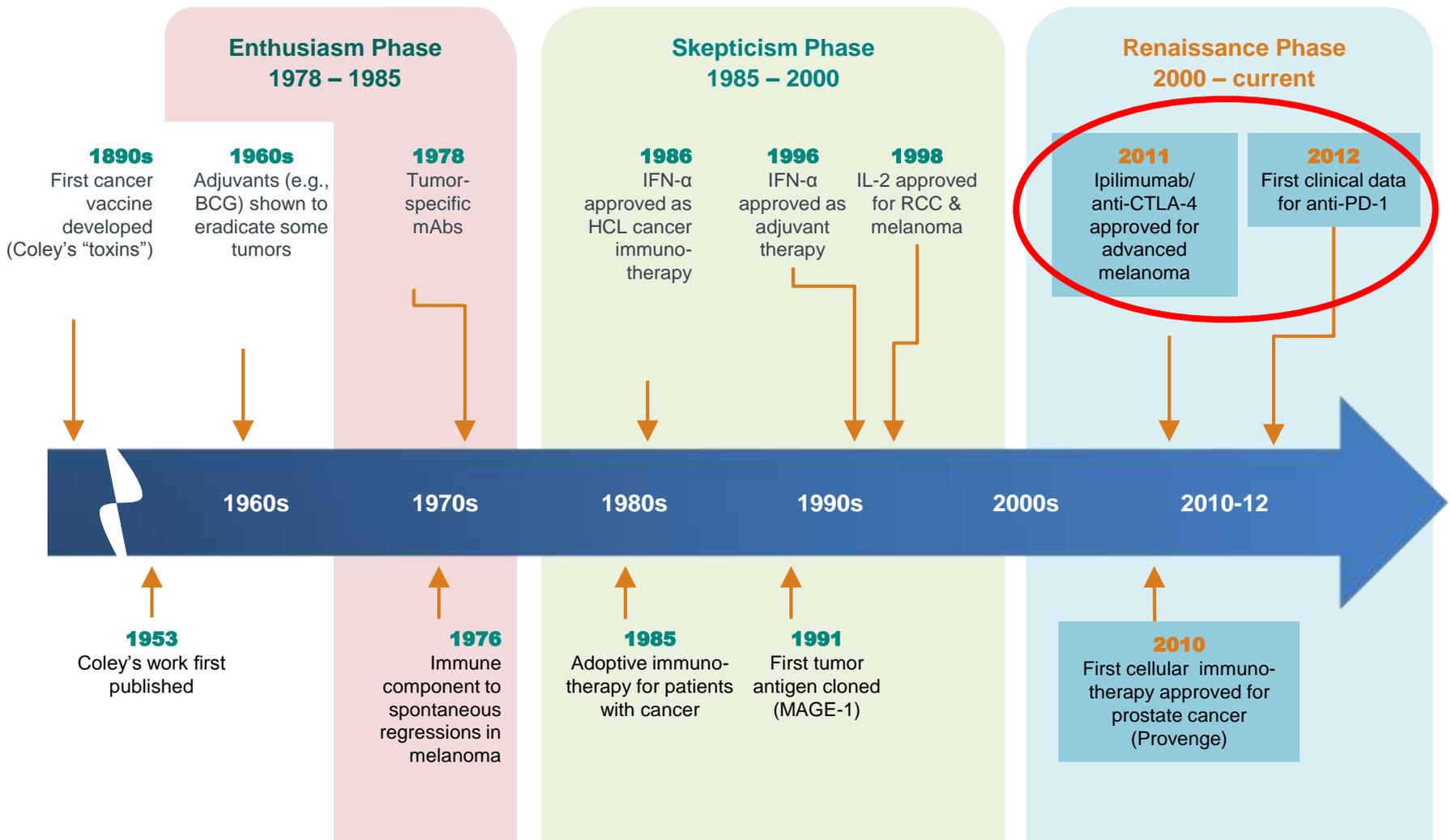


Immunothérapie en Oncologie : état des lieux

Nita Usdin, interne Oncologie médicale
Idriss Troussier, CCA Oncologie radiothérapie

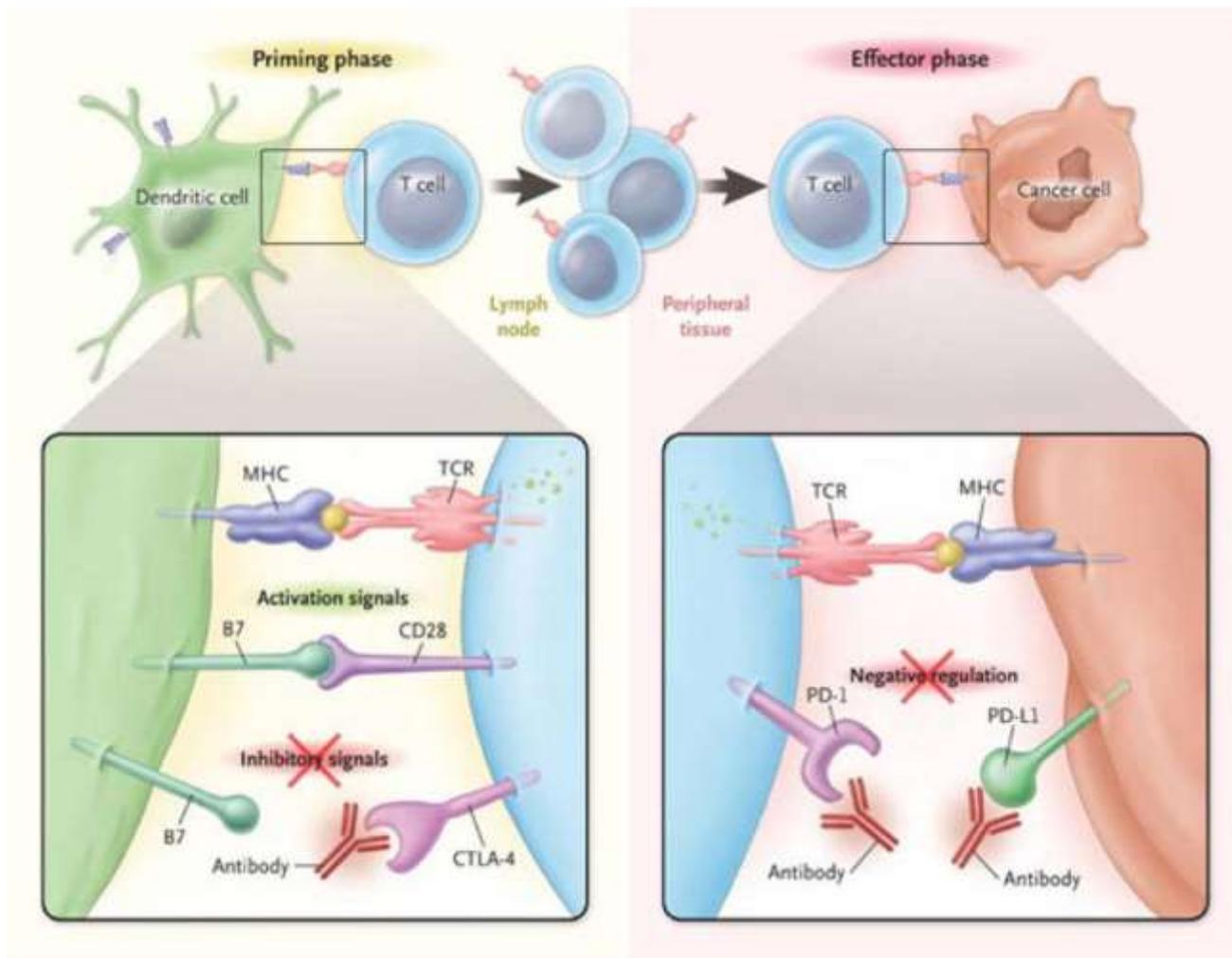
Évolution de la Science et compréhension du potentiel de l'Immunothérapie



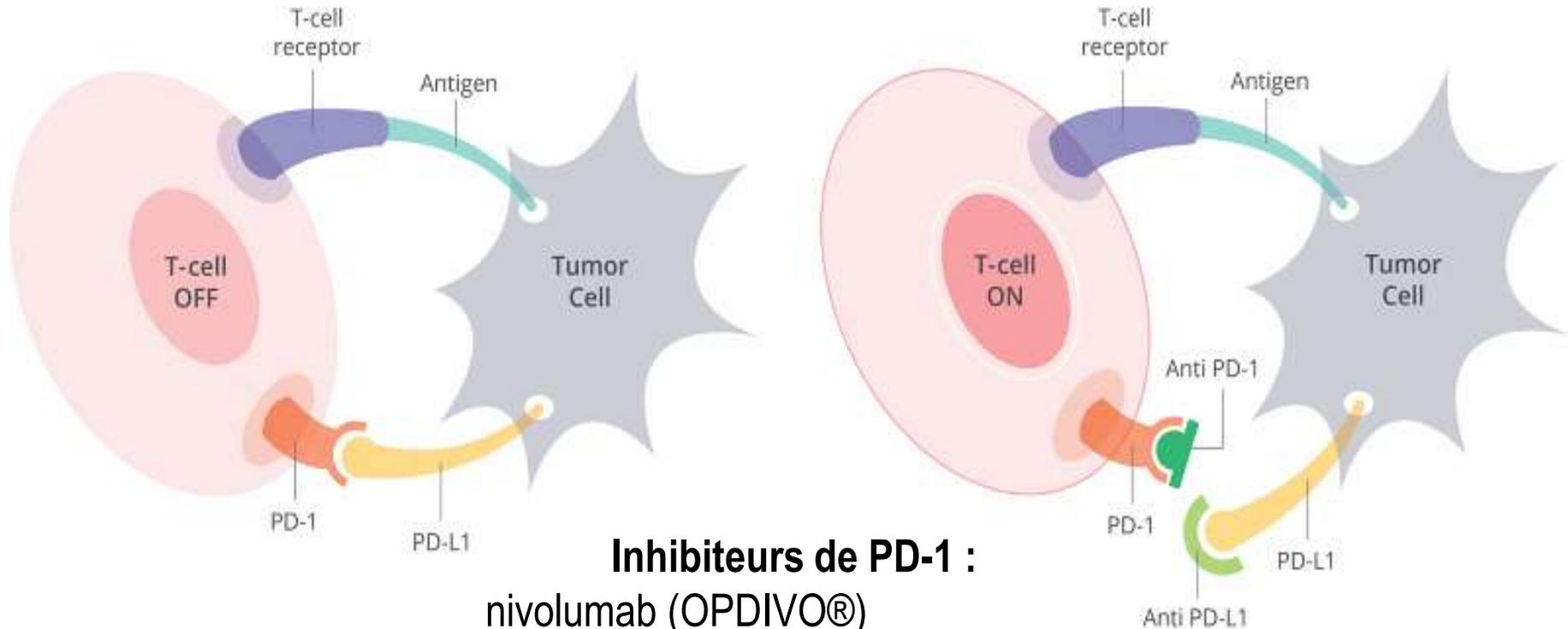
Source: Weinberg, R. The Biology of Cancer

Anti-CTLA-4

Inhibiteurs CTLA-4 :
ipilimumab (YERVOY®)
tremelimumab



Anti-PD-1 et PDL-1



Inhibiteurs de PD-1 :
nivolumab (OPDIVO®)
pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Inhibiteurs de PD-L1 :
atezolizumab (TECENTRIQUE®)
avelumab (BAVENCIO®)
durvalumab

Plan

1/ POUMON

- A) CBNPC
- B) CBPC
- C) MÉSOOTHÉLIOME

2/ MÉLANOME

3/ REIN

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) Adjuvant

4/ VESSIE

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant
- D) néoadjuvant

5/ ORL

6/ DIGESTIF

- A) CCR
- B) cardia/estomac
- C) CHC

Plan

1/ POUMON

A) CBNPC

a) 1LM

i) monothérapie

ii) immunochimiothérapie

b) 2LM

c) adjuvant

d) à venir

B) CBPC

a) 1LM

b) 2LM

C) MÉSOTHÉLIOME

Plan

1/ POUMON

A) CBNPC

a) 1LM

i) monothérapie

ii) immunochimiothérapie

b) 2LM

c) adjuvant

d) à venir

B) CBPC

a) 1LM

b) 2LM

C) MÉSOTHÉLIOME

Cancer bronchique non à petites cellules

Pembrolizumab: 1ère ligne en monothérapie

approuvé par la FDA et AMM chez les $PDL1 \geq 50\%$

KEYNOTE 024 : phase III : 200 mg IV/3 semaines vs standard (doublet de chimio avec platine)

cross over autorisé



Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer

Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., Rina Hui, M.B., B.S., Ph.D., Tibor Csösz, M.D., Andrea Fülöp, M.D., Maya Gottfried, M.D., Nir Peled, M.D., Ph.D., Ali Tafreshi, M.D., Sinead Cuffe, M.D., Mary O'Brien, M.D., Suman Rao, M.D., Katsuyuki Hotta, M.D., Ph.D., Melanie A. Leiby, Ph.D., Gregory M. Lubiniecki, M.D., Yue Shentu, Ph.D., Reshma Rangwala, M.D., Ph.D., and Julie R. Brahmer, M.D., for the KEYNOTE-024 Investigators*

PFS 10.3 vs 6 mois, HR 0.5 (0.37-0.68)

OS 30 vs 14.2 mois, HR 0.63 (0.47-0.86)

Cancer bronchique non à petites cellules

IASLC 18TH WORLD CONFERENCE ON LUNG CANCER
October 15-18, 2017 | Yokohama, Japan
www.iaslc.org

Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-based Chemotherapy for Advanced NSCLC With PD-L1 TPS ≥50%

Julie R. Brahmer,¹ Delvys Rodríguez-Abreu,² Andrew G. Robinson,³ Rina Hui,⁴ Tibor Csöszsi,⁵ Andrea Fülöp,⁶ Maya Gottfried,⁷ Nir Peled,⁸ Ali Tafreshi,⁹ Sinead Cuffe,¹⁰ Mary O'Brien,¹¹ Suman Rao,¹² Katsuyuki Hotta,¹³ Antonio Riccio,¹⁴ Jing Yang,¹⁴ M. Catherine Pietanza,¹⁴ Martin Reck¹⁵

¹Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore, MD, USA; ²Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas, Spain; ³Cancer Centre of Southeastern Ontario at Kingston General Hospital, Kingston, ON, Canada; ⁴Westmead Hospital and the University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; ⁵Udapesti Nagyjuzsos-Széchenyi County Hospital, Székesfehérvár, Hungary; ⁶Onszékes Körségi TB és Pulmonológiai Intézet, Budapest, Hungary; ⁷Meiv Medical Center, Net-Saba, Israel; ⁸Davidoff Cancer Center, Tel Aviv University, Petah Tikva, Israel; ⁹Southern Medical Day Care Centre, Wollongong, NSW, Australia; ¹⁰St James's Hospital and Cancer Trials Ireland (formerly ICORG - All Ireland Cooperative Oncology Research Group), Dublin, Ireland; ¹¹The Royal Marsden Hospital, Sutton, Surrey, UK; ¹²MedStar Franklin Square Hospital, Baltimore, MD, USA; ¹³Okayama University Hospital, Okayama, Japan; ¹⁴Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA; ¹⁵Lung Clinic, Grosshansdorf, Airway Research Center North (ARCN), member of the German Center for Lung Research (DZL), Grosshansdorf, Germany.

IASLC 2017

Duration of Response
By RECIST v1.1 Per Blinded, Independent Central Review

	Pembrolizumab N = 154	Chemotherapy N = 151
Objective Response, n	70	46
ORR, % (95% CI)	45.5 (37.4–53.7)	29.8 (22.6–37.8)
Difference, % (95% CI)	14.9 (4.3–25.3) P = 0.0031*	
Median Time to Response, mo (range)	2.1 (1.4–14.5)	2.2 (1.8–10.3)
Censored duration of response, n	52	16

Median (range)
NR (1.8+ to 20.6+)^b
7.1 mo (2.1+ to 18.1+)^b

No. at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Pembro	70	68	57	45	30	10	4	0	0
Chemo	46	43	24	11	3	2	1	0	0

*Nominal P-value. ** indicates the response duration is censored.
^bNR, not reached.
Data cutoff: July 10, 2017.

Brahmer WCLC 2017

Overall Survival: Updated Analysis

	Events, n	HR (95% CI)
Pembrolizumab ^a	73	0.63 (0.47–0.86)
Chemotherapy	96	P = 0.002 ^b

Median (95% CI)
30.0 mo (18.3 mo–NR)
14.2 mo (9.8 mo–19.0 mo)

No. at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembro	154	136	121	112	106	96	89	83	52	22	5	0
Chemo	151	123	107	88	80	70	61	55	31	16	5	0

^aEffective cross-over rate from chemotherapy to anti-PD-L1 therapy, 62.3% (82 patients crossed over to pembrolizumab during the study and 12 received anti-PD-L1 therapy outside of crossover). ^bNominal P-value. NR, not reached.
Data cutoff: July 10, 2017.

Résultats à 2 ans:
OS doublée grâce au pembro versus chimio chez les PDL1 ≥ 50% en 1LM

Journal of thoracic oncol; 12:11, S1793-4
DOI: 10.1016/j.jtho.2017.09.431

Cancer bronchique non à petites cellules

KEYNOTE 024

effets indésirables

Table 3. Adverse Events in the As-Treated Population.*

Adverse Event	Pembrolizumab Group (N=154)		Chemotherapy Group (N=150)	
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5	Any Grade	Grade 3, 4, or 5
	<i>number of patients (percent)</i>			
Treatment-related†				
Any	113 (73.4)	41 (26.6)	135 (90.0)	80 (53.3)
Serious	33 (21.4)	29 (18.8)	31 (20.7)	29 (19.3)
Led to discontinuation	11 (7.1)	8 (5.2)	16 (10.7)	9 (6.0)
Led to death	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (2.0)	3 (2.0)
Occurred in ≥10% of patients in either group‡				
Nausea	15 (9.7)	0	65 (43.3)	3 (2.0)
Anemia	8 (5.2)	3 (1.9)	66 (44.0)	29 (19.3)
Fatigue	16 (10.4)	2 (1.3)	43 (28.7)	5 (3.3)
Decreased appetite	14 (9.1)	0	39 (26.0)	4 (2.7)
Diarrhea	22 (14.3)	6 (3.9)	20 (13.3)	2 (1.3)
Neutropenia	1 (0.6)	0	34 (22.7)	20 (13.3)
Vomiting	4 (2.6)	1 (0.6)	30 (20.0)	1 (0.7)
Pyrexia	16 (10.4)	0	8 (5.3)	0
Immune-mediated§				
Any	45 (29.2)	15 (9.7)	7 (4.7)	1 (0.7)
Hypothyroidism	14 (9.1)	0	2 (1.3)	0
Hyperthyroidism	12 (7.8)	0	2 (1.3)	0
Pneumonitis	9 (5.8)	4 (2.6)	1 (0.7)	1 (0.7)
Infusion reaction	7 (4.5)	0	2 (1.3)	0
Severe skin reaction	6 (3.9)	6 (3.9)	0	0
Thyroiditis	4 (2.6)	0	0	0
Colitis	3 (1.9)	2 (1.3)	0	0
Myositis	3 (1.9)	0	0	0
Hypophysitis	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Nephritis	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Pancreatitis	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Type 1 diabetes mellitus	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

N Engl J Med 2016;375:1823-33.
DOI: 10.1056/NEJMoa1606774

Cancer bronchique non à petites cellules

Pembrolizumab: 1ère ligne en monothérapie

KEYNOTE 042 : phase III en cours :

1274 patients, EGFR/ALK WT avec **PDL1 \geq 1%**

Stratification selon le taux d'expression de PDL1 (>50% vs 1-49%)

Pas de cross over

Suivi médian de 12.8 mois

Résultats préliminaires: OS \nearrow avec le pembro :

\geq 50 % (599 patients), 20 vs 12 mois (HR 0.69, 95% CI 0.56-0.85)

\geq 20 % (818 patients), 18 vs 13 mois (HR 0.77, 95% CI 0.64-0.92)

\geq 1 % (1274 patients), 17 vs 12 mois (HR 0.81, 95% CI 0.71-0.93)

1-49%: 13.4 vs 12.1 mois (HR 0.92, 95% CI 0.77-1.11)

pas de \neq significative de la PFS sauf pour ceux dont PDL1 \geq 50 %

Cancer bronchique non à petites cellules

Nivolumab: 1ère ligne en monothérapie: **non approuvé** par la FDA

CheckMate 026 : phase III : randomisation 1:1 entre NIVO 3 mg/kg/2wk ou doublet de platine

541 patients, **PDL1 > 1%**



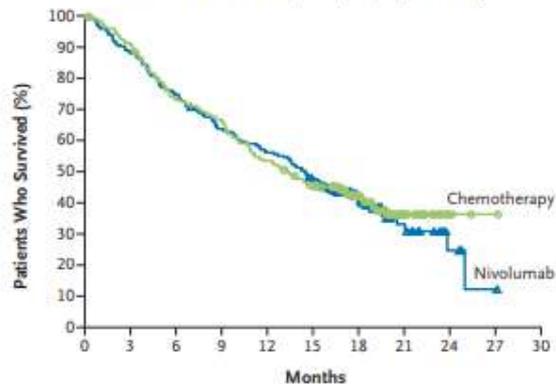
First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer

D.P. Carbone, M. Reck, L. Paz-Ares, B. Creelan, L. Horn, M. Steins, E. Felip, M.M. van den Heuvel, T.-E. Ciuleanu, F. Badin, K. Ready, T.J.N. Hiltermann, S. Nair, R. Juergens, S. Peters, E. Minozzi, J.M. Wrangle, D. Rodriguez-Abreu, H. Borghaei, G.R. Blumenschein, Jr., L.C. Villaruz, L. Hawel, J. Kwieci, J. Corral Jaime, H. Chang, W.J. Geese, P. Bhagatheswaran, A.C. Chen, and M.A. Socinski, for the CheckMate 026 Investigators*

B Overall Survival

	Median Overall Survival (95% CI) mo	1-Yr Overall Survival Rate %
Nivolumab (N=211)	14.4 (11.7–17.4)	56
Chemotherapy (N=212)	13.2 (10.7–17.1)	54

Hazard ratio for death, 1.02 (95% CI, 0.80–1.30)



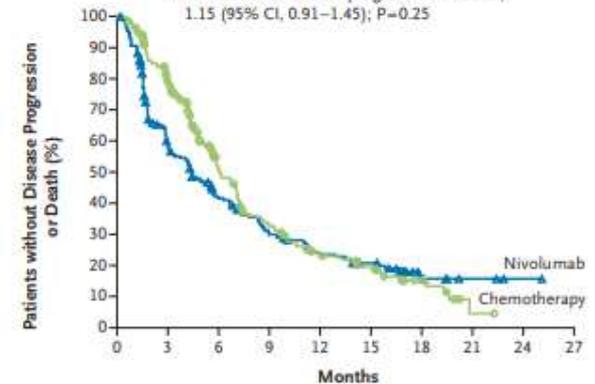
No. at Risk

Nivolumab	211	186	156	133	118	98	49	14	4	0	0
Chemotherapy	212	186	153	137	112	91	50	15	3	1	0

