

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2014

N° 182

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**DES d'Oncologie Médicale**

par

**Stéphane CHAMPIAT**  
né le 18 octobre 1983 à Paris

---

Présentée et soutenue publiquement le 13 juin 2014

---

**IMMUNOTHERAPIES ANTI-PD1 ET ANTI PD-L1 EN CANCEROLOGIE:  
ETUDE DES PATIENTS TRAITES EN PHASE 1  
A L'INSTITUT GUSTAVE ROUSSY**

---

Président : Monsieur le Professeur Jafaar BENNOUNA

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Charles SORIA

## Remerciements

### **A Monsieur le Professeur Jafaar BENNOUNA**

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse. C'est dans votre service que j'ai fait mes premiers pas d'oncologue médical et que j'ai acquis l'essentiel de ma formation clinique. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect et de mes sincères remerciements.

### **A Monsieur le Professeur Jean-Charles SORIA**

Vous me faites l'honneur de me proposer ce sujet de thèse. Je vous remercie pour ce semestre déterminant passé dans votre service où j'ai eu la chance de pouvoir bénéficier de votre enseignement. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

### **A Monsieur le Professeur Jean-Yves DOUILLARD**

Vous me faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail. Je vous remercie pour le soutien que vous m'avez témoigné tout au long de mon internat, et l'intérêt que vous portez à mon parcours.

### **A Madame le Docteur Caroline ROBERT**

Vous me faites l'honneur de bien vouloir juger cette thèse. Je vous remercie pour les échanges stimulants que nous avons eus autour de ce travail et pour votre présence aujourd'hui.

**A Monsieur le Professeur Jean-Yves DELATTRE**

Vous avez été le premier oncologue que j'ai rencontré et vous êtes sans hésiter à l'origine de ma vocation pour la cancérologie. Votre humanité et vos compétences sont pour moi un modèle. Vous avez été présent à plusieurs phases charnières de ma vie personnelle comme professionnelle. Merci pour votre écoute, votre soutien et les conseils que vous m'avez toujours donnés. Je tiens à vous témoigner mon immense gratitude et ne peux suffisamment vous exprimer ici mon émotion.

**A Monsieur le Professeur Douglas NIXON**

Merci for the terrific opportunity you offered me to work with you at UCSF. Your passion for Immunology has contaminated me like HERVs. My experience in your lab has been decisive in my carrier and I will never thank you enough.

**A Monsieur le Docteur Antoine HOLLEBECQUE**

Ton aide a été précieuse pour ce travail. Je te remercie pour ton enseignement, ta disponibilité et ton écoute tout au long de mon année au SITEP.

**A Monsieur le Docteur Samy AMMARI**

Merci pour ton aide qui a été essentielle pour réaliser cette thèse.

**A Madame le Docteur Carole HELISSEY**

**A Madame le Docteur Delphine LOIRAT**

Merci pour votre aide, nos discussions et votre amitié.

**A Madame Emilie LANOY et Monsieur Matthieu TEXIER**

Merci pour votre travail, votre disponibilité et votre écoute.

**A tous les médecins, équipes paramédicales et patients  
ayant participé à ma formation.**

**A l'équipe d'Oncologie Médicale de l'ICO Gauducheau** et en particulier : le Docteur Damien VANSTEENE, le Docteur Carole GOURMELON, Alice, Céline, Maïté, Maylis et Amandine.

**A l'équipe de Radiothérapie de l'ICO Gauducheau** et en particulier : le Professeur Marc-André MAHÉ, le Docteur Magali LEBLANC-ONFROY, le Docteur François THILLAYS, le Docteur Stéphane SUPIOT, Marie et Maude.

**A l'équipe d'Oncologie Médicale du CHU de Nantes** et en particulier le Docteur Caroline JEZZINE.

**A l'équipe du SITEP de l'Institut Gustave Roussy** et en particulier : le Docteur Anas GAZZAH, le Docteur Rastio BAHLEDA, le Docteur Andrea VARGA, le Docteur Charles FERTÉ, Anne, Caro, Céline, Christelle, Cindy, Jeanine et la team des ARCs.

**A l'équipe d'Hématologie du CHU de Nantes** et en particulier : le Professeur LE GOUILL, le Docteur Thomas GASTINNE, le Docteur Karine MEUNIER.

**L'équipe de Réanimation Médicale du CHU de Nantes** et en particulier le Docteur Olivier ZAMBON.

**A mes co-internes** et en particulier à Xavier, Mathieu, Marie, Kristell, Elsa, Benoit (T), Emilie, Edith, Romain, Carole, Benoit (R), Delphine, Jennifer, Nathalie, Ben & Bat.

**Un grand merci. Travailler avec chacun d'entre vous fut un grand plaisir.  
Merci pour ces moments de vie d'interne passés ensemble.**

## **A ma famille pour m'avoir soutenu tout au long de ce parcours.**

### **A mon père, le Docteur Jean-Claude CHAMPIAT**

Je te dédie cette thèse.

Tu es parti trop vite mais je sais que tu serais si fier.

Tu m'as appris que parfois il faut « faire avec » et que si l'on regarde bien les choses on se rend compte qu'on a beaucoup de chance dans la vie. Tout est une question de point de vue. Grâce à toi, j'ai compris l'importance d'être à l'écoute des autres, de l'empathie, du perfectionnisme mais surtout de l'humilité. Et comme tu aimais citer Monseigneur PICANDET, « y a ce qu'il y a, faut ce qu'il faut, on fait se qu'on peut ».

Tu m'as montré que ça vaut la peine de se battre jusqu'à la fin, même si ce n'est pas toujours facile. La médecine n'est hélas pas toute puissante et la vie sur terre n'est pas éternelle mais chaque jour de vie, ce sont des instants de bonheur en plus.

### **A ma mère**

Je te dois tant. Tu as su me protéger des difficultés que nous avons dû traverser.

Merci pour ta présence malgré mes absences, merci pour ton affection, merci pour ton courage et ta force. La Vie continue.

### **A mon frère**

Merci d'être mon Grand Frère. Merci d'avoir encaissé les chocs pour protéger ton frangin. Merci pour ta disponibilité et tes encouragements. Merci de me comprendre malgré nos différences.

### **A ma grand-mère**

Merci de m'avoir appris que le plus important dans la vie c'est d'être quelqu'un de bon. Merci de m'avoir transmis tes valeurs d'amour, d'humilité et de partage. Merci pour ta foi.

### **A mes oncles et tantes, et cousins**

Vous êtes ma famille dont je suis si fier. Vous êtes mon socle, mon roc, qui tient face aux tempêtes que nous devons tous les jours affronter. Merci à vous tous.

### **A ma fiancée**

Merci pour ta patience et ton amour. Merci pour ta joie de vivre, ta sociabilité et ta simplicité. Oui, j'ai la confiance tranquille.

## **A mes amis**

### **A Alexandre Portmann**

Toi qui comprends l'incompréhensible (la biophysique en P1 à Orsay) et qui m'aide à passer les différentes étapes de la vie. Merci pour ton amitié indéfectible qui m'est indispensable. Je suis si fier d'être ton ami.

### **A David Boulate**

Merci d'être là quand j'en ai besoin. Merci pour ton amitié constante, ton écoute, ton soutien et tes conseils.

### **A Charles Trojman**

Merci pour ta bonne humeur et ton énergie stimulante.

### **A Renaud Limonier**

Merci pour ton amitié si solide malgré nos différences.

### **A David Hwang**

Thank you for being my SF euro friend and make Berkeley my second Home. Youpi !

### **A mes amis du Kremlin Bicêtre**

Jimmy, Thomas, Jean-François

### **A mes amis de la Pitié Salpêtrière**

Antonin, Liem, Jean, Morgane, Rithy, Cédric, Tao, Alexandra, Anne, Asuka, Christophe

### **A mes amis de San Francisco**

Ravi, Fabio, Greg, Adam, Bill et Mark, Stephanie, Jessica

### **A mes amis Nantais**

Sophie, Olivier, Thibaut

### **A Charlotte**

Mon amie de vacances à Saint Jean de Monts partie trop tôt. Je ne t'oublierai pas. La médecine, aussi pointue soit-elle, doit rester humaine et humble.



## Abréviations

AINS	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
ALAT	ALanine AminoTransférase
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASAT	ASpartate AminoTransférase
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
BTLA	B and T lymphocyte attenuator
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CD	Cluster de Différenciation
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA	Cellule Présentatrice d'Antigène
CR	Complete Response
CRP	C Reactive Protein
CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events
CTL	Cytotoxic T Lymphocyte
CTLA4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
DLT	Dose Limitante Toxique
EBV	Ebstein Barr Virus
EGFR	Epidermal growth factor Receptor
EILI	Effets Indésirables Liés à l'Immunité
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
HER-2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
HPV	Human Papilloma Virus
HVEM	HerpesVirus Entry Mediator
ICOS	Inducible T Cell CO-Stimulator
IDO	indoleamine 2,3-dioxygenase
IFN $\gamma$	Interferon gamma
Ig	Immunoglobuline
IGR	Institut Gustave Roussy
IL10	InterLeukine 10
irRC	immune-related Response Criteria
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog
LAG3	Lymphocyte Activation Gene 3
LDH	Lactate DésHydrogénase
mAb	monoclonal Antibody
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MDSC	Myeloid-Derived Suppressor Cells
MEK	Mitogen-activated protein kinase Kinase
NCI	National Cancer Institute
NK	Natural Killer cell
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PD	Progression Disease
PD-L1	Programmed cell Death protein Ligand 1

PD1	Programmed cell Death protein 1
PFS	Progression Free Survival
PI3K	Phosphatidyl Inositol 3' Kinase
PR	Partial Response
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SD	Stable Disease
SDL	Somme des Diamètres des Lésions cibles
SIDA	Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquis
SITEP	Service des innovations Thérapeutiques Précoces
SPDL	Somme des Produits des Diamètres perpendiculaires de Lésions
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
TCR	T Cell Receptor
TDM	TomoDensitoMétrie
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor–beta
TIL	Tumor Infiltrating Lymphocyte
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor alpha
Treg	cellules T régulatrices
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	2
<b>Abréviations</b> .....	8
<b>Introduction</b> .....	14
I. Le concept d'immunosurveillance .....	14
II. Les points de contrôle de la réponse immunitaire .....	16
III. Le CTLA4 et les premiers résultats obtenus avec l'ipilimumab .....	17
IV. La voie du PD1 .....	19
1. Modulation de l'expression de PD-L1 .....	19
2. Modulation de l'expression de PD-L1 par les traitements anti cancéreux conventionnels .....	22
V. Développement des anti PD1 et anti PD-L1 en clinique .....	23
1. Les traitements anti PD1 .....	24
2. Les traitements anti PD-L1 .....	25
3. Association anti PD1 et anti CTLA4 .....	25
<b>Objectifs de l'étude</b> .....	26
<b>Patients et méthodes</b> .....	27
I. Patients .....	27
II. Critères d'inclusion .....	27
III. Critères d'exclusion .....	27
IV. Données recueillies .....	27
<b>Résultats</b> .....	30
I. Essais cliniques .....	30
II. Caractéristiques de la population .....	31
1. Caractéristiques générales .....	31
i. Types histologiques .....	31
ii. Paliers de doses .....	32
iii. Caractéristiques de l'ensemble de la population étudiée .....	33
2. Caractéristiques des patients souffrant de mélanome .....	34
3. Caractéristiques des patients souffrant de CBNPC .....	35
4. Caractéristiques des patients souffrant de cancer du rein .....	36
5. Caractéristiques des autres patients .....	37

III. Toxicités .....	39
1. Fréquences des toxicités .....	39
2. Détails des toxicités grade 3-4 .....	40
3. Complications sur progression aiguë .....	44
IV. Taux de réponse.....	45
1. Taux de réponse selon le type histologique .....	45
2. Taux de réponse dans le CBNPC selon le statut mutationnel et le tabagisme .....	47
3. Taux de réponse selon le palier de dose .....	48
4. Profil des meilleures réponses observées .....	49
i. Toutes tumeurs .....	49
ii. Mélanomes .....	49
i. Toutes tumeurs sauf mélanomes.....	50
V. Profil des réponses.....	51
1. Durées des réponses.....	51
2. Profil des réponses en fonction du type histologique .....	52
3. Profil des réponses en fonction de la meilleure réponse observée .....	55
i. Profil des réponses chez les patients ayant une réponse complète ou une réponse partielle comme meilleure réponse observée.....	55
ii. Profil des réponses chez les patients ayant une stabilité comme meilleure réponse observée .....	56
iii. Profil des réponses chez les patients ayant une stabilité comme meilleure réponse observée .....	57
4. Profil des réponses en fonction de la réponse observée au premier TDM d'évaluation .....	58
i. En cas d'apparition de nouvelle(s) lésion(s) .....	61
ii. En cas de progression de lésion(s) non cible(s) .....	61
iii. En cas de progression .....	62
iv. En cas de stabilité.....	62
v. En cas de réponse .....	63
VI. Exemple d'une pseudo-progression clinique et radiologique.....	64
VII. Survie .....	65
1. Survie globale et survie sans progression .....	65
2. Stratification sur le type de tumeur.....	66
VIII. Analyses pronostiques .....	68
1. Analyse sur l'ensemble de la population .....	68
2. Analyse sur les 80 patients mélanomes.....	71

<b>Discussion</b> .....	72
I. Toxicité spécifique des inhibiteurs des checkpoints immunitaires .....	72
1. Effets indésirables liés à l'immunité (EILI) .....	72
2. Physiopathologie des toxicités .....	74
3. Prise en charge des EILI.....	75
4. Toxicités et réponses au traitement .....	76
5. Progressions aiguës sous traitement .....	76
II. Profil de réponses spécifique des inhibiteurs des checkpoints immunitaires. 77	
1. Profil de réponses .....	77
2. RECIST 1.1 et irRC.....	78
3. Taux et durées des réponses.....	80
4. Facteurs de résistance primaire aux anti PD1 et anti PD-L1 .....	81
5. Pseudo-progressions .....	85
<b>Limites</b> .....	86
<b>Perspectives</b> .....	87
<b>Conclusion</b> .....	90
<b>Bibliographie</b> .....	92



## Introduction

A l'ère des thérapies ciblées, le développement des molécules anti-tumorales a particulièrement cherché à cibler des protéines surexprimées ou activées par une mutation. Cependant, l'hétérogénéité mutationnelle des cancers favorise l'émergence de clones tumoraux avec une moindre sensibilité aux traitements, responsable ainsi d'un échappement thérapeutique secondaire inéluctable.

Depuis quelques années, [l'immunothérapie est de](#) retour en oncologie. Plutôt que d'essayer à stimuler une réponse anti-tumorale spécifique souvent de courte durée, les nouvelles stratégies en onco-immunologie cherchent à vaincre l'immunosuppression induite par la tumeur ou son microenvironnement. Ainsi se sont développées les agents bloquant les [points de restriction](#) du système immunitaire (encore appelés « immune checkpoints ») qui inhibent les inhibiteurs de l'activation lymphocytaire. En 2011, l'ipilimumab (Yervoy), est devenu le premier agent de cette classe thérapeutique à être approuvé dans le mélanome avancé après avoir montré un bénéfice en survie<sup>1</sup>. L'intérêt de ces nouvelles immunothérapies est non seulement d'amplifier dans son ensemble la réponse immunitaire anti-tumorale présente chez le patient mais surtout d'induire des réponses durables chez les patients répondeurs.

### I. Le concept d'immunosurveillance

Le rôle du système immunitaire dans le développement et la progression du cancer a été suspecté depuis plus d'un siècle. Le concept d'immunosurveillance a été décrit par Burnet et Thomas dès les années 1950 mais ce sont les expériences menées chez la souris par Schreiber ces dix dernières années qui ont permis de mieux comprendre le rôle essentiel du système immunitaire dans le cancer<sup>2</sup>. En effet les souris mutées pour être immunodéficientes (en tel ou tel acteur de l'immunité) développent plus fréquemment ou plus rapidement des tumeurs que les souris contrôles immunocompétentes non mutées. Ceci est observé lorsque la fonction ou le développement de certains sous-types immunologiques sont concernés, comme avec les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ (CTL), les lymphocytes T helpers CD4+ ou encore les cellules Natural Killers (NK).

Le concept d'immunosurveillance correspond à l'action de notre système immunitaire qui surveille en continu les différentes cellules de notre organisme à la recherche de cellules cancéreuses. Cette surveillance se fait grâce aux antigènes associés aux tumeurs qui comprennent des antigènes de différenciation (comme les antigènes de différenciation mélanocytaires), des antigènes provenant de mutations (comme P53), des antigènes cellulaires surexprimés (comme HER-2), des antigènes viraux (comme ceux de papillomavirus humain) ou des antigènes du cancer-testis qui sont habituellement uniquement exprimés au niveau des cellules germinales mais silencieux dans les cellules somatiques (comme les antigènes MAGE ou NY-ESO-1). Cependant malgré ces antigènes tumoraux, les cellules tumorales sont plus ou moins immunogéniques. En effet, le transfert de tumeurs développées chez des souris immunodéficientes se trouve être moins immunogénique que celui développé chez des souris immunocompétentes. Le système immunitaire a donc un rôle ambivalent : d'une part il protège notre organisme des cellules cancéreuses mais

d'autre part il façonne l'immunogénicité de la cellule tumorale, c'est ce qu'on appelle le concept d'immuno-editing.

Le processus d'immuno-editing du cancer se fait selon 3 phases : l'élimination, l'équilibre et l'échappement (les 3 « E »). Durant la phase d'élimination, le système immunitaire inné et adaptatif détecte la présence de tumeurs en développement et les élimine avant même qu'elles deviennent cliniquement apparentes (ou radiologiquement détectables). Dans le cas où ces tumeurs ne sont pas éliminées, elles entrent dans une phase d'équilibre dans laquelle le système immunitaire adaptatif empêche la croissance tumorale tout en façonnant l'immunogénicité des cellules tumorales. Il maintient la tumeur dans un état de latence qui peut persister plusieurs années avant que la tumeur finisse par grossir et passer dans la phase d'échappement où elle devient cliniquement apparente ou symptomatique au niveau local voire métastatique. C'est durant la période d'équilibre que le système immunitaire exerce une pression de sélection sur les cellules tumorales, favorisant l'émergence de clones faiblement immunogéniques (processus d'immuno-sélection)<sup>3</sup>.

Durant la phase d'échappement, les cellules tumorales ont acquis la capacité de détourner la reconnaissance et/ou la destruction par le système immunitaire. Cet échappement peut être lié à différents mécanismes favorisés par l'instabilité génétique associée à la cancérogenèse. Au niveau de la cellule tumorale, la reconnaissance immunitaire peut-être diminuée par la perte d'expression d'antigènes tumoraux ou la perte d'expression du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (le CMH, qui permet de présenter ces antigènes tumoraux aux lymphocytes T). Également, l'élimination par le système immunitaire peut être altérée par l'induction de mécanismes anti- apoptotiques (activation du facteur de transcription STAT3, expression de BCL-2).

Par ailleurs, l'échappement peut résulter d'un microenvironnement tumoral immunosuppresseur via la sécrétion de cytokines immunosuppressives comme le VEGF (vascular endothelial growth factor), le TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ), ou l'IDO (indoleamine 2,3-dioxygénase) et le recrutement de cellules immunosuppressives que sont les cellules T régulatrices (Treg) ou les cellules myéloïdes suppressives (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs). Ces cellules immunosuppressives une fois stimulées produisent à leur tour des cytokines immunosuppressives comme l'IL-10 ou le TGF- $\beta$  et expriment des molécules de co-stimulation inhibitrices (comme le CTLA-4) qui vont inhiber les lymphocytes T cytotoxiques CD8<sup>+</sup><sup>4</sup>. L'immuno-editing du cancer reste un concept, mais plusieurs éléments observés chez l'homme in vivo viennent soutenir cette hypothèse.

Un des premiers éléments est le fait que les patients immunodéprimés sont plus à risque de cancers comme on l'observe chez les transplantés d'organes sous immunosuppresseurs ou les patients souffrant du SIDA. La plupart du temps les cancers qui surviennent chez ces patients immunodéprimés sont d'origine virale comme les lymphomes liés à l'EBV, les sarcomes de Kaposi (Herpes virus) ou les cancers du col (HPV). On constate également une incidence plus importante de mélanomes, de cancer colorectaux, pulmonaires, pancréatiques, rénaux, ORL, endocrines et cutanés. Un deuxième argument est le fait que certains patients cancéreux développent spontanément une réponse immunitaire antitumorale robuste que ce soit une réponse anticorps ou une réponse cellulaire T contre des antigènes tumoraux. Cependant, il est difficile de savoir si ces réponses immunitaires ont un

rôle dans le contrôle de la maladie et si ces réponses reflètent celles développées lors de la phase d'élimination ou d'équilibre au cours du processus d'immuno-editing. L'argument le plus solide a été mis en évidence par les études montrant que l'infiltrat immunitaire intra-tumoral est un facteur pronostique du cancer. En effet, plusieurs études mettent en évidence que la quantité, la qualité et la localisation des lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs, tumor-infiltrating lymphocytes) sont corrélées avec la survie des patients dans plusieurs pathologies cancéreuses (mélanome, cancer colorectal, ovarien ou pulmonaire)<sup>5,6</sup>.

## **II. Les points de contrôle de la réponse immunitaire**

La génération d'une réponse immunitaire anti-tumorale efficace est complexe et nécessite plusieurs étapes successives : 1) capture de l'antigène tumoral par la cellule présentatrice d'antigène (CPA) au niveau du tissu périphérique, 2) migration de la CPA vers les organes lymphoïdes secondaires, 3) présentation par la CPA des antigènes tumoraux aux lymphocytes naïfs dans les organes lymphoïdes secondaires et activation précoce des lymphocytes T spécifiques, 4) différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes T effecteurs, 5) migration des lymphocytes T effecteurs vers les tissus périphériques, 6) une fois au niveau du site tumoral, reconnaissance spécifique par le récepteur du lymphocyte T (TCR) de l'antigène tumoral présenté sur le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface des cellules cancéreuses 7) activation du lymphocyte T effecteur en lymphocyte T cytotoxique 8) lyse de la cellule tumorale par le lymphocyte T cytotoxique spécifique. Chacune de ces étapes peut être régulée par une balance de signaux activateurs ou inhibiteurs.

Ainsi, les checkpoints immunitaires sont un ensemble de récepteurs et de ligands qui interviennent dans la modulation de la réponse lymphocytaire T<sup>7</sup> (Figure 1). Leur rôle physiologique est de maintenir la tolérance du soi (limiter les réactions auto-immunes) et de moduler l'intensité et la durée de la réponse immunitaire. En effet, lors de la reconnaissance par le lymphocyte T de son antigène tumoral spécifique, le signal d'activation du TCR est modulé par des co-récepteurs activateurs ou inhibiteurs (encore appelés checkpoints immunitaires ou rétrocontrôles activateurs ou inhibiteurs du système immunitaire). Ces récepteurs vont ainsi soit renforcer l'activation et la prolifération du lymphocyte T, soit l'inhiber (phénomène d'anergie lymphocytaire). Aussi, de multiples récepteurs inhibiteurs ou activateurs ont été identifiés et font l'objet de recherches intenses afin de développer de nouvelles thérapeutiques.

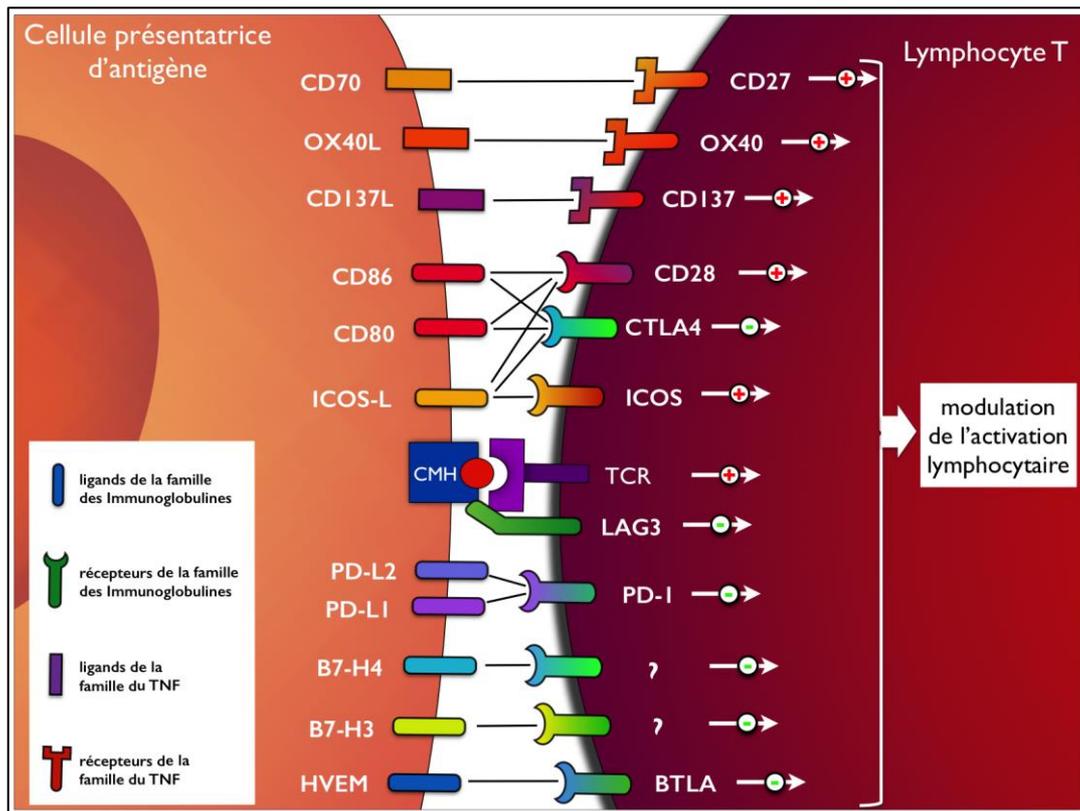


Figure 1: **De multiples rétrocontrôles inhibiteurs ou activateurs modulent l'activation du lymphocyte T.** Lorsque la cellule présentatrice d'antigène (CPA) présente au lymphocyte T un antigène tumoral, le signal activateur envoyé par le récepteur du lymphocyte T (TCR) va être modulé par un ensemble de co-signaux inhibiteurs ou activateurs. L'intégration de ces différents signaux résultera soit en une anergie soit en une activation du lymphocyte T. Ces différents complexes ligands/récepteurs appartiennent pour la plupart aux molécules de la superfamille des immunoglobulines ou à la superfamille du TNF. Ils constituent des cibles thérapeutiques potentielles. BTLA, B and T lymphocyte attenuator; CD, cluster de différenciation; CMH, complexe majeur d'histocompatibilité; CTLA4, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; HVEM, herpesvirus entry mediator; ICOS, inducible T cell co-stimulator; LAG3, lymphocyte activation gene 3; PD1, programmed cell death protein 1; PD-L, programmed cell death protein ligand; TCR, T-cell receptor ;

### III. Le CTLA4 et les premiers résultats obtenus avec l'ipilimumab

Les premiers essais cliniques chez l'homme ciblant les rétrocontrôles inhibiteurs ont débuté dans les années 2000 avec deux anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre le cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4): l'ipilimumab (Yervoy®, Bristol-Myers Squibb) et le tremelimumab (ticilimumab, Pfizer, [désormais propriété de MedImmune](#)). Le CTLA4 intervient précocément dans l'activation du lymphocyte T<sup>8</sup>. Lors de la présentation de l'antigène tumoral par la CPA au lymphocyte T naïf dans les organes lymphoïdes secondaires, il inhibe l'activation et donc la différenciation du lymphocyte en T effecteur. Le CTLA4 est exprimé au niveau des lymphocytes T CD8+ effecteurs mais également au niveau des CD4+ helper et des T régulateurs (TReg). Le CTLA4 est présent à l'intérieur de vésicules intracellulaires et n'est transporté à la surface du lymphocyte que lors de la

reconnaissance de l'antigène spécifique par le TCR. C'est un modulateur précoce de l'activation lymphocytaire : plus la stimulation via le TCR est forte, plus le CTLA4 est produit en grande quantité. Le CTLA4, qui est un co-récepteur inhibiteur, a le même ligand que le co-récepteur activateur CD28 : CD80 et CD86. Comme le CTLA4 a une affinité plus forte pour ces ligands que le CD28, il contrarie l'effet activateur du CD28 et entraîne une inhibition du lymphocyte.

L'ipilimumab est le premier agent ciblant les rétrocontrôles inhibiteurs qui a été approuvé par la FDA et l'EMA en 2011 dans le mélanome métastatique. Une étude de phase III a comparé dans des mélanomes avancés, l'efficacité de l'ipilimumab seul ou en combinaison avec un vaccin ciblant le peptide gp100 contre le vaccin gp100 seul<sup>1</sup>. Cette étude a montré un bénéfice en survie de 3,5 mois pour les patients recevant l'ipilimumab (avec ou sans vaccin gp100) comparé à ceux recevant seulement le vaccin gp100. Le taux de survie globale dans le groupe ipilimumab plus gp100, le groupe ipilimumab seul et gp100 seul étaient respectivement de 21,6%, 23,5% et 13,7% à 2 ans. De façon intéressante, les patients répondeurs présentent des réponses cliniques prolongées persistant après l'arrêt des 4 perfusions d'ipilimumab initiales. Aussi, l'étude de l'ensemble des patients ayant reçu de l'ipilimumab (en essais ou dans le cadre d'un programme d'accès spécifique) montre que la courbe de survie globale atteint un plateau pour 21% des patients à environ 3 ans après l'initiation du traitement et se poursuit jusqu'à 10 ans<sup>9</sup> (Figure 2).

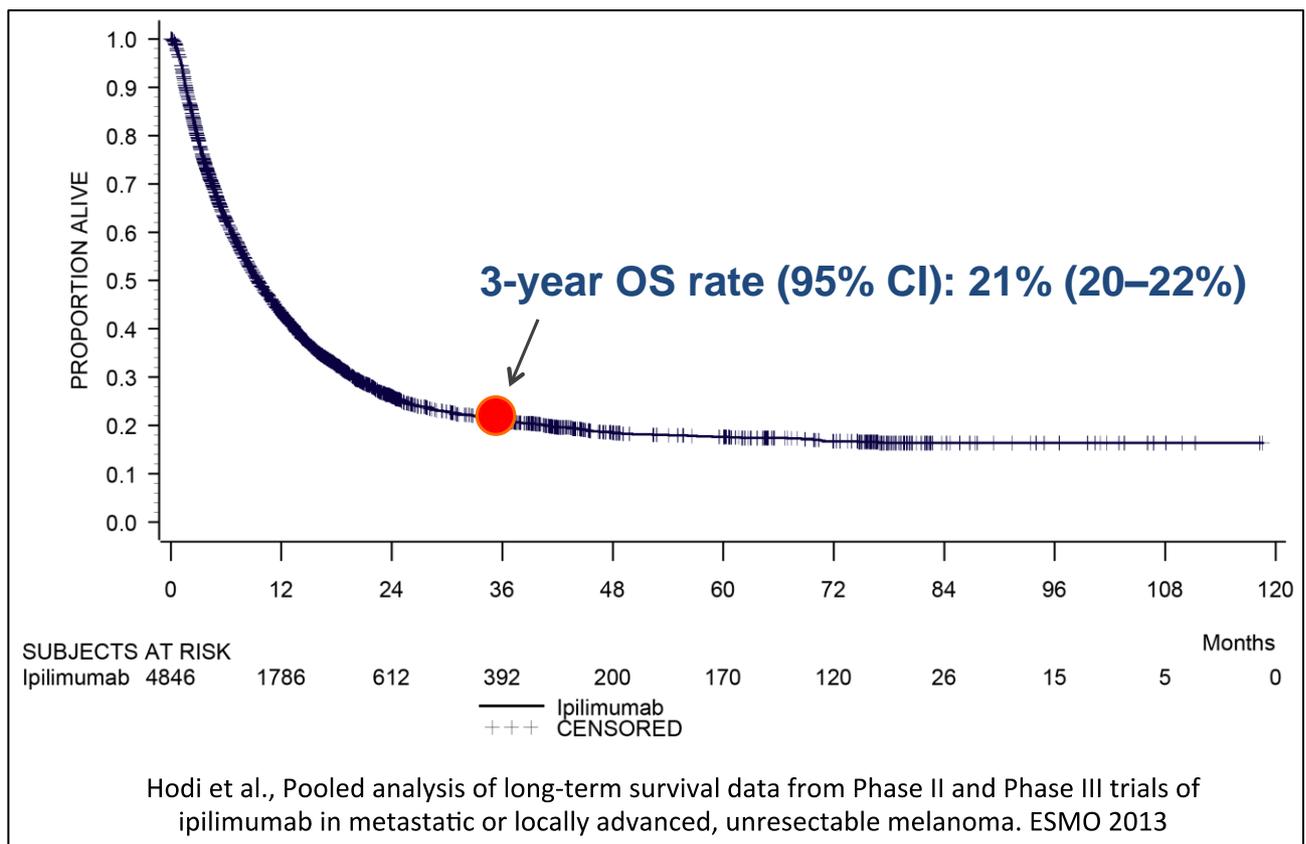


Figure 2 : **Données de survie globale à long terme des patients souffrant de mélanomes métastatiques ou avancés ayant reçu de l'ipilimumab** (analyse poolée des essais de phase II et III) : la courbe de survie globale atteint un plateau pour 21% des patients à environ 3 ans après l'initiation du traitement.

