

# Immunothérapie anticancéreuse

## Applications actuelles : exemple du mélanome

Bernard Guillot  
CHU Montpellier



# Mélanome

- Incidence :
  - 7,6/100 000 chez l'homme
  - 8,8/100 000 chez la femme
- Taux de survie globale à 5 ans : 85%
- En 2012 : 11 176 nouveaux cas et 1672 décès par mélanome
- 4 stades en fonction de l'extension
  - Stade I et II purement cutané (fonction de l'épaisseur)
  - Stade III ganglionnaire
  - Stade IV, métastatique

# Vers une nouvelle classification

- **Classification anatomo clinique classique**
  - Mélanome superficiel extensif
  - Mélanome nodulaire
  - Mélanome acral
  - Mélanome de Dubreuilh
  - Mélanome des muqueuses
  - Mélanome oculaire

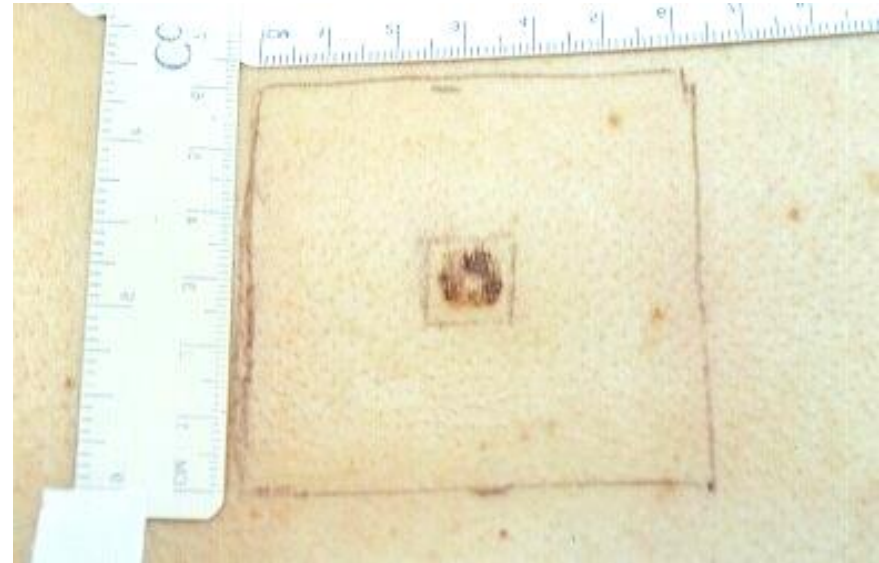


# Classification moléculaire

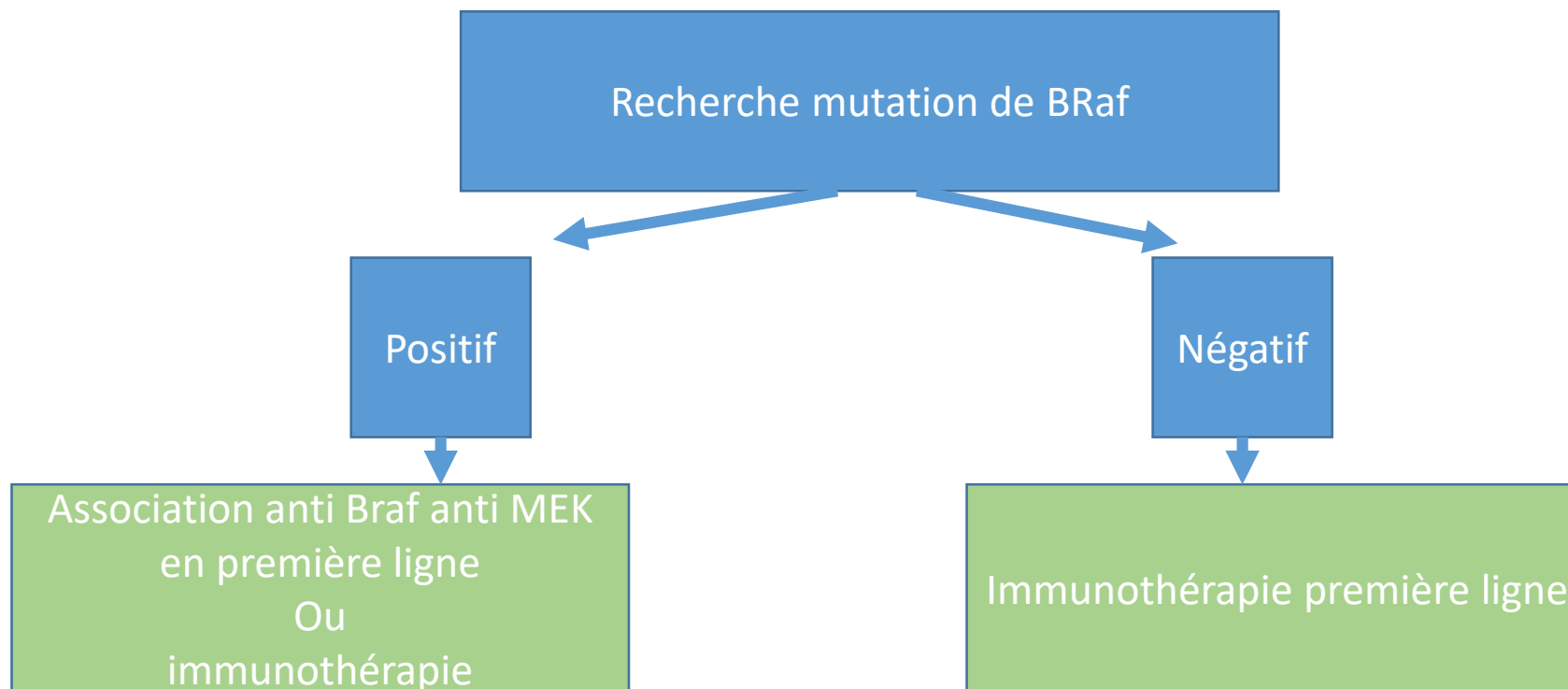
Classification anatomoclinique				
	SSM et MN <i>Exposition intermittente au soleil</i>	>	≈ 50% BRAF	< 5% cKIT
	Mélanome de Dubreuilh <i>Exposition chronique au soleil</i>	>	≈ 10% BRAF	15% cKIT
	Mélanome acral <i>Non directement lié aux expositions solaires</i>	>	≈ 15% BRAF	15% cKIT
	Mélanome des muqueuses <i>Non directement lié aux expositions solaires</i>	>	≈ 5% BRAF	20% cKIT
	Mélanome uvéal <i>Non directement lié aux expositions solaires</i>	>	0% BRAF	25% GNAQ 55% GNA 11

