

ACTUALITÉS EN IMMUNOTHÉRAPIE: 1^{ÈRE} LIGNE DANS LE CBNPC

Dr Asmaa BOUTERFAS

Centre Hospitalier d'Angoulême

Liens d'intérêt

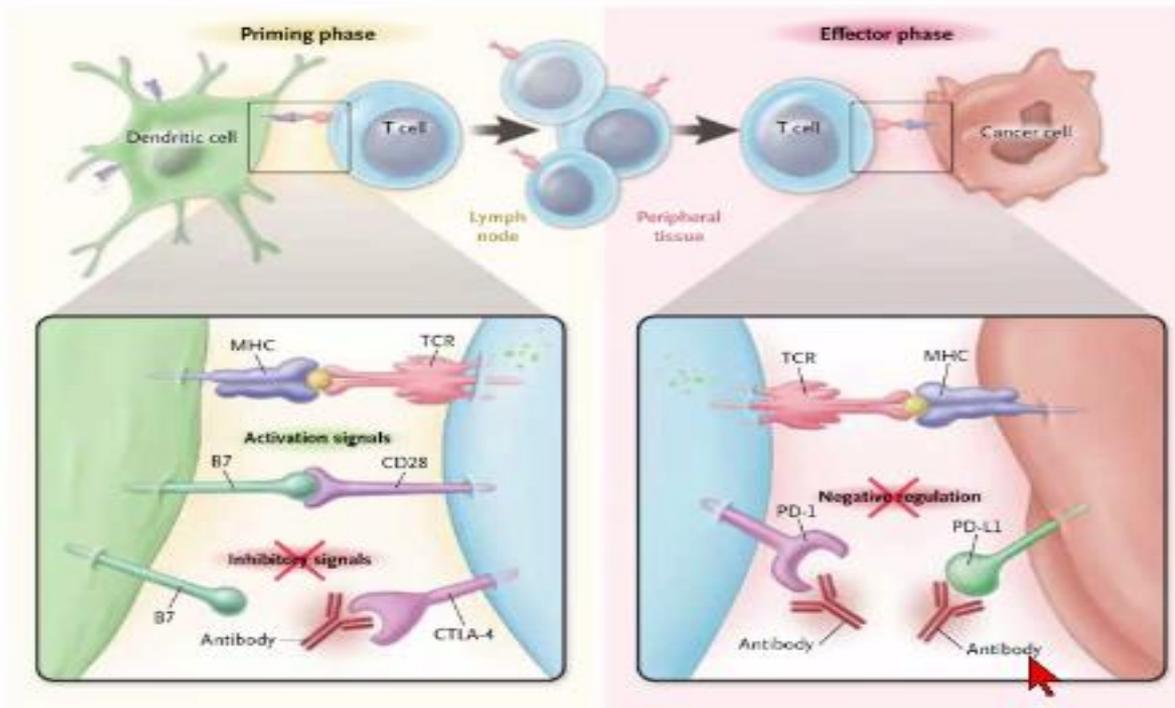
Aucun

Cancer et immunité

- Les cellules cancéreuses sont immunogènes
- Les tumeurs savent se rendre moins immunogènes à 2 niveaux:
 - Phase priming: le CTLA-4 empêche la présentation de l'antigène et donc l'activation des lymphocytes contre les cellules tumorales
 - Phase effectrice: le lymphocyte T présente l'antigène pour détruire la cellule tumorale, ceci est inhibé par le système PD-1/PD-L1

Immunothérapie: rationnel

- Rôle de l'immunothérapie → bloquer les bloqueurs au niveau de CTLA-4 (ipilimumab), de PD-1 (nivolumab), de PD-L1 (pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab)



