



HAL
open science

Immunothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques, de la première ligne à la résistance et sa prise en charge

Clémence Basse, Aurelie Swalduz, Matteo Giaj Levra, Nicolas Girard, Jordi Remon, Denis Moro-Sibilot

► To cite this version:

Clémence Basse, Aurelie Swalduz, Matteo Giaj Levra, Nicolas Girard, Jordi Remon, et al.. Immunothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques, de la première ligne à la résistance et sa prise en charge. *Bulletin du Cancer*, 2020, 107, pp.779 - 791. 10.1016/j.bulcan.2020.04.018 . hal-03492279

HAL Id: hal-03492279

<https://hal.science/hal-03492279v1>

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Immunothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques, de la première ligne à la résistance et sa prise en charge

Immunotherapy of metastatic non-small cell lung cancer from first line to resistance and its management

**Clémence Basse (1), A Swalduz (2), Matteo Giaj Levra (3-5),
Nicolas Girard (1), Jordi Remon (4), Denis Moro-Sibilot (3)***

1- Institut du Thorax Curie Montsouris, Institut Curie, Paris, France

2-Département d'Oncologie Médicale, Centre Léon Bérard, Lyon, France

3- Oncologie Thoracique SHUPP, CHU Grenoble-Alpes, CS10217 cedex, 38043 Grenoble

4-Department of Medical Oncology, Centro Integral Oncológico Clara Campal (HM-CIOCC), Hospital HM Delfos, HM Hospitales, Barcelona, Spain.

5- Institute for Advanced Biosciences INSERM U1209 CNRS UMR5309 Université Grenoble Alpes

* **Auteur correspondant** : Denis Moro-Sibilot

Oncologie Thoracique SHUPP, CHU Grenoble-Alpes, CS10217 cedex, 38043 Grenoble.

E-mail : DMoro.pneumo@chu-grenoble.fr

Liens d'intérêts

Denis MORO-SIBILOT : Liens d'intérêts avec : Roche, BMS, MSD, Astra Zeneca

Nicolas GIRARD : Liens d'intérêts avec : Roche, BMS, MSD, Astra Zeneca

Matteo GIAJ LEVRA : Liens d'intérêts avec : BMS

Jordi REMON, Clemence BASSE et Aurélie SWALDUZ n'ont aucun lien d'intérêt avec le sujet de cet article.

Résumé

L'immunothérapie seule ou associée à la chimiothérapie fait maintenant partie intégrante du traitement des CBNPC métastatiques. Ce traitement transforme la prise en charge de ces cancers et 20 à 30 % d'entre eux accèdent à une longue survie. Cependant la progression de la maladie sous traitement reste la règle pour la majorité des patients posant un problème à la fois de compréhension de ses mécanismes mais aussi de prise en charge adaptée ultérieure. Cet article de synthèse examine les options thérapeutiques actuelles et les solutions proposées pour circonvier la résistance à l'immunothérapie. Les auteurs font aussi un point des mécanismes connus à ce jour de résistance à ces traitements.

Mots clefs : Cancers bronchiques, Immunothérapie, chimiothérapie, Mécanismes de résistance

Après avoir été une révolution, l'immunothérapie est entrée dans la pratique quotidienne de la prise en charge des Cancers Bronchiques Non à petites cellules (CBNPC) depuis environ cinq années. Initialement proposée en ligne de traitement tardive, elle a rapidement remonté les lignes thérapeutiques jusqu'à atteindre la première ligne métastatique. Les années 2020 débutent avec : la mise à disposition des associations de l'immunothérapie à la chimiothérapie ; des données émergentes sur les combinaisons avec les anti-angiogéniques et enfin de nouvelles molécules d'immunothérapie. Ces progrès apportent un bénéfice indiscutable aux patients avec des taux de survie allant de 20% à 30 % à long terme [1]. Il devient maintenant essentiel de comprendre les mécanismes de résistance primaire et secondaire à l'immunothérapie, et d'identifier les stratégies de prise en charge de ces situations nouvelles. Cette mise au point se focalise sur l'immunothérapie dans ses indications actuelles ainsi que sur les propositions de traitement après la progression.

L'immunothérapie en monothérapie.

L'immunothérapie est aujourd'hui un des traitements de première ligne métastatique dans les CBNPC (Tableau 1) (figure 1). Lorsque le *programmed death-ligand 1* (PD-L1) est exprimé par au moins 50% des cellules tumorales et en l'absence de mutation de l'*EGFR* et de réarrangement de

ALK, l'essai KEYNOTE-024 a conduit à l'obtention d'une AMM européenne et française en 2017 pour le pembrolizumab à la dose fixe de 200 mg toutes les trois semaines. La médiane de survie globale était de 26,3 mois pour les patients traités par pembrolizumab contre 14,2 mois pour les patients dans le groupe doublet de chimiothérapie à base de sels de platine ($p=0,001$) [2]. L'essai KEYNOTE-042 renforce la notion que les patients doivent être sélectionnés sur l'expression du PD-L1 $\geq 50\%$ pour recevoir de l'immunothérapie par pembrolizumab en première ligne. Dans le sous-groupe de patients exprimant le PD-L1 entre 1 et 49%, la différence de survie globale, évaluée à titre exploratoire, par rapport à la chimiothérapie, n'était pas significative [3].

L'immunothérapie associée à la chimiothérapie.

L'essai KEYNOTE-189 a permis en 2019 le remboursement en France du pembrolizumab en association à la chimiothérapie à base de sel de platine et de pemetrexed, dans les CBNPC non épidermoïdes, métastatiques, en l'absence de mutation de l'*EGFR* et de réarrangement de *ALK*. Les dernières données actualisées montrent une médiane de survie globale de 22 mois dans le groupe immunothérapie et chimiothérapie contre 10,7 mois dans le groupe chimiothérapie seule ($p<0,00001$) [4].

La quadrithérapie (atezolizumab, bevacizumab, carboplatine et paclitaxel) a reçu l'AMM en Europe après les résultats de l'essai IMpower150 pour les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïdes. La médiane de survie globale du groupe expérimental était de 19,2 mois contre 14,7 mois ($p=0,02$) dans le groupe trithérapie bevacizumab, carboplatine et paclitaxel [5].

Chez les patients atteints de CBNPC métastatiques de type épidermoïde, l'essai KEYNOTE-407 a évalué l'association pembrolizumab, carboplatine et paclitaxel. La médiane de survie globale était de 17,1 mois dans le groupe expérimental contre 11,6 mois dans le groupe carboplatine et paclitaxel/nab paclitaxel ($p<0,001$) [6]. L'AMM européenne a été obtenu dans cette indication et nous sommes actuellement dans l'attente d'un remboursement en France.

Deux options sont finalement possibles concernant les patients porteurs d'un CBNPC métastatique exprimant le PD-L1 $\geq 50\%$: soit un traitement par pembrolizumab en monothérapie ; soit un traitement avec l'association immuno-chimiothérapie. La monothérapie pourrait être réservée aux patients plus fragiles et/ou avec un nombre limité de lésions métastatiques. L'association s'appliquant préférentiellement aux patients avec une maladie plus agressive.

Les associations d'immunothérapies en première ligne.

L'essai CheckMate 227, de méthodologie complexe, évaluant nivolumab et ipilimumab contre chimiothérapie, montre, en analyse de sous-groupes que la médiane de survie globale atteint 17,1 mois chez les CBNPC tout type histologique sous nivolumab et ipilimumab contre 14,9 mois ($p=0,007$) chez les patients traités par doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, quel que soit le PD-L1. Les patients porteurs d'une mutation de l'*EGFR* ou d'un réarrangement de *ALK* étaient là encore exclus. Cet essai bien que positif sur son critère de jugement principal ne donnera, *a priori*, pas lieu à un dossier d'enregistrement d'AMM [7].

