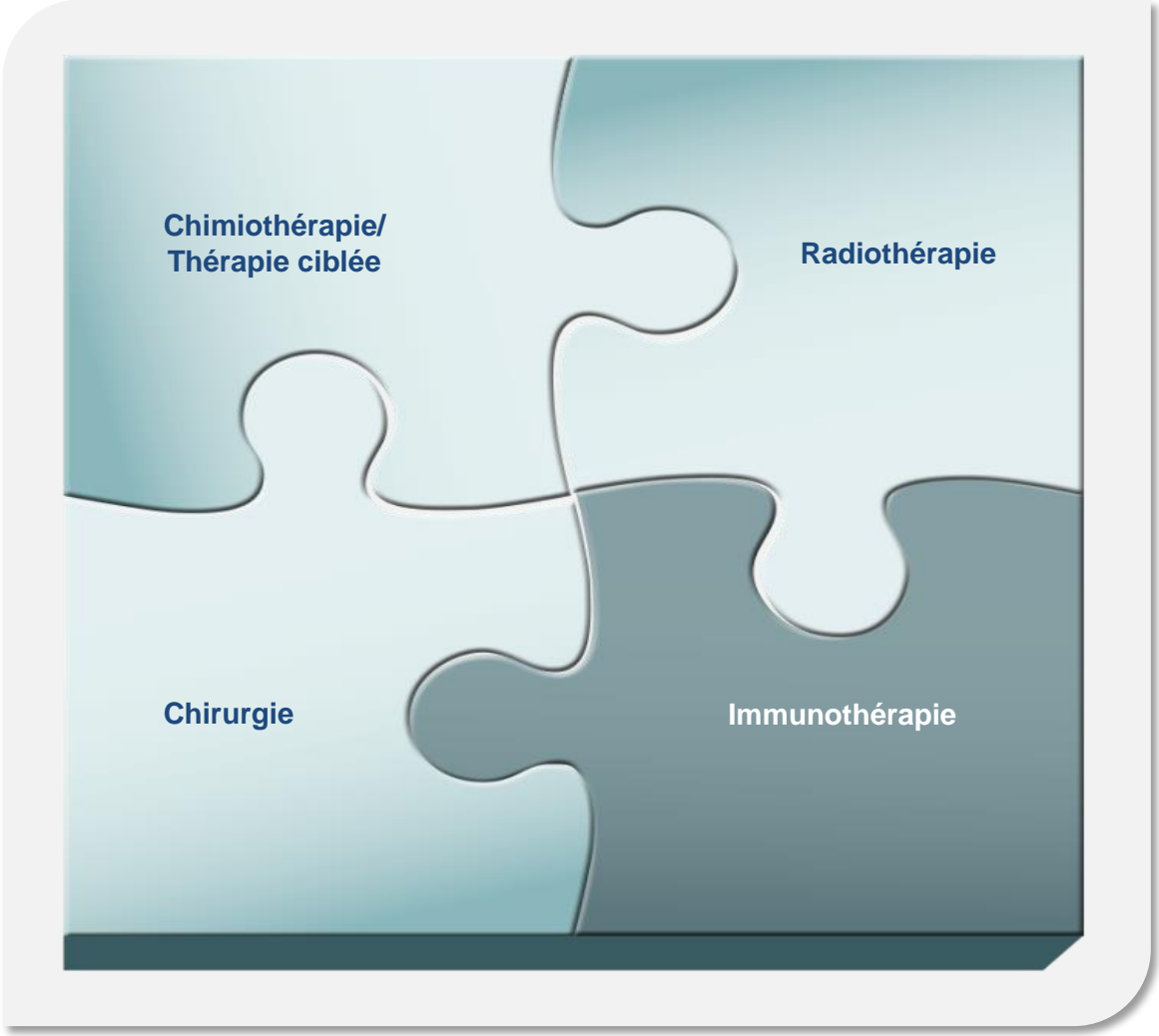


Immunothérapie en oncologie

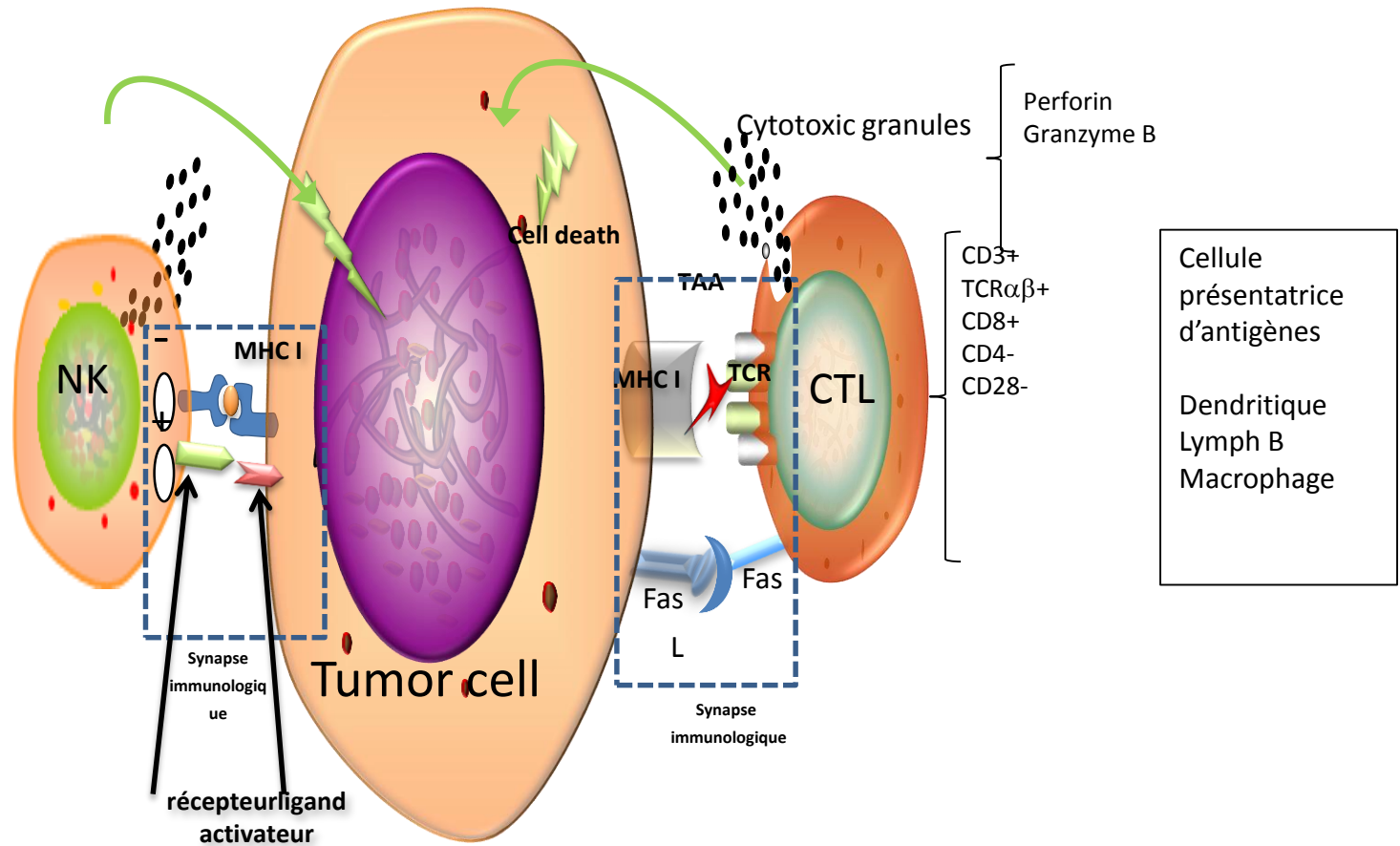
“Les checkpoints inhibiteurs »