L'immunothérapie en 1ère ligne du CBNPC

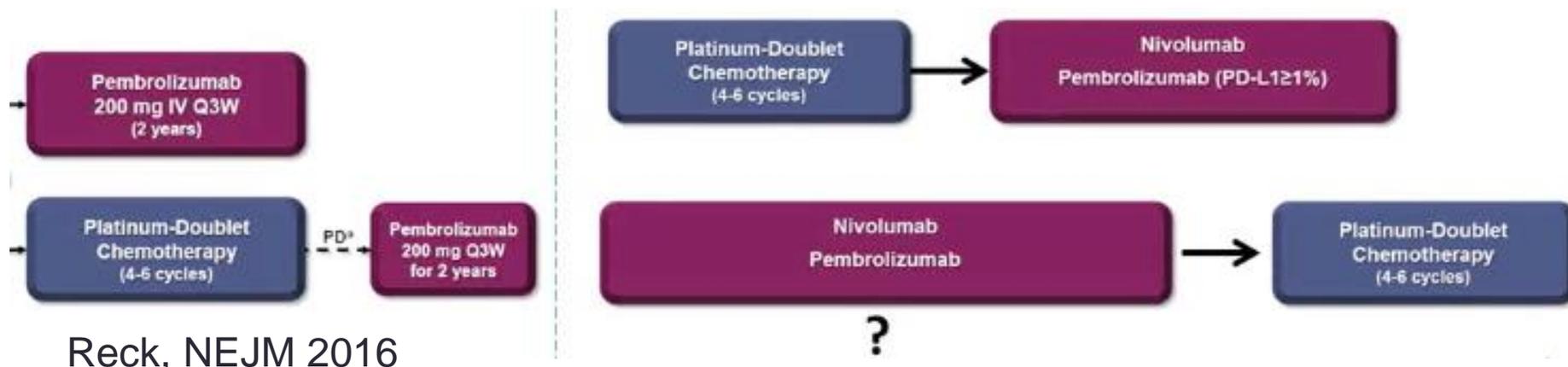
- Révolution thérapeutique depuis le pemetrexed pour les ADNK, les anti VEGF (bevacizumab), les stratégies de maintenance...
- Aujourd'hui AMM en première ligne: pembrolizumab
 - CBNPC stade IV (métastatique)
 - Tumeurs exprimant > 50 % de PDL 1 (méthode Dako 22C3) car essai de phase 1: les 25 % de patients avec une forte expression du PDL 1 (> 50 %) présentaient le meilleur taux de réponse
 - sans mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK

