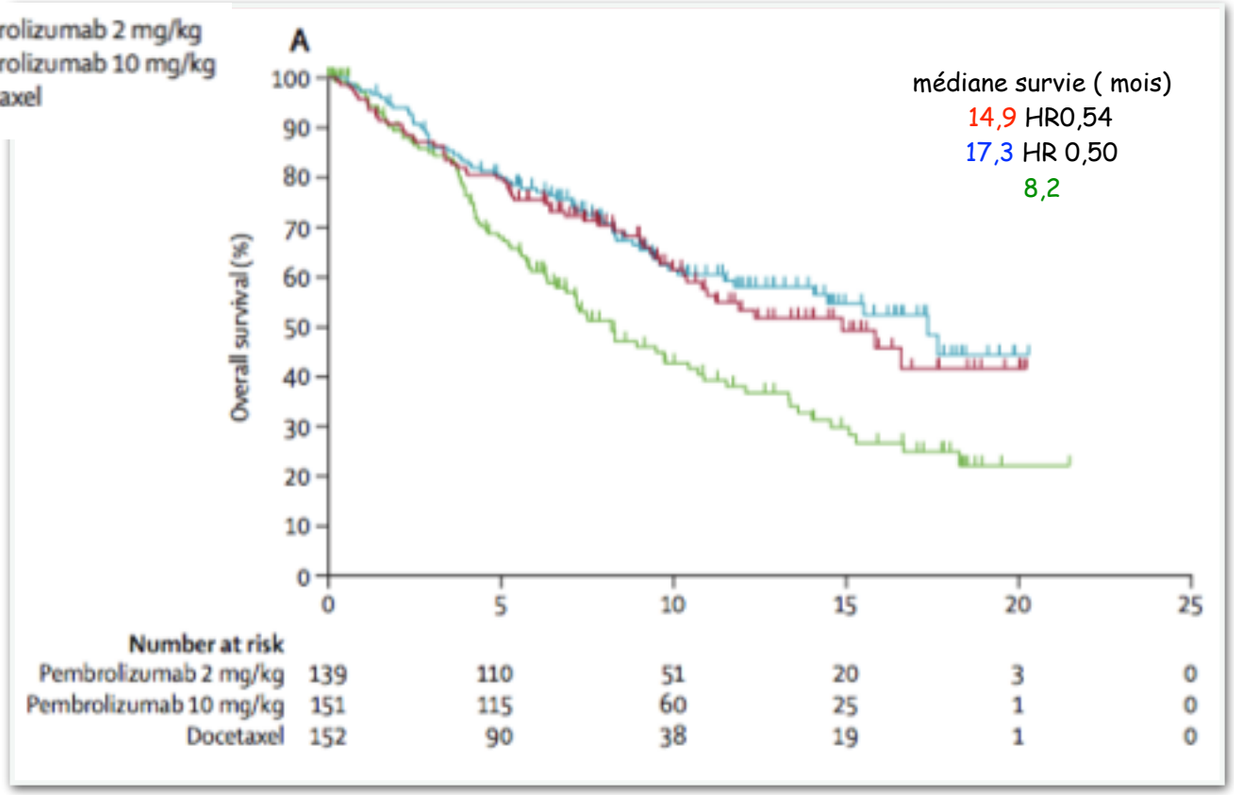
Stratification par:
- Région du monde
- PS
- Score de PDL1 ≥ 50% vs 1-49%

Herbst, Lancet , dec 2015

Pembrolizumab vs Docetaxel
CBNPC,prétraités,PDL1+ : KEYNOTE-010



Survie globale tous patients



survie globale patients avec TPS ≥ 50%

- La survie globale est significativement supérieure pour le Pembrolizumab vs Docetaxel
- Pas de différence significative entre les 2 doses de Pembrolizumab, quelque soit le degré d'expression de PDL1.

Herbst, Lancet , dec 2015

Atezolizumab vs Docetaxel
CBNPC phase II : POPLAR

- CBNPC stade IIIB/IV
- progression après 1ére ligne de chimio comportant du cisplatine
- après 1 ou 2 lignes
- PS 0 ou 1

- N = 287

Randomisation 1:1

Atezolizumab
1200mg IV / 21j
jusqu'à arrêt du bénéfice clinique
n =144

Docetaxel
75 mg/m^2 IV /21j
jusqu'à progression ou toxicité
n =143

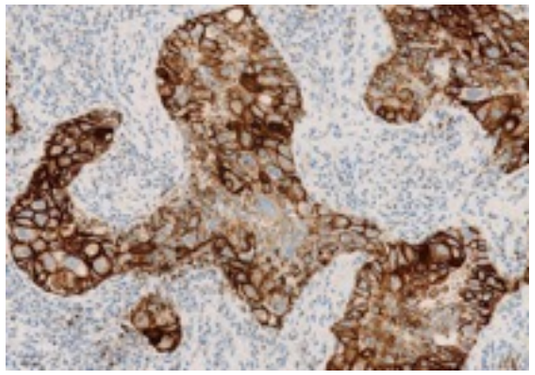
Objectif principal :
Survie globale selon expression de PDL1

Objectifs secondaires:
- Taux de réponse globale et survie sans progression selon expression de PDL1
- Toxicité et effets secondaires

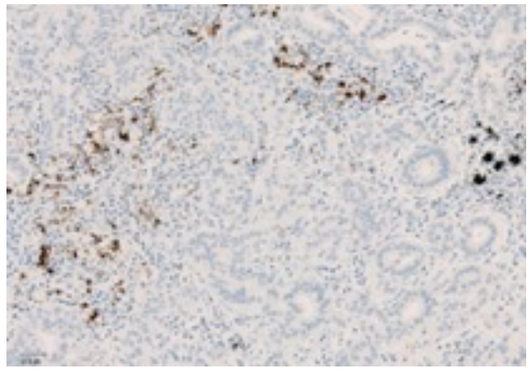
Strafication:
- expression de PDL1 (4 niveaux d'expression)
- histologie (épi vs non épi)
- ligne de traitement (1L vs 2L)

Spira, ASCO 2015, abstract 8010

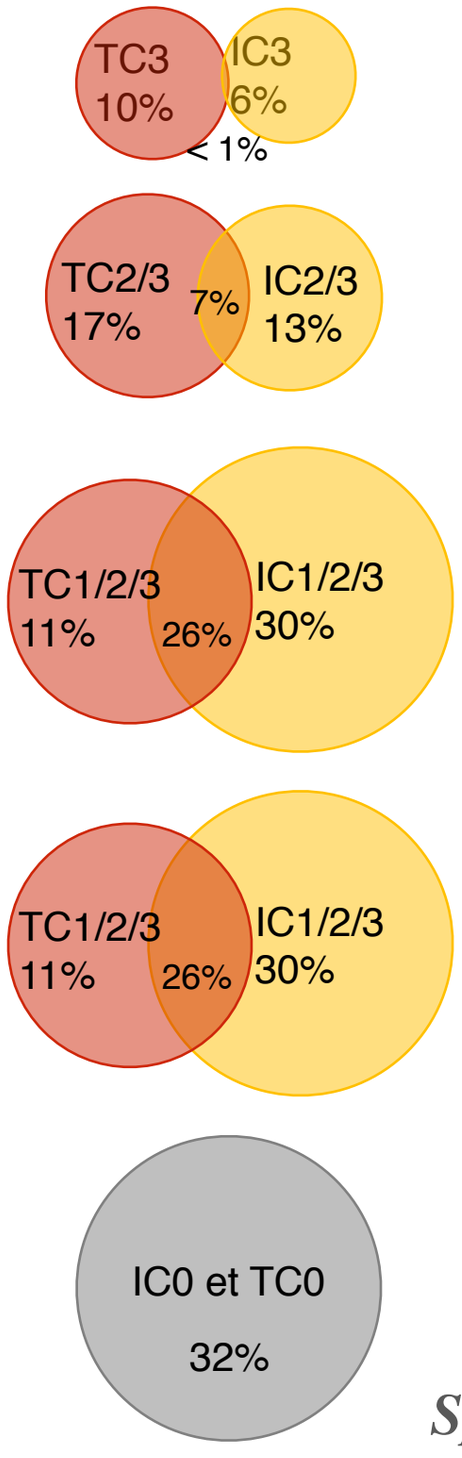
Atezolizumab vs Docetaxel
CBNPC phase II : POPLAR