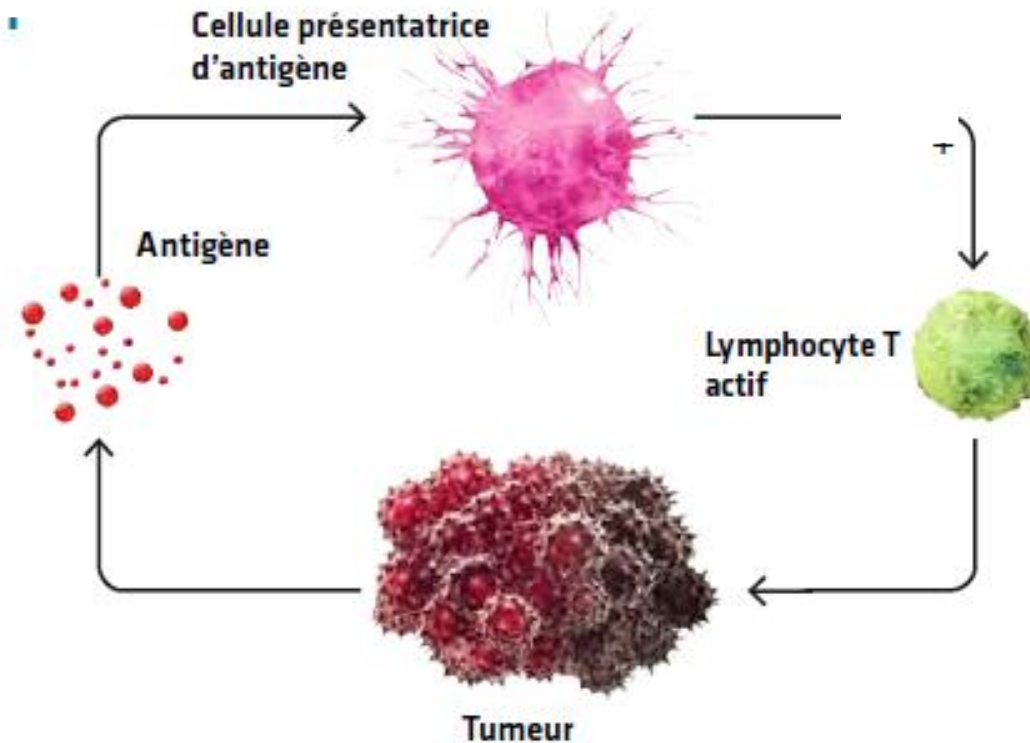
Petit rappel sur le système immunitaire

Système immunitaire inné

Système immunitaire adaptatif



La réponse immunitaire anti-tumorale spécifique/adaptative

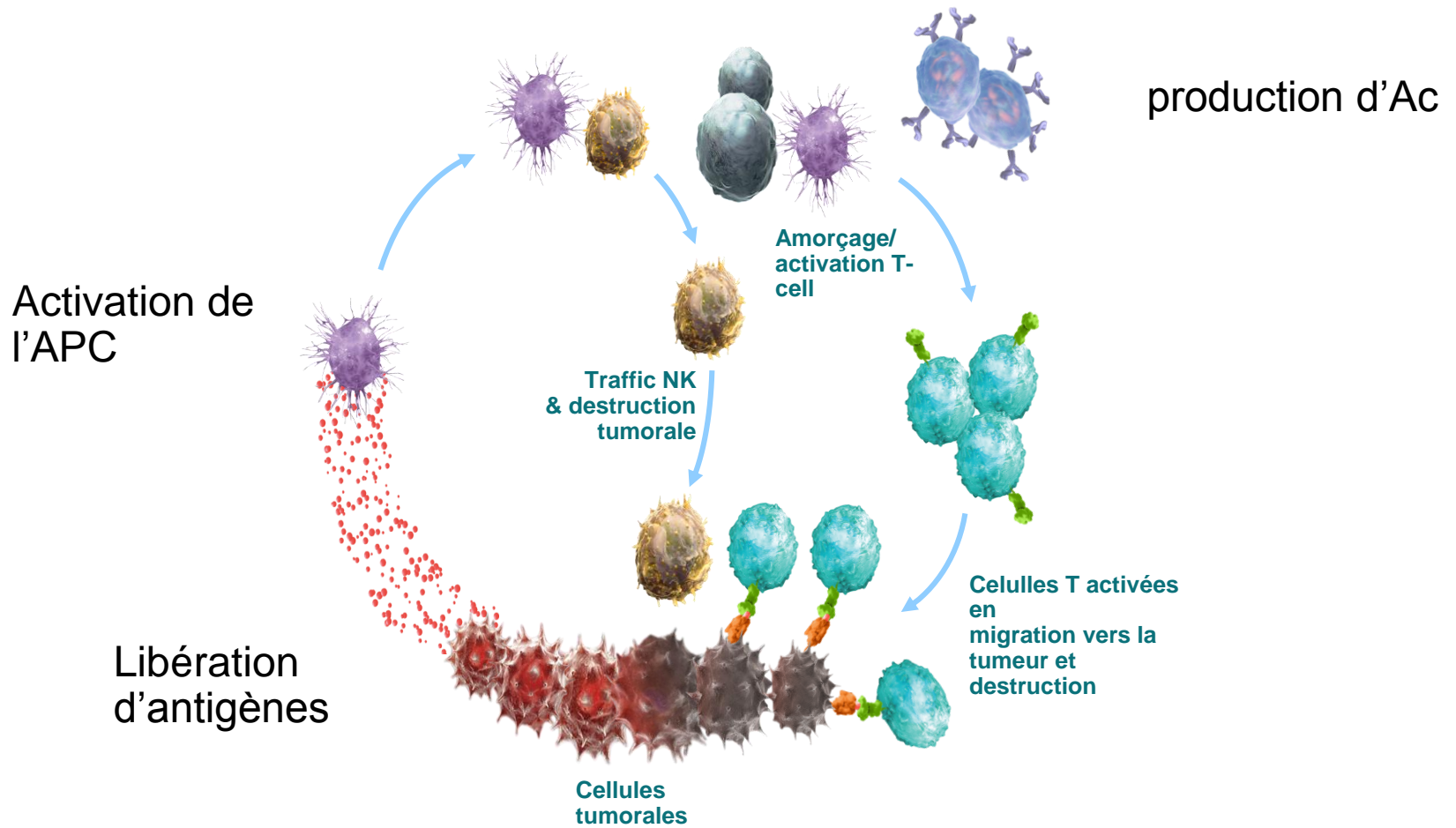


Robert C, Long GV, Brady B, *et al.* Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 320-330.

Ileana E, Champiat S, Soria JC. Immune-checkpoints: the new anti-cancer immunotherapies. *Bull Cancer.* 2013; 100(6): 601-610.

La surveillance immunitaire

Identification et élimination des cellules cancéreuses par le système immunitaire¹⁻⁵



APC, antigen-presenting cell; NK, natural killer.

1. Abbas AK et al. *Cellular and Molecular Immunology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders;2012.

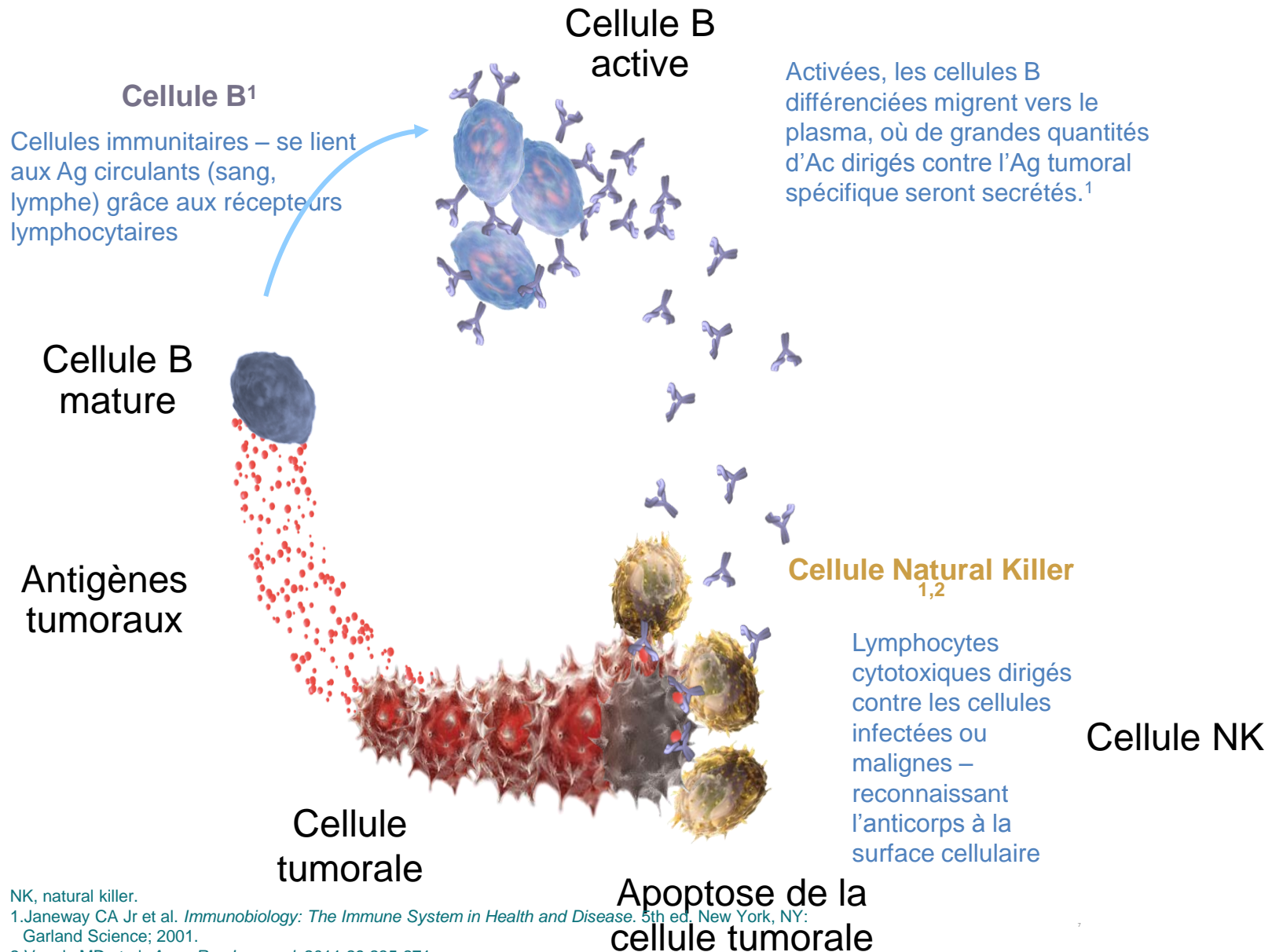
2. Mellman I et al. *Nature*. 2011;480:480-489.

