JFHOD 2018 PARIS
Thématique LA DOULEUR
Invitée : LA ROUMANIE
22/25 MARS

Immunothérapie dans les cancers digestifs

Pr Thomas APARICIO
Service de Gastroentérologie et Oncologie Digestive
Hôpital Saint Louis
thomas.aparicio@aphp.fr

Hôpitaux Universitaires SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

université PARIS DIDEROT PARIS 7

Objectifs pédagogiques

- Connaître les principes de l'immunothérapie en oncologie
- Connaître les résultats et les effets secondaires de l'immunothérapie dans les cancers digestifs
- Connaître les facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie
- Connaître les indications thérapeutiques actuelles (dans le cancer colorectal)

LIENS D'INTÉRÊT

- Conférences : Roche, Novartis, Sanofi, Pfizer, Léo pharma, Amgen, BMS
- Conseils : Pierre Fabre, Ipsen, Halio DX, BMS
- Prise en charge de congrès : Roche, Novartis, Sanofi, Ipsen, Hospira

POINTS FORTS

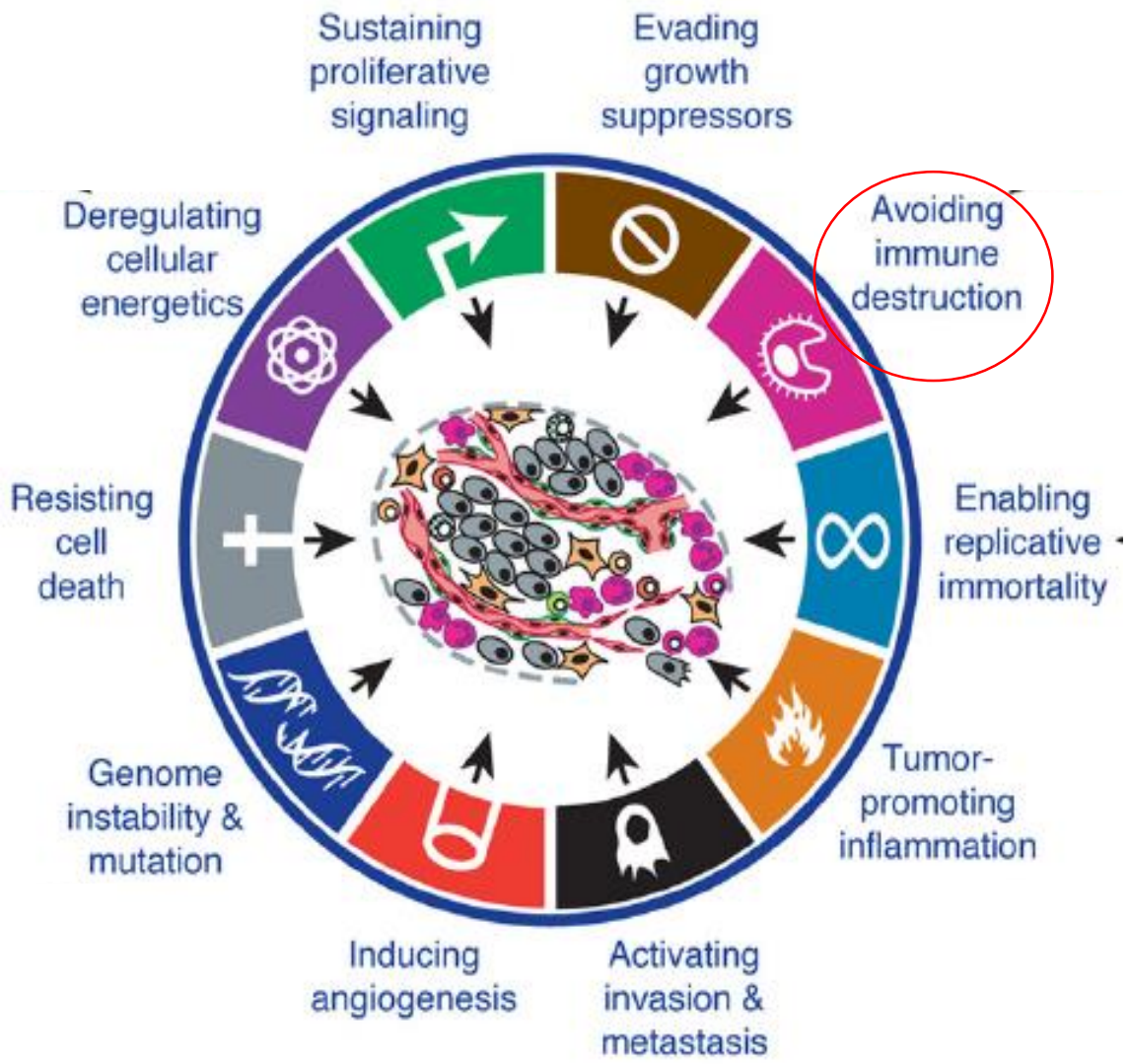
- Au cours de la progression tumorale, la tumeur développe différents mécanismes d'échappement au système immunitaire (immunotolérance).
- Une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, permet de lever l'immunotolérance dans certaines tumeurs.
- Les tumeurs digestives avec instabilité microsatellites sont associées à une charge mutationnelle élevée ce qui induit une meilleure réponse à l'immunothérapie.
- Une autorisation de mise sur le marché devrait être prochainement obtenue pour certains médicaments d'immunothérapie dans le traitement de tumeurs digestives métastatiques présentant une instabilité microsatellite.
- Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire sont généralement bien tolérés mais des toxicités sévères de type auto-immun peuvent survenir.

Explosion de la recherche en immuno-oncologie

Trial start year	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Number of new trials	1	5	2	13	20	58	190	329	469
Planned new enrollment	136	2473	582	4867	5031	11 276	39 821	46 153	52 539
Planned enrollment per new trial	*136*	*495*	*291*	*374*	*252*	*194*	*210*	*140*	*112*

Tang J et al. Ann Oncol. 2017

Caractéristiques des cancers



Hanahan et al., Cell 2011

Evolution de l'interaction entre le système immunitaire et les cellules tumorales

Phase d'élimination

↓

Phase d'équilibre

↓

Phase d'échappement

Dunn G et al., Nat Immunol 2002

Evolution de l'interaction entre le système immunitaire et les cellules tumorales

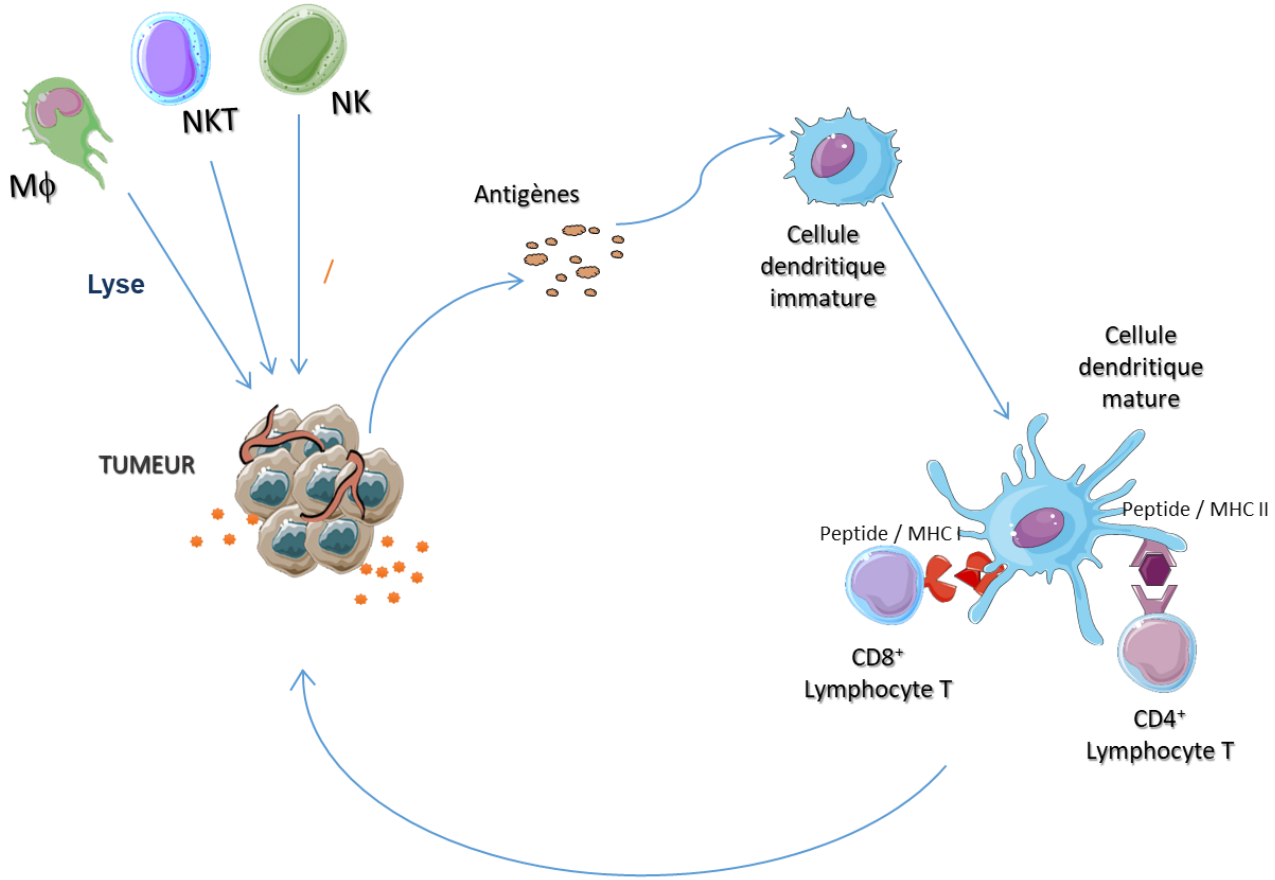
Phase d'élimination

↓

Phase d'équilibre

↓

Phase d'échappement

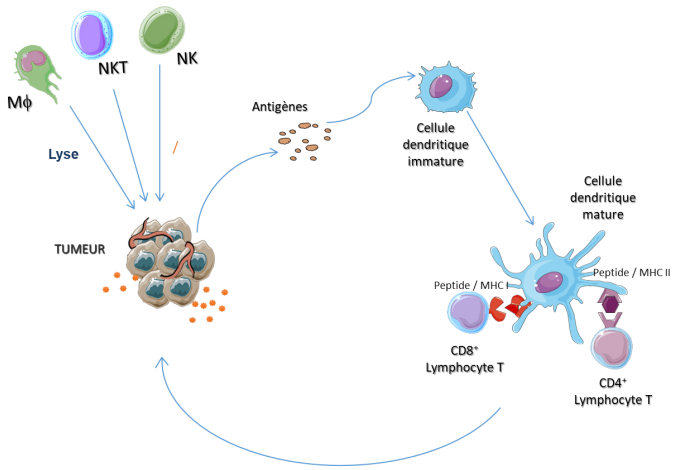


Terme M et al. Immuno-oncology 2014

Dunn G et al., Nat Immunol 2002

Evolution de l'interaction entre le système immunitaire et les cellules tumorales