Expression **innée** de PD-L1 sur les cellules tumorales (TC)



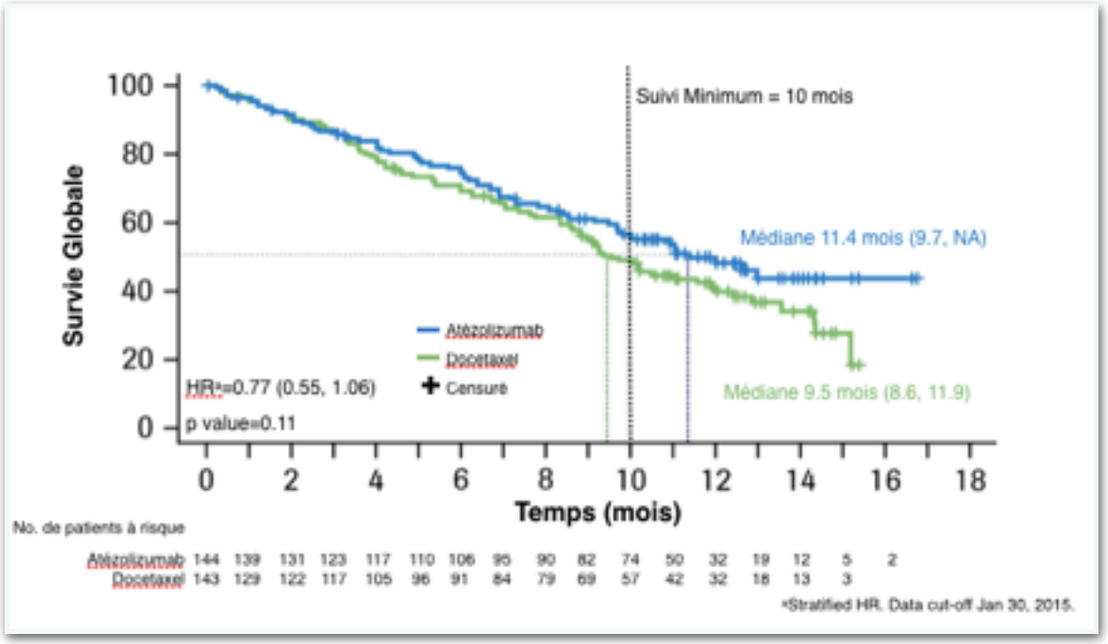
Expression **Adaptative** de PD-L1 par les cellules immunes infiltrant la tumeur (IC)



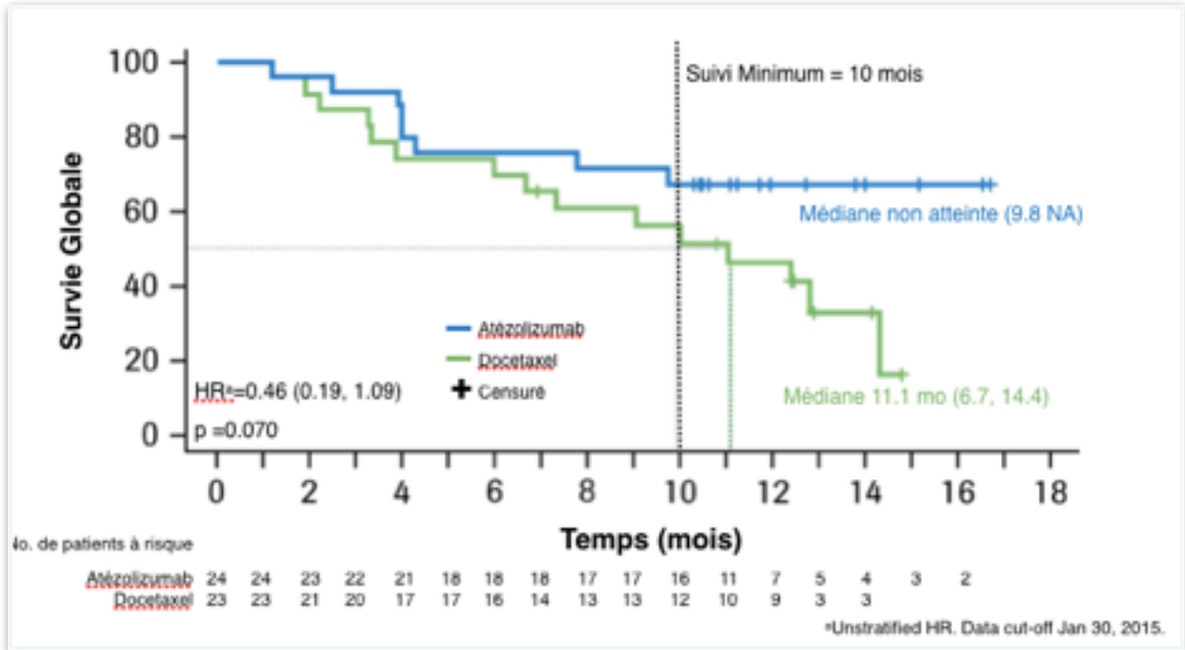
Niveau d'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales (TC) et les cellules immunes (IC)

Spira, ASCO 2015, abstract 8010

Atezolizumab vs Docetaxel
CBNPC phase II : POPLAR



Survie Globale (intérim)
Population ITT (n=287)



Survie globale (intérim)
Sous population de patients TC3 ou IC3 (n=47)

L'atézolizumab augmente la survie, corrélée avec l'expression de PD-L1

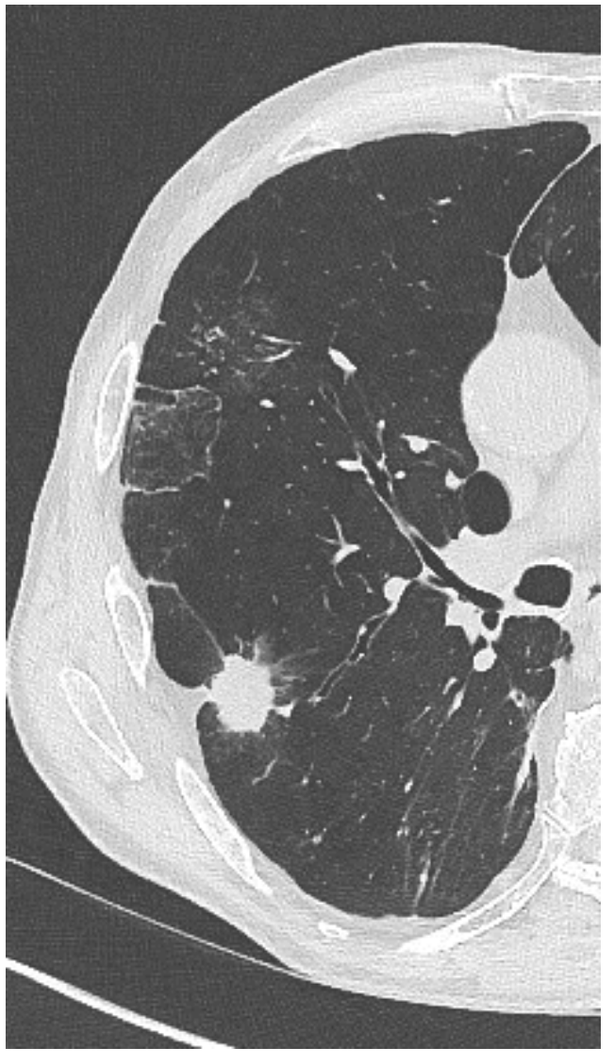
Spira, ASCO 2015, abstract 8010

En cours ……

- CBNPC stade IV: première ligne +/- CT
- En association avec thérapies ciblées
- CBNPC en adjuvant après chimiothérapie vs placebo
- CPC en 2ème ligne : anti PD1/ PDL1 +/- anti CTLA4
- …..