3. Boudreau JE et al. *Mol Ther*. 2011;19(5):841-853.

4. Janeway CA Jr et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th ed. New York, NY: Garland Science; 2001.

5. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252-264.

Cytotoxicité transmise par les lymphocytes B

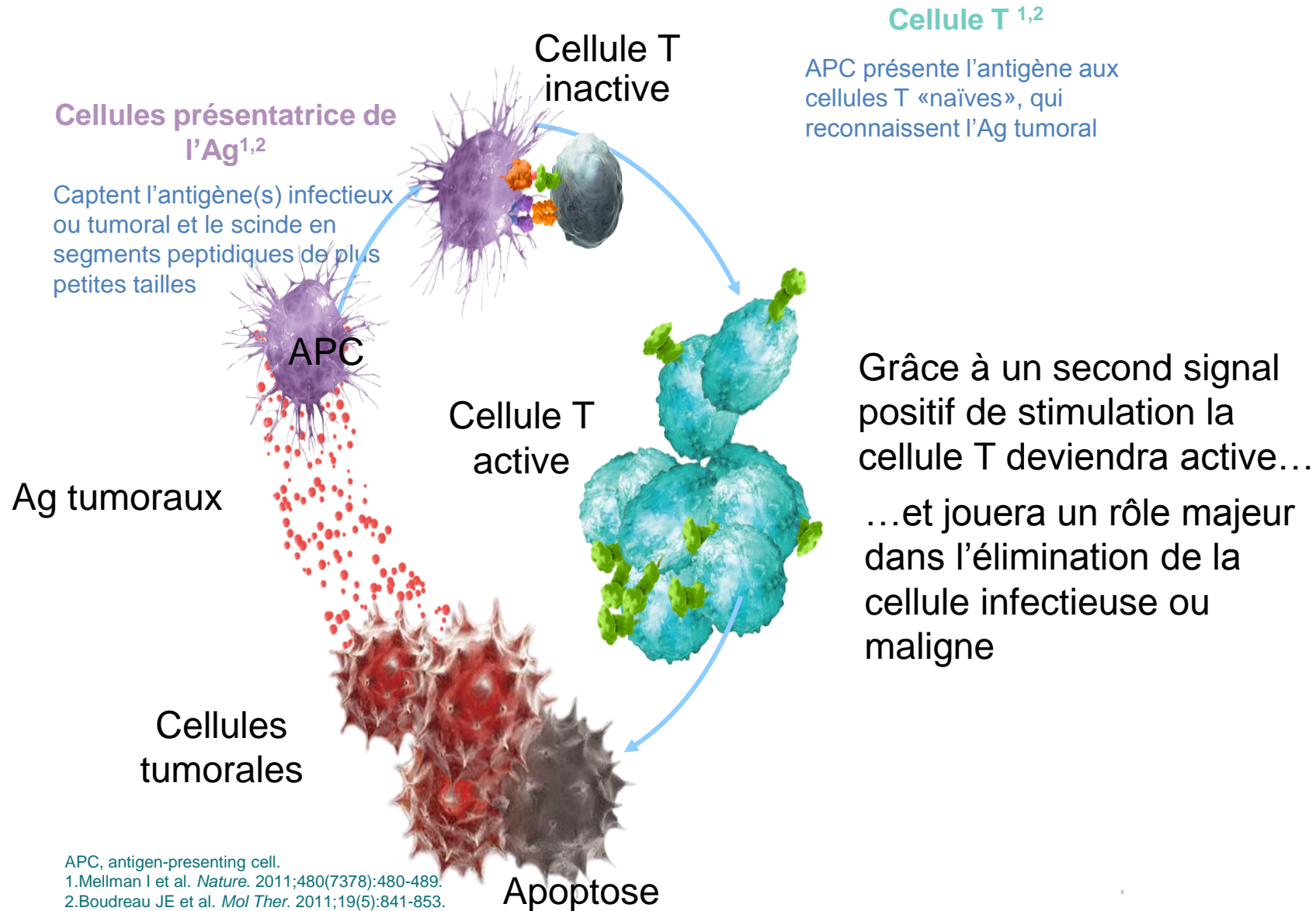


NK, natural killer.

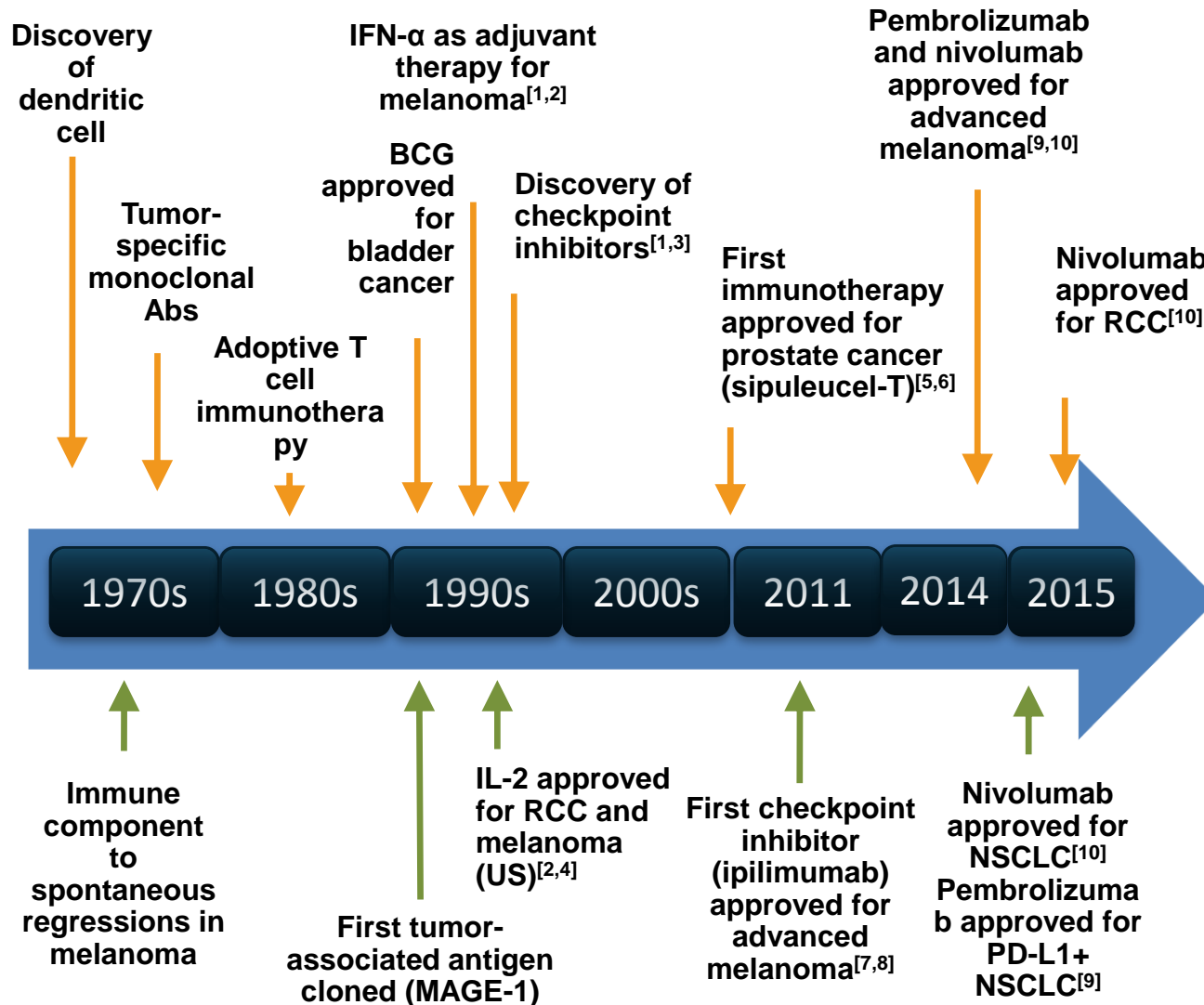
1. Janeway CA Jr et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th ed. New York, NY: Garland Science; 2001.