Phase d'élimination

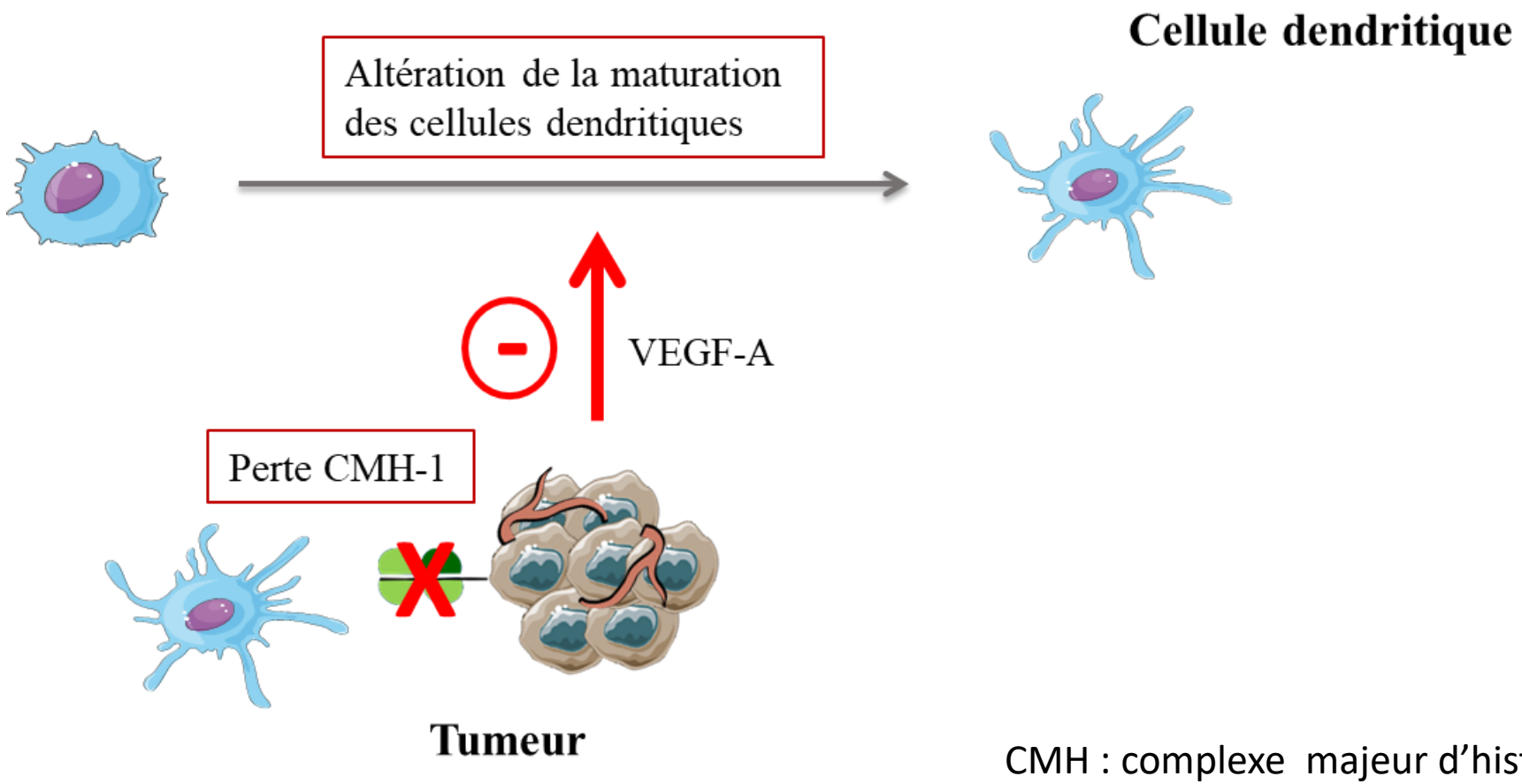


Phase d'équilibre → **Apparition de clones tumoraux moins immunogènes**

Phase d'échappement → **Sélection de variants résistants au système immunitaire**

Dunn G et al., Nat Immunol 2002

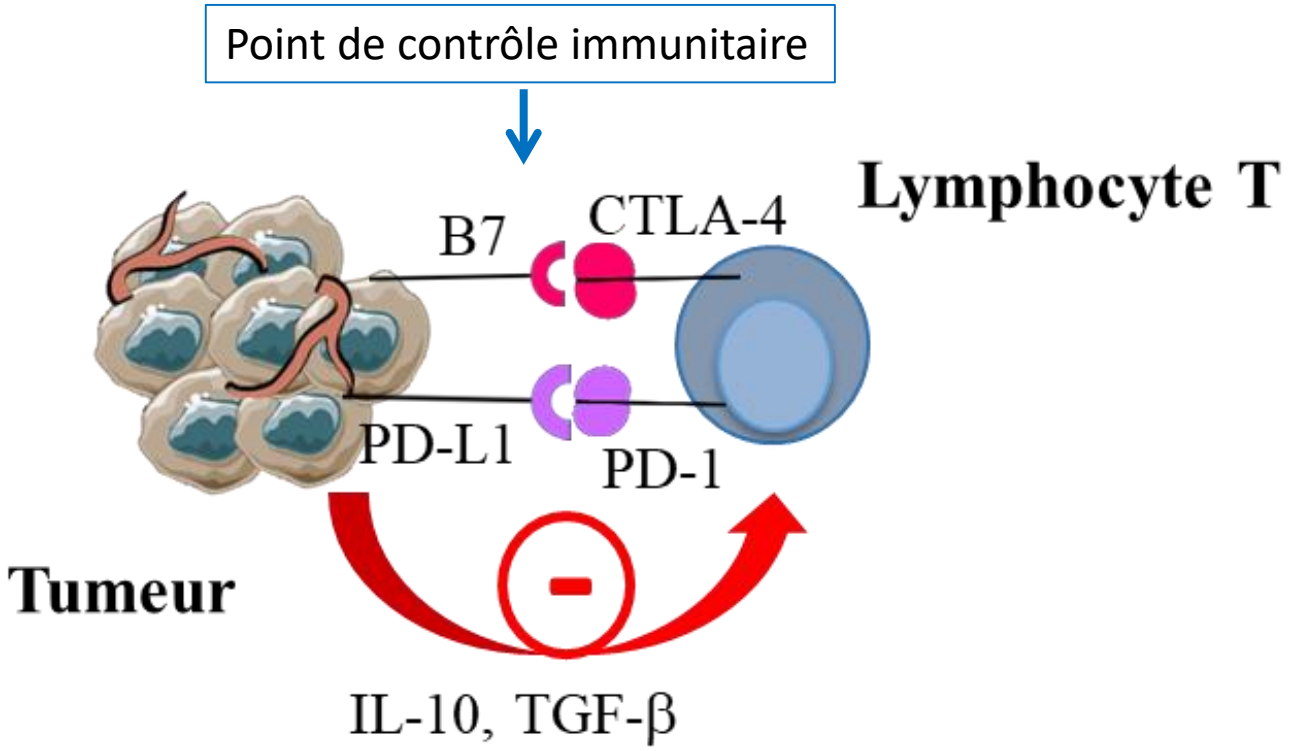
Mécanismes d'échappement tumoral à l'immuno-surveillance



CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

Perte de la reconnaissance des antigènes tumoraux

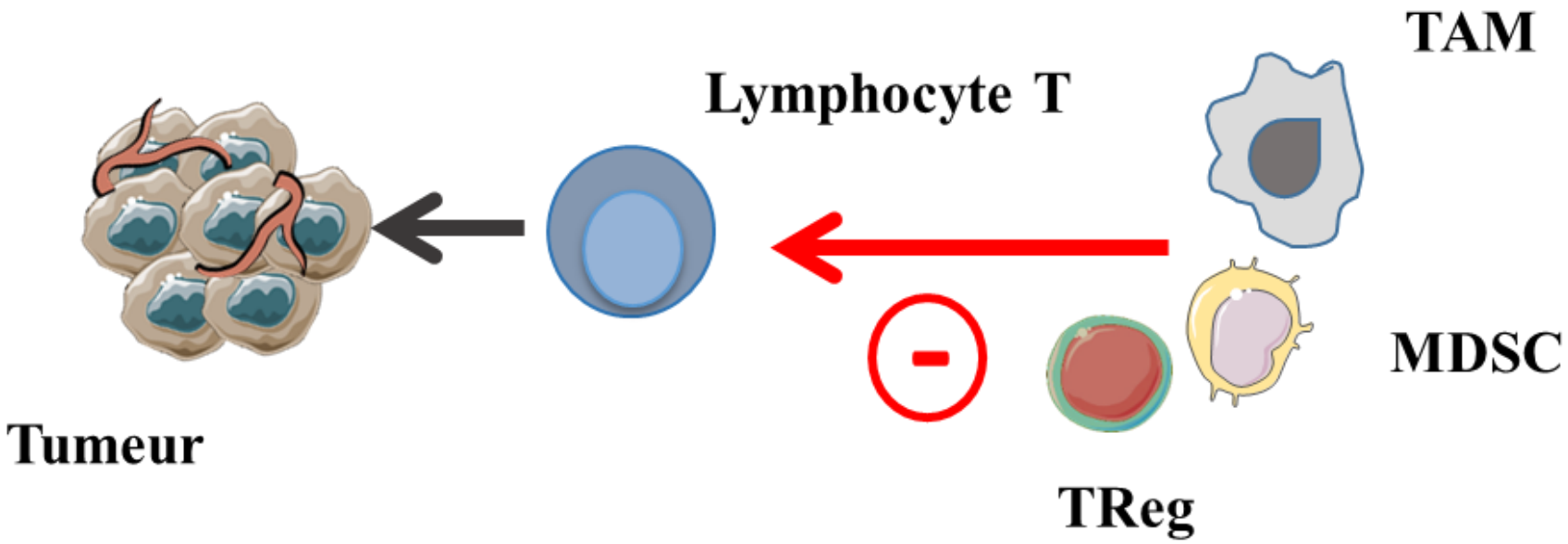
Mécanismes d'échappement tumoral à l'immuno-surveillance



Epuisement lymphocytaire

PD-1 : *programmed death 1*
PD-L1 : *programmed death 1 ligand*
CTLA-4 : *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*

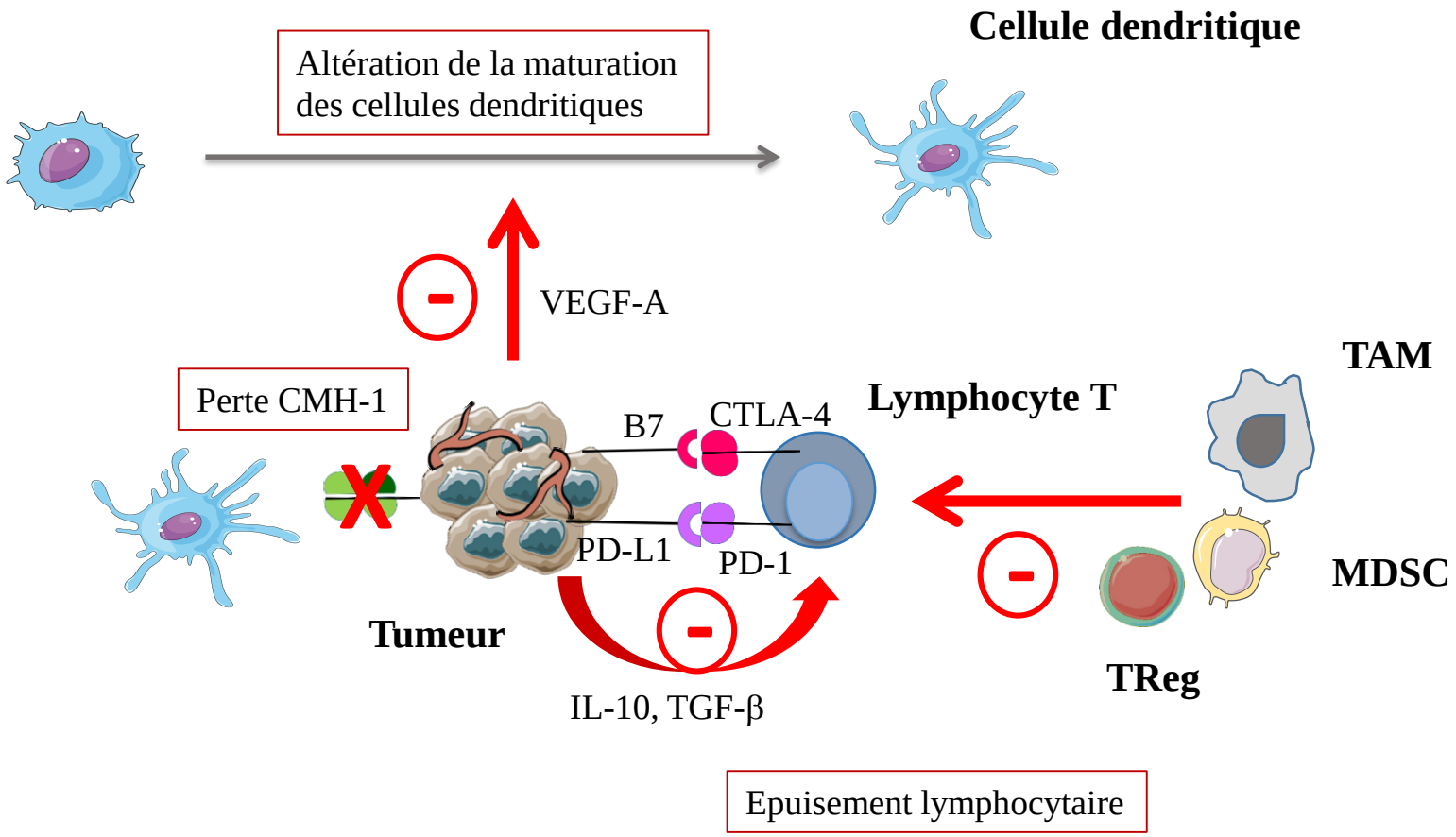
Mécanismes d'échappement tumoral à l'immuno-surveillance



TAM : tumor associated macrophage
MDSC : myeloid-derived suppressor cells
Treg : lymphocyte T régulateur