Particularités de l'immunothérapie

Réponse atypique sous immunothérapie : pseudo progression

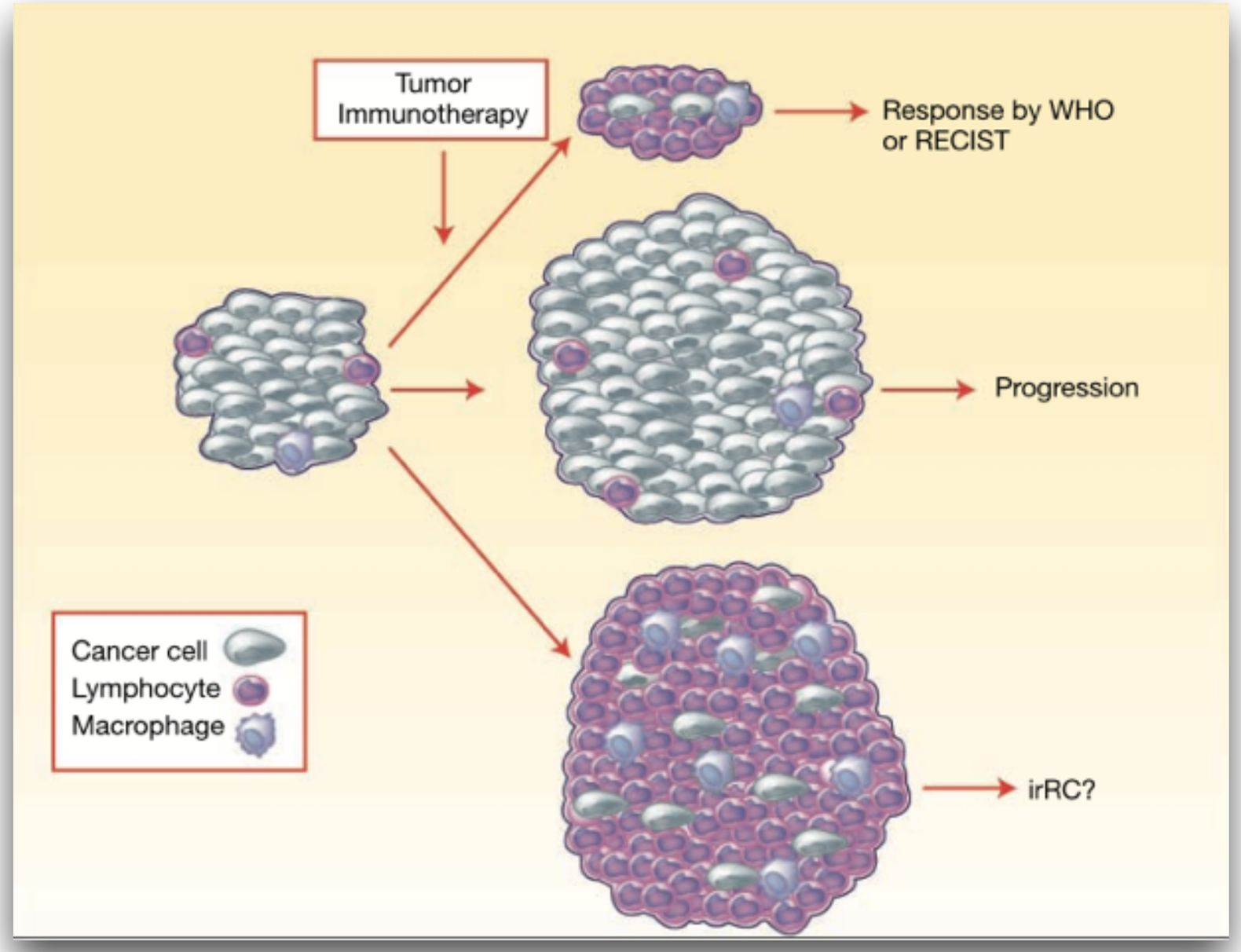


Avant traitement

2 mois

4 mois

Critères irRc
(Immune related Response criteria)



Afflux de cellules immunitaires se traduisant par une pseudo progression : développement de critères spécifiques

Rare dans le cancer bronchique : environ 5 %

Ribas, Clin Cancer Res 2009;15(23):7116–8

Toxicité de l'immunothérapie

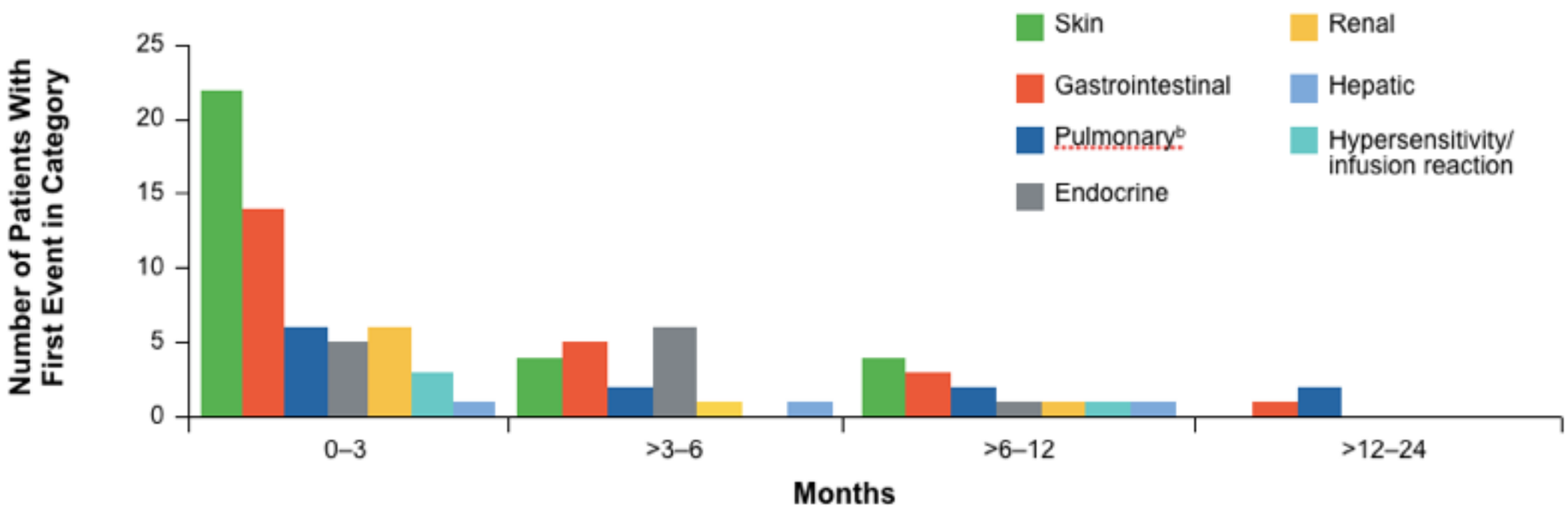
CheckMate 057, Nivolumab n=287

Toxicité	Tout grade (%)	Grade 3-4 (%)
Dysthyroïdie	9	0
Gastrointestinal	7	1
Hépatique	5	1
Pulmonaire	3	1
Rénal	2	0
Cutané	17	1
Hypersensibilité	3	0

d'après Borghaei N Engl J Med 2015;373:1627-39.