## IV. La voie du PD1

Le succès de l'ipilimumab a favorisé le développement d'agents ciblant d'autres rétrocontrôles du système immunitaire et en particulier le récepteur PD1. La voie du programmed cell death protein 1 (PD1) est un autre rétrocontrôle négatif qui a la particularité d'agir plus tardivement dans l'activation lymphocytaire, au niveau des tissus périphériques et du microenvironnement tumoral<sup>8</sup>. Alors que le CTLA4 régule l'activation précoce du lymphocyte T naïf, le récepteur PD1 agit au niveau de l'activation du lymphocyte T lors de sa phase effectrice (Figure 3). PD1 est exprimé sur un large panel de cellules immunitaires présentes dans l'environnement tumoral. Tout comme le CTLA4, le PD1 est exprimé au niveau des lymphocytes T CD4+ et CD8+ et des TReg mais PD1 est également exprimé au niveau des cellules NK, des cellules dendritiques, des lymphocytes B et des monocytes.

Le récepteur PD1 possède deux ligands, le PD-L1 (ou B7-H1) et le PD-L2 (ou B7-DC). Le PD1 est exprimé de façon importante à la surface des lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs) de nombreux cancers. L'étude de l'expression des ligands de PD1 à la surface des tumeurs montre d'ailleurs qu'ils participent à un mécanisme d'échappement de la cellule tumorale au système immunitaire. D'ailleurs, leur surexpression est souvent associée à des maladies plus agressives et de moins bon pronostic<sup>10-15</sup>.

### 1. Modulation de l'expression de PD-L1

Les cellules tumorales sont capables de détourner ces checkpoints immunologiques pour échapper au système immunitaire grâce à 2 mécanismes de régulation : la résistance immunitaire innée et la résistance immunitaire adaptative<sup>8</sup> (Figures 4 et 5). La cellule cancéreuse peut surexprimer à sa surface des ligands des rétrocontrôles inhibiteurs soit de façon constitutive via l'activation d'une voie de signalisation oncogénique (résistance immunitaire innée), soit en réponse à des signaux inflammatoires (IFN $\gamma$ ) présents dans l'environnement tumoral du fait de la réponse immunitaire antitumorale.

Le mécanisme de résistance immunitaire innée a été mis en évidence dans différents types tumoraux (Figure 4). Ainsi, dans les gliomes, les cancers du sein et de la prostate, l'activation constitutive de la voie PI3K-AKT conduit à une augmentation de l'expression de PD-L1<sup>16,17</sup>. L'utilisation d'inhibiteurs de la voie PI3K semble réverser ce phénomène in vitro. Les expériences menées dans les lymphomes T anaplasiques ALK+, où la kinase oncogénique NPM/ALK entraîne une surexpression de PD-L1, suggèrent que cet événement serait médié par le facteur de transcription STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3)<sup>18</sup>. Ces résultats suggèrent que les voies de signalisation oncogéniques peuvent jouer un rôle crucial dans l'échappement de la cellule cancéreuse à l'action du système immunitaire.

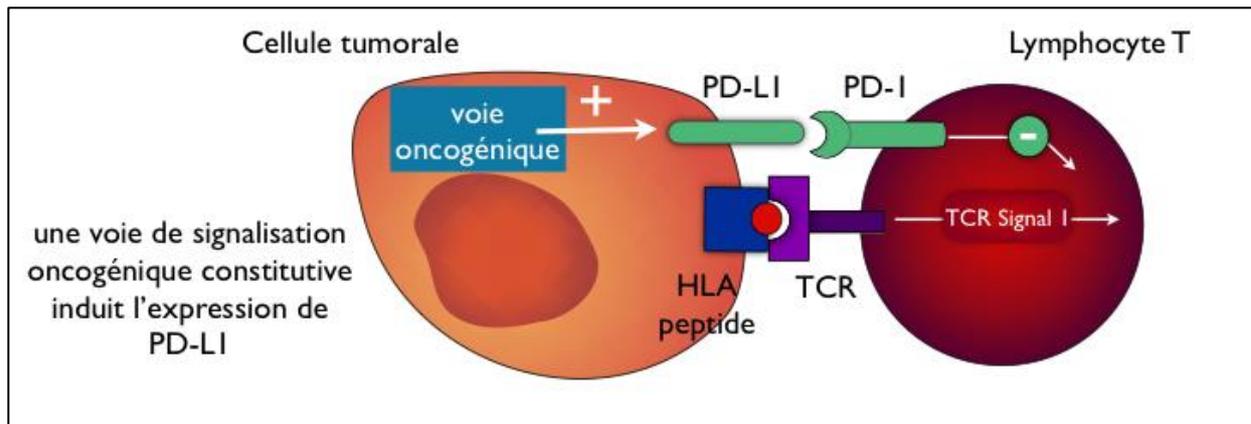


Figure 4 : Mécanisme de résistance immunitaire innée

L'autre mécanisme de résistance immunitaire résulte d'une adaptation à l'environnement tumoral. Dans le cadre de la résistance immunitaire adaptative, la cellule cancéreuse utilise l'induction physiologique des ligands des rétrocontrôles inhibiteurs qui se produit habituellement pour protéger les tissus d'une réponse immunitaire excessive lors d'une infection (Figure 5). Ce phénomène concerne non-seulement la cellule tumorale, mais aussi les cellules épithéliales et stromales de l'environnement tumoral et se produit en réponse à la présence d'interférons (en particulier l'interféron gamma, IFN $\gamma$ )<sup>19,20</sup>. Il existe ainsi une boucle de rétrocontrôle négatif où l'induction d'un environnement tumoral inflammatoire par la réponse immunitaire anti-tumorale permet secondairement à la cellule cancéreuse d'échapper au système immunitaire grâce à l'expression induite de ligands des rétrocontrôles inhibiteurs.

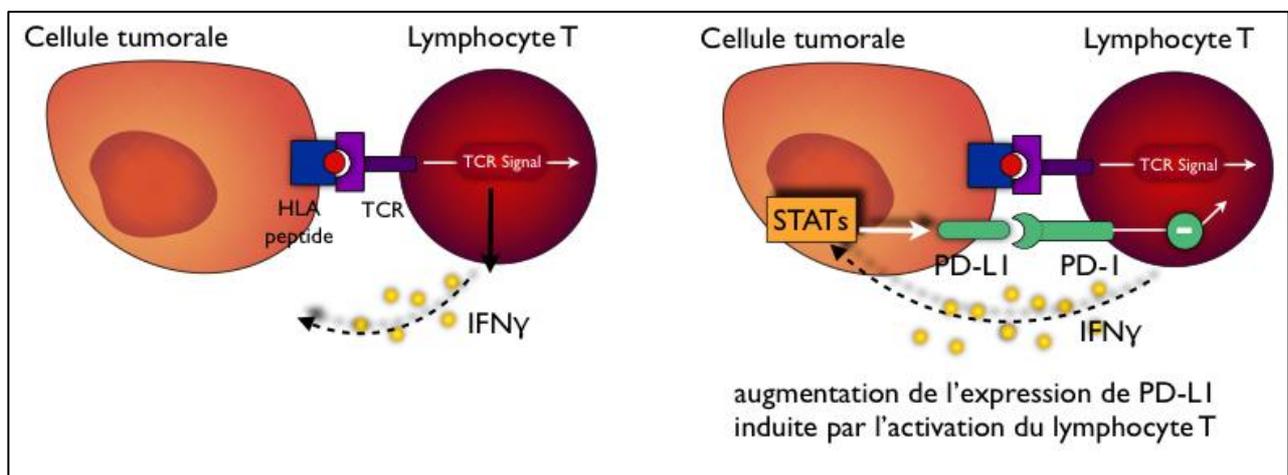


Figure 5 : Mécanisme de résistance immunitaire adaptative

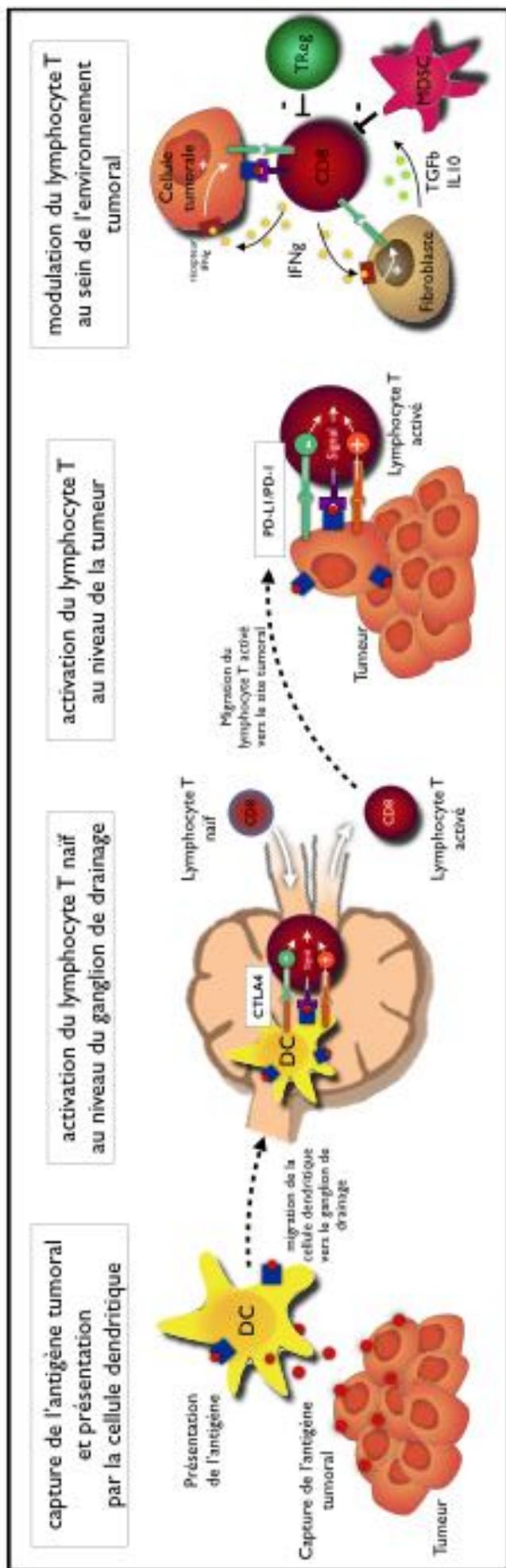


Figure 3 : Différentes étapes sont nécessaires pour générer une réponse immunitaire anti-tumorale : place de CTLA4 et de PD1/PD-L1. D'après Champiat et al., Incorporating Immune-Checkpoint Inhibitors into Systemic Therapy of NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* (2014)

## **2. Modulation de l'expression de PD-L1 par les traitements anti cancéreux conventionnels**

Certains mécanismes de résistance secondaire aux chimiothérapies ou aux thérapies ciblées pourraient être expliqués par l'induction secondaire de l'expression des ligands des checkpoints immunitaires. Des études in vitro sur des lignées cellulaires cancéreuses ont montré que la doxorubicine diminue l'expression de PD-L1 alors que le paclitaxel et l'étoposide l'augmentent<sup>21,22</sup>. D'autres drogues comme le cisplatine ou le docetaxel ne semblent pas avoir d'effet sur l'expression de PD-L1. Dans le mélanome, l'activation de la voie MAPK dans les cellules résistantes aux inhibiteurs de BRAF favorise l'expression de PD-L1 et constitue un mécanisme d'échappement au traitement<sup>23</sup>. Ce mécanisme s'avère réversible in vivo grâce à l'utilisation d'inhibiteurs de MEK et de PI3K. Ainsi, on comprend bien que l'inhibition spécifique de certaines de ces voies par des thérapies ciblées en oncologie peut moduler la réponse immunitaire et pourrait expliquer certaines progressions tumorales explosives lors de l'échappement aux thérapies ciblées.

La modulation complexe des checkpoints immunitaires suggère que leur rôle au cours de la maladie cancéreuse est dynamique. Leur expression constitutive peut conférer d'emblée à la tumeur une agressivité spécifique et leur expression secondaire en réponse à un environnement tumoral inflammatoire ou à un traitement anti-tumoral peut expliquer une résistance aux traitements ou une rechute.

## V. Développement des anti PD1 et anti PD-L1 en clinique

Le succès de l'ipilimumab a relancé le développement des immunothérapies et en particuliers celles ciblant les rétrocontrôles inhibiteurs. Les études cliniques avec des anticorps monoclonaux ciblant le récepteur PD-1 ou son ligand PD-L1 se sont développées dans un deuxième temps et ont permis de mettre en évidence des stabilités et des réponses prolongées dans différents types de tumeurs (Tableau 1).

Cible	Nom de la molécule	Caractéristique	Laboratoire	Stade de développement
PD1	lambrolizumab	mAb IgG4 humaine	Merck	Phase I-III
	nivolumab	mAb IgG4 humaine	Bristol-Myers Squibb	Phase I-III
	pidilizumab	mAb IgG1 humanisée	Cure Tech	Phase I
	AMP-224	protéine de fusion	GlaxoSmithKline	Phase I
PD-L1	MPDL3280A	mAb IgG1 humaine	Genentech	Phase I-III
	BMS-936559	mAb IgG4 humaine	Bristol Myers Squibb	Phase I
	MEDI4736	mAb IgG1 humaine	AstraZeneca	Phase I-III

Tableau 1 : **Molécules actuellement en cours d'essais cliniques ciblant la voie PD1/PD-L1.** Ig, Immunoglobuline; mAb, monoclonal antibody, anticorps monoclonal.

Le blocage de PD1 par des anticorps monoclonaux permet d'inhiber la fixation des ligands PD-L1 et PD-L2 au niveau du récepteur PD1 exprimé par les lymphocytes T activés et ainsi permettre aux lymphocytes T activés spécifiques de la tumeur de éliminer les cellules cancéreuses. Cette stratégie paraît particulièrement utile pour des tumeurs exprimant un taux élevé de PD-L1<sup>24</sup>. Aussi, un autre avantage potentiel de cibler directement PD-1 est de pouvoir saturer de façon plus efficace les récepteurs PD-1 au niveau des lymphocytes T circulant dans le sang avant qu'ils migrent au site tumoral où ils nécessiteraient alors des concentrations d'anticorps plus élevées afin d'obtenir un bénéfice thérapeutique optimal.

Les anticorps ciblant le PD-L1 agissent principalement en inhibant la liaison de PD-L1 à son récepteur PD1, permettant aux lymphocytes T activés spécifiques de la tumeur de tuer les cellules cancéreuses. Cette approche vise directement le mécanisme d'échappement des tumeurs au système immunitaire par l'augmentation de l'expression de PD-L1. Cette stratégie n'empêche pas la liaison de PD-L2 à PD1, cependant il semble que les cellules cancéreuses expriment peu PD-L2.

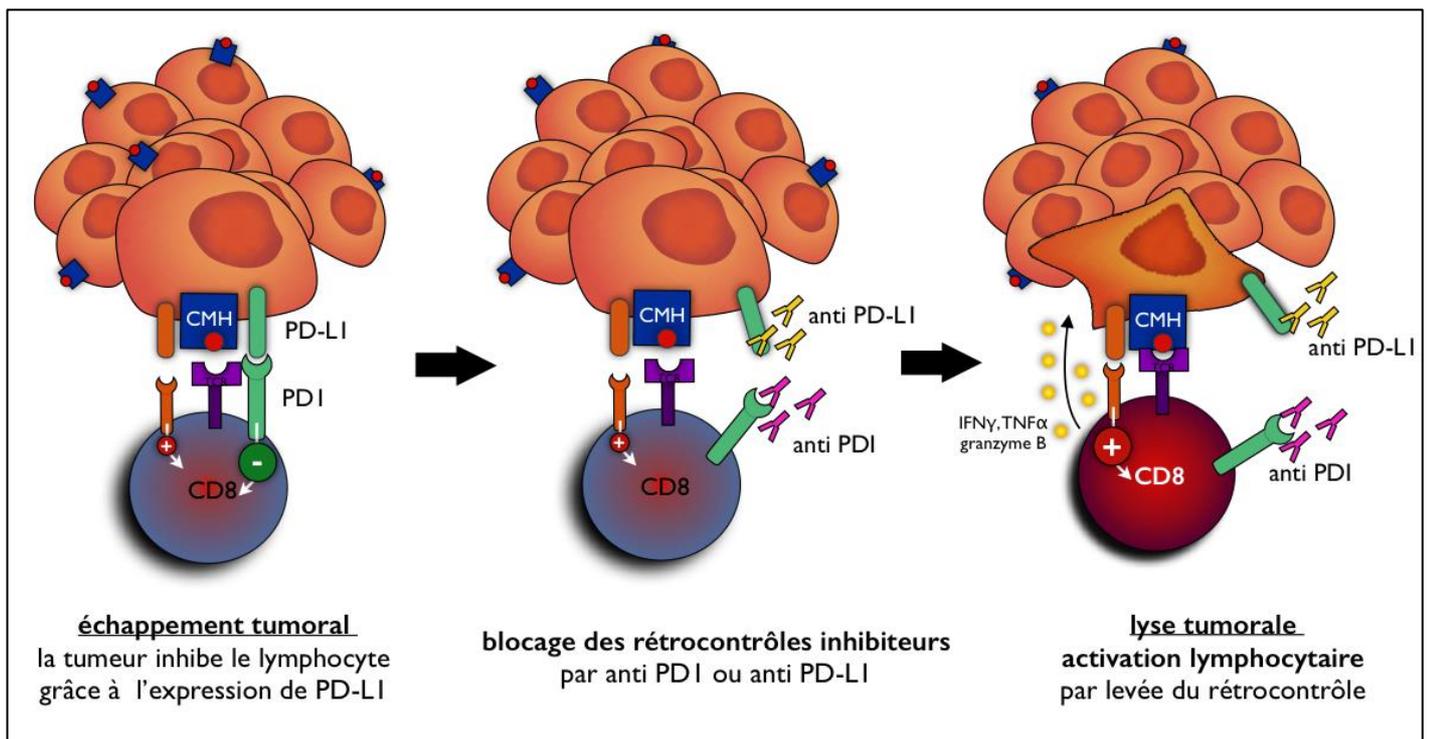


Figure 6 : **Mécanisme d'action des anti PD1 et anti PD-L1.** La cellule tumorale est capable de maintenir les lymphocytes T dans un état d'anergie en exprimant le ligand PD-L1 afin d'échapper à la réponse immunitaire. Les traitements ciblant le récepteur PD1 ou son ligand PD-L1 empêchent le récepteur PD-1 d'inhiber le lymphocyte T. L'intégration des différents co-sigaux activateurs et inhibiteurs va ainsi être en faveur d'une activation du lymphocyte T qui va libérer des cytokines pro-inflammatoires, proliférer et entraîner la lyse de la cellule tumorale. IFN $\gamma$ , interféron gamma; TNF $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha.

## 1. Les traitements anti PD1

Le nivolumab (BMS-936558) est un anticorps IgG4 humanisé anti PD-1 qui a montré des réponses objectives dans différents types tumoraux : mélanome, cancer du rein et cancer pulmonaire<sup>25-28</sup>. Dans le cadre de la phase I, il a été administré par voie intraveineuse toutes les 2 semaines et a été poursuivi jusqu'à 2 ans ou jusqu'à progression, réponse complète, ou d'effet indésirable grave. Dans l'étude de phase I chez 94 patients souffrant de mélanome avancé, 28% ont présenté une réponse objective et le suivi prolongé met en évidence des taux de survie de 62% à 1 an et 44% à 2 ans. Dans le cancer du rein, sur 33 patients, 27% ont présenté une réponse objective et 9 autres patients (27%) ont présenté une stabilité prolongée  $\geq 6$  mois. L'analyse à long terme, a montré que 52% des patients étaient en vie à 2 et 3 ans après l'initiation du traitement. Dans les cancers du poumon non à petites cellules lourdement prétraités, le nivolumab a permis d'obtenir un taux de réponse objective chez 18% des patients (14/76), à la fois chez les non épidermoïdes 12% (7/56) et chez les épidermoïdes 33% (6/18). La survie à 1 an et 2 ans pour les cancers du poumon épidermoïdes était respectivement de 44% et 41%, et pour les cancers du poumon non-épidermoïdes de 44% et 17%. Dans le cadre de l'étude de phase I du

nivolumab, aucune réponse objective n'a été observée dans le cancer de la prostate (0/13) ou le cancer colorectal (0/19)<sup>29</sup>.

La phase I du lambrolizumab (MK3475) (anticorps monoclonal IgG4) a montré également des résultats intéressants dans le mélanome avec un taux de réponse de 38% (44/117)<sup>30</sup>.

D'autres molécules bloquant le PD1 sont en développement. Le pidilizumab (CT-011) est un anticorps monoclonal IgG1 ciblant PD1 qui a initialement été développé dans les hémopathies malignes avec des réponses dans les lymphomes folliculaires et les leucémies aiguës myéloblastiques et est maintenant évalué dans des tumeurs solides. L'AMP-224 est une protéine de fusion recombinante qui bloque l'interaction entre PD1 et son ligand PD-L1 ; l'essai de phase I est en cours.

## **2. Les traitements anti PD-L1**

Les thérapeutiques ciblant le PD-L1 présentent également une efficacité dans différents cancers avec des réponses prolongées. Dans la phase I de l'anticorps monoclonal humanisé IgG4 BMS-936559 (MDX-1105) des réponses objectives sont observées dans le mélanome (17%, 9/52), le cancer pulmonaire non à petites cellules (10%, 5/49), le cancer de l'ovaire (6%, 1/17) et le cancer du rein (12%, 2/17)<sup>31</sup>. La phase I du MPDL3280A (anticorps monoclonal humanisé IgG1) a permis de montrer des réponses dans le mélanome avancé (29%, 11/38), le cancer du rein (13%, 6/47) et le cancer du poumon non à petites cellules (23%, 12/53)<sup>32-34</sup>. MEDI4736 est un anticorps monoclonal IgG1 ciblant le PD-L1 dont les essais de phase I et III sont en cours.

Ces résultats prometteurs dans des cancers jusque là considérés comme « immuno-résistants » poussent à réaliser de nouveaux essais cliniques dans de multiples sous-types histologiques. Des essais de phase II et III sont actuellement en cours en monothérapie et des essais de phase I se développent pour évaluer des associations anti PD1/PD-L1 avec une chimiothérapie conventionnelle ou une thérapie ciblée. Enfin, de nouveaux anticorps ciblant d'autres rétrocontrôles inhibiteurs sont en cours de développement.

## **3. Association anti PD1 et anti CTLA4**

L'administration concomitante du nivolumab avec l'ipilimumab a été évaluée dans une phase I chez 53 patients souffrant de mélanome avancé<sup>35</sup>. Le nivolumab et l'ipilimumab ont été administrés toutes les 3 semaines pour les 4 premières perfusions puis le nivolumab a été administré seul toutes les 3 semaines. L'activité clinique de l'administration concomitante semble entraîner non seulement plus de réponses objectives (par rapport aux taux observés dans les études avec l'ipilimumab seul ou le nivolumab seul) mais aussi des réponses plus précoces. En effet, le taux de réponses objectives selon les critères modifiés WHO a été de 40% dont un tiers de patients répondeurs présentant une réponse rapide et importante (≥80% de réduction tumorale à 12 semaines de traitement). Là encore, les réponses observées étaient durables. Plusieurs essais d'associations d'anti PD1 ou d'anti PD-L1 avec d'autres traitements sont actuellement en cours et nous attendons la publication des premiers résultats.

## Objectifs de l'étude

A travers ce travail nous avons voulu évaluer les caractéristiques des réponses et des toxicités observées des patients traités par anti-PD1 ou anti PD-L1 dans le cadre d'essais de phase 1 à l'Institut Gustave Roussy.

Notre objectif principal était d'identifier des facteurs cliniques, biologiques ou radiologiques associés à la réponse aux traitements par anti-PD1 ou anti-PD-L1.

Notre objectif secondaire était de décrire les différences d'efficacité telles que mesurées par des méthodes radiologiques complémentaires que sont RECIST 1.1 (selon la somme des diamètres des lésions cibles, SDL) et la méthode irRC (selon la somme des produits des diamètres perpendiculaires de lésions, SPDL).

## Patients et méthodes

### I. Patients

Ce travail est une étude rétrospective monocentrique. Nous avons analysé les données des patients ayant participé à un essai de phase 1 évaluant une thérapeutique anti PD1 ou anti PD-L1 au sein du Service des innovations Thérapeutiques Précoces (SITEP), à l'Institut Gustave Roussy, entre le 26 décembre 2011 et le 4 janvier 2014. Le SITEP est le premier centre français de phase I avec 57 essais ouverts en 2013 et 385 patients inclus en phase I en 2013.

Notre travail consiste en une étude observationnelle de l'ensemble de notre population.

### II. Critères d'inclusion

Tous les patients inclus dans un essai de phase 1 évaluant une thérapeutique anti PD1 ou anti PD-L1 et ayant reçu au moins une administration de la molécule ont été inclus dans notre travail.

### III. Critères d'exclusion

Les patients inclus dans un essai de phase 1 évaluant une thérapeutique anti PD1 ou anti PD-L1 mais n'ayant pas reçu au moins une administration de la molécule ont été exclus de notre analyse.

### IV. Données recueillies

#### ***Données démographiques des patients***

date de naissance, sexe, date de décès, cause du décès

#### ***Caractéristiques de la tumeur primitive***

type histologique, localisation du primitif, mutations connues, notamment statut BRAF

#### ***Histoire de la maladie et traitements précédents la phase 1***

date du diagnostic, date de la première récurrence locorégionale, date de la première métastase, statut métastatique au diagnostic

date de chirurgie de la tumeur primitive, date de la chirurgie des métastases ou d'une récurrence locorégionale, antécédent de chimiothérapie néoadjuvante, traitement par radiothérapie réalisé avant phase 1 avec site de traitement

nombre de lignes de traitements reçues avant la phase 1, survenue d'une stabilité ou d'une réponse partielle avant la phase 1, date de début de traitement par chimiothérapie au stade métastatique. Pour chaque ligne thérapeutique précédent la phase 1: type, date de début, date de fin, meilleure réponse rapportée date de la dernière chimiothérapie administrée avant la phase 1

### **Caractéristiques du patient au C1J1**

état général OMS, poids, taille, antécédents (détail, en particulier : asthme, polyarthrite, psoriasis, vitiligo, thyroïdite)

liste des médicaments pris par le patient au baseline (en particulier AINS, corticoïdes) et à la sortie du protocole de phase 1

### **Protocole**

date du C1J1, date de sortie du protocole

molécule à l'essai et palier de dose

### **Valeurs biologiques**

Les valeurs biologiques de la numération formule sanguine, ont été relevées lors des 4 premières injections de la molécule.

date du bilan baseline et des bilans réalisés lors de la 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> administration de l'anti PD1 ou de l'anti PD-L1. Ont été ainsi relevé si la valeur était disponible : numération des leucocytes, des polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, éosinophiles, taux de CRP, des LDH, albuminémie, taux de fibrinogène, des ASAT, ALAT et lipase.

### **Toxicité grave**

Une toxicité grave était définie comme une toxicité de grade III-IV (en accord avec les National Cancer Institute (NCI)-Common Toxicity Criteria version 3.0 et version 4.0) et/ou par la survenue d'une Dose Limitante Toxique (DLT), en accord avec les critères du protocole de l'essai de phase 1.

Les DLT ainsi que les toxicités grade  $\geq 2$  (CTCAE v4.0) et toute toxicité potentiellement immuno-médiée ont été relevées.

Les évènements inattendus survenus durant la phase 1 ont été relevés, en particulier : l'administration de corticoïdes, toute antibiothérapie, la survenue d'un vitiligo, d'arthralgies ou de myalgies, d'un rash cutané, de fièvre.

### **Evaluation radiologique**

Les évaluations radiologiques ont également été recueillies. Nous avons enregistré pour chaque scanner (scanner baseline et scanners d'évaluation), la date de réalisation du scanner, la taille bidimensionnelle et les localisations de chaque cible avec la somme Recist en mm et la somme irRC en mm<sup>2</sup>. A chaque scanner d'évaluation ont été relevé s'il survenait une progression des lésions non cibles (avec détail) ou en cas d'apparition de nouvelles lésions (avec localisation et taille)

Pour le scanner baseline, nous avons également mesuré le volume tumoral en mm<sup>3</sup>. Nous avons également recueilli si le scanner était disponible, les mesures des lésions cibles sur le scanner précédent au scanner baseline de référence. Nous avons relevé pour chaque patient au baseline s'il existait une atteinte ganglionnaire, osseuse, pulmonaire, hépatique, cutanée, pancréatique, surrénalienne ou autre.

### **Progression**

A la survenue d'une progression nous avons précisé la date de sortie du protocole, la date de la dernière injection d'anti PD1 ou d'anti PD-L1. Nous avons précisé s'il s'agissait d'une progression clinique, radiologique ou s'il s'agissait d'une sortie de protocole pour toxicité. Nous avons également relevé les traitements médicamenteux concomitants rapportés à la sortie de l'essai. Nous avons relevé les lignes de

traitements ultérieurs administrés aux patients une fois sortis du protocole ainsi que la réponse à ces traitements si elle était rapportée.

### ***Survie***

La survie était évaluée sur la survie globale et la survie sans progression. La survie globale était déterminée par l'intervalle entre l'inclusion dans un essai de phase I jusqu'à la date des dernières nouvelles ou le décès. La survie sans progression était calculée entre la date d'inclusion dans un essai de phase I et la date de sortie de l'essai, quelle que soit la cause (sortie pour progression, pour toxicité, pour retrait de consentement, pour décès).

### ***Le taux de contrôle de la maladie***

Il était défini comme une réponse objective (réponse complète ou réponse partielle) ou une maladie stable.

## Résultats

### I. Essais cliniques

Le premier essai de molécule ciblant PD-1 ou PD-L1 a été ouvert à l'IGR en décembre 2011. Entre décembre 2011 et janvier 2014, trois essais cliniques anti-PD1 et anti-PD-L1 se sont déroulés à l'IGR : deux anti PD1 (molécules A et B) et un anti PD-L1 (molécule C).

Afin d'avoir un recul minimum d'un mois, l'ensemble des patients ayant reçu la molécule anti-PD1 ou anti-PD-L1 dans le cadre de ces 3 essais avant le 5 décembre 2013 ont été analysés dans le cadre de notre étude (Figure 7).