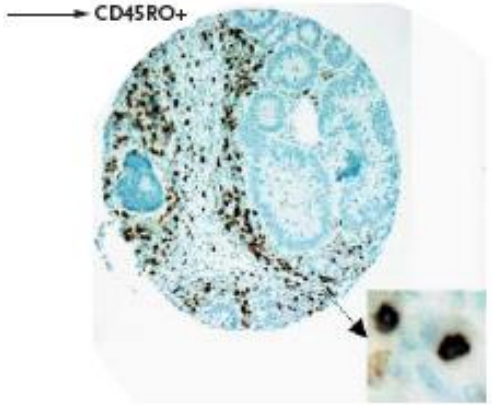
Microenvironnement immunosuppressif

Mécanismes d'échappement tumoral à l'immuno-surveillance



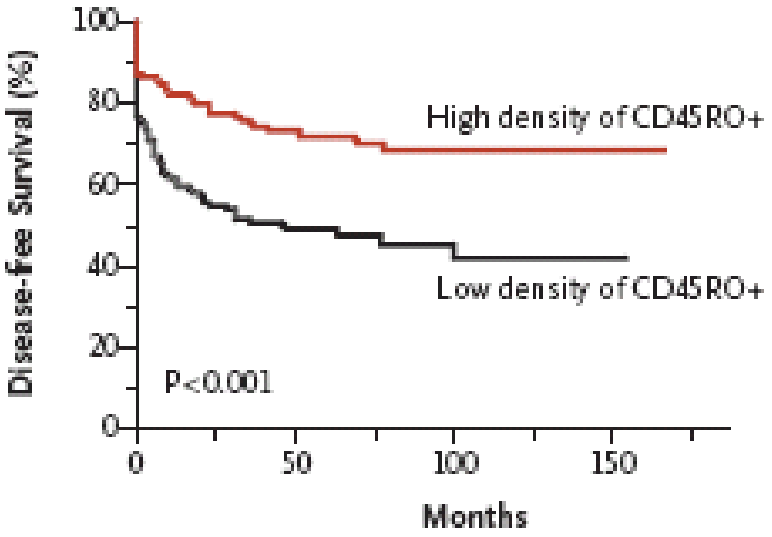
Multiples régulations

Persistance de l'immunité antitumorale

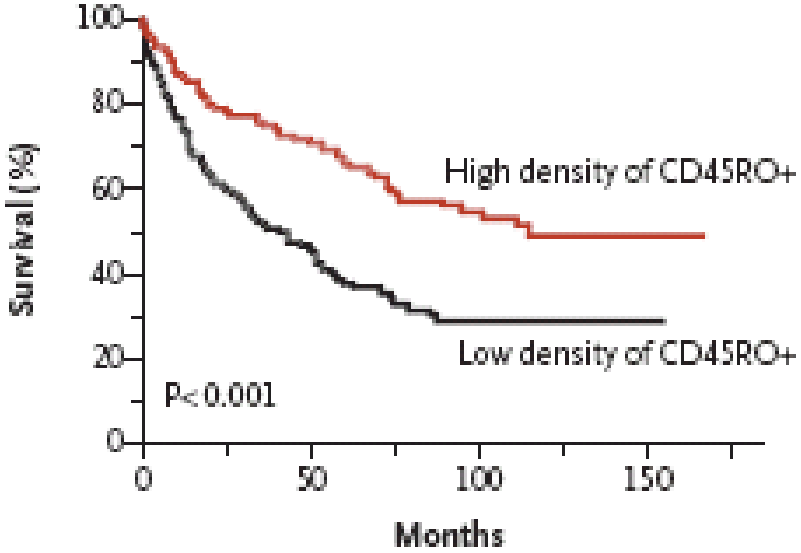


Cancer colorectal

415 tumeurs tout stade

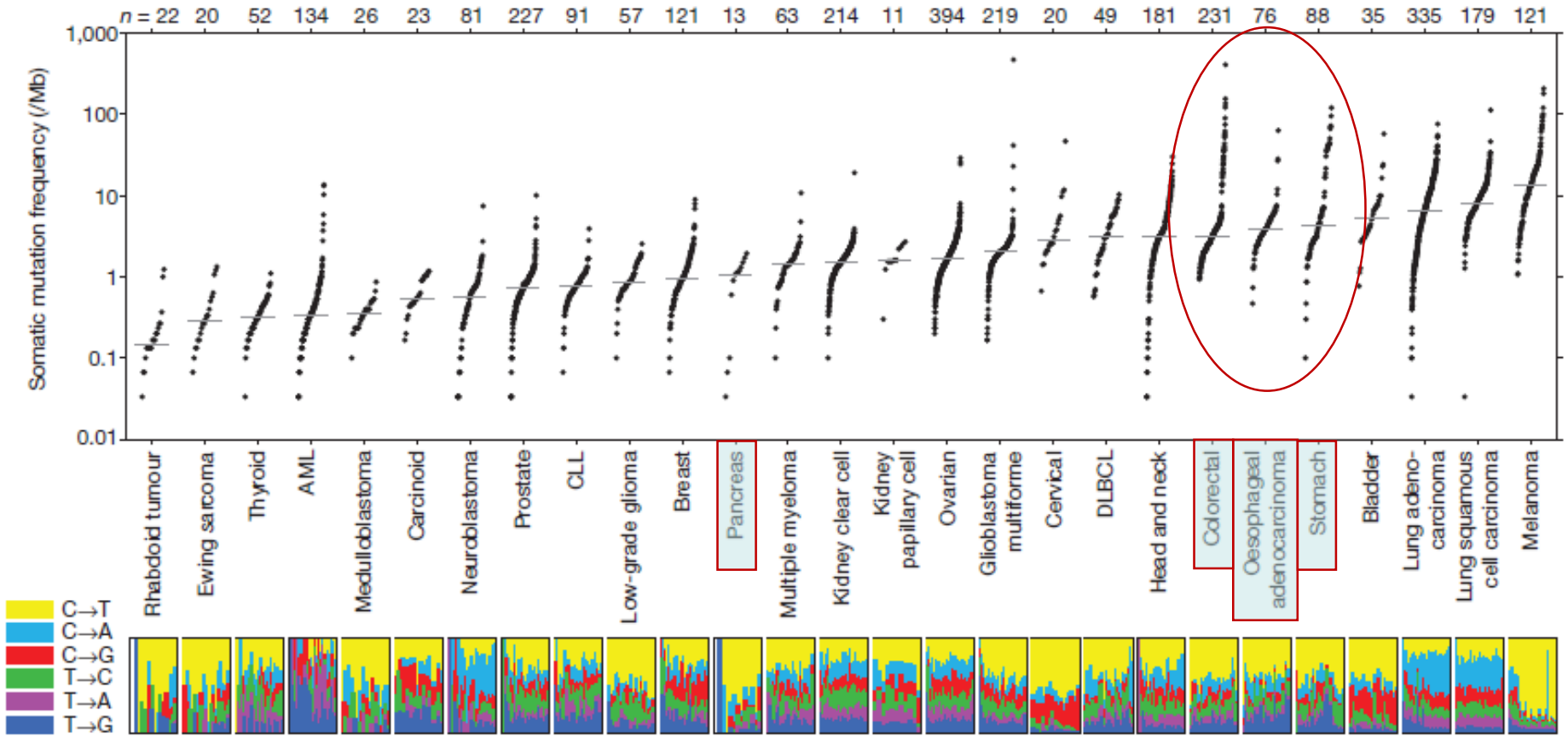


Un infiltrat tumoral riche en lymphocytes mémoires est corrélé à la survie



Pages F et al, NEJM 2005

Charge mutationnelle variable selon les tumeurs

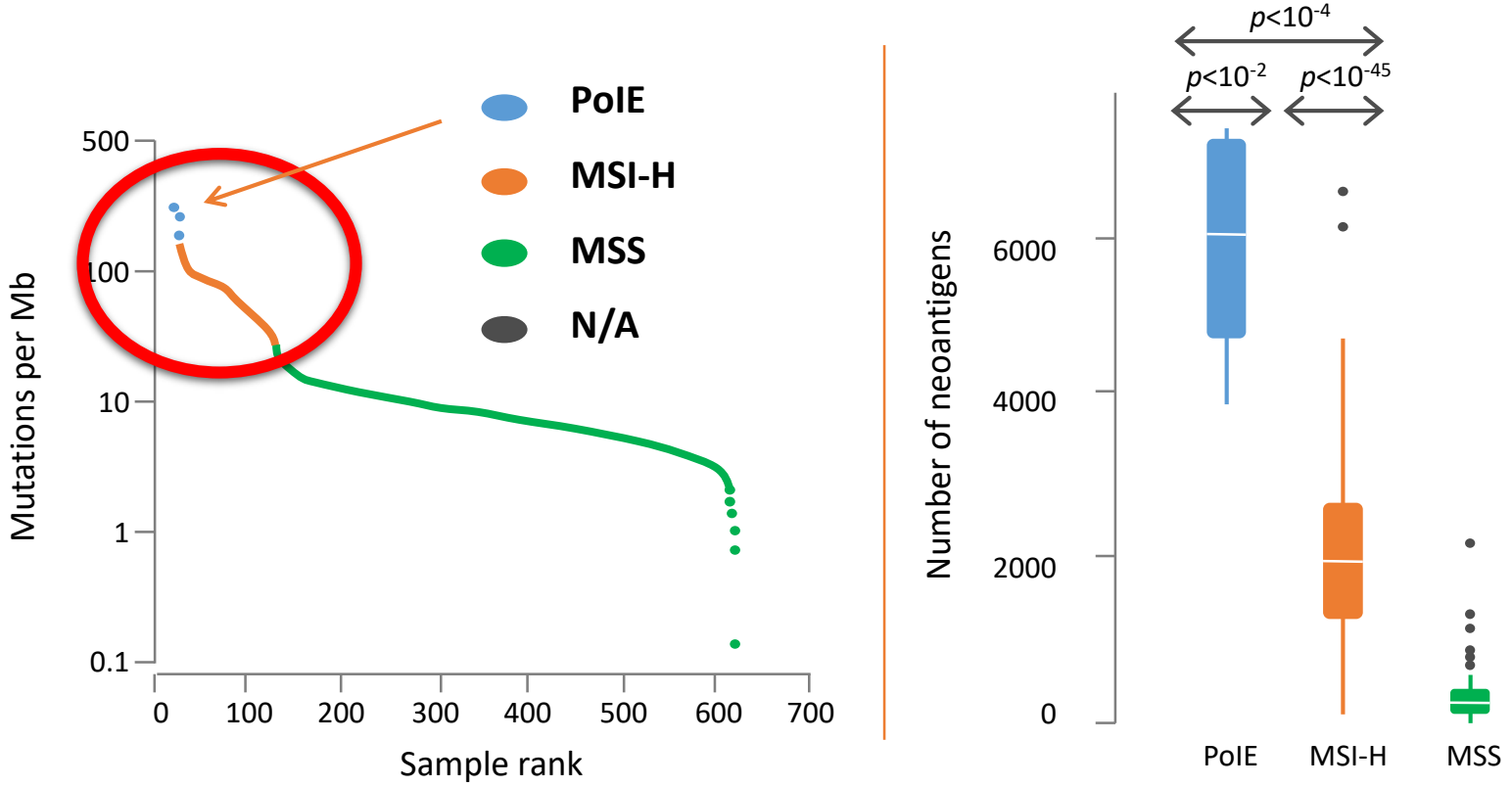


Lawrence MS, et al. Nature 2013;499:214–218

Tumeurs MSI associées à une charge mutationnelle élevée

Séquençage du génome entier chez 619 cancer colorectaux

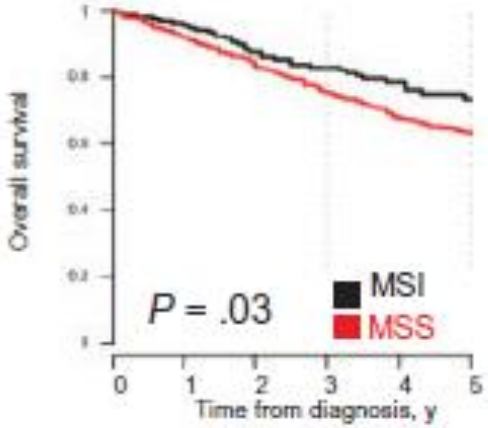
- Sous types moléculaires avec charge Ag élevée
- Corrélation charge antigénique - infiltrat immunitaire
- Rôle pronostique de la charge Ag



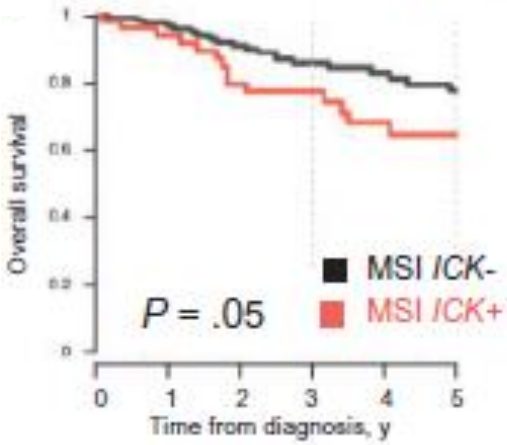
M. Giannakis et al., ASCO 2015, A3505

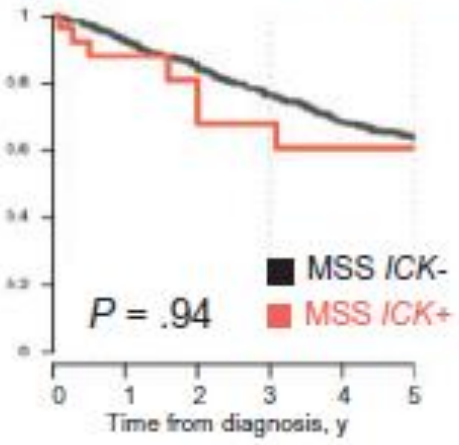
Valeur pronostique de l'expression des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire dans les CCR