Toxicité de l'immunothérapie

Délai d'apparition des effets secondaires (tout grade)

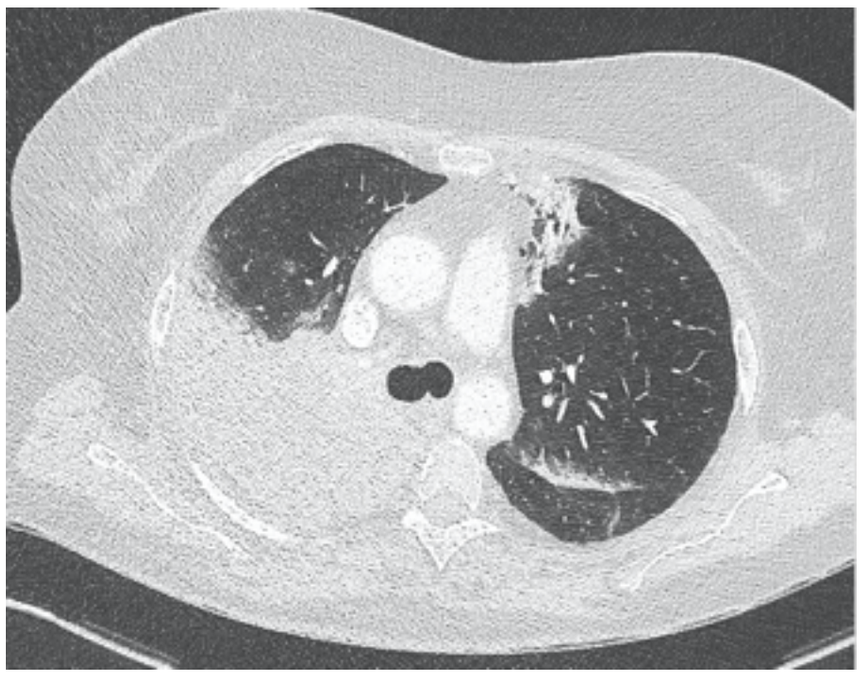


Pts still on study, n	248	206	153	84
Pts still on treatment, n	248	134	85	38
Total pts with a first event,[a] n	49	14	10	2

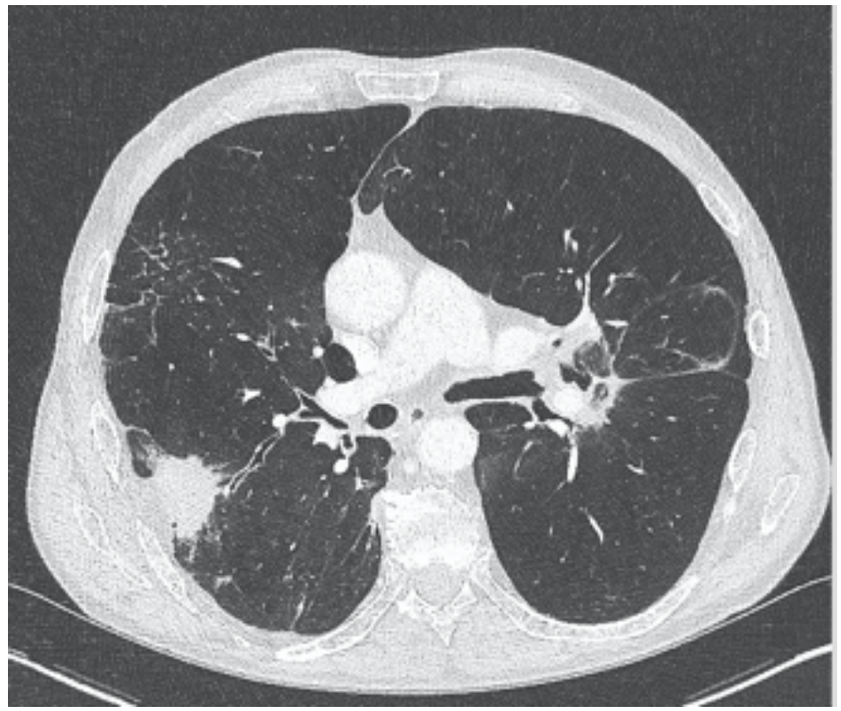
d'après Brahmer ESMO 2015

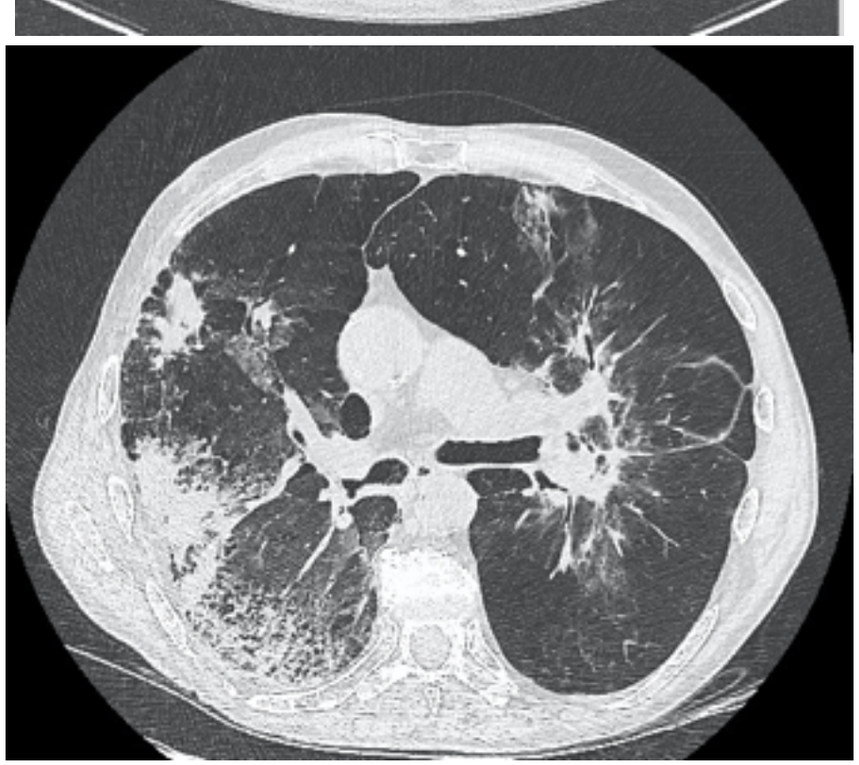
Pneumopathies sous anti PD1
3 cas à Foch

cas n°1 : detresse respiratoire



cas n°2 : asymptomatique





cas n°3 : effet « recall »

Les pneumopathies sous anti-PD-1 / PD-L1

Base de données MSKCC : protocole anti-PD-1/PD-L1 (+ 600 patients)
33 (≈5%) cas de pneumonies
4 décès (1=pneumonie, 3 infections)

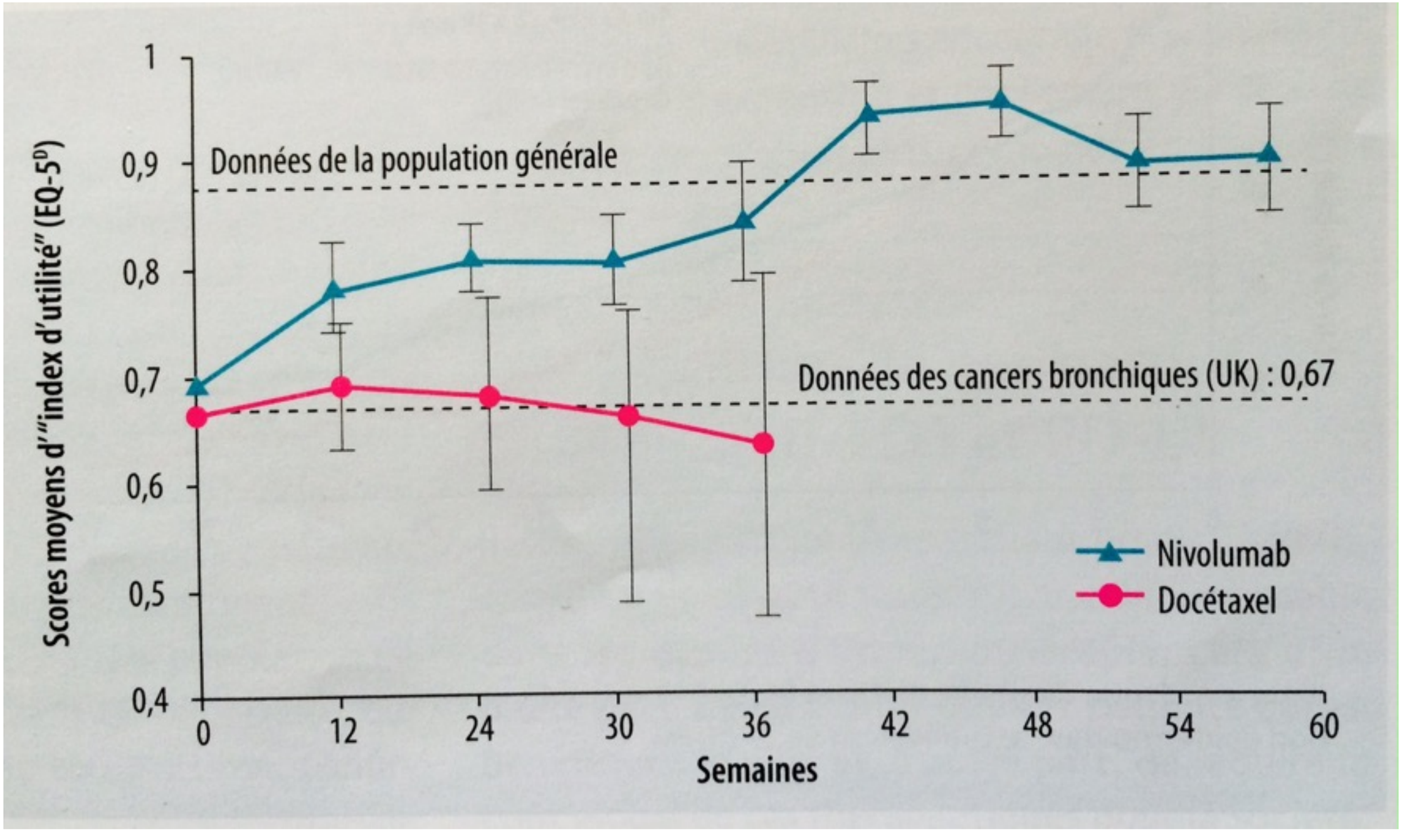
Caractéristiques des patients atteints de pneumonie (n=33)	
Genre	
Femme	13
Homme	20
Tabagisme	
Jamais	10
Ancien/actuel	23
Primary Disease Site	
CBNPC	13
Mélanome	12
Hémopathie maligne	4
Cancer du sein	1
Carcinome vésical	1
Cancer de la tête et du cou	1
Carcinome pancréatique	1