2. Vesely MD et al. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:235-271.

Cytotoxicité transmise par les lymphocytes T



L'immunothérapie, pas si
nouvelle que ça



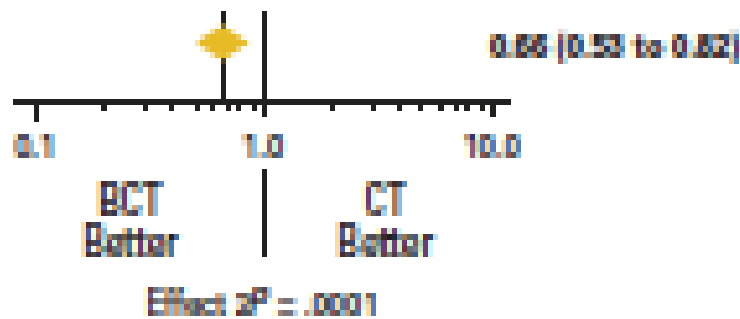
1. Kirkwood JM, et al. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:309-335. 2. Garbe C, et al. *Oncologist.* 2011;16:5-24. 3. George S, et al. *J Natl ComprCancNetw.* 2011;9:1011-1018. 4. Rosenberg SA. *SciTransl Med.* 2012;4:127ps8. 5. Cheever MA, et al. *Clin Cancer Res.* 2011;17:3520-3526. 6. Kantoff PW, et al. *N Engl J Med.* 2010;363:411-422. 7. Mansh M. *Yale J Biol Med.* 2011;84:381-389. 8. Hodi FS, et al. *N Engl J Med.* 2010;363:711-723. 9. Pembrolizumab [package insert]. 10. Nivolumab [package insert].

Exemple le mélanome malin

Chimiothérapie versus chimio-immunothérapie dans le traitement du mélanome malin métastatique

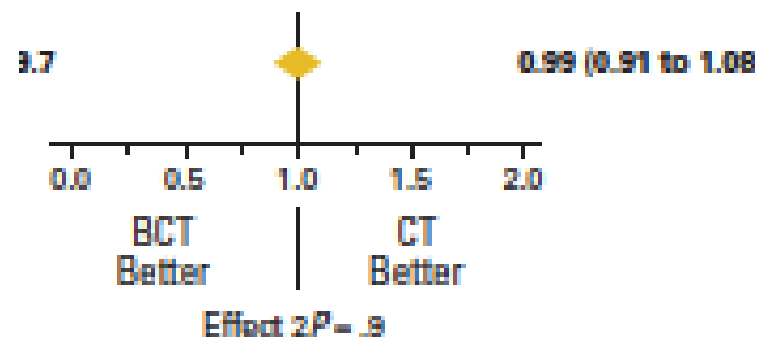
Méta-analyse de 18 essais cliniques incluant 2621 patients

Taux de réponse globale



Odds ratio 0.56
IC (0.53-0.82)
P= 0.0001

Survie globale



Jusqu'en 2011

Dacarbazine (DTIC)

- ➔ Traitement de référence du mélanome malin métastatique
- ➔ Médiane de survie globale = 9 mois

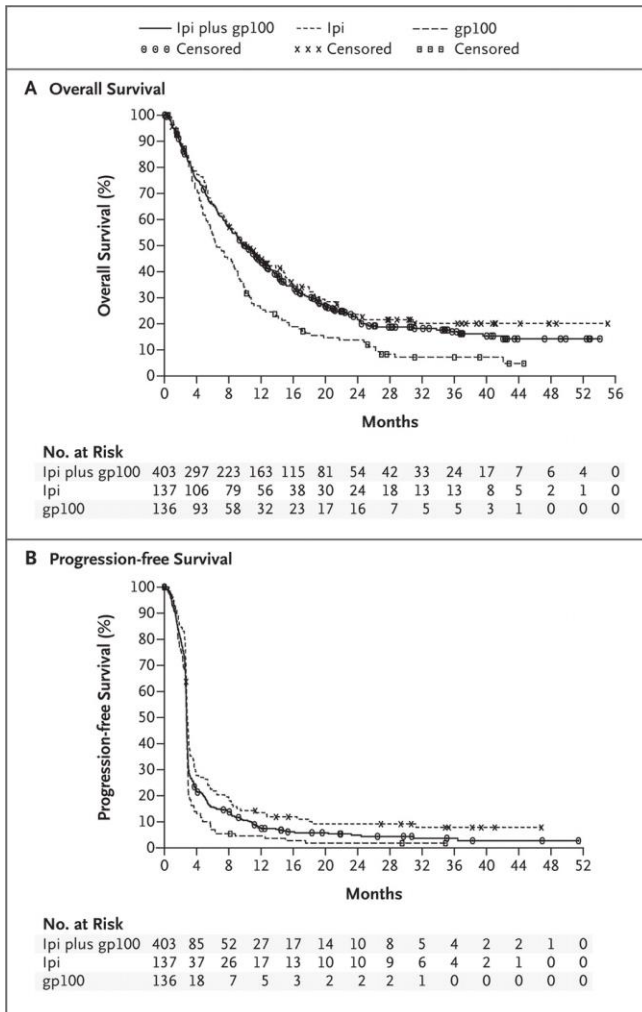
Après 2011

Les checkpoints inhibiteurs

Les anti CTLA-4: Ipilimumab

Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma

F. Stephen Hodi, M.D., Steven J. O'Day, M.D., David F. McDermott, M.D., Robert W. Weber, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., John B. Haanen, M.D., Rene Gonzalez, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D., Dirk Schadendorf, M.D., Jessica C. Hassel, M.D., Wallace Akerley, M.D., Alfons J.M. van den Eertwegh, M.D., Ph.D., Jose Lutzky, M.D., Paul Lorigan, M.D., Julia M. Vaubel, M.D., Gerald P. Linette, M.D., Ph.D., David Hogg, M.D., Christian H. Ottensmeier, M.D., Ph.D., Celeste Lebbé, M.D., Christian Peschel, M.D., Ian Quirt, M.D., Joseph I. Clark, M.D., Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D., Jeffrey S. Weber, M.D., Ph.D., Jason Tian, Ph.D., Michael J. Yellin, M.D., Geoffrey M. Nichol, M.B., Ch.B., Axel Hoos, M.D., Ph.D., and Walter J. Urba, M.D., Ph.D.