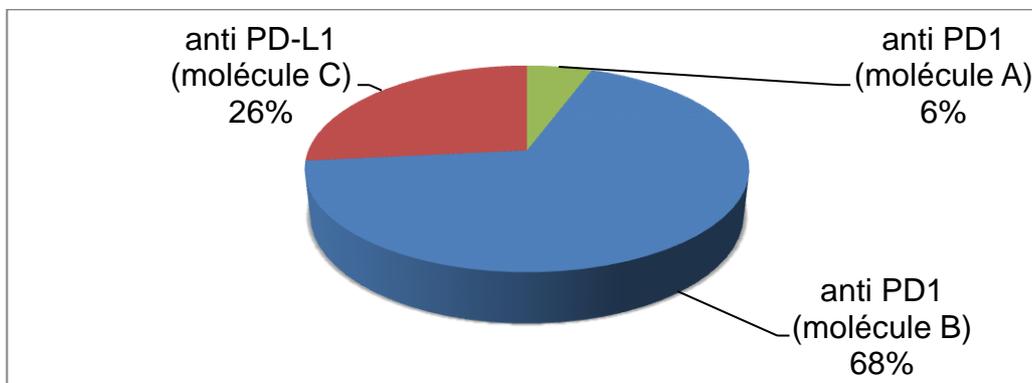


Figure 7 : Répartition des essais au sein de notre population : la majorité des patients a été traitée par anti PD1.

## II. Caractéristiques de la population

### 1. Caractéristiques générales

124 patients ont été inclus dans notre étude

#### i. Types histologiques

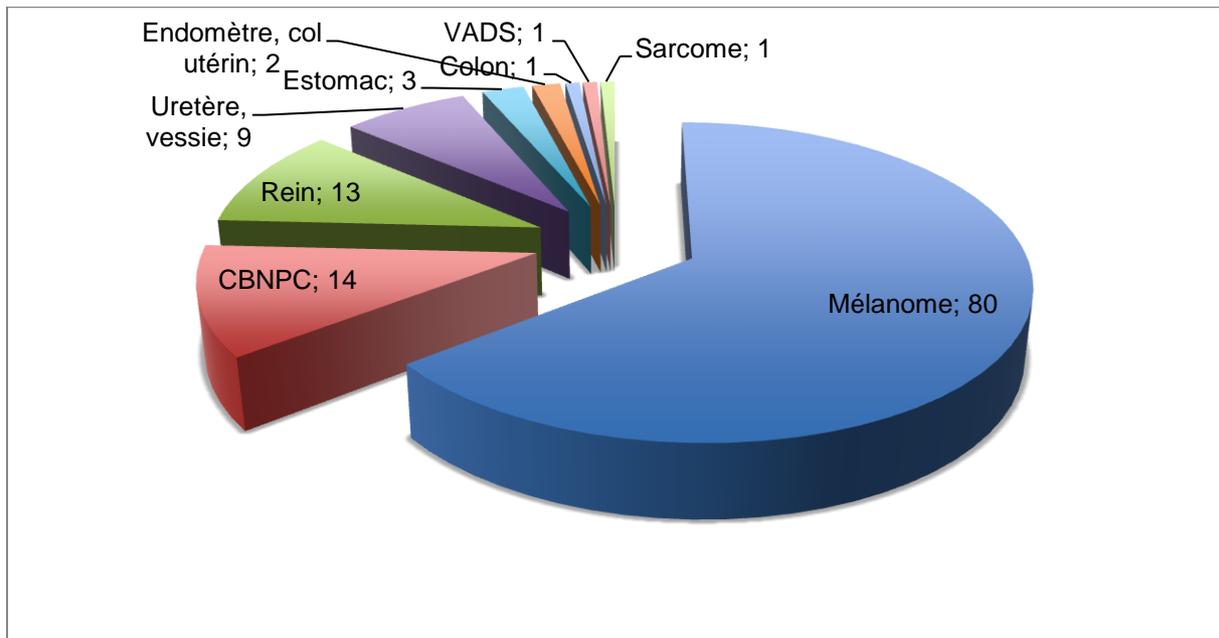


Figure 8 : **Répartition des types histologiques au sein de notre population** : L'essentiel de notre population est représentée par des patients souffrant de mélanomes. Le reste des patients traités sont essentiellement des cancers bronchiques non à petites cellules, des cancers du rein et des cancers urothéliaux.

ii. Paliers de doses

Tableau 2 : Paliers de doses évalués avec répartition des différents sous-types histologiques

Molécule évaluée	N =	Types histologiques des patients traités
<b>Molécule A : Ac anti PD1</b>		
0,3 mg/kg toutes les 3 semaines	3	7 cancers du rein
2 mg/kg toutes les 3 semaines	2	
10 mg/kg toutes les 3 semaines	2	
<b>Molécule B : Ac anti PD1</b>		
2 mg/kg toutes les 3 semaines	19	19 mélanomes
10 mg/kg toutes les 2 semaines	22	21 mélanomes, 1 CBNPC
10 mg/kg toutes les 3 semaines	43	38 mélanomes, 5 CBPNC
<b>Molécule C : Ac anti PD-L1</b>		
15 mg/kg toutes les 3 semaines	22	9 cancers de vessie/uretère, 3 CBNPC, 2 cancers du col/endomètre, 2 cancers de l'estomac, 2 mélanomes, 2 cancers du rein, 1 cancer des VADS, 1 sarcome
20 mg/kg toutes les 3 semaines	11	5 CBNPC, 4 cancers du rein, 1 cancer du colon, 1 cancer de l'estomac

Différents paliers de doses ont été explorés pour chaque molécule. On note que la molécule A (anti PD1) n'a été administrée qu'à des cancers du reins et que la molécule B (anti PD1) a été essentiellement administrée à des patients atteints de mélanomes.

iii. Caractéristiques de l'ensemble de la population étudiée

Tableau 3 : **Caractéristiques de l'ensemble de la population étudiée**

Ensemble de la population analysée		N = 124	%
Sexe	hommes	68	54,8
	femmes	56	45,2
Âge, en années	médiane	58 ans	
	intervalle	20 à 82 ans	
	< 60	66	53,2
	60-69	43	34,7
	≥ 70	15	12,1
IMC	médiane	23,7	
	intervalle	13,6 à 41,4	
	< 18,5	8	6,5
	18,5-25	64	51,6
	> 25	45	36,3
	non déterminé	7	5,6
Type histologique	mélanome	80	64,5
	CBNPC	14	11,3
	rein	13	10,5
	uretère/vessie	9	7,3
	estomac	3	2,4
	endomètre/col de l'utérus	2	1,6
	colon	1	0,8
	VADS	1	0,8
	sarcome	1	0,8
Statut métastatique	métastatique au diagnostic	32	25,8
	métastatique à l'inclusion	124	100
	métastatique cérébral à l'inclusion	10	8,1
Nombre de lignes de traitements reçues en métastatique	0	30	24,2
	1	30	24,2
	2	35	28,2
	≥ 3	29	23,4
Traitements antérieurs	chirurgie du primitif	38	30,6
	chimiothérapie	100	80,6
	thérapie ciblée	29	23,4
	radiothérapie	20	16,1
	ipilimumab reçu préalablement	29	23,4

Les patients ayant reçu un anti PD1 ou anti PD-L1 dans cette étude sont tous des patients ayant une maladie avancée (tous sont métastatiques à l'inclusion) et ayant reçu au moins 2 lignes de traitement en phase métastatique pour 51,6% d'entre eux.

## 2. Caractéristiques des patients souffrant de mélanome

Tableau 4 : Caractéristiques des patients souffrant de mélanome

Mélanomes		N = 80	%
Sexe	hommes	46	57,5
	femmes	34	42,5
Âge, en années	médiane	54 ans	
	intervalle	20 à 75 ans	
	< 60	48	60
	60-69	23	28,8
	≥ 70	9	11,2
Localisation	membres	36	45
	tête	17	21,2
	tronc	21	26,3
	primitif inconnu	6	7,5
Statut métastatique	métastatique au diagnostic	11	13,8
	métastatique à l'inclusion	80	100
	métastatique cérébral à l'inclusion	8	10
Vitiligo	présent à l'inclusion	4	5
statut BRAF	mutation BRAF	28	35
	<i>statut BRAF non disponible</i>	2	
Nombre de lignes de traitements reçues en métastatique	0	27	33,75
	1	21	26,25
	2	23	28,75
	≥ 3	9	11,25
Traitements antérieurs	chirurgie du primitif	69	86,25
	chimiothérapie	34	42,5
	thérapie ciblée	27	33,75
	radiothérapie	21	26,25
	ipilimumab reçu préalablement	29	36,25
	autre immunothérapie (IFN, vaccin, thérapie cellulaire)	16	20

Les patients atteints de mélanome dans notre étude sont tous métastatiques à l'inclusion ; 10% présentent des lésions métastatiques cérébrales. Un tiers des patients présentent une mutation BRAF. La majorité des patients ont reçu l'anti PD1 en première ou deuxième ligne thérapeutique (en phase métastatique). Plus d'un tiers des patients a reçu de l'ipilimumab (anti CTLA4) préalablement.

### 3. Caractéristiques des patients souffrant de CBNPC

Tableau 5 : Caractéristiques des patients souffrant de CBNPC

Cancers bronchiques non à petites cellules		N = 14	%
Sexe	hommes	7	50
	femmes	7	50
Âge, en années	médiane	59 ans	
	intervalle	24 à 68 ans	
	< 60	7	50
	60-69	7	50
	≥ 70	0	13,6
Tabagisme	ancien fumeur ou fumeur actif	11	78,6
	non fumeur	3	21,4
	intervalle	0 à 80 paquets années	
	médiane	25,5 paquets années	
Type histologique	adénocarcinome	13	92,9
	carcinome épidermoïde	1	7,1
Statut moléculaire	mutation EGFR	1	7,1
	translocation Alk	2	14,3
	<i>statut Alk non disponible</i>	1	
	mutation KRAS	6	42,9
	<i>statut KRAS non disponible</i>	1	
	mutation BRAF	0	0
<i>statut BRAF non disponible</i>	4		
Statut métastatique	métastatique au diagnostic	11	78,6
	métastatique à l'inclusion	14	100
	métastatique cérébral à l'inclusion	1	7,1
Nombre de lignes de traitements reçues en métastatique	0	2	14,3
	1	2	14,3
	2	3	21,4
	≥ 3	7	50
Traitements antérieurs	chirurgie du primitif	4	28,6
	chimiothérapie	13	92,9
	thérapie ciblée	6	42,9
	radiothérapie	5	35,7
	ipilimumab ou autre immunothérapie reçu préalablement	0	0

Les patients atteints de CBNPC dans notre étude sont métastatiques, essentiellement des adénocarcinomes chez des patients fumeurs ayant reçu pour la plupart plus de 2 lignes thérapeutiques antérieures.

#### 4. Caractéristiques des patients souffrant de cancer du rein

Tableau 6 : Caractéristiques des patients souffrant de cancer du rein

Cancers du rein		N = 13	%
Sexe	hommes	7	53,9
	femmes	6	46,1
Âge, en années	médiane	62 ans	
	intervalle	40 à 82 ans	
	< 60	4	30,8
	60-69	6	46,1
	≥ 70	3	23,1
Type histologique	carcinome à cellules claires	10	77
	carcinome papillaire	3	23
Statut métastatique	métastatique au diagnostic	3	23,1
	métastatique à l'inclusion	13	100
	métastatique cérébral à l'inclusion	0	0
Nombre de lignes de traitements reçues en métastatique	0	0	0
	1	1	7,7
	2	4	30,8
	≥ 3	8	61,5
Traitements antérieurs	chirurgie du primitif	13	100
	chimiothérapie	0	0
	thérapie ciblée	12	92,3
	radiothérapie	3	23,1
	ipilimumab reçu préalablement	0	0
	autre immunothérapie (IFN)	3	23,1

Les patients atteints de cancers du rein dans notre étude sont majoritairement des carcinomes à cellules claires métastatiques ayant quasiment tous reçu au moins deux lignes antérieures.

## 5. Caractéristiques des autres patients

Tableau 7 : Caractéristiques des autres patients de l'étude, types histologiques

Tumeurs	N =	types histologiques
<b>uretère, vessie</b>	9	carcinome urothélial : N = 9
<b>estomac</b>	3	adénocarcinome du cardia : N = 2 adénocarcinome (non spécifié) : N = 1
<b>col utérin, endomètre</b>	2	carcinome épidermoïde du col : N = 1 adénocarcinome de l'endomètre : N = 1
<b>colon</b>	1	adénocarcinome de type lieberkühnien KRAS sauvage, BRAF muté
<b>VADS</b>	1	carcinome épidermoïde du plancher buccal HPV négatif
<b>sarcome</b>	1	sarcome d'Ewing

Tableau 8 : **Caractéristiques des autres patients de l'étude, détails**

<b>Autres tumeurs solides</b> uretère, vessie, estomac, endomètre, col, colon, VADS, sarcome		<b>N = 17</b>	<b>%</b>
<b>Sexe</b>	<b>hommes</b>	8	47
	<b>femmes</b>	9	53
<b>Âge, en années</b>	médiane	61 ans	
	intervalle	22 à 74 ans	
	<b>&lt; 60</b>	7	41,2
	<b>60-69</b>	7	41,2
	<b>≥ 70</b>	3	17,6
<b>Statut métastatique</b>	<b>métastatique au diagnostic</b>	7	41,2
	<b>métastatique à l'inclusion</b>	17	100
	<b>métastatique cérébral à l'inclusion</b>	1	5,9
<b>Nombre de lignes de traitements reçues en métastatique</b>	<b>0</b>	1	5,9
	<b>1</b>	6	35,3
	<b>2</b>	5	29,4
	<b>≥ 3</b>	5	29,4
<b>Traitements antérieurs</b>	<b>chirurgie du primitif</b>	13	76,5
	<b>chimiothérapie</b>	17	100
	<b>thérapie ciblée</b>	3	17,6
	<b>radiothérapie</b>	9	52,9
	<b>ipilimumab reçu préalablement</b>	0	0
	<b>autre immunothérapie (BCG thérapie)</b>	1	5,9

Les autres tumeurs traitées dans notre études sont des tumeurs métastatiques ayant reçu pour la plupart au moins 2 lignes thérapeutiques antérieures.

### III. Toxicités

#### 1. Fréquences des toxicités

Tableau 9 : Fréquence des toxicités observées dans l'étude

Toxicités		tous grades		grades 3-4	
		N =	%	N =	%
Général	réaction à la perfusion	2	1,6		
	syndrome grippal post perfusion	12	9,7		
	arthralgies	37	29,8	2	1,6
	fièvre	28	22,6	1	0,8
	sueurs	1	0,8		
	asthénie ≥ grade 2	14	11,3		
Digestif	diarrhée	6	4,8	1	0,8
	constipation	2	1,6		
	sd occlusif	4	3,2	4	3,2
	colite	1	0,8	1	0,8
	péritonite	1	0,8	1	0,8
	anorexie	4	3,2		
	nausées	4	3,2		
Respiratoire	pneumopathie	9	7,3	2	1,6
Cutané	rash	21	16,9		
	prurit	2	1,6		
	erysipèle	2	1,6	2	1,6
	rash psoriasiforme	2	1,6	1	0,8
	vitiligo	20	16,1		
Endocrinien	hyperthyroïdie	9	7,3	1	0,8
	hypothyroïdie	10	8,1		
	insuffisance antéhypophysaire	1	0,8		
	diabète	1	0,8	1	0,8
Neurologique	céphalées	2	1,6		
	compression médullaire/épidurite	8	6,5	5	4
	neuropathie	1	0,8		
Autres	anasarque	4	3,2	3	2,4
	syndrome hémorragique	7	5,6	5	4
	complications thromboemboliques	3	2,4	2	1,6
	sd sec oculaire	1	0,8		
	sinusite/rhinite	1	0,8		
	troubles visuels	2	1,6		
	alopécie	1	0,8		
	dépigmentation des phanères	1	0,8		
Biologie	anémie	8	6,5	5	4
	thrombopénie	2	1,6		
	élévation enzymes pancréatiques	1	0,8		
	hypophosphorémie	1	0,8	1	0,8
	insuffisance rénale	3	2,4	3	2,4
survenue d'une complication sur progression aigüe		16	12,9		

Les toxicités observées sous anti PD1 et anti PD-L1 dans notre étude sont des toxicités immuno-médiées. Elles sont essentiellement générales, cutanées,

endocriniennes, digestives et respiratoires. Ces toxicités sont pour l'essentiel de grade 1-2.

## 2. Détails des toxicités grade 3-4

Dans le cadre de notre étude, 36 patients ont présenté une toxicité grade 3-4 soit 29 % de notre population. Ces toxicités concernent à la fois les anti PD1 (molécules A et B) comme l'anti PD-L1 (molécule C).

Tableau 10 : Fréquence des toxicités grades 3-4 selon la molécule

Toxicités grades 3-4		
	N =	%
<b>molécule A</b> <b>Ac anti PD1</b> N=7	2	<b>28,6</b>
<b>molécule B</b> <b>Ac anti PD1</b> N=84	23	<b>27,4</b>
<b>molécule C</b> <b>Ac anti PD-L1</b> N=33	11	<b>33,3</b>

La fréquence des toxicités grade 3-4 semble similaire dans notre étude entre les différentes molécules, autour de 30%.

8 patients sont sortis de l'essai pour toxicité grade 3-4, soit 6,4% :

- 2 cas de **pneumopathies interstitielles diffuses**
- 1 cas d'**anasarque avec épanchement pleural et péricardique**
- 1 cas d'**anémie hémolytique auto-immune**
- 1 cas d'**ischémie aiguë de jambe**
- 1 cas de **néphrite interstitielle**
- 1 cas de **psoriasis**
- 1 cas de **polyarthrite**

### ***Voici en détail les toxicités grade 3-4 responsables d'une sortie d'essai:***

#### **Pneumopathies interstitielles diffuses**

Deux patients ont présenté une toxicité pulmonaire à type de **pneumopathie interstitielle** sévère dont un patient a dû être transféré en réanimation pour assistance respiratoire. Les premiers symptômes respiratoires sont survenus dans les 2 cas après l'administration de la première cure d'anti PD1.

Une patiente était suivie pour un cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde, en évolution métastatique ganglionnaire avec une masse sous-carinaire. Elle était traitée par la molécule B (anti PD1) à la dose de 10 mg/kg/2 semaines. Elle a présenté un tableau de dyspnée progressif dans les 3 semaines suivant l'administration de sa première cure pour lequel il a été mis en place une corticothérapie ainsi qu'une endo-prothèse bronchique, sa deuxième cure a été retardée d'une semaine. L'état respiratoire de la patiente s'est dégradé avec oxygéo-dépendance et apparition au TDM d'un aspect de pneumopathie interstitielle bilatérale nécessitant un transfert en réanimation pour assistance respiratoire. L'étiologie de la dégradation respiratoire semble multifactorielle (décompensation cardiaque, pneumopathie bactérienne, lymphangite carcinomateuse) et l'étiologie toxique liée à l'anti PD1 n'a pas été formellement éliminée.

Un patient était suivi pour un mélanome du membre inférieur gauche en évolution métastatique ganglionnaire inguinale et latéro aortique, il était traité par la molécule B (anti PD1) à la dose de 10 mg/kg/2 semaines. Il a présenté dans les 3 semaines après l'administration de sa première cure une dyspnée d'aggravation progressive qui a révélé une pneumopathie interstitielle diffuse bilatérale d'évolution favorable sous une corticothérapie et une antibiothérapie probabiliste.

#### **Tableau d'anasarque avec épanchement pleural et péricardique**

Une patiente a présenté un tableau d'**anasarque avec épanchement pleural et péricardique** symptomatique dans la semaine suivant l'administration de sa première cure. Le liquide était d'aspect inflammatoire, sans cellule tumorale retrouvée à la ponction. Elle était suivie pour un cancer colique métastatique ganglionnaire (sus-claviculaire et médiastinal) traité par la molécule C (anti PD-L1) à la dose de 20 mg/kg toutes les 3 semaines.

#### **Néphrite interstitielle**

Un patient a présenté un tableau d'insuffisance rénale aiguë sur une **néphrite interstitielle** d'allure médicamenteuse associée à un tableau de pneumopathie interstitielle, survenue dans la semaine suivant l'administration de la première cure d'anti PD1.

#### **Anémie hémolytique auto-immune**

Un patient a présenté une **anémie hémolytique auto-immune** avec chute du taux d'hémoglobine à 5 g/dl et symptomatologie d'angor. Cette anémie est apparue sous traitement 9 mois après l'initiation du traitement et est devenue symptomatique et prise en charge 11 mois après le C1J1. Le patient était suivi pour un mélanome et traité par la molécule B (anti PD1) à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines. L'évolution a été favorable après mise sous corticothérapie et arrêt de l'anti PD1.

### Ischémie aigüe de jambe

Un patient a présenté une **ischémie aigüe de jambe sur thrombus aortique** non tumoral traité par thrombectomie et amputation des orteils. Cet événement est survenu dans un contexte de découverte d'un **diabète insulino-requérant** chez un patient sans antécédent personnel ou familial. Le patient était suivi pour un mélanome en évolution métastatique cutanée (scalp), hépatique et ganglionnaire (adénopathies cervicales) et était traité par la molécule B (anti PD1) à la dose de 2 mg/kg/ 3 semaines. Il avait un antécédent de thrombose veineuse profonde sur la jambe controlatérale survenue plusieurs années auparavant suite à un voyage en avion. Le thrombus aortique a été diagnostiqué sous traitement, 7 mois après l'initiation de l'anti PD1.

### Polyarthrite périphérique

Un patient a présenté un tableau de **polyarthrite périphérique** diffuse et sévère en l'absence de tout antécédent personnel ou familial. Le patient était suivi pour un cancer du rein métastatique et était traité par la molécule A (anti PD1) à la dose de 2mg/kg/3 semaines. Les premiers symptômes articulaires sont apparus après la deuxième cure (1 mois après le C1J1) et étaient alors grade 1 localisés de façon bilatérale symétrique au niveau des genoux et des épaules avec un horaire mécanique. A partir de la 5<sup>ème</sup> cure ces arthralgies sont devenues grade 2 avec une extension au niveau des phalanges et un horaire inflammatoire. Devant le bénéfice clinique, le traitement anti PD1 a été poursuivi sous couvert d'un traitement antalgique de palier I. Ces polyarthralgies se sont progressivement majorées motivant la sortie du protocole 7 mois après l'initiation du traitement. Le patient présentait alors un polyarthrite grade 3, touchant les épaules, les coudes, les poignets, les mains, les genoux, les chevilles et les pieds ; il était sévèrement handicapé pour les gestes de la vie quotidienne (Photographies 1). La mise en route d'une corticothérapie à 1 mg/kg/jour a permis une rapide amélioration des symptômes sous 24 heures avec une normalisation des articulations en 3 semaines (Photographies 2).



Photographies 1 : **Polyarthrite à 7 mois de traitement par anti PD1**



Photographies 2 : **Normalisation après 1 semaine de corticothérapie et arrêt de l'anti PD1**

## **Psoriasis**

Un patient a présenté un **psoriasis** diffus et sévère en l'absence de tout antécédent personnel ou familial. Le patient était suivi pour un cancer du rein métastatique et traité par la molécule A (anti PD1) à la dose de 10 mg/kg toutes les 3 semaines. Les premiers symptômes cutanés sont apparus 3 mois après le début de l'anti PD1 (4 cures reçues), la sévérité restant grade 1-2, le traitement a été poursuivi. Devant l'aggravation progressive du psoriasis devenu grade 3, le traitement anti PD1 a du être interrompu à 5 mois (après 7 cures reçues au total) (Photographies 3). Malgré l'arrêt du traitement ce psoriasis a persisté et a nécessité un traitement par dermocorticoïdes puis par Soriatane. L'état cutané du patient a récupéré très progressivement avec une quasi normalisation 7 mois après l'arrêt de l'anti PD1 (Photographies 4).



Photographies 3 : **Etendue du psoriasis à 5 mois de traitement par anti PD1.**



Photographies 4 : **Etat cutané sous dermocorticoïdes et Soriatane, 7 mois après l'arrêt de l'anti PD1.**

### **3. Complications sur progression aigüe**

Concernant l'item « survenue d'une complication sur progression aigüe » nous avons voulu répertorier les progressions aigües de la maladie qui sont survenues dans le mois suivant le début du traitement par anti PD1 ou anti PD-L1 et qui ont conduit à une hospitalisation. Cela a concerné 16 patients soit 12,9% des 124 patients traités par anti PD1 ou anti PD-L1. Le détail de ces évènements est le suivant : douleurs sur lésion tumorale en progression, dyspnée sur compression tumorale bronchique ou lymphangite carcinomateuse, saignement tumoral, œdème cérébral symptomatique sur métastases, compression médullaire ou épидurite sur lésion rachidienne, syndrome occlusif sur lésion digestive, insuffisance hépatocellulaire sur progression hépatique.

## IV. Taux de réponse

### 1. Taux de réponse selon le type histologique

Tableau 11 : Taux de réponse selon le type histologique, selon RECIST 1.1

type histologique	N =	ORR	taux de contrôle	évaluation selon RECIST 1.1									
				CR		PR		SD		PD		NE	
				N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%
<b>Mélanome</b>	80	<b>40 %</b> (32/80)	54 % (43/80)	7	9	25	31	11	14	31	39	6	8
avec traitement antérieur par ipilimumab	29	<b>31 %</b> (9/29)	59 % (17/29)	3	10	6	21	8	28	9	31	3	10
sans traitement antérieur par ipilimumab	51	<b>45 %</b> (23/51)	51 % (26/51)	4	8	19	37	3	6	22	43	3	6
<b>CBNPC</b>	14	<b>14 %</b> (2/14)	50 % (7/14)	2	14	0	0	5	36	4	29	3	21
<b>Rein</b>	13	<b>8 %</b> (1/13)	77 % (10/13)	0	0	1	8	9	69	3	23	0	0
<b>Uretere, vessie</b>	9	<b>11 %</b> (1/9)	33 % (3/9)	0	0	1	11	2	22	6	67	0	0
<b>Estomac</b>	3	<b>67 %</b> (2/3)	100% (3/3)	0	0	2	67	1	33	0	0	0	0
<b>Endometre, col</b>	2	<b>0 %</b> (0/2)	50 % (1/2)	0	0	0	0	1	50	1	50	0	0
<b>Colon</b>	1	<b>0 %</b> (0/1)	0 % (0/1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100
<b>VADS</b>	1	<b>0 %</b> (0/1)	100% (1/1)	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0
<b>Sarcome</b>	1	<b>0 %</b> (0/1)	0 % (0/1)	0	0	0	0	0	0	1	100	0	0

Dans notre étude, il a été observé des réponses objectives chez les patients souffrant de mélanomes, de CBNPC, de cancers du rein, de cancers urothéliaux et de cancers de l'estomac. Les taux de réponse semblent plus importants dans les mélanomes.

Tableau 12 : Taux de réponse selon le type histologique, selon irRC

type histologique	N =	ORR	taux de contrôle	évaluation selon irRC									
				iCR		iPR		iSD		iPD		iNE	
				N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%
<b>Mélanome</b>	80	<b>35 %</b> (28/80)	46 % (37/80)	7	9	21	26	9	11	17	21	26	33
avec traitement antérieur par ipilimumab	29	<b>28 %</b> (8/29)	41 % (12/29)	3	10	5	17	4	14	7	24	10	34
sans traitement antérieur par ipilimumab	51	<b>39 %</b> (20/51)	49 % (25/51)	4	8	16	31	5	10	10	20	16	31
<b>CBNPC</b>	14	<b>14 %</b> (2/14)	29 % (4/14)	2	14	0	0	2	14	3	21	7	50
<b>Rein</b>	13	<b>0 %</b> (0/13)	62 % (8/13)	0	0	0	0	8	62	3	23	2	15
<b>Uretère, vessie</b>	9	<b>11 %</b> (1/9)	22 % (2/9)	0	0	1	11	1	11	2	22	5	56
<b>Estomac</b>	3	<b>0 %</b> (0/3)	100% (3/3)	0	0	0	0	3	100	0	0	0	0
<b>Endomètre, col</b>	2	<b>0 %</b> (0/2)	100 % (2/2)	0	0	0	0	2	100	0	0	0	0
<b>Colon</b>	1	<b>0 %</b> (0/1)	0 % (0/1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100
<b>VADS</b>	1	<b>0 %</b> (0/1)	0% (0/1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100
<b>Sarcome</b>	1	<b>0 %</b> (0/1)	0 % (0/1)	0	0	0	0	0	0	1	100	0	0

L'évaluation des réponses selon irRC (qui mesure la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions) montre des résultats similaires que selon RECIST 1.1. L'évaluation irRC est plus discriminante pour affirmer une réponse ou une progression et augmente ainsi le taux de stabilité.

## 2. Taux de réponse dans le CBNPC selon le statut mutationnel et le tabagisme

Tableau 13 : Taux de réponse dans le CBNPC selon le statut mutationnel et le tabagisme

	CBNPC	N =	ORR %	Taux de contrôle %
	ALL	14	14,3	57,1
type histologique	adénocarcinome	13	15,4	61,5
	carcinome épidermoïde	1	0	100,0
tabagisme	ancien fumeur ou fumeur actif	11	18,2	63,6
	non fumeur	3	0	66,7
statut EGFR	mutation EGFR	1	0	100
	absence de mutation	13	15,4	61,5
statut Alk	translocation Alk	2	0	100
	absence de translocation	11	9,1	54,5
	statut non déterminé	1	100	100
statut KRAS	mutation KRAS	6	0	50,0
	absence de mutation	7	28,6	71,4
	statut non déterminé	1	0	100
statut BRAF	mutation BRAF	0	0	0
	absence de mutation BRAF	10	20,0	60,0
	statut non déterminé	4	0	75,0

Dans les CBNPC, sous réserve d'un effectif limité, il semblerait que le taux de réponse soit plus important chez les patients fumeurs et les patients ne présentant pas de mutation EGFR, RAS, RAF ou de translocation Alk.