Keynote 024: population et critères de jugement

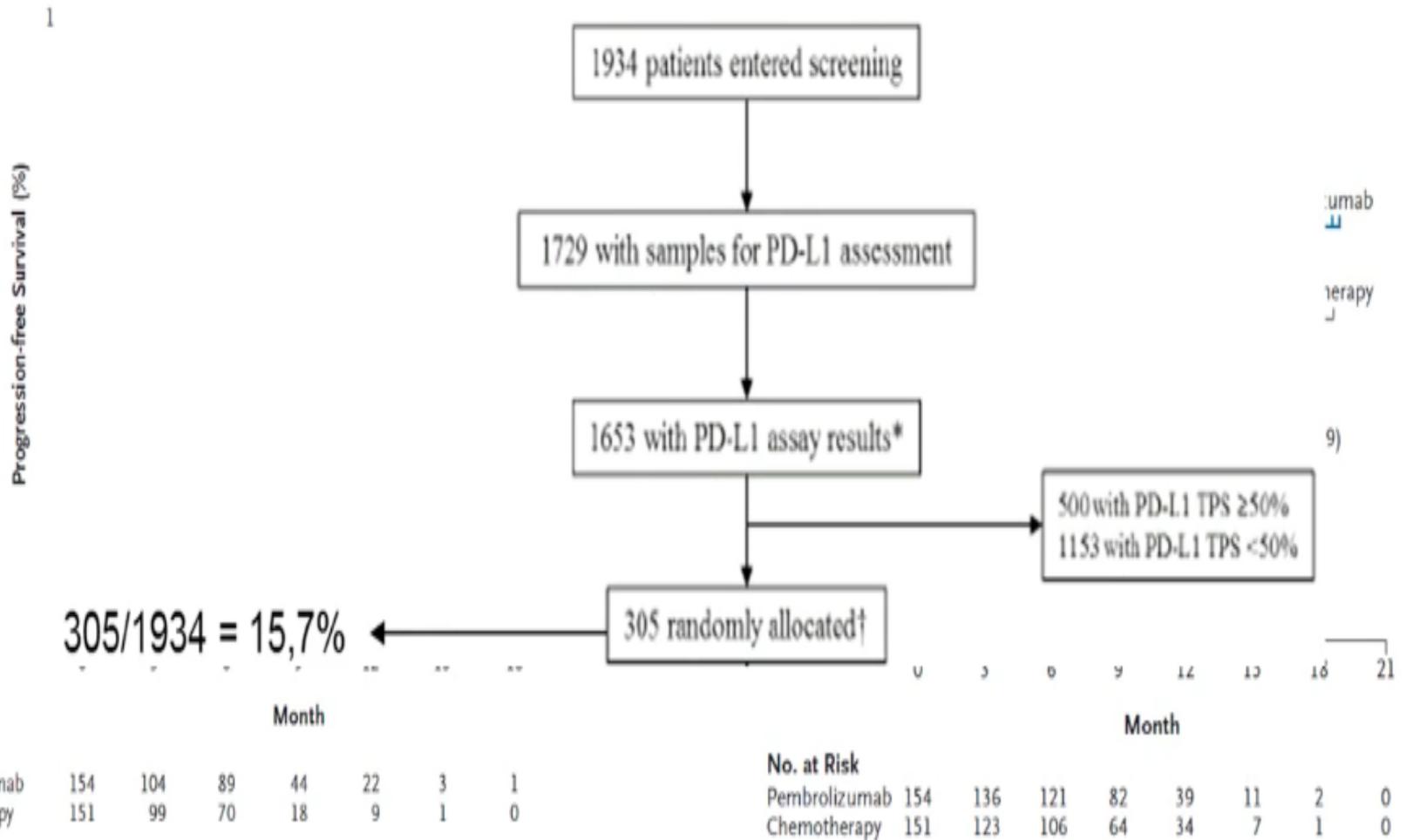
- Population
 - CBNPC exprimant > 50 % PD-L1
 - Naïfs de tout traitement
 - ECOG 1 ou 2
 - Sans mutation activatrice de l'EGFR ou réarrangement de ALK
 - Métastases cérébrales stables
 - Exclusion des patients atteints de maladies auto immunes nécessitant un traitement général
- Critères de jugement
 - Principal: SSP