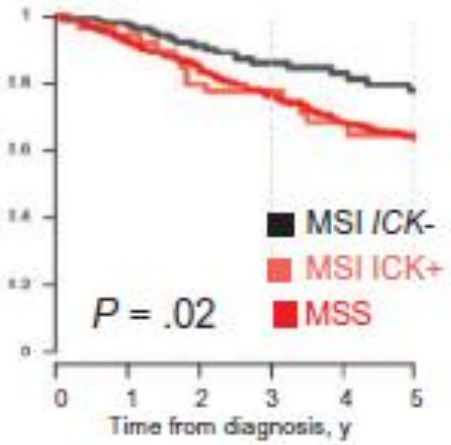
Pronostic
MSI > MSS



MSI : microsatellite instable
MSS : microsatellite stable
ICK : immune checkpoint







Pronostic
MSI/ICK- > MSI/ICK+

Pronostic
MSS/ICK- = MSI/ICK+

Pronostic
MSI/ICK+ = MSS

Marisa L et al., JNCI 2018

Approches de l'immunothérapie

Vaccination →

Stimulation contre des Ag tumoraux chez le patient ou stimulation ex-vivo des cellules immunitaires effectrices du patient avec des fragments tumoraux puis réinjection

Thérapie adoptive →

Maturation de cellules immunitaires autologues (cellules dendritiques ou lymphocytes T) dirigées contre des antigènes tumoraux

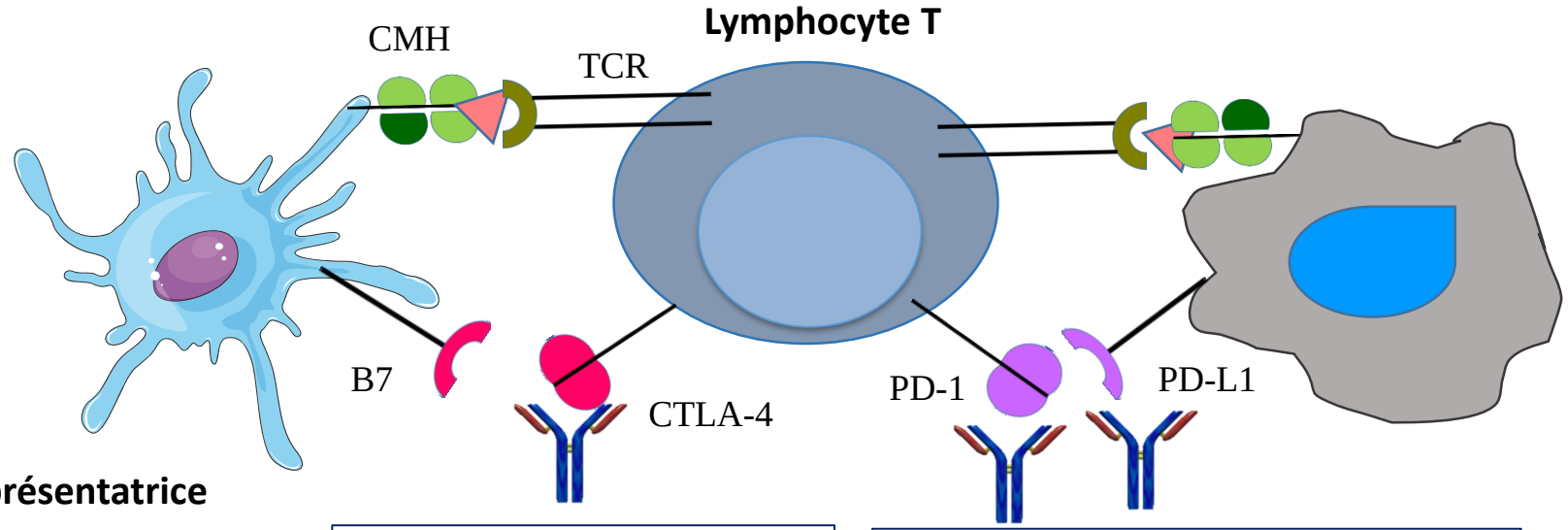
Inhibiteurs des point de contrôle immunitaire →

Inhibition des voies de régulation négative du système immunitaire pour lever la tolérance immunitaire

Action des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires

Restauration de la stimulation antigénique

Restauration de l'action anti-tumorale



Anticorps anti CTLA-4

Anticorps anti PD-1 et PDL-1

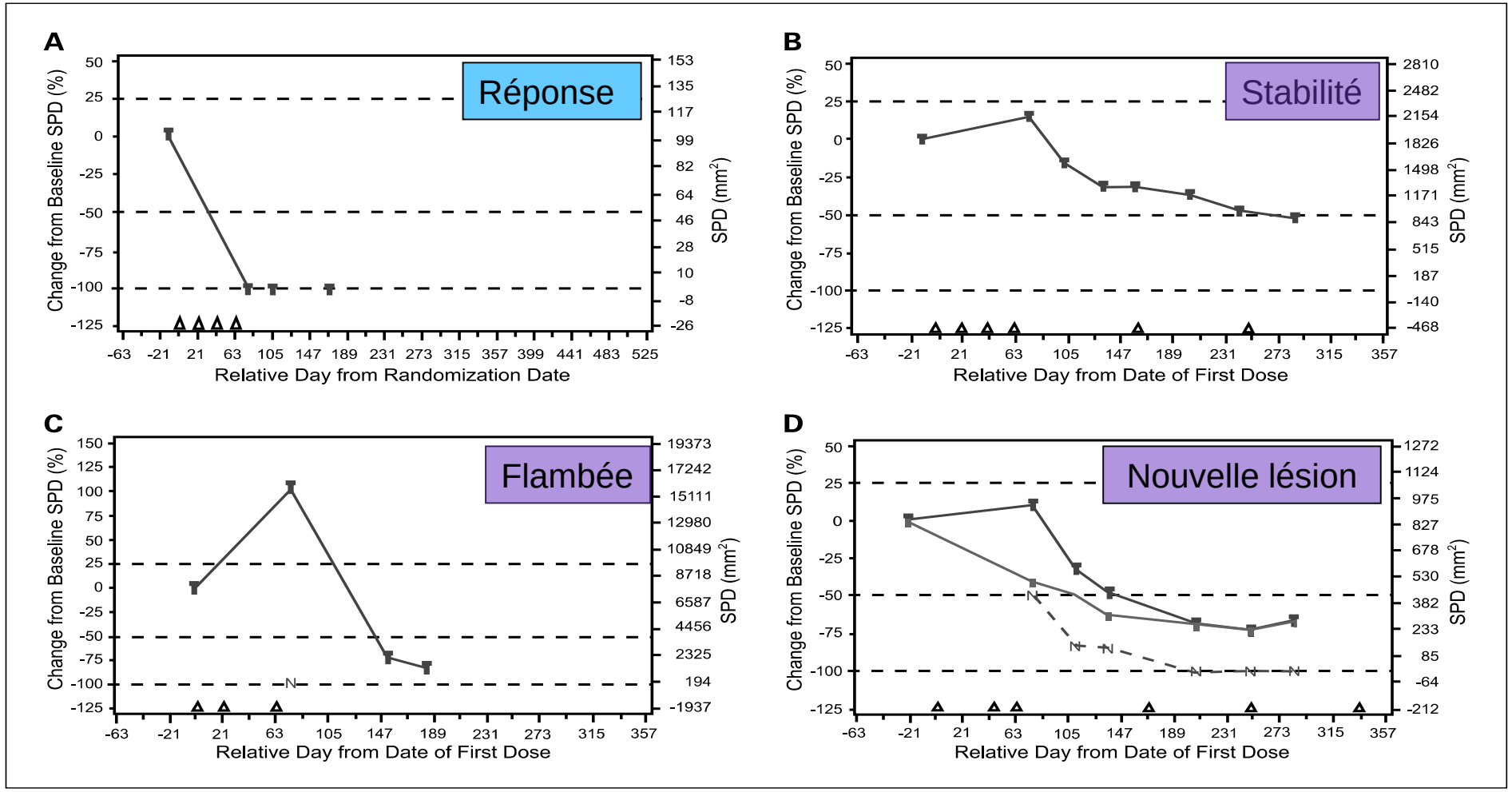
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
TCR : T cell receptor

Anticorps monoclonaux inhibiteurs des point de contrôle immunitaires

Cible	Médicament	Stade de développement (Europe ou USA)	Laboratoire
CTLA-4	Tremelimumab	Echec phase III mésothéliome	*Astra-Zeneca*
	Ipilimumab (YERVOY®)	Mélanome adjuvant et métastatique*	*Bristol-Myers Squibb*
PD-1	Nivolumab (OPDIVO®)	Mélanome*, poumon NPC*, urothélial, rein, Hodgkin, ORL, colorectal MSI	*Bristol-Myers Squibb*
	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Mélanome*, poumon NPC*, ORL, urothélial, Hodgkin, cancer MSI	*MSD*
PD-L1	Durvalumab (IMFINZI®)	Poumon, urothélial	*Astra-Zeneca*
	Atezolizumab (TECENTRIQ®)	Urothélial*, poumon NPC*	*Roche*
	Avelumab (BAVENCIO®)	Urothélial, carcinome de Merckel*	*Merck KGaA / Pfizer*

* Autorisation en France

Nouveaux critères d'évaluation



Wolchok JD et al., Clin Cancer Res, 2009

Effets secondaires

Toxicités fréquentes (>10%)

Ipilimumab (anti CTLA-4)

Diarrhée, rash cutané, prurit, asthénie, nausée, perte d'appétit et douleur abdominale

Nivolumab (anti PD-1)

Asthénie, rash cutané, prurit, diarrhée et nausée

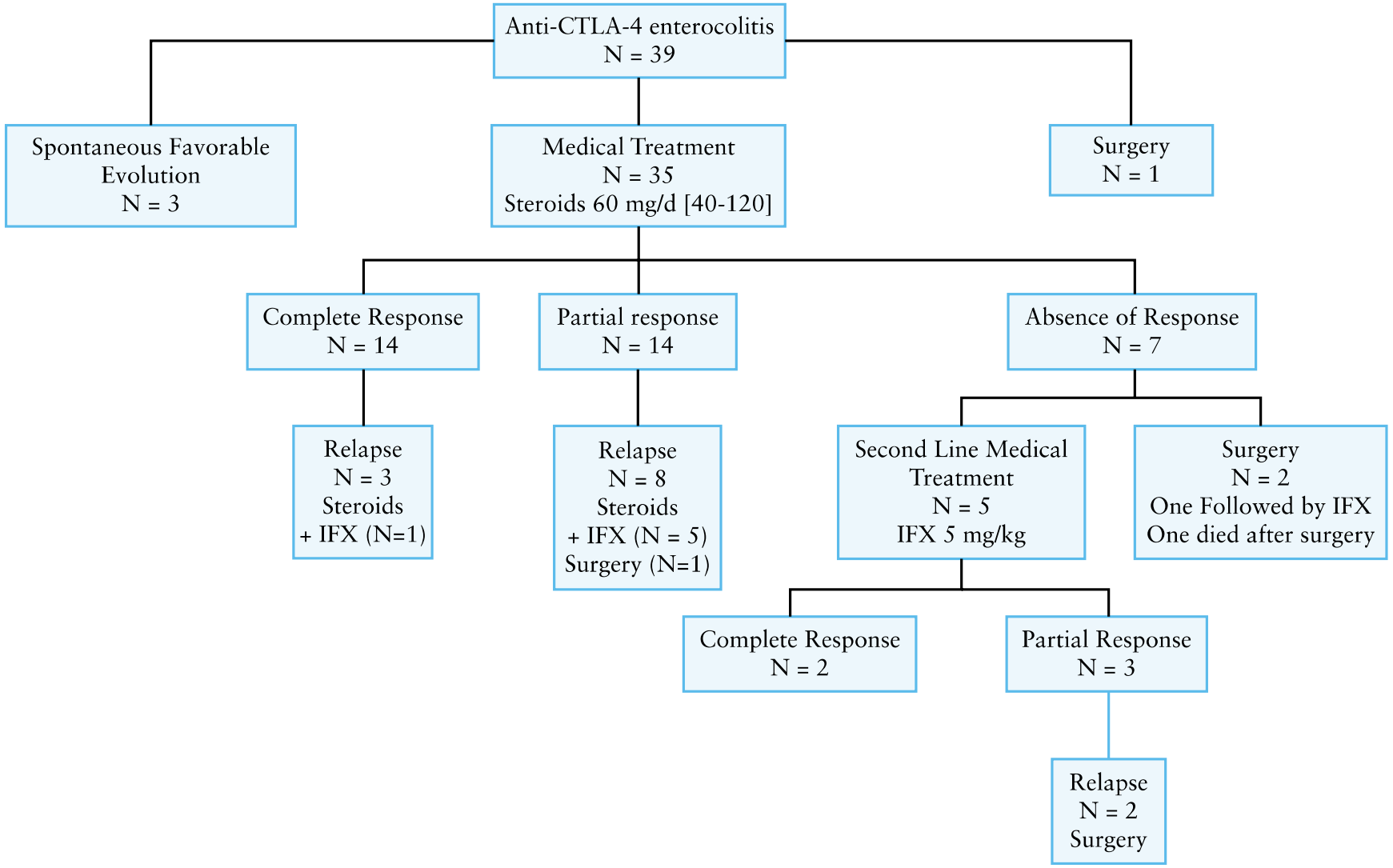
Pembrolizumab (anti PD-1)