### 3. Taux de réponse selon le palier de dose

Tableau 14 : Taux de réponse selon le palier de dose

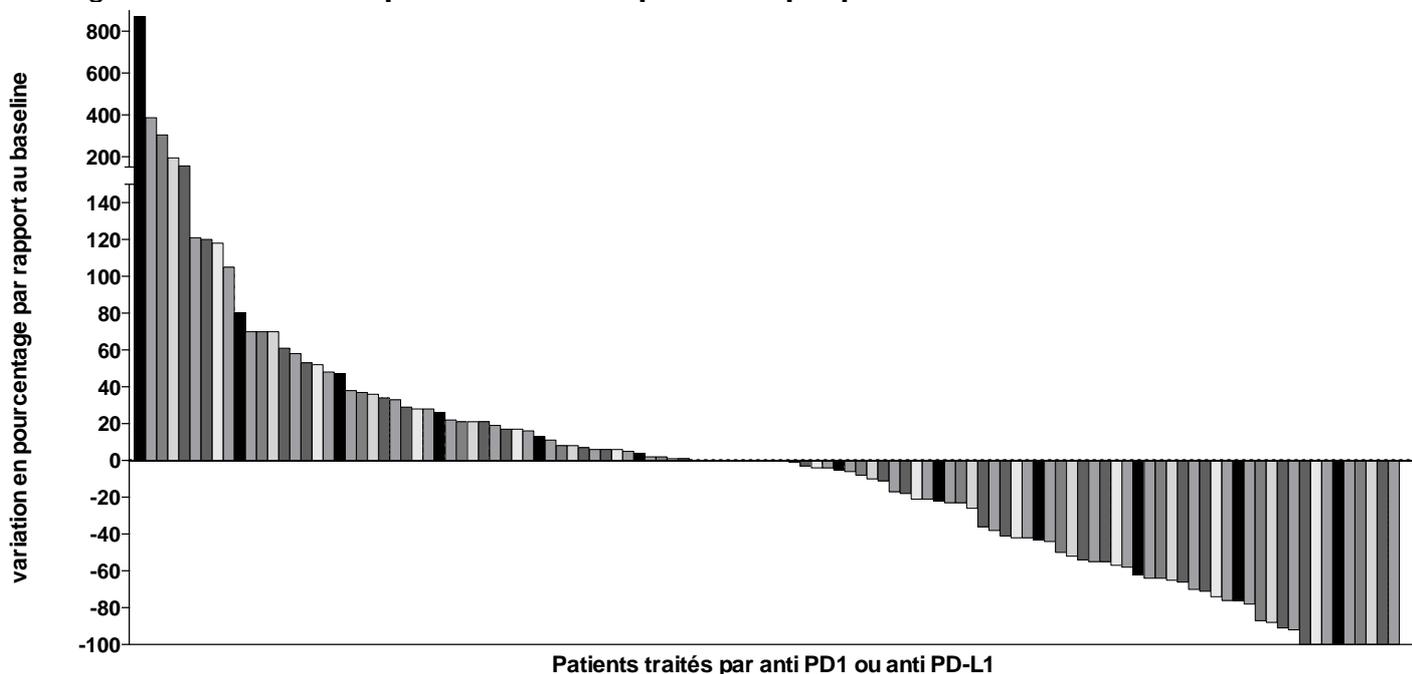
		N =	Types histologiques des patients traités	selon RECIST 1.1	
				ORR	Taux de contrôle
<b>molécule A</b> <b>Ac anti PD1</b>	<b>tous les paliers de doses</b>	<b>7</b>	7 cancers du rein	0 %	71,4 % (5/7)
	0,3 mg/kg toutes les 3 semaines	3		0 %	66,7 % (2/3)
	2 mg/kg toutes les 3 semaines	2		0 %	100 % (2/2)
	10 mg/kg toutes les 3 semaines	2		0 %	50 % (1/2)
<b>molécule B</b> <b>Ac anti PD1</b>	<b>tous les paliers de doses</b>	<b>84</b>	19 mélanomes 38 mélanomes, 5 CBNPC 21 mélanomes, 1 CBNPC	<b>36,9 %</b> (31/84)	51,2 % (43/84)
	2 mg/kg toutes les 3 semaines	19		<b>42,1 %</b> (8/19)	52,6 % (10/19)
	10 mg/kg toutes les 3 semaines	43		<b>30,2 %</b> (13/43)	44,2 % (19/43)
	10 mg/kg toutes les 2 semaines	22		<b>45,5 %</b> (10/22)	63,6 % (14/22)
<b>molécule C</b> <b>Ac anti PD-L1</b>	<b>tous les paliers de doses</b>	<b>33</b>	9 cancers de vessie/uretère, 3 CBNPC, 2 cancers du col/endomètre, 2 cancers de l'estomac, 2 mélanomes, 2 cancers du rein, 1 cancer des VADS, 1 sarcome 5 CBNPC, 4 cancers du rein, 1 cancer du colon, 1 cancer de l'estomac	<b>21,2 %</b> (7/33)	60,6 % (20/33)
	15 mg/kg toutes les 3 semaines	22		<b>18,2 %</b> (4/22)	50 % (11/22)
	20 mg/kg toutes les 3 semaines	11		<b>27,3 %</b> (3/11)	81,8 % (9/11)

L'analyse du taux de réponse selon le palier de dose semble montrer un effet dose. Pour la molécule B (anti PD1), le schéma 10 mg/kg toutes les 2 semaines montre le taux de réponse le plus élevé. De même, pour la molécule C (anti PD-L1), le schéma 20 mg/kg toutes les 3 semaines donne le meilleur taux de réponse.

## 4. Profil des meilleures réponses observées

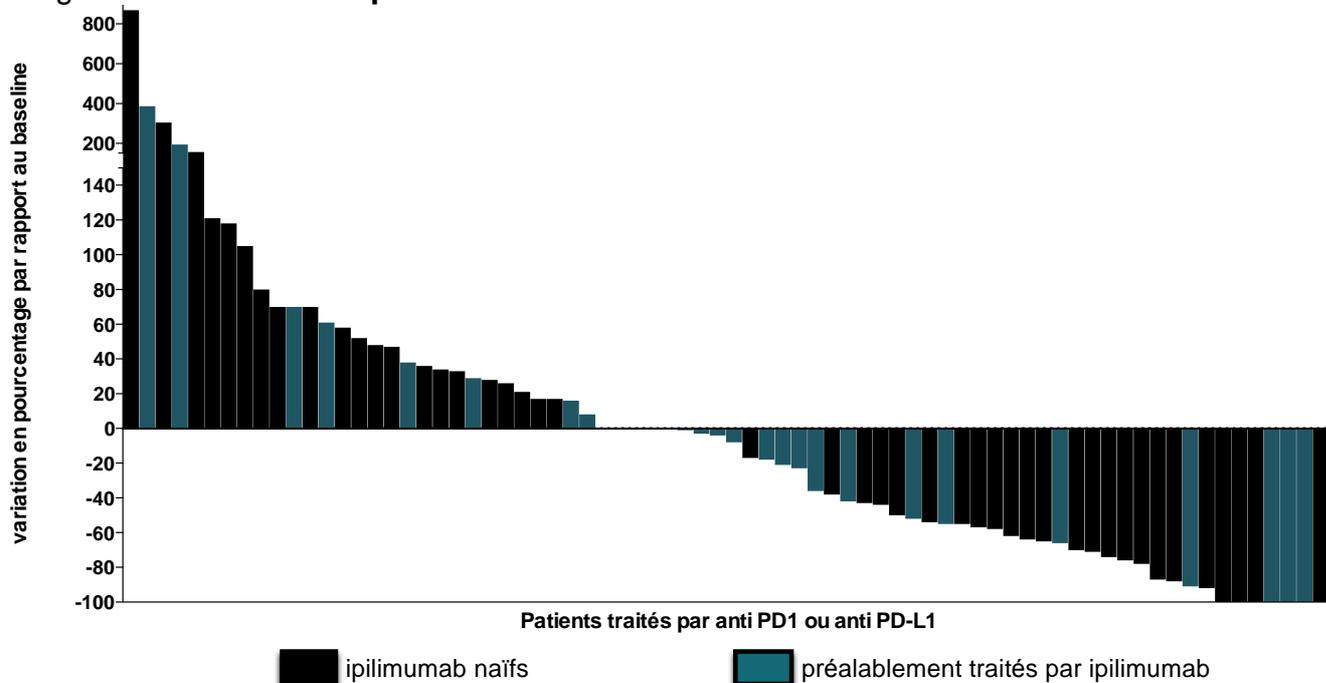
### i. Toutes tumeurs

Figure 9 : Meilleure réponse observée pour chaque patient selon RECIST 1.1



### ii. Mélanomes

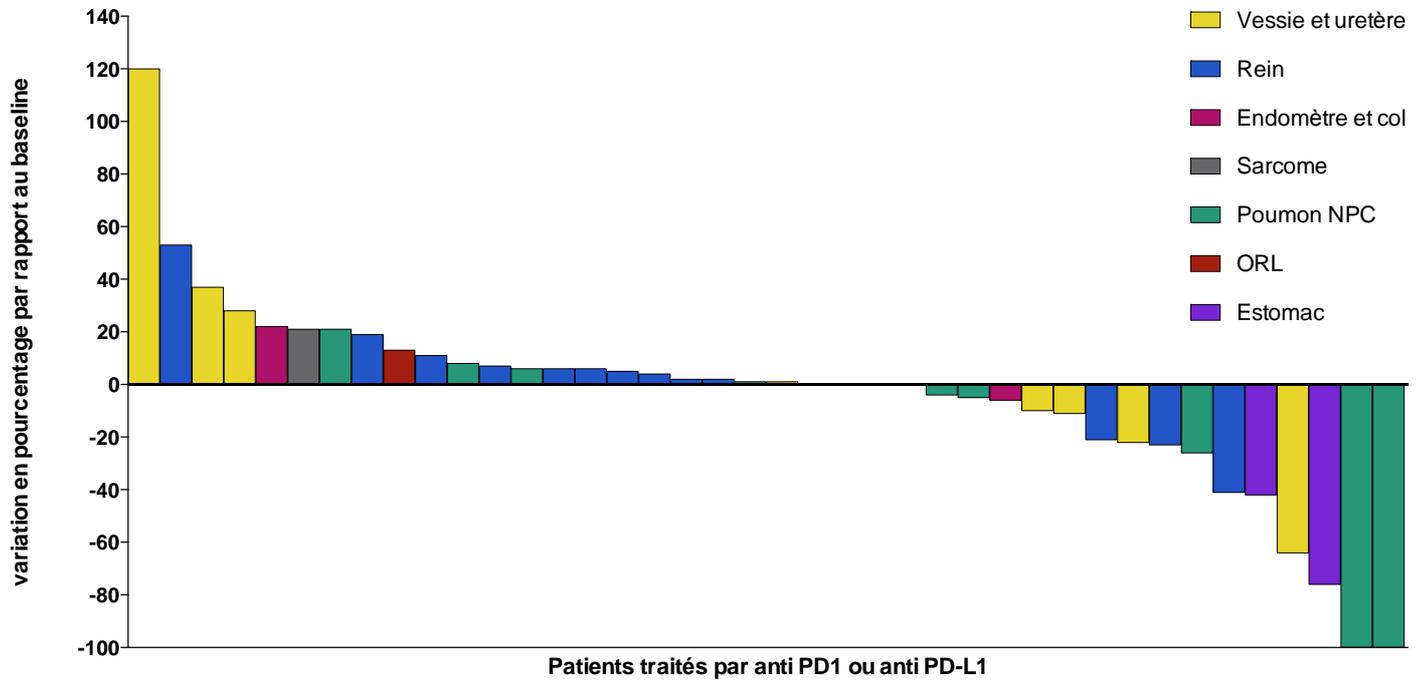
Figure 10 : Meilleure réponse observée dans les mélanomes selon RECIST 1.1



Des réponses, mêmes complètes, sont observées dans les mélanomes, que les patients soient pré-traités ou non par ipilimumab.

i. Toutes tumeurs sauf mélanomes

Figure 11 : Meilleure réponse observée dans les tumeurs solides non mélanome selon RECIST 1.1



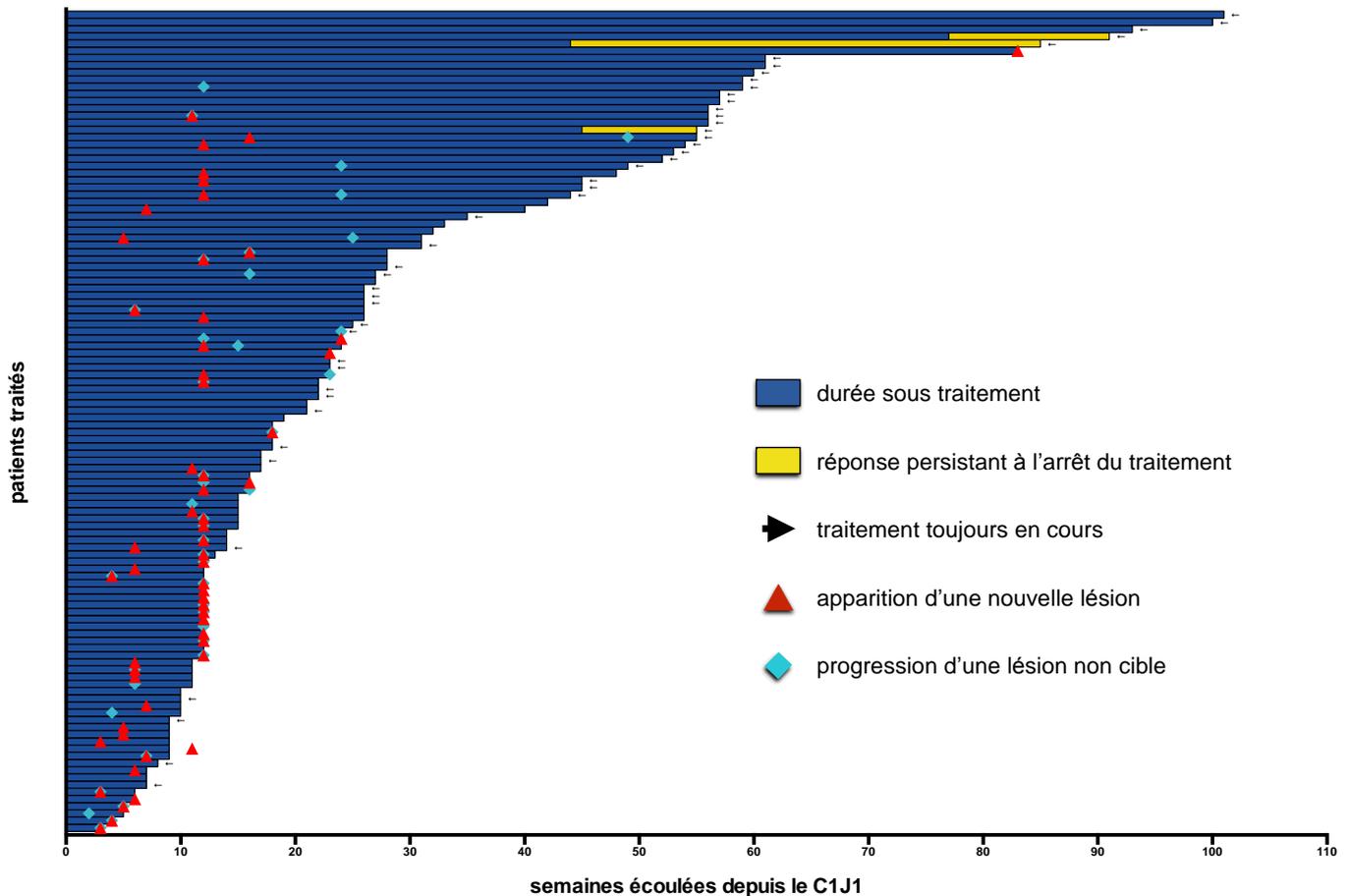
Des réponses partielles voire complètes sont observées dans les CBNPC, les cancers de l'estomac et les tumeurs urothéliales.

## V. Profil des réponses

### 1. Durées des réponses

Figure 12 : **Profil des durées de traitement des 124 patients de l'étude**

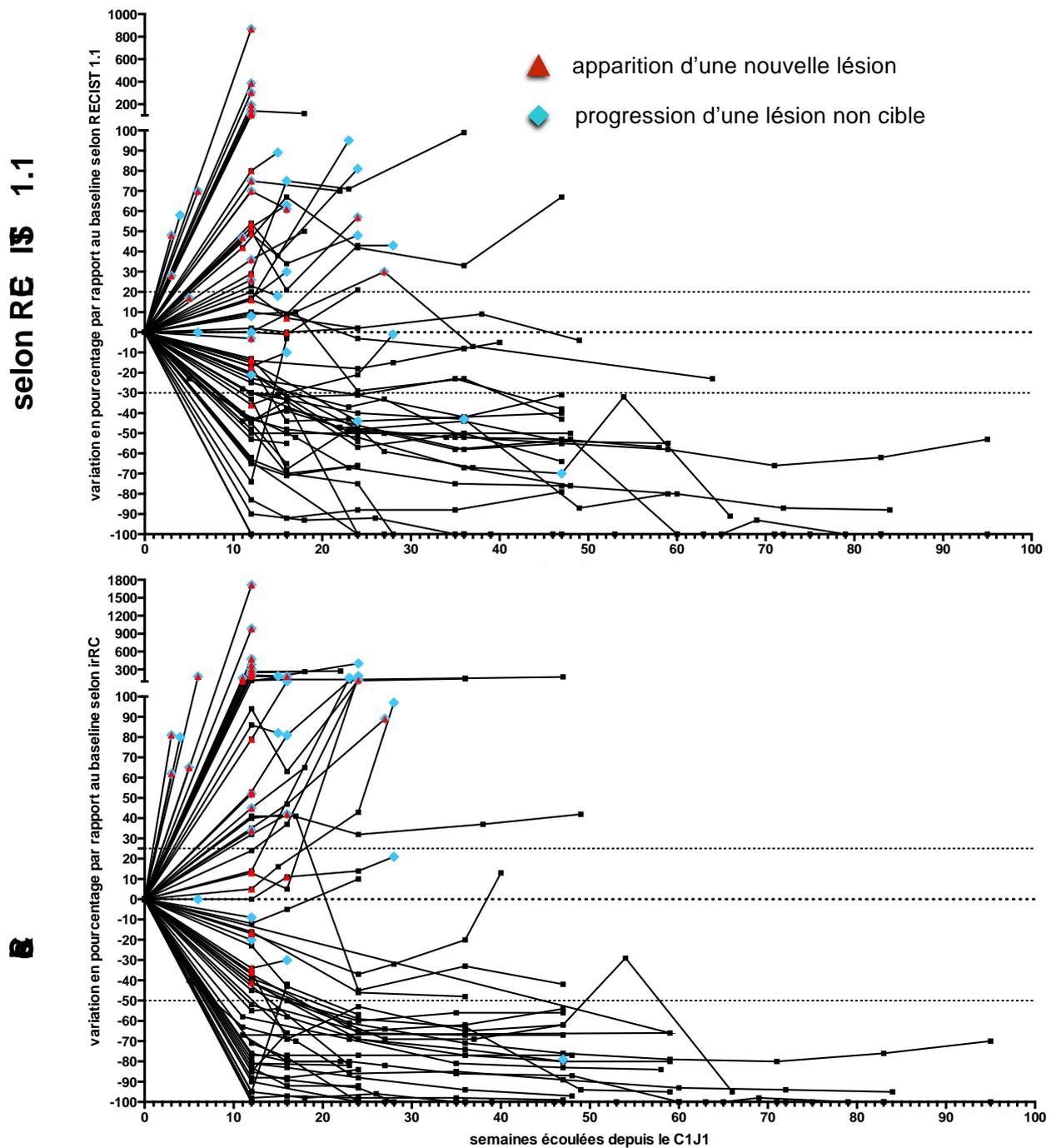
Chaque barre correspond à un patient. La longueur de chaque barre correspond à la durée sous traitement (en bleu). Une flèche en bout de barre indique que le patient est toujours en cours de traitement. Une barre jaune indique que le traitement a été arrêté et que la réponse persiste à l'arrêt du traitement. Un triangle rouge correspond à l'apparition d'une nouvelle lésion, un losange bleu correspond à la survenue d'une progression d'une lésion non cible.



Les réponses observées sont le plus souvent prolongées. L'apparition de nouvelles lésions ou la progression de lésions non-cibles survient précocément au premier ou au deuxième TDM d'évaluation avant 12 semaines de traitement.

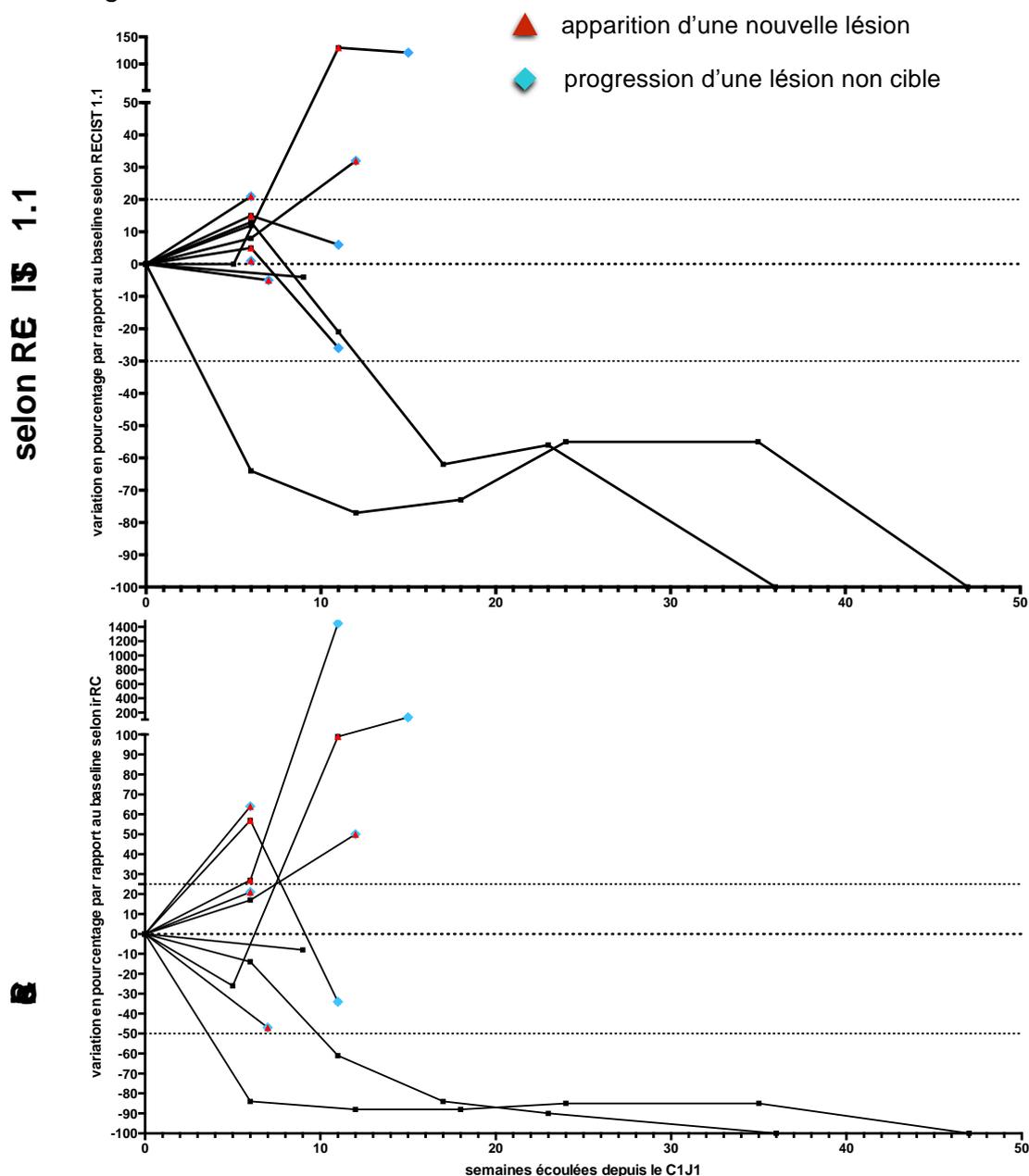
## 2. Profil des réponses en fonction du type histologique

Figure 13 : **Activité des anti PD1 et anti PD-L1 dans les mélanomes avancés**  
Chaque ligne correspond à un patient. Chaque point noir correspond à une évaluation scannographique représentant la variation en pourcentage par rapport au baseline de la somme des diamètres des lésions (SDL) ou la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions (SPDL) en fonction de la semaine de réalisation à partir du C1J1. Un triangle rouge correspond à l'apparition d'une nouvelle lésion, un losange bleu correspond à la survenue d'une progression d'une lésion non cible. En abscisse est représenté le temps écoulé en semaines depuis le C1J1 en ordonnée est représenté la variation de la SDL ou de la SPDL par rapport au baseline.



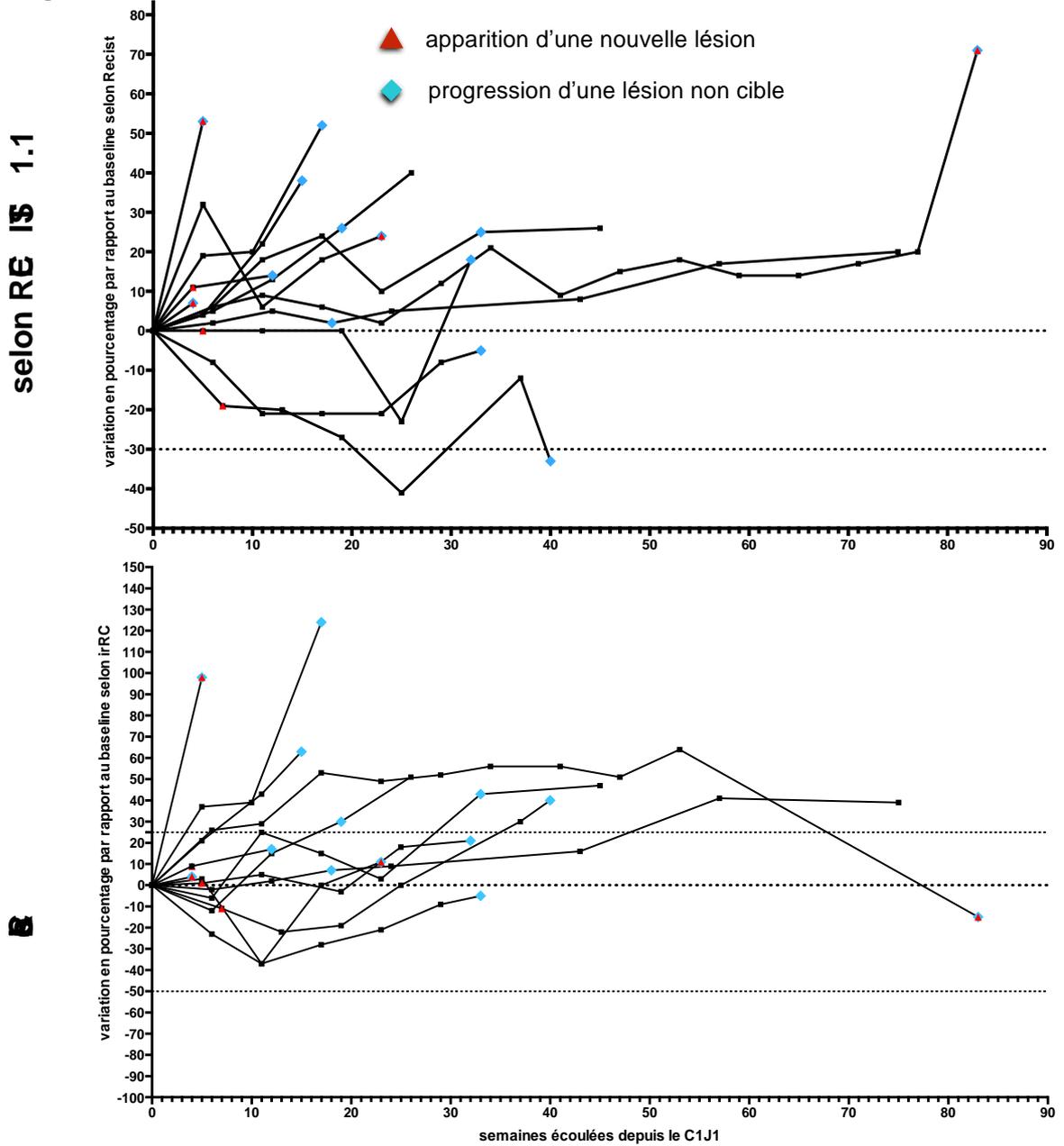
Les anti PD1 et anti PD-L1 induisent des réponses ou des stabilités prolongées. L'apparition de nouvelles lésions ou la progression de lésions survient le plus souvent dès le premier scanner d'évaluation. Une progression ou l'apparition d'une nouvelle lésion au premier scanner d'évaluation peut parfois rester stable voire régresser lors des évaluations scannographiques suivantes : c'est le phénomène de « pseudo-progression ». L'utilisation des critères irRC pour l'évaluation radiologique semble permettre de distinguer plus précocément les patients qui vont présenter une réponse partielle ou une progression.

Figure 14 : **Activité des anti PD1 et anti PD-L1 dans les CBNPC**



La cinétique des réponses pour les CBNPC et les cancers du rein est similaire à celles observées avec les mélanomes.

Figure 15 : **Activité des anti PD1 et anti PD-L1 dans les cancers du rein**



On remarque que les profils des réponses dans les cancers du rein sont souvent des stabilités prolongées avec échappement secondaire et progression de lésions non cibles.

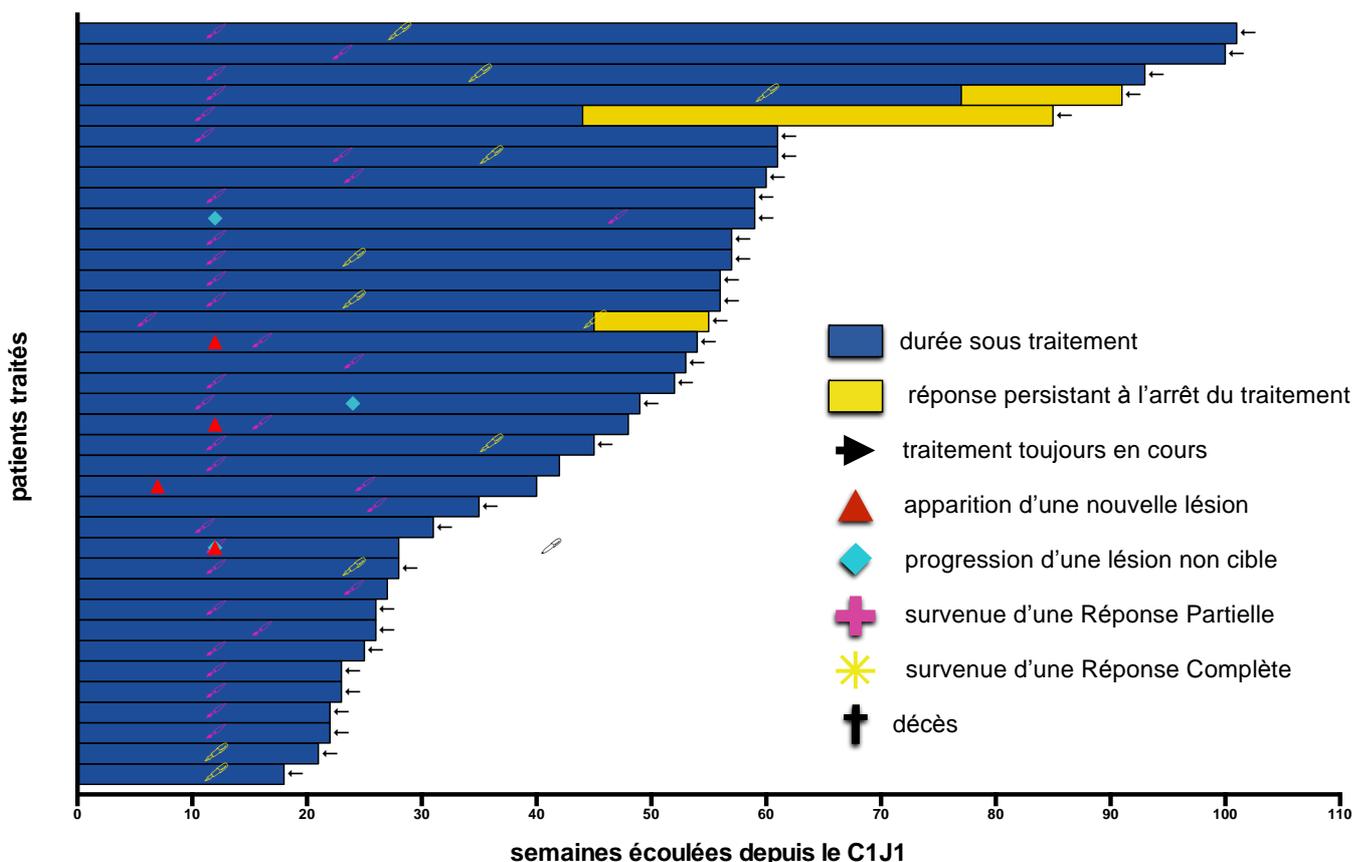
**Les profils des réponses pour les autres tumeurs sont similaires.**

### 3. Profil des réponses en fonction de la meilleure réponse observée

Nous avons voulu regarder plus précisément le profil des réponses en fonction de la meilleure réponse observée. Nous avons déterminé la meilleure réponse observée en fonction de la variation par rapport au baseline de la somme des diamètres des lésions cibles selon RECIST 1.1 sans tenir compte de l'apparition de nouvelles lésions ou de la progression de lésions non cibles:  $\leq -30\%$  : réponse partielle ;  $> -30\%$   $< +20\%$  : stabilité,  $> +20\%$  : progression.