A Progression-free Survival

	Median Progression-free Survival (95% CI) mo	1-Yr Progression-free Survival Rate %
Nivolumab (N=211)	4.2 (3.0–5.6)	24
Chemotherapy (N=212)	5.9 (5.4–6.9)	23

Hazard ratio for disease progression or death, 1.15 (95% CI, 0.91–1.45); P=0.25



No. at Risk

Nivolumab	211	104	71	49	35	24	6	3	1	0
Chemotherapy	212	144	74	47	28	21	8	1	0	0

Cancer bronchique non à petites cellules

Nivolumab: 1ère ligne en monothérapie

CheckMate 227: phase III, randomisation de 2500 patients (ADK ou SCC)

- chimio avec doublet de platine
- nivo + ipi
- nivo seul (si **PDL1 \geq 1%**)
- nivo + chimio (si **PDL1 $<$ 1%**)

⇒ 1ère partie : PFS entre nivo+ipi vs chimio si TMB élevé (>10 mutations/Mb)

ORIGINAL ARTICLE

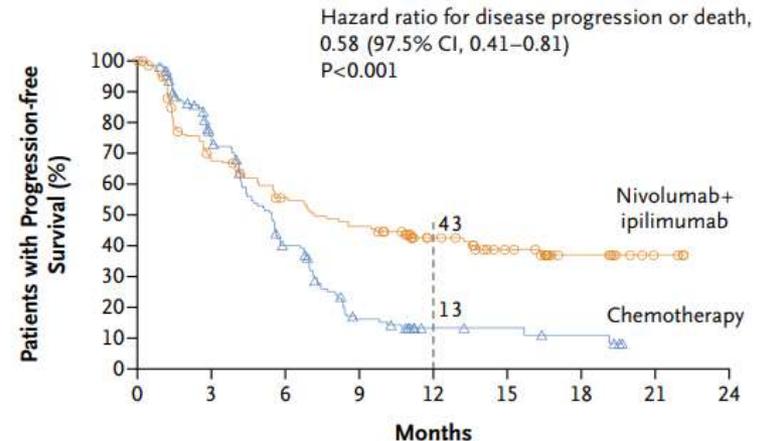
Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden

M.D. Hellmann, T.-E. Ciuleanu, A. Pluzanski, J.S. Lee, G.A. Otterson, C. Audigier-Valette, E. Minenza, H. Linardou, S. Burgers, P. Salman, H. Borghaei, S.S. Ramalingam, J. Brahmer, M. Reck, K.J. O'Byrne, W.J. Geese, G. Green, H. Chang, J. Szustakowski, P. Bhagavatheeswaran, D. Healey, Y. Fu, F. Nathan, and L. Paz-Ares

PFS médiane de 7.2 mois vs 5.4 mois pour nivo+ipi vs chimio

∇ PDL1 si TMB élevé

A Progression-free Survival



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Nivolumab + ipilimumab	139	85	66	55	36	24	11	3	0
Chemotherapy	160	103	51	17	7	6	4	0	0

Atezolizumab: 1ère ligne en association

ADK

- **IMpower 150: phase III:**

1202 patients randomisés, ADK avancé, \forall PDL1, en 1ère ligne de chimiothérapie :

- CARBOPLATINE TAXOL/3wks + BEVACIZUMAB 15 mg/kg/3wks: bras BCP
- CARBOPLATINE TAXOL + BEVACIZUMAB + ATEZO (1200 mg/3wks): bras ABCP

Cross over non autorisé

ORIGINAL ARTICLE

Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC

M.A. Socinski, R.M. Jotte, F. Cappuzzo, F. Orlandi, D. Stroyakovskiy, N. Nogami, D. Rodríguez-Abreu, D. Moro-Sibilot, C.A. Thomas, F. Barlesi, G. Finley, C. Kelsch, A. Lee, S. Coleman, Y. Deng, Y. Shen, M. Kowanetz, A. Lopez-Chavez, A. Sandler, and M. Reck, for the IMpower150 Study Group*

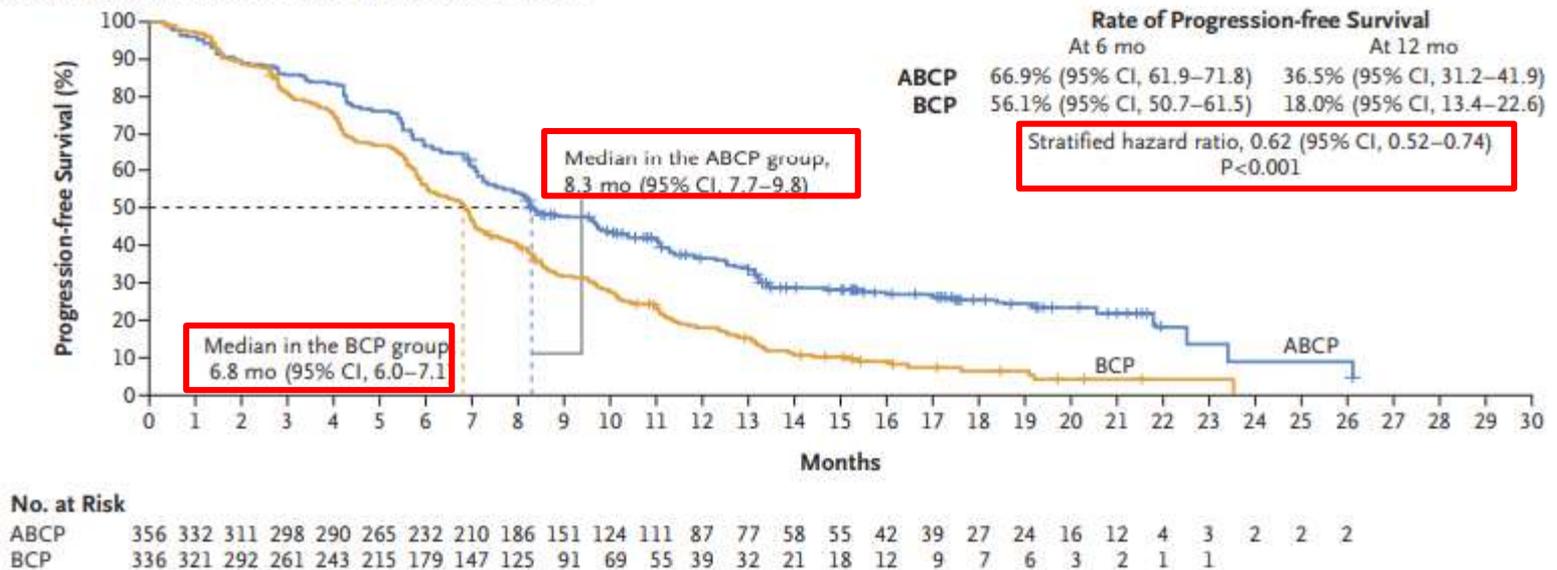
Cancer bronchique non à petites cellules

Atezolizumab: 1ère ligne en association

- **IMpower 150: phase III:**

chez 692 patients EGFR WT/ALK non transloqué:

A Kaplan–Meier Estimates of Progression-free Survival



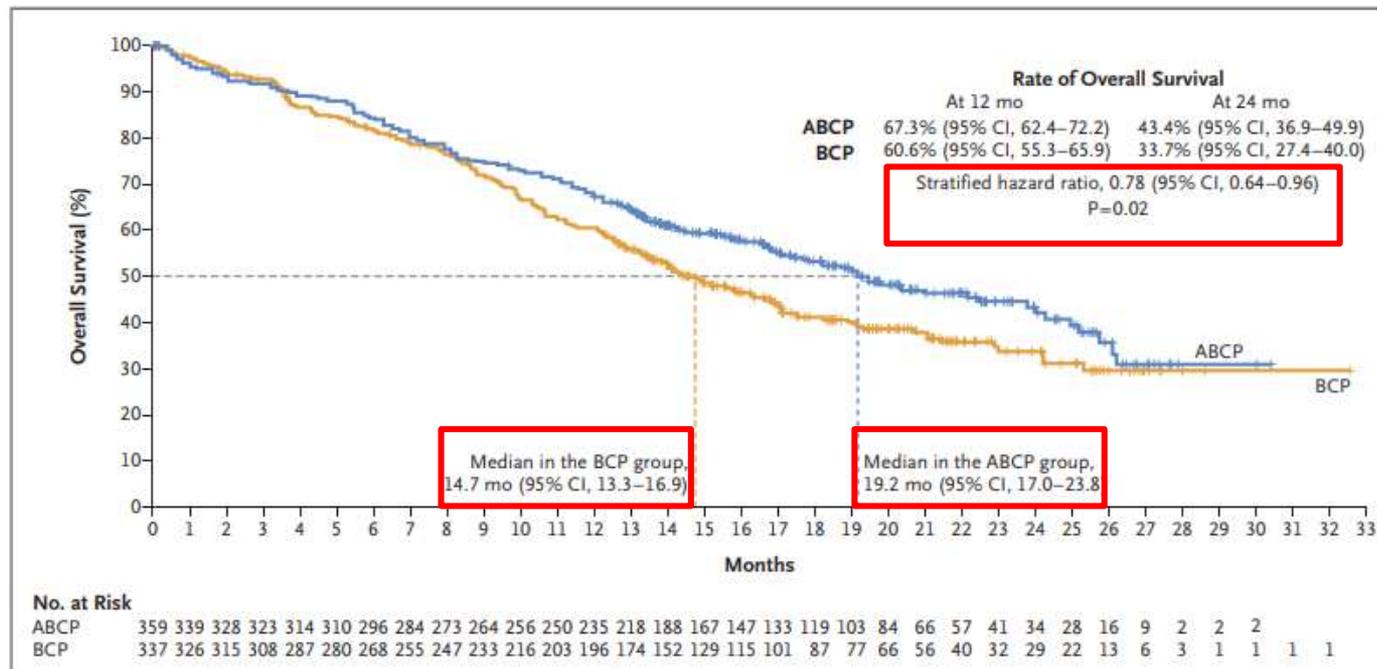
Cancer bronchique non à petites cellules

Atezolizumab: 1ère ligne en association

- IMpower 150: phase III:

chez 692 patients EGFR WT/ALK non transloqué:

ADK



⇒ Bénéfice à l'ajout d'ATEZOLIZUMAB à la chimio + AVASTIN

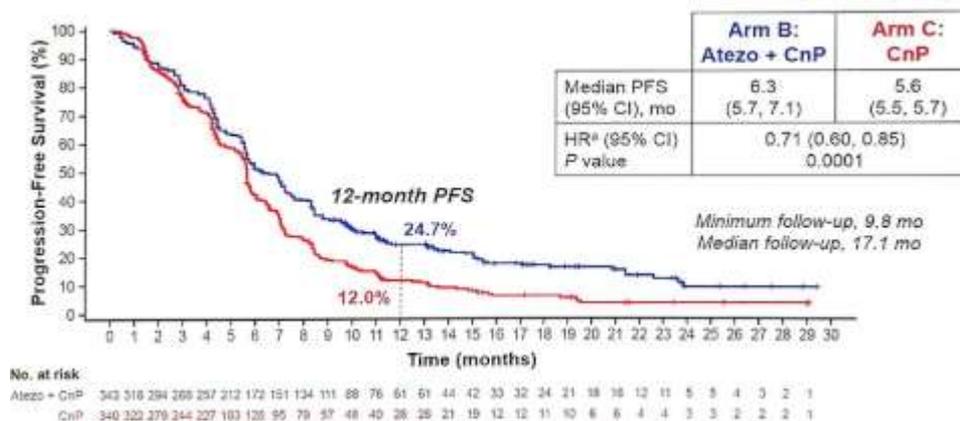
Cancer bronchique non à petites cellules

Atezolizumab: 1ère ligne en association

- **IMpower 131: phase III:** 683 patients avec SCC avancé, √ PDL1:
CARBOPLATINE ABRAXANE +/- ATEZOLIZUMAB

SCC

résultats préliminaires avec suivi médian de 17 mois:



⇒ amélioration de la PFS avec l'ajout d'ATEZO vs chimiothérapie seule si PDL1 > 1%

MAIS résultats intermédiaires d'OS non significatifs entre les groupes (14.0 vs 13.9 mois)

Effets indésirables de grade 3-4 chez 68 vs 57% des patients

⇒ au vu de l'absence de bénéfice d'OS avec l'ajout d'ATEZO à la chimio, on préfère l'association avec le **PEMBROLIZUMAB** chez les **SCC** (cf KEYNOTE 407)

Plan

1/ POUMON

A) CBNPC

a) 1LM

i) monothérapie

ii) immunochimiothérapie

b) 2LM

c) adjuvant

d) à venir

B) CBPC

a) 1LM

b) 2LM

C) MESOTHELIOME

Cancer bronchique non à petites cellules

Pembrolizumab: 1ère ligne en association avec la chimiothérapie **approuvé par la FDA**, √ PDL1, pour les ADK, en association avec ALIMTA-CARBO

200 mg IV/3wks à la 1ère ligne standard de doublet, étudié dans 3 études randomisées, cross over autorisé:

ADK

KEYNOTE 189
KEYNOTE 021

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer

L. Gandhi, D. Rodriguez-Abreu, S. Gadgeel, E. Estaban, E. Falip, F. De Angelis, M. Domini, P. Clingan, M.J. Hochmair, S.F. Powell, S.Y.-S. Chang, H.G. Bischoff, N. Peled, F. Grossi, R.R. Jennings, M. Reck, R. Hui, E.B. Garon, M. Boyer, B. Rubio-Viqueira, S. Novello, T. Kurata, J.E. Gray, J. Vida, Z. Wei, J. Yang, H. Raftopoulos, M.C. Pietanza, and M.C. Garassino, for the KEYNOTE-189 Investigators*

Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study

Corey J Langer, Shirish M Gadgeel, Hossein Borghaei, Vassiliki A Papadimitrakopoulou, Amita Patnaik, Steven F Powell, Ryan D Gentile, Renata C Martins, James P Stevenson, Shadia I Jalal, Amit Panwalkar, James Chi-Hsin Yang, Matthew Gubens, Lecia V Sequist, Mark MA Wal, Joseph Fiore, Yang Ge, Harry Raftopoulos, Leena Gandhi, for the KEYNOTE-021 investigators*

SCC

KEYNOTE 407

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer

L. Paz-Ares, A. Luft, D. Vicente, A. Tafreshi, M. Gümüş, J. Mazières, B. Hermes, F. Çay Şenler, T. Csösz, A. Fülöp, J. Rodríguez-Cid, J. Wilson, S. Sugawara, T. Kato, K.H. Lee, Y. Cheng, S. Novello, B. Halmos, X. Li, G.M. Lubiniecki, B. Piperdi, and D.M. Kowalski, for the KEYNOTE-407 Investigators*

Cancer bronchique non à petites cellules

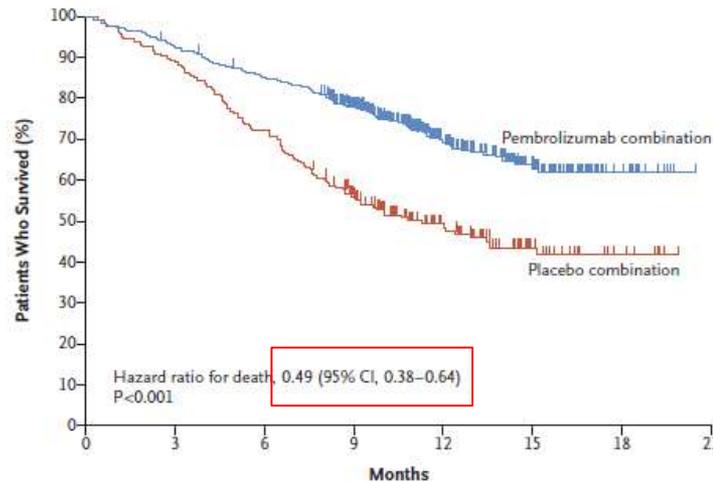
Pembrolizumab: 1ère ligne en association avec la chimiothérapie

KEYNOTE 189 (phase III): 616 patients avec ADK avancé, randomisés en 2:1 entre chimio (cis/carboplatine + alimta) +/- pembro/placebo

suivi médian de 10.5 mois

ADK

A Overall Survival

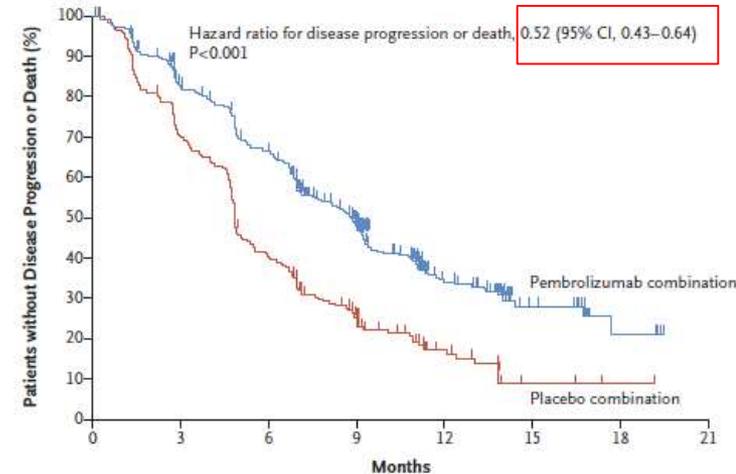


No. at Risk

Pembrolizumab combination
Placebo combination

410	377	347	278	163	71	18	0
206	183	149	104	59	25	8	0

Progression-free Survival



No. at Risk

Pembrolizumab combination
Placebo combination

410	322	256	149	60	17	5	0
206	141	80	40	16	3	1	0

OS: 69% à 12 mois avec pembro
+ chimio
vs 49% pour placebo + chimio

PFS: 8.8 vs 4.9 mois

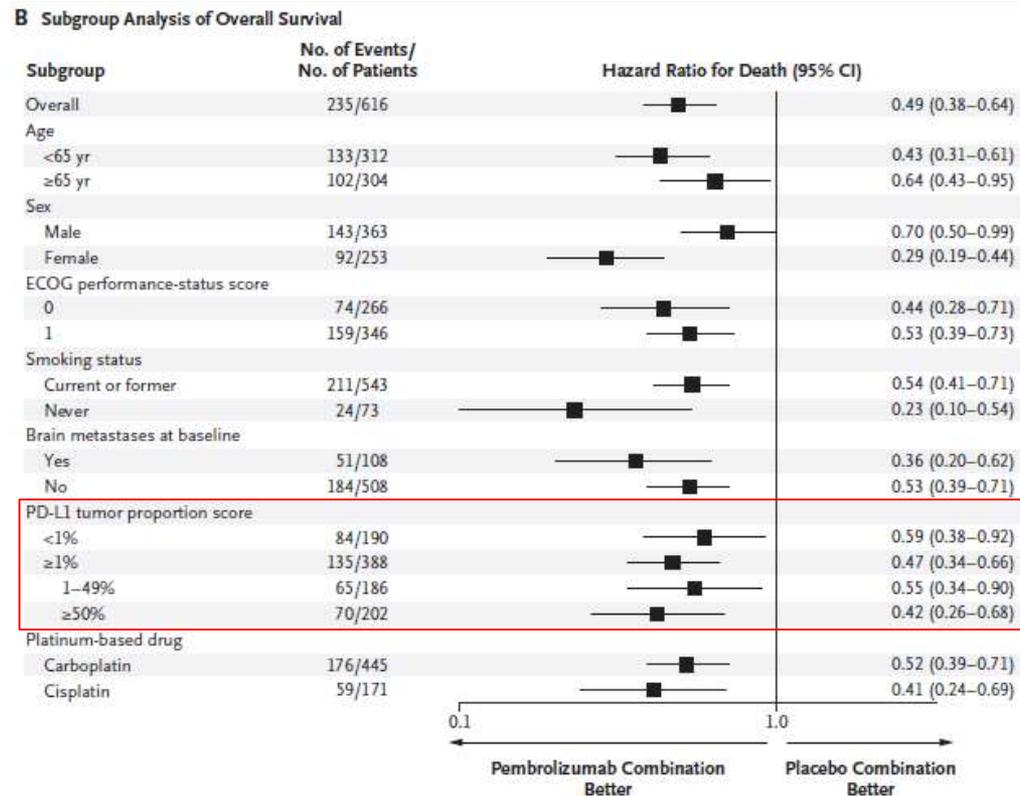
Cancer bronchique non à petites cellules

Pembrolizumab: 1ère ligne en association avec la chimiothérapie

KEYNOTE 189 (phase III):

- PDL1 ≥ 50%: 73 vs 48% (pembro+chimio vs placebo+chimio)
- PDL1 = 1-50%: 72 vs 51%
- PDL1 < 1%: 62 vs 52%

ADK



Cancer bronchique non à petites cellules

Pembrolizumab: 1ère ligne en association avec la chimiothérapie

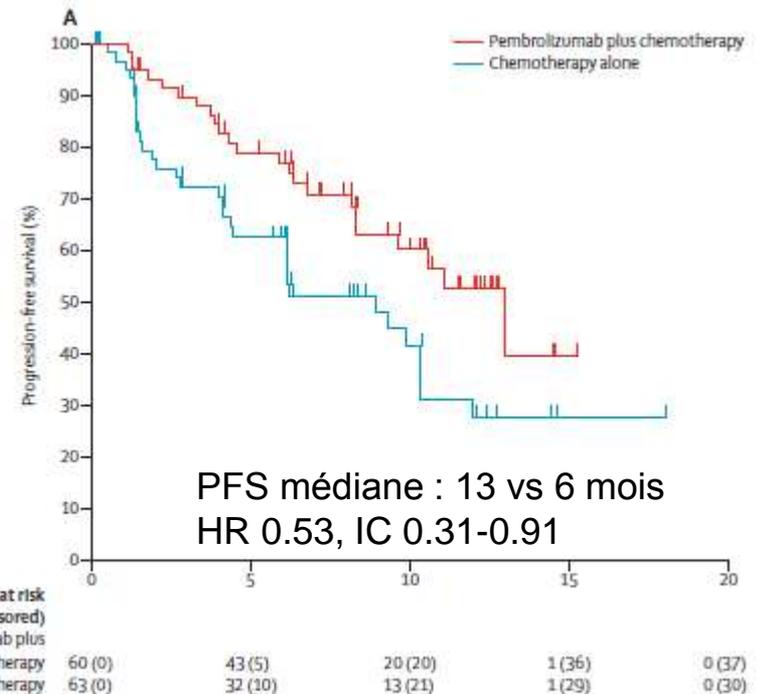
KEYNOTE-021 (phase II) : 123 patients randomisés 1:1 entre chimio +/- pembro en 1ère ligne des ADK, EGFR/ALK WT

ADK

Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study

Corey J Langer, Shirish M Gadgeel, Hossein Borghaei, Vassiliki A Papadimitrakopoulou, Amita Patnaik, Steven F Powell, Ryan D Gentzer, Renato G Martins, James P Stevenson, Shadia I Jalal, Amit Panwalkar, James Chih-Hsin Yang, Matthew Gubens, Lecia V Sequist, Mark MA Waw, Joseph Fiore, Yang Ge, Harry Raftopoulos, Leena Gandhi for the KEYNOTE-021 investigators*