# Rationnel pour une immunothérapie dans le mélanome

- **Tumeur fortement antigénique**
  - Régression tumorale partielle
  - Augmentation de fréquence chez l'immunodéprimé
  - Survie plus longue en cas d'association à un vitiligo (Ac anti mélanocytaires)
  - Expression d'antigènes tumoraux
- **Provoquant une réponse anticorps faible mais**
- **Une réponse T cytotoxique HLA dépendante**
- **Intérêt démontré de certaines cytokines en clinique**
  - Interféron alpha augmente la survie sans récurrence en traitement adjuvant
  - Place de l'interleukine 2 en thérapeutique
  - Les enseignements de l'immunothérapie passive spécifique : les LAK et les TILs



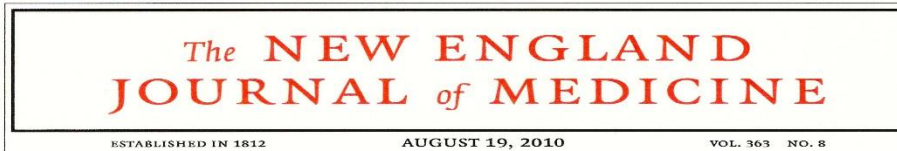
# Arbre décisionnel



# Immunothérapie

- **Molécules capables de restaurer une réponse anti tumorale normale en ciblant les check-point immunitaires**
  - **Anti CTLA4 : ipilimumab**
  - **Anti PD-1 : nivolumab, pembrolizumab**
  - **Anti PDL-1 : avelumab, atezolizumab...**

# Anti CTLA 4 : ipilimumab

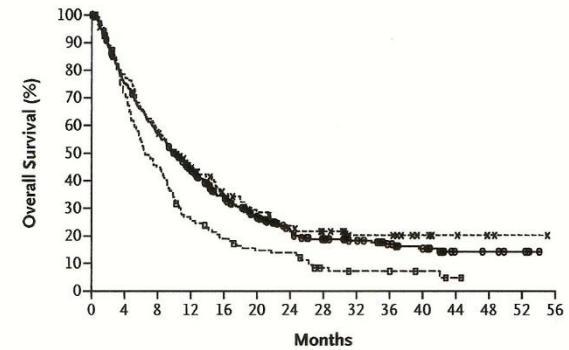


## Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma

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.