- i. Profil des réponses chez les patients ayant une réponse complète ou une réponse partielle comme meilleure réponse observée

Figure 16 : **Délai de survenue et durées des réponses chez les patients répondeurs.** Chaque barre correspond à un patient. La longueur de chaque barre correspond à la durée sous traitement (en bleu); la barre devient jaune si la réponse se prolonge malgré l'arrêt du traitement. Une flèche en bout de barre indique que le patient est toujours en cours de traitement. Un triangle rouge correspond à l'apparition d'une nouvelle lésion, un losange bleu correspond à la survenue d'une progression d'une lésion non cible, une croix rose correspond à la survenue d'une réponse partielle, une étoile jaune à la survenue d'une réponse complète, une croix noire correspond au décès du patient.

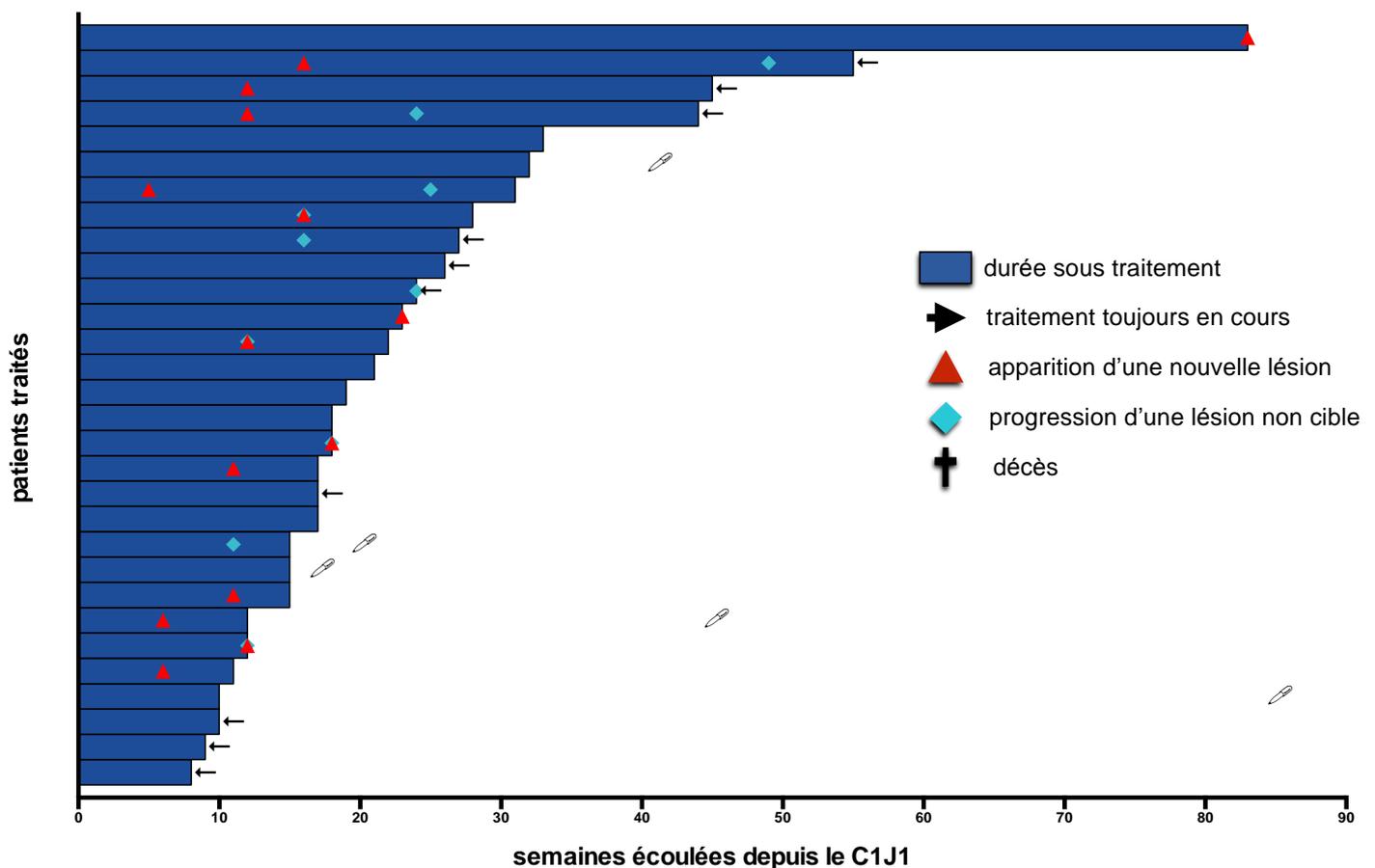


Les patients avec une réponse complète ou partielle comme meilleure réponse observée présentent le plus souvent une réponse partielle précoce dès le premier ou deuxième scanner d'évaluation. Leurs réponses sont prolongées, même lors de

l'arrêt du traitement pour certains patients. L'apparition d'une nouvelle lésion ou la progression d'une lésion non cible chez ces patients peut survenir mais semble particulièrement rare.

- ii. Profil des réponses chez les patients ayant une stabilité comme meilleure réponse observée

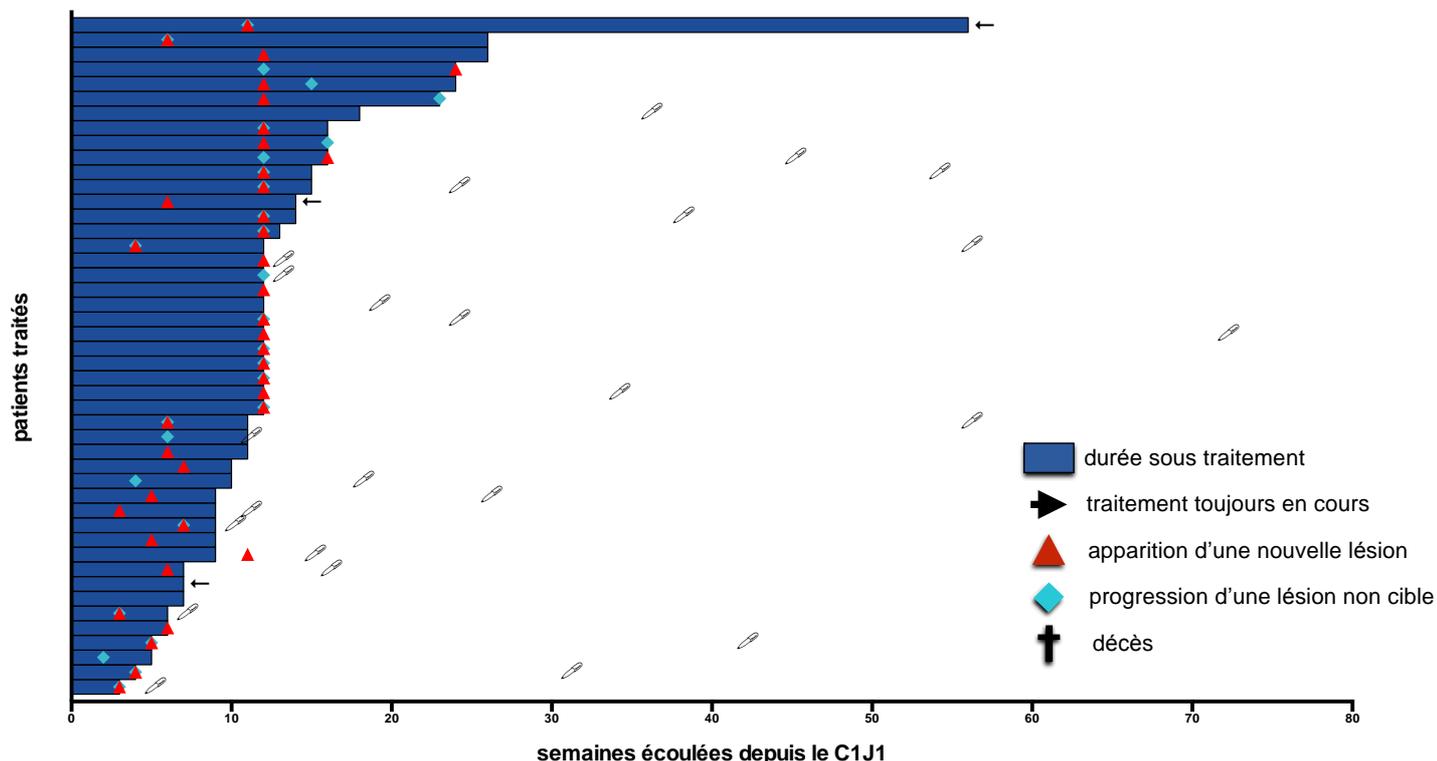
Figure 17 : **Délai de survenue des progressions chez les patients présentant une stabilité.** Chaque barre correspond à un patient. La longueur de chaque barre correspond à la durée sous traitement (en bleu). Une flèche en bout de barre indique que le patient est toujours en cours de traitement. Un triangle rouge correspond à l'apparition d'une nouvelle lésion, un losange bleu correspond à la survenue d'une progression d'une lésion non cible, une croix noire correspond au décès du patient.



Les patients avec une stabilité comme meilleure réponse observée peuvent parfois présenter une réponse prolongée et ce malgré l'apparition de nouvelles lésions ou la progression d'une lésion non cible.

iii. Profil des réponses chez les patients ayant une stabilité comme meilleure réponse observée

Figure 18 : **Profil des durées de traitement chez les patients progresseurs.** Chaque barre correspond à un patient. La longueur de chaque barre correspond à la durée sous traitement (en bleu). Une flèche en bout de barre indique que le patient est toujours en cours de traitement. Un triangle rouge correspond à l'apparition d'une nouvelle lésion, un losange bleu correspond à la survenue d'une progression d'une lésion non cible, une croix noire correspond au décès du patient.



Les patients avec une progression comme meilleure réponse observée peuvent exceptionnellement présenter une réponse prolongée, cependant, la plupart sortent de l'essai précocément dans un contexte d'apparition de nouvelles lésions ou de progression de lésions non cibles. Ces patients sont nombreux à décéder dans les 12 mois.

Les patients avec une progression comme meilleure réponse observée qui présentent une réponse prolongée sont en fait des patients avec une progression au premier scanner d'évaluation (apparition de nouvelles lésions, progression de lésions non cibles) qui ne grossissent plus sur les scanners d'évaluation suivants.

#### 4. Profil des réponses en fonction de la réponse observée au premier TDM d'évaluation

Nous avons voulu étudier le profil des réponses en fonction de la réponse observée au premier TDM d'évaluation, et en particulier le phénomène parfois observé de « pseudo-progressions » qui survient après un aspect de progression initial. Pour cela, nous avons regardé la fréquence de ce phénomène en fonction de la progression des lésions cibles (PD), de l'apparition de nouvelles lésions (NL) ou la progression de lésions non cibles (PLNC). Nous avons regardé quelle était la meilleure réponse observée de ces patients en fonction de leur réponse au premier scanner d'évaluation (E1).

Nous avons déterminé la meilleure réponse observée en fonction de la variation par rapport au baseline de la somme des diamètres des lésions cibles (SDL) sans tenir compte de l'apparition de nouvelles lésions ou de la progression de lésions non cibles :  $\leq -30\%$  : PR;  $> -30\% < +20\%$  : SD,  $> +20\%$  : PD ; ou selon la variation par rapport au baseline de la somme des produits des diamètres des lésions cibles (SPDL) :  $\leq -50\%$  : iPR;  $> -50\% < +25\%$  : iSD,  $> +25\%$  : iPD.

Sur les 110 patients évaluable par scanner à E1, seulement 79 patients ont pu être évalués avec au moins un deuxième scanner d'évaluation (E2).

Au premier scanner d'évaluation :

- 40,9 % des patients présentent une nouvelle lésion
- 23,6 % présentent une progression d'une lésion non cible
- 19,1 % les deux à la fois

- 32,7% présentent une PD
- 47,3% présentent une SD
- 18,2% présentent un PR
- 1,8% présentent une CR

Chez les patients présentant une nouvelle lésion à E1, 16,7% présenteront ultérieurement une réponse partielle.

Chez les patients présentant une progression des lésions non cibles à E1, 15,4% présenteront ultérieurement une réponse partielle.

Chez les patients présentant une nouvelle lésion et une progression des lésions non cibles à E1, seulement 10% présenteront ultérieurement une réponse partielle.

Tableau 15 : Profil des réponses en fonction de la réponse observée au premier TDM d'évaluation

Lors de la première évaluation TDM	meilleure réponse observée à partir de la 2ème évaluation TDM selon la réponse au premier TDM d'évaluation				
	N =110 patients évaluable à E1	N =79 patients évaluable à partir de E2	N=79 patients évaluable		
			meilleure réponse observée selon RECIST 1.1 à partir de la 2ème évaluation TDM		
	%	%	% présentant une CR	% présentant une PR	% présentant une SD
<b>apparition d'une nouvelle lésion</b>	<b>40,9</b> (45/110)	<b>30,4</b> (24/79)	0,0	<b>16,7</b> (4/24)	<b>37,5</b> (9/24)
<b>progression d'une lésion non cible</b>	<b>23,6</b> (26/110)	<b>16,5</b> (13/79)	0,0	<b>15,4</b> (2/13)	<b>15,4</b> (2/13)
<b>NL et PLNC</b>	<b>19,1</b> (21/110)	<b>12,7</b> (10/79)	0,0	<b>10</b> (1/10)	<b>20</b> (2/10)
<b>PD selon RECIST 1.1</b> ≥ +20%					
PD ≥ 20%	<b>32,7</b> (36/110)	<b>22,8</b> (18/79)	0,0	<b>5,6</b> (1/18)	<b>16,7</b> (3/18)
PD 20 à 100%	24,5 (27/110)	20,3 (16/79)	0,0	6,3 (1/16)	18,8 (3/16)
PD > 100 %	8,2 (9/110)	2,5 (2/79)	0,0	0,0	0,0
PD sans NL ou PLNC	4,5 (5/110)	5,1 (4/79)	0,0	<b>25</b> (1/4)	<b>50</b> (2/4)
PD + NL	25,5 (28/110)	15,2 (12/79)	0,0	0,0	<b>8,3</b> (1/12)
PD+PLNC	17,3 (19/110)	11,4 (9/79)	0,0	0,0	0,0
PD+NL+PLNC	14,5 (16/110)	8,9 (7/79)	0,0	0,0	0,0
<b>SD selon RECIST 1.1</b> > -30% à <+20%	<b>47,3</b> (52/110)	<b>50,6</b> (40/79)	<b>2,5</b> (1/40)	<b>35</b> (14/40)	62,5 (25/40)
SD sans NL ou PLNC	30,9 (34/110)	35,4 (28/79)	<b>3,6</b> (1/28)	<b>35,7</b> (10/28)	60,7 (17/28)
SD + NL	14,5 (16/110)	13,9 (11/79)	0,0	<b>27,3</b> (3/11)	72,7 (8/11)
SD + PLNC	5,5 (6/110)	3,8 (3/79)	0,0	<b>33,3</b> (1/3)	66,7 (2/3)
SD + NL+PLNC	3,6 (4/110)	2,5 (2/79)	0,0	0,0	100 (2/2)
<b>PR selon RECIST 1.1</b> ≤ -30%	<b>18,2</b> (20/110)	<b>24,1</b> (19/79)	<b>31,6</b> (6/19)	<b>68,4</b> (13/19)	XXXX
PR sans NL ou PLNC	17,3 (19/110)	22,8 (18/79)	<b>33,3</b> (6/18)	<b>66,7</b> (12/18)	XXXX
PR + NL	0,9 (1/110)	1,3 (1/79)	0,0	100 (1/1)	XXXX
PR + PLNC	0,9 (1/110)	1,3 (1/79)	0,0	100 (1/1)	XXXX
PR + NL+PLNC	0,9 (1/110)	1,3 (1/79)	0,0	100 (1/1)	XXXX
<b>CR selon RECIST 1.1</b> -100%	<b>1,8</b> (2/110)	<b>2,5</b> (2/79)			

Tableau 16 : **Taux de pseudo-progressions** chez les 79 patients ayant au moins deux évaluations scannographiques

sur les 79 patients ayant au moins une 2ème évaluation

aspect de Progression à E1		meilleures réponses ultérieures à partir de ≥ E2		
		PR	SD	pseudo-progressions PR +SD
PD sans NL sans PLNC	4	1	2	3
PD avec NL ou PLNC	14	0	1	1
SD avec NL ou PLNC	12	4	0	4
PR avec NL ou PLNC	1	1	0	1
Total (N=)	31	6	3	9
% sur les 79 patients évaluable	39 %	7,6 %	3,8 %	<b>11,4 %</b>
% <b>sur les 31 patients présentant un aspect de progression à E1</b>		19,3 %	9,7 %	<b>29 %</b>

Sur les 79 patients qui ont pu être évalués avec au moins 2 scanner d'évaluation, 31 patients ont présentés à E1 un aspect de progression avec soit la progression de lésions cibles, soit l'apparition de nouvelles lésions, soit la progression de lésions non cibles. Sur ces 31 patients : 6 ont présenté une réponse partielle et 3 ont présenté une stabilité ultérieurement.

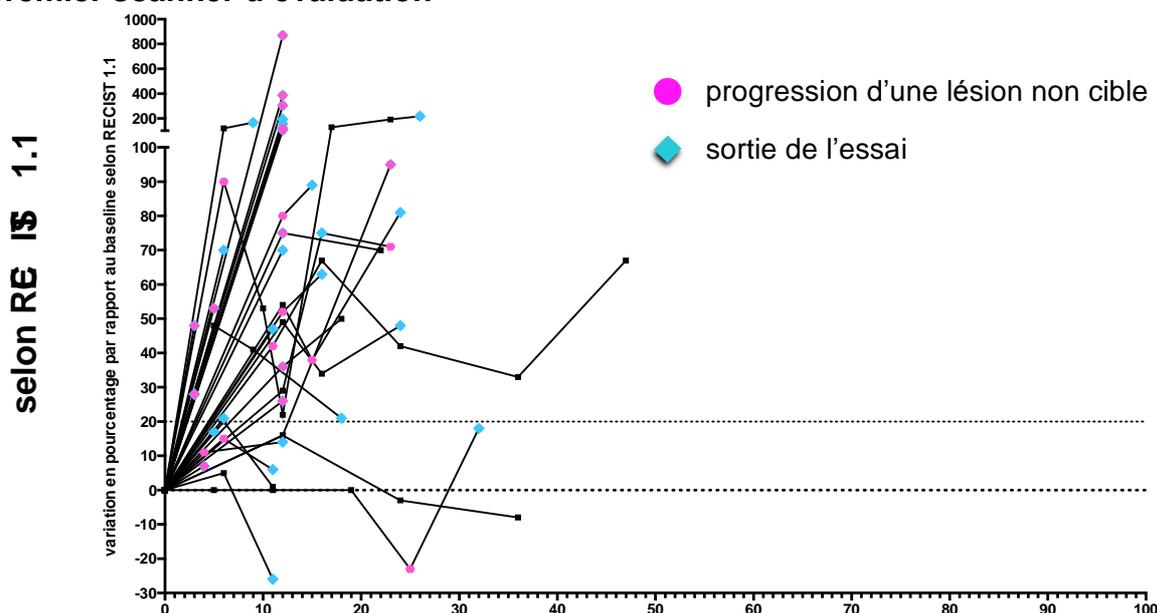
**Le taux de pseudo-progressions observé dans notre étude est donc de 11,4%** (9/79). Sur les 31 patients présentant un aspect de progression à E1 (PD, ou NL ou PLNC), 29% présenteront secondairement une stabilité (9,7%) voire une réponse partielle (19,3%).

Si il apparaît une nouvelle lésion ou que les lésions non cibles progressent mais que les lésions cibles diminuent (PR) ou sont stables (SD) à E1, 38,5% (5/13) présentent secondairement une réponse partielle.

En revanche, si les lésions cibles augmentent (PD) à E1, seulement 5,5% (1/18) présentent une réponse partielle et 16,7% (3/18) une stabilité lors des évaluations suivantes.

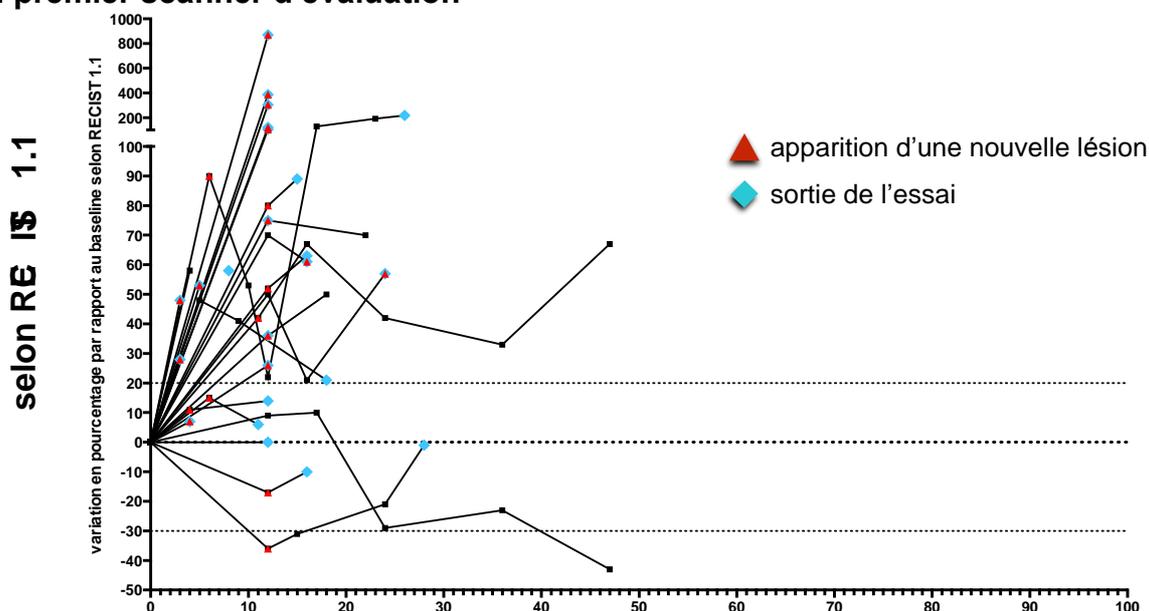
i. En cas d'apparition de nouvelle(s) lésion(s)

Figure 19 : Profil des réponses en cas d'apparition de nouvelle(s) lésion(s) au premier scanner d'évaluation



ii. En cas de progression de lésion(s) non cible(s)

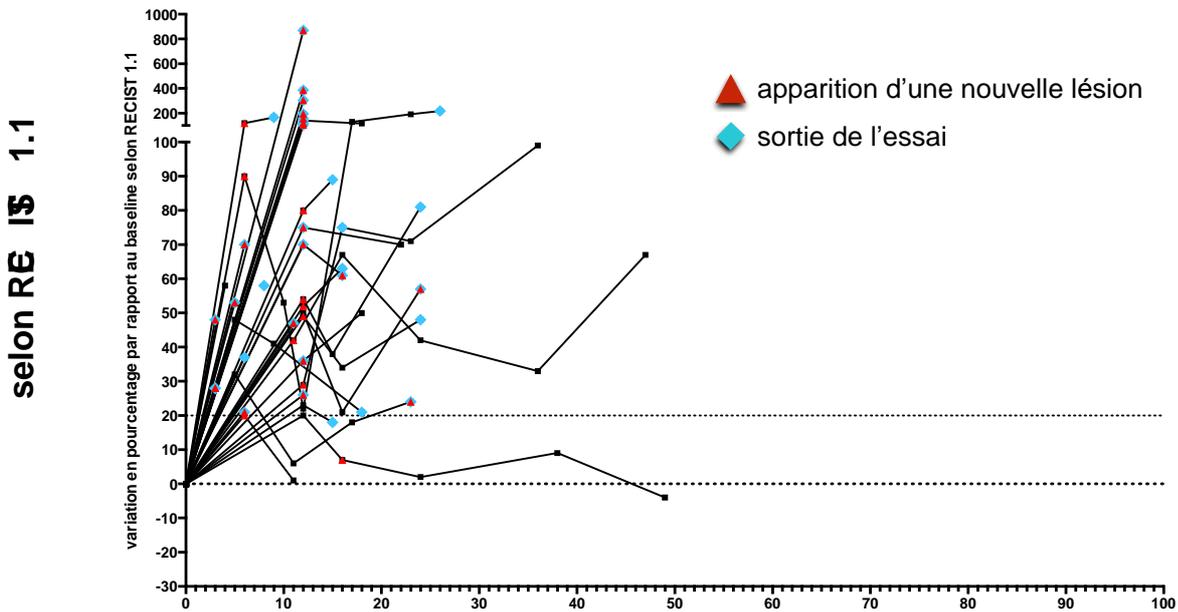
Figure 20: Profil des réponses en cas de progression de lésion(s) non cible(s) au premier scanner d'évaluation



L'apparition de nouvelles lésions ou la progression de nouvelles lésions concerne essentiellement des patients dont les lésions cibles augmentent et la plupart sortent à la première ou à la deuxième évaluation. Rapporté à l'ensemble des patients, le nombre de patients qui finira par répondre (SD ou PR) reste faible.

iii. En cas de progression

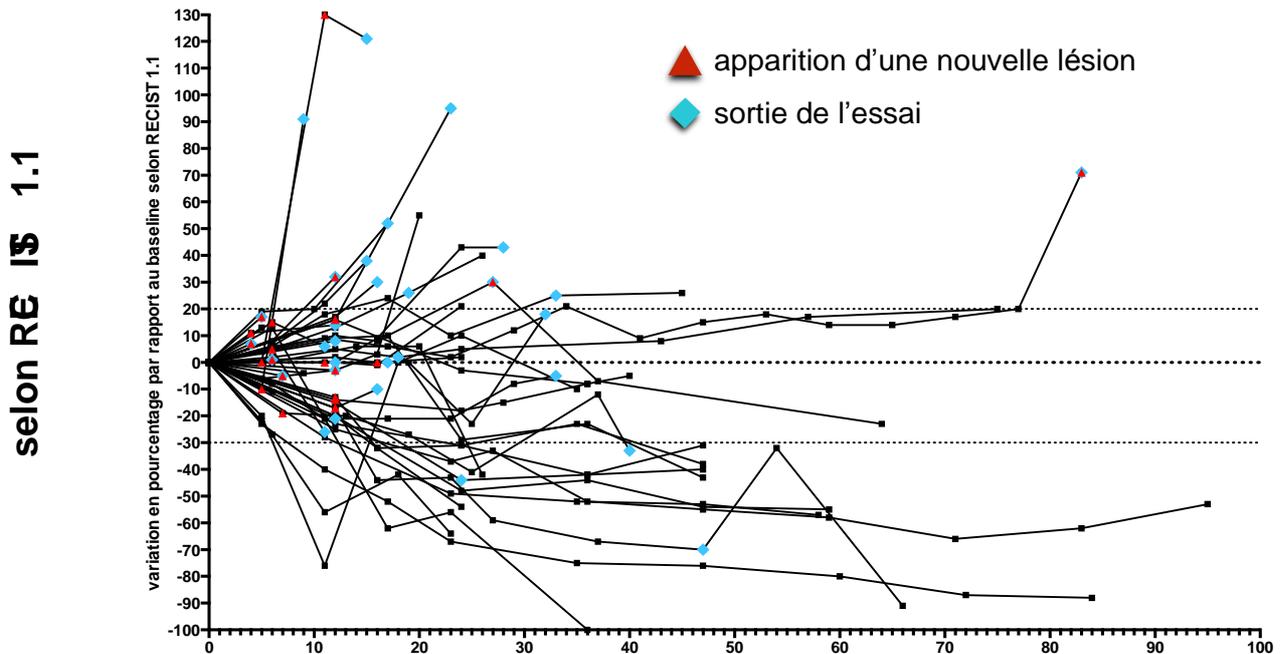
Figure 21: Profil des réponses en cas de progression (PD) au premier scanner d'évaluation



Les patients progressant au premier TDM d'évaluation répondent rarement ultérieurement. On peut parfois observer une stabilisation de la masse tumorale après avoir observé une augmentation initiale.

iv. En cas de stabilité

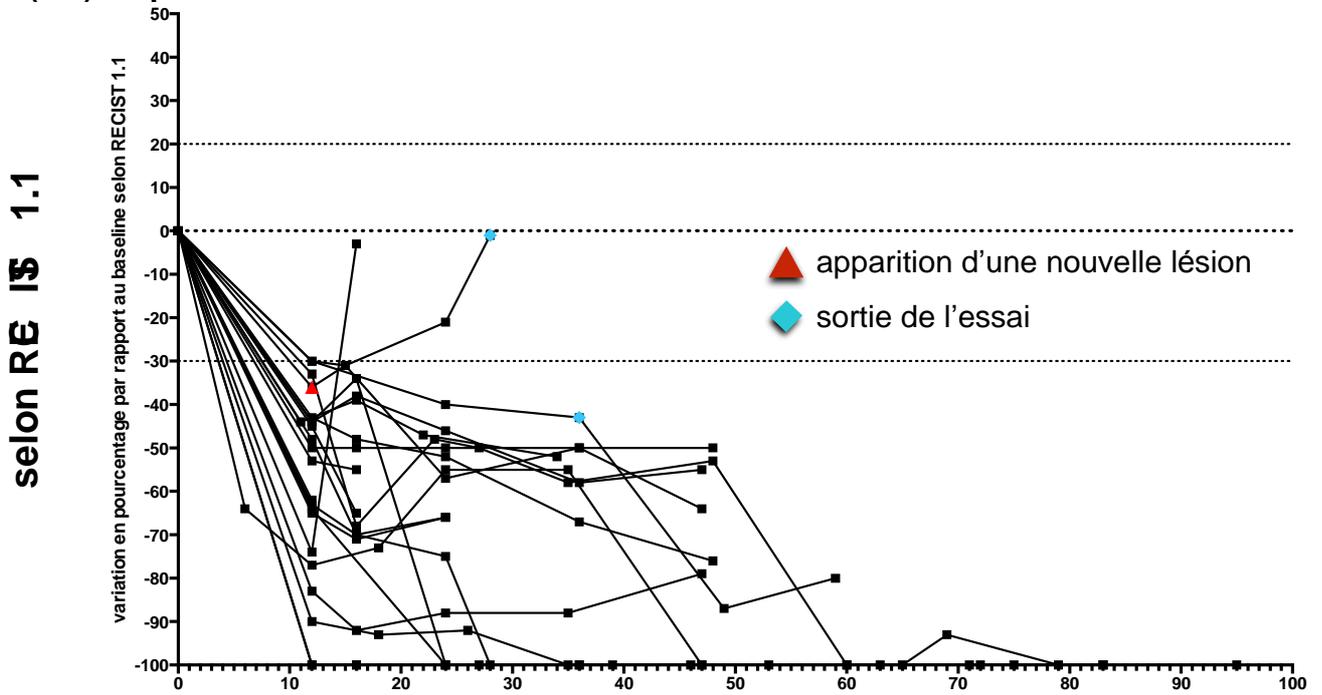
Figure 22: Profil des réponses en cas de stabilité (SD) au premier scanner d'évaluation



Certaines des stabilités initiales peuvent se maintenir de façon prolongée ou évoluer vers une réponse partielle voire complète.

v. En cas de réponse

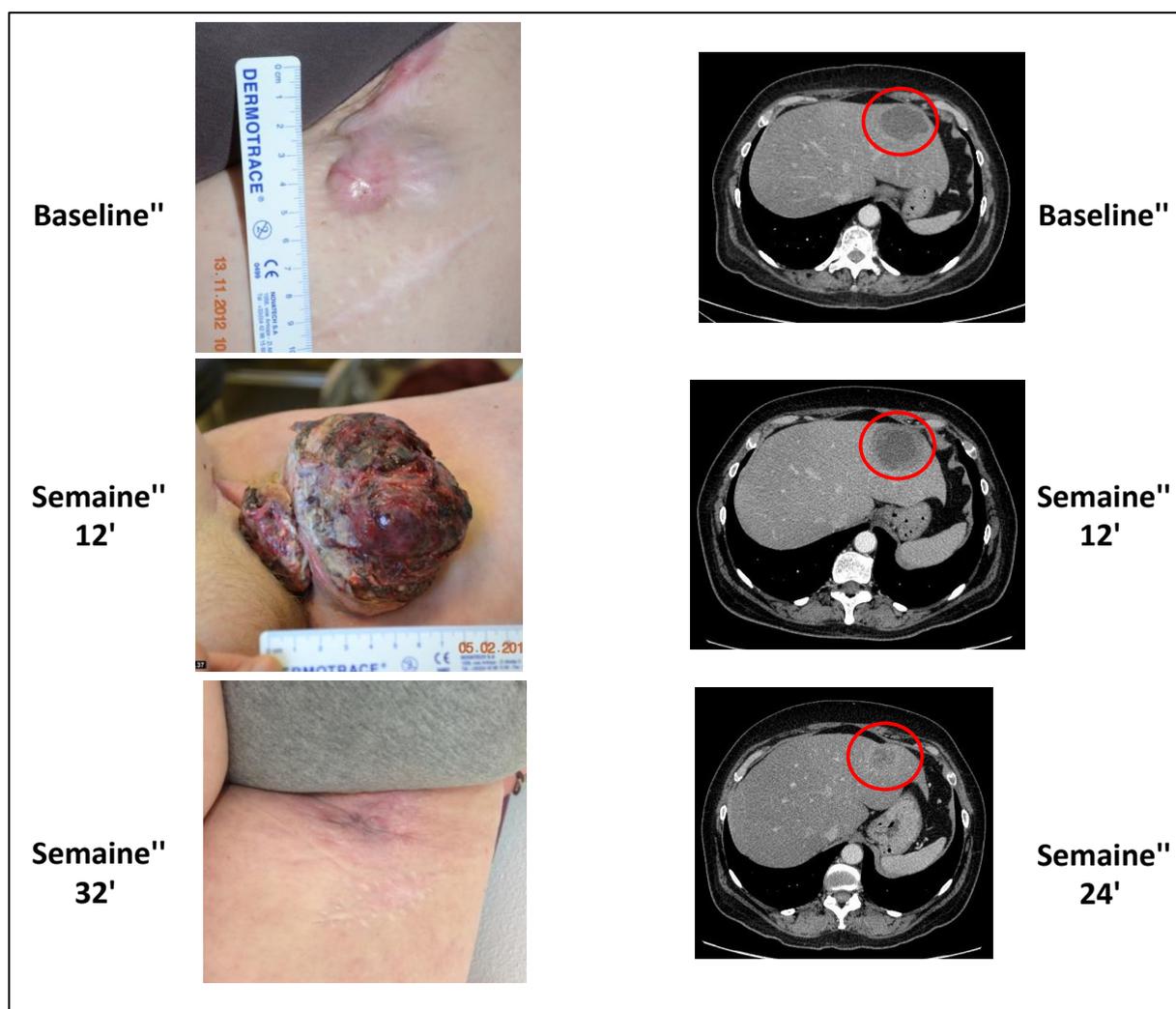
Figure 23: Profil des réponses en cas de réponse complète (CR) ou partielle (PR) au premier scanner d'évaluation



La plupart des patients qui présentent une réponse partielle ou complète au premier scanner d'évaluation présentent ultérieurement une réponse prolongée.