Ligne de traitement	
1ère ligne	13
2nd /3-line	13
4ème ligne +	7
Type of traitement	
Monothérapie	
Anti-PD-1	12
Anti-PD-L1	2
Combinaison	
Anti-PD-1	18
Anti-PD-L1	1
Radiothérapie thoracique	
Oui	9
Non	24

- Sévérité : 79% des cas de pneumopathies étaient de grade 1-2, 21% de grade 3
-Nombre médian de cycles administrés lors de la survenue de la pneumopathie : 5 [1 à 38]

Naidoo J. *et al.* - *ESMO® 2015* - Abs. 503

Qualité de vie sous immunothérapie



Etude CheckMate 017

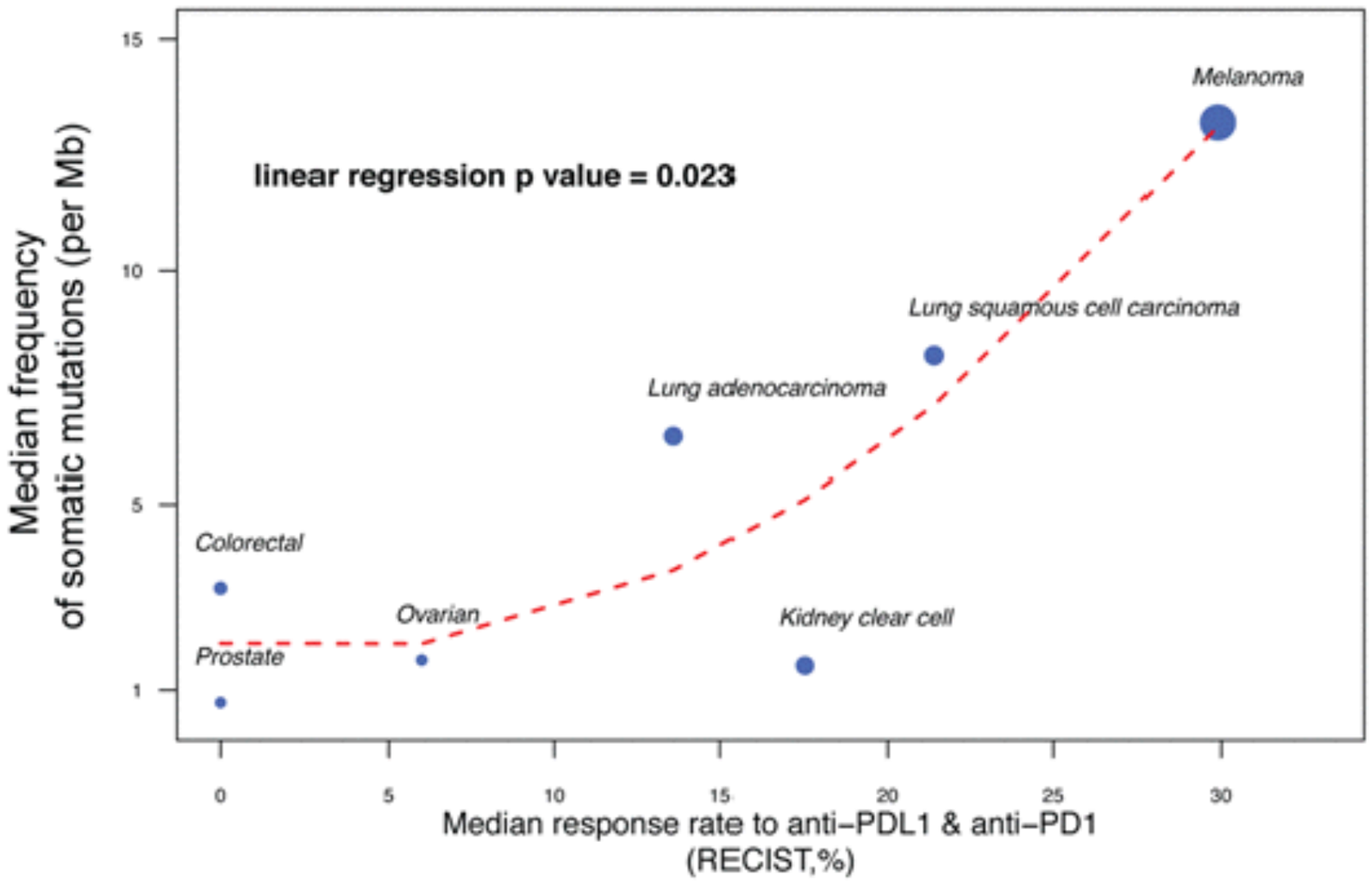
d'après Reck, ESMO 2015 Abstr 3011

Questions non résolues

- Durée du traitement ?
- Coût supportable ?
- Faut il proposer ce traitement à tous les patients ?

Facteurs prédictifs de réponse ou de non réponse aux anti PD1 et anti PDL1 ?