676 malades	Ipilimumab + gp100	gp100
Taux de réponse	20%	11%
Survie globale	10.0 mois	6.4 mois

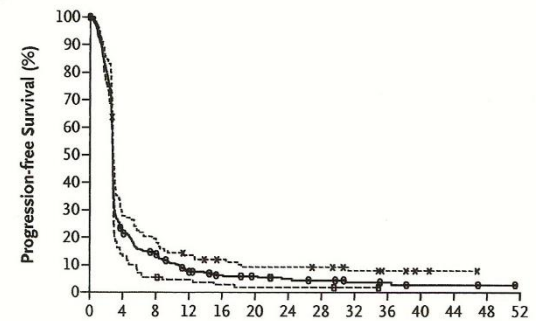
A Overall Survival



No. at Risk

Ipi plus gp100	403	297	223	163	115	81	54	42	33	24	17	7	6	4	0
Ipi	137	106	79	56	38	30	24	18	13	13	8	5	2	1	0
gp100	136	93	58	32	23	17	16	7	5	5	3	1	0	0	0

B Progression-free Survival





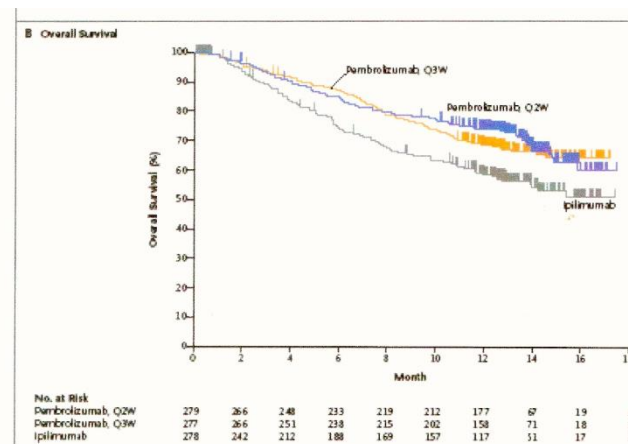
# Pembrolizumab

ORIGINAL ARTICLE

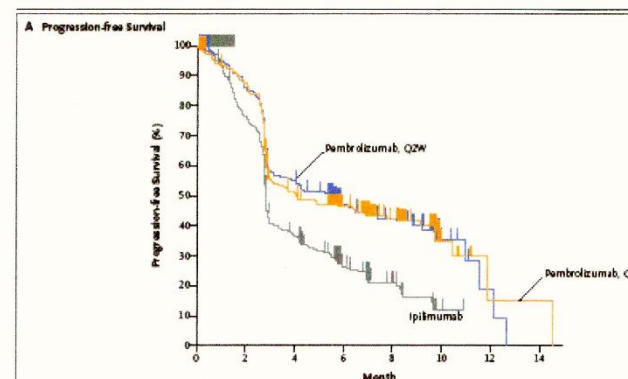
## Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Jacob Schachter, M.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Ana Arance, M.D., Ph.D., Jean Jacques Grob, M.D., Ph.D., Laurent Mortier, M.D., Ph.D., Adil Daud, M.D., Matteo S. Carlino, M.B., B.S., Catriona McNeil, M.D., Ph.D., Michal Lotem, M.D., James Larkin, M.D., Ph.D., Paul Lorigan, M.D., Bart Neyns, M.D., Ph.D., Christian U. Blank, M.D., Ph.D., Omid Hamid, M.D., Christine Mateus, M.D., Ronnie Shapira-Frommer, M.D., Michele Kosh, R.N., B.S.N.,

834 malades	pembrolizuma b	ipilimumab
Taux de réponse	32,9%	11,9%
SSP à 6 mois	74,1%	58,2%
Survie globale à 12 mois	32,9%	11,9%



PEMBROLIZUMAB VS. IPIIMUMAB IN ADVANCED MELANOMA

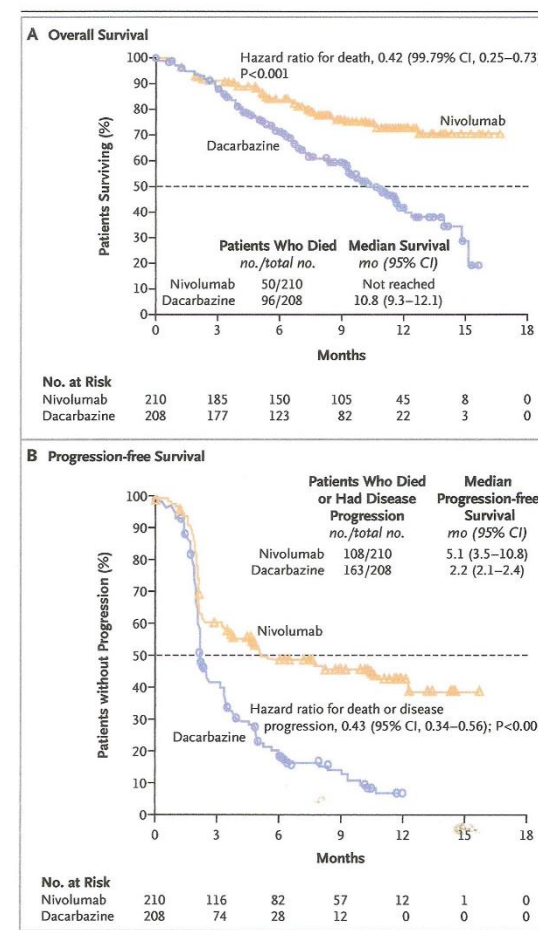


# Nivolumab

## 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-Warzocha, 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 Mihalciou, 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.