Quelles options en seconde ligne post immunothérapie ?

Avant l'avènement de l'immunothérapie en première ligne, le traitement de seconde ligne reposait sur l'utilisation des anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie [8-11]. L'immunothérapie étant maintenant prescrite dès la première ligne [2,4,6], il faut redéfinir les modalités de prise en charge en seconde ligne. Cependant, peu de données sont disponibles sur la stratégie après une immunothérapie de première ligne et cette question reste à ce jour non résolue.

Dans l'étude KEYNOTE-024, évaluant le pembrolizumab seul par rapport à un doublet à base de sels de platine, la moitié des patients ayant arrêté le pembrolizumab avant les deux ans effectifs de traitement (pour progression ou toxicité essentiellement) ont reçu un traitement de seconde ligne ; et parmi eux, majoritairement une chimiothérapie à base de sels de platine avec une durée médiane de traitement de 3,6 mois, comparable au 3,5 mois du groupe contrôle traité par chimiothérapie en première ligne [2,12]. De façon rétrospective, Metro *et al.* ont analysé chez 60 patients PD-L1 $\geq 50\%$

traités par pembrolizumab en première ligne, le traitement reçu en post-progression [13]. Parmi eux, 70% (n=42) ont reçu une chimiothérapie de seconde ligne avec 31 patients traités par doublet à base de platine et onze patients par monochimiothérapie. Le taux de réponse objective était de 41,9% avec une médiane de survie sans progression de 4,5 mois. D'autres observations dans des cohortes de faible effectif rapportent également des taux de réponses objectives élevés de la chimiothérapie post-immunothérapie. Ces données tendent à être confirmées dans plusieurs analyses rétrospectives évaluant l'efficacité de la chimiothérapie après une immunothérapie de seconde ligne avec des taux de réponses de 25 à 53%, souvent supérieurs aux taux de réponses obtenues sous chimiothérapie de première ligne [14-17].

Chez les patients traités par chimio-immunothérapie en première ligne, les données sont encore plus limitées et les options se résument à une chimiothérapie par pemetrexed, si celle-ci n'a pas été utilisée, pour les non-épidermoïdes ou si tel est le cas en proposant du docetaxel.

Aucune étude contrôlée ne permet à ce jour de répondre à la question du traitement post-immunothérapie. Cependant, des données, pour la plupart rétrospectives, émergent particulièrement pour les patients oligoprogresseurs, avec une stratégie de traitement local comparable à celle des patients avec addiction oncogénique sous thérapies ciblées.

La poursuite de l'immunothérapie post-progression en association à un traitement local (le plus souvent de la radiothérapie) a été rapportée, principalement dans deux cohortes rétrospectives. Premièrement, dans l'étude précédemment décrite de Metro *et al.* [13], dix-huit patients ont poursuivi le pembrolizumab post-progression avec pour 72% d'entre eux une progression oligo-métastatique. Neuf des dix-huit patients ont ainsi poursuivi le pembrolizumab post progression en association à une radiothérapie sur les sites progressifs. De façon intéressante, le taux de survie post progression était de 88,9% et 71,1% respectivement à six et douze mois contre 63,5% et 0% chez les neuf autres patients n'ayant pas reçu de traitement local. De façon similaire, dans l'étude de Gettinger *et al.* [18], 15 patients présentant une résistance acquise sous anti-PD-1 avec une progression oligo-métastatique ont bénéficié d'un traitement local en poursuivant l'immunothérapie

pour quatre d'entre eux, une chimiothérapie en plus du traitement local pour six d'entre eux. La médiane de survie globale n'était pas atteinte avec une médiane de survie à deux ans de 92%.

L'existence d'arguments biologiques et cliniques pousse à considérer les anti-angiogéniques en association avec un taxane comme une future option de traitement à évaluer chez les patients progressant sous immunothérapie. En effet, en plus de son rôle central dans l'angiogenèse, le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) favorise également la formation d'un microenvironnement pro-tumoral en augmentant le recrutement de cellules immunosuppressives (et particulièrement des lymphocytes T régulateurs, elles-mêmes impliquées dans la sécrétion de VEGF) d'une part, et en inhibant le développement, le recrutement et l'activation des lymphocytes T cytotoxiques d'autre part. De plus, le VEGF est également impliqué dans la formation d'une vascularisation anormale associée à une hypoxie et une acidose, facteur favorisant également l'immunosuppression au sein du microenvironnement tumoral. Ainsi, la normalisation de la vascularisation par l'inhibition de VEGF favoriserait entre autres, le développement et le recrutement de cellules immunitaires effectrices ainsi que la perfusion tumorale avec une meilleure diffusion des médicaments cytotoxiques associés [19, 20].

Les données de l'association chimiothérapie (principalement le docetaxel) et anti-angiogéniques ont été rapportées dans plusieurs cohortes avec des résultats encourageants (Tableau 2).

L'étude multicentrique VARGADO a évalué de façon prospective, l'association docetaxel-nintedanib (inhibiteur de VEGFR1-3, PDGFR α/β et FGFR 1-3) en troisième ligne de traitement, chez des patients prétraités par chimiothérapie puis immunothérapie [21]. La survie sans progression rapportée chez 21 patients évaluable était de 5,5 mois avec un taux de réponse objective de 58% et un taux de contrôle de 83%, ce qui est favorablement comparable à ce qu'on observe dans l'étude LUME-Lung 1 avec 3,4 mois de survie sans progression et des taux de réponse objective et de contrôle de 4,4% et 54% respectivement. Le faible nombre de patients ne permettait pas d'évaluer l'association entre la réponse à l'immunothérapie et la réponse au docetaxel-nintedanib [22]. Dans une étude rétrospective espagnole, onze patients prétraités par chimiothérapie puis immunothérapie ont reçu

l'association docetaxel-nintedanib avec une médiane de survie sans progression de 3,2 mois et des taux de réponse objective et de contrôle de 36% et 80% [23].

Les données d'efficacité de l'association docetaxel et ramucirumab (anticorps monoclonal humanisé anti VEGFR2) après anti-PD-1/PD-L1, le plus souvent en troisième ligne de traitement ont également été récemment rapportées. De façon comparable aux données précédentes, les taux de réponse étaient compris entre 39 et 60% avec des médianes de survie sans progression de l'ordre de 5,5 mois [24-28].

Enfin, dans l'étude AVATAX évaluant de façon rétrospective en France l'association paclitaxel-bevacizumab (anticorps monoclonal anti VEGFR1 et 2), la médiane de survie sans progression des 33 patients traités en post immunothérapie était de 6,2 mois avec des taux de réponse objective et de contrôle de 42% et une médiane de survie globale non atteinte à un an [29].

Le traitement de deuxième ligne chez les patients recevant ICI en première ligne seul ou en association peut donc reposer actuellement sur la chimiothérapie associée ou non à un traitement anti-angiogénique, peu de données étant actuellement disponibles pour optimiser cette stratégie. Ni le ramucirumab, ni le bevacizumab n'ont en fait d'AMM dans cette situation en France. Une meilleure compréhension des mécanismes de résistance est donc nécessaire pour envisager des stratégies plus ciblées, impliquant l'inclusion de ces patients dans des essais thérapeutiques.

Il faudra sûrement distinguer plusieurs situations. Premièrement, les patients progressifs d'emblée c'est-à-dire présentant une résistance primaire à l'immunothérapie, puis les patients ayant initialement répondu, présentant une résistance acquise, parmi lesquels on pourra distinguer d'une part les progressions oligo-métastatiques pouvant bénéficier d'un traitement local en parallèle de la poursuite de l'immunothérapie, et d'autre part les progressions multifocales nécessitant un changement de traitement systémique.

Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire dans les CBNPC

Le nouveau défi est ainsi d'élucider les mécanismes de résistance aux ICI. La résistance primaire ou innée est habituellement définie par l'absence de réponse objective ou par une durée de traitement inférieure à six mois ; tandis que la résistance acquise se développera après l'observation d'une réponse tumorale objective ou une durée de traitement supérieure à 6 mois. Les mécanismes de résistance innée et acquise ne sont pas complètement compris mais semblent être en partie partagés.

L'efficacité des stratégies immunomodulatrices repose sur la mise en action d'une immunité préexistante (tumeurs chaudes), ainsi que sur la capacité du système immunitaire adaptatif à reconnaître les cellules cancéreuses [30]. Une faible immunogénicité tumorale, un nombre insuffisant de lymphocytes T CD8 + spécifiques de la tumeur et l'exclusion des lymphocytes T de la tumeur sont corrélés à l'exclusion immunitaire et le manque d'efficacité des ICI [30, 31]. L'absence d'expression de PD-L1 est un biomarqueur de résistance primaire aux ICI. Des données récentes suggèrent un taux de réponse global pouvant aller jusqu'à 60% avec une monothérapie anti-PD-1 pour les tumeurs présentant une expression PD-L1 $\geq 90\%$; et de 10% pour les tumeurs n'exprimant pas PD-L1 (score PD-L1 0%) [32, 33]. Une faible immunogénicité tumorale, exprimée par une faible charge mutationnelle ou un faible nombre de néoantigènes clonaux, est également associée à une résistance primaire [31, 34, 35].

Les voies de signalisation oncogéniques activées au sein des cellules tumorales peuvent façonner le microenvironnement immunitaire du cancer du poumon [36-39]. Les CBNPC avec addiction oncogénique (mutation de l'*EGFR* ou réarrangement de *ALK*), sont généralement caractérisés par un microenvironnement immunitaire tumoral inerte avec une infiltration de lymphocytes T réduite, probablement en raison d'une antigénicité tumorale altérée [40, 41] ce qui entraîne une absence d'efficacité des ICI d'emblée chez ces patients [40, 42, 43]. De même, d'autres altérations génomiques telles que *ROS1*, *RET*, *MET* [43-45] vont de pair avec des résultats cliniques décevants sous monothérapie anti-PD-1, et ce indépendamment de l'expression de PD-L1, [45]. De même les

altérations inactivatrices de STK11 / LKB1 et / ou KEAP1 associées à une mutation *KRAS*, ont un impact négatif sur l'efficacité des ICI, quelle que soit l'expression de PD-L1 ou de la charge mutationnelle tumorale [46,47]. En fait, les tumeurs mutées STK11 / LKB1 sont des tumeurs « froides », sans infiltrat de cellules immunes [48], et l'échappement immunitaire est lié au manque d'activation de la voie STING20 ; tandis que les tumeurs mutées KEAP1, présentent dans des modèles pré-cliniques une résistance immunitaire par stabilisation de Nrf2, (impliqué dans le contrôle de l'homéostasie oxydative et régulateur négatif de l'expression de STING) [49]. Par contre, des études descriptives récentes, ont montré que la mutation *KRAS* n'est pas liée à une résistance primaire aux ICI [50,51].

De rares altérations, touchant d'autres gènes, influencent le microenvironnement immunitaire tumoral ainsi que la présentation de l'antigène par le complexe majeur d'histocompatibilité, ce qui peut également être associé à une résistance primaire; par exemple les mutations de l'IFN- γ , de la voie JAK, de PTEN et de β 2M [50,51].

En plus des facteurs spécifiques à la tumeur, d'autres facteurs liés au patient seraient associés aux résistances primaire et acquise aux ICI, notamment l'utilisation préalable de stéroïdes pour contrôler les symptômes liés à la maladie cancéreuse, ou encore la présence d'un microbiome de l'hôte défavorable ou déséquilibré par l'utilisation récente d'antibiotiques [52,54].

Enfin, la maladie hyperprogressive rapportée chez près de 15% des patients précédemment traités pour un CBNPC avancé et recevant un ICI, est associée à un mauvais pronostic évolutif [55]. Les mécanismes sous-jacents à cette résistance primaire restent à élucider. Mais la charge tumorale élevée [54], certaines altérations génomiques telles que les altérations de l'*EGFR*, les mutations de STK11, les amplifications de HDM2 [33,56,57] ou les marqueurs liés à l'hôte [58], des paramètres inflammatoires, l'infiltrat macrophagique [57,59] et le microenvironnement tissulaire [60] peuvent être associés à ce modèle de résistance aux ICI.

De même qu'avec d'autres stratégies thérapeutiques, malgré une efficacité initiale de l'immunothérapie, la tumeur peut développer des mécanismes acquis de résistance aux ICI. Ces

mécanismes acquis de résistance sont liés à la perte de néoantigènes immunogènes, à l'augmentation du niveau d'expression de nouveaux points de contrôle immunitaires, à la présence de certaines mutations de gènes impliquant la voie de signalisation de l'interféron ou de la présentation de l'antigène et à un renforcement de l'activité de la voie adénosine [61-65]. Quoi qu'il en soit, ce mécanisme d'acquisition de résistance aux ICI n'est pas unique et peut provenir de nombreuses voies de signalisation, ce qui rend son contournement difficile. Cela est mis en évidence par les résultats relativement modestes rapportés à ce jour, dans les essais de thérapie combinée, après progression sous traitement antérieur par ICI. Cependant, plusieurs essais cliniques sont en cours pour trouver de nouvelles stratégies d'associations d'ICI dans le but d'améliorer l'efficacité du traitement initial ou de surmonter la résistance [66]. Les traitements d'immunothérapie ne peuvent se restreindre aux anti-PD-L1 : les molécules ciblant et modulant le microenvironnement tumoral et/ou le microbiome ; et l'amélioration de la réponse immunitaire contre les antigènes associés aux tumeurs (transformant une tumeur « froide » en tumeur « chaude » ou inflammatoire) seront clés dans les futures stratégies thérapeutiques. En outre, des méthodes nouvelles de détection précoce de la résistance acquise constituent un nouveau défi. Dans ce contexte, la biopsie liquide qui recherche des changements dynamiques dans l'ADN tumoral circulant a montré un intérêt comme stratégie potentielle [67-68]. De nouvelles biopsies tissulaires au moment de la progression contribueront également à accroître les connaissances sur les mécanismes de résistance acquise et à mieux définir les thérapies potentielles adaptées pour surmonter ces résistances. Les questions concernant ces mécanismes de résistance restent nombreuses : la fréquence de ces mécanismes ; leur caractère mutuellement exclusif ; leur spécificité pour un type tumoral, leurs différences en fonction des ICI administrés.

La reprise du traitement par immunothérapie ou « *rechallenge* »

Avec la chimiothérapie, le principe est de changer le traitement lors de la progression de la maladie, assimilée au développement d'une résistance aux médicaments. Cependant, ce dogme a été récemment remis en question [69]. Dans le cas de l'immunothérapie, le principe du reprendre le

traitement est à l'étude. Le mécanisme d'action, impliquant la réinitialisation de la mémoire immunitaire, et l'impossibilité aujourd'hui de prédire la réponse clinique à partir de biomarqueurs [70,71], rend la notion du « rechallenge » faisable et attractive. Ceci est particulièrement vrai pour les patients qui répondent plus longtemps à une immunothérapie sans présenter une toxicité cliniquement significative, la reprise du traitement avec le même ou une autre molécule peut être une option intéressante. Cependant, le risque de rebond des toxicités potentielles et/ou l'apparition de nouveaux effets secondaires reste un risque sous-jacent à la reprise de l'immunothérapie. À ce jour, nous pouvons identifier deux catégories de patients qui bénéficient d'une nouvelle ligne de traitement par une immunothérapie : la « reprise de l'immunothérapie » ou le « rechallenge de l'immunothérapie ». La reprise peut être définie comme un nouveau cycle d'immunothérapie après un traitement antérieur et sans thérapie systémique entre les deux lignes d'ICI. Le « *rechallenge* » peut être défini comme une nouvelle ligne d'immunothérapie après une ligne de chimiothérapie standard [72].