	Pembrolizumab plus chemotherapy (N=60)	Chemotherapy (N=63)
Objective response		
n (%; 95% CI)	33 (55%; 42-68)	18 (29%; 18-41)
Estimated difference, % (95% CI)	26% (9-42)	--
pvalue	0.0016	--



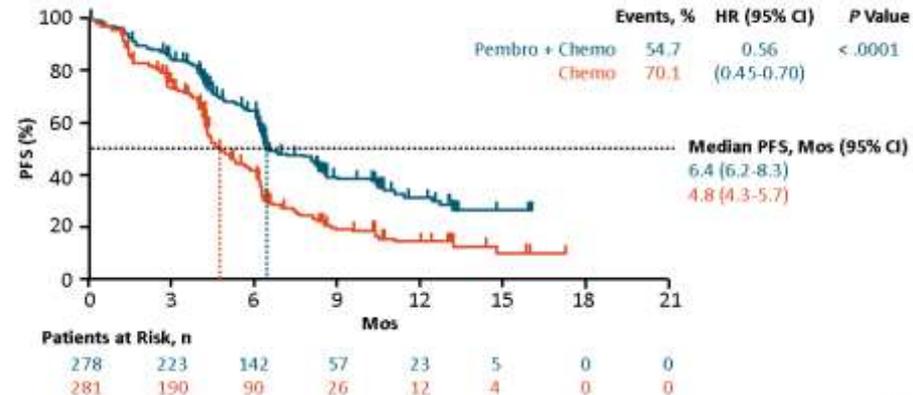
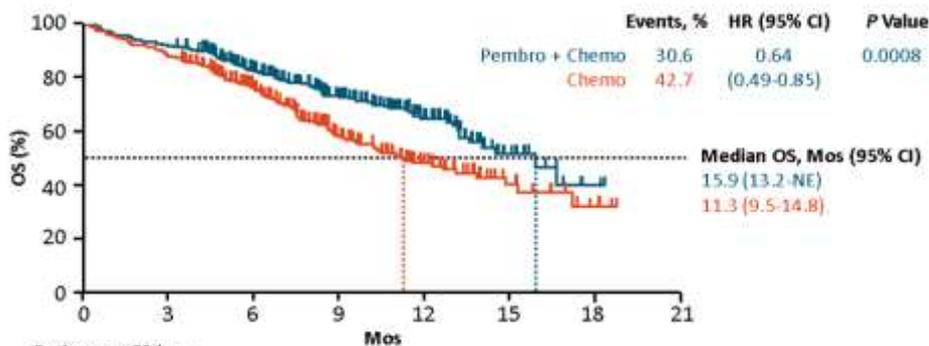
⇒ FDA approbation accélérée pour l'association CARBO ALIMTA PEMBRO

Cancer bronchique non à petites cellules

Pembrolizumab: 1ère ligne en association avec la chimiothérapie

KEYNOTE-407 (phase III) : 559 patients, \forall PDL1, SCC avancé en 1ère ligne, randomisés en 1:1 entre chimio (carbo + taxol ou gemabraxane)+ pembro/placebo avec cross over permis
suivi médian 7.8 mois

SCC



Survival by PD-L1 Expression, Mos (95% CI)	Pembro + Chemo	Chemo	HR (95% CI)
Median PFS by RECIST v1.1 (BICR)			
▪ TPS < 1%	6.3 (6.1-6.5)	5.3 (4.4-6.2)	0.68 (0.47-0.98)
▪ TPS 1% to 49%	7.2 (6.0-11.4)	5.2 (4.2-6.2)	0.56 (0.39-0.80)
▪ TPS \geq 50%	8.0 (6.1-10.3)	4.2 (2.8-4.6)	0.37 (0.24-0.58)
Median OS			
▪ TPS < 1%	15.9 (13.1-NE)	10.2 (8.6-13.8)	0.61 (0.38-0.98)
▪ TPS 1% to 49%	14.0 (12.8-NE)	11.6 (8.9-17.2)	0.57 (0.36-0.90)
▪ TPS \geq 50%	NR (11.3-NE)	NR (7.4-NE)	0.64 (0.37-1.10)

Pembro + chemo: TPS < 1%, n = 95; TPS 1% to 49%, n = 103; TPS \geq 50%, n = 73.

Chemo: TPS < 1%, n = 99; TPS 1% to 49%, n = 104; TPS \geq 50%, n = 73.

Plan

1/ POUMON

A) CBNPC

a) 1LM

i) monothérapie

ii) immunochimiothérapie

b) 2LM

c) adjuvant

d) à venir

B) CBPC

a) 1LM

b) 2LM

C) MESOTHELIOME

Cancer bronchique non à petites cellules

Pembrolizumab: 2ème ligne en monothérapie

approuvé par la FDA chez les $PDL1 \geq 1\%$, toute histologie

KEYNOTE 010 : phase III randomisée : PEMBRO 2 mg/kg vs 10 mg/kg vs DOCETAXEL

1034 patients

Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial

Roy S Herbst, Paul Baas, Dong-Wan Kim, Enriqueta Felip, José L Pérez-Gracia, Ji-Youn Han, Julian Molina, Joo-Hang Kim, Catherine Dubos Arvis, Myung-Ju Ahn, Margarita Majem, Mary J Fidler, Gilberto de Castro Jr, Marcelo Garrido, Gregory M Lubiniecki, Yue Shentu, Ellie Im, Marisa Dolled-Filhart, Edward B Garon

OS médiane: 10.4 vs 12.7 vs 8.5 mois

Pembro 2 mg/kg versus docetaxel: HR 0.71 (0.58-0.88); $p = 0.0008$

Pembro 10 mg/kg versus docetaxel: HR 0.61, (0.49-0.75); $p < 0.0001$

PFS médiane: 3.9 vs 4.0 vs 4.0 mois

Cancer bronchique non à petites cellules

Nivolumab: 2ème ligne en monothérapie

Approuvé par la FDA pour ADK et SCC avancé en progression après 1ère ligne de platine, √ PDL1: Résultats à 3 mg/kg IV mais approuvé pour 240 mg IV/2 semaines et 480 mg/4 semaines

- **CheckMate 017: phase III:** 272 patients avec SCC en 1ère ligne randomisés entre nivo vs docetaxel (75 mg/m²/3wks)

OS : prolongée avec NIVOLUMAB vs DOCETAXEL (OS médiane 9.2 vs 6 mois)

OS à 2 et 3 ans pour NIVOLUMAB vs DOCETAXEL: 23 vs 8 % et 16 vs 6%

ORR plus élevé avec le NIVO (20 vs 9%), comme la durée de la réponse (25.2 vs 8 mois)

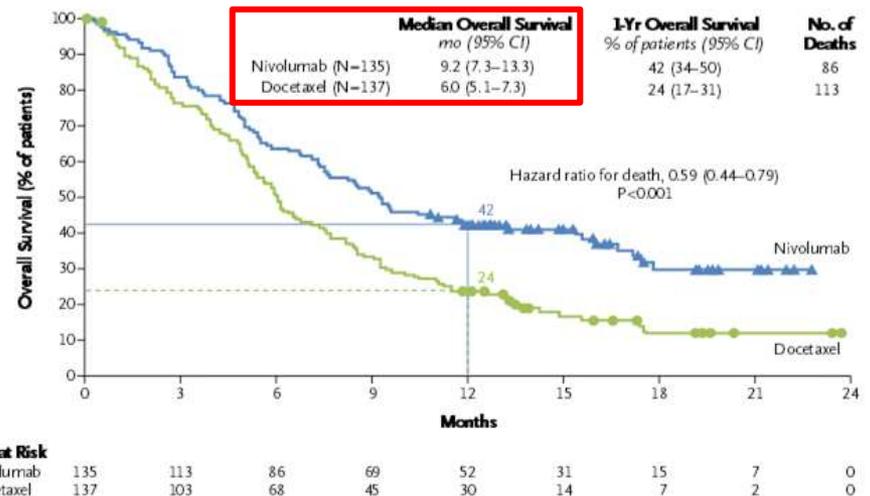
Pneumopathie tout grade chez 5% des patients traités par NIVO (1% de grade 3 ou +)

SCC

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer

Julie Brahmer, M.D., Karen L. Redkamp, M.D., Paul Baas, M.D., Ludo Crino, M.D., Wilfried E.E. Eberhardt, M.D., Elena Poddubckaya, M.D., Scott Antonia, M.D., Ph.D., Adam Puzanski, M.D., Ph.D., Everett E. Vokes, M.D., Esther Holgado, M.D., Ph.D., David Waterhouse, M.D., Neal Ready, M.D., Justin Gainor, M.D., Osvaldo Arén Frontera, M.D., Libor Havel, M.D., Martin Steins, M.D., Marina C. Garassino, M.D., Joachim G. Aerts, M.D., Manuel Domine, M.D., Luis Paz-Ares, M.D., Martin Reck, M.D., Christine Baudelat, Ph.D., Christopher T. Harbison, Ph.D., Brian Lestini, M.D., Ph.D., and David R. Spigel, M.D.



Expression de PDL1 ni pronostique ni prédictive de bénéfice

Cancer bronchique non à petites cellules

Nivolumab: 2ème ligne en monothérapie

Approuvé par la FDA

- **CheckMate 057: phase III:** 582 patients avec SCC en 1ère ligne randomisés entre nivo vs docetaxel (75 mg/m²/3wks)

OS : prolongée avec NIVOLUMAB vs DOCETAXEL (OS médiane 12.2 vs 9.4 mois)

OS à 2 et 3 ans pour NIVOLUMAB vs DOCETAXEL: 29 vs 16% et 18 vs 9%

ORR plus élevé avec le NIVOLUMAB (19 vs 12%), comme la durée de la réponse (19.3 vs 5.6 mois)

Pneumopathie tout grade chez 1% des patients traités par NIVO

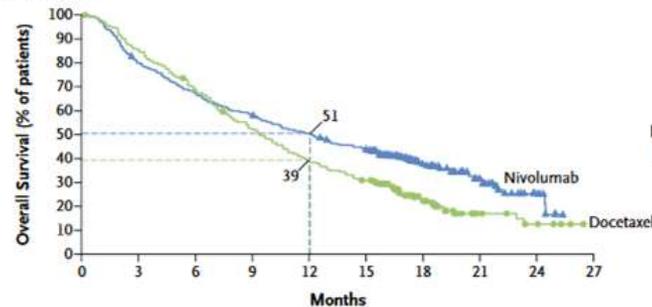
SCC

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer

H. Borghaei, L. Paz-Ares, L. Horn, D.R. Spigel, M. Steins, N.E. Ready, L.Q. Chow, E.E. Vokes, E. Felip, E. Holgado, F. Barlesi, M. Kohlhüf, O. Arrieta, M.A. Burgio, J. Fayette, H. Lena, E. Poddubskaya, D.E. Gerber, S.N. Gettinger, C.M. Rudin, N. Rizvi, L. Crinò, G.R. Blumenschein, Jr., S.J. Antonia, C. Dorange, C.T. Harbison, F. Graf Finckenstein, and J.R. Brahmer

Overall Survival



No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

	No. of Deaths/ Total No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) mo	1-Yr Overall Survival Rate (95% CI) %
Nivolumab	190/292	12.2 (9.7–15.0)	51 (45–56)
Docetaxel	223/290	9.4 (8.1–10.7)	39 (33–45)

Hazard ratio for death, 0.73 (96% CI, 0.59–0.89)
P=0.002

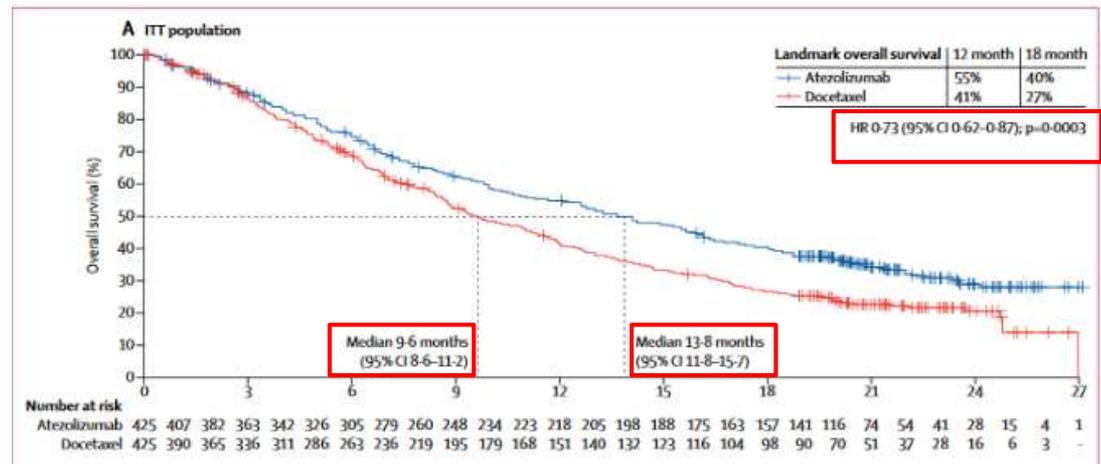
Cancer bronchique non à petites cellules

Atezolizumab: 2ème ligne en monothérapie : **approuvé par la FDA** après une 1ère ligne avec platine

OAK: phase III: 1225 patients randomisés entre ATEZOLIZUMAB 1200 mg/3wks vs DOCETAXEL, √ PDL1, en 2ème ligne, stratification selon l'histologie

Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial

Arnim Röttger, Fabrice Barlesi, David Weisenberg, Kenneth Park, Fortunato Ciardiello, Joachim von Pawel, Steinhilber M Gadgil, Toyooki Hida, Dariusz M Karwowski, Manuel Cobo Diaz, Diego I. Cortés, Joseph E. Lynch, Jonathan P. Pilling, Carlos Barrios, Faouzi Kabbaj, Oussama A. Fares, Filippo De Marinis, Jhane Torres, Jong-Seok Lee, Manzan Ballinger, Martin Konarska, Pei He, David S. Chen, Akar Sandhu, David R. Gandek, for the OAK Study Group*



- pas d'amélioration de la PFS (2.8 vs 4 mois, HR 0.95, IC 0.82-1.1)
- ADK: OS médiane 15.6 vs 11.2 mois, HR 0.73, IC 0.6-0.89
- SCC: OS médiane 8.9 vs 7.1 mois, HR 0.73, IC 0.54-0.98
- pneumopathie tout grade = 1% avec ATEZOLIZUMAB

⇒ OS prolongée avec ATEZOLIZUMAB vs DOCETAXEL √ histologie et PDL1

Plan

1/ POUMON

A) CBNPC

a) 1LM

i) monothérapie

ii) immunochimiothérapie

b) 2LM

c) adjuvant

d) à venir

B) CBPC

a) 1LM

b) 2LM

C) MÉSOTHÉLIOME

ORIGINAL ARTICLE

CPNPC
stade III

Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer

S.J. Antonia, A. Villegas, D. Daniel, D. Vicente, S. Murakami, R. Hui, T. Yokoi, A. Chiappori, K.H. Lee, M. de Wit, B.C. Cho, M. Bourhaba, X. Quantin, T. Tokito, T. Mekhail, D. Planchard, Y.-C. Kim, C.S. Karapetis, S. Hiret, G. Ostoros, K. Kubota, J.E. Gray, L. Paz-Ares, J. de Castro Carpeño, C. Wadsworth, G. Melillo, H. Jiang, Y. Huang, P.A. Dennis, and M. Özgüroğlu, for the PACIFIC Investigators*

N Engl J Med
377:1919-1929
Nov, 2017

PACIFIC
Phase III randomisée
entretien

1

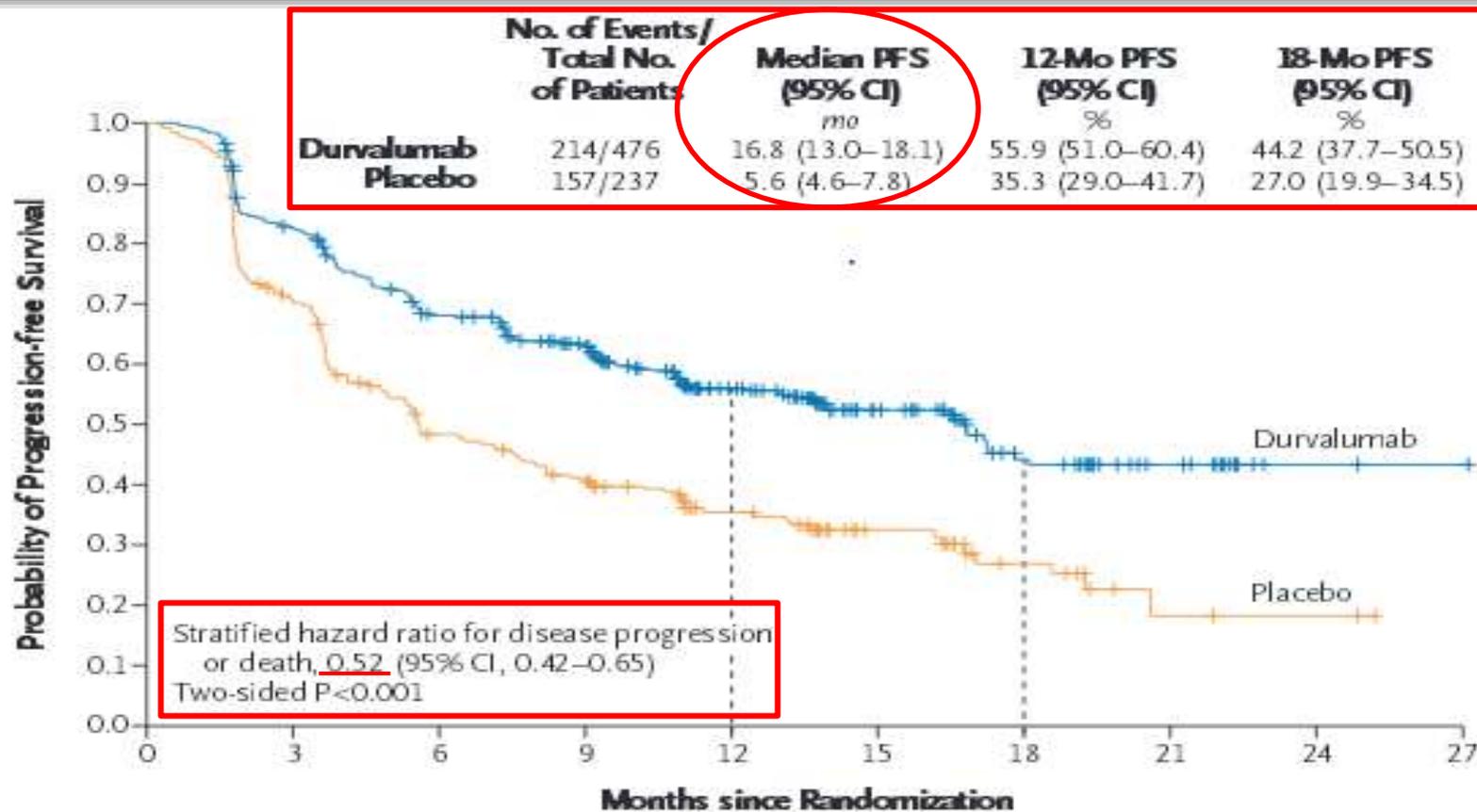
Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer

- ✓ Patients stage III, PS 0-1, locally advanced, unresectable NSCLC
- ✓ These patients : two or more cycles of platinum-based chemotherapy (+ etoposide, vinblastine, vinorelbine, a taxane or pemetrexed) concurrently with definitive radiation therapy (54 to 66 Gy), in which the mean dose to the lung was less than 20 Gy, the V20 < 35%, or both
- ✓ Randomly 2:1 ratio, to receive durvalumab (10 mg /kg iv) or placebo every 2 weeks for up to 12 months, 1 to 42 days after the patients had received chemoradiotherapy

1

Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage II Non-Small-Cell Lung Cancer

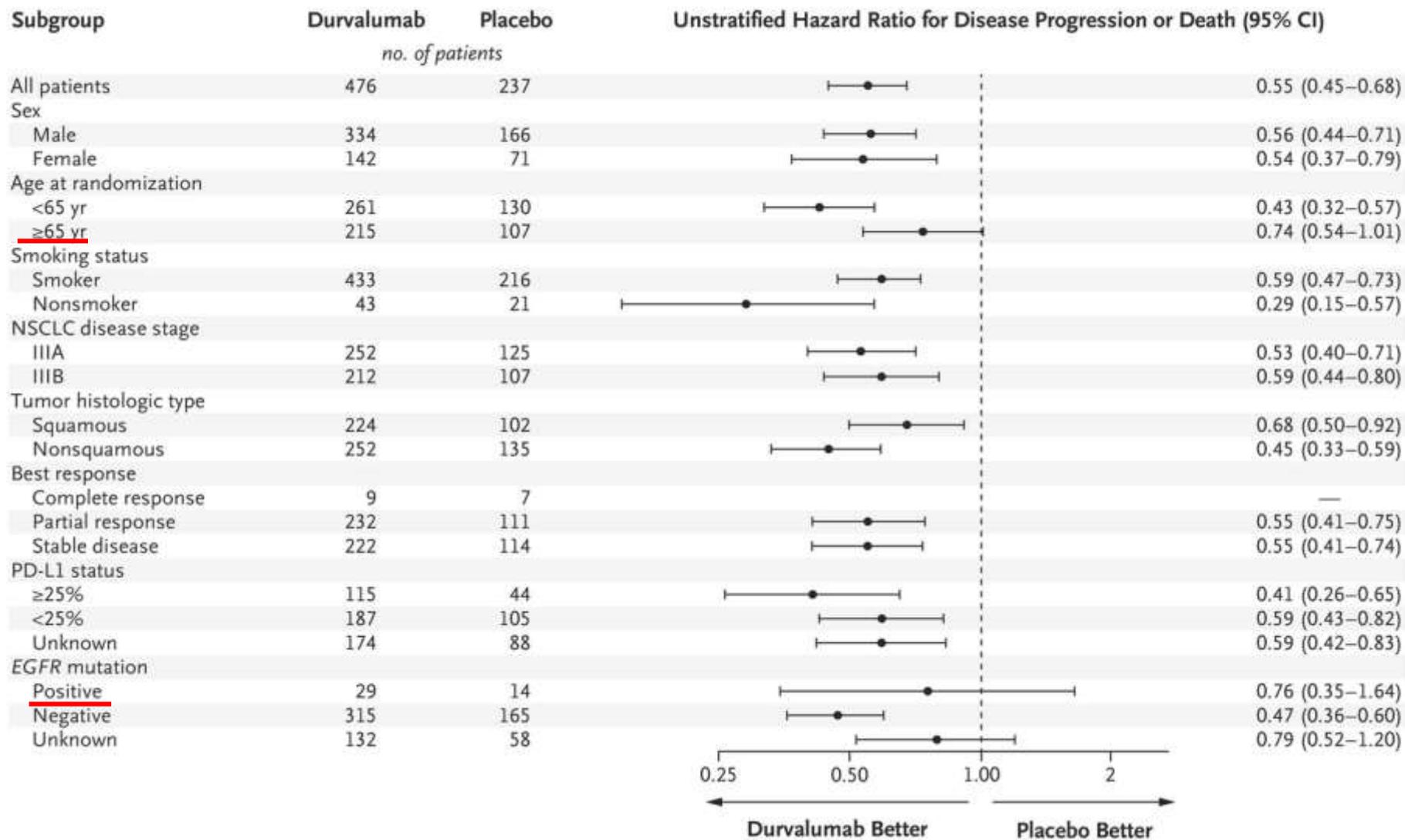
✓ 713 patients : 473 received durvalumab and 236 received placebo



No. at Risk

Durvalumab	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0

Subgroup Analysis of Prognostic Factors for Progression-free Survival in the Intention-to-Treat Population.