418 malades	nivolumab	dacarbazine
Taux de réponse	40%	13,9%
SSP	5,1 mois	2,2 mois
Survie globale à 1 an	72,9%	42,1%



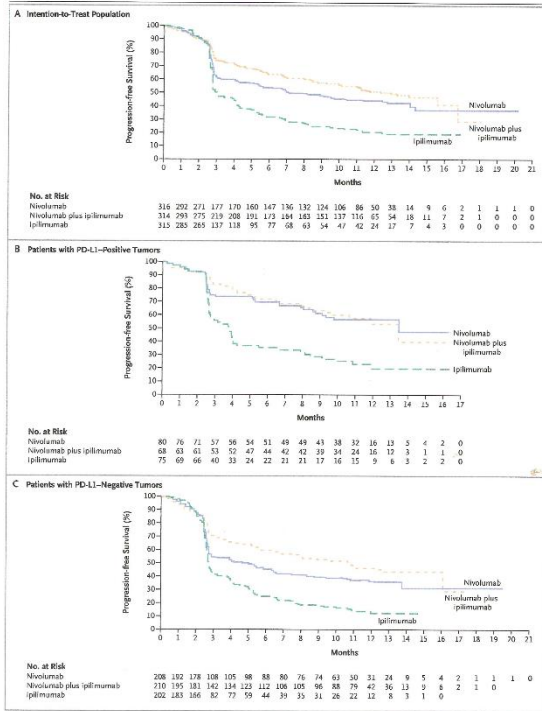
# Association Nivolumab et ipilimumab

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma

J. Larkin, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, J.J. Grob, C.L. Cowey, C.D. Lao, D. Schadendorf, R. Dummer, M. Smylie, P. Rutkowski, P.F. Ferrucci, A. Hill, J. Wagstaff, M.S. Carlino, J.B. Haanen, M. Maio, I. Marquez-Rodas, G.A. McArthur, P.A. Ascierto, G.V. Long, M.K. Callahan, M.A. Postow,