 - Secondaires: SG, taux de réponse objectif, tolérance

Keynote 024: schéma d'étude

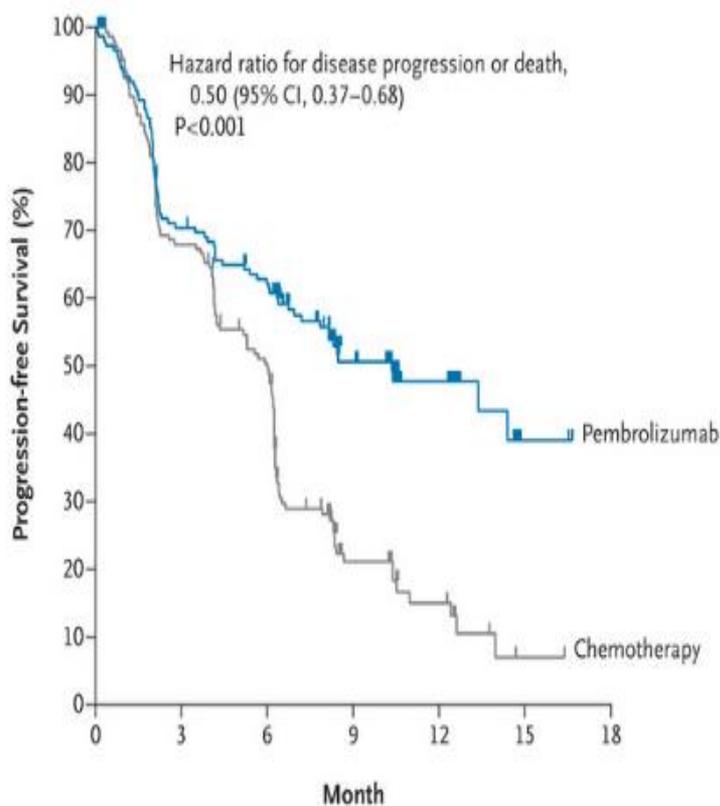
- Randomisation en 1:1, 2 bras
 - Pembrolizumab 200 mg (2 ans)
 - Chimiothérapie: doublet comprenant un sel de platine
 - Cross over possible en cas de progression → Pembrolizumab 200 mg
- Objectif: prouver que l'immunothérapie est efficace dès la première ligne