## VI. Exemple d'une pseudo-progression clinique et radiologique

Il s'agit d'une patiente de 56 ans, traitée par la molécule B (anti PD1) à la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines. La patiente est suivie pour un mélanome du genou gauche opéré, en évolution métastatique hépatique, osseuse et inguinale gauche. Après réalisation des premières cures d'anti PD1 on assiste à une majoration clinique importante de sa masse tumorale inguinale gauche. Cet aspect de progression est également confirmé au niveau hépatique par le scanner d'évaluation à 12 semaines. Devant la bonne tolérance du traitement et l'absence d'alternative thérapeutique solide, le traitement par anti PD1 a été poursuivi. La masse inguinale gauche s'est progressivement extériorisée, nécrosée puis est tombée. Sur le plan hépatique, le scanner à 24 semaines de traitement a confirmé cet aspect de réponse partielle secondaire qui persiste toujours à un an de traitement (Photographies 5).



Photographies 5 : Exemple d'une pseudo-progression clinique et radiologique

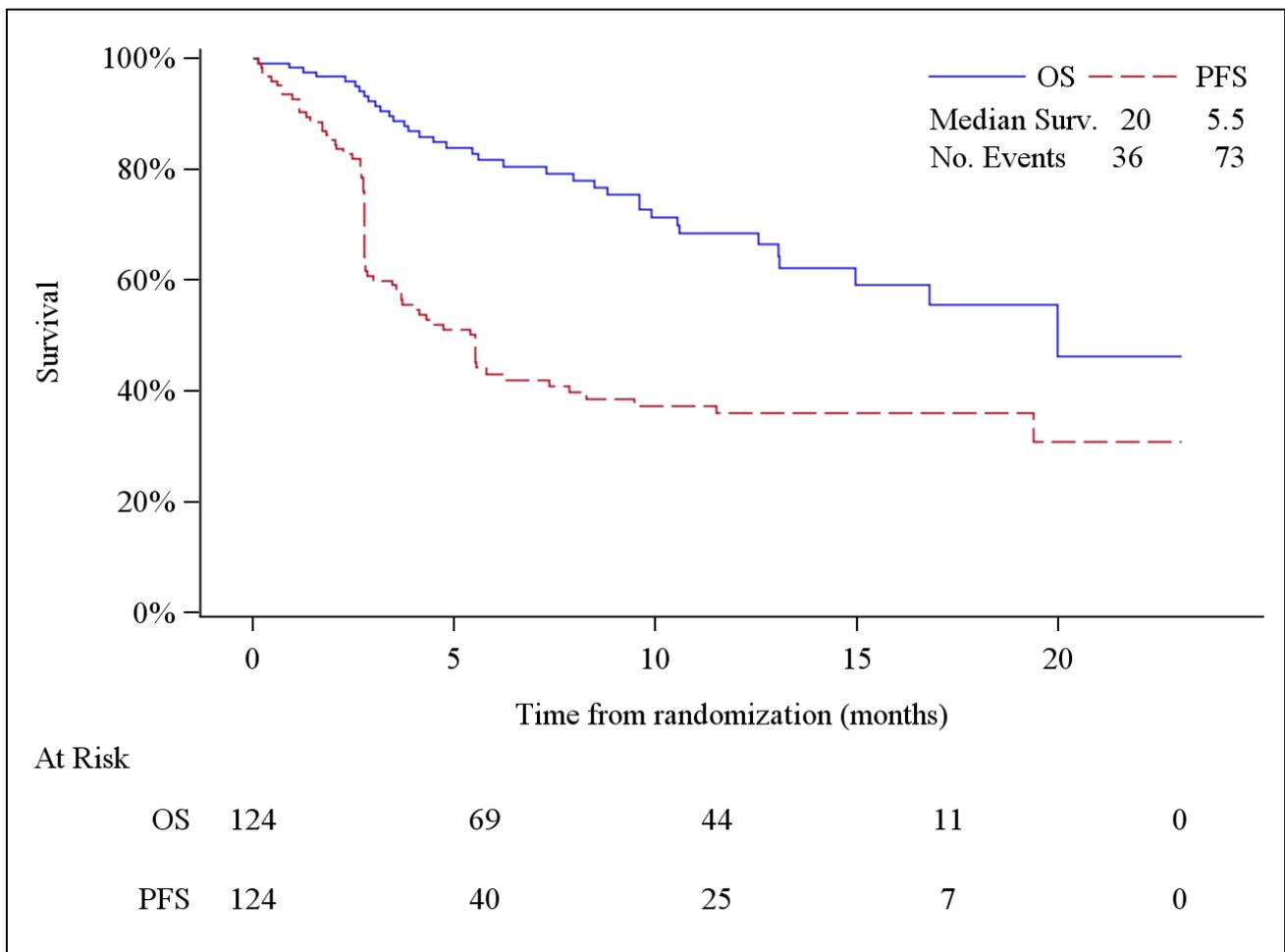
## VII. Survie

### 1. Survie globale et survie sans progression

Les courbes de survie et de progression sont estimées à partir de la méthode de Kaplan-Meier. Les taux de survie sont rapportés avec leur intervalle de confiance à 95%. Le suivi médian des patients est estimé à partir de la méthode de Kaplan-Meier inverse.

Parmi les 124 patients, 36 sont décédés au cours du suivi (29%). 92% de ces décès sont dus à des progressions. Le suivi médian est estimé à 12.2 mois (intervalle de confiance à 95% : [9.3 ; 12.6]).

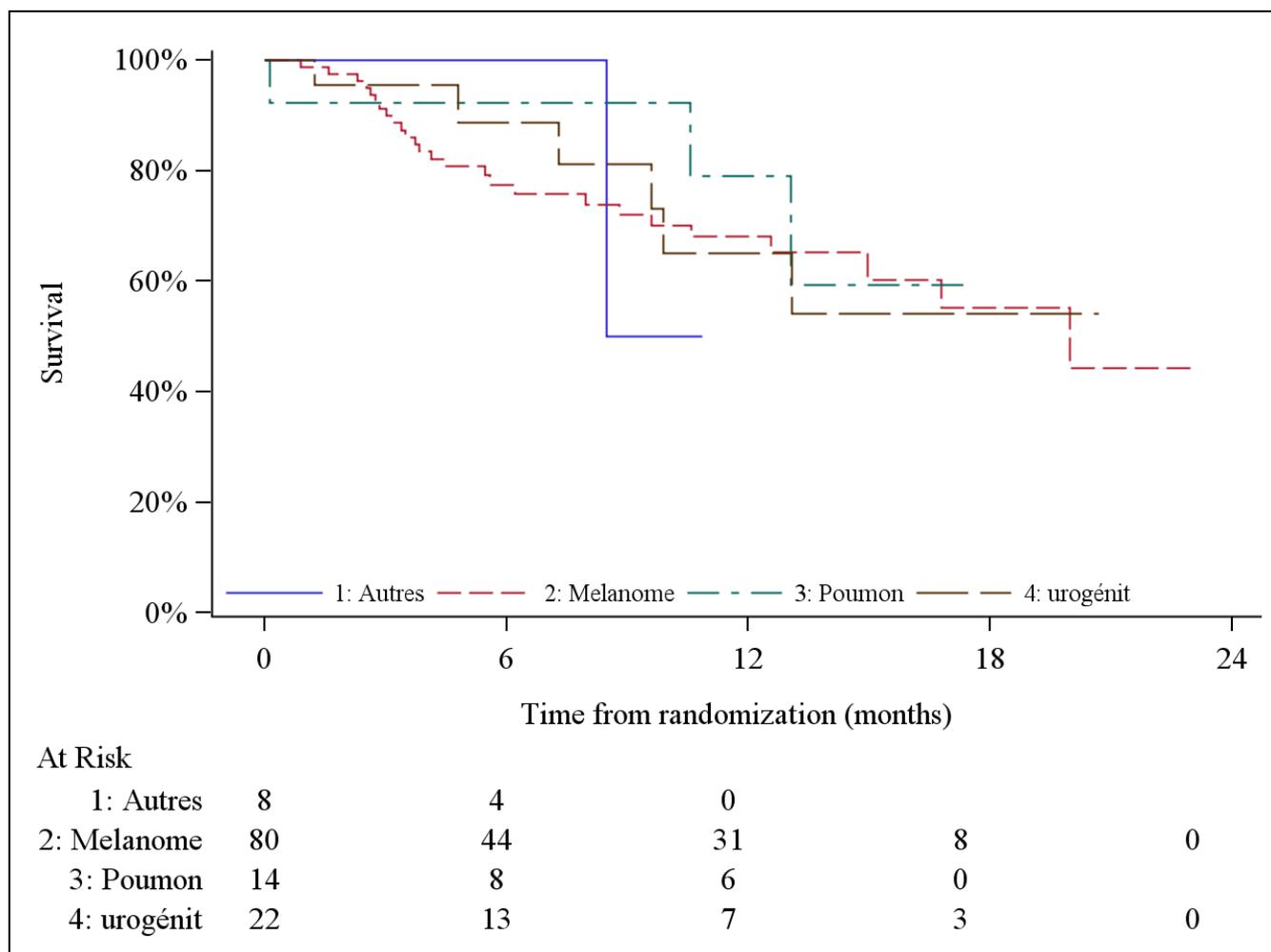
Le graphique 1 représente les courbes de survie globale et de survie sans progression pour ces 124 patients. La médiane de survie globale est à 20.0 mois. Le taux de survie à 6 mois est égal à 81.7% [73.0 ; 87.8] et celui à un an est égal à 68.4% [57.6 ; 77.1]. De même, la médiane de survie sans progression est à 5.5 mois [3.7 ; 7.9]. Le taux de progression à 6 mois est égal à 43.1% [33.8 ; 52.0] et celui à un an est égal à 40.0% [26.8 ; 45.1].



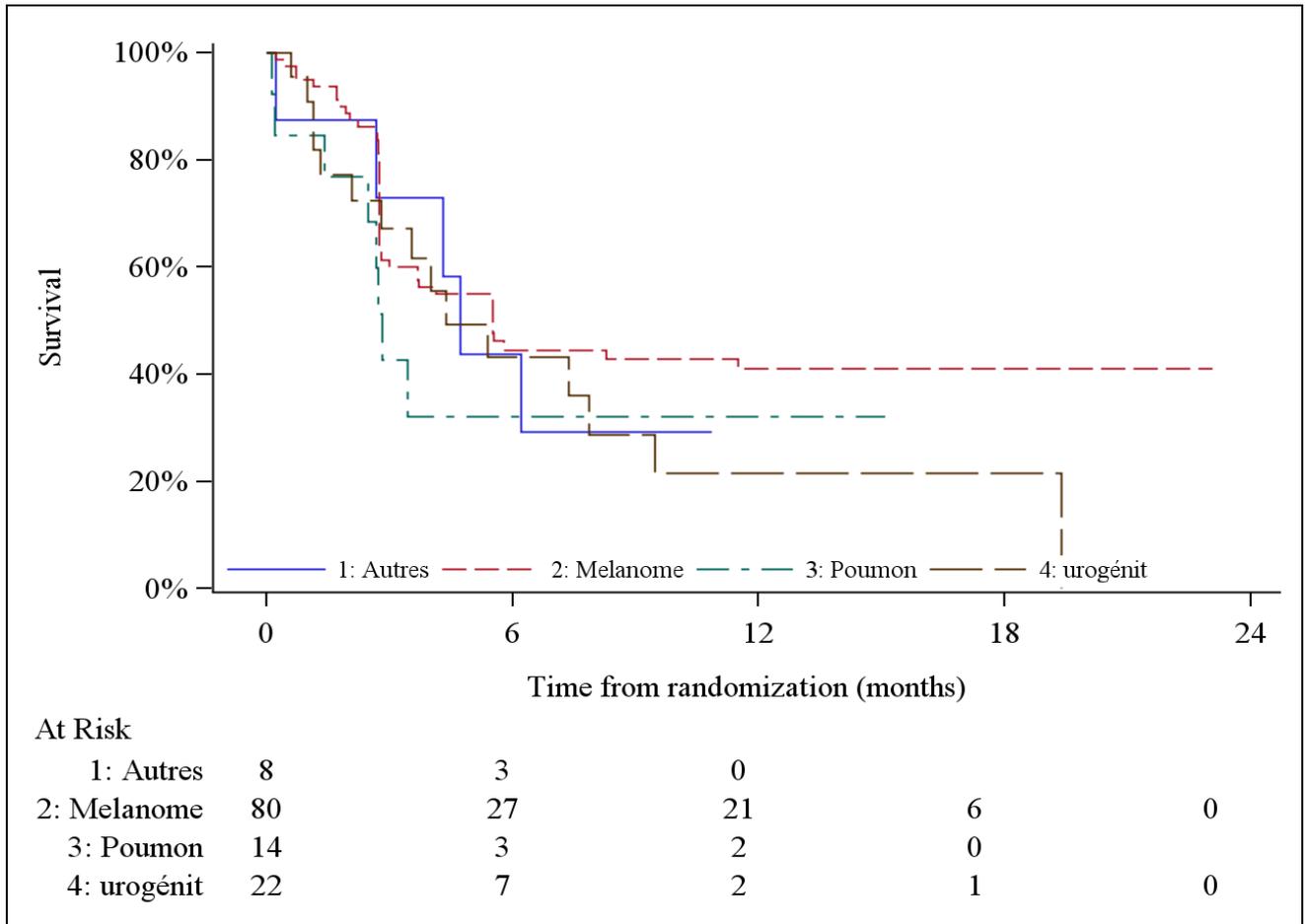
Graphique 1 : **Courbe de survie globale et de survie sans progression (n=124 patients)**

## 2. Stratification sur le type de tumeur

Les graphiques 2 et 3 représentent les courbes de survie globale et survie sans progression pour les 124 patients stratifiés par le type de tumeur. La catégorie « autres » contient les tumeurs de type gynécologique, gastro intestinal, tête et cou ainsi que les sarcomes.



Graphique 2 : Courbe de survie globale selon le type de tumeur (N=124)

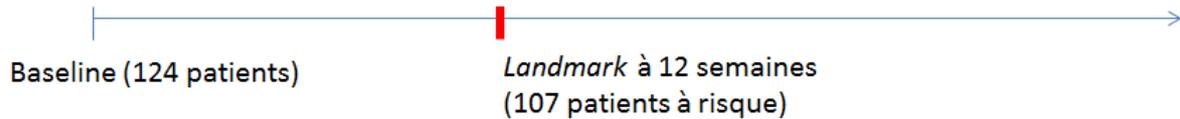


Graphique 3 : Courbe de survie sans progression selon le type de tumeur (N=124)

## VIII. Analyses pronostiques

### 1. Analyse sur l'ensemble de la population

Afin de déterminer si un facteur clinique ou biologique est un marqueur précoce de réponse à un traitement par anti PD1 ou anti PD-L1, nous avons effectué une *landmark analysis*. Nous avons fixé une nouvelle baseline à 12 semaines afin de retirer de l'étude tous les patients décédant durant ces 12 premières semaines. Pour cette analyse, la population est composée de 107 patients.



Les modèles pronostiques sont estimés par des modèles de Cox et les résultats donnés en termes de Hazard Ratio (HR) et intervalle de confiance à 95%. Le premier tableau présente les résultats de l'analyse des variables biologiques liés à la survie globale en univariée.

Compte tenu des phénomènes de pseudo-progressions, nous avons décidé de regarder l'impact sur la survie globale plutôt que sur la survie sans progression.

Les analyses ne démontrent aucun impact significatif du nombre de lignes de traitement en métastatique, du nombre de sites métastatiques, de la radiothérapie avant traitement et de la localisation des métastases sur la survie globale (Tableau 17).

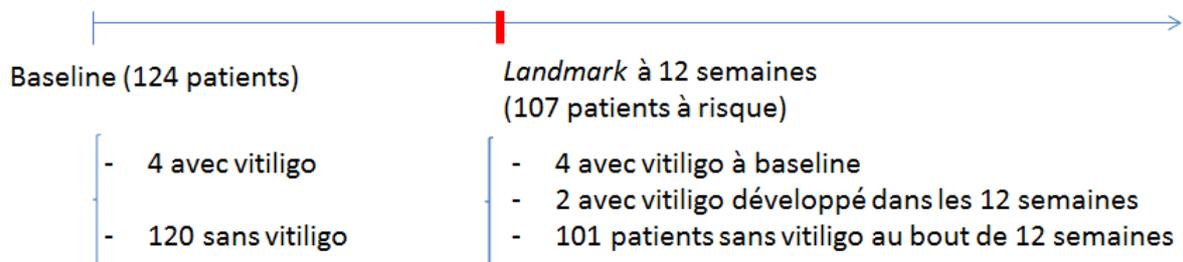
En ce qui concerne les variables biologiques, il semblerait qu'un fort taux d'éosinophiles et une CRP élevée soit associés à un risque de décès plus élevé.

Tableau 17 : Analyse pronostique de la survie globale en univarié

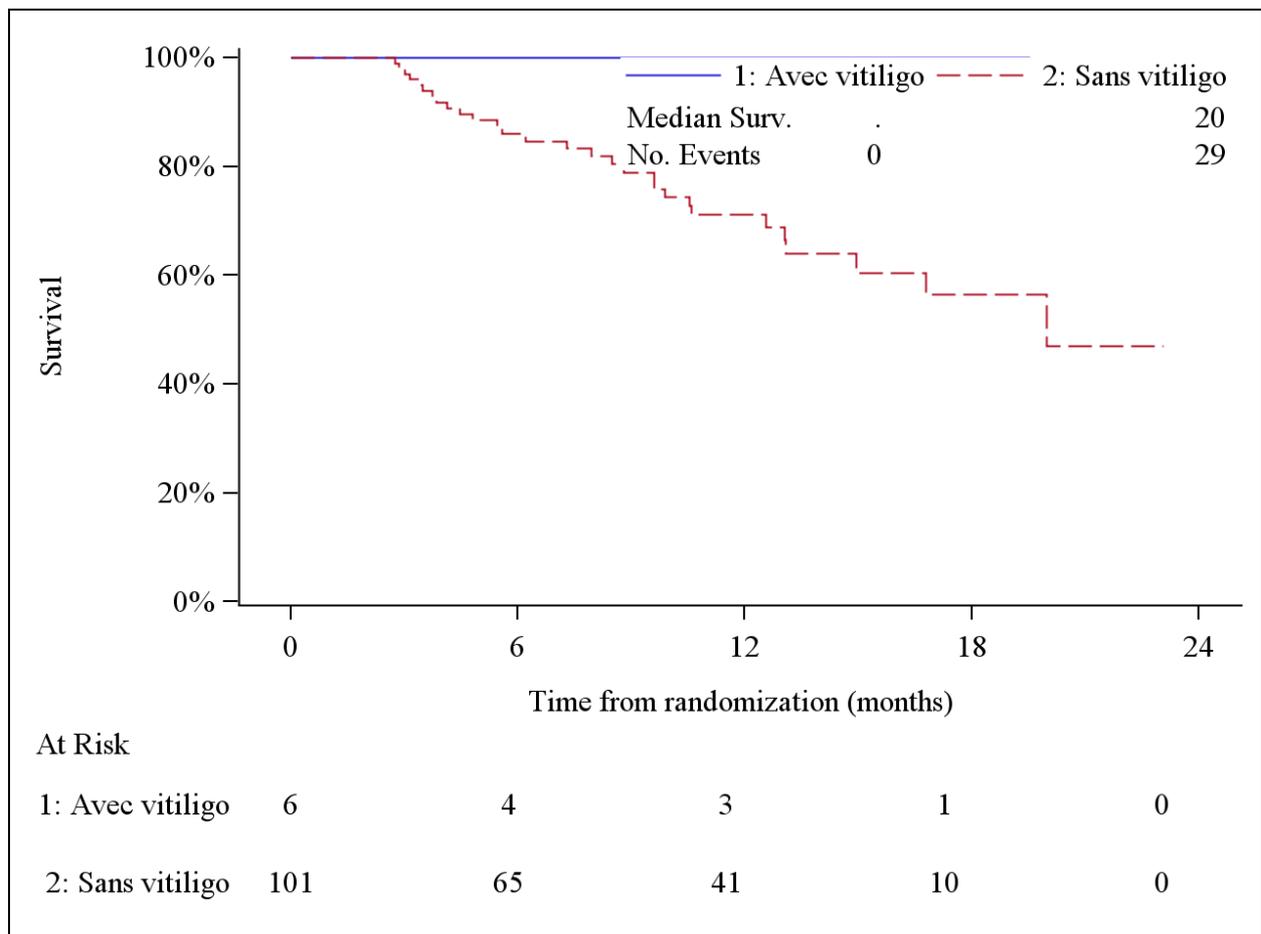
Caractéristiques		N	OS	p
			HR [IC95%]	
Taux d'éosinophile, baseline	0,4 – 0,5	82	1*	0,3
	< 0,4	15	1,04 [0,36 ; 3,00]	
	≥ 0,5	4	3,17 [0,74 ; 13,7]	
CRP, baseline	≤ 40	58	1*	0,02
	> 40	43	2,51 [1,17 ; 5,36]	
LDH, baseline	≤ 250	70	1*	0,5
	> 250	31	1,33 [0,62 ; 2,86]	
Chirurgie de la tumeur primitive	Non	19	1*	0,07
	Oui	82	0,48 [0,22 ; 1,06]	
Radiothérapie avant phase 1	Non	73	1*	0,9
	Oui	28	0,96 [0,42 ; 2,17]	
Nombre de lignes métastatique	Aucune	18	1*	0,6
	Une ligne	51	1,81 [0,53 ; 6,12]	
	Plus d'une ligne	24	1,80 [0,48 ; 6,49]	
	Missing	8		
Sites métastatiques	Cérébral	8	1*	0,4
	Foie	41	0,86 [0,25 ; 2,97]	
	Poumon	22	0,46 [0,11 ; 1,94]	
	Ganglion	22	0,32 [0,07 ; 1,52]	
	Autres	8	0,47 [0,08 ; 2,85]	
Nombre de cibles métastatiques	1	24	1*	0,5
	2	23	0,89 [0,24 ; 3,32]	
	≥ 3	54	1,53 [0,57 ; 4,11]	

OS : Overall survival, \* : classe de référence

Afin de voir si l'apparition d'un vitiligo est un marqueur précoce de réponse à un traitement par anti-PD1, on effectue une *landmark analysis*. On fixe alors une nouvelle baseline à 12 semaines et tous les patients décédant durant ces 12 semaines sont retirés de l'étude. Pour cette analyse, la population est composée de 107 patients.



Parmi ces 107 patients, 6 ont développé un vitiligo durant les 12 semaines (4 l'avaient déjà à l'initialisation du traitement). Cependant, aucun de ces 6 patients n'a présenté d'évènement (graphique 4).



Graphique 4 : Courbes de survie selon la présence d'un vitiligo sur les 12 semaines suivant l'initiation du traitement

Le taux de survie à 6 mois chez les patients n'ayant pas présenté de vitiligo sur les 12 premières semaines de traitement est de 86,0 mois [77,0 ; 91,6].

Aucune modélisation n'étant possible sur les patients ne présentant pas d'évènements, nous retirons les six patients avec un mélanome ayant présenté un vitiligo. Les analyses pronostiques sur les différentes variables ne seront donc effectuées que sur les patients (tous types de tumeur) ne présentant pas de vitiligo (n=107).

## **2. Analyse sur les 80 patients mélanomes**

Sur les 101 patients, 68 sont porteurs d'un mélanome. Parmi eux, 31 (45,6%) ont pour localisation les membres, 16 (23,5%) ont pour localisation la tête et 16 (23,5%) ont pour localisation le tronc. 5 ont une localisation inconnue. Cependant, on ne distingue aucun impact significatif de la localisation du primitif en termes de survie globale.

## Discussion

### I. Toxicité spécifique des inhibiteurs des checkpoints immunitaires

Contrairement aux toxicités classiques des chimiothérapies ou des thérapies ciblées, les immunothérapies entraînent de nouvelles toxicités immuno-médiées qui nécessitent un suivi attentif. La plupart des toxicités sous inhibiteurs des checkpoints immunitaires sont peu sévères et réversibles mais une reconnaissance et une prise en charge précoce est nécessaire pour limiter les toxicités plus graves. Ceci est d'autant plus nécessaire que la cinétique de survenue des toxicités sous immunothérapies est complètement différente par rapport aux thérapeutiques anti cancéreuses conventionnelles.

#### 1. Effets indésirables liés à l'immunité (EILI)

Les traitements par immunothérapies peuvent être responsables de toxicités spécifiques appelées « effets indésirables liés à l'immunité » (EILI) (Tableau 18).

Il semblerait que le spectre des toxicités observé avec les anti CTLA4 ou les anti PD1 et anti PD-L1 soit similaire avec cependant des différences en terme de fréquences. Ainsi, 60 à 80 % des patients traités par ipilimumab développent des EILI tout grade confondu, essentiellement des rashes cutanés (40%), et de la diarrhée (30-40%)<sup>36-38</sup>. Les autres toxicités auto-immunes observées concernent surtout le système endocrinien (hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne, insuffisance hypophysaire). On observe également des hépatites, des pancréatites, des néphrites, des neuropathies. La plupart des toxicités observées sont de grade 1 ou 2 et seulement 10 à 15% des patients présentent des toxicités grade 3 ou 4. Ces toxicités sévères sont surtout à type de colites inflammatoires (5%) avec un taux de perforation digestive de moins de 1%. Des décès consécutifs à des EILI ont été rapportés dans 2% des patients traités par ipilimumab.

Les toxicités observées sous anti PD1 et anti PD-L1 dans notre étude sont pour l'essentiel des toxicités de grade 1-2. Aucune dose limitante toxique (DLT) n'a été identifiée. Ces toxicités immuno-médiées sont essentiellement générales, cutanées, endocriniennes, digestives et respiratoires. Parmi les toxicités fréquentes, on note les signes généraux avec syndrome grippal post injection (9,7%), fièvre (22,6%), arthralgies (29,8%), asthénie  $\geq$  grade 2 (11,3%) et les toxicités cutanées (16,9%). Les toxicités endocriniennes sont essentiellement liées aux dysthyroïdies (hyper ou hypothyroïdies, 7,3 et 8,1%).

La fréquence des EILI rapportée dans la littérature lors des traitements par anti PD1 et anti PD-L1 est moins importante qu'avec les anti CTLA4<sup>25,26,31</sup>. Le profil des toxicités entre anti PD-1 et anti PD-L1 est globalement similaire avec cependant l'absence de pneumopathies sévères sous anti PD-L1 ce que l'on retrouve dans notre étude. Les EILI habituellement les plus fréquemment observés sont l'asthénie, les rashes cutanés, le prurit et les diarrhées.

Les EILI graves (grades 3 et 4) habituellement rapportés sont l'asthénie, les pneumopathies et l'élévation des transaminases mais restent rares (2% chacun). Dans notre étude, la fréquence des toxicités digestives sévères est beaucoup plus faible que celle rapportée avec les anti CTLA4 (5% de colites sévères sous anti CTLA4 contre 0,8% dans notre étude). La fréquence des pneumopathies graves (1,6%) est semblable à celles rapportées dans les essais d'anti PD1 (autour de 2%). Aussi, des décès liés à des pneumopathies auto-immunes ont été rapportés initialement dans les essais avec les anti PD1, ce qui n'a pas été le cas dans notre étude. Il semblerait que la surveillance accrue des symptômes respiratoires et une prise en charge adaptée aient permis d'éviter la survenue de pneumopathies mortelles chez les patients ultérieurement traités. La moindre toxicité sous anti PD-L1 avec l'absence de pneumopathies sévères pourrait être expliquée par le fait que PD-L2 joue un rôle majeur dans l'homéostasie des tissus sains en particulier au niveau du parenchyme pulmonaire. Ainsi, en ciblant uniquement PD-L1, on ne lève pas le rôle immunosuppresseur de PD-L2 sur PD-1<sup>24</sup>.