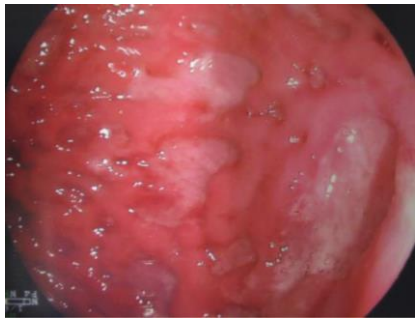
Diarrhée, nausée, prurit, rash cutané, arthralgies et asthénie

Toxicités rares (<10%) sévères

Colite avec risque de perforation
Pneumopathie interstitielle
Choc anaphylactique
Acido-cétose diabétique
Syndrome de Stevens Johnson
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)
Anémie hémolytique
Thrombopénie ou neutropénie auto-immune
Syndrome de Guillain Barré
Encéphalopathie
Myocardite
Insuffisance surrénale aiguë
Epanchement pleural ou péricardique
Néphropathie

Traitement des colites après anti-CTLA-4





Marthey L et al., J Crohn Colitis 2016

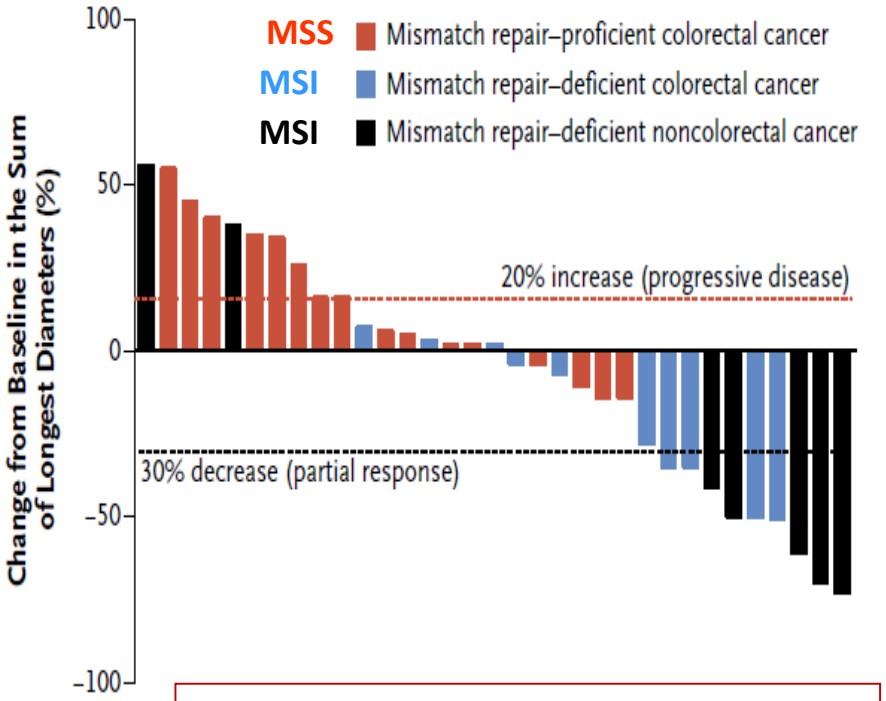
Résultats des essais dans les cancers digestifs

Etude	Primitif	Situation	Médicament	n	Réponse objective	Survie sans progression	Survie globale
Le DT et al, NEJM 2015	Colorectal	Echec chimiothérapie	**Pembrolizumab**	MSI=11 MSS=21	40% 0%	Non atteinte 2,2 mois	Non atteinte 5 mois
Overman MJ. et al, Lancet Oncol 2017	Colorectal	Echec chimiothérapie Tumeur MSI	**Nivolumab**	74	32%	14,3	Non atteinte (73% à M12)
André T et al, JFHOD 2018	Colorectal	Echec chimiothérapie Tumeur MSI	**Nivolumab + ipilimumab**	84	55%	Non atteinte (77% à M12)	Non atteinte (88% à M12)
Muro K et al, Lancet Oncol 2016	Estomac	Echec chimiothérapie	**Pembrolizumab**	39	22%	1,9	11,4
Kang Y-K et al, Lancet 2017	Estomac	Echec chimiothérapie	**Nivolumab**	Nivo.=330 Placebo=163	11% 0%	1,6 1,5	5,3 (26% à M12) 4,2 (11% à M12)
Kudo T et al, Lancet Oncol 2017	Œsophage épidermoïde	Echec chimiothérapie	**Nivolumab**	65	17%	2,3	10,8
Morris VK et al, Lancet Oncol 2017	Carcinome anal	Echec chimiothérapie	**Pembrolizumab**	25	24%	4,1	11,5
El Khouery AB et al, Lancet 2017	Carcinome hépatocellulaire	1ère ligne ou échec sorafénib	**Nivolumab**	214	20%	4,1	Non atteinte (74% à M9)

Le statut MSI est un facteur prédictif de l'efficacité de l'immunothérapie

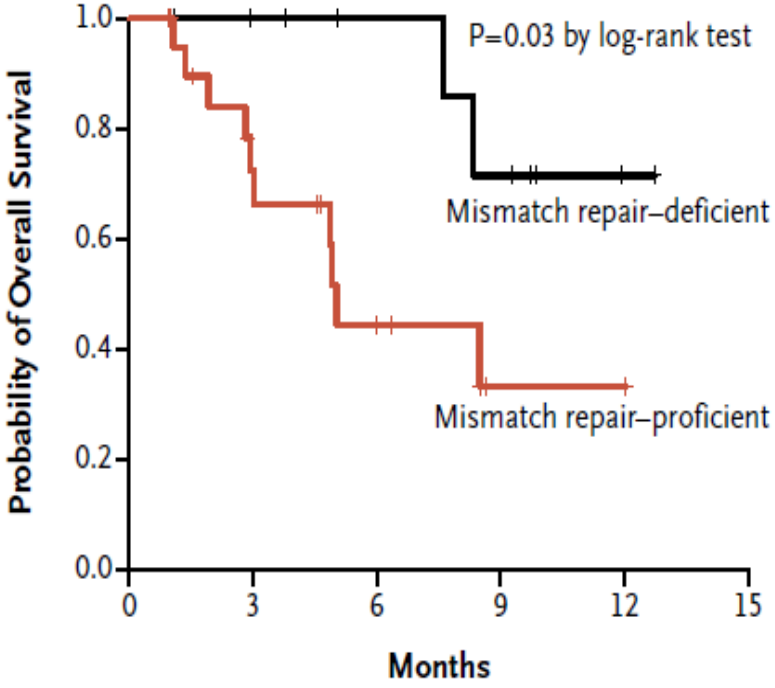
Traitement par pembrolizumab (anti PD-1) après échappement à la chimiothérapie
(n=11 Cancer colorectal **MSI, n=21** Cancer colorectal **MSS, n=9** Cancer non colorectal **MSI)**

Taux de réponse tumoral



Taux de réponse pour les CCR
MSI vs MSS : 40% vs 0%

Survie globale pour les CCR



HR pour la survie globale
MSI vs MSS : 0,18 ; *P* = 0,05

Le DT, et al. N Engl J Med. 2015;372(26):2509-2520

Toxicités

Table 3. Adverse Events.*

Event	All Grades	Grade 3 or 4
	no. of patients (%)	
Any	40 (98)	17 (41)
Blood or lymphatic		
Anemia	8 (20)	7 (17)
Lymphopenia	8 (20)	8 (20)
Sinus tachycardia	4 (10)	0
Dermatologic		
Dry skin	5 (12)	0
Rash or pruritus	10 (24)	0
Thyroiditis, hypothyroidism, or hypophysitis	4 (10)	0
Gastrointestinal		
Abdominal pain	10 (24)	0
Anorexia	4 (10)	0
Constipation	8 (20)	0
Diarrhea	10 (24)	2 (5)
Dry mouth	5 (12)	0
Nausea	5 (12)	0
Bowel obstruction	3 (7)	3 (7)
Hepatobiliary		
Elevated alanine aminotransferase	3 (7)	2 (5)
Pancreatitis†	6 (15)	0
Metabolism and nutrition		
Hypoalbuminemia	4 (10)	4 (10)
Hyponatremia	3 (7)	3 (7)
Musculoskeletal		
Arthralgia	7 (17)	0
Myalgia	6 (15)	0
Nervous system		
Dizziness	4 (10)	0
Headache	7 (17)	0
Insomnia	3 (7)	0
Respiratory‡		
Allergic rhinitis	12 (29)	0
Cough	4 (10)	0
Dyspnea	6 (15)	0
Upper respiratory infection	3 (7)	0
Cold intolerance	6 (15)	0
Edema	4 (10)	0
Fatigue	13 (32)	0
Fever	5 (12)	0
Pain	14 (34)	0

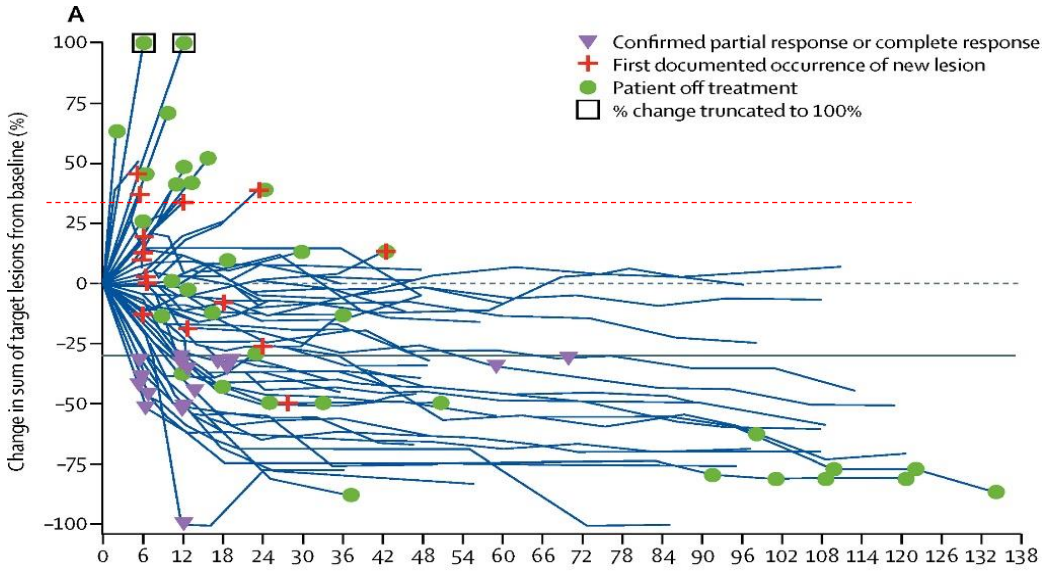
* Included are adverse events occurring in more than 5% of patients. A total of 41 patients were included in the analysis.
† All cases of pancreatitis were asymptomatic.
‡ One case of pneumonitis occurred (2%).