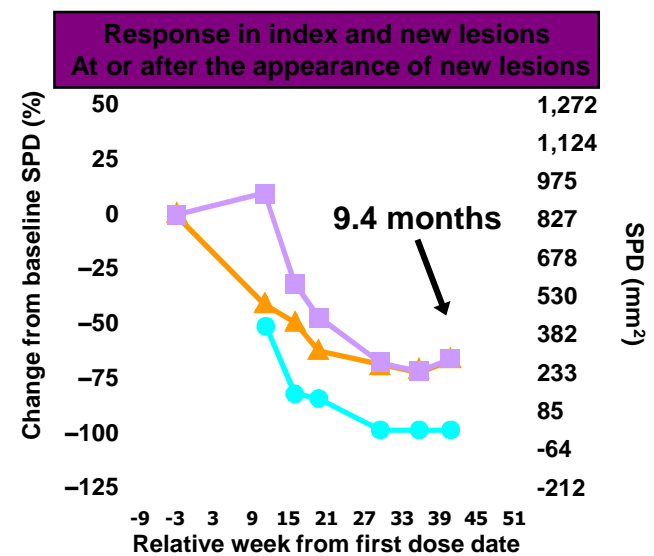
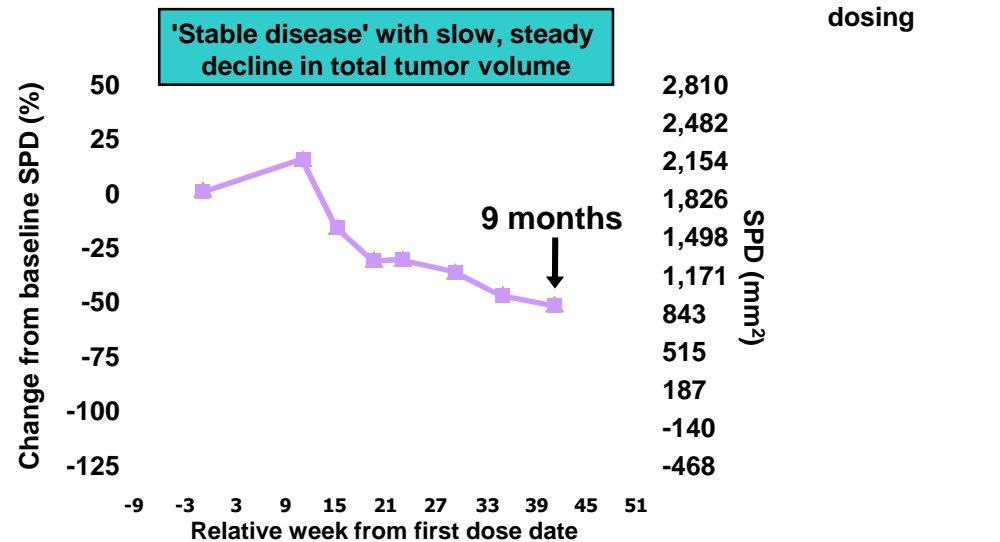
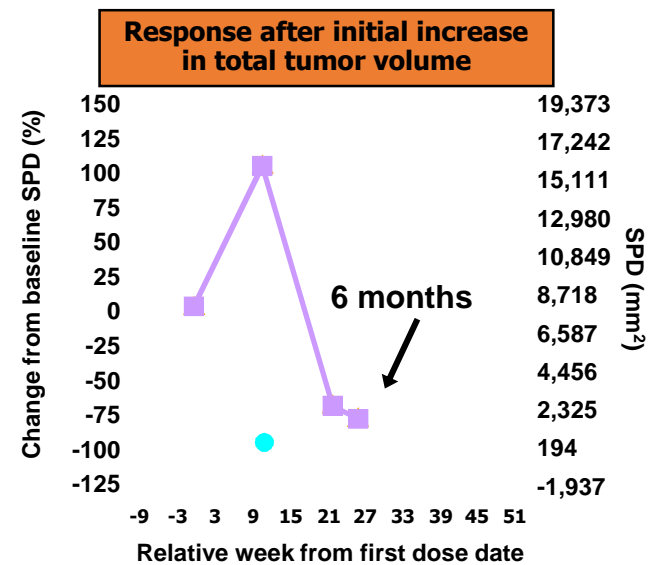
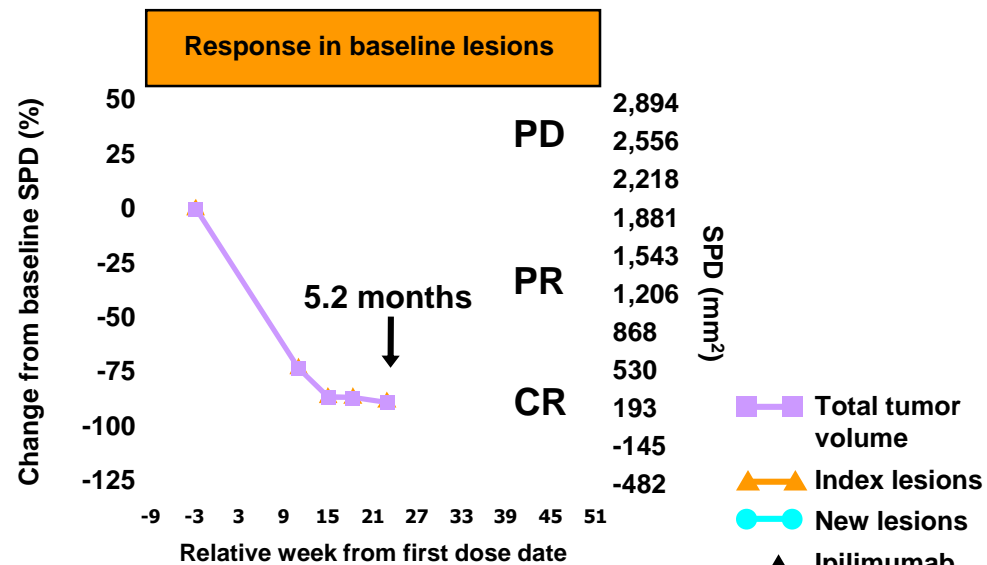
834 malades	Nivo + Ipi	Ipili	Nivo
SSP	11,5 mois	2,9 mois	6,9 mois
Toxicité grade 3 et 4	55,0%	27,3%	16,3%

Rôle du statut PDL-1 encore incertain

# Nouveaux modèles de réponse

- **Réponses conventionnelles**
  - **Par rapport à la baseline**
  - **Maladie stable avec lente diminution des cibles**
- **Nouveaux aspects:**
  - **Pseudo progression :**
    - **Réponse après une augmentation initiale des cibles**
    - **Réponse après apparition de nouvelles cibles**
  - **Hyperprogression**
    - **Surmortalité initiale dans plusieurs essais de phase III**