Jusqu'à présent seuls deux essais cliniques prospectifs ont exploré cette question (Tableau 3).

L'étude CheckMate 153 a évalué le bénéfice clinique d'une durée fixe (pendant un an) du nivolumab en deuxième ligne par rapport à un traitement continu chez des patients atteints de CBNPC avancé déjà traités. Les résultats préliminaires ont montré une meilleure survie sans progression (SSP) (HR 0,43, intervalle de confiance (IC) à 95 % 0,25 - 0,76) et une meilleure survie globale (SG) (HR 0,63, IC à 95 % 0,33 - 1,20) chez les patients recevant du nivolumab de façon continue comparativement à ceux qui cessent le traitement après un an, même si l'étude n'était pas dotée de la puissance nécessaire pour comparer les résultats. Il est intéressant de noter que dans le groupe traité par le nivolumab à durée fixée, 39 patients ont progressé pendant la période de surveillance et un retraitement avec le même anti-PD1 a été choisi. Le temps médian entre la progression et la réintroduction du nivolumab était de 0,6 mois et la durée médiane du retraitement était de 3,8 mois [73].

La seconde étude prospective de phase II/III est l'étude KEYNOTE-010, dans laquelle des patients atteints d'un CBNPC avancé prétraités et présentant une expression de PD-L1 ($\geq 1\%$) ont été recrutés pour recevoir du pembrolizumab à 2 mg/kg, 10 mg/kg ou du docétaxel. Le pembrolizumab a procuré

une meilleure SG que le docétaxel (HR 0,69 ; IC à 95 %, 0,60-0,80 ; $p < 1,10^{-5}$) et 11 % des patients ont terminé le traitement de deux ans initialement prévus sans présenter de progression de la maladie. Quatorze de ces patients ont reçu un deuxième traitement par pembrolizumab et la majorité d'entre eux (78%) ont présenté une réponse partielle ou une stabilisation de la maladie selon les résultats préliminaires [74]. Des données encore plus limitées ont été rapportées dans l'essai KEYNOTE-024.

Deux études rétrospectives françaises ont évalué l'intérêt de la réintroduction d'un traitement par immunothérapie, l'étude UNIVOC et l'étude « *Rechallenge* » [72,75]. Dans l'étude UNIVOC les données des patients traités par nivolumab en France, entre janvier 2015 et décembre 2016, ont été extrapolées en utilisant la base des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Sur un total de 10 452 patients, 5 118 patients (53,4%) ont reçu des lignes de traitement post-nivolumab : 1 517 (29,6 %) d'entre eux ont reçu un deuxième traitement par un inhibiteur de PD-1, soit après une pause thérapeutique (reprise : $n=1\ 127$), soit après une chimiothérapie d'intervention (re-challenge : $n=390$). La durée médiane d'exposition après l'arrêt initial du nivolumab était de 15,0 mois [13,9-16,7] dans le groupe reprise, et de 18,4 mois (14,8-21,9) dans le groupe re-challenge. La durée médiane de la survie globale était significativement plus longue chez les patients ayant reçu en premier du nivolumab pendant une période initiale de supérieure ou égale à trois mois [72].

Dans l'étude « *Rechallenge* », 144 patients ont été pris en charge par un retraitement avec un ICI après une ligne précédente d'immunothérapie (avec traitement standard dans l'intervalle ou non). Dans cette étude, la SG médiane pendant le retraitement était de dix-huit mois. On a également observé que la SG médiane était plus longue chez les patients interrompant leur premier traitement d'immunothérapie en raison d'une toxicité, et était également plus longue chez les patients qui n'avaient pas reçu de traitement standard entre les deux immunothérapies que chez ceux qui en avaient reçu [76].

Le choix du patient candidat à cette stratégie reste le principal défi aujourd'hui, les données de la littérature disponibles ne sont pas suffisantes pour établir des recommandations claires sur cette

stratégie et il faut attendre les résultats des études prospectives. L'identification des biomarqueurs peut être utile dans ce contexte, dans l'hypothèse de prédire la réponse et la résistance aux immunothérapies au cours du traitement initial.

Selon les données cliniques disponibles actuellement le rechallenge peut être envisagé en cas de réponse objective ou de stabilisation de la maladie au cours de la première immunothérapie pour une durée supérieure à trois mois, sans présenter des toxicités de grade III ou IV [76].

L'immunothérapie de demain : les essais en cours avec les outils disponibles

Combinaison avec les anti-angiogéniques

Comme discuté ci-dessus, l'angiogenèse est associée à un phénomène d'immunosuppression. En effet, le VEGF, sécrété dans le microenvironnement tumoral en réaction à l'hypoxie, inhibe la maturation des cellules dendritiques, et favorise la présence de cellules immunosuppressives comme les lymphocytes T régulateurs (Treg), les *tumor associated macrophages* (TAM), ou encore les *myeloid derived suppressor cells* (MDSC) [77,78]. D'où les propositions d'associer les anti-angiogéniques à l'immunothérapie [79,80], ce qui est évalué en pratique dans de nombreuses études. Entre autres, l'essai de phase II LEAP-007 teste le lenvatinib, un inhibiteur des récepteurs du VEGF (VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3), en association au pembrolizumab dans les CBNPC métastatiques ; l'essai de phase Ib BI1336 évalue la triple inhibition anti VEGF/anti Ang (angiopoïétine 2)/anti-PD-1 en associant le BI836880 avec le BI754091 ; ou encore un essai de phase Ia/b teste le ramucirumab (anticorps anti-VEGFR2) associé au pembrolizumab chez les patients atteints de CBNPC avancé [81].

Associations d'immunothérapies avec la chimiothérapie

Plusieurs essais s'intéressent, dès la première ligne, à l'évaluation de l'association de la chimiothérapie avec des anti-PD-1/PD-L1 et des anti-CTLA4, dans l'hypothèse d'éviter la résistance primaire et de retarder la résistance acquise. L'essai CheckMate 9LA de phase III évalue le nivolumab (anti-PD-1) plus l'ipilimumab (anti CTLA4) en association avec une chimiothérapie contre chimiothérapie seule en première ligne de traitement dans le CBNPC de stade IV ; ou l'essai de phase

III NEPTUNE, qui associe le durvalumab (anti-PD-L1) au tremelimumab (anti CTLA4) en comparaison au traitement standard à base de platine dans les CBNPC métastatiques non traités.

[Combinaison avec la radiothérapie](#)

La radiothérapie est connue pour avoir à la fois un effet pro-immunitaire médiée entre autres par les lymphocytes T, la sécrétion de cytokines, et le relargage d'antigènes tumoraux captés par les cellules présentatrices d'antigènes [82,83], mais paradoxalement aussi un effet immunosuppresseur lié à l'induction de l'expression de PD-L1 au niveau des cellules immunitaires [82,83]. Dans ce contexte, l'association d'une immunothérapie à la radiothérapie permettrait de réduire l'effet immunosuppresseur de la radiothérapie. Des essais associant le pembrolizumab à la radiothérapie sont en cours dans les stades localement avancés non résécables (essai KEYNOTE-799 de phase II et KEYNOTE-867 de phase III) et dans les stades métastatiques.