Facteur prédictif de réponse : Niveau de mutations somatiques



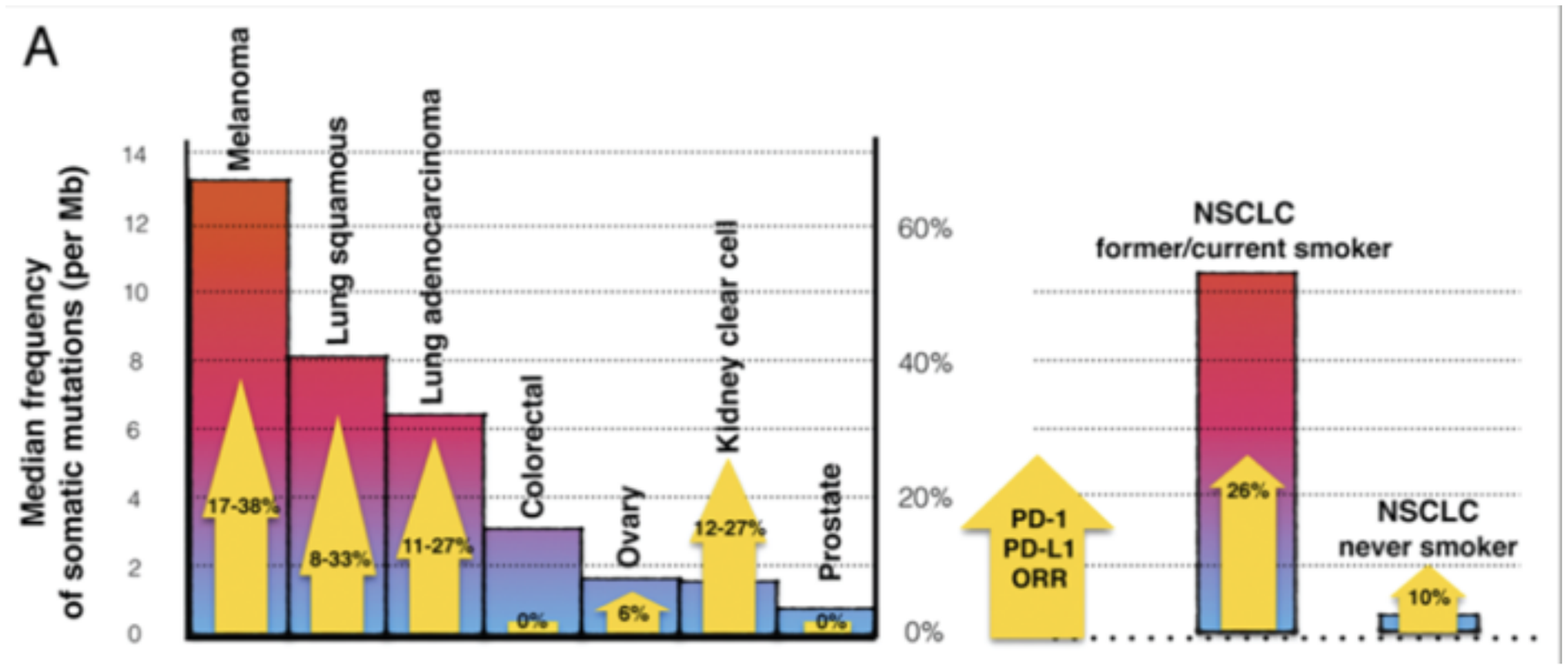
Corrélation entre la fréquence des mutation somatiques et la réponse aux anti PD1/PDL1

Champiat, Onco-immunology Jan 2014

Facteur prédictif de réponse : tabagisme

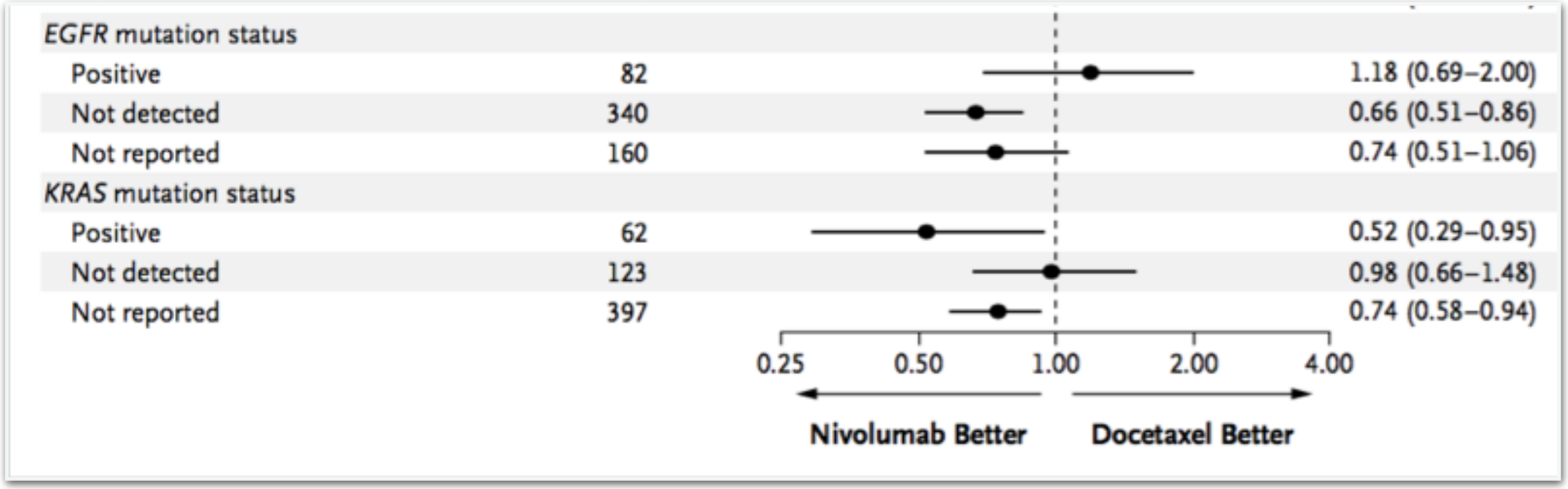
Immune checkpoint inhibitor	ORR (95% CI)			
	Smoking status		Histologic subtype	
	Never	Former/current	Squamous	Non squamous
Nivolumab	0 [0-25]	27 [17-38]	16.7 [7.9-29.3]	17.6 [9.7-28.2]
Pembrolizumab	10.3 [5.6-17]	22.5 [18.3-27.1]	23.5 [15-34]	18.7 [15-22.9]
MPDL3280A	10	42	27 [8-61]	21 [11-36]

Ross, Transl Lung Cancer Res 2015; 4(6):816-819

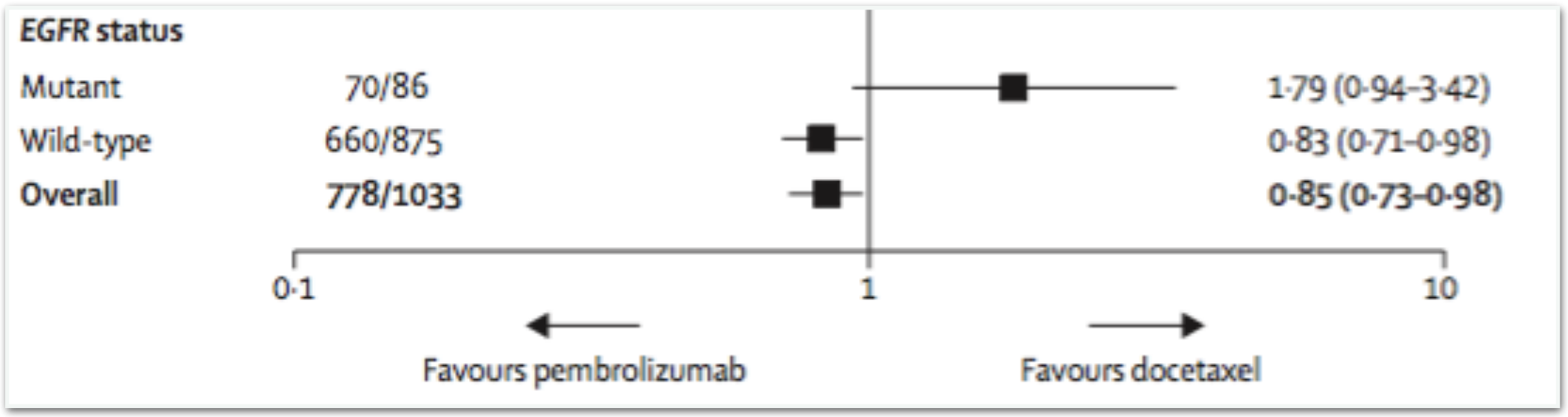


Champiat, Onco-immunology Jan 2014

Facteur prédictif de réponse mutations EGFR et KRAS ?



Survie globale CheckMate 057



Survie sans progression KEYNOTE 010

Facteur prédictif de réponse
Expression de PDL1 ?

