

En direct de l'AACR : compte rendu du 19 avril

Loic Verlingue

loicverlingue@yahoo.fr

Sessions d'immunothérapie

De nombreuses sessions d'immunothérapies globalement très innovantes ont rythmé ce mardi 19 avril à l'AACR. Certains résultats particulièrement attendus ont été dévoilés dans l'ambiance intime de petites salles ou les participants se sont pressés et entassés, avec raison. Les présentations étaient particulièrement variées rapportant de premières administrations à l'homme de composés aux cibles nouvelles, rapportant l'évaluation à grande échelle d'immunothérapies plus conventionnelles mais encore inexplorées (ou presque) dans certaines histologies, jusqu'à la présentation d'un essai de phase 3 inédit.

Cibles innovantes en immunothérapie: OX40, IL-10, CSF1R et priming par IL-12 intra-tumoral

L'étude de phase 1 de première administration à l'homme de l'anticorps IgG1 agoniste d'OX40, le MOXR0916, a été rapportée par le Dr A Hansen du Princess Margaret Cancer Center. Le MOXR0916 était administré en monothérapie selon un schéma d'escalade de dose 3+3 pour les 34 premiers patients puis en extension à la dose de 300 mg toutes les 3 semaines avec biopsies multiples pour les 36 patients supplémentaires. Les patients atteints de cancers considérés non-immunogéniques étaient majoritaires, avec toutefois 8 patients atteints de cancers pulmonaires non à petites cellules, 6 de cancers rénaux à cellules claires, 2 mélanomes et 2 cancers de la vessie. De manière intéressante, aucune DLT (dose limitante toxique) ou toxicité de grade 4 ou 5 potentiellement liée au traitement n'a été rapportée. Quatre événements toxiques de grade 3 (dont seulement une toxicité de type auto-immun, hépatique) ont été rapportés. La saturation du récepteur a été atteinte pour les doses supérieures à 40 mg/kg. Sur les 70 patients, 11 (16 %) ont été traités plus de 6 mois avec, pour les meilleures réponses, une stabilité tumorale.

L'administration d'IL-10 était un pari osé car cette cytokine était jusque-là considérée comme anti-inflammatoire. Toutefois, dans les modèles murins immunocompétents, une faible dose d'AM0010 avait un effet anti-inflammatoire et une forte dose induisait l'activité des lymphocytes T CD8+ par l'intermédiaire d'une activation de la voie de signalisation STAT3 lymphocytaire. Sur la base rationnelle préclinique d'une activité cytotoxique importante et de l'induction d'une mémoire lymphocytaire T CD8+, l'IL10-pegylée nommée AM0010 a été évaluée dans plusieurs types tumoraux. En 2013 a débuté une phase 1 d'escalade de dose avec pour objectif l'inclusion de 33 patients, suivie d'une phase d'extension n'incluant que des patients porteurs de cancers rénaux à cellules claires (RCC). La toxicité du composé n'a pas été de type auto-immun mais plutôt hématologique avec 20 % d'anémies de grade 3, 10 % de thrombopénies de grade 3 et 45 % d'asthénies tous grades confondus. Une seule DLT a été observée et la dose recommandée pour les phases 2 a été de 20 µg/kg. En couplant les deux cohortes de l'étude, la réponse globale pour les patients atteints de RCC était de 27 % (4/15). Il a été également observé une réponse partielle chez un patient atteint de mélanome uvéal et chez un patient atteint de lymphome T cutané. Les profils cytokinique et lymphocytaire circulants a permis d'identifier une augmentation des facteurs de réponse TH1 et 2 (interféron gamma, IL4 et IL18), de l'activation CD8+ (IL7, FasL), du pool de clones T circulants, ainsi qu'une diminution du TGFβ. Plusieurs arguments sont en faveur du priming des lymphocytes CD8+ et PD-1+ au niveau tumoral induit par l'AM0010.