[L'immunothérapie chez les patients avec mutation de l'EGFR et translocation de ALK](#)

Les patients mutés ne sont plus les exclus des essais d'immunothérapie. Chez les patients qui n'ont pas répondu à une première ligne d'inhibiteur de tyrosine kinase, l'essai de phase III CheckMate-722 évalue l'intérêt du nivolumab associé à la chimiothérapie contre nivolumab associé à l'ipilimumab, contre une chimiothérapie seule. L'étude CEGF816X2201C quant à elle, teste l'association du nivolumab au nazartinib (un inhibiteur de l'EGFR) ainsi que l'association du nivolumab au capmatinib (un inhibiteur de c-met) respectivement chez des patients atteints d'un CBNPC avec mutation de l'EGFR et c-Met positifs.

L'immunothérapie d'après-demain : perspectives

[Nouvelles immunothérapies](#)

De nouvelles molécules d'immunothérapie sont en développement.

[Diversification des inhibiteurs de checkpoints](#)

Le principe de l'immunothérapie consiste à activer les lymphocytes T dans le microenvironnement tumoral pour qu'ils déclenchent une réponse immunitaire à l'encontre des cellules tumorales.

Seulement, si certains patients vont obtenir une réponse durable à l'immunothérapie, d'autres ne

bénéficieront que d'un effet de courte durée. C'est le concept d'épuisement des lymphocytes [84], qui est un mécanisme réversible. Il est alors intéressant de diversifier les mécanismes d'activation du système immunitaire en diversifiant des points de contrôle immunitaires à cibler. Nombreuses sont les études en cours qui développent de nouveaux modulateurs de points de contrôle comme l'agoniste anti-*inducible T-cell co-stimulator* (ICOS) (GSK3359609) testé en association au docetaxel chez les patients atteints de CBNPC en rechute (étude NCT205801 de phase II). L'agoniste anti-ICOS bloque l'action de l'ICOS membranaire à la surface des Treg, inhibant leur activité immunosuppressive [85]. De même, nous savons que les lymphocytes infiltrant les tumeurs expriment à leur surface des récepteurs d'inhibition tels PD1, TIM-3, CTLA-4, LAG-3, et TIGIT [86]. Ainsi le tiragolumab, un anti-TIGIT, est proposé en association avec de l'atezolizumab dans un essai de phase II (essai GO40290). Suivant le même concept, l'essai CLAG525X2101C de phase I/II évalue le LAG525, un inhibiteur de LAG-3, en monothérapie ou en association au PDR001, un anti-PD-1. Enfin un dernier exemple dans la même catégorie de molécules, le NKTR-214, une prodrogue qui une fois active dans le sang, va se fixer sur le récepteur de l'interleukine 2. Elle favorise ainsi la prolifération des lymphocytes T activés et des lymphocytes Natural Killer (NK) [86,87], (essai NCT02983045-Pivot02, phase I/II). Les années à venir vont certainement voir arriver sur le marché de nombreux modulateurs d'ICI face à la grande diversité des cibles potentielles.

[Modulation du système immunitaire par la vaccination](#)

Si la vaccination a déjà prouvé son efficacité dans la prévention de certains cancers [88], elle n'a pas aujourd'hui sa place dans le traitement curatif des CBNPC. Certains développements sont en cours, notamment pour évaluer l'intérêt de la vaccination thérapeutique ; le vaccin multiépitopique TEDOPI produit une réactivation lymphocytaire spécifiquement en situation de sous type HLA A2+ (récepteur clé de la réponse cytotoxique) [89,90]. L'essai ATALANTE-1 compare le TEDOPI à la chimiothérapie seule (docetaxel ou pemetrexed), après inhibiteur de PD-1 seul ou associé à la chimiothérapie. Plusieurs autres molécules sont en phase de test. L'étude UCPVax de phase I/II évalue l'efficacité et la tolérance d'un vaccin thérapeutique anti-cancer appelé vaccin universel anticancer (UCPVax), utilisant des peptides dérivés de la télomérase sélectionnés spécifiquement pour stimuler les

réponses immunitaires. Un autre vaccin thérapeutique, le PDC*lung01, est actuellement administré dans un essai de phase I/II, en monothérapie ou en association à un anti-PD-1. En activant les lymphocytes CD8 naïfs et mémoire contre un antigène tumoral, l'action de l'anti-PD-1 permettrait une meilleure réponse immunitaire.

Modulateurs des médiateurs pro-inflammatoires

Le *Transforming Growth Factor beta* (TGF- β), qui joue un rôle essentiel dans notre immunité en induisant une immunotolérance, prévient la survenue de maladies auto-immunes [91]. Par exemple le bintrafusp alpha a été développé et associe une combinaison d'anticorps anti TGF- β et d'anti-PD-L1. Il est actuellement administré chez des patients avec un CBNPC en première ligne métastatique versus le pembrolizumab, tout statut PD-L1 confondus (étude MS200467-0037 de phase Ib-II).

Ainsi sur les 91 essais actuellement ouverts en France dans les CBNPC (liste disponible sur le site de l'INCa), 40 (soit 44%) concernent des stratégies d'immunothérapie ou de façon globale, les interactions entre système immunitaire et cancer. Ce qui montre l'engouement pour ces thérapies, et l'espoir que chercheurs, médecins et patients mettent dans ces traitements pour la prise en charge de demain des CBNPC.

Conclusion

L'année 2020 sera celle de l'appropriation par les cliniciens des nouvelles stratégies thérapeutiques d'immunothérapie pour le traitement, en première ligne, des CBNPC métastatiques, avec la mise à disposition de plusieurs options et la nécessité de faire des choix thérapeutiques guidés, plus que par les biomarqueurs, par les profils cliniques. La prise en charge des patients en situation de résistance primaire ou acquise reste un enjeu majeur, avec la nécessité de développer des stratégies personnalisées intégrant à la fois les options disponibles et les nouvelles immunothérapies, seules ou combinées.

Légende de la figure

Figure 1 : Sélection d'essais de phase III testant de l'immunothérapie en première ligne métastatique dans les CBNPC, dont les résultats sont statistiquement significatifs. *Résultat statistiquement significatif avec $p \leq 0,05$, SG = survie globale, SSP = survie sans progression, non-épi = non épidermoïde, épi = épidermoïde, CT = chimiothérapie

Bibliographie

- [1] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 2019 ;37:537-46.
- [2] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823-33.
- [3] Mok TSK, We YL, Kudabal I, Kowalski DM, Cho BC et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:1819-30.
- [4] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-92.
- [5] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D et al. Atezolizumab for first-Line treatment of metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288-301.
- [6] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-205.
- [7] Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW et al. Nivolumab plus Ipilimumab in advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2020-31.
- [8] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35.
- [9] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39.
- [10] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-65.
- [11] Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-50.
- [12] Pérol M, Gauvain C, Cortot A, Souquet PJ, Swalduz A et al. Les CBNPC de stades avancés hors addiction oncogénique: les traitements systémiques de deuxième ligne. *Rev Mal Resp* 2019 ; 11 : 355-63.
- [13] Metro G, Addeo A, Signorelli D, Gili A, Economopoulou P et al. Outcomes from salvage chemotherapy or pembrolizumab beyond progression with or without local ablative therapies for

advanced non-small cell lung cancers with PD-L1 \geq 50% who progress on first-line immunotherapy: real-world data from a European cohort. *J Thor Dis* 2019 4972-81.

[14] Leger PD, Rothschild S, Castellanos E, Leger PD, Rothschild S, Castellanos E et al. Response to salvage chemotherapy following exposure to immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35 Suppl: 9084.