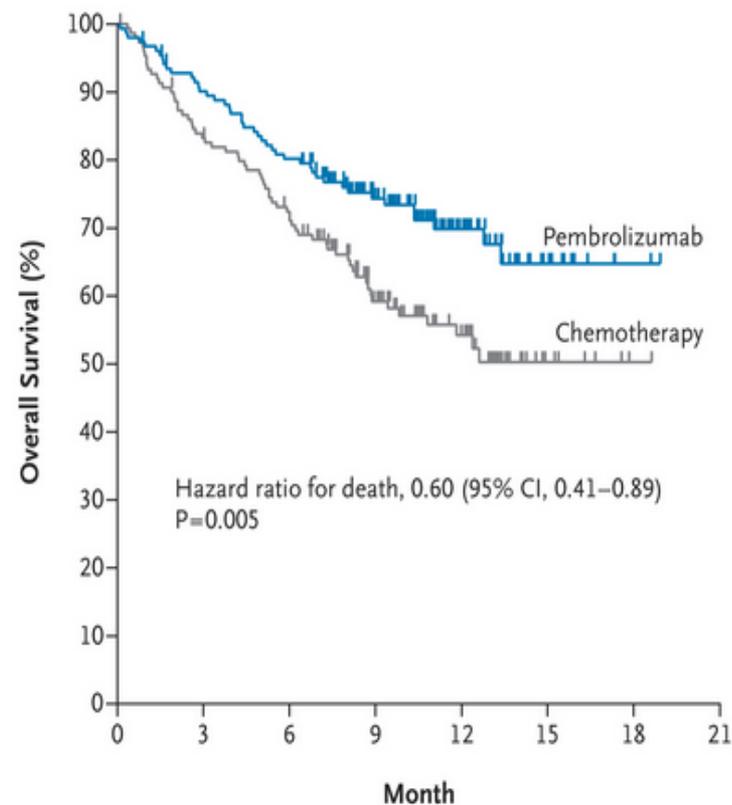
Keynote 024: population



Keynote 024: résultats SSP et SG

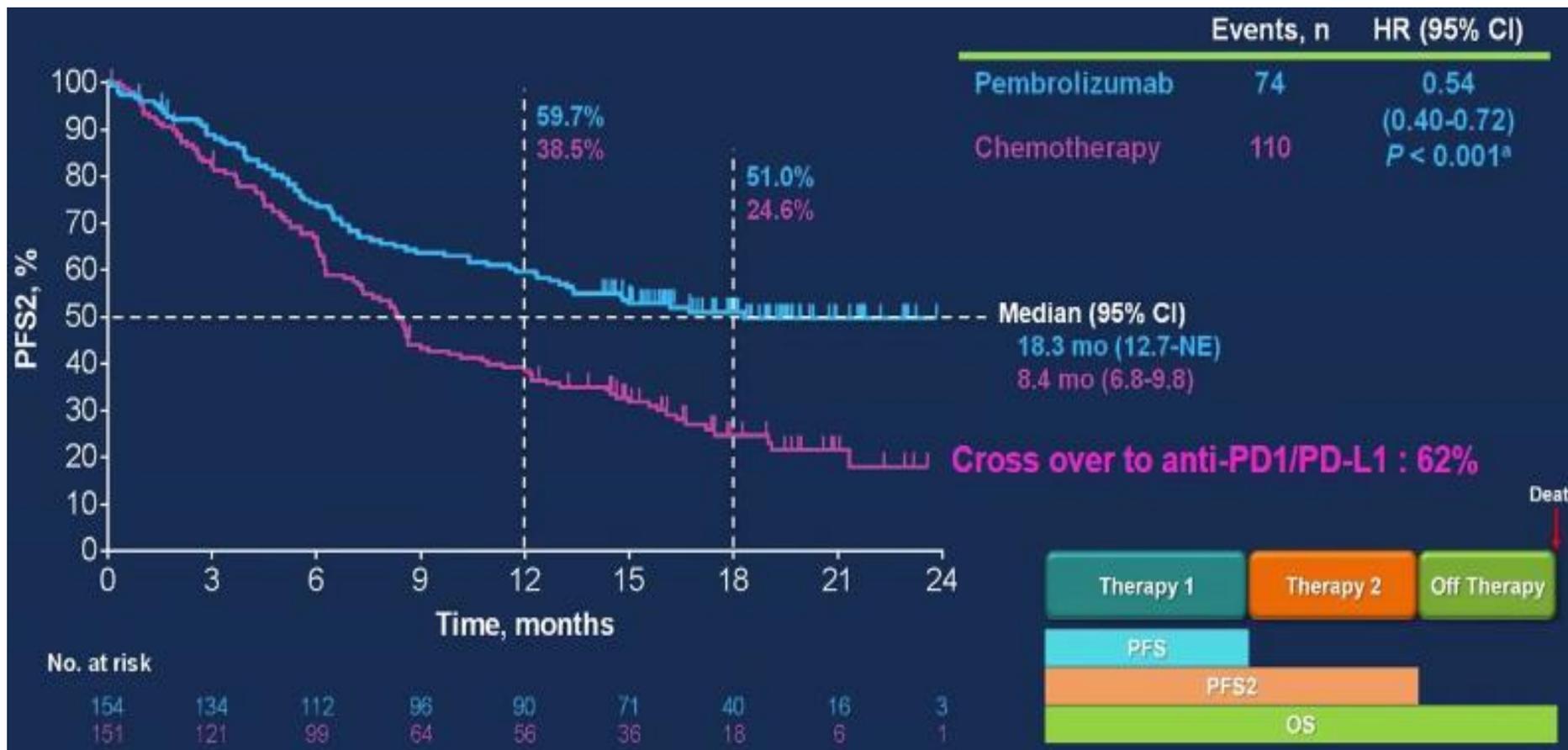


No. at Risk							
Pembrolizumab	154	104	89	44	22	3	1
Chemotherapy	151	99	70	18	9	1	0