1

Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer

- ✓ Progression-free survival was significantly longer with durvalumab than with placebo (16.8 months versus 5.6)
- ✓ The secondary end points also favored durvalumab, and safety was similar between the groups
- ✓ Grade 3 or 4 adverse events occurred in 29.9% of the patients who received durvalumab and 26.1% of those who received placebo; the most common adverse event of grade 3 or 4 was pneumonia (4.4% and 3.8%, respectively)

Plan

1/ POUMON

A) CBNPC

a) 1LM

i) monothérapie

ii) immunochimiothérapie

b) 2LM

c) adjuvant

d) à venir

B) CBPC

a) 1LM

b) 2LM

C) MÉSOTHÉLIOME

NEO ADJUVANT

CHECKMATE 816: phase III randomisée:

NIVO + IPI vs doublet de chimiothérapie en néoadjuvant des stades IB/II/IIIA chez 326 patients.

CDJ principal: taux de réponse pathologique majeure (< 10% de cellules tumorales résiduelles)

ADJUVANT

KEYNOTE 091: phase III randomisée:

PEMBRO vs placebo dans les stades IB/II/IIIA après chirurgie et chimiothérapie adjuvante standard

CDJ principal: survie sans maladie

Take Home Messages - CBNPC

ImmunoT	Ligne de traitement	FDA/AMM
nivolumab (OPDIVO®)	2LM	FDA/AMM en monothérapie
pembrolizumab (KEYTRUDA®)	1LM chez les PDL1 ≥ 50% 2LM chez les PDL1 ≥ 1% 1LM SCC avec CARBOPLATINE + TAXOL ou ABRAXANE 1LM ADK avec ALIMTA et PLATINE	FDA/AMM en monothérapie FDA/AMM en monothérapie FDA FDA
atezolizumab (TECENTRIQ®)	2LM	AMM en monothérapie
durvalumab (IMFINZI®)	Adjuvant des stades III non résécables après radiochimiothérapie	FDA

Plan

1/ POUMON

A) CBNPC

a) 1LM

i) monothérapie

ii) immunochimiothérapie

b) 2LM

c) adjuvant

d) à venir

B) CBPC

a) 1LM

b) 2LM

C) MÉSOTHÉLIOME

ORIGINAL ARTICLE

First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer

L. Horn, A.S. Mansfield, A. Szczesna, L. Havel, M. Krzakowski, M.J. Hochmair, F. Huemer, G. Losonczy, M.L. Johnson, M. Nishio, M. Reck, T. Mok, S. Lam, D.S. Shames, J. Liu, B. Ding, A. Lopez-Chavez, F. Kabbinavar, W. Lin, A. Sandler, and S.V. Liu, for the IMpower133 Study Group*

NEJM

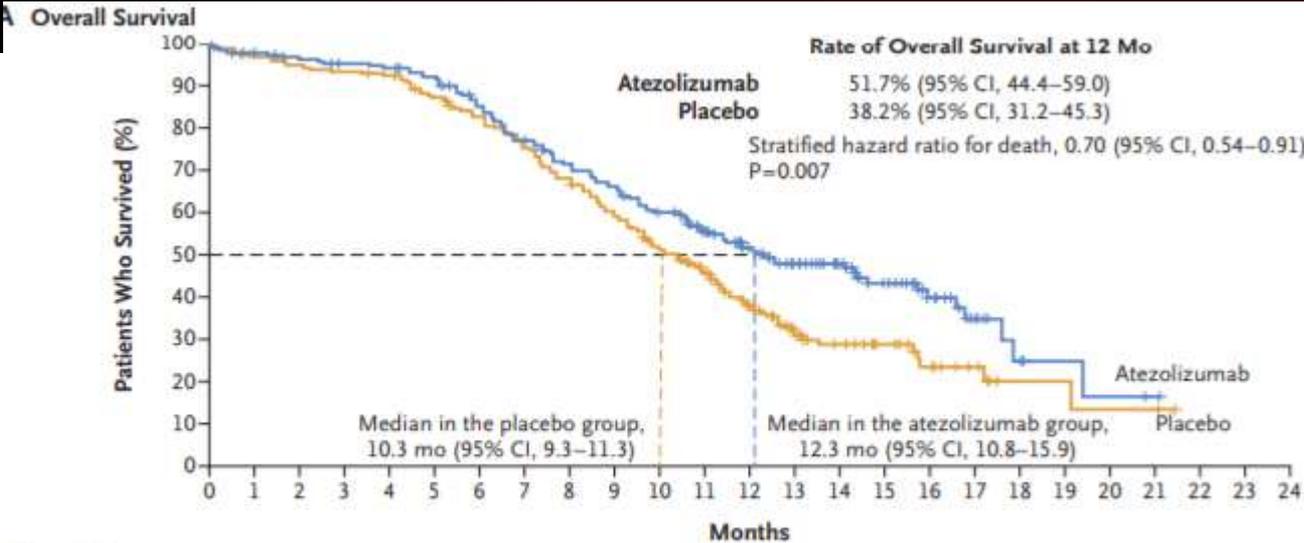
septembre 2018

DOI: 10.1056/NEJMoa1809064

CBPC
1LM

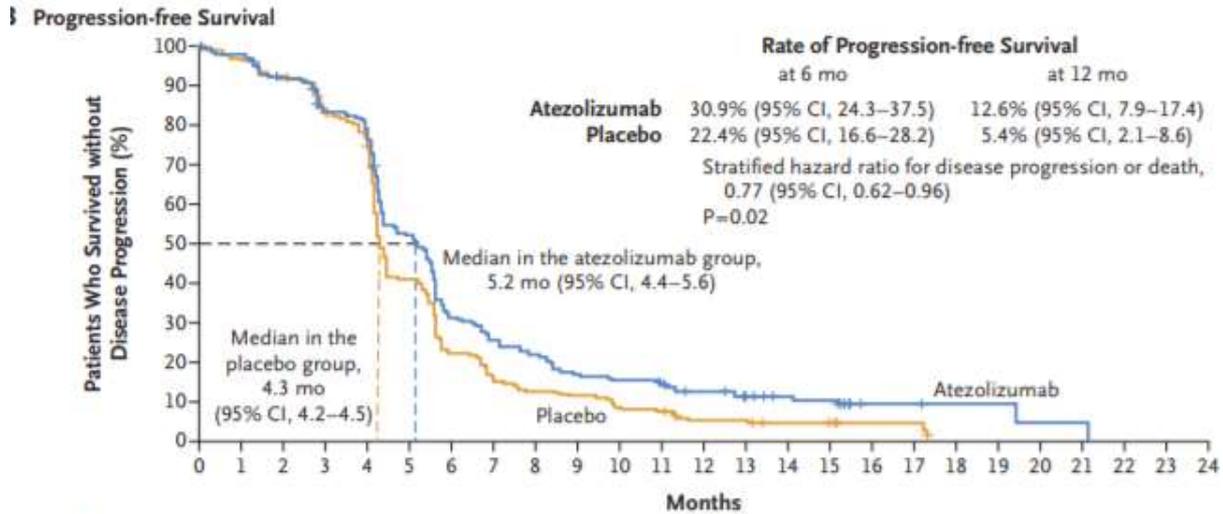
Cancer bronchique à petites cellules

CBPC
1LM



No. at Risk

Atezolizumab	201	191	187	182	180	174	159	142	130	121	108	92	74	58	46	33	21	11	5	3	2	1
Placebo	202	194	189	186	183	171	160	146	131	114	96	81	59	36	27	21	13	8	3	3	2	2



No. at Risk

Atezolizumab	201	190	178	158	147	98	58	48	41	32	29	26	21	15	12	11	3	3	2	2	1	1
Placebo	202	193	184	167	147	80	44	30	25	23	16	15	9	9	6	5	3	3	2	2	1	1

⇒ ajout d'ATEZO à la chimio en 1ère ligne des CBPC majeure l'OS et la PFS comparativement à la chimio seule

pas de FDA

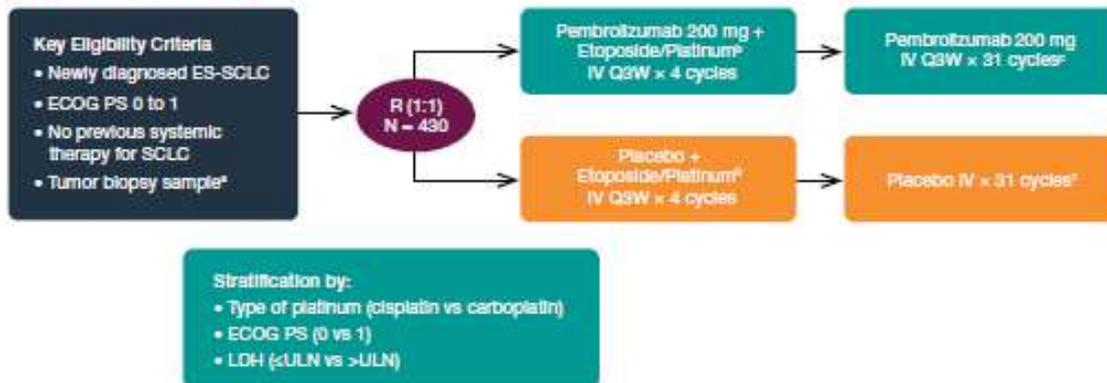
1535TiP

KEYNOTE-604: Phase 3 trial of pembrolizumab plus etoposide/ platinum (EP) for first-line treatment of extensive stage small-cell lung cancer (ES-SCLC)

C.M. Rudin¹, L. Shen², M.C. Pietanza²

¹Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA, ²Clinical Research, Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA

Figure 2. Study Design



ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LDH, lactate dehydrogenase; R, randomized; ULN, upper limit of normal.

*Newly obtained core/excisional biopsy or archival tumor tissue from a lesion not previously irradiated for determination of PD-L1 status.

*Etoposide 100 mg/m² on days 1–3 combined with either cisplatin 75 mg/m² or carboplatin AUC 5 on day 1 of treatment cycle.

*Patients may be offered PCI at the discretion of the Investigator if they have an objective response after 4 study treatment cycles.

essai international en double aveugle, phase III

4 cycles EP + 2 ans placebo ou pembro
CDJ 1: PFS/OS sur environ 430 patients
> résultats en 2021

Plan

1/ POUMON

A) CBNPC

a) 1LM

i) monothérapie

ii) immunochimiothérapie

b) 2LM

c) adjuvant

d) à venir

B) CBPC

a) 1LM

b) 2LM

C) MÉSOTHÉLIOME

Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial

Scott J Antonia, José A López-Martin, Johanna Bendell, Patrick A Ott, Matthew Taylor, Joseph Paul Eder, Dirk Jäger, M Catherine Pietanza, Dung T Le, Filippo de Braud, Michael A Morse, Paolo A Ascierto, Leora Horn, Asim Amin, Rathi N Pillai, Jeffry Evans, Ian Chau, Petri Bono, Akin Atmaca, Padmanee Sharma, Christopher T Harbison, Chen-Sheng Lin, Olaf Christensen, Emiliano Calvo

The Lancet Oncology
Volume 17, Issue 7, Pages 883-895 (July 2016)
DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5

CBPC
> 1LM

Cancer bronchique à petites cellules

	Nivolumab 3 mg/kg (n=98)	Nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg (n=61)	Nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg (n=54)
Objective response; 95% CI	10 (10%; 5-18)	14 (23%; 13-36)	10 (19%; 9-31)
Best overall response			
Complete response	0	1 (2%)	0
Partial response	10 (10%)	13 (21%)	10 (19%)
Stable disease	22 (22%)	13 (21%)	9 (17%)
Progressive disease	52 (53%)	23 (38%)	29 (54%)
Unable to determine	12 (12%)	8 (13%)	6 (11%)
Not reported	2 (2%)	3 (5%)	0
Time to objective response (IQR), months	2.0 (1.3-2.8)	2.1 (1.4-2.8)	1.4 (1.3-2.7)

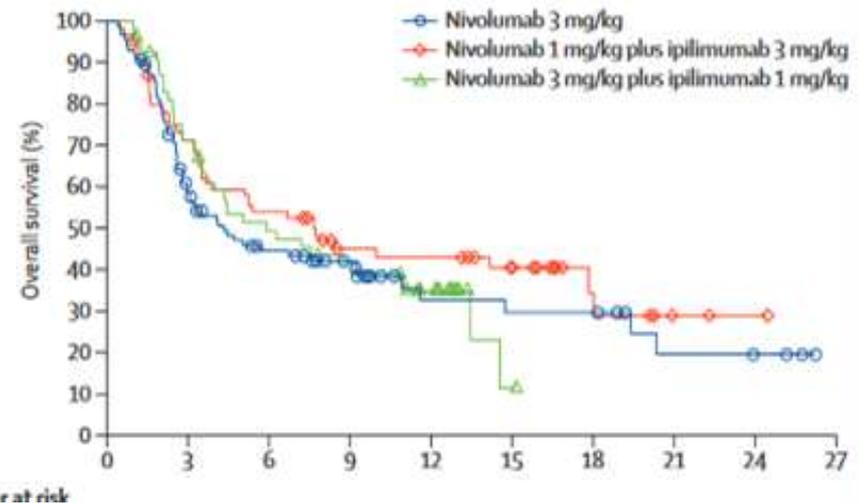
Data are n (%) unless otherwise stated. All patients were enrolled at least 90 days prior to database lock.

Table 2: Tumour response

Nivo seul: OS médiane 4.4 mois (IC 3-9.3), OS à 1 an 33% (IC 22-45%)

Nivo1/ipi3: OS médiane 7.7 mois (IC 3.6-18) et OS à 1 an 43% (IC 30-56%)

Nivo3/ipi1: OS médiane 6 mois (IC 3.6-11.0) et OS à 1 an 35% (IC 22-48%)



∇ PDL1

⇒ FDA approval du NIVOLUMAB (depuis août 2018) en 2ème ligne

Take Home Messages - CBPC

ImmunoT	Ligne de traitement	FDA/AMM
nivolumab (OPDIVO®)	3LM	FDA en monothérapie

Plan

1/ POUMON

A) CBNPC

a) 1LM

i) monothérapie

ii) immunochimiothérapie

b) 2LM

c) adjuvant

d) à venir

B) CBPC

a) 1LM

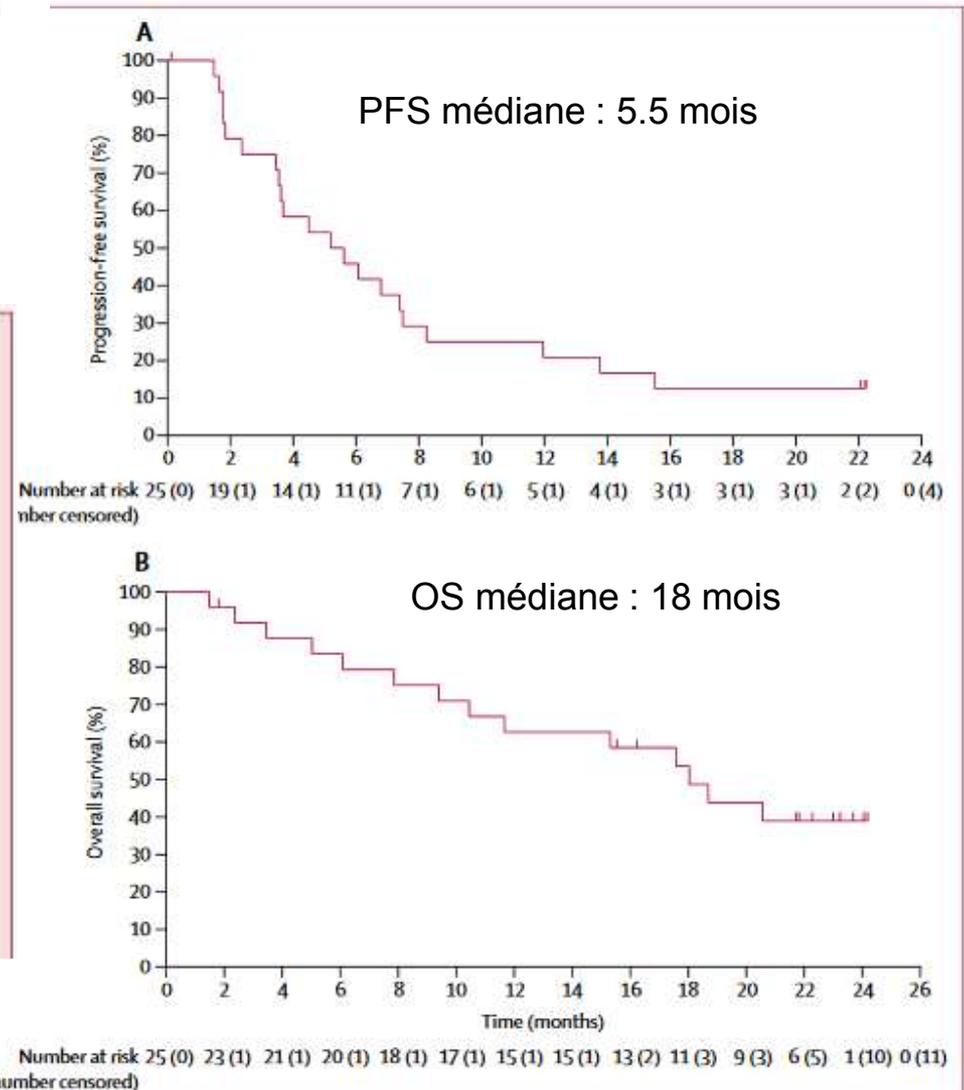
b) 2LM

C) MÉSOTHÉLIOME

Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial

Evan W Alley, Juanita Lopez, Armando Santoni, Anne Morosky, Saratani Saraf, Bikal Piperdi, Emille van Brummelen

	Full-analysis set (n=25)
Objective response	5 (20%; 95% CI 6.8–40.7)
Complete response	0
Partial response	5 (20%)
Stable disease	13 (52%)
Progressive disease	4 (16%)
Not evaluable or no assessment*	3 (12%)
Duration of follow-up (months)	18.7 (10.4–24.0)
Time to response (months)	1.9 (1.7–3.8)
Duration of response (months)	12 (3.7–NR)
Duration of stable disease (months)	5.6 (3.6–12.0)
Clinical benefit (complete response + partial response + stable disease \geq 6 months)	40% (21.1–61.3)





L'immunothérapie par nivolumab seul ou associé à l'ipilimumab, une avancée thérapeutique prometteuse pour les patients atteints de mésothéliome pleural malin non opérable :

Résultats de l'essai IFCT-1501 MAPS-2

phase II randomisée non comparative après 1 ou 2 lignes

essai positif dans les 2 bras:

↗ taux contrôle de la maladie à 12 semaines dans le bras nivo ipi (50%) et nivo (44.4%)

suivi médian de 15 mois

OS médiane de 13.6 mois (IC 6.7-NR) dans le bras nivo et non atteinte dans le bras combinaison

⇒ Résultats de la Checkmate 743 (phase III) en attente

Plan

1/ POUMON

- A) CBNPC
- B) CBPC
- C) MÉSOOTHÉLIOME

2/ MELANOME

3/ REIN

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant

NIVOLUMAB + IPILIMUMAB: 1ère ligne : **approuvé par la FDA**

- **CheckMate 214: phase III:**

randomisation entre NIVO IPI ou SUTENT
suivi médian 25 mois, en ITT:

OS médiane significativement augmentée avec l'association vs antiangiogénique: OS médiane NR vs 32.9 mois, HR 0.63, IC 0.49-0.95

Pas de différence de PFS

847 patients de risque intermédiaire/mauvais:
OS médiane augmentée avec NIVO IPI vs
SUTENT : NR vs 26 mois, HR 0.63, IC 0.44-
0.82

PFS non significative

toxicité moindre de l'association vs sutent

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma

R.J. Motzer, N.M. Tannir, D.F. McDermott, O. Arén Frontera, B. Melichar, T.K. Choueiri, E.R. Plimack, P. Barthélémy, C. Porta, S. George, T. Powles, F. Donskov, V. Neiman, C.K. Kollmannsberger, P. Salman, H. Gurney, R. Hawkins, A. Ravaud, M.-O. Grimm, S. Bracarda, C.H. Barrios, Y. Tomita, D. Castellano, B.I. Rini, A.C. Chen, S. Mekan, M.B. McHenry, M. Wind-Rotolo, J. Doan, P. Sharma, H.J. Hammers, and B. Escudier, for the CheckMate 214 Investigators*

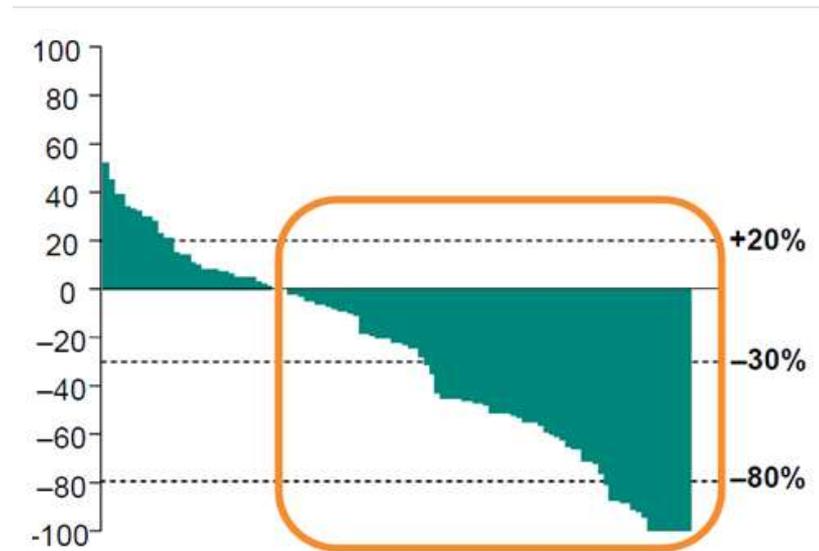
⇒ combinaison approuvée par la FDA pour les risques intermédiaires et mauvais en 1ère ligne des RCC, et intégrée aux guidelines de l'EAU

PEMBROLIZUMAB: 1ère ligne

- **KEYNOTE 427: phase II monobras :**
efficacité et safety du PEMBRO en 1ère ligne
CDJ principal: ORR
suivi médian 12.1 mois: 110 patients
ORR 38.2% (29.1-47.9) avec 3 réponses complètes et 35 partielles
ORR des patients à risque favorable ou intermédiaire/mauvais: 31.7 et 42% respectivement
Durée médiane de réponse non atteinte
Effets indésirables connus