[15] Grigg C, Reuland BD, Sacher AG, Yeh R, Rizvi NA et al. Clinical outcomes of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving chemotherapy after immune checkpoint blockade. *J Clin Oncol* 2017; 35 Suppl: 9082.

[16] Schwartsman G, Peng SA, Bis G, Lee JJ, Benveniste MFK et al. Response rates to single-agent chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017;112:90-5.

[17] Park SE, Lee SH, Ahn JS, Ahn MJ, Park K et al. Increased Response Rates to Salvage Chemotherapy Administered after PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13:106-11.

[18] Gettinger SN, Wurtz A, Goldberg SB, Rimm D, Schalper K et al. clinical features and management of acquired resistance to PD-1 Axis Inhibitors in 26 patients with advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13:831-39.

[19] Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, Duda DG, Jain RK. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:325-40.

[20] Palazon A, Tyrakis PA, Macias D, Veliça P, Rundqvist H et al. An HIF-1 α /VEGF-A axis in cytotoxic T Cells Regulates tumor progression. *Cancer Cell* 2017;32:669-83.

[21] Grohé C, Gleiber W, Haas S, Losem C, Mueller-Huesmann H et al. Nintedanib plus docetaxel after progression on immune checkpoint inhibitor therapy: insights from VARGADO, a prospective study in patients with lung adenocarcinoma. *Future Oncol* 2019;15:2699-706.

[22] Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, Douillard JY, Orlov S et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:143-55.

[23] Corral J, Majem M, Rodríguez-Abreu D, Carcereny E, Cortes ÁA et al. Efficacy of nintedanib and docetaxel in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with first-line chemotherapy and second-line immunotherapy in the nintedanib NPU program. *Clin Transl Oncol* 2019;21:1270-79.

[24] Harada D, Takata K, Mori S, Kozuki T, Takechi Y et al. Previous immune checkpoint inhibitor treatment to increase the efficacy of docetaxel and ramucirumab combination chemotherapy. *Anticancer Res.* 2019;39:4987-93.

[25] Clarke J, Stefaniak V, Batus M, Winfree KB, Gossai A et al. Sequencing of ramucirumab+docetaxel post-immune checkpoint inhibitors in advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *J Thor Oncol* 2018;13: S874.

[26] Molife C, Hess LM, Cui ZL, XI Li, J Beyrer et al. Sequential therapy with ramucirumab and/or checkpoint inhibitors for non-small-cell lung cancer in routine practice. *Future Oncol* 2019 ;15:2915-31.

[27] Yoshimura A, Yamada T, Okuma Y, Kitadai R, Takeda T et al. Retrospective analysis of docetaxel in combination with ramucirumab for previously treated non-small cell lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8:450-60.

[28] Shiono A, Kaira K, Mouri A, Yamaguchi O, Hashimoto K et al. Improved efficacy of ramucirumab plus docetaxel after nivolumab failure in previously treated non-small cell lung cancer patients. *Thorac Cancer.* 2019;10:775-81.

- [29] Bilger G, Boré P, Valery S, Pinsolle J, Descourt R et al. Efficacy of weekly paclitaxel-bevacizumab combination in advanced non squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): A retrospective multicentric study. *Ann Oncol* 2019; 30:mdz260.089.
- [30] Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18:197-218.
- [31] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015;348:124-28.
- [32] Aguilar EJ, Ricciuti B, Gainor JF, Kravets S, Dahlberg S et al. Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer and very high PD-L1 expression. *Ann Oncol* 2019;30:1653-59.
- [33] Yu Y, Zeng D, Ou Q, Liu S, Li A et al. Association of survival and immune-related biomarkers with immunotherapy in patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis and Individual Patient-Level Analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e196879.
- [34] Rizvi H, Sanchez-Vega F, La K, Chatila W, Jonsson P et al. Molecular determinants of response to anti-programmed cell death (PD)-1 and anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with non-small-cell lung cancer profiled with targeted next-generation sequencing. *J Clin Oncol* 2018;36:633-41.
- [35] Mc Granahan N, Furness AJS, Rosenthal R, Ramskov S, Lyngaa R et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science* 2016;351:1463-9.
- [36] Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer* 2019;19:495-509.
- [37] Spranger S, Gajewski TF. Impact of oncogenic pathways on evasion of antitumour immune responses. *Nat Rev Cancer* 2018;18:139-47.
- [38] Jenkins RW, Thummalapalli R, Carter J, Cañadas I, Barbie DA. Molecular and genomic determinants of response to immune checkpoint inhibition in cancer. *Annu Rev Med* 2018;69:333-47.
- [39] Wellenstein MD, de Visser KE. Cancer-cell-intrinsic mechanisms shaping the tumor immune landscape. *Immunity* 2018;48:399-416.
- [40] Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res* 2016;22:4585-93.
- [41] Busch SE, Hanke ML, Kargl J, Metz HE, MacPherson D et al. lung cancer subtypes generate unique immune responses. *J Immunol* 2016;197:4493-03.
- [42] Lisberg A, Cummings A, Goldman JW, Bornazyan K, Reese N et al. A phase ii study of pembrolizumab in EGFR-Mutant, PD-L1+, tyrosine kinase inhibitor naïve patients with Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018;13:1138-45.
- [43] Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 2019;30:1321-28.
- [44] Offin M, Guo R, Wu SL, Sabari J, Land JD et al. Immunophenotype and response to immunotherapy of RET-rearranged lung cancers. *JCO Precis Oncol* 2019;3.
- [45] Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, Umeton R, Montecalvo J et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol* 2018;29:2085-91.

- [46] Skoulidis F, Arbour KC, Hellmann MD, Patil PD, Marmarelis ME et al. Association of STK11/LKB1 genomic alterations with lack of benefit from the addition of pembrolizumab to platinum doublet chemotherapy in non-squamous non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2019;37 suppl:102-3.
- [47] Rizvi N, Cho BC, Reinmuth N, Lee KH, Luft A et al. Mutations associated with sensitivity or resistance to immunotherapy in mNSCLC: Analysis from the MYSTIC Trial. *J Thor Oncol* 2019;14:S217.
- [48] Bonanno L, Zulato E, Pavan A, Attili I, Pasello G et al. LKB1 and Tumor Metabolism: The Interplay of Immune and Angiogenic Microenvironment in Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 2019;20: E1874.
- [49] Lignitto L, LeBoeuf SE, Homer H, Jiang S, Askenazi M et al. Nrf2 activation promotes lung cancer metastasis by inhibiting the degradation of Bach1. *Cell* 2019;178:316-29.
- [50] Jenkins RW, Barbie DA, Flaherty KT. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer* 2018;118:9-16.
- [51] Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, Murphy E, Loboda A et al. IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest* 2017;127:2930-40.
- [52] Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, Sholl LM, Nishino M et al. Immune Checkpoint Inhibitor outcomes for patients with Non-Small-Cell Lung Cancer receiving baseline corticosteroids for palliative versus nonpalliative indications. *J Clin Oncol*. 2019;37:1927-34.
- [53] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018;359:91-7.
- [54] Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, Halpenny D, Fidelle M et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2018;29:1437-44.
- [55] Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 Inhibitors or with single-agent chemotherapy. *JAMA Oncol* 2018;4:1543-52.
- [56] Kato S, Goodman A, Walavalkar V, Barkauskas DA, Sharabi A et al. Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate. *Clin Cancer Res* 2017;23:4242-50.
- [57] Kim Y, Kim CH, Lee HY, Lee SH, Kim HS et al. Comprehensive clinical and genetic characterization of hyperprogression based on volumetry in advanced Non-Small Cell Lung Cancer treated with immune checkpoint inhibitor. *J Thorac Oncol* 2019;14:1608-18.
- [58] Kim CG, Kim KH, Pyo K-H, Xin CF, Hong MH et al. Hyperprogressive disease during PD-1/PD-L1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2019;30:1104-13.
- [59] Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, Charrier M, Remon J et al. Association of the lung immune prognostic index with immune checkpoint inhibitor outcomes in patients with advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2018;4:351-57.
- [60] Lo Russo G, Moro M, Sommariva M, Cancila V, Boeri M et al. Antibody-Fc/FcR Interaction on macrophages as a mechanism for hyperprogressive disease in Non-small Cell Lung Cancer Subsequent to PD-1/PD-L1 Blockade. *Clin Cancer Res* 2019;25:989-99.
- [61] Anagnostou V, Smith KN, Forde PM, Niknafs N, Bhattacharya R et al. evolution of neoantigen landscape during immune checkpoint blockade in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov* 2017;7:264-76.
- [62] Koyama S, Akbay EA, Li YY, Herter-Sprrie GS, Buczkowski KA et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat Commun* 2016;7:10501.
- [63] Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, Escuin-Ordinas H, Hugo W et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2016;375:819-29.