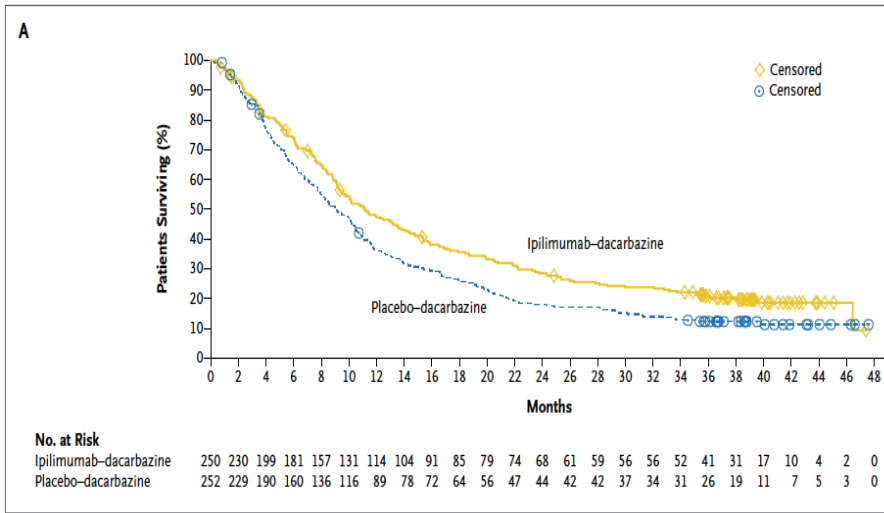
Survie globale : 10 mois vs 6 mois

Taux de réponse 11 % vs 1,5 %

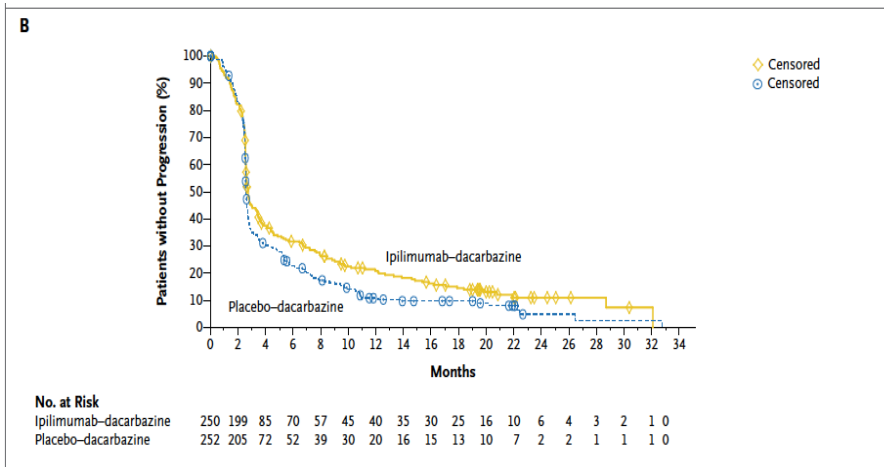
Hodi F et al. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(8):711-723.

Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Luc Thomas, M.D., Ph.D., Igor Bondarenko, M.D., Ph.D., Steven O'Day, M.D., Jeffrey Weber M.D., Ph.D., Claus Garbe, M.D., Celeste Lebbe, M.D., Ph.D., Jean-François Baurain, M.D., Ph.D., Alessandro Testori, M.D., Jean-Jacques Grob, M.D., Neville Davidson, M.D., Jon Richards, M.D., Ph.D., Michele Maio, M.D., Ph.D., Axel Hauschild, M.D., Wilson H. Miller, Jr., M.D., Ph.D., Pere Gascon, M.D., Ph.D., Michal Lotem, M.D., Kaan Harmankaya, M.D., Ramy Ibrahim, M.D., Stephen Francis, M.Sc., Tai-Tsang Chen, Ph.D., Rachel Humphrey, M.D., Axel Hoos, M.D., Ph.D., and Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D.



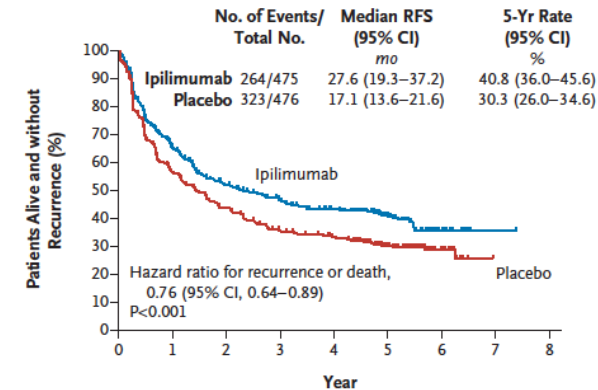
Survie globale: 11.2 mois vs 9 mois



Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy

A.M.M. Eggermont, V. Chiarion-Sileni, J.-J. Grob, R. Dummer, J.D. Wolchok, H. Schmidt, O. Hamid, C. Robert, P.A. Ascierto, J.M. Richards, C. Lebbé, V. Ferraresi, M. Smylie, J.S. Weber, M. Maio, L. Bastholt, L. Mortier, L. Thomas, S. Tahir, A. Hauschild, J.-C. Hassel, F.S. Hodi, C. Taitt, V. de Pril, G. de Schatzen, S. Suci, and A. Testori