⇒ efficacité prometteuse et toxicité acceptable en 1ère ligne des RCC

données de suivi et biomarqueurs de réponse en attente



Combinaison antiangiogéniques et immunothérapie en 1LM

- iMmotion 151: phase III :

915 patients randomisés entre ATEZO + AVASTIN ou SUTENT en 1ère ligne
 risque favorable 20%, intermédiaire 70%, mauvais 10%
 suivi médian 15 mois:

données d'OS non matures

⇒ PFS améliorées avec ATEZO + BEVA vs SUTENT chez les PDL1+ et en ITT
 Safety habituelle

⇒ option thérapeutique en 1LM de l'ATEZO + BEVA

	Coprimary		Secondary	
	PD-L1+ n = 362		ITT N = 915	
	Sun n = 184	Atezo + Bev n = 178	Sun n = 461	Atezo + Bev n = 454
mPFS, mo	7.7	11.2	8.4	11.2
95% CI	6.8, 9.7	8.9, 15.0	7.5, 9.7	9.6, 13.3
Stratified HR	0.74 0.57, 0.96		0.83 0.70, 0.97	
95% CI	P= 0.0217		P = 0.0219 ^a	
ORR, %	35	43	33	37
95% CI	28, 42	35, 50	29, 38	32, 41
DOR, mo	12.9	NE	14.2	16.6
95% CI	9.8, NE	12.4, NE	11.3, NE	15.4, NE

Combinaison antiangiogéniques et immunothérapie en 1LM

- **JAVELIN 101: phase III :**
886 patients randomisés entre AVELUMAB + AXITINIB ou SUTENT
PFS médiane améliorée par l'association vs sutent qqsoit PDL1 : 13.8 vs 8.4 mois, HR 0.69, $p = 0.0001$
Chez les PDL1+ : 13.8 vs 7.2 mois, HR 0.61, $p < 0.0001$
ORR 25.5 (IC 20.6-30.9) et 55.2 (IC 49.9-61.2) respectivement
données d'OS non matures
- **PEMBRO AXITINIB: phase Ia/Ib :**
OR chez 38 des 52 patients, résultats phase III en attente

Plan

1/ POUMON

- A) CBNPC
- B) CBPC
- C) MÉSOOTHÉLIOME

2/ MÉLANOME

3/ REIN

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant

NIVOLUMAB: 2ème ligne : **approuvé par la FDA**

- **CheckMate 025: phase III:**

821 patients en progression après une ligne d'antiangiogénique, randomisés entre NIVO et EVEROLIMUS

analyse intermédiaire prévue: majoration de l'OS avec le NIVO ⇒ arrêt précoce

suivi médian 13 mois

Majoration de l'OS avec le NIVO comparativement à l'EVEROLIMUS:

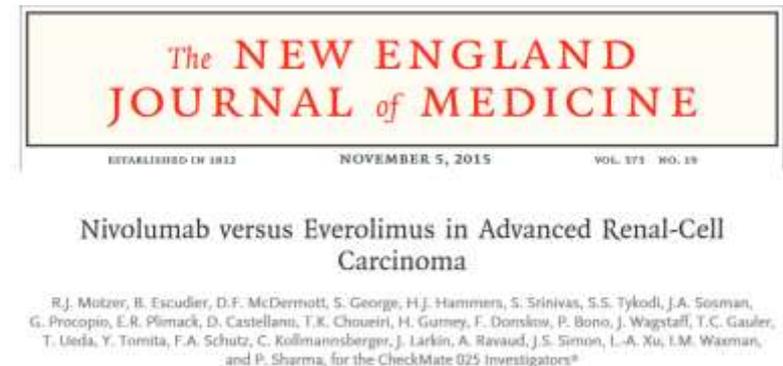
OS médiane: 25 vs 19.6 mois, HR 0.73, IC 0.57-0.93

Quelque soit l'expression de PDL1

Pas de différence de PFS

Moins de toxicité au NIVO

Amélioration de la qualité de vie dans une analyse secondaire avec l'antiPD1



Plan

1/ POUMON

- A) CBNPC
- B) CBPC
- C) MÉSOOTHÉLIOME

2/ MÉLANOME

3/ REIN

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant

ADJUVANT

phases III en cours:

- **CheckMate914**: NIVO+IPI vs placebo en post opératoire d'un RCC avec fort risque de récurrence
- **IMmotion 010**: ATEZO vs placebo pendant 1 an dans les RCC à haut risque métastatique post néphrectomie
- **KEYNOTE 564**: PEMBRO vs placebo toutes les 3 semaines pendant 17 cycles chez les RCC de risque intermédiaire ou mauvais en post opératoire
- **PROSPER**: NIVO périopératoire dans les RCC haut risque
- **RAMPART**: RCC de risque intermédiaire ou mauvais avec traitement adjuvant pendant 1 an par surveillance active, DURVA ou DURVA + TREMELIMUMAB pendant 1 an

Take Home Messages - CCR

ImmunoT	Ligne de traitement	FDA/AMM
nivolumab (OPDIVO®)	2LM 1LM des pronostics mauvais ou intermédiaires avec l'IPILIMUMAB	FDA/AMM en monothérapie FDA

Plan

1/ POUMON

- A) CBNPC
- B) CBPC
- C) MÉSOTHÉLIOME

2/ MÉLANOME

3/ REIN

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant

4/ VESSIE

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant
- D) néoadjuvant

1ère ligne

First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study

Arjun V Balar, Daniel Castellano, Peter H O'Donnell, Petros Grivas, Jacqueline Vuky, Thomas Powles, Elizabeth R Plimack, Noah M Hahn, Ronald de Wit, Lei Pang, Mary J Savage, Rodolfo F Perini, Stephen M Keefe, Dean Bajorin, Joaquim Bellmunt

phase II multicentrique, monobras entre 2015 et 2016
 370 patients non éligibles au cisplatine: pembro 200 mg/3 wks
 CDJ I: réponse objective

suivi médian 9.5 mois
 PDL1 > 10%: 37% de réponse (IC 20-56)

⇒ phase III en cours: KEYNOTE 361

	Total population (N=370)		
	n	%	95% CI
Objective response rate	108	29	25-34
Complete response	27	7	5-10
Partial response	81	22	18-27
Stable disease	67	18	14-22
Progressive disease	155	42	37-47

FDA et AMM

With longer follow-up^a:

- 5% increase in ORR
- 10 additional complete responses
- 9 additional partial responses

Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial

Arjun V Balar, Matthew D Galsky, Jonathan E Rosenberg, Thomas Powles, Daniel P Petrylak, Joaquim Bellmunt, Yohann Loriot, Andrea Necchi, Jean Hoffman-Censits, Jose Luis Perez-Gracia, Nancy A Dawson, Michiel S van der Heijden, Robert Dreicer, Sandy Srinivas, Margitta M Retz, Richard W Joseph, Alexandra Drakaki, Ulka N Vaishampayan, Srikala S Sridhar, David I Quinn, Ignacio Durán, David R Shaffer, Bernhard J Eigel, Petros D Grivas, Evan Y Yu, Shi Li, Edward E Kadel III, Zachary Boyd, Richard Bourgon, Priti S Hegde, Sanjeev Mariathasan, AnnChristine Thüström, Oyewale O Abidoye, Gregg D Fine, Dean F Bajorin, for the IMvigor210 Study Group*

IMvigor 210 entre 2014 et 2015

phase II multicentrique monobras

119 patients inéligibles au cisplatine

atezolizumab 1200 mg/3wk

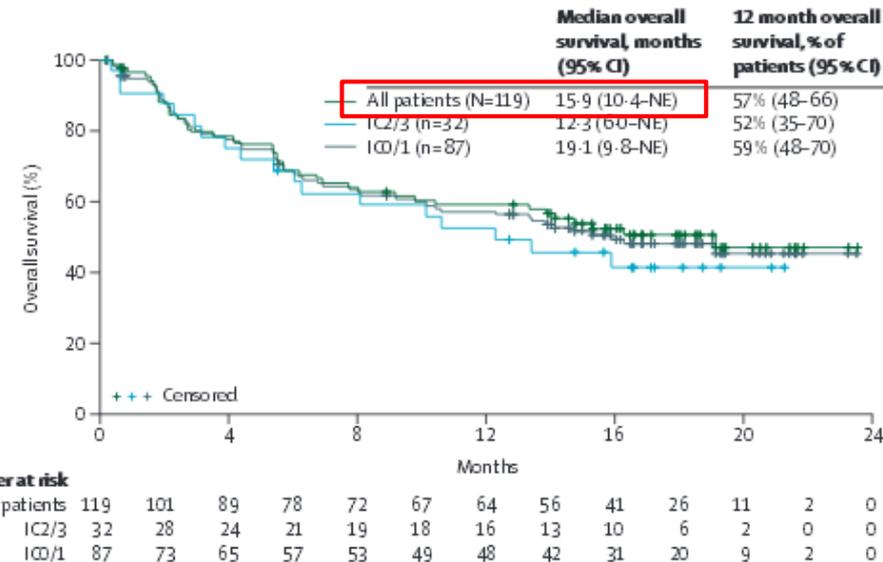
CDJ: réponse objective

- 17.2 mois de médiane de suivi

- réponse objective 23% (IC 16-31) dont 9% de

- PFS médiane 2.7 mois (2.1-4.2)

FDA



Plan

1/ POUMON

- A) CBNPC
- B) CBPC
- C) MESOTHELIOME

2/ MELANOME

3/ REIN

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant

4/ VESSIE

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant
- D) néoadjuvant

NIVOLUMAB en 2LM: FDA et AMM

CheckMate 275: phase II

270 patients

médiane de suivi de 7 mois: ORR 19.6%

réponses √ PDL1

Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial

Padmanee Sharma, Margitta Retz, Arlene Siefker-Radtke, Ari Baron, Andrea Necchi, Jens Bedke, Elizabeth R Plimack, Daniel Vaena, Marc-Oliver Grimm, Sergio Bracarda, José Ángel Arranz, Sumanta Pal, Chikara Ohyama, Abdel Saci, Xiaotao Qu, Alexandre Lambert, Suba Krishnan, Alex Azrilevich, Matthew D Galsky

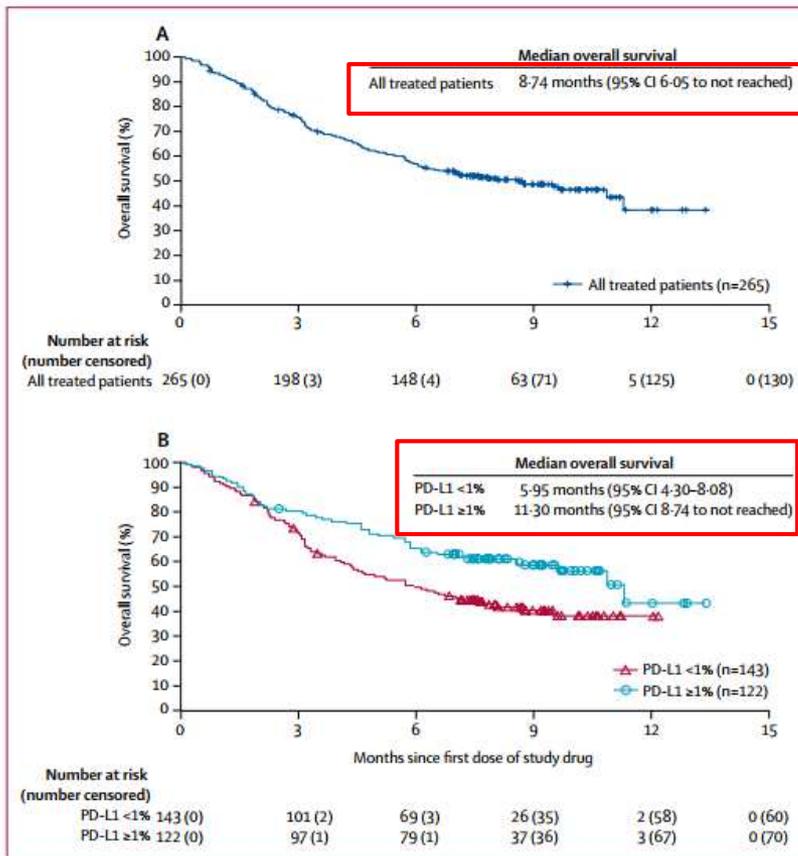


Figure 3: Median overall survival in all treated patients (A), and by PD-L1 expression (B)

Total (n=265)*	
Confirmed objective response†	52 (19.6%; 95% CI 15.0-24.9)
Best overall response‡	
Complete response	6 (2%)
Partial response	46 (17%)
Stable disease	60 (23%)
Progressive disease	104 (39%)
Unable to determine	49 (18%)
Time to response, months§	1.87 (1.81-1.97)
Duration of response, months§	NR (7.43-NR)

Data are n (%) or median (IQR) unless otherwise specified. Responses were determined by a blind independent review committee. NR=not reached. RECIST=Response Evaluation Criteria In Solid Tumors. *Treated patients from Japan enrolled after main enrolment period are not included because they had not met the minimum of 6 months' follow-up. †Complete response plus partial response; 95% CI based on the Clopper and Pearson method. ‡RECIST v1.1; confirmation of response required. §Measured in the 52 people who responded to treatment.

Table 2: Objective response, time to response, and duration of response in all treated patients

PEMBROLIZUMAB en 2LM: FDA et AMM

KEYNOTE 045: phase III

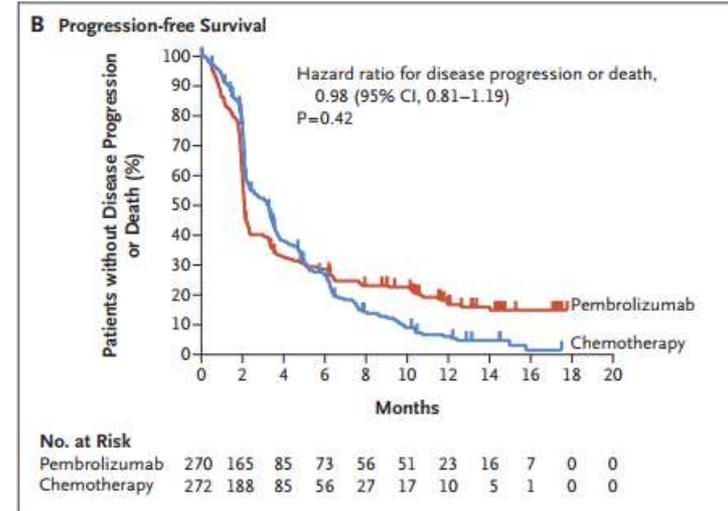
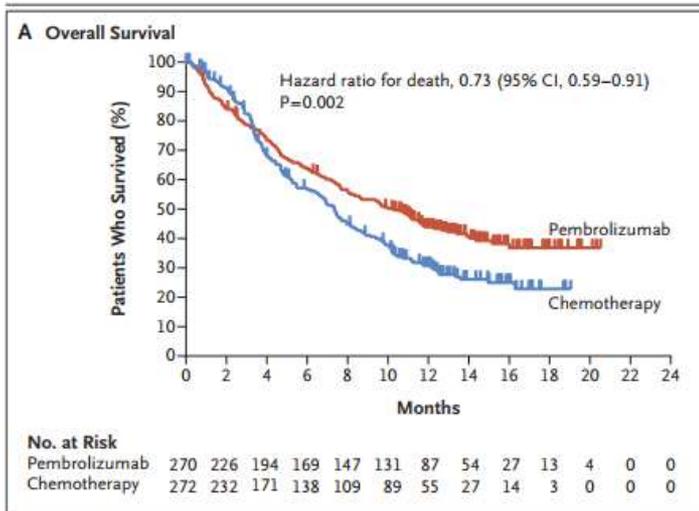
542 patients, \forall PDL1, en progression après une 1ère ligne à base de platine, randomisés entre pembrolizumab (200mg/3wks pendant 2 ans) ou chimio

CDJ principaux: OS, PFS

OS \nearrow avec le pembro vs chimio : médiane 10.3 vs 7.4 mois

Pas de différence de PFS (médiane 2.1 vs 3.3 mois).

Effets indésirables moins importants avec le pembro (15.0 vs 43.9)



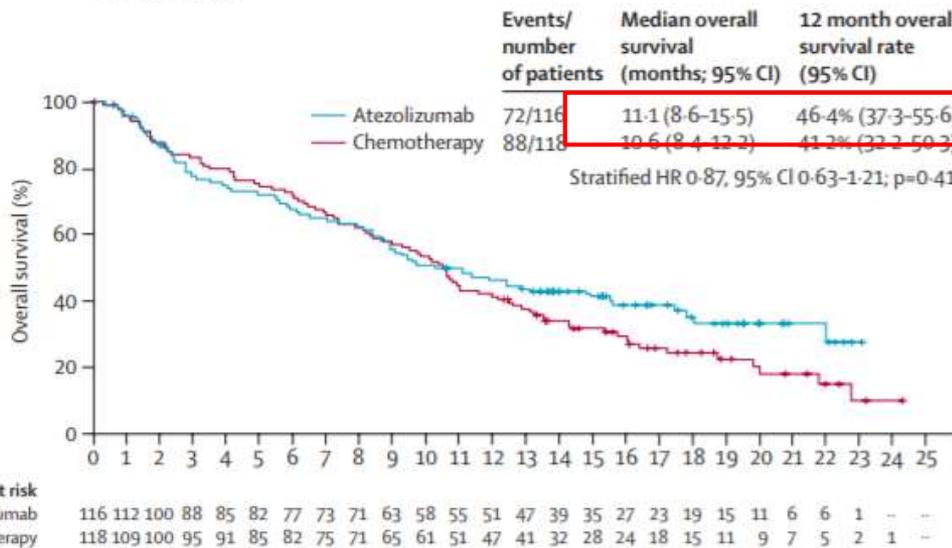
ATEZOLIZUMAB en 2LM: FDA

IMvigor 211: phase III

931 patients randomisés entre ATEZO ou chimio

CDJ principal: OS dans les populations IC 2/3, IC 1/2/3 et ITT

Overall survival



Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial

Thomas Powles, Ignazio Durán, Michael S von der Heijden, Tobiasen Lorenz, Nicholas Vogelzang, Ugo De Giorgi, Stéphane Oudard, Margitta M Rata, Daniel Castellano, Aristotelis Bamias, Aude Fléchon, Gwenaelle Gossin, Sybil Hussain, Toshiaki Takano, Ning Leng, Edward E Raafel III, Romain Bascchano, Priti S Hegde, Sanjeev Meethasan, Na Cox, Xiaohong Shen, Christina L Derlath, Marjorie C Green, Akar Ravvaud

ORR similaire (23 vs 22%) mais durée médiane de réponse plus longue avec l'ATEZO (15.9 vs 8.3 mois)

Effets indésirables de grade 3/4 plus faibles avec l'atezolizumab (20 vs 43%)

2ème ligne

Avelumab: FDA en mai 2017 si progression après platine

10 mg/kg toutes les 2 semaines

161 patients sur méta-analyse de 2 phases I

réponse objective de 17% si suivi > 6 mois

ORR plus importante chez les PDL1+ vs PDL1- (24 vs 14%)

durée médiane de réponse non atteinte

effets indésirables: fatigue (16%), réactions de perfusion (29%), nausées (11.4%)

Durvalumab: FDA en mai 2017 si progression après platine

10 mg/kg toutes les 2 semaines

191 patients en phase I/II

suivi médian 5.8 mois

OS à 1 an 55%, réponse objective chez 34 patients (dont 7 en RC)

2 décès : hépatite et pneumopathie auto immunes

Cancer urothelial : 1 ere ligne metastatique

L'indication de l'immunotherapie anticorps monoclonaux KEYTRUDA ([pembrolizumab](#)) et TECENTRIQ ([atezolizumab](#)) a été restreinte aux patients qui présentent un degré d'expression de PD-L1 (programmed death-ligand 1) élevé, dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine

KEYTRUDA ne doit être utilisé que lorsque les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS supérieur ou égal à 10 (CPS pour score positif combiné : nombre de cellules exprimant le PD-L1 (cellules tumorales, lymphocytes et macrophages) divisé par le nombre total de cellules tumorales multiplié par 100),

TECENTRIQ ne doit être utilisé que si le patient présente une expression de PD-L1 supérieure ou égale à 5 % (c'est-à-dire plus de 5 % de cellules immunitaires marquées positives pour PD-L1).

Cancer urothelial : 2 eme ligne metastatique

Pas de changement dans le traitement de seconde ligne du carcinome urothelial

L'indication de KEYTRUDA et de TECENTRIQ n'est **pas modifiée** dans le traitement des adultes atteints d'un carcinome urothelial localement avancé ou métastatique ayant reçu une **chimiothérapie antérieure** à base de sels de platine.