Le DT, et al. N Engl J Med. 2015;372(26):2509-2520

Nivolumab (anti-PD1) dans le CCRM avec instabilité microsatellite (CheckMate 142)

- **Phase II**, 74 patients, 100% MSI-H
  - 100% des patients avaient reçu ≥1 ligne de chimiothérapie et 54% ≥3 lignes
- **Schéma** : Nivolumab (3 mg/kg) / 2 semaines jusqu'à progression

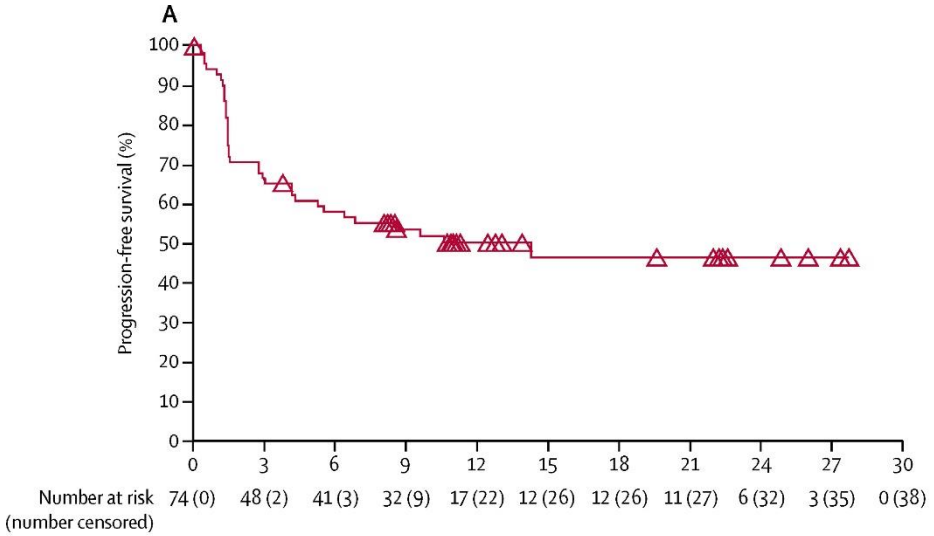
Taux de réponse	**32%**
Réponse complète	3%
Progression	28%
Contrôle tumorale >3 mois	64%



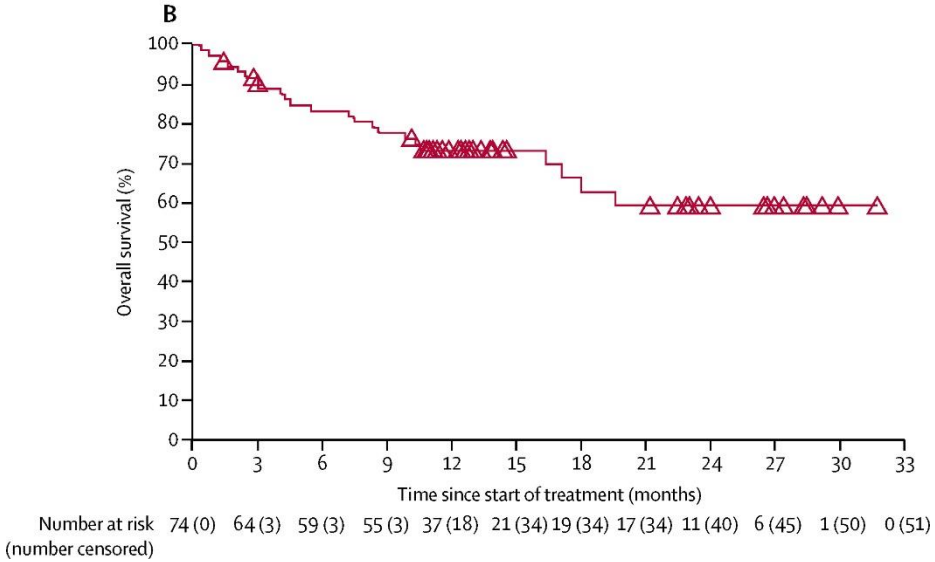
- **Effet secondaire le plus frequent :**
  Augmentation de la lipase (8%)

Overman MJ. et al., Lancet Oncol 2017

Nivolumab (anti-PD1) dans le CCRM avec instabilité microsatellite (CheckMate 142)



Survie sans progression
14.3 mois (CI95% 4.3 – NA)



Taux de survie à 12 mois : 73%
Médiane de survie non atteinte

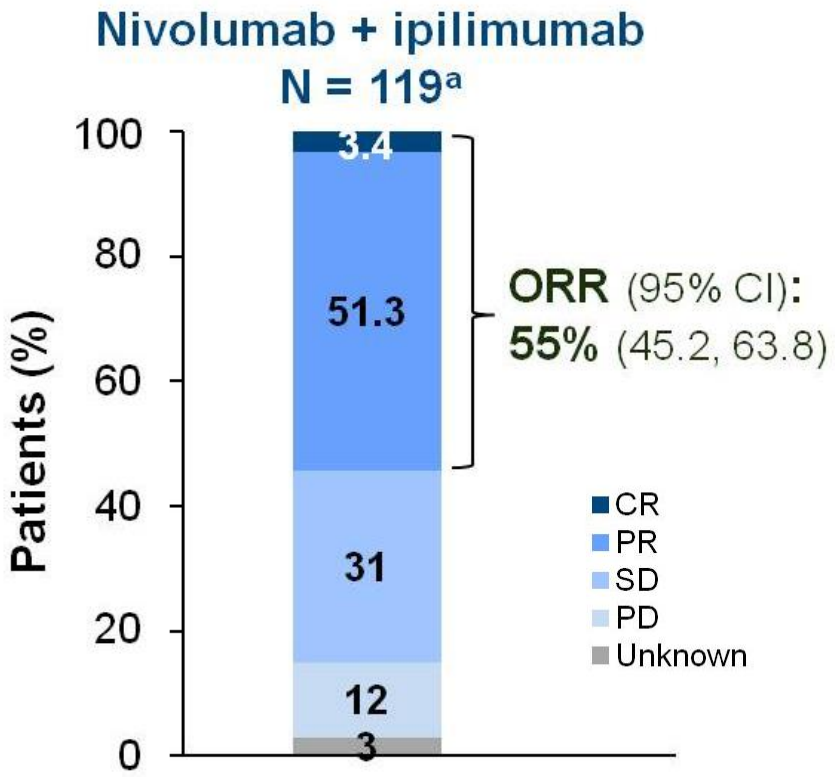
Overman MJ. et al., Lancet Oncol 2017

Association ipilimumab (anti-CTLA-4) + nivolumab (anti-PD1) dans le CCRM avec instabilité microsatellite (CheckMate 142)

CRC métastatique et/ou récidivant
MSI-High
≥1 ligne de traitement

→ **Nivolumab 3 mg/kg/ 2 sem.**
Ipilimumab 1 mg/kg/ 3 sem.
12 SEMAINES

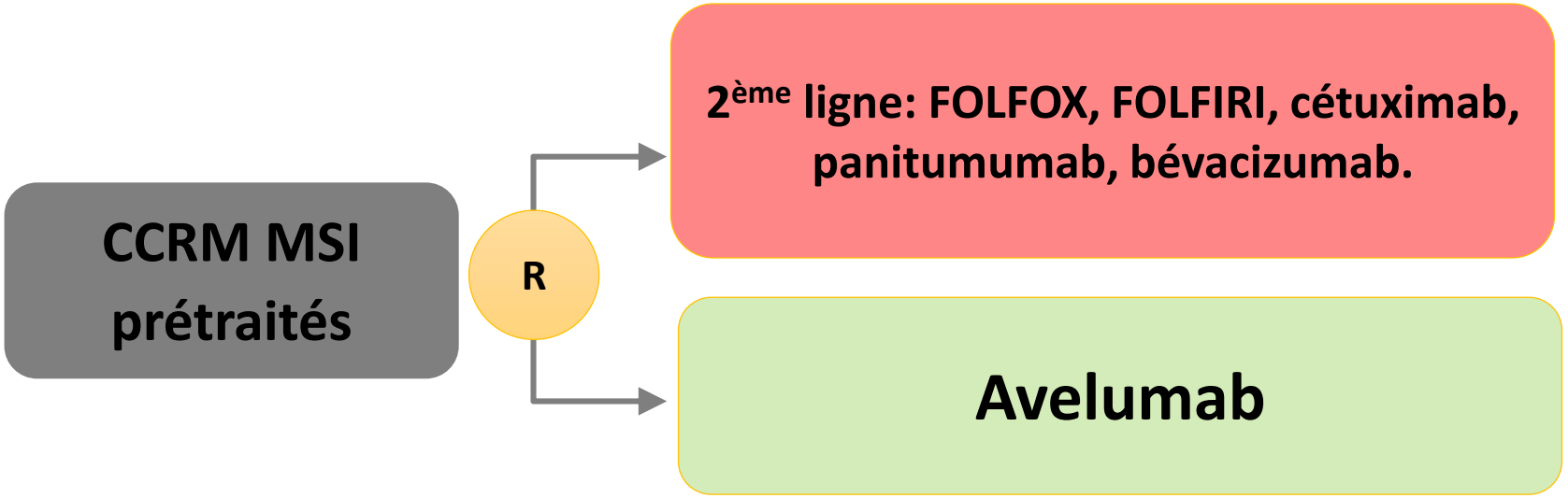
→ **Nivolumab 3 mg/kg/ 2 sem.**



- Taux de contrôle de la maladie : **80%**
- Survie sans progression à 12 mois : **71%**
- Survie globale à 12 mois : **85%**

André T. et al., JFHOD 2018

Essai PRODIGE 54 - SAMCO
2ème ligne CCRM MSI



- Avelumab (anti-PD-L1); dose de 10 mg/kg IV toute les 2 semaines
- Effectif prévu : N= 116; HR 0.59
- **Objectif principal : + 5 mois de survie sans progression**

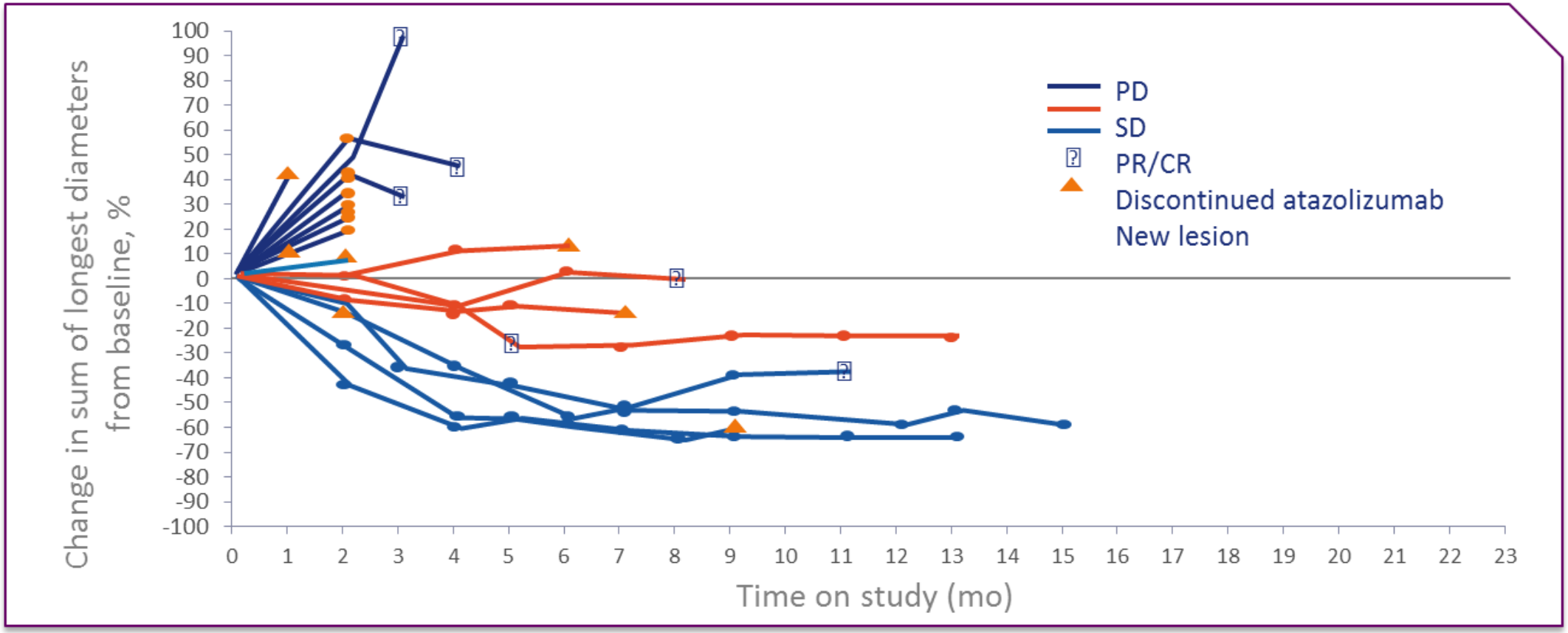
IP : J Taieb

Rendre l'immunothérapie efficace pour les tumeur MSS ?