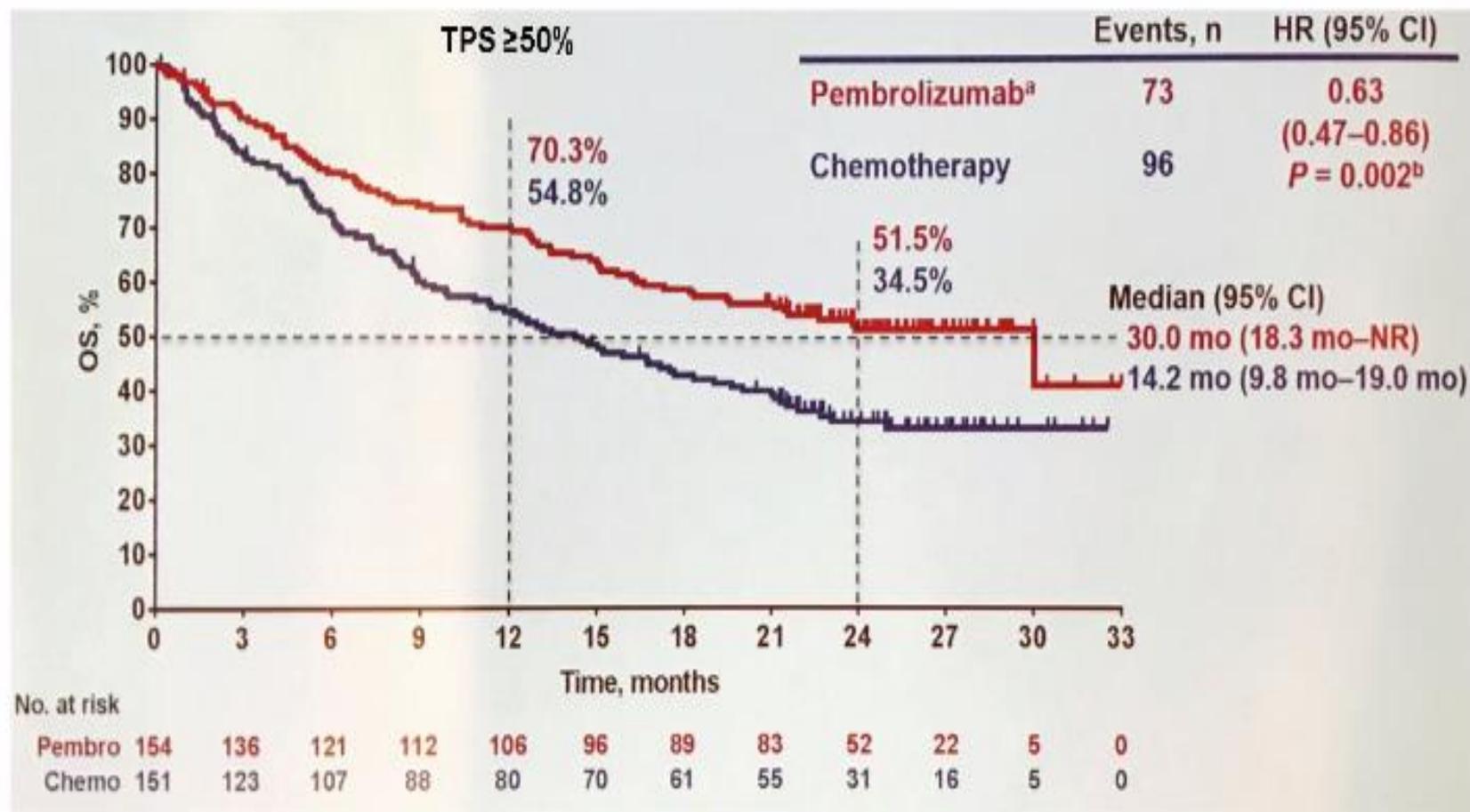


No. at Risk								
Pembrolizumab	154	136	121	82	39	11	2	0
Chemotherapy	151	123	106	64	34	7	1	0