Plan

1/ POUMON

- A) CBNPC
- B) CBPC
- C) MÉSOOTHÉLIOME

2/ MÉLANOME

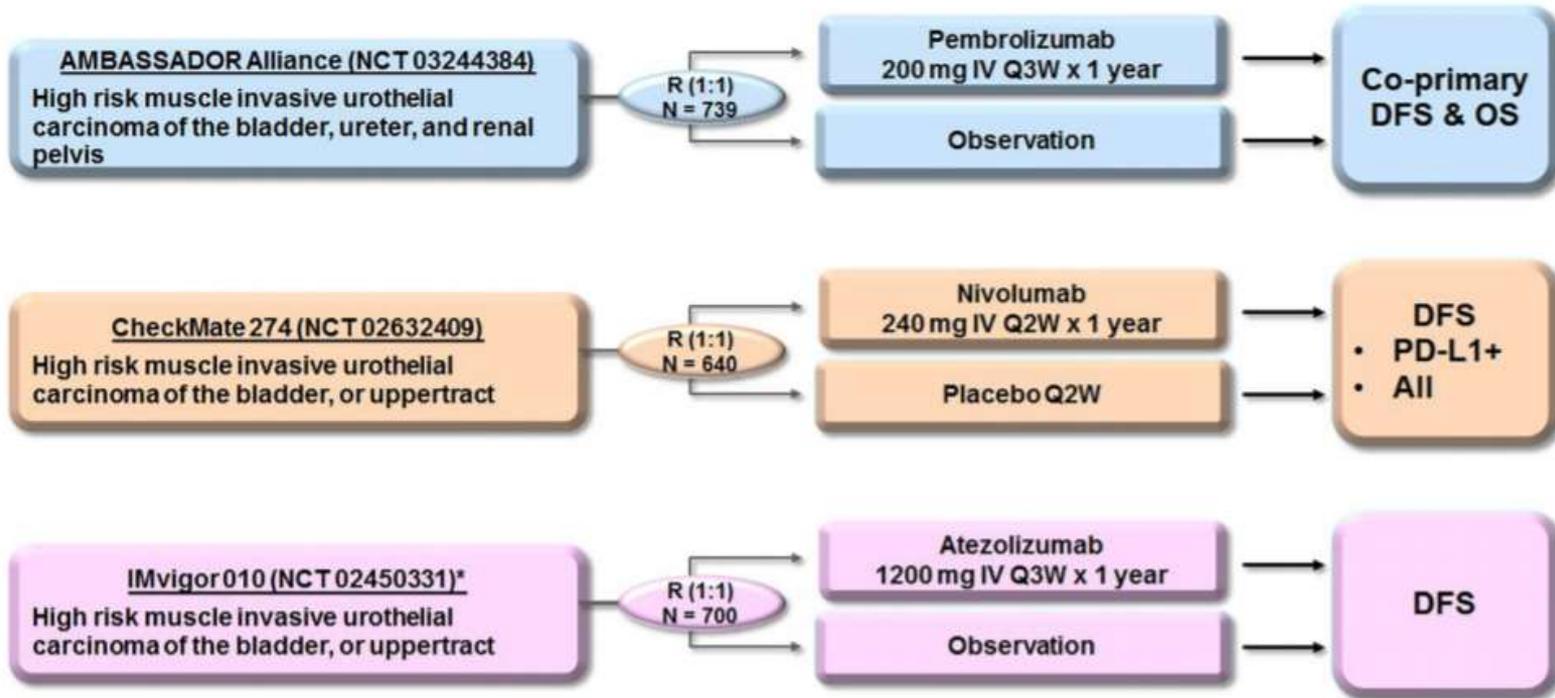
3/ REIN

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant

4/ VESSIE

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant
- D) néoadjuvant

Essais de phase III en cours en situation adjuvant des TVIM



Plan

1/ POUMON

- A) CBNPC
- B) CBPC
- C) MÉSOOTHÉLIOME

2/ MÉLANOME

3/ REIN

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant

4/ VESSIE

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant
- D) néoadjuvant

PEMBROLIZUMAB en néoadjuvant: FDA

PURE 01: phase III

50 patients avec tumeur urothéliale c≤T3bN0

PEMBRO 3 cycles pré opératoires

CDJ I: réponse complète pathologique (pT0)

100% des patients opérés

27 patients (54%) cT3, 21 (42%) cT2, 2 (4%) cT2-3N1

Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study

Andrea Necchi, Andrea Anichini, Daniele Raggi, Alberto Briganti, Simona Massa, Roberta Lucianò, Maurizio Coecchia, Patrizia Giannatempo, Roberta Mortarini, Marco Bianchi, Elena Farè, Francesco Monopoli, Renzo Colombo, Andrea Gallina, Andrea Salonia, Antonella Messina, Siraj M. Ali, Russell Madison, Jeffrey S. Ross, Jon H. Chung, Roberto Salvioni, Luigi Mariani, and Francesco Montorsi

Table 3. Pathologic Response to Pembrolizumab

Response	All Treated Patients (N = 50)	PD-L1 CPS ≥ 10% (n = 35)	PD-L1 CPS < 10% (n = 15)
Primary end point			
Pathologic complete response, No. (%)	21 (42)	19 (54.3)	2 (13.3)
95% CI	28.2 to 56.8		
Secondary end point			
Pathologic downstaging to pT<2, No. (%)	27 (54)	23 (65.7)	4 (26.7)
95% CI*	39.3 to 68.2		

association significative non linéaire entre les TMB et pT0 avec un cut off à 15 mutations/Mb
tolérance correcte

⇒ PEMBRO néoadjuvant envisageable chez les PDL1+ ou avec TMB élevé

Take Home Messages - Vessie

ImmunoT	Ligne de traitement	FDA/AMM
nivolumab (OPDIVO®)	2LM après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine	AMM en monothérapie
pembrolizumab (KEYTRUDA®)	1LM inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine	AMM en monothérapie
	2LM après chimiothérapie antérieure à base de sels de platine – Programme Compassionnel en cours	AMM en monothérapie
atezolizumab (TECENTRIQ®)	2LM 1LM (inéligible au cisplatine)	AMM en monothérapie FDA Avril 2017
durvalumab (IMFINZI®)	2LM post platine	FDA mai 2017
avelumab (BAVENCIO®)	2LM post platine	FDA mai 2017

Plan

1/ POUMON

- A) CBNPC
- B) CBPC
- C) MESOTHELIOME

2/ MELANOME

3/ REIN

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant

4/ VESSIE

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant
- D) néoadjuvant

5/ ORL

6/ DIGESTIF

- A) CCR
- B) cardia/estomac
- C) CHC

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 19, 2010

VOL. 363 NO. 8

Improved Survival with Ipilimumab in Patients
with Metastatic Melanoma

F. Stephen Hodi, M.D., Steven J. O'Day, M.D., David F. McDermott, M.D., Robert W. Weber, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., John B. Haanen, M.D., Rene Gonzalez, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D., Dirk Schadendorf, M.D., Jessica C. Hassel, M.D., Wallace Akerley, M.D., Alfons J.M. van den Eertwegh, M.D., Ph.D., Jose Lutzky, M.D., Paul Lorigan, M.D., Julia M. Vaubel, M.D., Gerald P. Linette, M.D., Ph.D., David Hogg, M.D., Christian H. Ottensmeier, M.D., Ph.D., Celeste Lebbé, M.D., Christian Peschel, M.D., Ian Quirt, M.D., Joseph I. Clark, M.D., Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D., Jeffrey S. Weber, M.D., Ph.D., Jason Tian, Ph.D., Michael J. Yellin, M.D., Geoffrey M. Nichol, M.B., Ch.B., Axel Hoos, M.D., Ph.D., and Walter J. Urban, M.D., Ph.D.

N Engl J Med
Volume 363(8):711-723
August 19, 2010

Phase III randomisée ≥
2LM+

2ème ligne: ipi. vs placebo

Chez les patients atteints de mélanome métastatique,
l'ipilimumab

survie globale attendue est de 10 mois : c'est statistiquement significatif,
10 mois versus 6.4 mois pour le placebo, HR 0.66, $p = 0.003$

réduction de risque de progression d'environ 35% a été observée
dans le bras IPILIMUMAB versus placebo : HR = 0.64, $p < 0.001$

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Luc Thomas, M.D., Ph.D.,
Igor Bondarenko, M.D., Ph.D., Steven O'Day, M.D., Jeffrey Weber M.D., Ph.D.,
Claus Garbe, M.D., Celeste Lebbe, M.D., Ph.D., Jean-François Baurain, M.D., Ph.D.,
Alessandro Testori, M.D., Jean-Jacques Grob, M.D., Neville Davidson, M.D.,
Jon Richards, M.D., Ph.D., Michele Maio, M.D., Ph.D., Axel Hauschild, M.D.,
Wilson H. Miller, Jr., M.D., Ph.D., Pere Gascon, M.D., Ph.D., Michal Lotem, M.D.,
Kaan Harmankaya, M.D., Ramy Ibrahim, M.D., Stephen Francis, M.Sc.,
Tai-Tsang Chen, Ph.D., Rachel Humphrey, M.D., Axel Hoos, M.D., Ph.D.,
and Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D.

N Engl J Med
Volume 364(26):2517-2526
June 30, 2011

Phase III randomisée
1LM+

1ère ligne: ipi. + dacarbazine vs dacarbazine+placebo

Chez des patients atteints de mélanome en 1ère ligne métastatique, l'association ipilimumab et dacarbazine a été comparée à l'association dacarbazine et placebo

survie globale significativement plus longue dans le bras ipilimumab + dacarbazine que dans le bras dacarbazine + placebo: 11.2 vs 9.1 mois

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Patients avec ou
sans mutation
BRAF

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Jacob Schachter, M.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Ana Arance, M.D., Ph.D., Jean Jacques Grob, M.D., Ph.D., Laurent Mortier, M.D., Ph.D., Adil Daud, M.D., Matteo S. Carlino, M.B., B.S., Catriona McNeil, M.D., Ph.D., Michal Lotem, M.D., James Larkin, M.D., Ph.D., Paul Lorigan, M.D., Bart Neyns, M.D., Ph.D., Christian U. Blank, M.D., Ph.D., Omid Hamid, M.D., Christine Mateus, M.D., Ronnie Shapira-Frommer, M.D., Michele Kosh, R.N., B.S.N., Honghong Zhou, Ph.D., Nageatte Ibrahim, M.D., Scot Ebbinghaus, M.D., and Antoni Ribas, M.D., Ph.D., for the KEYNOTE-006 investigators*

N Engl J Med 2015;372:2521-32
DOI: 10.1056/NEJMoa1503093

Keynote 006
Phase III randomisée
1LM+ et 2LM+

1ère/2ème ligne : pembro. vs ipi.

Dans un essai randomisé de phase III, le pembrolizumab a été comparé à l'ipilimumab chez des patients atteints de mélanome avancé :

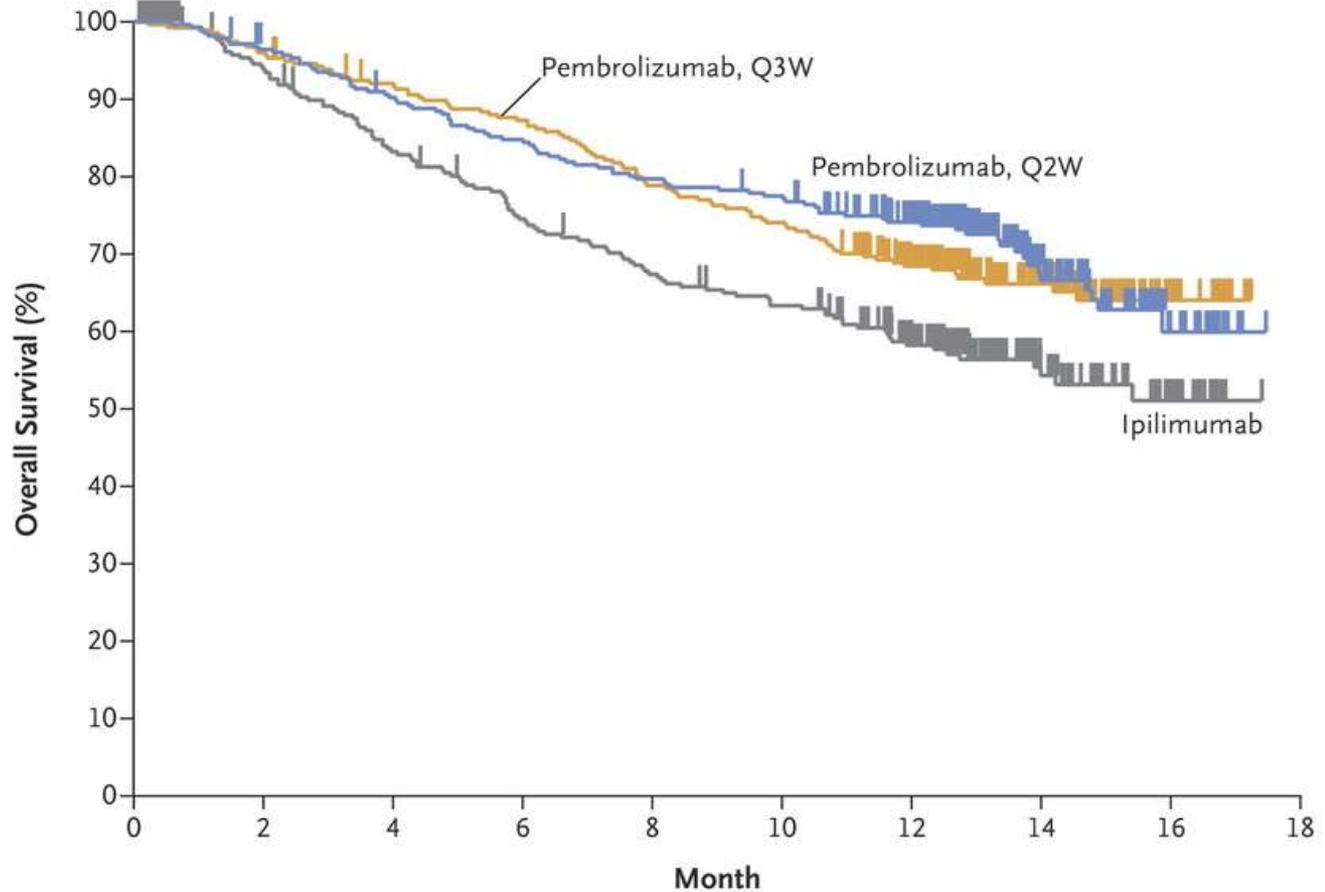
le risque de progression tumorale à 6 mois est significativement diminué avec le pembrolizumab comparativement à l'ipilimumab :

progression tumorale à 6 mois: HR = 0.58, $p < 0.001$

taux de Survie Globale à 1 an: 74.1%, $p = 0.0005$ pour pembro 2wk, 68.4% $p = 0.0036$ pour pembro 3 wk et 58.2% pour ipilimumab

l'efficacité est similaire lorsque le pembrolizumab est administré toutes les 2 ou 3 semaines

B Overall Survival



No. at Risk

Pembrolizumab, Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
Pembrolizumab, Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
Ipilimumab	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Benjamin Brady, M.D.,
Caroline Dutriaux, M.D., Michele Maio, M.D., Laurent Mortier, M.D.,
Jessica C. Hassel, M.D., Piotr Rutkowski, M.D., Ph.D., Catriona McNeil, M.D., Ph.D.,
Ewa Kalinka-Warzocha, M.D., Ph.D., Kerry J. Savage, M.D.,
Micaela M. Hernberg, M.D., Ph.D., Celeste Lebbé, M.D., Ph.D.,
Julie Charles, M.D., Ph.D., Catalin Mihalciuiu, M.D., Vanna Chiarion-Sileni, M.D.,
Cornelia Mauch, M.D., Ph.D., Francesco Cognetti, M.D., Ana Arance, M.D., Ph.D.,
Henrik Schmidt, M.D., D.M.Sc., Dirk Schadendorf, M.D., Helen Gogas, M.D.,
Lotta Lundgren-Eriksson, M.D., Christine Horak, Ph.D., Brian Sharkey, Ph.D.,
Ian M. Waxman, M.D., Victoria Atkinson, M.D., and Paolo A. Ascierto, M.D.

Patients sans
mutation BRAF

N Engl J Med 2015;372:320-30.
DOI: 10.1056/NEJMoa1412082

Checkmate 066
Phase III randomisée 1LM+

1ère ligne : nivo. vs dacarbazine

Nivolumab a montré son efficacité versus dacarbazine dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) en 1LM+

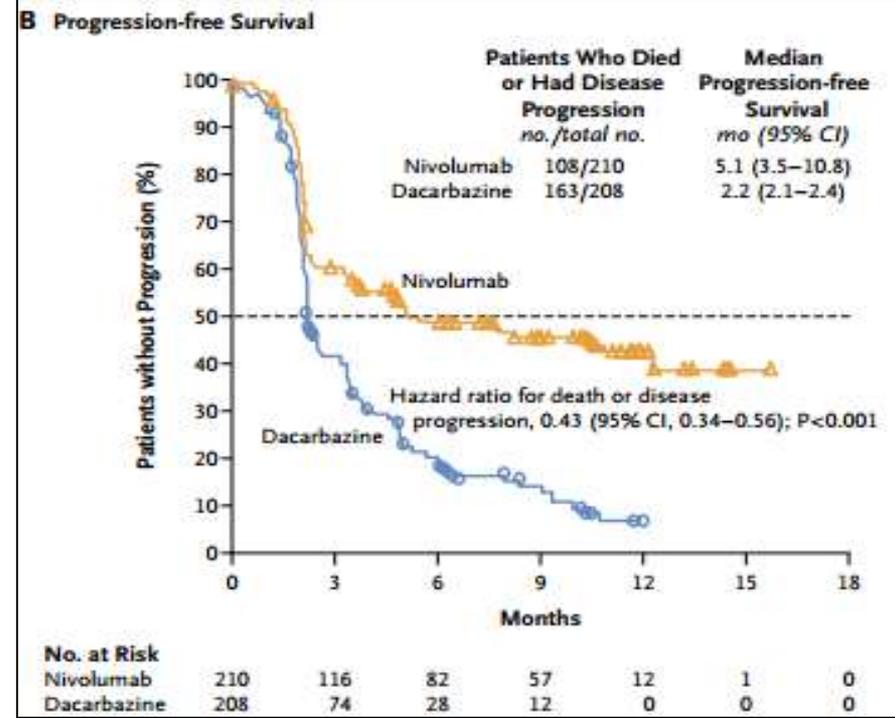
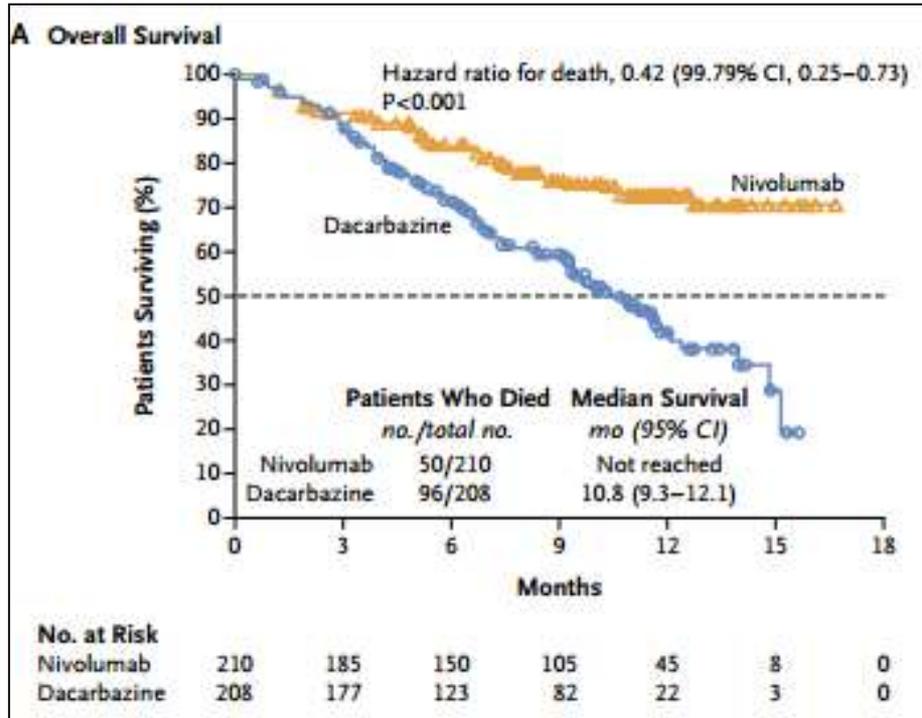
Amélioration de la Survie Sans Progression :
médiane 5.1 mois nivolumab versus 2.2 mois dacarbazine (HR 0.43; $P < 0.001$).

Amélioration de la Survie Globale: à 12 mois 72.9% nivolumab versus 42.1% dacarbazine (HR 0.42; $P < 0.001$)

Augmentation du taux de réponse: 40.0% nivolumab versus 13.9% dacarbazine (odds ratio, 4.06; $P < 0.001$)

Amélioration du profil de tolérance : 11.7% des patients ont présentés des évènements indésirables de grade 3 ou 4 nivolumab versus 17.6% dacarbazine.

Mélanome



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma

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

N Engl J Med
Volume 373(1):23-34
July 2, 2015

Checkmate 067
Phase III randomisée 1LM+

1ère ligne : nivo+ipi vs nivo. vs ipi.

la médiane de survie sans progression est plus longue pour l'association
nivo + ipi versus ipi : 11,5 mois vs 2,9 mois

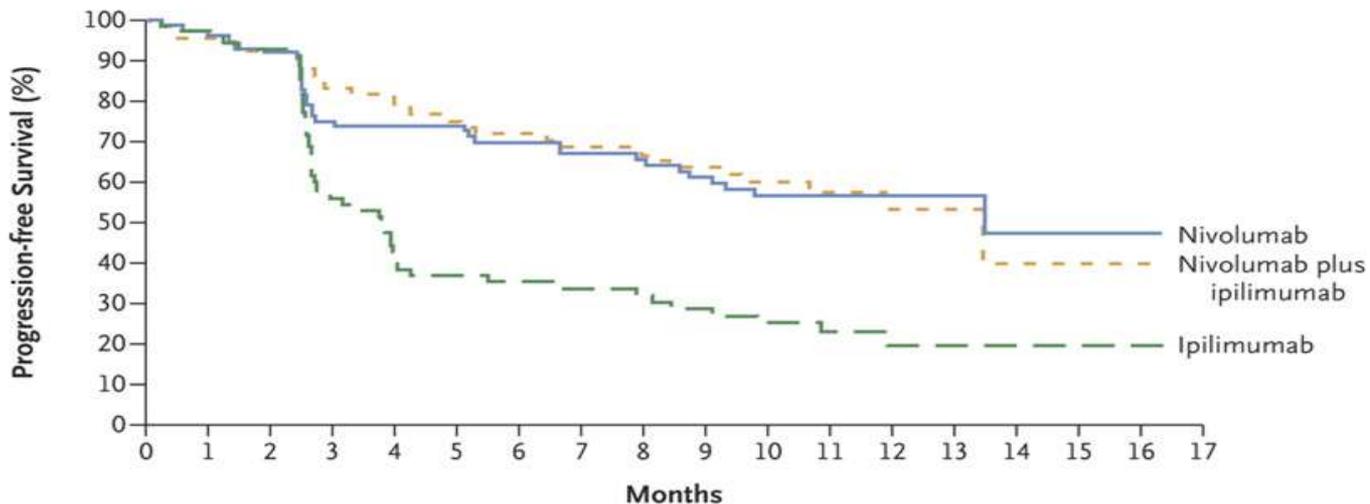
la médiane de survie sans progression est plus longue dans le bras
nivo versus ipi : 6.9 mois vs 2.9 mois

dans le cas des tumeurs PD-L1, la survie sans progression est
significativement plus longue nivo + ipi versus nivo : 11.2 mois vs 5.3 mois

chez les PDL1+, réponse objective : 72.1% nivo + ipi, 57.5% nivo, 21.3% ipi

taux d'effets indésirables de grade 3 ou 4 : nivo + ipi 55% versus 16.3%
dans le bras nivo et 27% pour ipi