ChekMate : survie en fonction de l'expression de PDL1

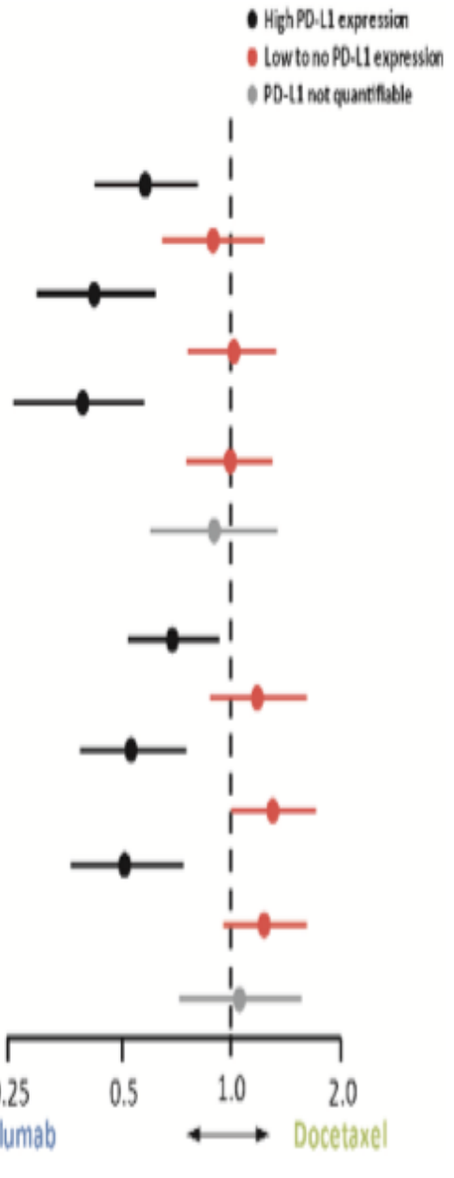
Epidermoide

PD-L1 Expression	Patients, n		Unstratified HR (95% CI)	Interaction *P*-value
	Nivolumab	Docetaxel		
OS				
<1%	54	52	0.58 (0.37, 0.92)	0.56
≥1%	63	56	0.69 (0.45, 1.05)	
<5%	75	69	0.70 (0.47, 1.02)	0.47
≥5%	42	39	0.53 (0.31, 0.89)	
<10%	81	75	0.70 (0.48, 1.01)	0.41
≥10%	36	33	0.50 (0.28, 0.89)	
Not quantifiable	18	29	0.39 (0.19, 0.82)	
PFS				
<1%	54	52	0.66 (0.43, 1.00)	0.70
≥1%	63	56	0.67 (0.44, 1.01)	
<5%	75	69	0.75 (0.52, 1.08)	0.16
≥5%	42	39	0.54 (0.32, 0.90)	
<10%	81	75	0.70 (0.49, 0.99)	0.35
≥10%	36	33	0.58 (0.33, 1.02)	
Not quantifiable	18	29	0.45 (0.23, 0.89)	

Spigel, N Engl J Med 2015;373:123-35.

Non épidermoide

PD-L1expression level	Nivolumab n	Docetaxel n	Unstratified HR (95% CI)	Interaction *P*-value
OS				
≥1%	123	123	0.59 (0.43, 0.82)	0.06
<1%	108	101	0.90 (0.66, 1.24)	
≥5%	95	86	0.43 (0.30, 0.63)	<0.001
<5%	136	138	1.01 (0.77, 1.34)	
≥10%	86	79	0.40 (0.26, 0.59)	<0.001
<10%	145	145	1.00 (0.76, 1.31)	
Not quantifiable at baseline	61	66	0.91 (0.61, 1.35)	
PFS				
≥1%	123	123	0.70 (0.53, 0.94)	0.02
<1%	108	101	1.19 (0.88, 1.61)	
≥5%	95	86	0.54 (0.39, 0.76)	<0.001
<5%	136	138	1.31 (1.01, 1.71)	
≥10%	86	79	0.52 (0.37, 0.75)	<0.001
<10%	145	145	1.24 (0.96, 1.61)	
Not quantifiable at baseline	61	66	1.06 (0.73, 1.56)	