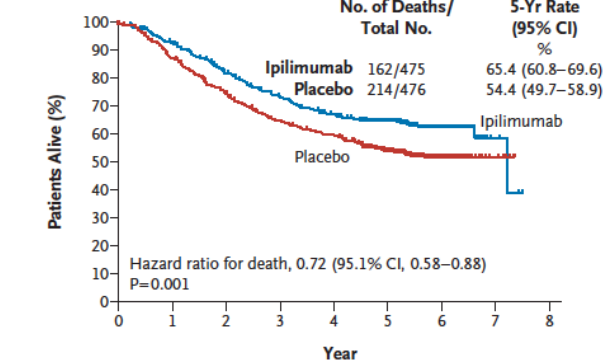
A Recurrence-free Survival



No. at Risk

Ipilimumab	475	283	217	184	161	77	13	1
Placebo	476	261	199	154	133	65	17	0

B Overall Survival



No. at Risk

Ipilimumab	475	431	369	325	290	199	62	4
Placebo	476	413	348	297	273	178	58	8

Survie sans récidence à 5 ans: 40 % vs 30 %

Survie globale à 5 ans: 65 % vs 54 %

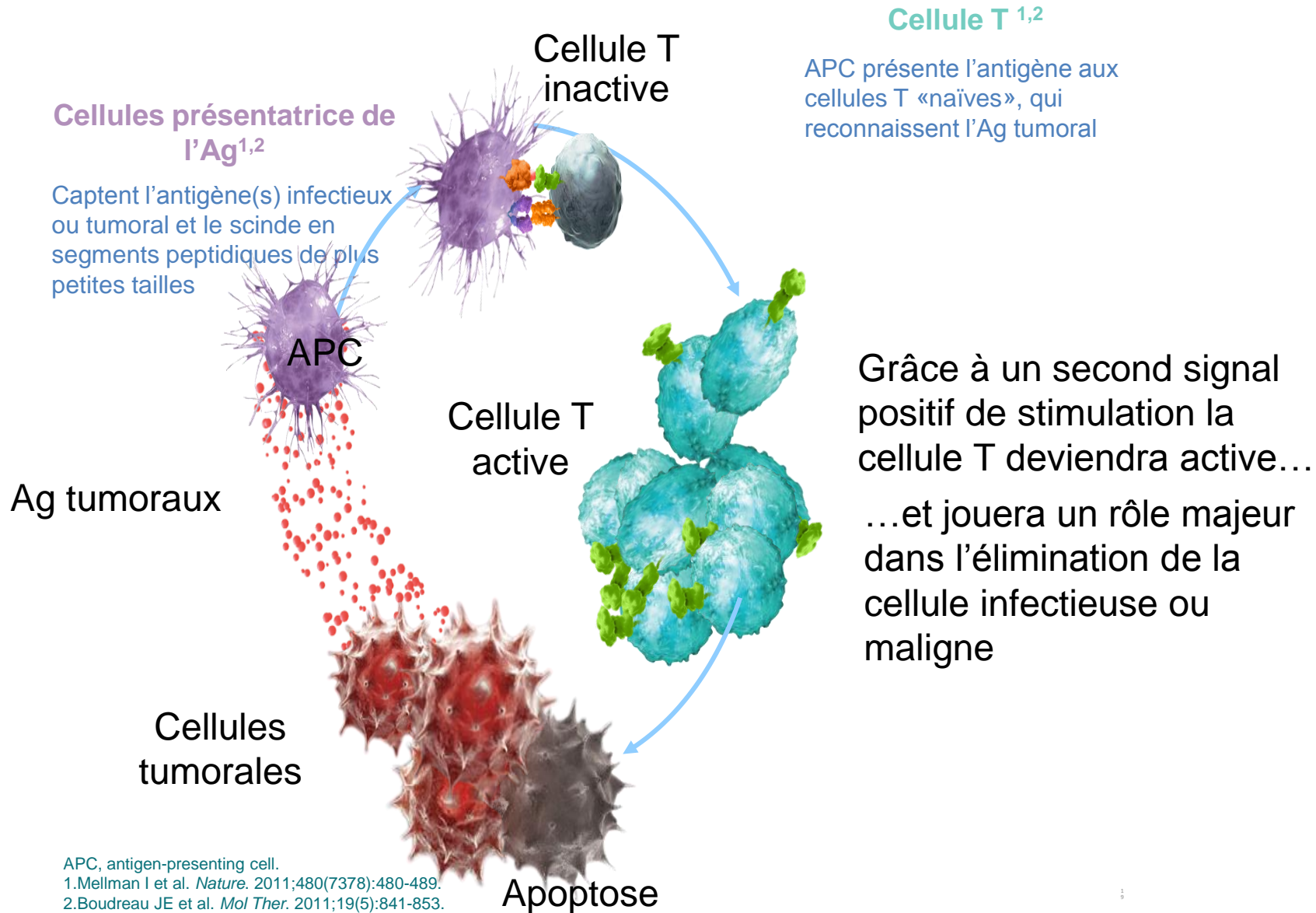
Mais

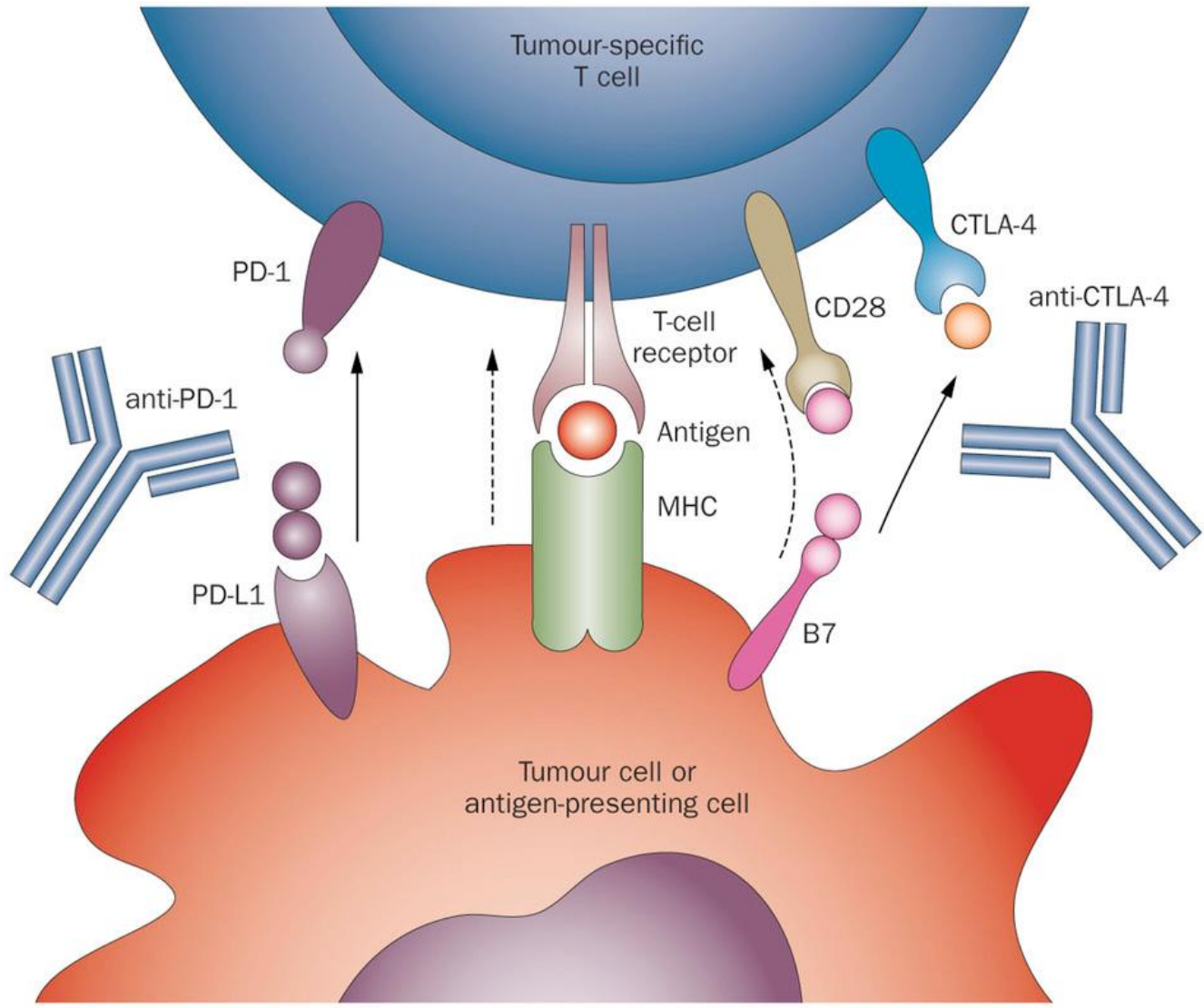
1% de décès toxique

-41 % vs 2,7 % d'effets indésirable de grade III-IV

Comment marchent ces fameux anti-
CTLA-4?