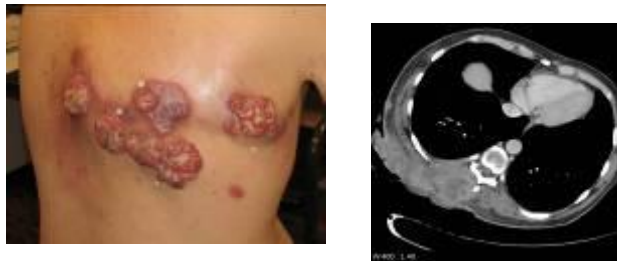
# Exemples de réponses



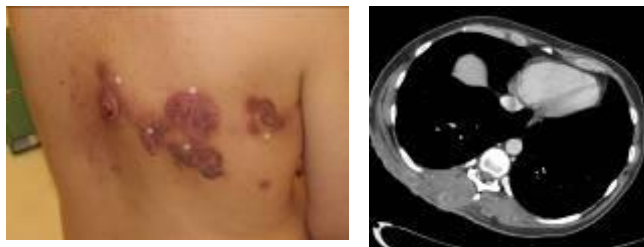
# Evolution de la réponse : exemple clinique



Screening

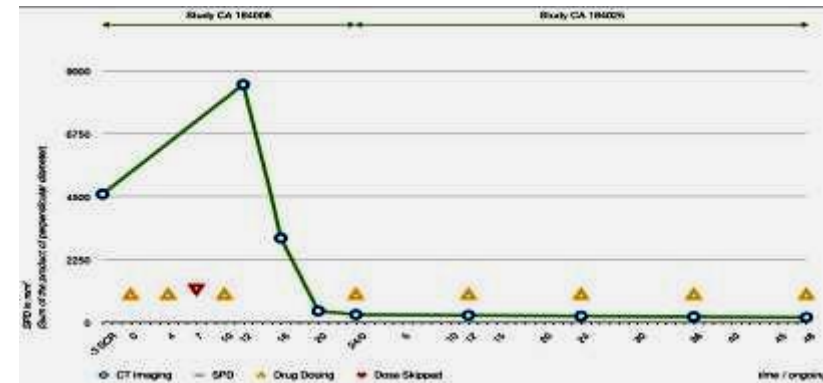
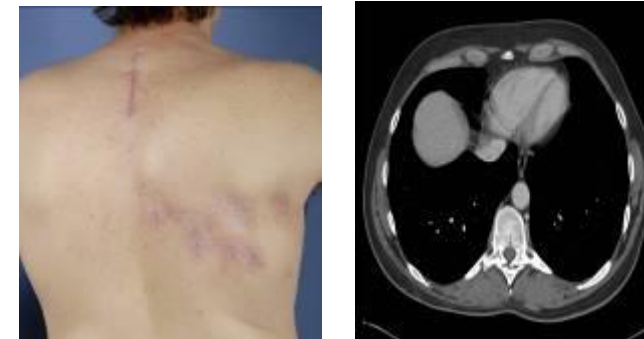


Week 12  
Initial increase in  
total tumour burden  
(mWHO PD)



Week 16  
Responding

Week 96  
Durable & ongoing response  
without signs of IRAEs



Courtesy of K. Harmankaya, Vienna

# Immunothérapie adjuvante

- **Démonstration d'une augmentation de la survie sans récurrence avec**
  - Ipilimumab versus placebo (Eggermont et al NEJM 2016)
  - Nivolumab versus ipilimumab (Weber et al NEJM 2017)
  - Pembrolizumab versus placebo (Eggermont et al NEJM 2018)
- **Démonstration d'une augmentation de la survie globale avec**
  - Ipilimumab mais au prix d'une toxicité grade 3/4 difficilement acceptable en adjuvant
  - Non encore démontrée avec les anti PD-1

# Immunothérapies : effets secondaires

- **Effets secondaires liés à l'immunité +++**
  - **Cutanés** : prurit, vitiligo, alopecies, rash
  - **Digestifs** : diarrhée, colite inflammatoire
  - **Endocriniens** : hypophysites, thyroïdites, diabète
  - **Hépatiques** : hépatites auto immunes
  - **Pulmonaires** : pneumopathies d'hypersensibilité

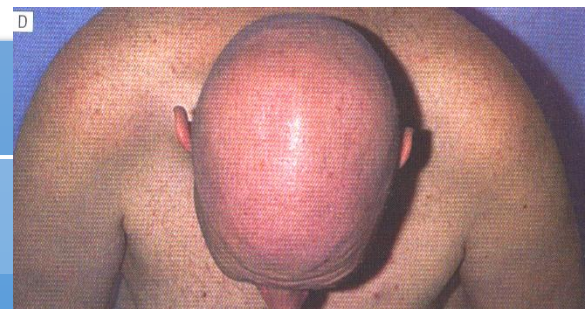




# Immunothérapies : effets secondaires

- Effets secondaires grades 3/4

	Ipilimumab	Anti PD-1
dermato	2,5%	2%
digestifs	6%	2%
endocriniens	1,5%	1%
hépatiques	1%	5%
pulmonaires	0%	1%