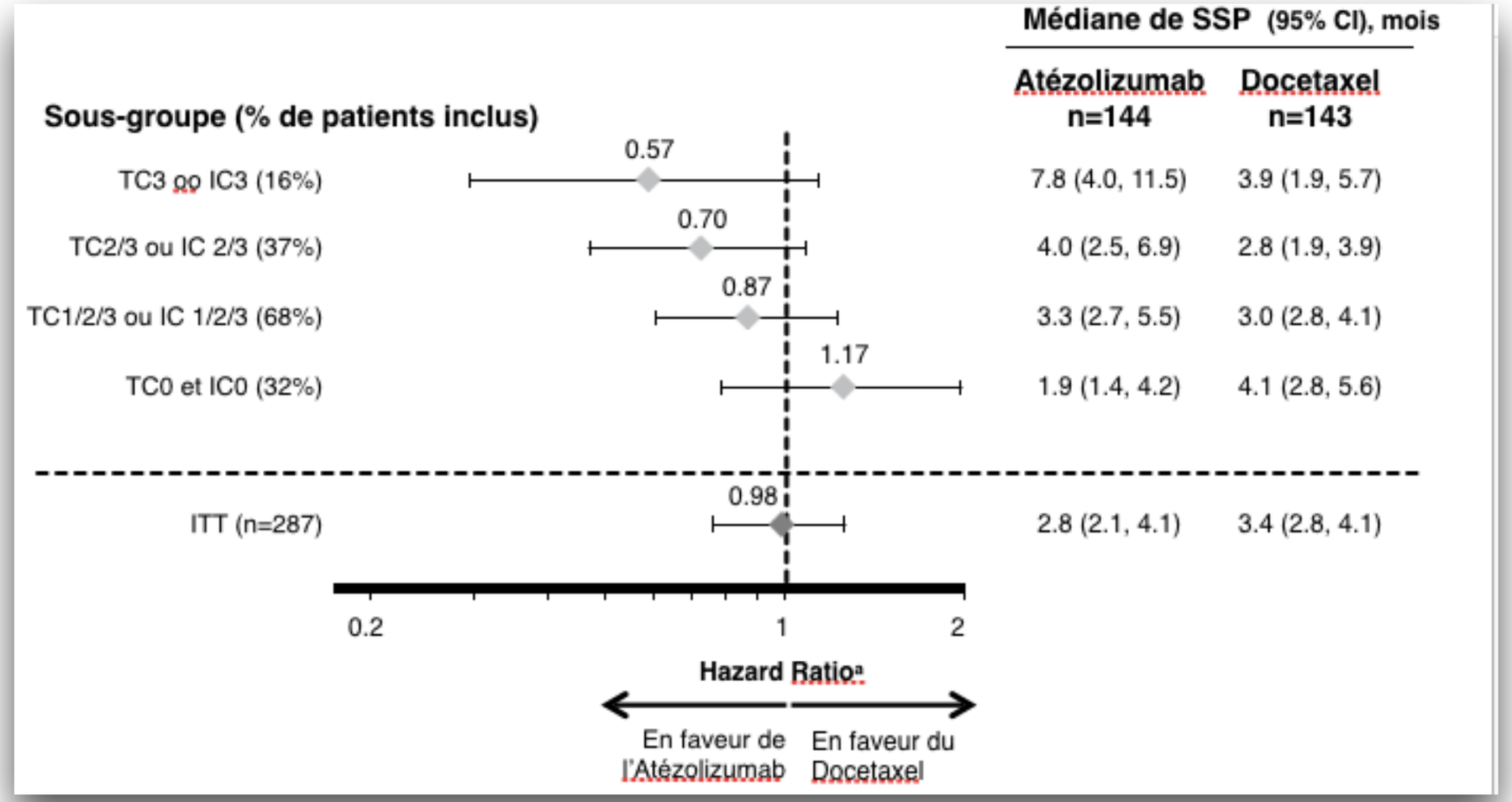


Borghaei N Engl J Med

Facteur prédictif de réponse
Expression de PDL1

POPLAR : survie sans progression

Analyse de sous groupe en fonction de l'expression de PDL1



Spira, ASCO 2015, abstract 8010

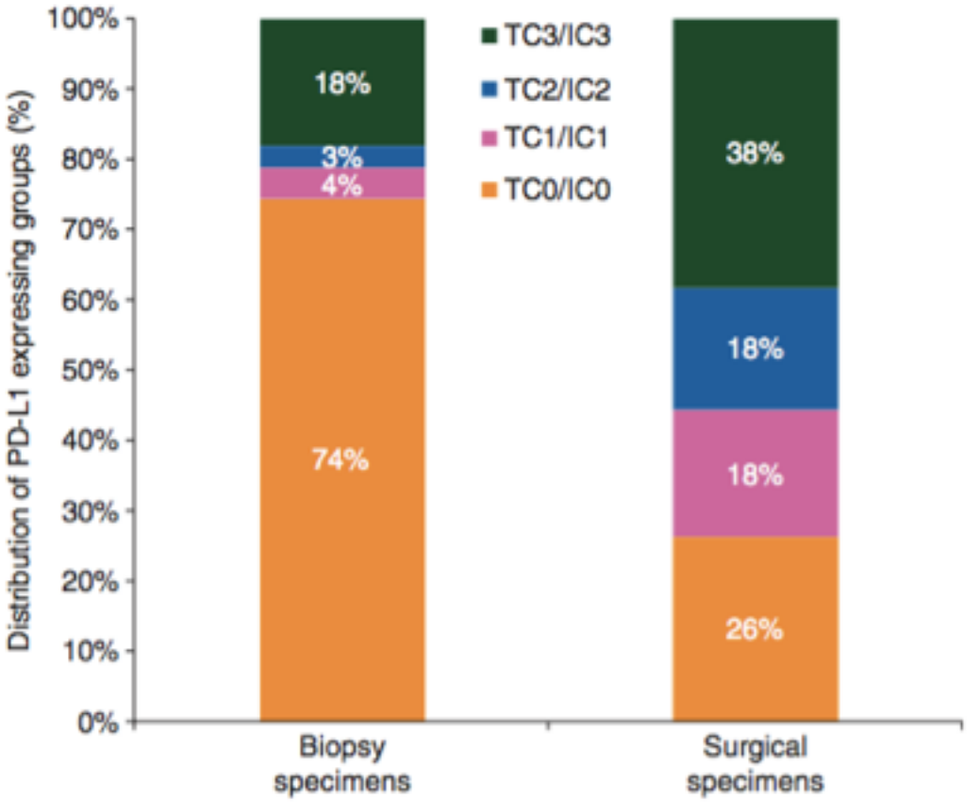
PDL1 est il le bon biomarqueur ?

Expression de PDL1 : hétérogénéité des techniques

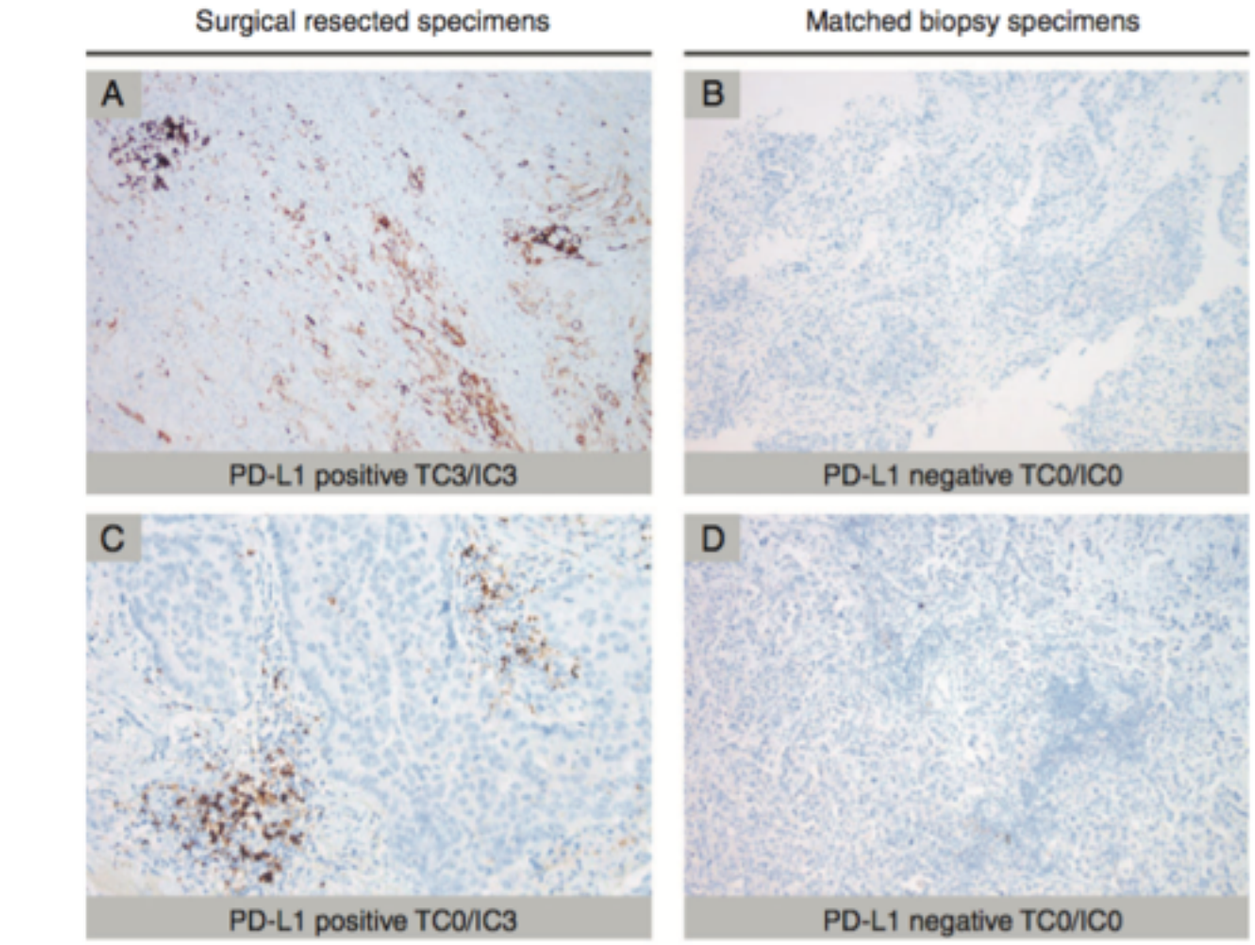
	Type d'analyse	Échantillon	Définition de la positivité	Résultats d'expression
Nivolumab	Dako IHC anticorps 28-8	Paraffine Ancien ou nouveau prélèvement	*Cut-off* de 1 et 5 % dans plus de 100 cellules évaluables	Patients prétraités – 56 % pour le *cut-off* de 1 % – 49 % pour le *cut-off* de 5 % – Patients première ligne – 70 % pour le *cut-off* de 1 %
Pembrolizumab	Dako IHC anticorps 22C3	Paraffine Prélèvement récent	PD-L1+ : % de cellules tumorales avec marquage membranaire – fort (≥ 50 %) – faible (1-49 %) – PD-L1– : pas de marquage	– 23,2 % : marquage ≥ 50 % – 37,6 % marquage ≥ 1 %-49 % – 39,2 % < 1 %
Atézolizumab	Ventana IHC	Ancien ou nouveau prélèvement Cellules immunes (IC) et cellules tumorales (TC)	TC3 ou IC3 = TC > 50 % ou IC > 10 % TC2/3 ou IC2/3 = TC ou IC > 5 % TC1/2/3 ou IC1/2/3 = TC ou IC > 1 % TC0 ou IC0 = < 1 %	– 16 % TC3 ou IC3 – 37 % TC2/3 ou IC2/3 – 68 % TC1/2/3 ou IC1/2/3 – 32 % TC0 et IC0
Durvalumab	Ventana IHC	Paraffine Ancien ou nouveau prélèvement	Marquage membranaire : 25 % des cellules, quelle que soit l'intensité	48 %
Avélumab	Non rapporté	Paraffine Ancien ou nouveau prélèvement	Marquage : 1 % des cellules, quelle que soit l'intensité	66 %

Morot-Sibilot, la lettre du cancérologue dec 2015

Expression de PDL1 : hétérogénéité spatiale



Discordance dans l'expression de PDL1 entre la pièce opératoire et les biopsies pré-opératoires
n = 160 patients



Hétérogénéité intra tumorale +++
risque de faux négatifs sur les biopsies

M. Ilie, Annals of Oncology 27: 147–153, 2016

Expression de PDL1 : hétérogénéité temporelle

- Modulation probable de l'expression de PDL1 par les traitements antérieurs
- Recherche sur biopsie archivée ou nouvelle biopsie ?
- Tumeur primitive et/ou métastase ?

Conclusion

Nivolumab

- Deuxième ligne des CBNPC épidermoides stades IV
- Positionnement plus difficile pour les non épidermoides : sélection des patients sur des critères cliniques , mutationnels, PDL1 ? …

Perspectives :

- nouvelles molécules
- quelle ligne de traitement?
- association à la chimiothérapie , entre elles ?