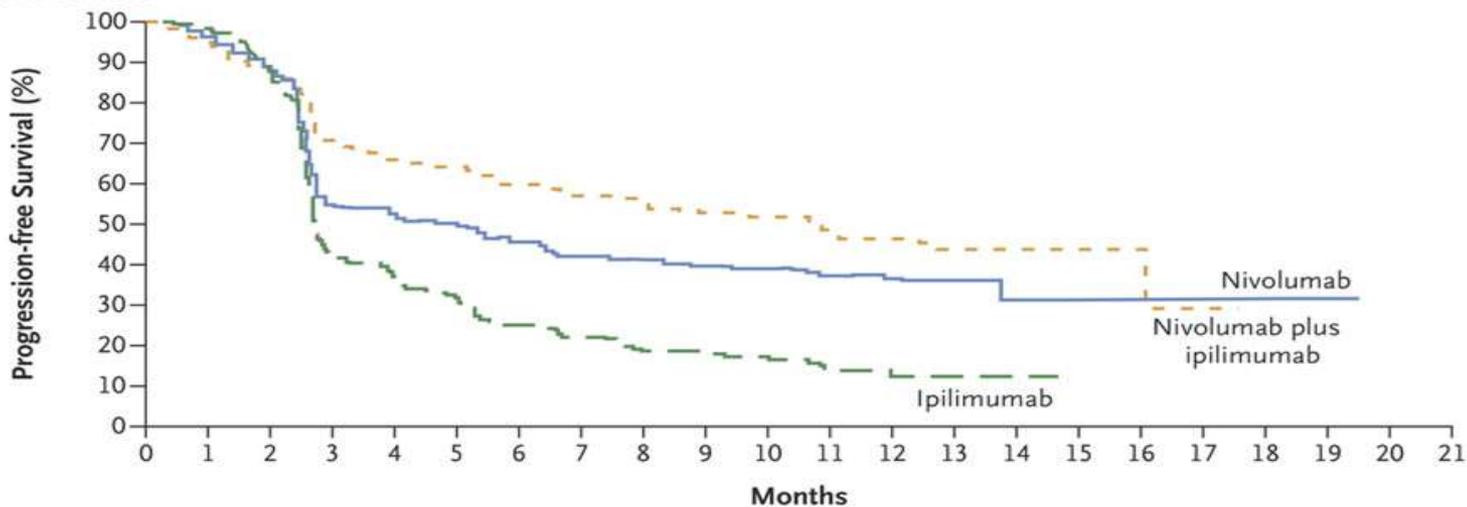
B Patients with PD-L1-Positive Tumors



No. at Risk

Nivolumab	80	76	71	57	56	54	51	49	49	43	38	32	16	13	5	4	2	0
Nivolumab plus ipilimumab	68	63	61	53	52	47	44	42	42	39	34	24	16	12	3	1	1	0
Ipilimumab	75	69	66	40	33	24	22	21	21	17	16	15	9	6	3	2	2	0

C Patients with PD-L1-Negative Tumors



No. at Risk

Nivolumab	208	192	178	108	105	98	88	80	76	74	63	50	31	24	9	5	4	2	1	1	1	0
Nivolumab plus ipilimumab	210	195	181	142	134	123	112	106	105	96	88	79	42	36	13	9	6	2	1	0		
Ipilimumab	202	183	166	82	72	59	44	39	35	31	26	22	12	8	3	1	0					

Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial

Jeffrey S Weber, Sandra P D'Angelo, David Minor, F Stephen Hodi, Ralf Gutzmer, Bart Neyns, Christoph Hoeller, Nikhil I Khushalani, Wilson H Miller Jr, Christopher D Lao, Gerald P Linette, Luc Thomas, Paul Lorigan, Kenneth F Grossmann, Jessica C Hassel, Michele Maio, Mario Sznol, Paolo A Ascierto, Peter Mohr, Bartosz Chmielowski, Alan Bryce, Inge M Svane, Jean-Jacques Grob, Angela M Krackhardt, Christine Horak, Alexandre Lambert, Arvin S Yang, James Larkin

Checkmate 037
Phase III
randomisée ≥ 2LM+

Lancet Oncol 2015; 16: 375–84
Published Online March 18, 2015
[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70076-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70076-8)

2ème ligne : nivo. vs chimio

le taux de réponse objective observé avec le nivolumab est 3 fois supérieur à celui observé avec la chimiothérapie : **OR 31.7% vs 10.6%**

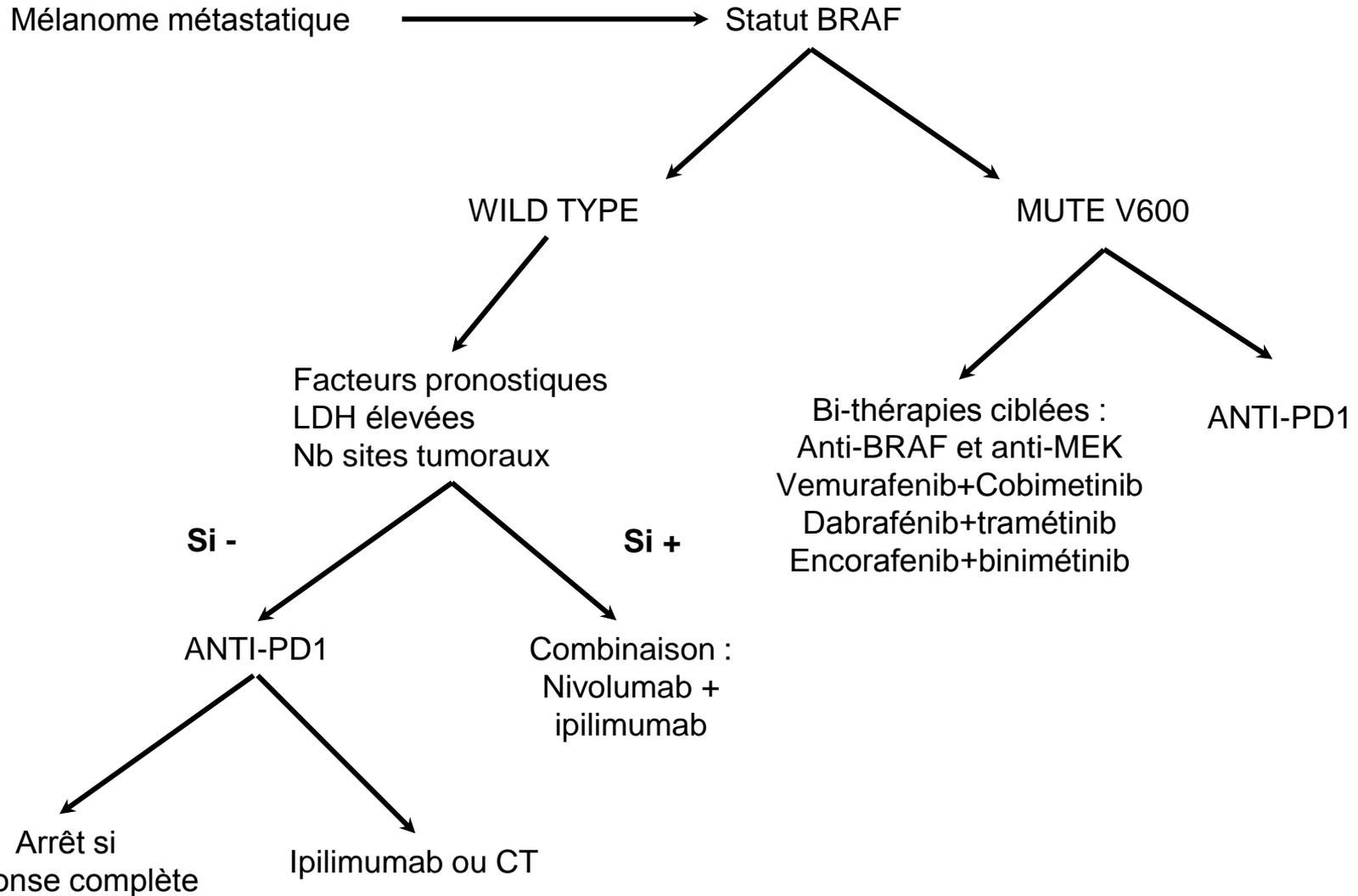
le nivolumab semble avoir une meilleure efficacité chez les patients BRAF WT : Taux de réponse objective de 34% pour les BRAF WT vs 23% pour les BRAF mutés

le nivolumab semble être plus efficace chez les patients avec une proportion de cellules tumorales exprimant PDL1 > 5% :
taux de réponse objective de 43.6% pour les PDL1+ vs 20.3% pour les PDL1 -

Take Home Messages - Mélanome

ImmunoT	Indication	FDA/AMM
ipilimumab (YERVOY®)	est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique).	AMM
nivolumab (OPDIVO®)	indiqué en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). Par rapport au nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) a été établie pour l'association du nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1	AMM
pembrolizumab (KEYTRUDA®)	indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).	AMM

En pratique



Carcinome à Cellules de Merkel

ATU de l'Avelumab depuis mars 2017

Avélumab est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique, dont la maladie a progressé après avoir reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure.

(Résultats publiés de l'étude JAVELIN Merkel 200 phase Ib)

Pembrolizumab

seulement dans le cadre des essais cliniques

(résultats publiés de l'étude de Phase II (NCT02267603), taux de réponse = 56%)

Plan

1/ POUMON

- A) CBNPC
- B) CBPC
- C) MESOTHELIOME

2/ MELANOME

3/ REIN

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant

4/ VESSIE

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant
- D) néoadjuvant

5/ ORL

6/ DIGESTIF

- A) CCR
- B) cardia/estomac
- C) CHC

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck

R.L. Ferris, G. Blumenschein, Jr., J. Fayette, J. Guigay, A.D. Colevas, L. Licitra, K. Harrington, S. Kasper, E.E. Vokes, C. Even, F. Worden, N.F. Saba, L.C. Iglesias Docampo, R. Haddad, T. Rordorf, N. Kiyota, M. Tahara, M. Monga, M. Lynch, W.J. Geese, J. Kopit, J.W. Shaw, and M.L. Gillison

N Engl J Med 2016;375:1856-67
DOI: 10.1056/NEJMoa1602252

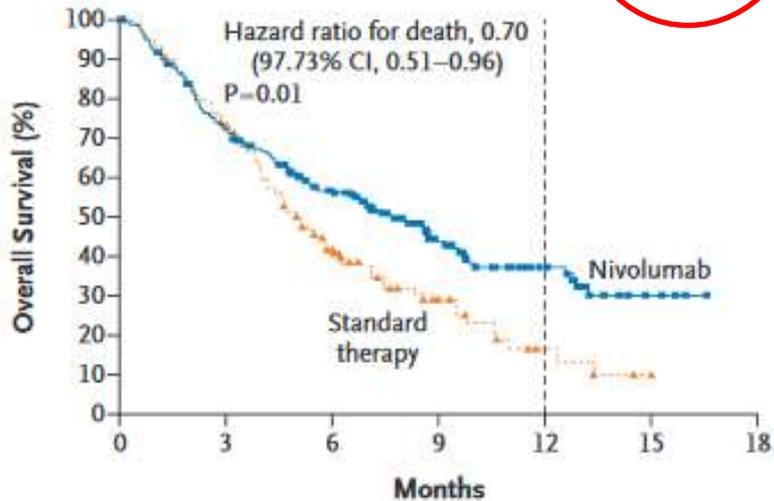
Checkmate 141
Phase III randomisée
2LM+

Nivolumab versus chemotherapy head and neck

361 patients recurrent squamous-cells carcinoma of head and neck ECOG 0, 1
progression within 6 months after platinum-based chemotherapy to receive
NIVOLUMAB versus metotrexate, docetaxel 30-40 mg/m² or cetuximab

A Overall Survival

	No. of Patients	No. of Deaths	1-Yr Overall Survival Rate % (95% CI)	Median Overall Survival mo (95% CI)
Nivolumab	240	133	36.0 (28.5–43.4)	7.5 (5.5–9.1)
Standard Therapy	121	85	16.6 (8.6–26.8)	5.1 (4.0–6.0)

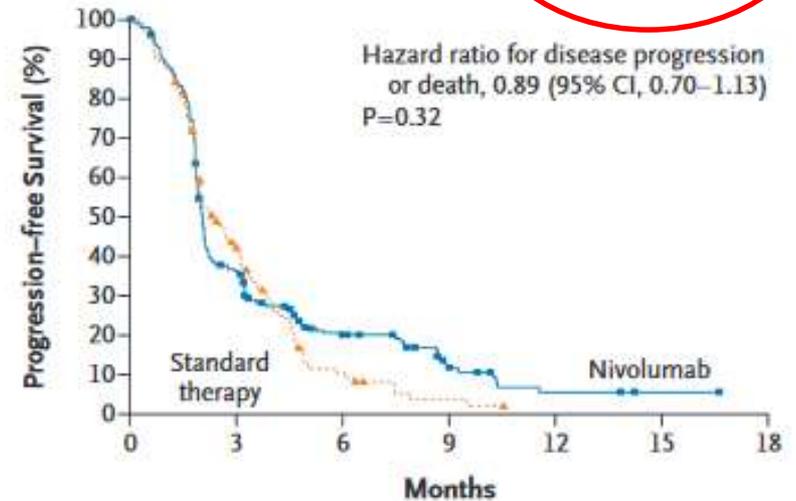


No. at Risk

Nivolumab	240	167	109	52	24	7	0
Standard therapy	121	87	42	17	5	1	0

B Progression-free Survival

	No. of Patients	No. of Events	Median Progression-free Survival (95% CI) mo
Nivolumab	240	190	2.0 (1.9–2.1)
Standard Therapy	121	103	2.3 (1.9–3.1)



No. at Risk

Nivolumab	240	79	32	12	4	1	0
Standard therapy	121	43	9	2	0	0	0

Take Home Messages - ORL

ImmunoT	Indication	FDA/AMM
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	treatment of patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy.	FDA 2016 pas AMM
Nivolumab (OPDIVO®)	« extension d'indication pour : Opdivo, en monothérapie chez l'adulte dans le traitement du cancer de la tête et du cou épidermoïde en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine»	FDA 2016 AMM France mars 2017

Plan

1/ POUMON

- A) CBNPC
- B) CBPC
- C) MÉSOOTHÉLIOME

2/ MÉLANOME

3/ REIN

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant

4/ VESSIE

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant
- D) néoadjuvant

5/ ORL

6/ DIGESTIF

- A) CCR
- B) cardia/estomac
- C) CHC



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

Perspective
OCTOBER 12, 2017

First FDA Approval Agnostic of Cancer Site — When a Biomarker Defines the Indication

Steven Lemery, M.D., M.H.S., Patricia Keegan, M.D., and Richard Pazdur, M.D.

Pembrolizumab Response Rate by Tumor Type.*

Tumor Type	No. of Tumors	Patients with a Response	Range of Response Duration
		<i>no. (%)</i>	<i>mo</i>
Colorectal cancer	90	32 (36)	1.6+ to 22.7+
Endometrial cancer	14	5 (36)	4.2+ to 17.3+
Biliary cancer	11	3 (27)	11.6+ to 19.6+
Gastric or gastroesophageal junction	9	5 (56)	5.8+ to 22.1+
Pancreatic cancer	6	5 (83)	2.6+ to 9.2+
Small-intestine cancer	8	3 (38)	1.9+ to 9.1+
Breast cancer	2	2 (100)	7.6 to 15.9
Prostate cancer	2	1 (50)	9.8+
Other cancers	7	3 (43)	7.5+ to 18.2+

* Response was as defined by RECIST. "Other cancers" includes one patient each with the following tumor types: bladder, esophageal, sarcoma, thyroid, retroperitoneal, small-cell lung cancer, and renal cell cancer (includes two patients who could not be evaluated and were considered not to have had a response). A + sign indicates that the response was ongoing at the time of data cutoff.

Résultats des essais dans les tumeurs digestives

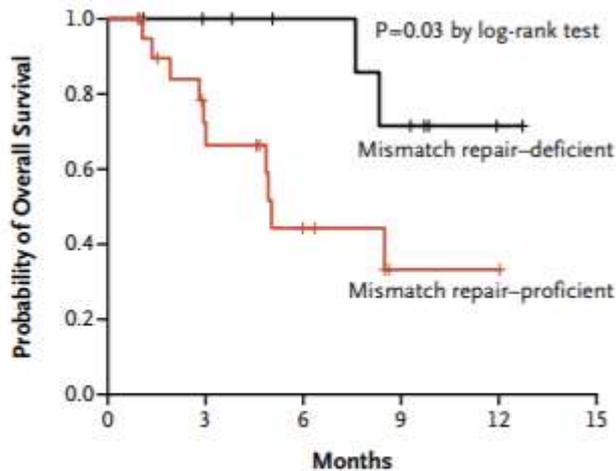
Etude	Primitif	Situation	Médicament	n	Réponse objective	Survie sans progression	Survie globale
Le DT et al, NEJM 2015	Colorectal	Echec chimiothérapie	Pembrolizumab	MSI=11 MSS=21	40% 0%	Non atteinte 2,2 mois	Non atteinte 5 mois
Overman MJ. et al, Lancet Oncol 2017	Colorectal	Echec chimiothérapie Tumeur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

Résultats des essais dans les tumeurs digestives

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

Phase II: PEMBROLIZUMAB monothérapie dans les CCR (11) ou non CCR (9) métastatiques MSI et qq tumeurs MSS (21) après échappement à la chimiothérapie

I Overall Survival in Cohorts with Colorectal Cancer



No. at Risk	0	3	6	9	12	15
Mismatch repair-deficient	11	9	7	5	1	0
Mismatch repair-proficient	21	12	5	1	1	0

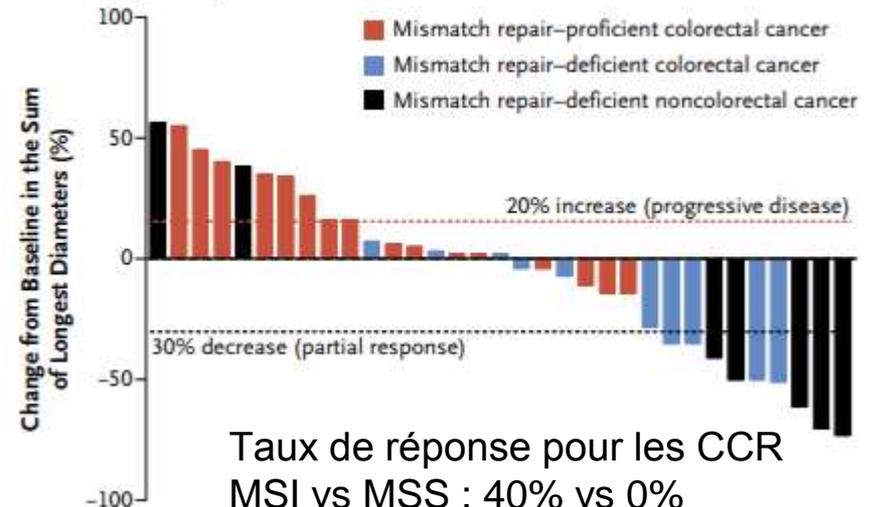
HR pour la survie globale MSI vs MSS : 0,18 ; P = 0,05

ORIGINAL ARTICLE

PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency

D.T. Le, J.N. Uram, H. Wang, B.R. Bartlett, H. Kemberling, A.D. Eyring, A.D. Skora, B.S. Luber, N.S. Azad, D. Laheru, B. Biedrzycki, R.C. Donehower, A. Zaheer, G.A. Fisher, T.S. Crocenzi, J.J. Lee, S.M. Duffy, R.M. Goldberg, A. de la Chapelle, M. Koshiji, F. Bhaijee, T. Huebner, R.H. Hruban, L.D. Wood, N. Cuka, D.M. Pardoll, N. Papadopoulos, K.W. Kinzler, S. Zhou, T.C. Cornish, J.M. Taube, R.A. Anders, J.R. Eshleman, B. Vogelstein, and L.A. Diaz, Jr.

B Radiographic Response



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

Plan

1/ POUMON

2/ MÉLANOME

3/ REIN

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant

4/ VESSIE

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant
- D) néoadjuvant

5/ ORL

6/ DIGESTIF

- A) CCR
 - a) MSI
 - b) MSS
- B) cardia/estomac
- C) CHC

Résultats des essais dans les tumeurs digestives

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

CCR MSI

CheckMate 142: phase II

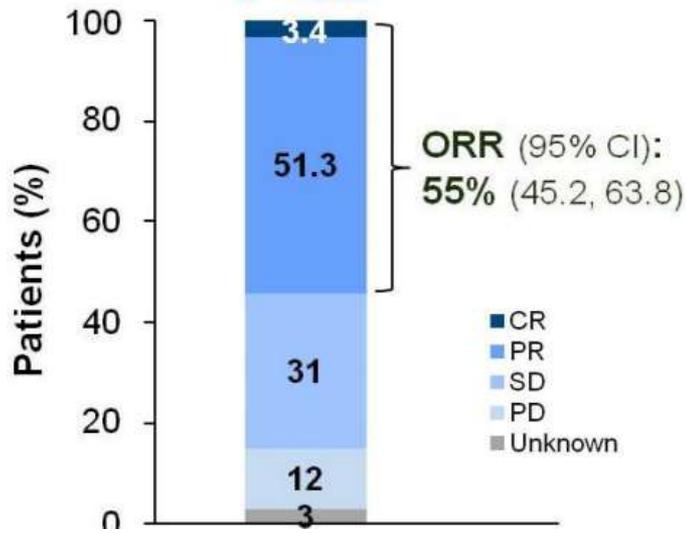
119 patients, CDJ I: ORR



suivi médian 13.4 mois

Nivolumab + ipilimumab

N = 119^a



Taux de contrôle de la maladie : 80%

Survie sans progression à 12 mois : 71%

Survie globale à 12 mois : 85%

**FDA pour NIVO + IPI en 2LM des
CCR MSI ou dMMR**

ESSAIS EN COURS

CCR MSI en 2LM

PRODIGE 54: phase III académique française

randomisation entre chimio conventionnelle (FOLFOX, FOLFIRI, CETUX, BEVA, PANI) et AVELUMAB

116 patients prévus

Objectif principal : + 5 mois de PFS

CCR MSI en 1LM

KEYNOTE 177: phase III

randomisation entre chimio et PEMBRO pour les CCR métastatiques MSI high ou dMMR

CDJ I: PFS selon RECIST

270 patients prévus

Plan

1/ POUMON

2/ MÉLANOME

3/ REIN

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant

4/ VESSIE

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant
- D) néoadjuvant

5/ ORL

6/ DIGESTIF

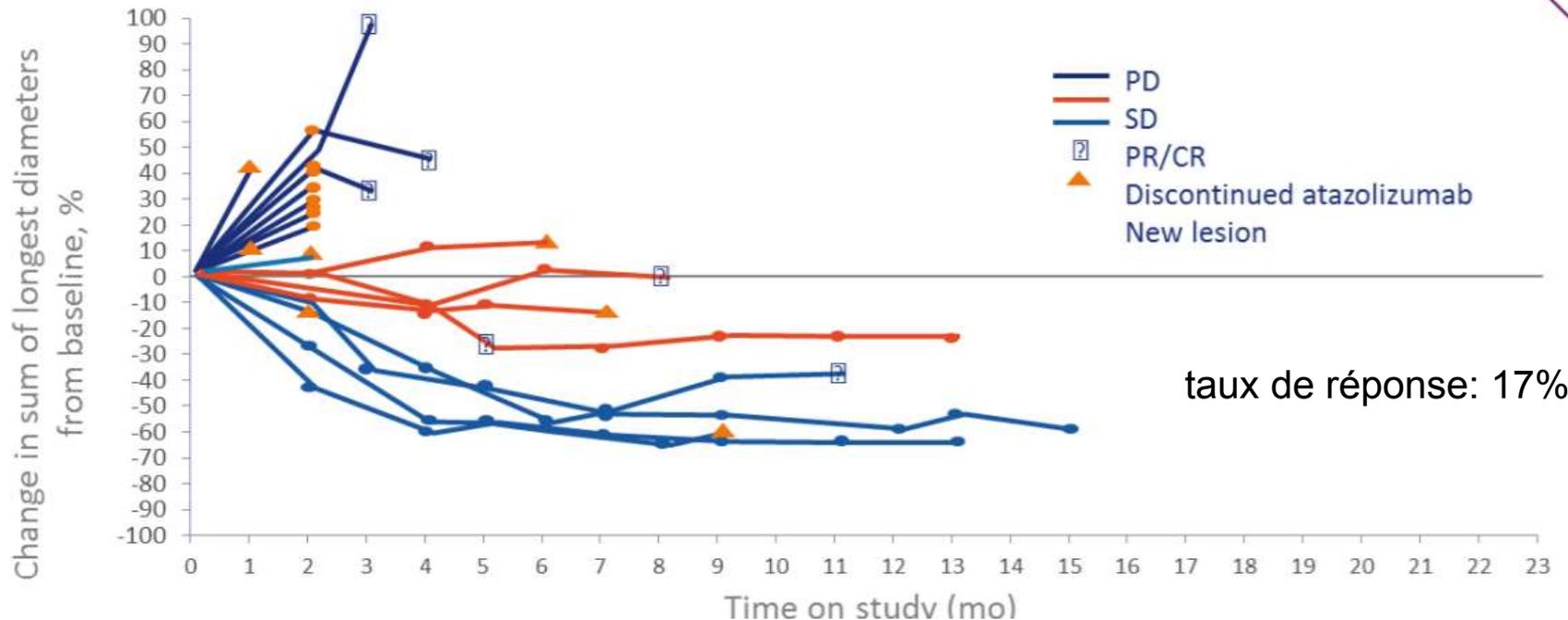
- A) CCR
 - a) MSI
 - b) MSS
- B) cardia/estomac
- C) CHC

CCR MSS

Rendre l'immunothérapie efficace pour les tumeur MSS ?