Enfin, notre étude met en évidence d'autres toxicités potentiellement sévères qui jusque-là n'avaient pas forcément été mises en avant : compressions médullaires et épидurites (6,5%), syndrome hémorragique (5,6%), anasarque (3,2%) et complication thromboemboliques (2,4%).

**Tableau 18 : Effets Indésirables Liés à l'Immunité (EILI) observés sous inhibiteurs des checkpoints immunitaires**

type d'effet indésirable	effets indésirables
<b>Cutané</b>	rash, prurit, psoriasis, vasculite leucocytoclasique, syndrome de Lyell, syndrome de Steven Johnson
<b>Digestif</b>	diarrhée, douleur abdominale, iléus, entérocolite, perforation digestive, péritonite, pancréatite
<b>Endocrinien</b>	insuffisance hypophysaire, insuffisance surrénalienne, hyper ou hypo thyroïdie
<b>Général</b>	fatigue, céphalées, syndrôme grippal, hypotension
<b>Hématologique</b>	anémie hémolytique
<b>Hépatique</b>	élévation des transaminases ou de la bilirubine
<b>Musculo-articulaire</b>	arthrite, pseudo polyarthrite rhizomélique
<b>Neurologique</b>	neuropathies sensitives ou motrices, syndrome de Guillain Barré, myasthénie, méningite
<b>Ophthalmologique</b>	blépharite, conjonctivite, épisclérite, sclérite, uvéite
<b>Rénal</b>	néphrite
<b>Respiratoire</b>	pneumopathie
<b>Vasculaire et cardiologique</b>	angiopathie, myocardite, péricardite, artérite, vasculite

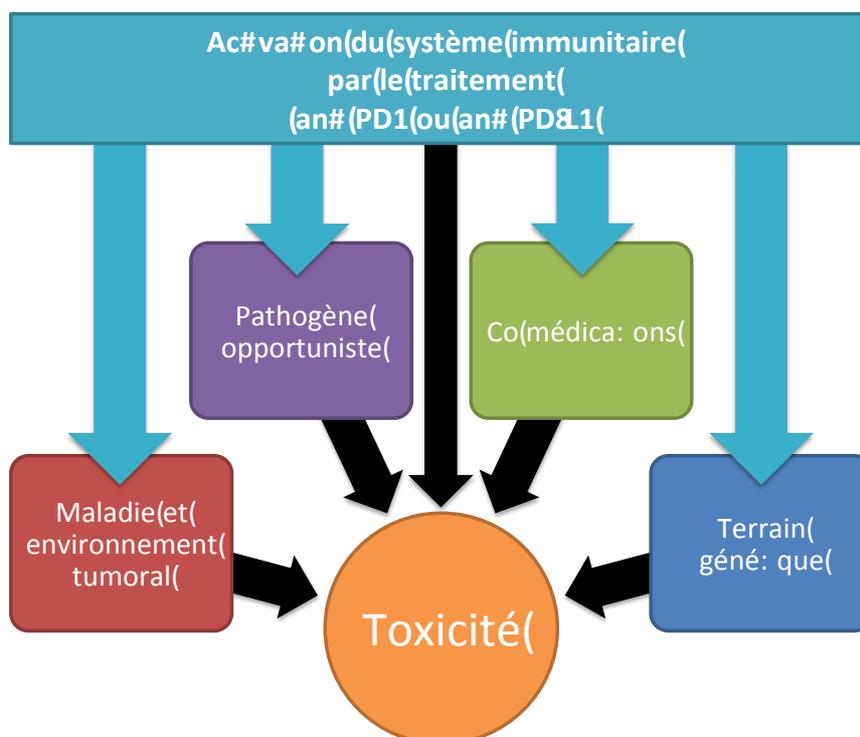
## 2. Physiopathologie des toxicités

Ces EILI sont liés à l'infiltration de tissus sains par des lymphocytes T activés responsable d'une auto-immunité<sup>36,37</sup>. Ces toxicités semblent pouvoir se classer en deux types : toxicités aiguës (survenant précocement après les deux premières injections) et les toxicités tardives (au delà de 3 mois de traitement). Les toxicités aiguës sont le plus souvent d'emblée symptomatiques (fièvre, rash, dyspnée, diarrhées, arthalgies) alors que les toxicités tardives ont un début semble-t-il plus progressif (anémie auto-immune, psoriasis).

Les toxicités tardives pourraient être particulièrement liée à un terrain génétique favorisant. En effet, les modèles animaux de souris déficientes en PD1 présentent une hyperactivation de leur système immunitaire et développent spontanément des maladies auto-immunes comme des lupus, des glomérulonéphrites, des arthrites, des diabètes ou des cardiomyopathies dilatées. De façon intéressante, le type de pathologie développée dépend du background génétique de la souris ce qui pourrait suggérer que la perte de PD1 accélérerait la survenue et la fréquence de maladies auto-immunes chez les souris prédisposées. Chez l'homme, cela n'a pas encore été mis en évidence mais l'on connaît certains polymorphismes qui prédisposent au lupus, à la polyarthrite rhumatoïde, au diabète de type 1, à la spondylarthrite ankylosante ou à la sclérose en plaque.

Le mécanisme de ces toxicités est probablement complexe et encore mal compris. La toxicité des anti PD1 ou des anti PD-L1 pourrait résulter d'une interaction entre la stimulation du système immunitaire lié à la molécule avec un terrain génétique prédisposant à une réaction auto-immune, ou des facteurs d'inflammation liés à la maladie, à l'environnement tumoral, aux co-médications, ainsi qu'à des pathogènes opportunistes présents chez l'hôte (Figure 24). Ainsi, la toxicité pulmonaire liée aux anti PD1 ou anti PD-L1 pourrait être favorisée par la présence de germes pathogènes opportunistes, la présence de cellules tumorales (lymphangite carcinomateuse), un terrain génétique prédisposant; l'ensemble résultant en une majoration du syndrome inflammatoire local et conduisant ainsi vers une toxicité.

Figure 24 : **Modèle pouvant expliquer la complexité des toxicités sous anti PD1/PDL1**



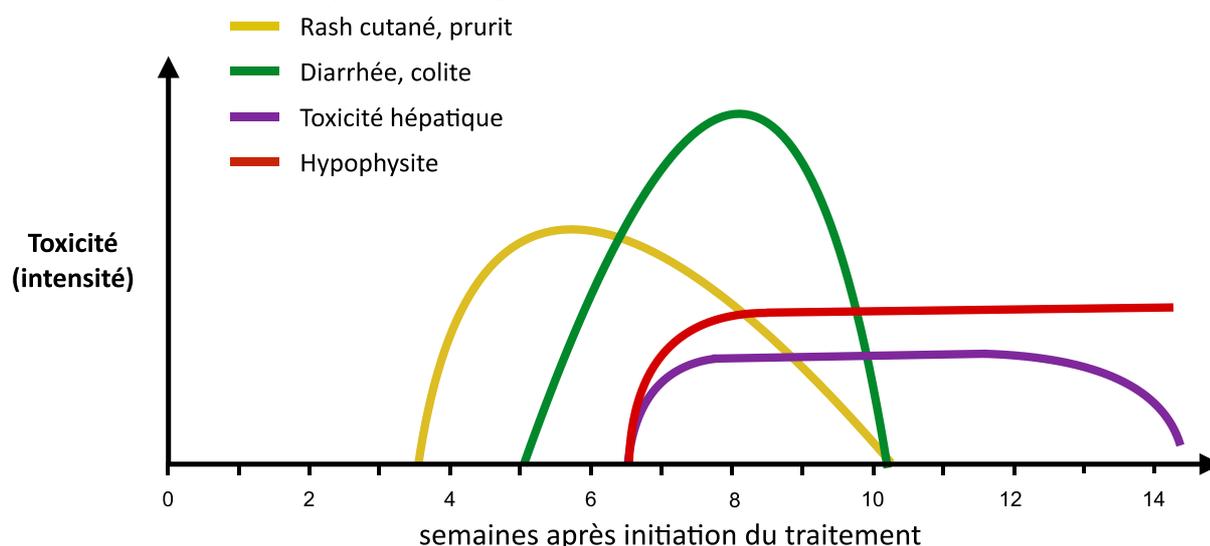
### 3. Prise en charge des EILI

La plupart des EILI sont peu sévères et peuvent être traités symptomatiquement. Cependant, certains peuvent directement menacer le pronostic vital et nécessitent une reconnaissance précoce et une prise en charge adaptée. En fonction de leur sévérité, la survenue d'EILI nécessite une surveillance rapprochée et peut conduire, en dehors du traitement spécifique, à l'interruption temporaire ou définitive du traitement par immunomodulateur, à l'introduction d'une corticothérapie, voire dans certains cas à la mise en place d'un traitement par anti TNF (infiximab). Plusieurs guidelines ont été proposés pour la prise en charge de ces EILI<sup>39,40</sup>.

Afin d'anticiper la survenue d'EILI, il paraît nécessaire avant de débuter le traitement, d'interroger le patient sur ses antécédents personnels ou familiaux de maladies auto-immunes. Une fois débuté, il convient d'être attentif au moindre symptôme évocateur afin de dépister précocement tout EILI et de le prendre en charge.

L'analyse des différentes études phases I-III menées avec l'ipilimumab a permis d'analyser la cinétique de survenue de différentes toxicités (Figure 25)<sup>41</sup>. Les toxicités cutanées surviennent en général 2 à 3 semaines après la première dose d'ipilimumab alors que les toxicités hépatiques et gastro-intestinales surviennent le plus souvent 6 à 7 semaines après l'initiation du traitement. Les toxicités endocriniennes sont habituellement observées 9 semaines après la première administration. Il est important de noter que ces toxicités peuvent survenir tardivement et peuvent également survenir bien après la dernière dose d'ipilimumab. Ainsi, la surveillance doit être maintenue pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Figure 25 : **Cinétique d'apparition des Effets Indésirables Liés à l'Immunité (EILI) sous bloqueurs des rétrocontrôles inhibiteurs**



d'après Weber, et al., Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. Journal of Clinical Oncology, 2012.

#### **4. Toxicités et réponses au traitement**

Le lien entre la survenue de toxicités et la réponse au traitement pourrait sembler logique, car elle témoignerait d'une activation du système immunitaire. Cependant même si certains patients répondeurs ont présenté une toxicité, la plupart des patients présentant une toxicité ne répondent pas au traitement. En effet, en dehors du cas de l'apparition d'un vitiligo chez les patients atteints de mélanomes, qui témoigne de l'activation d'une réponse immunitaire contre les mélanocytes et qui est souvent été associée à une meilleure survie, il n'a pas été identifié d'autres toxicités immuno-médiées qui seraient associées à une réponse immunitaire anti-tumorale bénéfique.

#### **5. Progressions aiguës sous traitement**

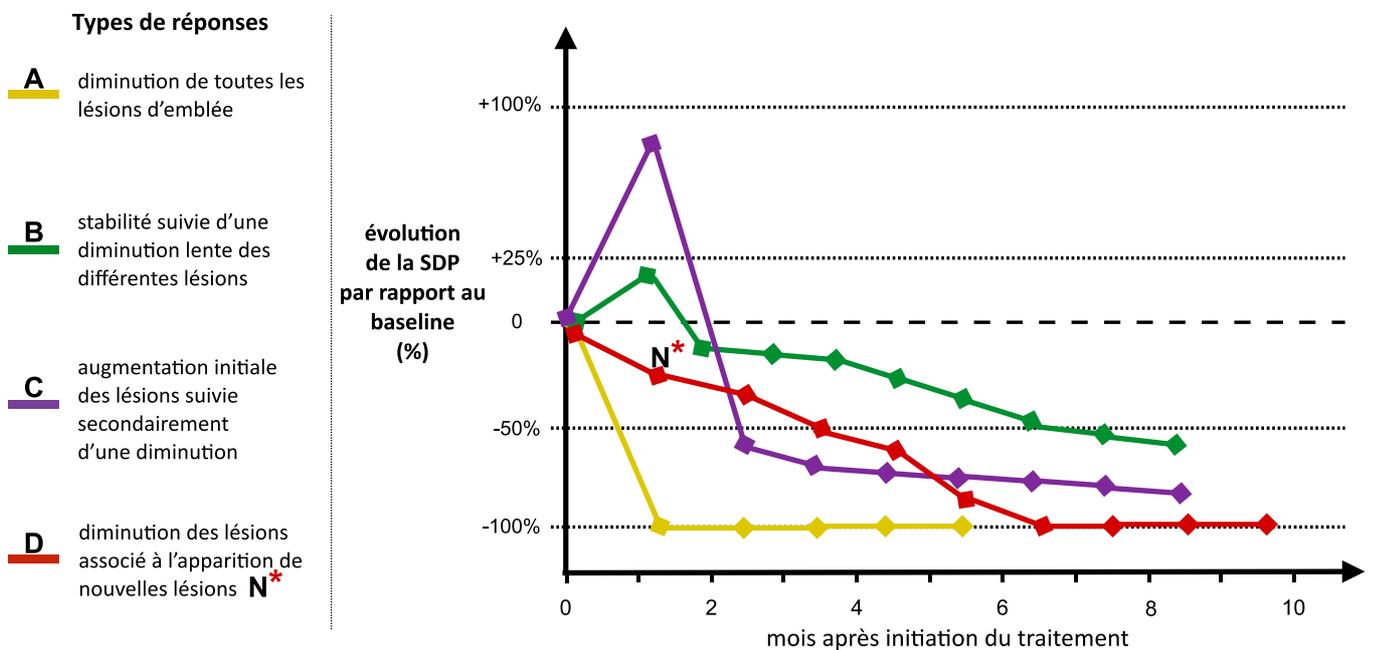
Dans notre étude, nous avons voulu répertorier les progressions aiguës de la maladie qui sont survenues dans le mois suivant le début du traitement par anti PD1 ou anti PD-L1 et qui ont conduit à une hospitalisation. Cela a concerné 12,9% des patients traités par anti PD1 ou anti PD-L1. Bien-sûr ces progressions peuvent tout a fait être liées à une maladie cancéreuse avancée ou favorisée par le délai sans traitement avant de débiter l'anti PD1/PD-L1, mais nous suspectons que l'inflammation liée à ces nouvelles immunothérapies puisse participer à la pathogénie tumorale et ainsi avoir un rôle néfaste en accélérant la maladie ou ses complications spécifiques. Afin d'éviter ce type de complication, il conviendrait d'anticiper en repérant les malades à risque : rachis métastatique et risque compressif, adénopathies compressives, lymphangite, etc...

## II. Profil de réponses spécifique des inhibiteurs des checkpoints immunitaires

### 1. Profil de réponses

Les réponses observées aux agents bloquant les rétrocontrôles inhibiteurs peuvent différer significativement des réponses observées par les agents cytotoxiques classiques. En effet, les réponses observées sous ces immunothérapies peuvent se manifester par (Figure 26) : A) une diminution de toutes les lésions, B) une stabilité suivie d'une diminution lente des différentes lésions, C) une augmentation initiale des lésions suivie secondairement d'une diminution des lésions et enfin D) une diminution des lésions associée à l'apparition de nouvelles lésions<sup>42</sup>.

Figure 26 : Profil des réponses anti-tumorales observées sous bloqueurs des rétrocontrôles inhibiteurs



SDP = Somme des produits des Diamètres Perpendiculaires

d'après Wolchok et al., Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clinical Cancer Research, 2009

Dans notre étude, nous retrouvons ces différents profils de réponses. Lorsqu'une réponse survient, elle est souvent prolongée dans le temps. On note également que l'apparition de nouvelle(s) lésion(s) ou la progression de lésion(s) non-cible(s) survient le plus souvent précocement au premier ou au deuxième TDM d'évaluation avant 12 semaines de traitement.

## 2. RECIST 1.1 et irRC

Les réponses antitumorales médiées par le système immunitaire peuvent nécessiter un temps plus important pour se manifester par rapport aux chimiothérapies cytotoxiques ou aux thérapeutiques ciblées. Certains patients peuvent développer ce que l'on appelle une « pseudo-progression » ; il s'agit d'une augmentation de la taille tumorale à l'imagerie voire de l'apparition de nouvelles lésions, celles-ci pouvant parfois être symptomatiques. Ce phénomène est lié à une infiltration tumorale immunitaire (en particulier par des lymphocytes T cytotoxiques) et peut être particulièrement difficile à distinguer d'une réelle progression tumorale. Aussi, les critères d'évaluation radiologique RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) ou mWHO (*modified World Health Organization*) peuvent sous-estimer le bénéfice clinique de ces immunothérapies puisque toute augmentation ou apparition de lésion est considérée comme une progression et pourrait entraîner l'arrêt prématuré du traitement chez des patients répondeurs.

En 2009 ont été développés de nouveaux critères d'évaluation radiologique appelés irRC (*immune-related response criteria*) qui autorise de considérer comme répondeurs les patients pour lesquels il apparaît de nouvelles lésions si les autres lésions présentes au baseline diminuent<sup>42</sup>. Les critères irRC (tableau 19) utilisent la somme des produits des plus grands diamètres perpendiculaires pour mesurer la masse tumorale au baseline. À chaque évaluation, la mesure des nouvelles lésions est incluse dans cette somme pour évaluer l'évolution de la masse tumorale. Toute évaluation doit être confirmée par une nouvelle évaluation à au moins 4 semaines d'intervalle.

Tableau 19 : Critères irRC (immune-related Response Criteria)

Réponse,irRC	critères
Réponse,complète,(irCR)	dispari, on a vu toutes les lésions et absence de nouvelle lésion*
Réponse,partielle,(irPR)	diminu, on a vu des lésions < 50% par rapport à baseline*
Stabilité,(irSD)	les critères d'irCR ou d'irPR ne sont pas respectés et absence de critères d'irPD
Progression,(irPD)	augmenta, on a vu des lésions > 25% par rapport à baseline*

\*avec confirmation par une nouvelle évaluation, on a vu au moins 4 semaines d'intervalle

Bien que les critères irRC aient été utilisés dans les différents essais mélanome de l'ipilimumab, ils n'ont pas été complètement validés et sont en cours d'évaluation prospective. Aussi, du fait de la difficulté à évaluer radiologiquement les réponses ou les progressions sous ces immunothérapies, l'utilisation de la survie globale comme critère d'évaluation semble plus pertinente que le taux de réponse ou la survie sans progression.

Dans notre étude, nous avons à la fois utilisé la méthode RECIST (somme des diamètres des lésions cibles, SDL) et la méthode irRC (somme des produits des diamètres perpendiculaires de lésions, SPDL). L'évaluation des réponses selon la SPDL montre des résultats similaires que selon la SDL. Cependant, la SPDL se rapproche plus précisément de la taille de la masse tumorale puisqu'elle tient compte de deux dimensions et une progression ou une réponse est donc mise en évidence de façon plus évidente qu'avec la SDL. Cela permet de classer probablement plus rapidement un patient qui pourrait paraître stable en SDL en une progression ou une réponse selon la SPDL.

### 3. Taux et durées des réponses

Dans notre étude, il a été observé des réponses objectives chez les patients souffrant de mélanomes (ORR 40%), de CBNPC (ORR 14%), de cancers du rein (ORR 8%), de cancers urothéliaux (ORR 11%) et de cancers de l'estomac (ORR 67%). En dehors du mélanome, il convient d'être prudent quant à l'interprétation de ces taux de réponses compte tenu du petit nombre de patients concernés.

Comme le montre la littérature, les taux de réponse rapportés sont différents d'un type tumoral à l'autre (Tableau 20). Il semble très clairement que les mélanomes présentent un taux de réponse et une durée de réponse plus élevés que les autres types tumoraux. Sous réserve d'une littérature encore insuffisante, les CBNPC semblent présenter un taux de réponse certes moindre mais intéressant.

Tableau 20 : Taux de réponses rapportés dans les tumeurs solides traitées par anti PD1 ou anti PD-L1.

		Taux de réponses			
		agents anti PD-1		agents anti PD-L1	
		Nivolumab BMS-936558	Lambrolizumab MK 34-75	BMS-936559 MDX-1105 MEDI 4736	MPDL 3280 A
Mélanomes		28% (26/94)	38% (44/117)	17% (9/52)	29% (11/38)
Cancers du rein		27% (9/33)		12% (2/17)	13% (6/47)
Cancers pulmonaires non à petites cellules	tous types confondus	18% (14/76)		10% (5/49)	23% (12/53)
	non épidermoïde	12% (7/56)		11% (4/36)	21% (9/42)
	épidermoïde	33% (6/18)		8% (1/13)	27% (3/11)
	du fumeur				26% (11/43)
	du non fumeur				10% (1/10)
Cancers ovariens				6% (1/17)	
Cancers colorectaux		0% (0/19)		0% (0/18)	
Cancers prostatiques		0% (0/13)			
Cancers pancréatiques				0% (0/7)	
Références		Topalian et al. 2012	Hamid et al. 2013	Brahmer et al. 2012	Hamid, Soria, Cho et al. 2013

#### 4. Facteurs de résistance primaire aux anti PD1 et anti PD-L1

Malgré des résultats parfois spectaculaires, les anti CTLA4 comme les anti PD1/PDL1 ne bénéficient pas à tous les patients traités. Aussi, l'identification et la validation de bio-marqueurs prédictifs de réponse est un domaine important de recherche. A ce jour il n'a pas été identifié de marqueur prédictif de réponse à ces nouvelles thérapeutiques. Notre analyse des facteurs cliniques et biologiques n'a pas mis en évidence de facteur solide associé à une meilleure survie en dehors de la présence ou survenue d'un vitiligo.

L'expression tumorale de PD-L1 pourrait constituer un biomarqueur de réponse aux anti PD1 et anti PD-L1 (Tableau 21). Dans l'étude de phase I de l'anti PD-L1 MPDL3280A, le taux de réponses objectives observées était de 36% dans les tumeurs PD-L1 positives alors qu'il était de 13% dans les tumeurs PD-L1 négatives<sup>43</sup>. Ce marqueur semble intéressant, mais une partie non négligeable de tumeurs PD-L1 négatives présentent des réponses sous inhibiteurs des checkpoints immunitaires, et on ne peut l'utiliser pour exclure formellement ces patients des traitements. De plus, plusieurs techniques sont utilisées à ce jour pour évaluer l'expression de PD-L1 et une standardisation des pratiques serait nécessaire. Enfin, comme nous l'avons montré dans notre introduction, l'expression de PD-L1 peut être potentiellement modulée de multiples façons et l'évaluation du statut PD-L1 pourrait varier au cours de la maladie cancéreuse.

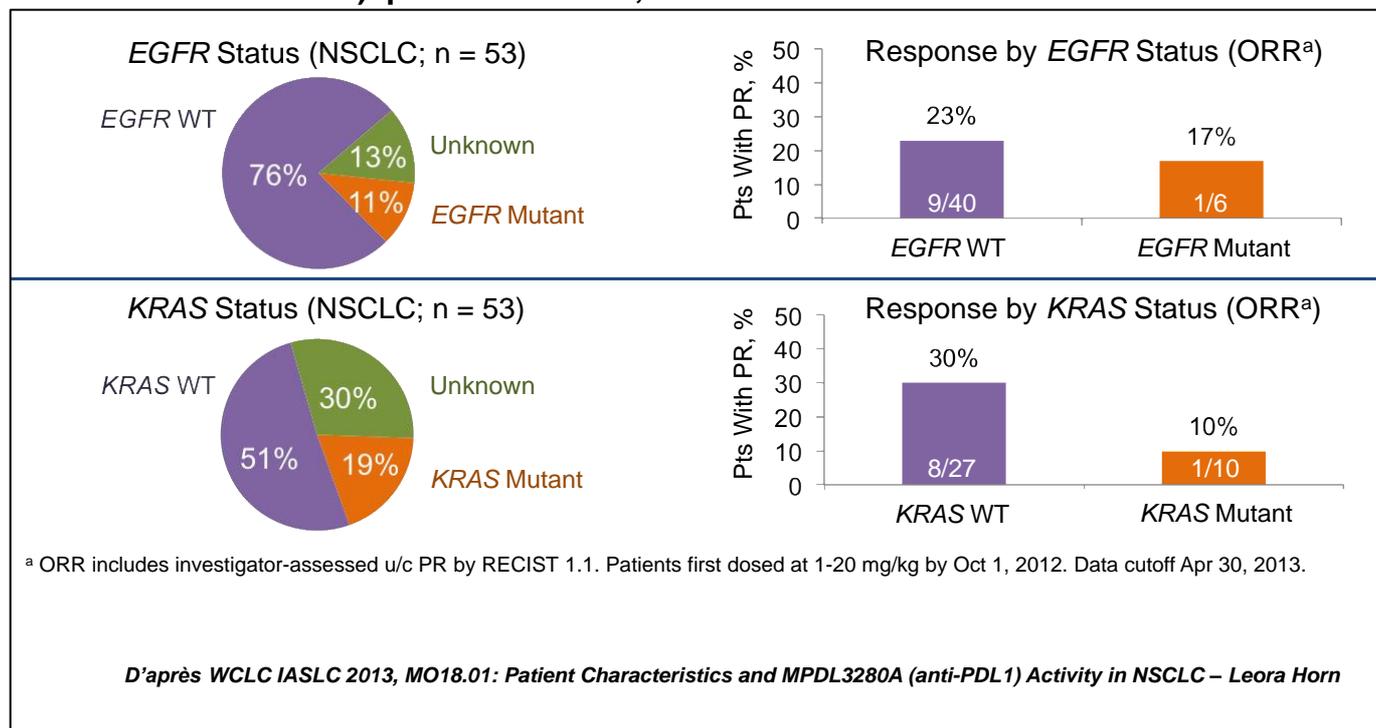
Tableau 21 : **Taux rapportés d'expression de PD-L1 dans différentes tumeurs solides**

<b>Taux d'expression de PD-L1</b>	
d'après Chen et al., Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. <i>Clinical Cancer Research</i> , 2012.	
<b>Mélanomes</b>	40-100 %
<b>CBNPC</b>	35-95 %
<b>VADS</b>	68-100 %
<b>Carcinomes urothéliaux</b>	28-100 %
<b>Carcinomes hépatocellulaires</b>	45-93 %
<b>Glioblastomes</b>	100 %
<b>Cancers ovariens</b>	33-80 %
<b>Cancers colorectaux</b>	53 %
<b>Cancers de l'estomac</b>	42 %
<b>Cancers de l'oesophage</b>	42 %
<b>Cancer du sein</b>	31-34 %
<b>Cancers du rein</b>	15-24 %
<b>Cancers pancréatiques</b>	15-24 %

L'environnement immunitaire péri-tumoral pourrait jouer un rôle dans la sensibilité aux anti PD1/PD-L1. On le sait, les cellules immunitaires de l'environnement tumoral ont un impact sur l'évolution clinique de la maladie cancéreuse. Un taux élevé de lymphocytes CD4+ Th1 et Th17, de lymphocytes T CD8 cytotoxiques, de cellules NK, de cellules dendritiques matures et de macrophages M1 sont en faveur d'un meilleur pronostic et pourraient prédire une meilleure réponse aux agents bloquant les rétrocontrôles inhibiteurs<sup>4</sup>. Ainsi, l'immunoscore, qui évalue le microenvironnement immunitaire tumoral pourrait être particulièrement intéressant s'il est validé en pratique clinique<sup>44</sup>.

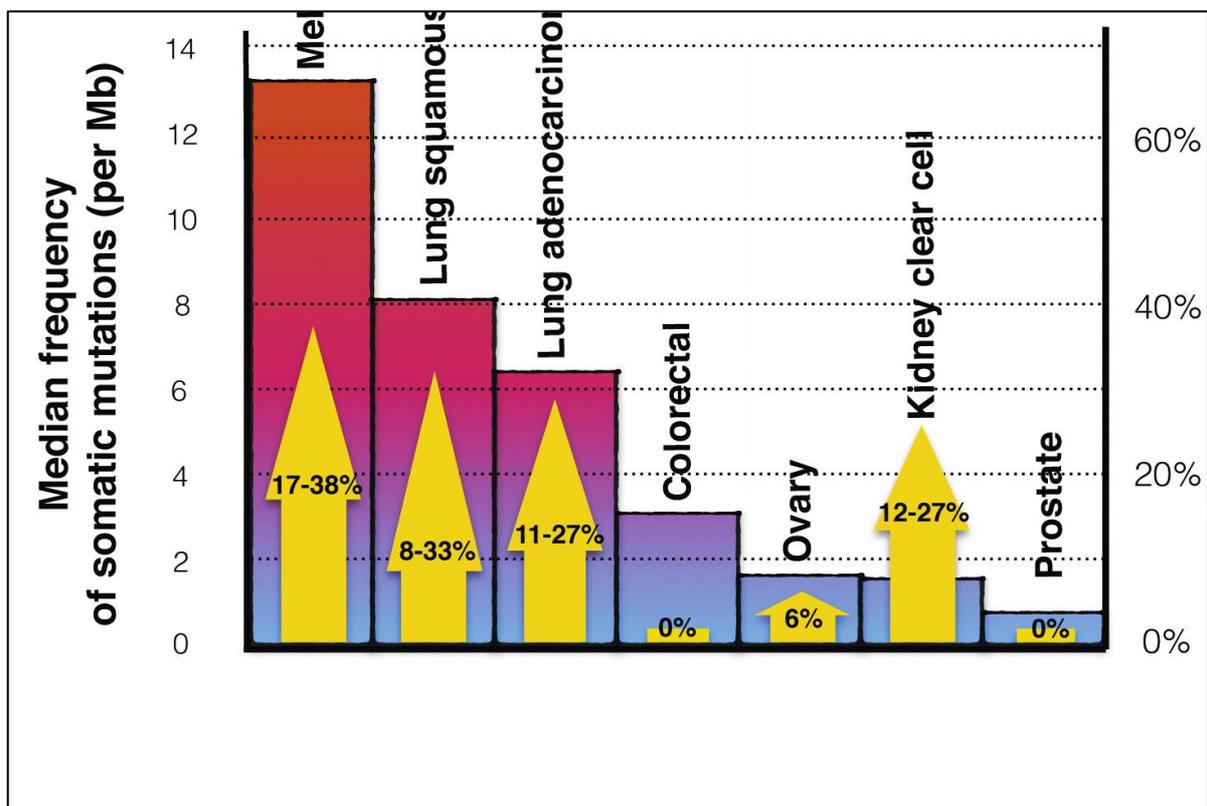
Les mutations conférant une sensibilité à certains inhibiteurs de tyrosine kinases pourraient également moduler la sensibilité aux anti PD1/ PD-L1. Comme évoqué dans notre introduction, certaines voies de signalisation oncogéniques ont été impliquées dans la modulation de l'expression de PD-L1 (PI3K, MAPK, Alk,...). En raison d'effectifs limités, notre étude ne permet pas de conclure mais nous observons que le taux de réponses dans les CBNPC est plus important chez les patients ne présentant pas de mutation EGFR, RAS, RAF ou de translocation Alk. L'étude de phase 1 de l'anti PD-L1 MPDL3280A a d'ailleurs rapporté un taux de réponse plus important dans les CBNPC EGFR non mutés ou KRAS sauvages (Figure 27).