Le CSF1R (colony stimulating factor-1 receptor) est un récepteur à activité tyrosine kinase, activateur des macrophages associés aux tumeurs, dont le rôle est majoritairement immunosuppresseur. L'AMG-820 est un anticorps monoclonal complètement humanisé de type IgG2 ciblant spécifiquement le CSF1R. Sur un total de 25 patients ayant reçu l'AMG-820 en escalade de dose, 76 % ont eu une toxicité liée au traitement, dont 28 % de grade supérieur ou égal à 3, comprenant œdème périorbitaire (11/25), cytolyse hépatique (7/25), fatigue, nausées et troubles visuels. Le taux de macrophages cutanés était significativement réduit et le taux de ligand CSF1 circulant était augmenté par le traitement. Sur 21 patients évaluable, 8 patients ont présenté comme meilleure réponse une stabilité tumorale avec cependant un patient ayant une diminution de 20 % de ses cibles tumorales sur lecture centralisée. La combinaison de l'AMG-820 avec d'autres immunothérapies est la stratégie de développement proposée par les auteurs.

Une approche très originale a été présentée par le Dr Algazi de l'université de Californie à San Francisco : l'injection intra-tumorale d'IL12 suivit d'une électroporation pour induire l'expression d'IL12 par les cellules tumorales (procédure nommée IT-pIL12-EP). L'objectif est d'induire une augmentation de la sécrétion d'interféron gamma lymphocytaire, qui induit ensuite une expression de PDL-1 par les cellules tumorales. En résumé il s'agit de primer la réponse immunitaire tumorale pour transformer les tumeurs non-immunogènes en tumeurs immunogènes, avant de les traiter par inhibiteurs de checkpoints immunitaires. Cette stratégie a été évaluée dans une phase 2 comprenant 34 patients atteints de mélanomes localement avancés non résecables. De manière très intéressante, des réponses à distance des sites d'injection ont été observées chez 4 patients, évoquant un potentiel effet abscopal de cette stratégie. Par la suite, 14 patients ont reçu un traitement par inhibiteurs de PD-1/PDL-1 après une thérapie intercurrente, et 9 d'entre eux ont présenté une réponse (36 % complète, 29 % partielle ; tableau 1). Chez les 8 patients traités par inhibiteurs de PD-1/PDL-1 immédiatement après IT-pIL12-EP, 6 ont présenté une réponse (50 % complète, 25 % partielle ; [tableau 1](#)). Le développement de cette stratégie à plus grande échelle est en cours.

Les histologies sensibles au nivolumab et pembrolizumab ne cessent de s'accroître

Checkmate 141 est le premier essai de phase 3 proposant de comparer le nivolumab au traitement au choix de l'investigateur (CI) pour les carcinomes ORL (HNSCC) rechutant après un traitement par sel de platine. Les résultats de l'analyse intermédiaire sur la survie globale ont été présentés par le Dr Gillison. La randomisation des patients était effectuée selon un rapport 2 pour 1 entre nivolumab à 3 mg/kg tous les 15 jours et traitement au CI entre méthotrexate, docétaxel ou cétuximab. L'analyse a été stratifiée selon le prétraitement des patients par le cétuximab et une analyse intérimaire était prévue dans le design. Sur 361 patients traités, les 240 patients du bras nivolumab ont présenté une augmentation significative de leur survie globale par rapport aux 121 patients du bras CI (HR = 0,70, p = 0,0101). Le taux de survie à 1 an était doublé pour le bras nivolumab (36 % versus 17 %, [figure 1](#)). Les statuts PDL-1 ou P16 positifs étaient liés à un meilleur hazard ratio ; toutefois l'effet du nivolumab était conservé dans tous les sous-groupes analysés ([tableau 2](#)). Les toxicités de grades supérieurs ou égaux à 3 liées aux traitements étaient de 13,1 % pour le bras nivolumab et 35,1 % pour le bras CI. Les toxicités auto-immunes liées au nivolumab étaient dominées par les effets endocrines et pulmonaires. Ces résultats impressionnants concernant le premier essai de phase 3 testant le nivolumab pour le traitement des HNSCC pourraient bien laisser présager un changement des pratiques cliniques dans cette indication.