- **Restaurer la réponse immunitaire par un inhibiteur MEK**
  - surexpression de CMH Classe I, activation des lymphocytes T intra tumoraux
- **Association : Atezolizumab** (Ac anti-PD-L1) **+ cobimetinib**

N=23

Taux de réponse : 17%

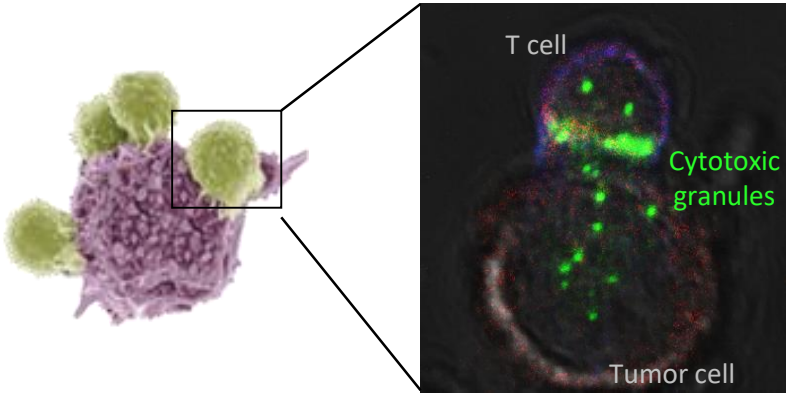


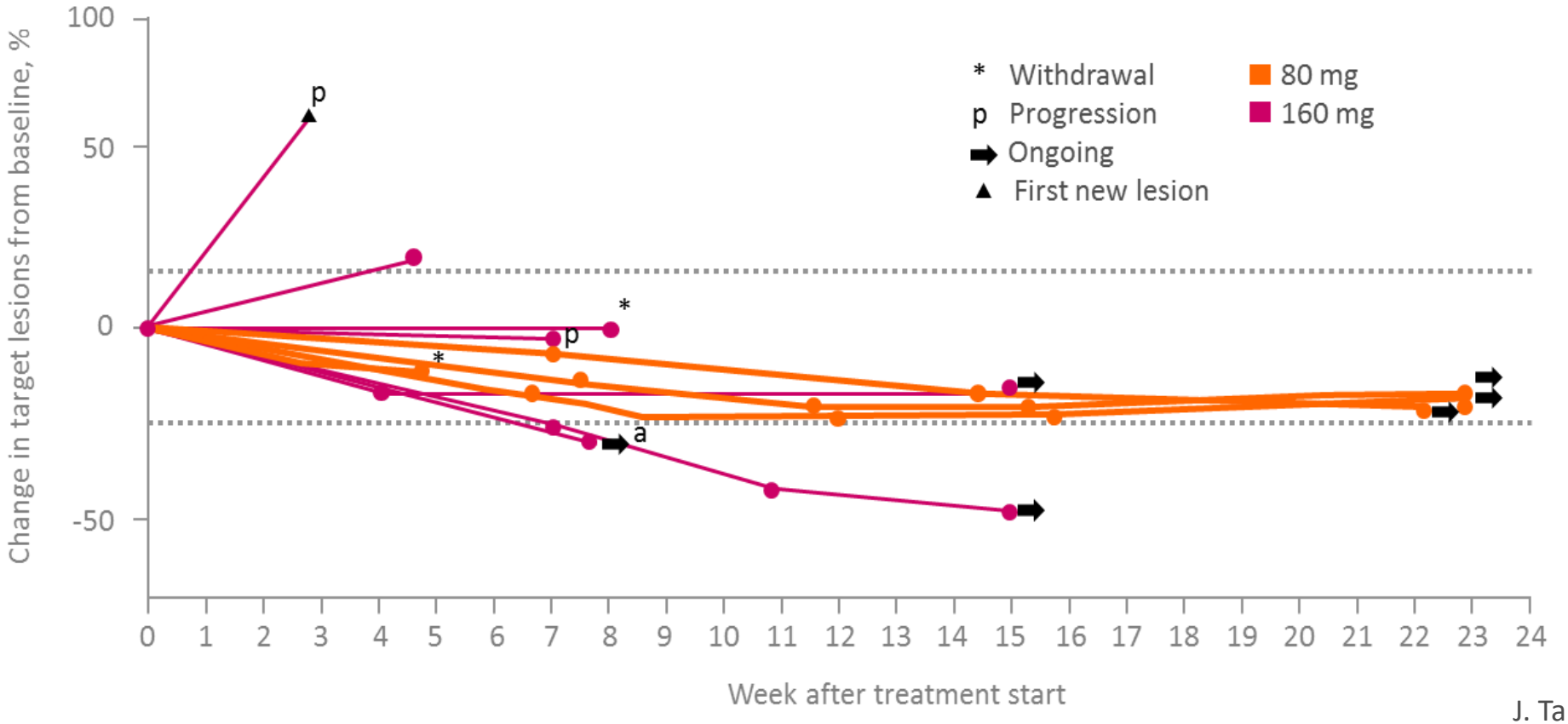
Bendell JVC. *et al.*, ASCO 2016, OS 3502

CEA-TCB : Anticorps bivalent ACE - CD3 (Lymphocyte T)

CEA-TCB + atezolizumab (anti-PD-L1)

11 patients avec CRCM MSS >3 lignes de chimiothérapie

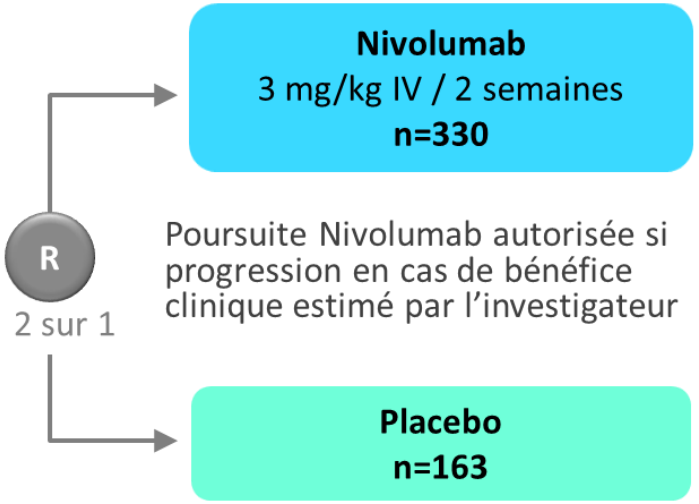




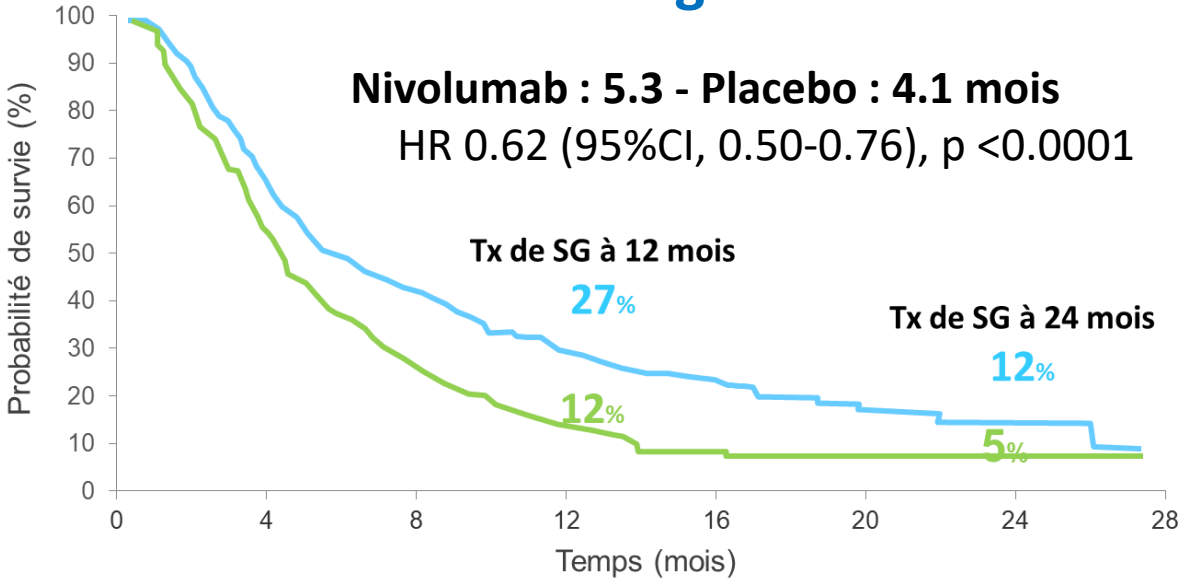
J. Tabernero , *et al.*, ASCO 2017, abs 3502

Nivolumab (anti-PD-1) dans les adénocarcinomes avancés de l'estomac et du cardia (Attraction 02)