Cytotoxicité transmise par les lymphocytes T





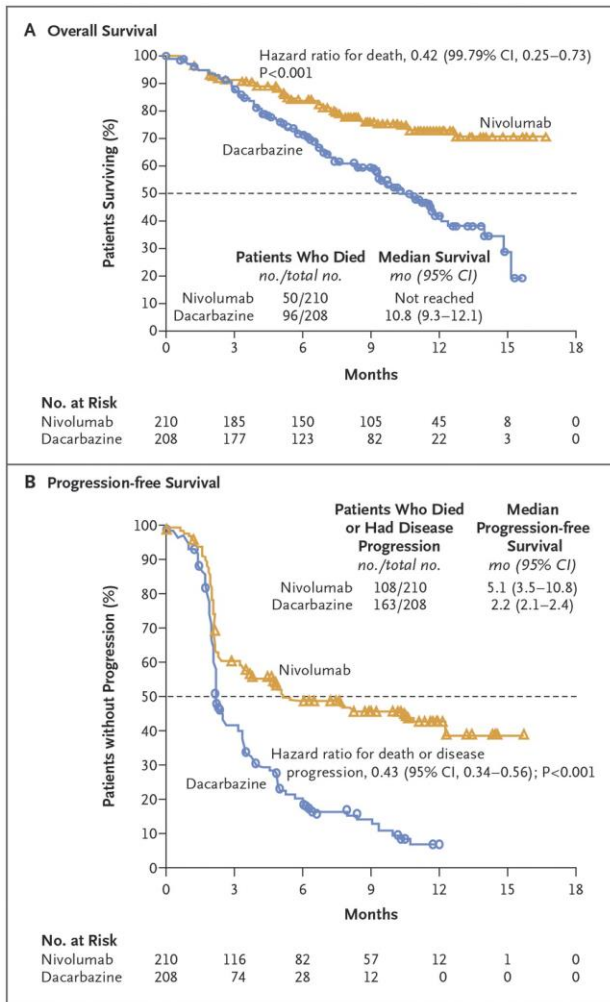
En 2015

Les anti-PD1

nivolumab/pembrolizumab

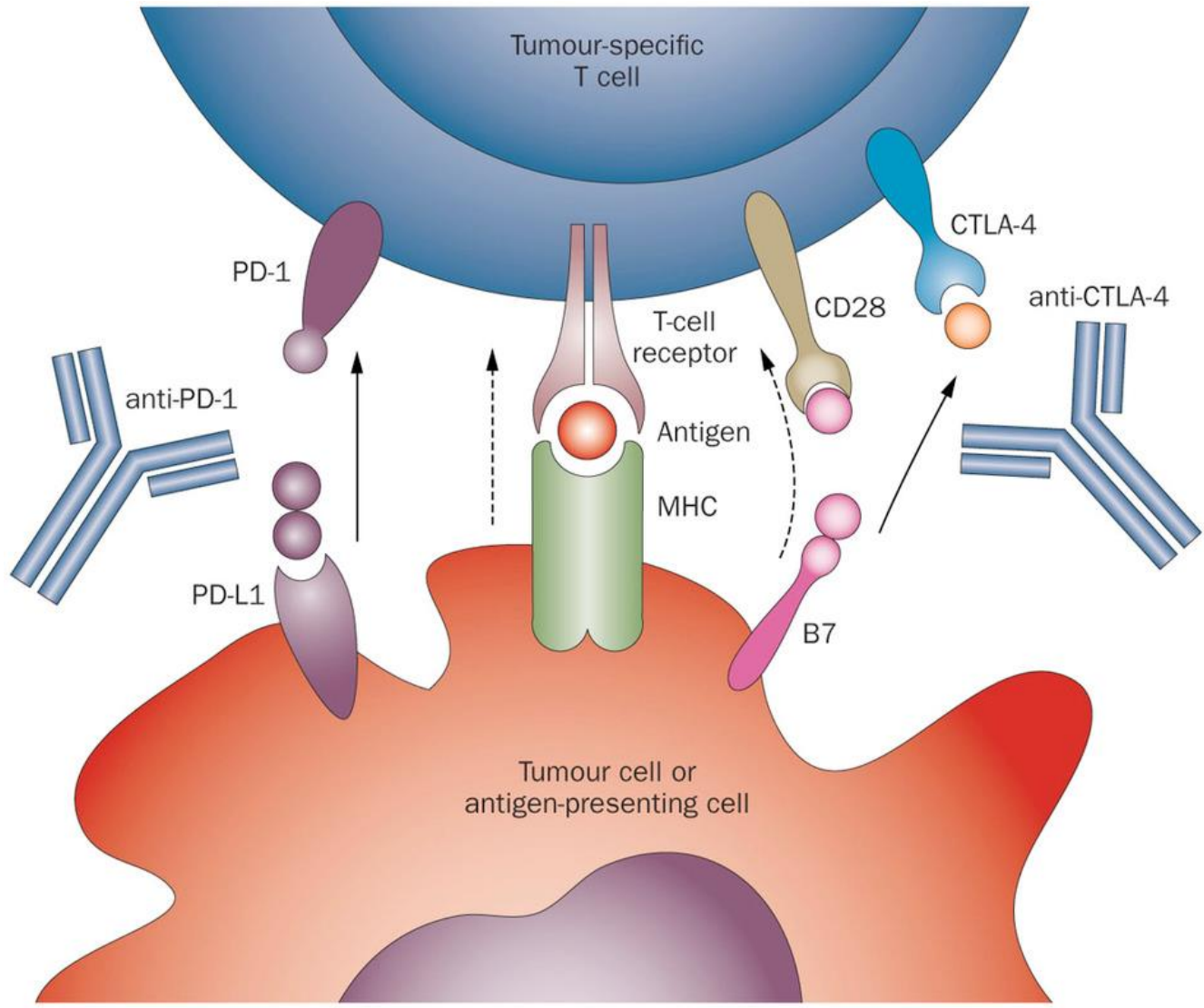
Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Benjamin Brady, M.D., Caroline Dutriaux, M.D., Michele Maio, M.D., Laurent Mortier, M.D., Jessica C. Hassel, M.D., Piotr Rutkowski, M.D., Ph.D., Catriona McNeil, M.D., Ph.D., Ewa Kalinka-Warzocho, M.D., Ph.D., Kerry J. Savage, M.D., Micaela M. Hernberg, M.D., Ph.D., Celeste Lebbé, M.D., Ph.D., Julie Charles, M.D., Ph.D., Catalin Mihalciuiu, M.D., Vanna Chiarion-Sileni, M.D., Cornelia Mauch, M.D., Ph.D., Francesco Cognetti, M.D., Ana Arance, M.D., Ph.D., Henrik Schmidt, M.D., D.M.Sc., Dirk Schadendorf, M.D., Helen Gogas, M.D., Lotta Lundgren-Eriksson, M.D., Christine Horak, Ph.D., Brian Sharkey, Ph.D., Ian M. Waxman, M.D., Victoria Atkinson, M.D., and Paolo A. Ascierto, M.D.



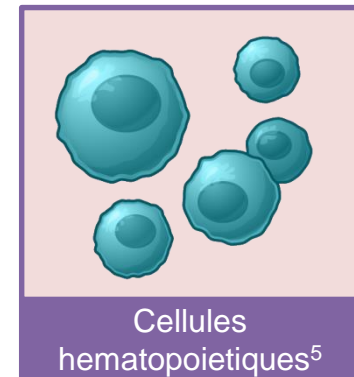
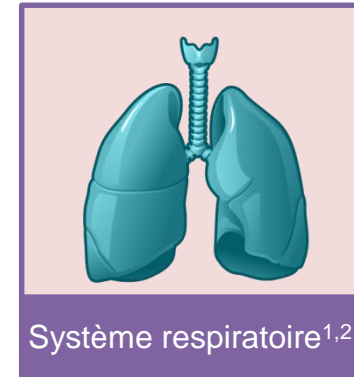
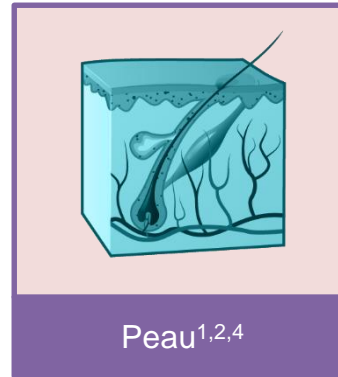
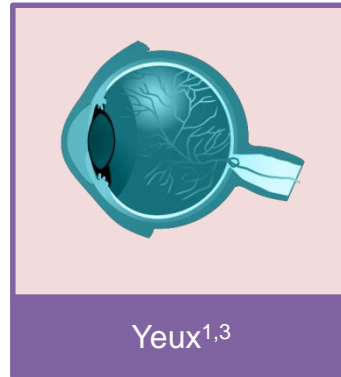
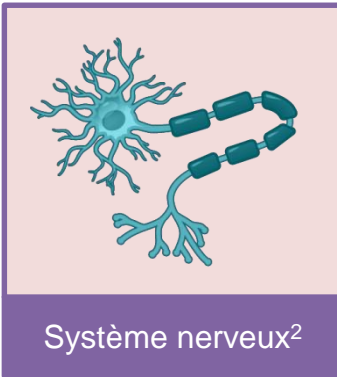
Survie globale à 1 an: 72,9 % vs 42,1 %

Survie sans progression: 5,1 mois vs 2.2 mois



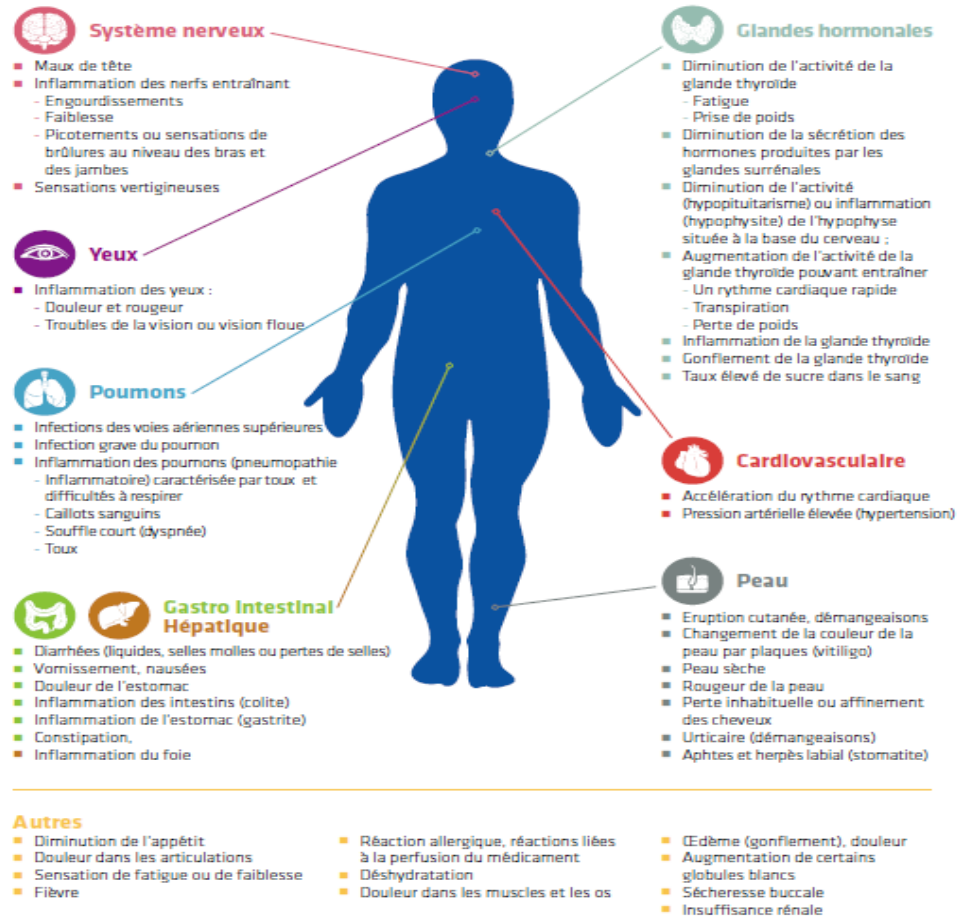
Ce qui change par rapport à la
chimiothérapie