L'efficacité du nivolumab sur les carcinomes épidermoïdes du canal anal au stade métastatique a été explorée dans l'essai de phase 2 NC19673 présenté par le Dr Van Morris, du MD Anderson. Il n'existe pas de traitement standard dans cette indication et le fait que ces carcinomes soient associés dans 80 à 95 % des cas à l'HPV peut faire suspecter un bénéfice du traitement par immunothérapie. Sur 18 patients inclus, 12 échantillons tumoraux avant traitement et 9 avant et après traitement étaient disponibles. Il a été observé 5 réponses partielles et, chez les répondeurs, le taux de lymphocytes T CD3 et CD8+ intra-tumoraux, ainsi que l'expression de PD-1 et PDL-1, étaient initialement plus élevés que chez les non-répondeurs. De plus l'analyse des tumeurs ayant répondu montrait

une tendance à la diminution des lymphocytes T TIM-3 et CD8+ sous traitement. Ces résultats sont encourageants ; à plus grande échelle, ils permettraient de compléter les ressources thérapeutiques pour les carcinomes épidermoïdes du canal anal au stade métastatique.

Pour finir en beauté, le Dr Nghiem, de l'université de Washington, a présenté les données d'efficacité de l'essai de phase 2 évaluant le pembrolizumab dans les lymphomes de Merkel avancés non prétraités. Ces données ont été publiées simultanément dans le NEJM (DOI: 10.1056/NEJMoa1603702). Sur 26 patients dont 25 étaient évaluable, 14 (65 %) ont présenté une réponse (4 complètes et 10 partielles ; [figure 2](#)). Les réponses étaient observées indépendamment du statut viral des tumeurs. Des toxicités liées au traitement sont apparues dans 77 % des cas avec 15 % de grades 3 ou 4 (dont une myocardite). Dans cette pathologie pour laquelle les traitements systémiques avaient jusque-là un effet limité, l'immunothérapie permet une nouvelle avancée majeure.

En conclusion, cette journée a été riche en immunothérapies innovantes testées en monothérapie dans des phases très précoces avec de nombreuses analyses de biomarqueurs. Nous avons également assisté à l'entrée en fanfare de cette stratégie dans des types tumoraux jusqu'alors particulièrement difficiles à traiter, et nous avons vu s'élaborer des pistes pour de futures combinaisons thérapeutiques.

Illustrations

Tableau 1		
IT-pIL12-EP + inhibiteurs de PD-1/PDL-1		
	+ thérapie intercurrente	A la suite
Réponse globale	9/14	6/8

Tableau 1.

Tableau 2 : résultats d'efficacité et de toxicité de l'essai Checkmate 141			
	Nivolumab	CI	HR (test statistique)
Survie globale à 1 an	36 %	17 %	0,70 (p = 0,0101)
PDL-1 positifs (> 1%)	-	-	0,55 (IC95 = 0,36-0,83)
PDL-1 négatifs (< 1%)	-	-	0,89 (IC95 = 0,54-1,45)
P16 positifs	-	-	0,56 (IC95 = 0,32-0,99)
P16 négatifs	-	-	0,73 (IC95 = 0,42-1,25)
Toxicités ≥ grade 3	13,1%	35,1%	