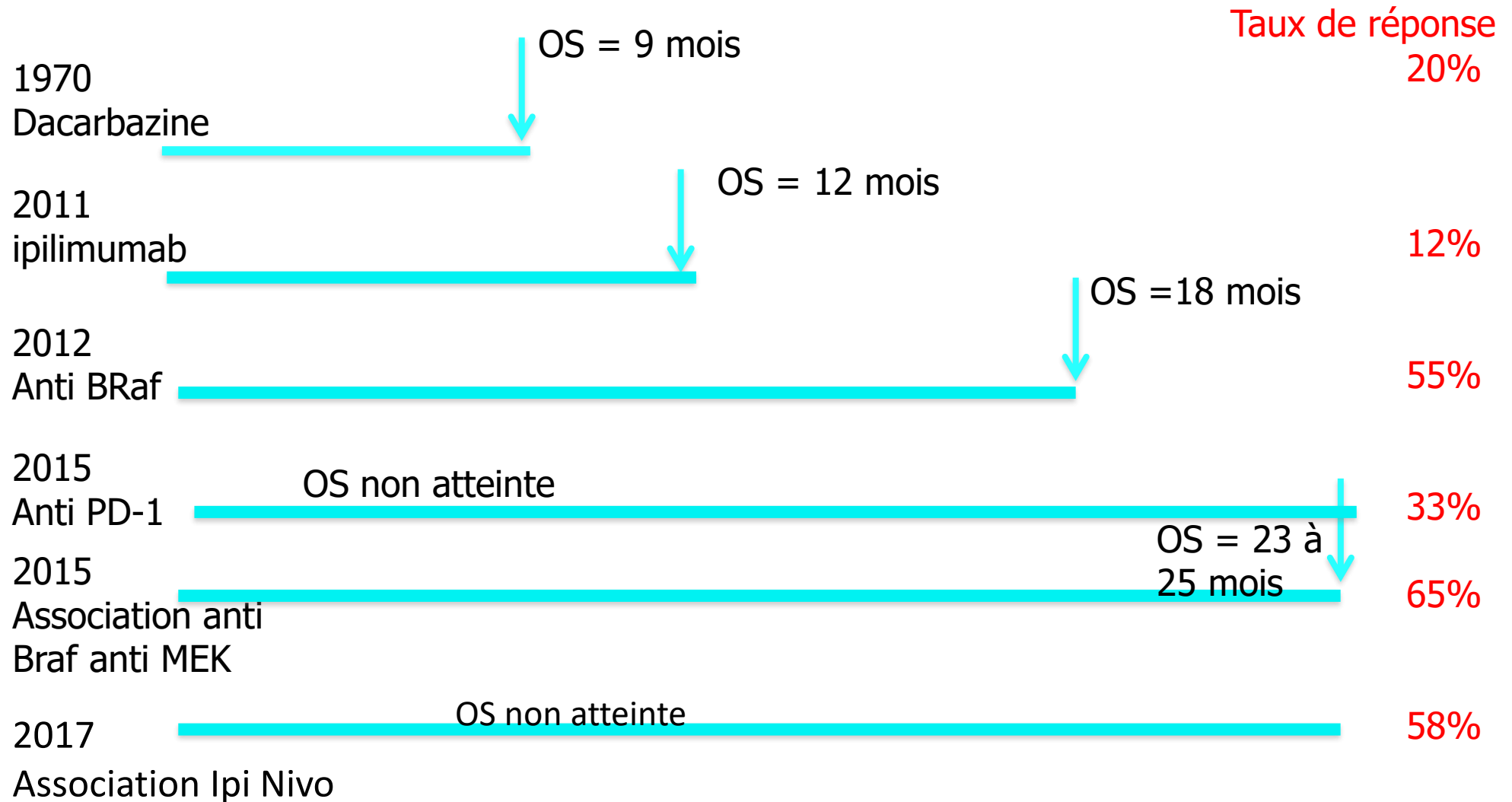


Réactivité croisée ?