- [64] Chen L, Diao L, Yang Y, Yi X, Rodriguez BL et al. CD38-mediated immunosuppression as a mechanism of tumor cell escape from PD-1/PD-L1 blockade. *Cancer Discov* 2018;8:1156-75.
- [65] Gide TN, Quek C, Menzies AM, Tasker AT, Shang P et al. Distinct immune cell populations define response to anti-PD-1 monotherapy and Anti-PD-1/Anti-CTLA-4 combined therapy. *Cancer Cell* 2019;35:238-255.
- [66] Xin Yu J, Hubbard-Lucey VM, Tang J. Immuno-oncology drug development goes global. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18:899-900.
- [67] Goldberg SB, Narayan A, Kole AJ, Decker RH, Teysir J et al. Early assessment of lung cancer immunotherapy response via circulating tumor DNA. *Clin Cancer Res* 2018;24:1872-80.
- [68] Anagnostou V, Forde PM, White JR, Niknafs N, Hruban C et al. Dynamics of tumor and immune responses during immune checkpoint blockade in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res* 2019;79:1214-25.
- [69] Kuczyński EA, Sargent DJ, Grothey A, Kerbel RS. Drug rechallenge and treatment beyond progression--implications for drug resistance. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10: 571-87.
- [70] Chen PL, Roh W, Reuben A, Cooper ZA, Spencer CN, et al. Analysis of immune signatures in longitudinal tumor samples yields insight into biomarkers of response and mechanisms of resistance to immune checkpoint blockade. *Cancer Discov* 2016; 6: 827-37.
- [71] Keenan TE, Burke KP, Van Allen EM. Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade. *Nat Med* 2019; 25:389-402.
- [72] Giaj Levra M, Cotte FE, Corre R, Calvet C, Gaudin AF et al. Immunotherapy rechallenge after nivolumab treatment in advanced Non-Small cell lung cancer in the real-world setting: a national data base analysis. *Lung Cancer* 2020;140:99-106.
- [73] Spiegel DR, McLeod M, Hussein MA, Whaterhouse DM, Einhorn L et al. Randomized results of fixed-duration (1-yr) vs continuous nivolumab in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2017; 28 suppl: v460-v496.
- [74] Herbst RS, Garon EB, Kim D-W, Chul Cho B, Pérez Garcia JL et al. Long-term follow-up in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab (pembro) for advanced NSCLC, including in patients (pts) who completed 2 years of pembro and pts who received a second course of pembrolizumab. *Ann Oncol* 2018; 29 suppl:39-43.
- [75] Gobbini E, Toffart AC, Perol M, Assie JB, Duruisseaux M et al. MA07.05 Immune Checkpoint Inhibitor (ICPi) Re-Challenge: Outcomes analysis in a French national cohort of Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) patients. *J Thorac Oncol* 2019; 14 suppl: S274.
- [76] Gobbini E, Charles J, Toffart AC, Leccia MT, Moro-Sibilot D et al. Current opinions in immune checkpoint inhibitors rechallenge in solid cancers. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 144:102816.
- [77] Tamura R, Tanaka T, Akasaki Y, Murayama Y, Yoshida K et al. The role of vascular endothelial growth factor in the hypoxic and immunosuppressive tumor microenvironment: perspectives for therapeutic implications. *Med Oncol*. 2019;37:2
- [78] Vetsika EK, Koukos A, Kotsakis A. Myeloid-Derived Suppressor Cells: Major figures that shape the immunosuppressive and angiogenic network in cancer. *Cells*. 2019;8(12).
- [79] Ohm JE, Carbone DP. VEGF as a mediator of tumor-associated immunodeficiency. *Immunol Res* 2001;23:263-72.
- [80] Tartour E, Pere H, Maillere B, Terme M, Merillon N et al. Angiogenesis and immunity: a bidirectional link potentially relevant for the monitoring of antiangiogenic therapy and the development of novel therapeutic combination with immunotherapy. *Cancer Metastasis Rev*. 2011;30:83-95.

- [81] Herbst RS, Arkenau HT, Santana-Davila R, Calvo E, Paz-Ares L et al. Ramucirumab plus pembrolizumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer, gastro-oesophageal cancer, or urothelial carcinomas (JVDF): a multicohort, non-randomised, open-label, phase 1a/b trial. *Lancet Oncol* 2019; 20 : 1109-23.
- [82] Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, Fu YX. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:365-79.
- [83] Chajon E, Castelli J, Marsiglia H, De Crevoisier R. The synergistic effect of radiotherapy and immunotherapy: A promising but not simple partnership. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;111:124-32.
- [84] Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017;541:321-30.
- [85] Ohue Y, Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target. *Cancer Sci* 2019;110:2080-9.
- [86] Tassi E, Grazia G, Vegetti C, Bersani I, Bertolini G et al. Early effector T lymphocytes coexpress multiple inhibitory receptors in primary Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res* 2017;77:851-61.
- [87] Sharma R, Das A. IL-2 mediates NK cell proliferation but not hyperactivity. *Immunol Res.* 2018 ;66:151-7.
- [88] Sawaya GF, Smith-McCune K. HPV vaccination--more answers, more questions. *N Engl J Med.* 2007;356:1991-3
- [89] Nayarsina R, Fowler P, Guilhot S, Missale G, Cerny A et al. HLA A2 restricted cytotoxic T lymphocyte responses to multiple hepatitis B surface antigen epitopes during hepatitis B virus infection. *J. Immunol* 1993 ; 150:4659–71.
- [90] Cerny A, McHutchison JG, Pasquinelli C, Brown ME, Brothers MA et al. Cytotoxic T lymphocyte response to hepatitis C virus-derived peptides containing the HLA A2.1 binding motif. *J Clin Invest* 1995;95:521–30.
- [91] Lodyga M, Hinz B. TGF- β 1 - A truly transforming growth factor in fibrosis and immunity. *Semin Cell Dev Biol* 2019; 9521:30278-7.