Tableau 2. Résultats d'efficacité et de toxicité de l'essai Checkmate 141

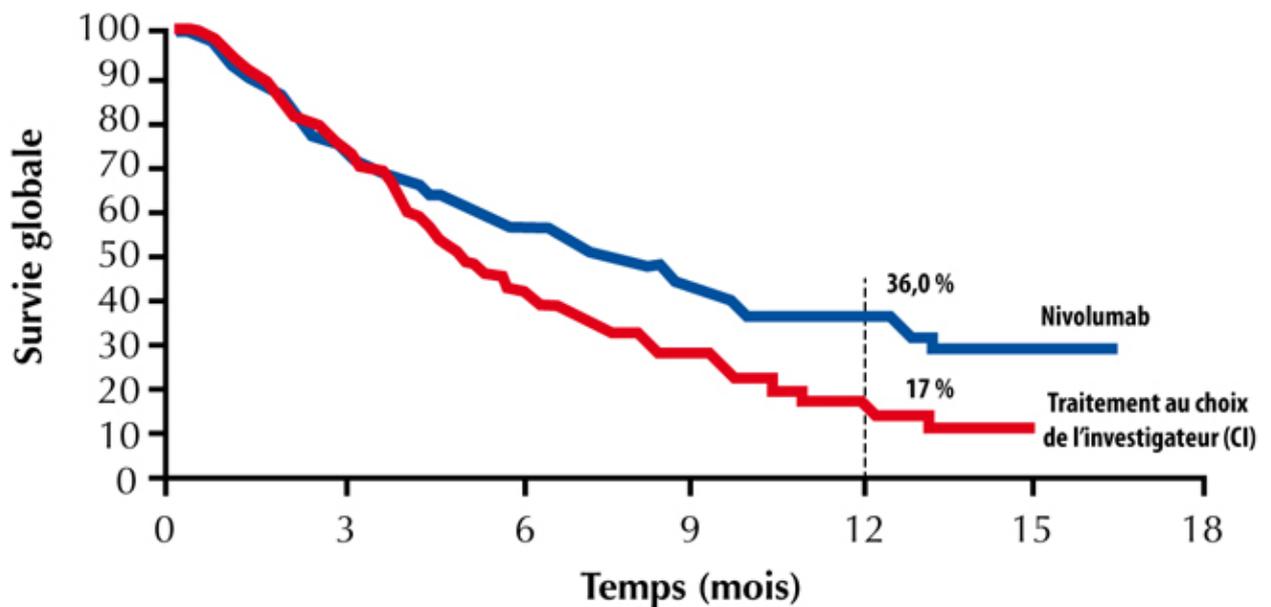


Figure 1. Courbes de Kaplan Meyer pour la survie globale de l'essai Checkmate 141

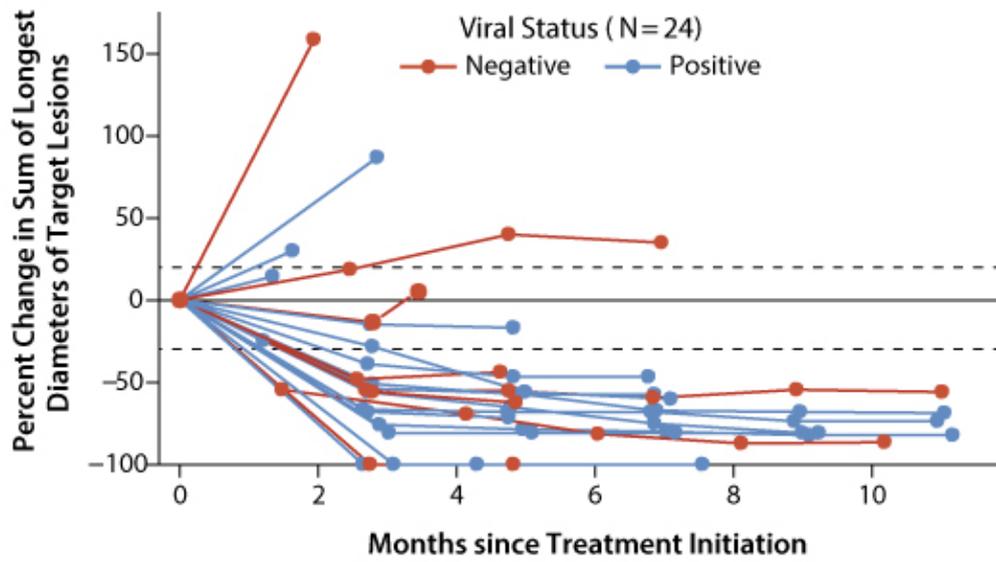


Figure 2. Spider plot représentant la réponse des lymphomes de Merkel au pembrolizumab



Figure 3.