# Immunothérapies : effets secondaires

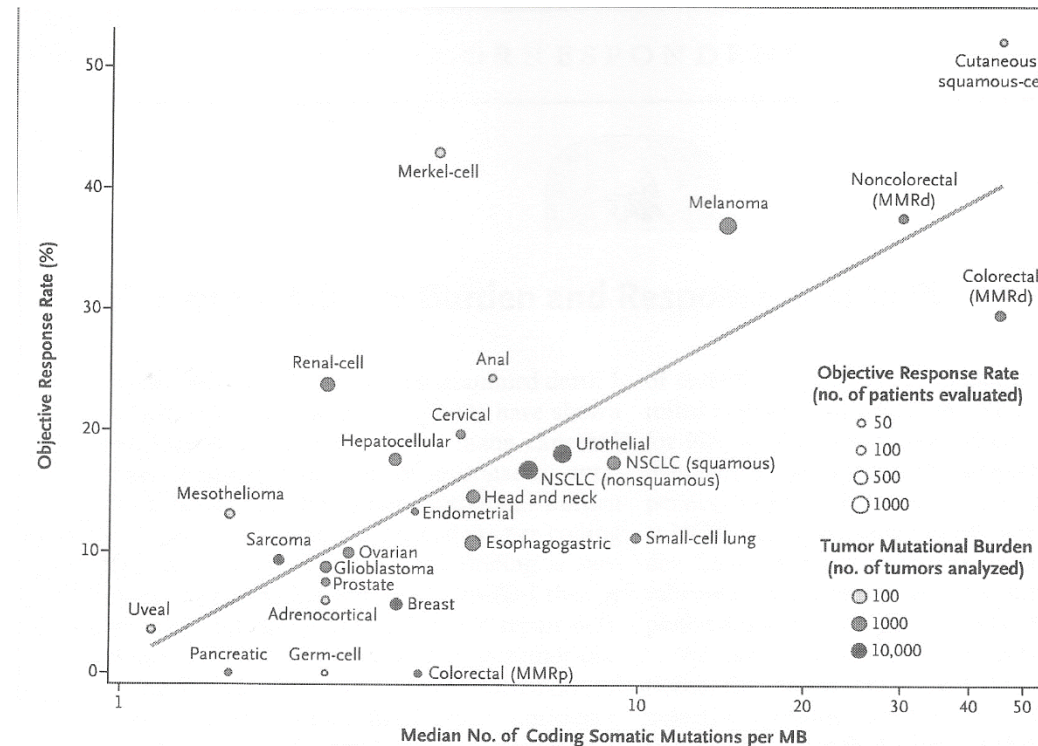
- **Surveillance stricte des malades pour dépister signes débutant de réactions immunes**
- **Traitement par corticothérapie générale voire anti TNF pour les colites**

# Modification du pronostic du mélanome stade IV



# Questions posées 1

- Existe-t-il des facteurs prédictifs de réponse ?
  - Réponse aux inhibiteurs de check point et microbiote intestinal
  - Charge mutationnelle
  - Expression de PD-L1 ??



# Questions posées 2

- **Peut-on traiter par inhibiteurs de checkpoint immunitaires des malades porteurs de maladies auto immunes ?**
  - **Plusieurs études rassurantes**
    - **Aggravation n'est pas systématique (de 30 à 75%)**
    - **Risque d'aggravation à prévenir**
    - **En cas d'aggravation, discuter du rapport bénéfice/risque de l'arrêt du traitement en fonction des alternatives possibles**

# Questions posées 3

- **La corticothérapie ou les immunosuppresseurs inhibent-ils l'activité des inhibiteurs de checkpoints immunitaires ?**
  - **Pas de réponse formelle actuelle**
  - **Dose minimale recommandée : <20mg/j**
  - **Mais pas de contre indication à poursuivre le traitement si nécessité d'une corticothérapie générale forte**
  - **Pas de rôle délétère de l'infliximab prescrit pour colite sévère sur l'évolution du mélanome (expérience française)**

# Questions posées 4

- **Peut-on changer d'immunothérapie après toxicité d'une première molécule ?**
  - **Pas de rationnel pour changer un anti PD1 pour un autre**
  - **Passage anti CTLA-4 vers anti PD-1 ou réciproquement :**
    - **Risque augmenté de faire une toxicité immune**
    - **Organe cible peut être différent selon la molécule utilisée**

Pollack et al Ann Oncol 2018; expérience française (étude APRIPi)

# Questions posées 5

- **Une toxicité auto immune est elle prédictive d'une meilleure réponse clinique ?**
  - **Suggéré pour l'interféron (Gogas H et al NEJM 2006) !**
  - **Pas de preuve démontrée actuellement, études en cours**



# Quelles perspectives ?

- **Les associations**
  - **Thérapies ciblées et anti PD-1/PD-L1**
  - **Inhibiteurs de checkpoint et inhibiteurs d'idoleamine**
  - **Nouvelles cibles :**
    - **Anti LAG 3**
    - **Anti KIR**
  - **Les CAR T Cells**

# Chimeric antigen receptor T