- Restaurer la réponse immunitaire par un inhibiteur MEK
=> surexpression de CMH Classe I, activation des lymphocytes T intra tumoraux

=> phase Ib: Atezolizumab (Ac anti-PD-L1) + cobimetinib chez 23 patients MSS et KRAS mutés



Plan

1/ POUMON

2/ MÉLANOME

3/ REIN

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant

4/ VESSIE

- A) 1LM
- B) 2LM
- C) adjuvant
- D) néoadjuvant

5/ ORL

6/ DIGESTIF

- A) CCR
 - a) MSI
 - b) MSS
- B) cardia/estomac
- C) CHC

ADK cardia et estomac

ATTRACTION 02: phase III

493 patients \geq 2LM: NIVOLUMAB vs placebo

OS améliorée avec NIVO: 5.3 vs 4.1 mois, HR 0.62 (IC 0.50-0.76), $p < 0.0001$

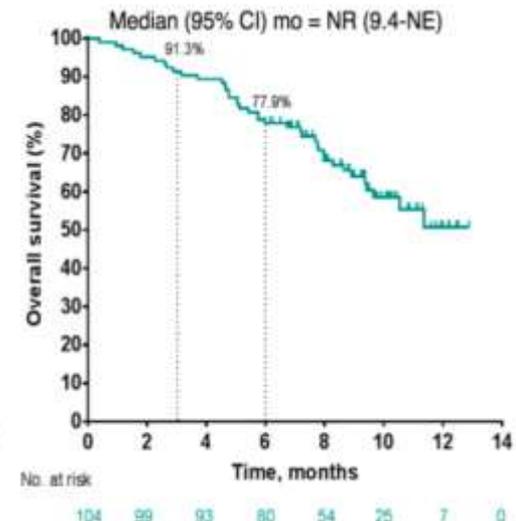
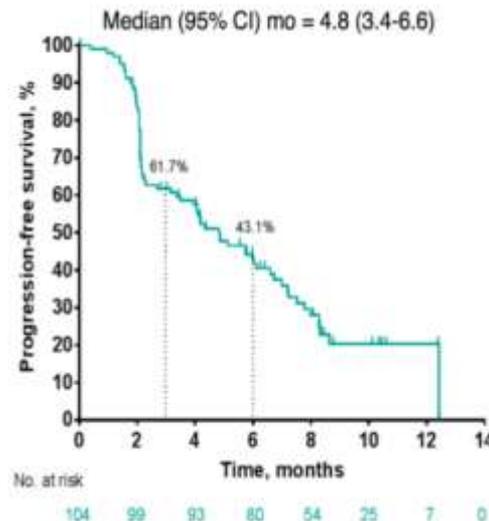
\Rightarrow immunothérapie efficace mais nécessité de biomarqueurs

\Rightarrow l'expression de PDL1 n'apparaît pas comme bon facteur discriminant

CHC: PEMBROLIZUMAB approuvé par la FDA en 2LM

KEYNOTE 224: phase II: 104 patients prétraités par SORAFENIB

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



Carcinome hépatocellulaire non résecable

Combinaison bevacizumab (anti-neoangiogénèse) Prolongation survie globale versus sorafénib

On behalf of colleagues, Prof. Ann Lii-Cheng of the National Taiwan University Cancer Center and National Taiwan University Hospital in Taipei, Taiwan presented findings from the primary analysis of data from the phase III IMbrave150 trial (NCT03434379) of atezolizumab plus bevacizumab versus sorafénib in patients with unresectable HCC.

IMbrave150 enrolled patients who had not received prior systemic therapy for HCC. Following 2:1 randomisation, 336 patients were treated with atezolizumab at 1200 mg i.v. plus bevacizumab at 15 mg/kg i.v. every 3 weeks and 165 patients received sorafénib at 400 mg twice daily. Both treatments were administered until unacceptable toxicity or loss of clinical benefit per investigator. The patients' baseline demographics were well balanced between treatment arms.

The co-primary endpoints were OS and PFS by independent review facility (IRF)-assessed RECIST v1.1 and key secondary endpoints included IRF-assessed objective response rate (ORR) per RECIST v1.1 and IRF-ORR per HCC modified (m) RECIST v1.1.

The study primary endpoints were met

With median follow-up of 8.6 months, median OS with the atezolizumab combination was not estimable (NE) compared to 13.2 months (95% confidence interval [CI], 10.4, NE) with sorafénib (hazard ratio [HR] 0.58; 95% CI, 0.42-0.79; $p = 0.0006$). Median PFS with the combination was 6.8 months (95% CI, 5.7-8.3) versus 4.5 (95% CI, 4.0-5.6) with sorafénib (HR 0.59 (95% CI, 0.47-0.76; $p < 0.0001$).

The response was doubled with atezolizumab plus bevacizumab over sorafénib

The ORR with the respective treatments was 27% versus 12% ($p < 0.0001$) per IRF RECIST v1.1. According to IRF HCC mRECIST criteria, the response was nearly 3-fold higher with atezolizumab plus bevacizumab compared to sorafénib; the ORR was 33% versus 13% ($p < 0.0001$), respectively.

According to the investigators, the results were generally consistent across the clinical subgroups evaluated. They also reported that atezolizumab/bevacizumab delayed deterioration of quality of life compared to sorafénib.

The median duration of treatment was 7.4 months with the combination and 2.8 months for sorafénib.

With combined atezolizumab plus bevacizumab, 57% of patients reported Grade 3-4 adverse events (AEs) and 55% of patients receiving sorafénib had a Grade 3-4 AE. The frequency of Grade 5 AEs was also similar at 5% and 6%, respectively.

Conclusions

The combination of atezolizumab plus bevacizumab demonstrated statistically significant and clinically meaningful improvement in both OS and PFS in patients with unresectable HCC who did not receive prior systemic therapy. The safety of the combination was consistent with the known safety profile of each agent and no new safety signals were identified.

Take Home Messages - Digestif

ImmunoT	Ligne de traitement	FDA/AMM
<p>nivolumab (OPDIVO®)</p>	<p>2LM des CCR MSI-H ou dMMR</p> <p>2LM avec l'IPILIMUMAB après 1ère ligne de FOLFIRINOX des CCR MSI-H ou dMMR</p> <p>2LM après SORAFENIB des CHC</p>	<p>FDA en monothérapie</p> <p>FDA</p> <p>FDA</p>
<p>pembrolizumab (KEYTRUDA®)</p>	<p>2LM après SORAFENIB des CHC</p> <p>2LM chez les MSI-H ou dMMR quelque soit la localisation tumorale solide</p> <p>2LM des ADK gastriques ou jonction oesogastrique PDL1 ≥1% après 5FU et platine</p>	<p>FDA</p> <p>FDA</p> <p>FDA</p>

Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial.

- ✓ 42 (43%) of 97 patients had previously received any radiotherapy with 12 SBRT for the treatment of NSCLC before the first cycle of pembrolizumab
- ✓ 59 (60%) of 97 patients received intra-cranial radiotherapy
- ✓ 24 (25%) of 97 patients received thoracic radiotherapy
- ✓ Previous definitive radiotherapy only 11 (26%)
- ✓ Previous palliative radiotherapy only 27 (64%)

Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial.

Patients treated with
pembrolizumab + previous any RT versus pembrolizumab alone:

- ✓ Median PFS, [HR] 0·56 [95% CI 0·34-0·91], $p=0\cdot019$: 4·4 months vs 2·1 months
- ✓ Median overall survival HR 0·58 [95% CI 0·36–0·94] $p=0\cdot026$, 10·7 months vs 5·3 months

Patients treated with
pembrolizumab + previous extracranial RT versus pembrolizumab alone

- ✓ Median overall survival 0·59 [95% CI 0·36–0·96], $p=0\cdot034$; 11·6 months vs 5·3 months

Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial.

Patients treated with
pembrolizumab + previous any RT versus pembrolizumab alone
frequency of grade 3 or worse treatment-related pulmonary toxicities was
similar (one patient in each group)

Safety and Clinical Activity of Pembrolizumab and Multisite Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors

Patients progressing on standard treatment received SBRT to two to four metastases

SBRT dosing varied by site and ranged from 30 to 50 Gy in 3 to 5 fractions

Pembrolizumab was initiated within 7 days after completion of SBRT : 200 mg intravenously every 3 weeks. Treatment continued until clinical or radiographic disease progression

Pre- and post-SBRT biopsy specimens were analyzed to quantify interferon-g–induced gene expression

Safety and Clinical Activity of Pembrolizumab and Multisite Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors

Results : A total of 79 patients, most (94.5%) of patients received SBRT to two metastases

Table 1. Patient Characteristics

Characteristic	No.*	%*
Sex		
Female	44	60.3
Male	29	39.7
Age, mean, range (years)	62.0	19-89
ECOG performance status		
0	35	47.9
1	38	52.1
No. of distinct anatomic sites treated with SBRT in patient		
1	26	35.6
2	46	63.0
3	1	1.4
Smoking status		
Current	3	4.1
Former	32	43.8
Never	38	52.1
No. of prior therapies, median, IQR	5	3-8
Primary cancer		
Ovarian/fallopian tube cancer	9	12.3
Non-small-cell lung cancer	7	9.6
Breast cancer	6	8.2
Cholangiocarcinoma	6	8.2
Endometrial cancer	6	8.2
Colorectal cancer	5	6.8
Head and neck cancer	4	5.5
Other†	30	41.2
Baseline albumin, mean, range (g/dL)	3.9	1.8-4.5

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IQR, interquartile range; SBRT, stereotactic body radiotherapy.

*Unless otherwise indicated.

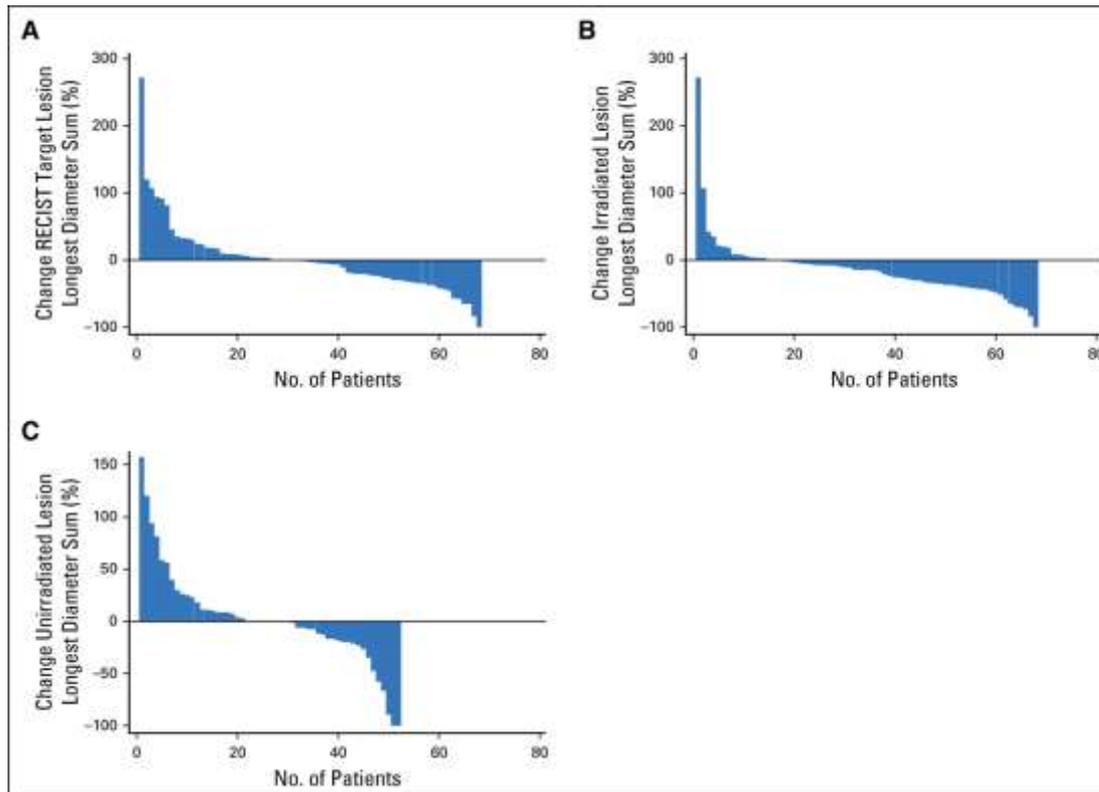
†Tumors with < 5% accrual (Appendix Table A1 is a complete list of primary cancers).

Safety and Clinical Activity of Pembrolizumab and Multisite Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors

Results :

Median follow-up for toxicity : 5.5 months

the overall Objective Response : 13.2% : The best RECIST responses were one complete response, eight partial responses, 21 patients with stable disease, and 38 with progressive disease



Luke et al, JCO 13/02/2018

Fig 2. Best overall response waterfall plots. (A) Maximum percent change in the aggregate diameter of Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) target metastases. (B) Maximum percent change in aggregate diameter of irradiated metastases. (C) Maximum percent change in aggregate diameter of unirradiated RECIST target metastases.

Safety and Clinical Activity of Pembrolizumab and Multisite Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors

Results :

Median OS : 9.6 months (95% CI, 6.5 months to undetermined)

median PFS : 3.1 months (95% CI, 2.9 to 3.4 months)

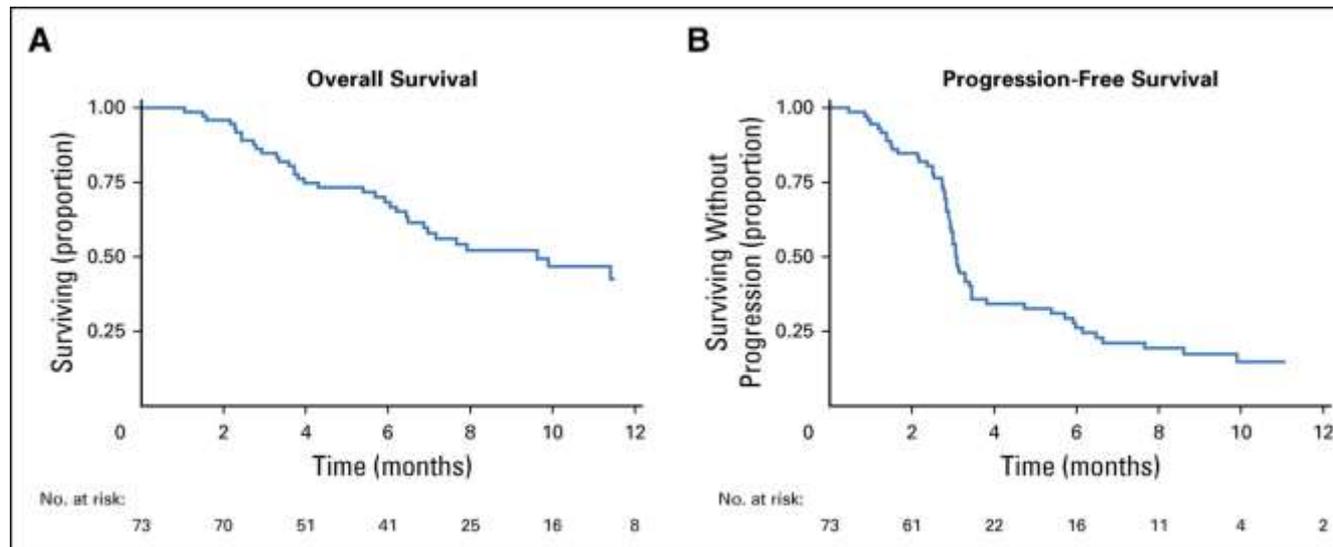


Fig 3. Kaplan-Meier curves of (A) overall and (B) progression-free survival.

Safety and Clinical Activity of Pembrolizumab and Multisite Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors

Six patients experienced dose limiting toxicities with no radiation dose reductions.

Table 2. Treatment-Related, Severe, Dose-Limiting Toxicity by Anatomic Cohort

Parameter	Anatomic Cohort							Total
	Lung-Peripheral	Lung-Central	Mediastinum/ Thoracic	Liver	Spinal	Osseous	Abdominal/ Pelvic	
Dose-limiting toxicity events, No./total No.	1/12	2/11	1/11	0/10	1/11	0/8	1/10	6/73
Toxicity for cohort patients evaluable at 3 months, No./total No. (%)	1/12 (8.3)*	2/10 (20.0)*	1/10 (10.0)†	0/8 (0)	1/8 (12.5)‡	0/5 (0)	1/9 (11.1)‡	6/62 (9.7)§

*Grade 3 pneumonitis (n = 3; one patient had two lung-central metastases irradiated, one patient had two lung-peripheral metastases irradiated, one patient had one lung-central metastasis and one bone metastasis irradiated).

†Grade 3 hepatic toxicity (n = 1; one mediastinum/thoracic metastasis and one lung-peripheral metastasis irradiated).

‡Grade 3 colitis (n = 2; one patient with two abdominal/pelvic metastases irradiated, and one patient with one spinal metastasis and one osseous metastasis irradiated).

§n = 62; 11 were unevaluable for toxicity evaluation at 3 months).

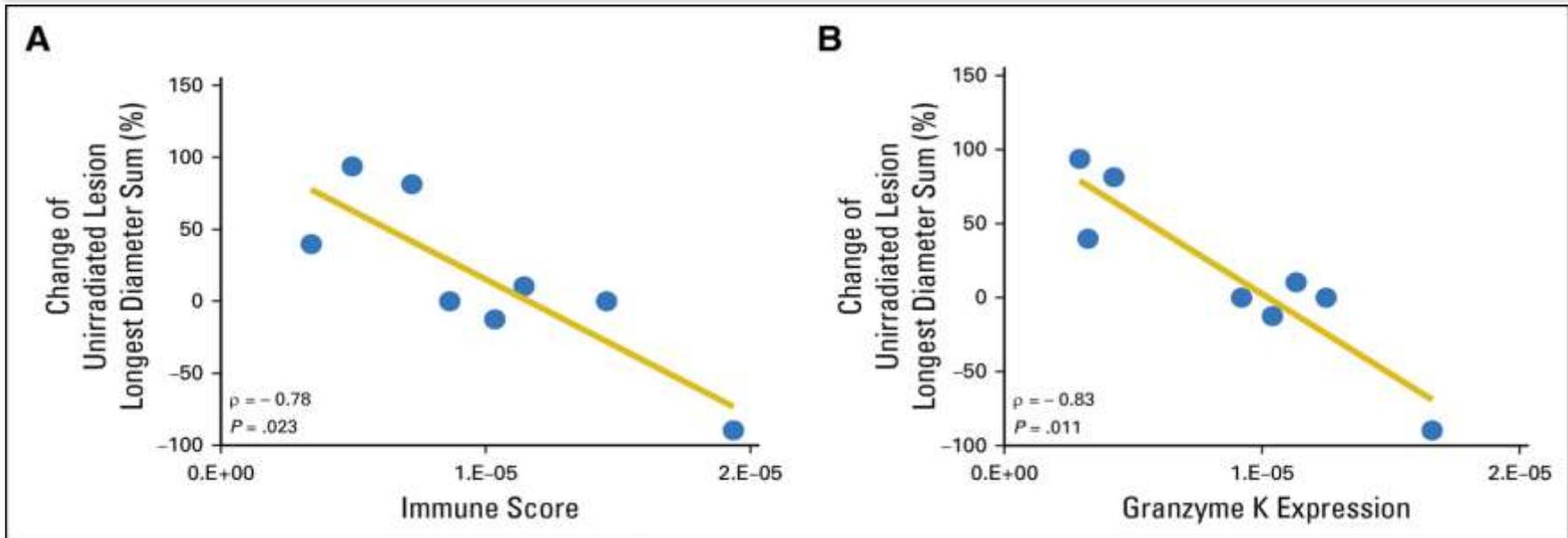
Table 2. Treatment-Related, Severe, Dose-Limiting Toxicity by Anatomic Cohort

Safety and Clinical Activity of Pembrolizumab and Multisite Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors

An approach to expand the benefit of PD-1 immunotherapy may involve combinations with treatments that induce IFN-associated T-cell inflammation, such as ionizing radiation

SBRT : result in favorable immunologic changes in the tumor microenvironment
expression of four preselected IFN-g-associated genes was analyzed in post irradiation biopsy

no association was observed of preirradiation immune gene expression with irradiated or nonirradiated tumor responses. In addition, SBRT did not consistently increase IFN-g-associated gene expression across patients



Increased gene expression was significantly correlated with responses in nonirradiated tumors
 $p = 0.023$

Cancer du sein triple négatif

Atezolizumab , est indiqué en association au nab-paclitaxel ou au paclitaxel, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif métastatique ou localement avancé non résecable, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique

Merci

TABEAU 1 : PRÉSENTATION DES TYPES DE CANCERS DANS LESQUELS LES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE ONT (AU MOINS) UNE INDICATION THÉRAPEUTIQUE APPROUVÉE DANS L'UNION EUROPÉENNE

Types de cancers*	INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE				
	anti-CTLA-4	anti-PD-1		anti-PD-L1	
	Ipilimumab (Yervoy®)	Nivolumab (Opdivo®)	Pembrolizumab (Keytruda®)	Avelumab (Bavencio®)	Atezolizumab (Tecentriq®)
Mélanome	2011	juin-15	juil-15		
Cancer bronchique non à petites cellules		oct-15	août-16		sept-17
Carcinome à cellules rénales		avr-16			
Lymphome de Hodgkin classique		nov-16	mai-17		
Cancer épidermoïde de la tête et du cou		avr-17			
Carcinome urothélial		juin-17	août-17		sept-17



HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PITIÉ SALPÊTRIÈRE
CHARLES FOIX



FACULTÉ DE MÉDECINE
PIERRE & MARIE CURIE

Nita Usdin, interne Oncologie Médicale,
Idriss Troussier, CCA Oncologie Radiothérapie