Figure 27 : Taux de réponse observés dans la phase la du MPDL3280A (anti PD-L1) pour les CBNPC, selon le statut mutationnel



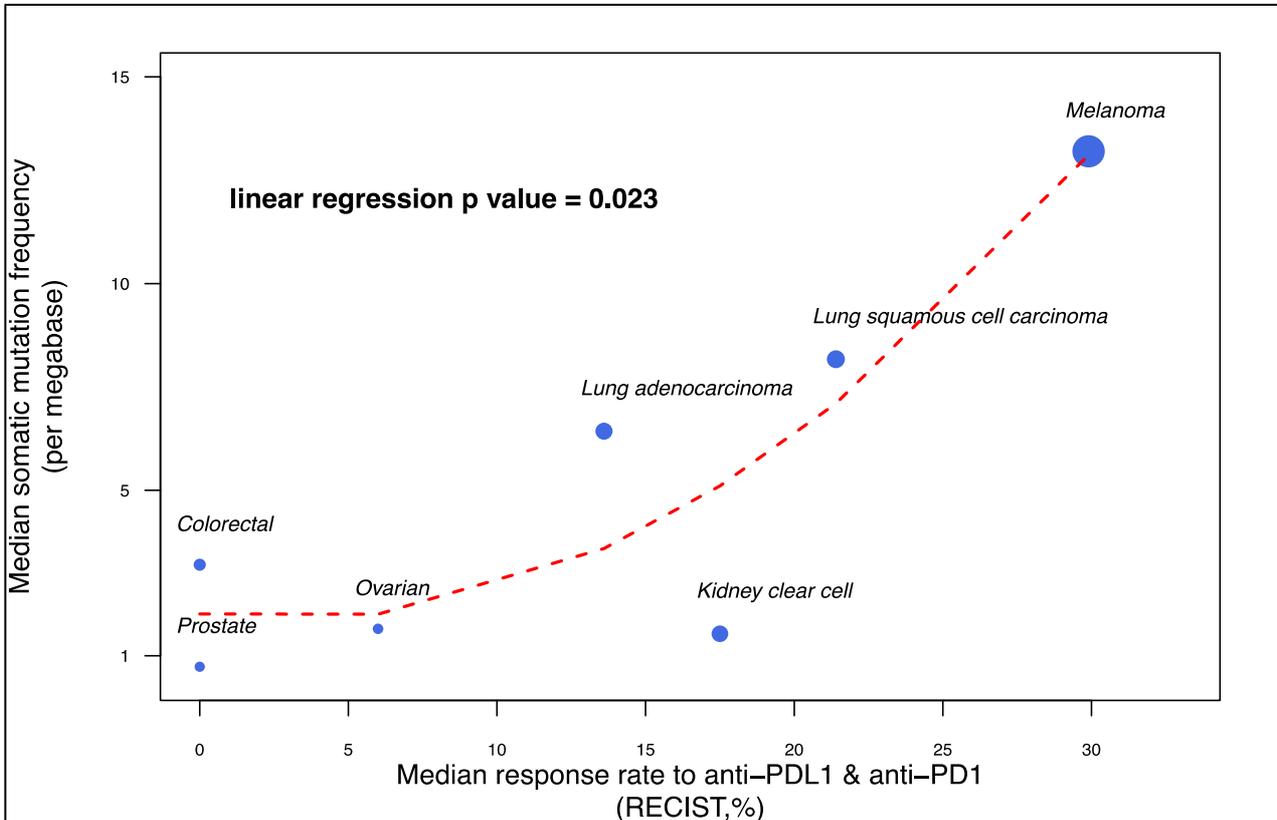
Enfin, l'hétérogénéité mutationnelle tumorale et en particulier l'exposition à un carcinogène pourrait favoriser une meilleure réponse aux anti PD1/PD-L1<sup>45</sup> (Figures 28 et 29). L'exposition aux ultra-violets (UV) dans le mélanome ou l'exposition tabagique dans le CBNPC, favoriserait une hétérogénéité mutationnelle tumorale importante qui conférerait une meilleure immunogénicité à la tumeur et pourrait permettre au système immunitaire de mieux reconnaître et détruire les cellules tumorales.

Figure 28 : **Hétérogénéité mutationnelle des tumeurs et taux de réponse globale aux anti PD1 et anti PD-L1.** Chaque barre colorée correspond à la fréquence médiane des mutations somatiques par mégabase (Mb) selon le type tumoral, les flèches jaunes représentent les taux de réponse objective rapportés pour ces tumeurs traitées par anti PD1 /PD-L1.



D'après Champiat et al., Exomics and immunogenics: Bridging mutational load and immune checkpoints efficacy. *OncImmunology*, 2014.

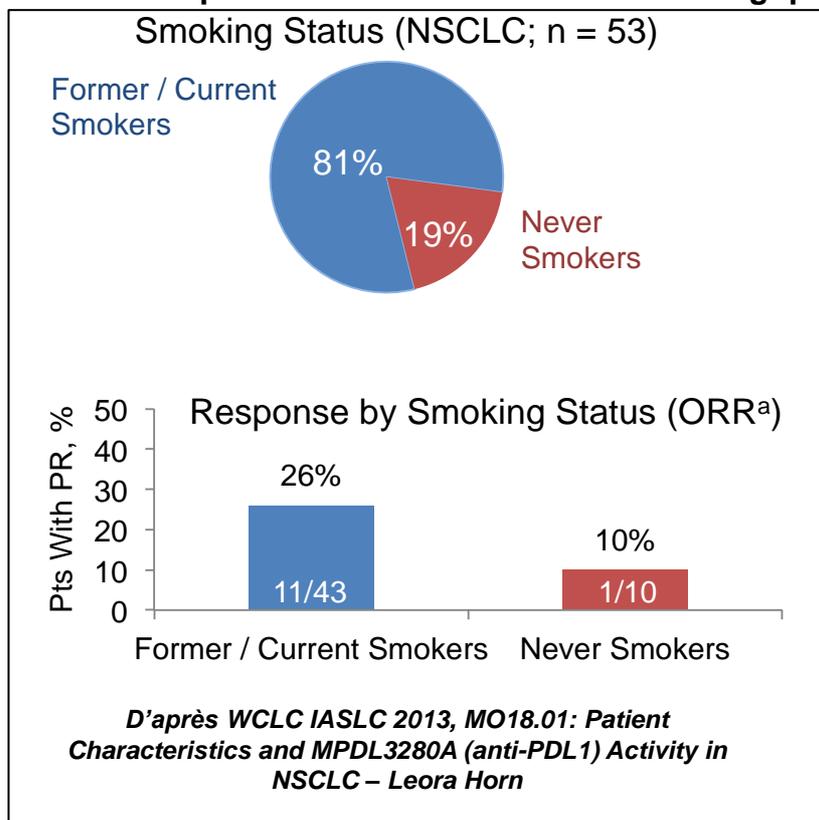
Figure 29 : **Corrélation entre la fréquence médiane des mutations somatiques et le taux de réponse objective aux anti PD1/PD-L1 dans les tumeurs solides.** La taille du point bleu est proportionnelle au nombre de patients pour lequel l'efficacité des anti PD1/PD-L1 a été évalué, la ligne pointillée rouge représente la courbe de régression locale (LOeSS), la valeur du P est définie à partir d'un modèle unidimensionnel linéaire (médiane de la fréquence des mutations somatiques et taux de réponse aux anti PD1 /PD-L1)



D'après Champiat et al., Exomics and immunogenics: Bridging mutational load and immune checkpoints efficacy. *Oncotimmunology*, 2014.

L'étude de phase 1 de l'anti PD-L1 MPDL3280A a d'ailleurs montré un taux de réponse plus important dans les CBNPC chez les patients fumeurs. Nous retrouvons également ces résultats dans notre étude (Figure 30).

Figure 30 : Taux de réponses observés dans la phase la de l'anti PD-L1 MPDL3280A pour les CBNPC selon le statut tabagique



## 5. Pseudo-progressions

Notre étude est la première à rapporter une fréquence des pseudo-progressions sous anti PD1 et anti PD-L1. Le chiffre de 11,4% de pseudo-progressions (9/79) n'est pas négligeable mais il est probablement surévalué. En effet, il ne tient compte que des 79 patients qui ont eu au moins 2 scanners d'évaluation sur les 124 patients traités dans notre étude. Les 45 patients qui n'ont pas eu au moins 2 scanners d'évaluation sont le plus souvent des patients qui sont sortis du protocole avant ce deuxième scanner, soit en raison d'une progression importante d'emblée soit du fait d'une toxicité. Le taux de pseudo-progression réel doit donc être probablement plus faible.

En pratique clinique, une dissociation de la réponse au premier scanner d'évaluation avec une diminution ou une stabilité des lésions cibles associée à l'apparition de nouvelle(s) lésion(s) ou à la progression de lésion(s) non cible(s), semble avoir plus de chance de présenter une pseudo-progression qu'en cas de progression des lésions cibles.

## Limites

Une des limites principale de notre étude est le nombre restreint de patients souffrant de tumeurs autres que le mélanome. Cela est lié aux fait qu'il s'agit d'études de phase 1 avec des critères d'inclusion limitant le nombre et les types histologiques incluables.

L'autre limite est que compte tenu du nombre limité de patients traités avec les molécules A (anti PD1) et C (anti PD-L1), nous avons dû analyser les molécules anti PD1 et anti PD-L1 dans leur ensemble.

Enfin, l'efficacité ou la toxicité liées aux immunothérapies peuvent potentiellement se manifester sur le plus long terme. Un recul plus important serait donc nécessaire pour mieux évaluer la survenue de toxicités ou d'efficacité inhabituelles immuno-médiées lors de lignes thérapeutiques ultérieures.

## Perspectives

Ce projet de thèse a permis de poser les bases d'une analyse sur le long terme des patients traités par anti PD1 et anti PD-L1 à Gustave Roussy. Nous souhaitons poursuivre le recueil de données afin d'analyser plus en détail le profil des toxicités et des réponses des patients ayant reçu un anti PD1 ou un anti PD-L1 durant l'ensemble de leur histoire cancéreuse et en particulier pendant les lignes thérapeutiques ultérieures. Cela pourrait aider à identifier des associations thérapeutiques potentiellement synergiques avec ces immunothérapies.

### **Place des inhibiteurs de checkpoints immunitaires dans la stratégie thérapeutique anti-cancéreuse**

A ce jour, de nombreuses questions se posent concernant la place des inhibiteurs de checkpoints immunitaires au sein de notre stratégie thérapeutique anti-tumorale : quelle voie ou quelle durée d'administration ? à quelle phase de la maladie ? quelles associations ?

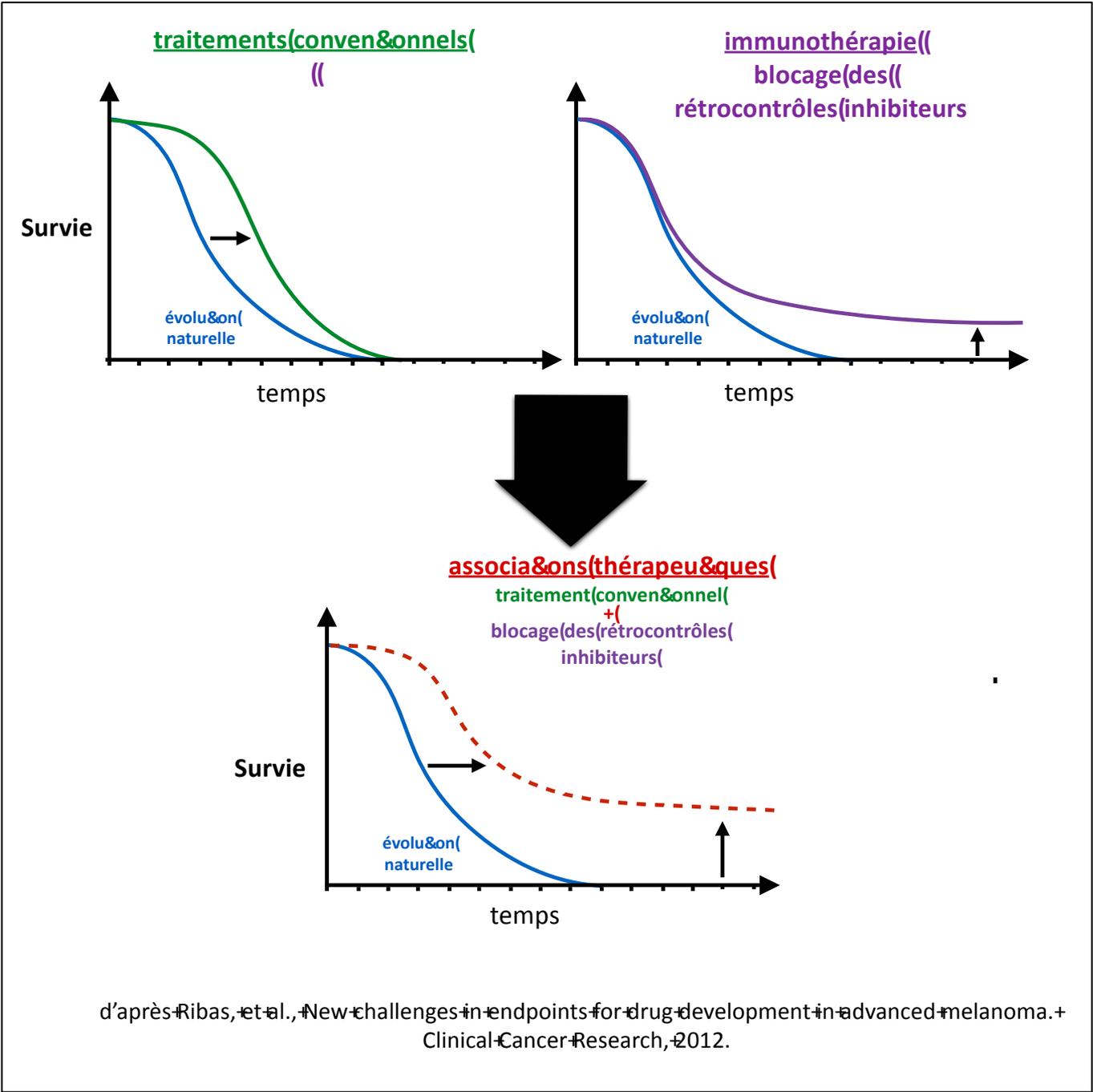
Concernant le mode d'administration, l'utilisation in situ des inhibiteurs des checkpoints immunitaires grâce à des injections intra-tumorales pourrait permettre de potentialiser leur action localement tout en minimisant les effets indésirables généraux.

Le schéma d'administration des inhibiteurs des checkpoints immunitaires anti PD1/PD-L1 se fait selon les schémas de phase I actuellement publiés : une administration intraveineuse toutes les 2 ou 3 semaines et ce de façon prolongée jusqu'à progression (pour un maximum de 2 ans pour certaines molécules). Tout d'abord, la question du nombre de cures nécessaires et suffisantes se pose afin de bénéficier certes d'une réponse anti-tumorale maximale et prolongée mais aussi de limiter la survenue d'effets indésirables liés à l'immunité qui pourraient apparaître tardivement voire être amplifiés par la répétition des cures. Certes, les réponses immunitaires peuvent mettre 2 à 3 mois avant de se confirmer mais quelle durée de traitement en maintenance doit-on adopter une fois la réponse obtenue ? Peut-on utiliser un schéma de type « stop and go » avec reprise du traitement dès l'apparition d'une rechute ?

Concernant la place de ces immunothérapies dans les différents stades de la maladie cancéreuse, les essais publiés actuellement rapportent uniquement leur utilisation en situation métastatique. Des études sont en cours pour évaluer leur efficacité à d'autres phases de la maladie que ce soit en adjuvant ou en néo-adjuvant. Cela permettrait d'intervenir à une période de la maladie où la masse tumorale serait potentiellement moins importante et le système immunitaire moins immunodéprimé.

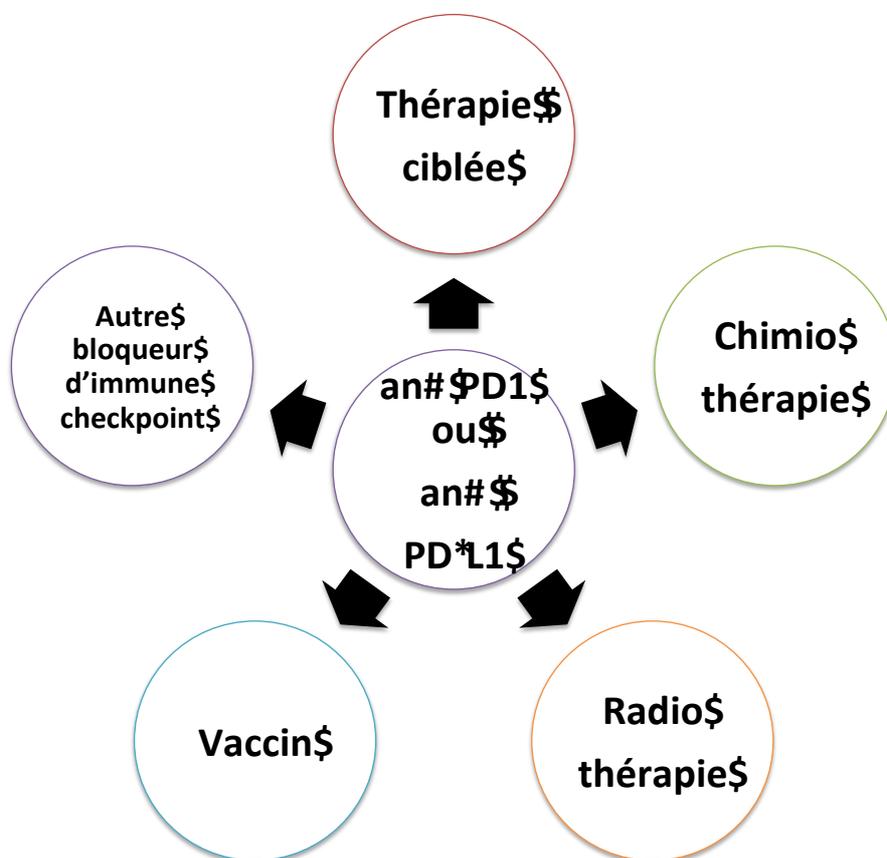
De multiples essais s'organisent afin d'évaluer les associations de ces inhibiteurs de checkpoints immunitaires avec d'autres traitements (Figure 31). L'objectif de ces associations est de combiner des traitements ayant des actions anti-tumorales complémentaires voire synergiques. L'association à une chimiothérapie ou à une thérapie ciblée pourrait permettre de bénéficier de l'action anti-tumorale rapide des traitements conventionnels et d'utiliser l'immunothérapie pour maintenir cette réponse dans le temps (Figure 32). Les premiers essais associant le blocage d'un immune checkpoint à une chimiothérapie conventionnelle ou à une thérapie ciblée semblent cependant montrer une toxicité accrue, en particulier en cas d'administration concomitante.

Figure 32 : **Bénéfice attendu des associations entre un bloqueur des rétrocontrôles inhibiteurs et une thérapie anti cancéreuse conventionnelle**



Par ailleurs, le développement d'agents immunostimulants ou d'inhibiteurs de nouveaux checkpoints immunitaires pourrait permettre de mieux maîtriser l'activation de la réponse immunitaire anti-tumorale en agissant aux différents niveaux de régulation pour maximiser l'efficacité tout en limitant les toxicités. L'association à une stratégie vaccinale pourrait aider à amplifier la réponse immunitaire anti-tumorale induite par le vaccin. On le sait, certains traitements conventionnels comme certaines chimiothérapies ou la radiothérapie peuvent induire un « effet vaccinal », ce qui pourrait justifier leur association avec les bloqueurs des checkpoints immunitaires<sup>46-48</sup>.

Figure 31 : **Multiples associations possibles des anti PD1/PD-L1 avec les autres traitements anti-cancéreux**



On le voit, il sera particulièrement complexe de définir l'articulation optimale de ces nouvelles immunothérapies avec nos schémas de traitement conventionnels au sein de la prise en charge spécifique de chaque pathologie cancéreuse. Les données de recherche précliniques sont encore insuffisantes mais seront essentielles pour guider les études cliniques à venir.

## Conclusion

Les nouvelles immunothérapies ciblant les rétrocontrôles du système immunitaire montrent qu'elles peuvent induire des réponses anti-tumorales prolongées et augmenter la survie des patients. Plutôt que de tenter à induire une réponse immune spécifique avec une stratégie vaccinale, ces nouveaux agents cherchent à vaincre l'immunosuppression tumorale en inhibant les inhibiteurs de la réponse immunitaire et à lever ainsi les freins du système immunitaire.

Après l'AMM de l'ipilimumab en 2011, certains anti PD1/PD-L1, pourraient être prochainement approuvés par la FDA. Les premiers résultats obtenus avec les anti PD1 et anti PD-L1 sont en effet tout aussi prometteurs avec des réponses dans le mélanome, le cancer du rein et le cancer du poumon non à petites cellules. Aussi, le profil singulier des réponses et des toxicités observées avec ces nouvelles immunothérapies nous poussera certainement à modifier nos pratiques.

Notre étude a permis de mettre en évidence les spécificités des anti PD1 et anti PD-L1. Par rapport aux traitements anticancéreux conventionnels, ces nouvelles immunothérapies présentent un profil de toxicité spécifique lié à l'immunité qui nécessite un suivi attentif et une prise en charge adaptée. Les effets indésirables liés à l'immunité (EIL) peuvent survenir à distance du début des traitements voire même plusieurs mois après l'arrêt. Les anti PD1 et les anti PD-L1 semblent moins toxiques que les anti CTLA4 avec notamment moins de colites auto-immunes. Les anti PD1 peuvent parfois entraîner des pneumopathies interstitielles potentiellement fatales en l'absence de prise en charge précoce.

Les patients répondant aux inhibiteurs des checkpoints immunitaires peuvent initialement présenter un aspect de « pseudo-progression » c'est à dire une augmentation des lésions voire l'apparition de nouvelles lésions qui vont dans un deuxième temps régresser. Ce phénomène est lié à un infiltrat inflammatoire induit par le traitement au niveau de la tumeur et est essentiellement observé dans le mélanome pour l'instant. De nouveaux critères d'évaluation radiologique irRC (immune-related response criteria) permettent de tenir compte de ces pseudo-progressions et semblent plus pertinents pour identifier les patients répondeurs ou progressseurs.

Les réponses médiées par le système immunitaire pouvant parfois prendre du temps, il apparaît crucial d'identifier quels patients vont finir par répondre. L'expression tumorale de PD-L1 pourrait s'avérer être un marqueur prédictif de réponse aux anti PD1 et anti PD-L1, cependant un pourcentage non négligeable de tumeurs considérées comme PD-L1 négatives peut également présenter une réponse à ces traitements. Les études pré-cliniques seront particulièrement utiles pour comprendre les mécanismes de résistance primaire ou secondaire aux anti PD1/PD-L1.

Des phases III avec des anti PD1 ou des anti PD-L1 sont actuellement en cours. Si leur efficacité se confirme dans certains types tumoraux, il restera essentiel d'évaluer les associations thérapeutiques possibles mais surtout de mieux définir leur place au sein de nos stratégies thérapeutiques anti-tumorales.



## Bibliographie

1. Hodi, F. S. *et al.* Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* **363**, 711–723 (2010).
2. Schreiber, R. D., Old, L. J. & Smyth, M. J. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science* **331**, 1565–1570 (2011).
3. Sengupta, N., MacFie, T. S., MacDonald, T. T., Pennington, D. & Silver, A. R. Cancer immunoediting and 'spontaneous' tumor regression. *Pathology Research and Practice* **206**, 1–8 (2010).
4. Fridman, W.-H., Pagès, F., Sautès-Fridman, C. & Galon, J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nature Publishing Group* **12**, 298–306 (2012).
5. Pagès, F. *et al.* Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* **353**, 2654–2666 (2005).
6. van Houdt, I. S. *et al.* Favorable outcome in clinically stage II melanoma patients is associated with the presence of activated tumor infiltrating T-lymphocytes and preserved MHC class I antigen expression. *Int. J. Cancer* **123**, 609–615 (2008).
7. Yao, S., Zhu, Y. & Chen, L. Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation. 1–17 (2013). doi:10.1038/nrd3877
8. Pardoll, D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer* **12**, 252–264 (2012).
9. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Chen TT, Berman DM, Wolchok JD. Pooled analysis of long-term survival data from Phase II and Phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma. *Eur J Cancer*. 2013;49(suppl 2):abstract 24LBA
10. Chen, Y.-B., Mu, C.-Y. & Huang, J.-A. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a 5-year-follow-up study. *Tumori* **98**, 751–755 (2012).
11. Mu, C.-Y., Huang, J.-A., Chen, Y., Chen, C. & Zhang, X.-G. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. **28**, 682–688 (2011).
12. Kim, J. R. *et al.* Tumor Infiltrating PD1-Positive Lymphocytes and the Expression of PD-L1 Predict Poor Prognosis of Soft Tissue Sarcomas. *PLoS ONE* **8**, e82870 (2013).
13. Inman, B. A. *et al.* PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. *Cancer* **109**, 1499–1505 (2007).
14. Muenst, S. *et al.* The presence of programmed death 1 (PD-1)-positive tumor-infiltrating lymphocytes is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **139**, 667–676 (2013).
15. Ghebeh, H. *et al.* The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors. *Neoplasia* **8**, 190–198 (2006).
16. Parsa, A. T. *et al.* Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat. Med.* **13**, 84–88 (2006).
17. Crane, C. A. *et al.* PI(3) kinase is associated with a mechanism of

- immuno-resistance in breast and prostate cancer. *Oncogene* **28**, 306–312 (2008).
18. Marzec, M. *et al.* Oncogenic kinase NPM/ALK induces through STAT3 expression of immunosuppressive protein CD274 (PD-L1, B7-H1). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **105**, 20852–20857 (2008).
  19. Gajewski, T. F., Louahed, J. & Brichard, V. G. Gene Signature in Melanoma Associated With Clinical Activity. *The Cancer Journal* **16**, 399–403 (2010).
  20. Taube, J. M. *et al.* Colocalization of Inflammatory Response with B7-H1 Expression in Human Melanocytic Lesions Supports an Adaptive Resistance Mechanism of Immune Escape. *Science Translational Medicine* **4**, 127ra37–127ra37 (2012).
  21. Ghebeh, H. *et al.* Doxorubicin downregulates cell surface B7-H1 expression and upregulates its nuclear expression in breast cancer cells: role of B7-H1 as an anti-apoptotic molecule. *Breast Cancer Res.* **12**, R48 (2010).
  22. Zhang, P., Su, D.-M., Liang, M. & Fu, J. Chemopreventive agents induce programmed death-1-ligand 1 (PD-L1) surface expression in breast cancer cells and promote PD-L1-mediated T cell apoptosis. *Mol. Immunol.* **45**, 1470–1476 (2008).
  23. Jiang, X., Zhou, J., Giobbie-Hurder, A., Wargo, J. & Hodi, F. S. The activation of MAPK in melanoma cells resistant to BRAF inhibition promotes PD-L1 expression that is reversible by MEK and PI3K inhibition. *Clin. Cancer Res.* **19**, 598–609 (2013).
  24. Chen, D. S., Irving, B. A. & Hodi, F. S. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin. Cancer Res.* **18**, 6580–6587 (2012).
  25. Brahmer, J. R. *et al.* Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *Journal of Clinical Oncology* **2010**, 3167–3175 (2010).
  26. Topalian, S. L. *et al.* Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med* **366**, 2443–2454 (2012).
  27. Topalian, S. L. *et al.* Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. *Journal of Clinical Oncology* (2014). doi:10.1200/JCO.2013.53.0105
  28. Drake C.G., McDermott D.F., Sznol M., Choueiri T.K., Kluger H.M., et al. (2013) Survival, safety, and response duration results of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) in a phase I trial in patients with previously treated metastatic renal cell carcinoma (mRCC): long-term patient follow-up. *J. Clin. Oncol.* **31**.
  29. Brahmer J.R., Horn L., Antonia S.J., Spigel D.R., Gandhi L., Sequist L.V., et al. (2013) Survival and long-term follow-up of the phase I trial of nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) in patients (pts) with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* **31**
  30. Hamid, O. *et al.* Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma. *N Engl J Med* **369**, 134–144 (2013).
  31. Brahmer, J. R. *et al.* Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer. *N Engl J Med* **366**, 2455–2465 (2012).
  32. Hamid O., Sosman J.A., Lawrence D.P., et al. (2013) Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic melanoma (mM). *J. Clin. Oncol.* **31**.

33. Cho D.C., Sosman J.A., Sznol M., Gordon M.S., Hollebecque A., Hamid O., et al. (2013) Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J. Clin. Oncol.* 31.
34. Spigel D.R., Gettinger S.N., Horn L., Herbst R.S., Gandhi L., Gordon M.S., et al. (2013) Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 31.
35. Wolchok, J. D. *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* **369**, 122–133 (2013).
36. Hodi, F. S. *et al.* Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **100**, 4712–4717 (2003).
37. Johnston, R. L., Lutzky, J., Chodhry, A. & Barkin, J. S. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 antibody-induced colitis and its management with infliximab. *Dig. Dis. Sci.* **54**, 2538–2540 (2009).
38. Phan, G. Q. *et al.* Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **100**, 8372–8377 (2003).
39. Weber, J. S., Kähler, K. C. & Hauschild, A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *Journal of Clinical Oncology* **30**, 2691–2697 (2012).
40. YERVOY®(ipilimumab) package insert [online], [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_yervoy.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_yervoy.pdf) (Bristol-Myers Squibb, 2013).
41. Weber, J. S. *et al.* Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: Detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer* **119**, 1675–1682 (2013).
42. Wolchok, J. D. *et al.* Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin. Cancer Res.* **15**, 7412–7420 (2009).
43. Powderly J.D., Koeppen H., Hodi F.S., et al. (2013) Biomarkers and associations with the clinical activity of PD-L1 blockade in a MPDL3280A study. *J. Clin. Oncol.* 31.
44. Galon, J. *et al.* Towards the introduction of the ‘Immunoscore’ in the classification of malignant tumours. *J. Pathol.* **232**, 199–209 (2014).
45. Champiat, S., Ferte, C., Lebel-Binay, S., Eggermont, A. & Soria, J.-C. Exomics and immunogenics: Bridging mutational load and immune checkpoints efficacy. *oncoimmunology* **3**, e27817 (2014).
46. Galluzzi, L., Senovilla, L., Zitvogel, L. & Kroemer, G. The secret ally: immunostimulation by anticancer drugs. *Nat Rev Drug Discov* **11**, 215–233 (2012).
47. Rubner, Y. *et al.* How does ionizing irradiation contribute to the induction of anti-tumor immunity? *Front Oncol* **2**, 75 (2012).
48. Drake, C. G. Combination immunotherapy approaches. *Ann. Oncol.* **23 Suppl 8**, viii41–6 (2012).

Titre de Thèse :

**IMMUNOTHERAPIES ANTI-PD1 ET ANTI PD-L1 EN CANCEROLOGIE:  
ETUDE DES PATIENTS TRAITES EN PHASE 1  
A L'INSTITUT GUSTAVE ROUSSY**

---

**RESUME**

Les nouvelles immunothérapies ciblant les rétrocontrôles du système immunitaire montrent qu'elles peuvent induire des réponses anti-tumorales prolongées et augmenter la survie des patients. L'anti CTLA4 ipilimumab est ainsi le premier de ces traitements à obtenir une AMM en 2011 pour les mélanomes avancés. Depuis, d'autres voies inhibitrices de l'immunité sont ciblées avec les anticorps anti PD1 et anti PD-L1.

Afin de mieux appréhender le profil d'utilisation de ces nouvelles molécules, nous avons analysé les données cliniques, biologiques ou radiologiques de tous les patients ayant participé à un essai de phase 1 évaluant une thérapeutique anti-PD1 ou anti-PD-L1 au sein du Service des Innovations Thérapeutiques Précoces (SITEP) de l'Institut Gustave Roussy, entre décembre 2011 et janvier 2014. 124 patients ont ainsi été inclus dont 80 patients atteints de mélanome, 14 CBNPC, 13 cancers du rein, 9 tumeurs urothéliales. 74% des patients ont été traités par un anti PD1.

Notre étude met en évidence un profil de réponses et de toxicités spécifique par rapport aux thérapeutiques anti-cancéreuses cytotoxiques conventionnelles qui nécessitera d'adapter nos pratiques. Les premiers résultats obtenus avec les anti PD1 et anti PD-L1 sont encore plus prometteurs qu'avec les anti CTLA4.

---

**MOTS-CLES**

Immune checkpoint, anti PD1, anti PD-L1, phase 1