Keynote 024: données de la PFS2



Keynote 024: données actualisées SG

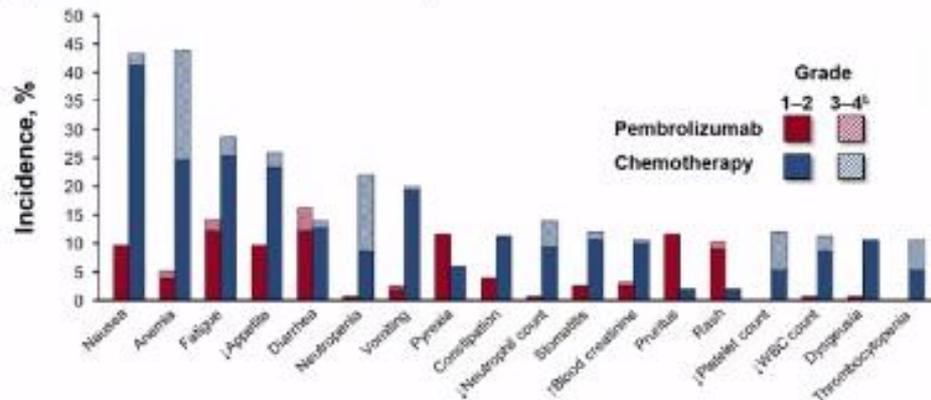


OS update Median FU 25.2 months

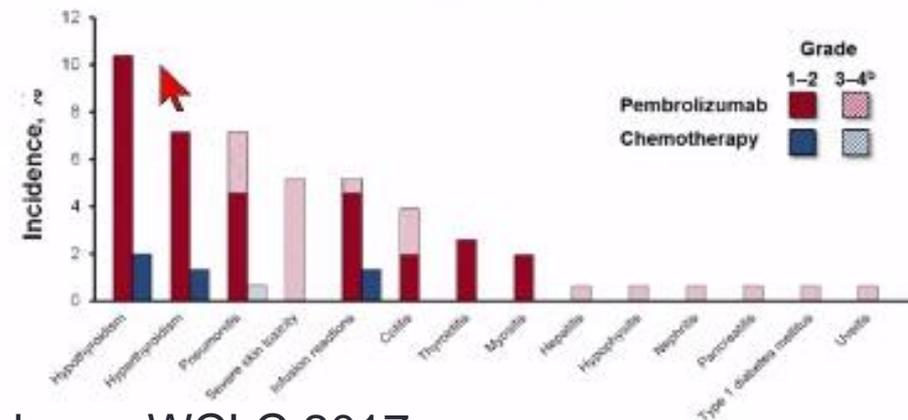
Keynote 024: toxicité

- Levée frein sur l'immunité → risque de développer une auto immunité
- Dysthyroïdie > manifestations cutanées > colite > pulmonaire
- Surtout lors des premiers mois, résolution des évènements dans 80% des cas
- Selon le grade de toxicité, plusieurs stratégies:
 - Surveillance
 - Corticothérapie
 - Arrêt du traitement

Treatment-Related Adverse Events^a
(≥10% in Either Treatment Arm)

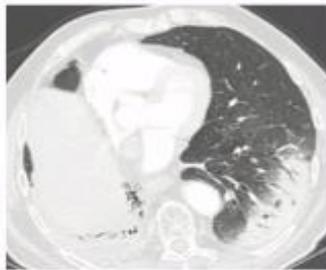


Immune-Mediated Adverse Events^a

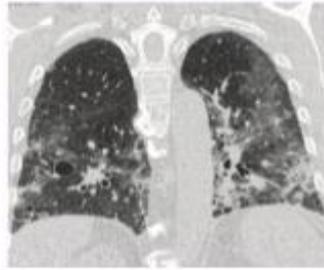


Keynote 024: toxicité pulmonaire

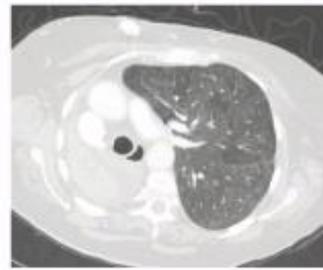
- Cas particulier de la toxicité pulmonaire
- Peut prendre toutes les formes



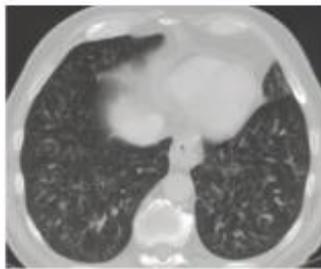
Pneumopathie organisée (PO). (23.4%)



Pneumopathie interstitielle non spécifique (7.8%)



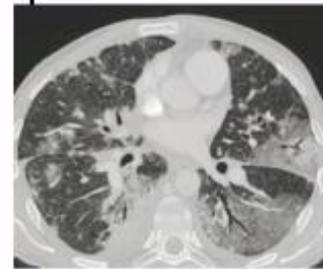
Pneumopathie hypersensibilité.(15.6%)



Bronchiolite. (6.3%)



Crazy paving



Inclassable (35,9%)

Courtesy Julien Mazieres
(Immunotox)

- Peut se manifester de manière retardée

L'avenir de l'immunothérapie dans le CBNPC, c'est aussi:

- En première ligne dans les stade IV:
 - Les combinaisons
 - Anti CTLA 4 et anti PDL-1/ PD-1: amplifier la réponse immunitaire en levant le frein: NEPTUNE, MYSTIC, BMS 227
 - Avec la chimiothérapie pour les NE: synergie avec l'immunothérapie car l'effet cytotoxique rend immunogène et inhibe l'activité de certains T régulateurs
 - Keynote 021: bénéfique sur le taux de réponse, la SSP et la SG, Checkmate 012
 - En attente des résultats de Keynote 027, Checkmate 227, ImPower 150, JAVELIN lung 100, ...
- En traitement adjuvant dans les CBNPC stades III : ATU de cohorte pour le durvalumab, disponible depuis le 28 mars 2018
- En 2ème ligne: ...

MERCI DE VOTRE
ATTENTION

asmaa.bouterfas@ch-angoulême.fr