Réactions indésirables liées à la réponse immunitaire



1. Amos SM et al. *Blood*. 2011;118(3):499-509.
2. Chow LQ. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013:280-285.
3. Robinson MR et al. *J Immunother*. 2004;27(6):478-479.
4. Phan GQ et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8372-8377.
5. Lin TS et al. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4500-4506.

Effets indésirables d'origines immunologiques



Colites auto-immunes

- Diarrhées de grades II-III
- Diarrhées pouvant être sanguinolantes
- Traitement: corticoïdes ou suspension du traitement si grade IV

Cutanée

- Rougeur de la peau avec démangeaisons
- Vitiligo avec décoloration de la peau
- Xérose cutanée

Hépatite auto-immune

- Transaminases montent (GOT, GPT) dans 20% patients
- Hépatite auto-immune sévère dans 2%
- Corticostéroïdes pendant 30 jours sont parfois nécessaires
- Si grade IV hospitalisation et corticostéroïdes IV

Endocrinopathies

- Dans 15% patients
- Hypothyroïdie
 - Fatigue, cheveux fins, constipation, prise de poids
 - Elevation de la TSH
 - Traitement: Lévothyrox

Hypophysite

- Inflammation de l'hypophyse
- Symptômes: Fatigue, mal de tête, perte libido, pression derrière les yeux, nausées, amputation champs visuel
- Laboratoire
 - Diminution du cortisol, testostérone, ACTH
- Radiographie
 - IRM

Pulmonaire

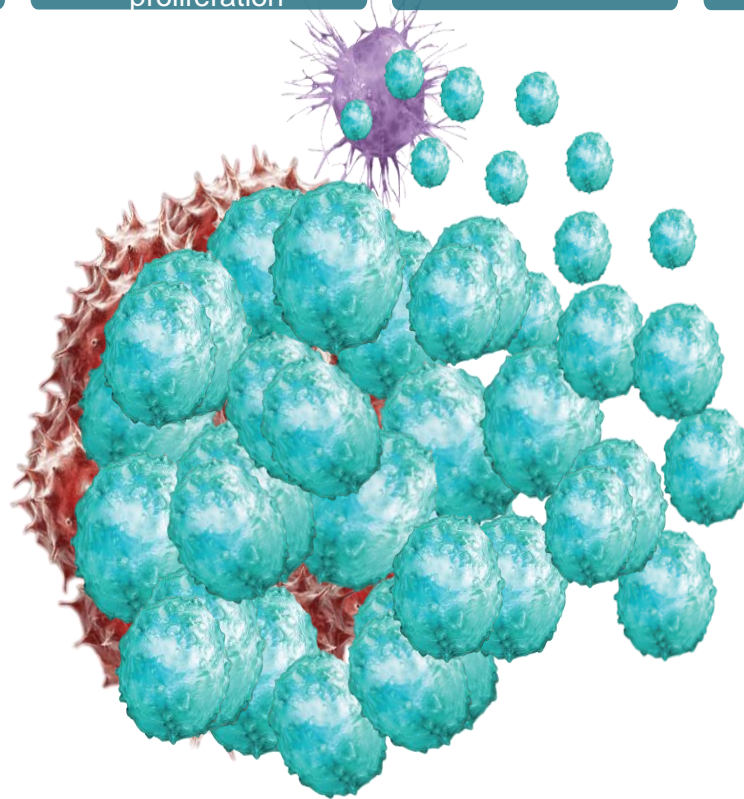
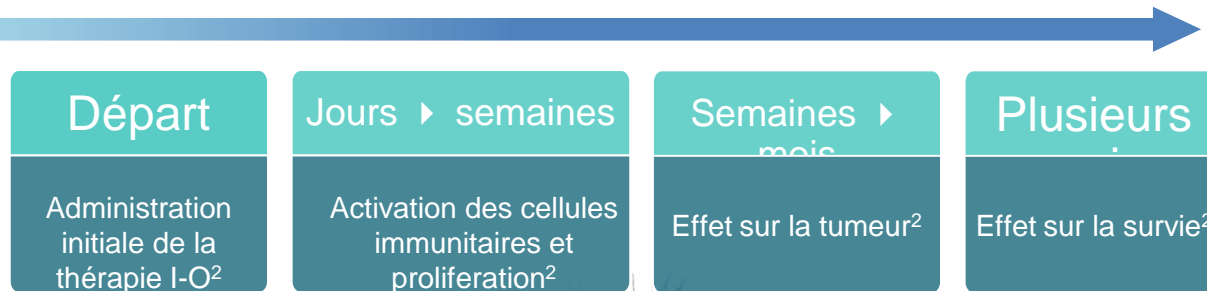
- Pneumopathies inflammatoires
- Toux, dyspnée, fièvre
- Scanner
- Corticostéroïdes si besoin

Autres

- Occulaires
 - Uvéite ,Conjonctivite
- Neurologiques
 - Myopathies, Guillian-Barre...
- Généraux
 - Fatigue, Anorexie, Toux, Anémie, Céphalées

La réponse

La réponse à l'immunothérapie est un processus en plusieurs étapes qui impacte la cinétique de réponse.



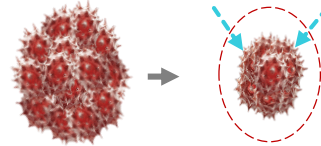
I-O, immuno-oncology.

1.Hoos A, Britten CM. *OncolImmunology*. 2012;1:334-339.

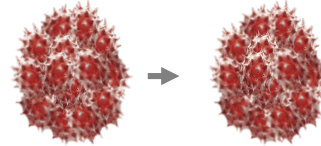
2.Hoos A et al. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1388-1397.

Schéma de réponse possible

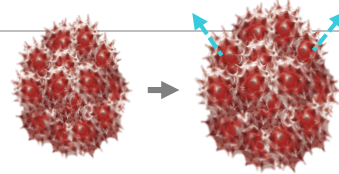
Réponse
immédiate³



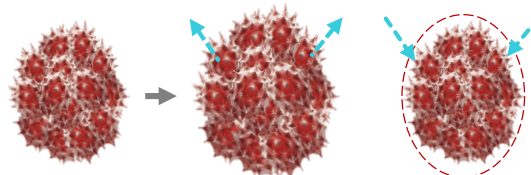
Absence de régression
de la tumeur mais
ralentissement de sa
progression³



Progression précoce mais
cliniquement non significative³



Régression de la tumeur après
progression radiologique
précoce, apparition de nouvelles
lésions par imagerie, qui peut
être causée par une infiltration
de la tumeur par des cellules T^{3,4}



I-O, immuno-oncology.

1. Hoos A et al. *Oncol Immunol.* 2012;1:334-339. 2. Aarntzen EHJG et al. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70:2237-2257.
3. Wolchok JD et al. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7412-7420. 4. Ribas A et al. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7116-7118.

Ce qui ne change pas

- Administration en IV en hopital de jour sous surveillance
- Effets secondaires potentiellement mortels
- Traitement toxique
- Prudence !!!!!

Conclusions

- Traitement très efficace et prometteur
- Indication:
 - Le mélanome malin métastatique
 - Cancer du poumon métastatique
 - Cancer du rein métastatique
 - Et et et ...

Conclusions

- Association anti-PD1 et anti-CTLA-4 avec résultats prometteurs mais toxicité majorée
- Essentiel de connaître les effets secondaires et de réagir rapidement
- Problème de santé publique: le PRIX