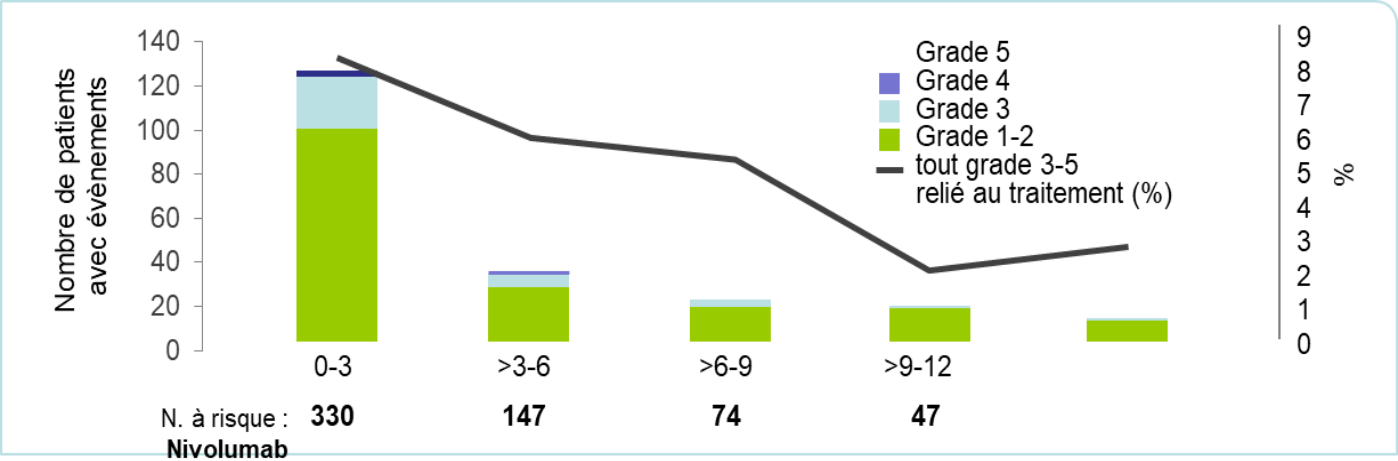
- ≥ 2 lignes de chimiothérapie
- PS 0-1



Survie globale



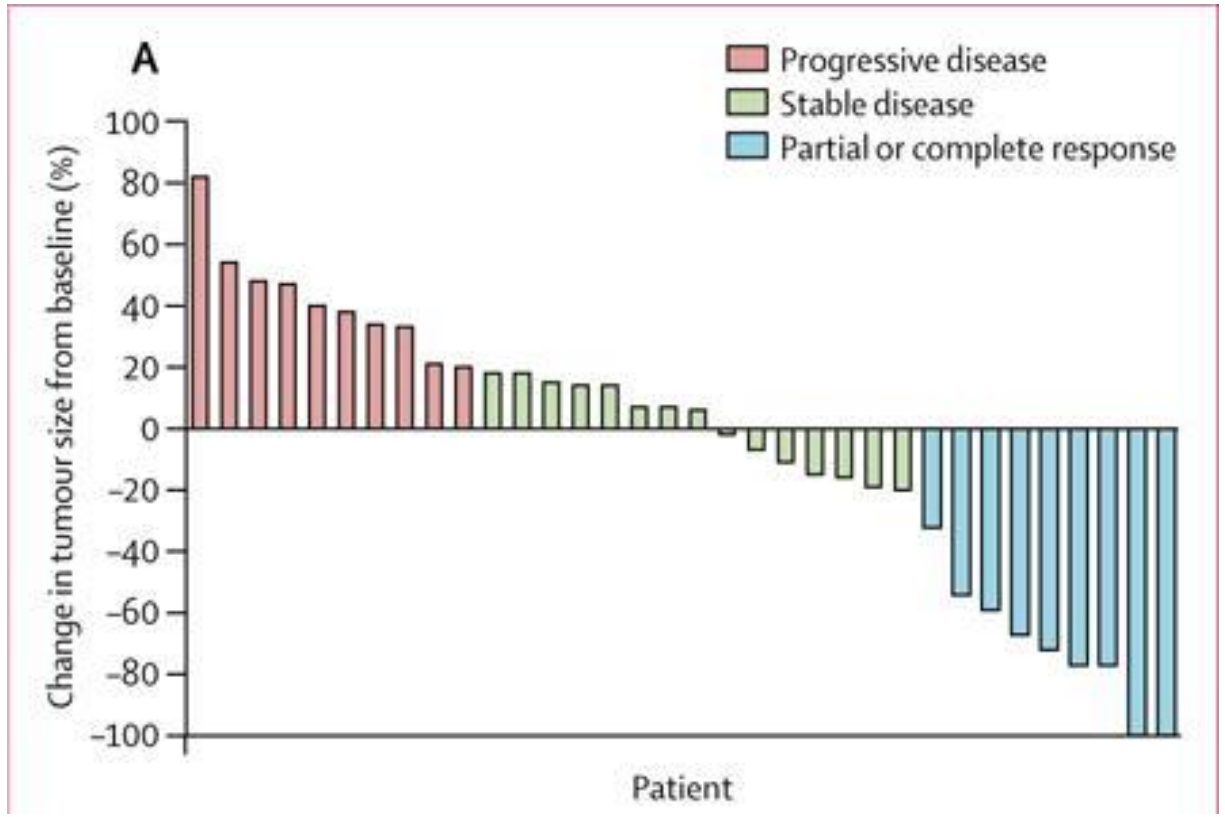
Toxicité



Kang Y-K et al, Lancet 2017

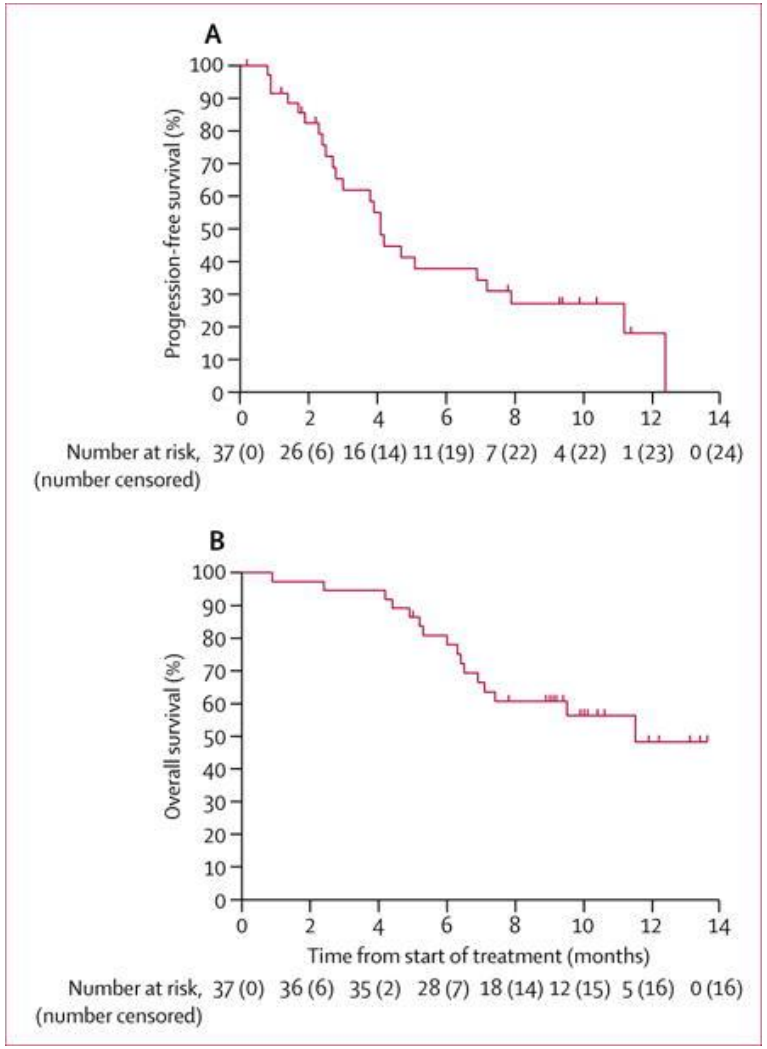
Nivolumab (anti-PD-1) dans le carcinome épidermoïde de l'anus

- 39 patients échappement après au moins une ligne
- Réponse tumorale: **24%** ; SSP médiane : 4,1 mois ; SG : 11,5 mois



Survie sans progression

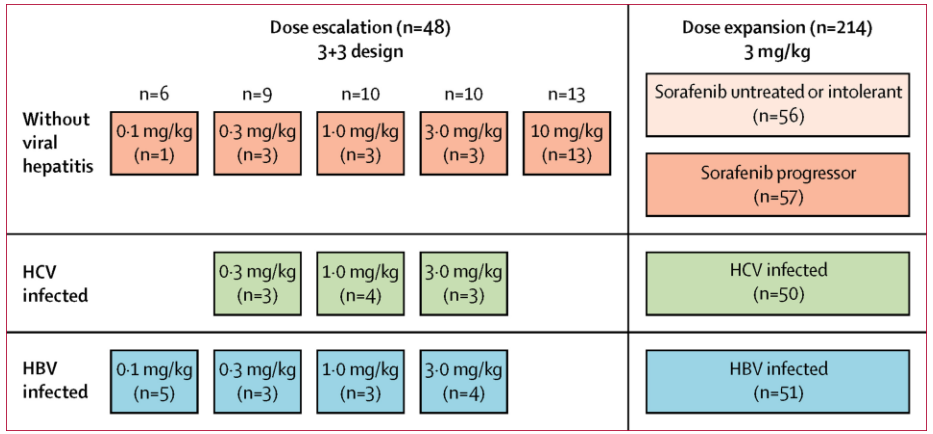
Survie globale



Morris VK. et al., Lancet Oncol 2017

Nivolumab (anti-PD-1) dans le carcinome hépatocellulaire (CheckMate 040)

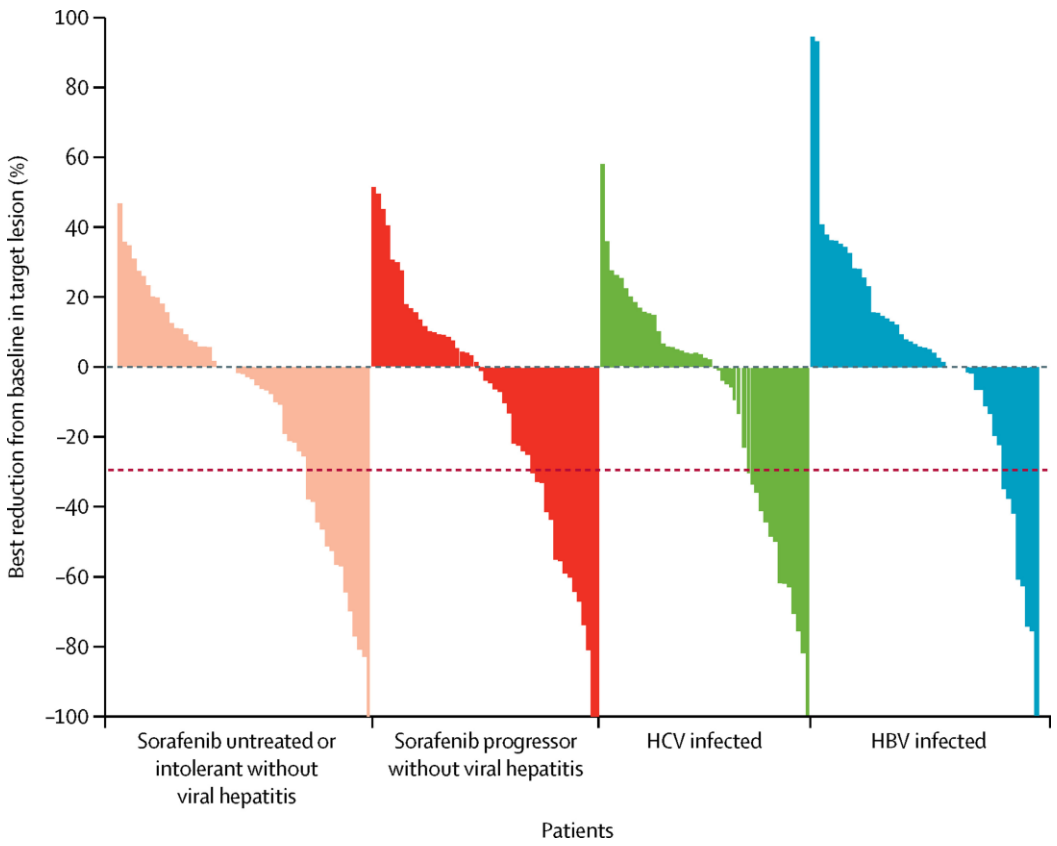
- **Phase I/II**, 48/214 patients, Child-Pugh ≤A7 (phase I) et ≤A6 (phase II)
- 68% traitement préalable avec sorafénib



Phase II

Taux de réponse	**20%**
Réponse complète	1%
Progression	32%
Survie sans progression médiane	4 mois
Taux de survie globale à 9 mois	74%

Tumour response

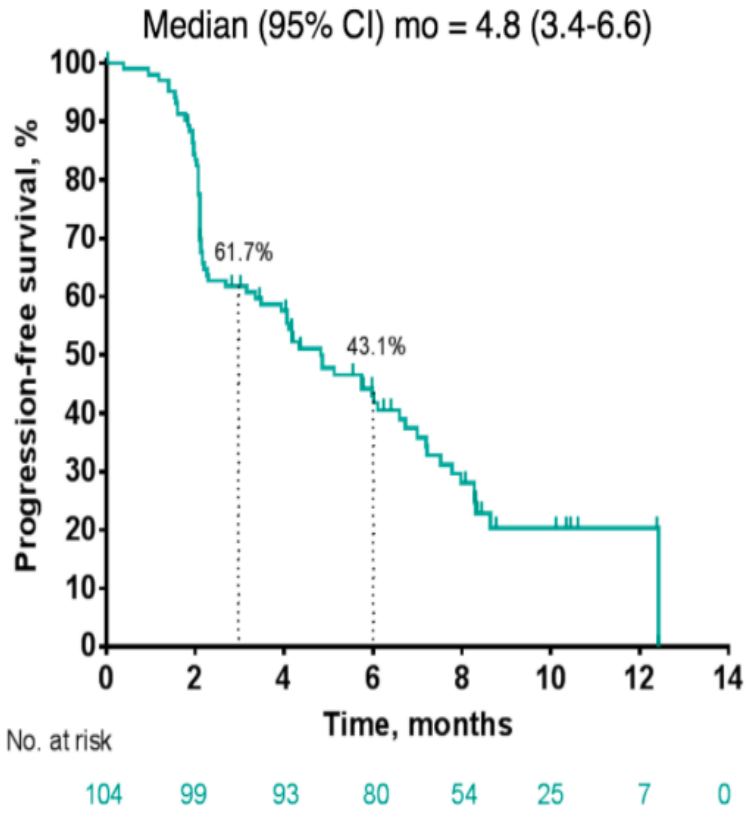


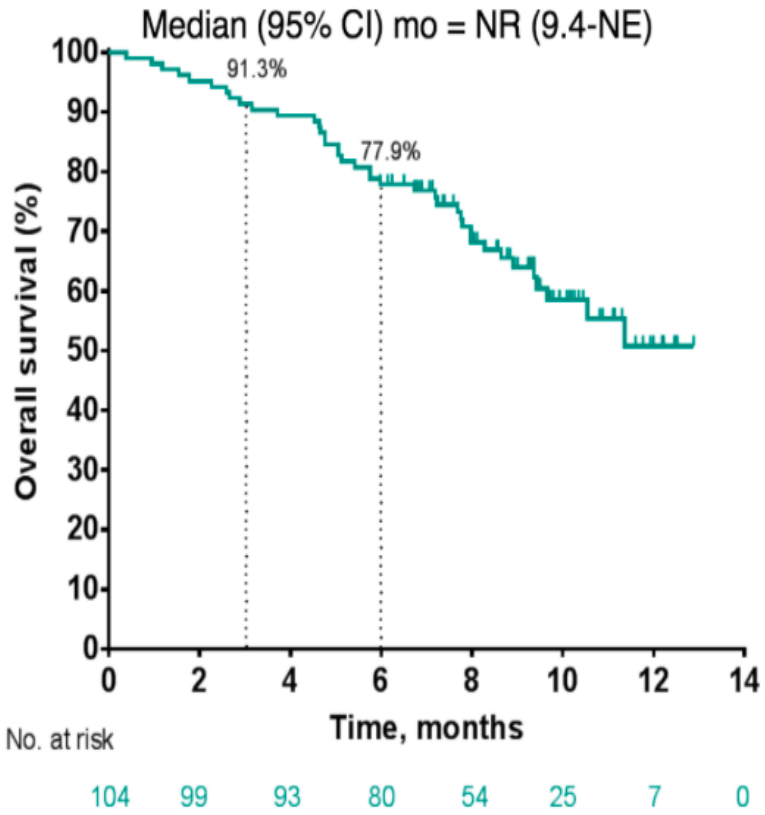
El-Khoueiry A. et al., Lancet 2017

Pembrolizumab (anti-PD1) dans le CHC prétraité par sorafénib (KEYNOTE-224)

- **Phase II**, 104 patients

Taux de réponse	**16%**
Réponse complète	1%
Progression	32%
Survie sans progression médiane	4,8 mois
Taux de survie globale à 6 mois	78%





Based on RESIST v1.1 by central radiology review. Data cutoff date: Aug 24, 2017.

Zhu AX et al. ASCO-GI 2018 #abs 209

- Au cours de la progression tumorale, la tumeur développe différents mécanismes d'échappement au système immunitaire (immunotolérance).
- Une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, permet de lever l'immunotolérance dans certaines tumeurs.
- Les tumeurs digestives avec instabilité microsatellitaire sont associées à une charge mutationnelle élevée ce qui induit une meilleure réponse à l'immunothérapie.
- Une autorisation de mise sur le marché devrait être prochainement obtenue pour certains médicaments d'immunothérapie dans le traitement de tumeurs digestives métastatiques présentant une instabilité microsatellitaire.
- Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire sont généralement bien tolérés mais des toxicités sévères de type auto-immun peuvent survenir.

Hôpitaux Universitaires
SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL

université
PARIS
DIDEROT
PARIS 7

Merci de votre attention