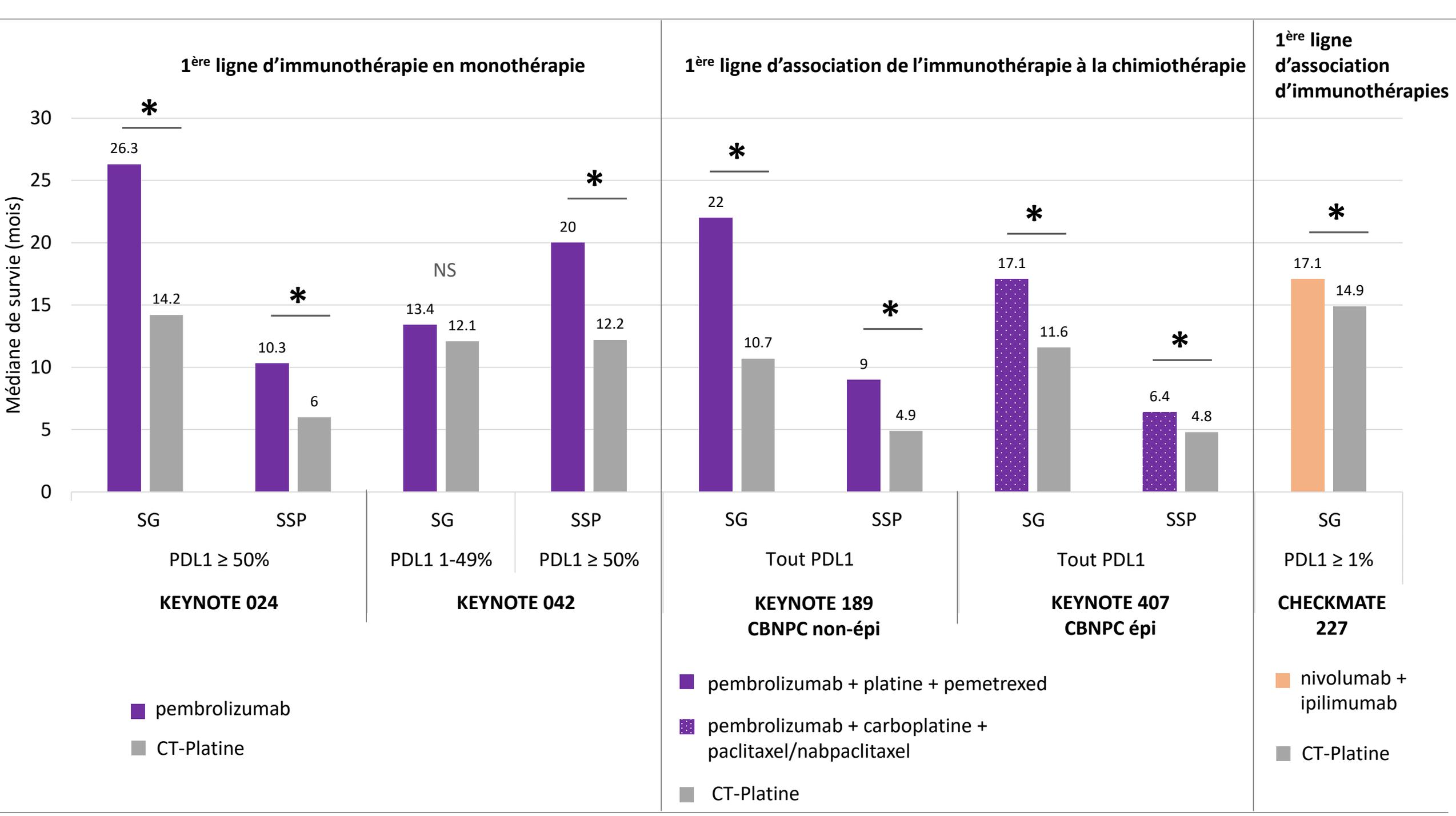


Figure 1. Sélection d'essais de phase III testant de l'immunothérapie en première ligne métastatique dans les CBNPC, dont les résultats sont statistiquement significatifs.

Légende :

*Résultat statistiquement significatif avec $p \leq 0,05$

PDL1 = Programmed death-ligand 1

SG = survie globale

SSP = survie sans progression

non-épi = non épidermoïde

épi = épidermoïde

CT = chimiothérapie

Etude	n	Histologie	Stade	Statut PDL1	Mutation	Traitement	OS *	ASMR France	AMM Europe
1^{ère} ligne d'immunothérapie en monothérapie									
KEYNOTE-024	305	CBNPC	IV	≥ 50%	Exclusion des mutations ciblables <i>EGFR</i> et translocation de <i>ALK</i>	Pembrolizumab 200mg / 3 semaines, 35 cycles contre 4 à 6 cycles d'un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. Maintenance par pemetrexed autorisée si traitement par platine-pemetrexed en cas d'histologie non épidermoïde.	26,3 mois	III	Oui
KEYNOTE-042	1274	CBNPC	Localement avancé ou IV	≥ 1%	Exclusion des mutations ciblables <i>EGFR</i> et translocation de <i>ALK</i>	Pembrolizumab 200mg / 3 semaines pendant 35 cycles contre 4 à 6 cycles d'un doublet de chimiothérapie à base de platine. Maintenance par pemetrexed autorisée si traitement par platine-pemetrexed en cas d'histologie non épidermoïde.	16,7 mois (chez les PDL1≥ 1%)	-	En attente
CHECKMATE 026	541	CBNPC	Récidivant ou IV	≥ 5%	Exclusion des mutations ciblables <i>EGFR</i> et	Nivolumab 3mg/Kg / 15 jours contre 4 à 6 cycles d'un doublet de chimiothérapie à base de platine. Maintenance par pemetrexed autorisée si	14,4 mois	NA	Non

					translocation de <i>ALK</i>	traitement par platine-pemetrexed en cas d'histologie non épidermoïde.			
1^{ère} ligne d'immunothérapie en association à la chimiothérapie									
KEYNOTE- 189	616	CBNPC non épidermoïde	IV	tous	Exclusion des mutations ciblables <i>EGFR</i> et translocation de <i>ALK</i>	Pembrolizumab / placebo 200 mg/3 semaines (jusqu'à 35 cycles) associé à 4 cycles de chimiothérapie à base de platine (cisplatine 75mg/m ² ou carboplatine AUC5) avec du pemetrexed (500mg/m ²) toutes les 3 semaines suivie par une maintenance par pemetrexed.	22 mois	III	Oui
KEYNOTE- 407	559	CBNPC épidermoïde	IV	tous	-	Pembrolizumab / placebo 200 mg/3 semaines (jusqu'à 35 cycles) associé à 4 cycles de chimiothérapie toutes les 3 semaines à base de carboplatine AUC6 associé à soit du paclitaxel (200mg/m ² à J1) soit du nabpaclitaxel (100mg/m ² à J1, J8 et J15). Le traitement est poursuivi jusqu'à progression.	15,9 mois	III	Oui
IMpower150	1202	CBNPC non épidermoïde	IV ou en rechute	tous	Patients avec mutation de l' <i>EGFR</i>	Trois groupes de traitement :	19,2 mois	V	Oui

			(premier traitement depuis > 6 mois)		ou de <i>ALK</i> étaient incluables après une ligne de TKI arrêtée pour progression / effets indésirables. Les patients Wild-Type (WT) sont définis comme sans mutation de l' <i>EGFR</i> ni de <i>ALK</i> .	atezolizumab , carboplatine, paclitaxel. atezolizumab, bevacizumab, carboplatine, paclitaxel. bevacizumab, carboplatine, paclitaxel. 4 à cycles d'induction puis maintenance jusqu'à toxicité inacceptable ou progression. atezolizumab 1200mg /3 semaines. bevacizumab 15 mg/Kg. paclitaxel 200 mg/m ² . carboplatine AUC6.			
Association d'immunothérapies en 1^{ère} ligne									
CheckMate2 27	1739	CBNPC	IV ou en rechute	tous	Exclusion des mutations ciblables <i>EGFR</i> et translocation de <i>ALK</i>	Partie 1a (PDL1 ≥1%): nivolumab (3 mg/Kg / 2 semaines) et ipilimumab (1 m/Kg / 6 semaines) contre nivolumab (240 mg /2 semaines) contre doublet de chimiothérapie à base de sels de platine / 3 semaines. Partie 1b (PDL1 <1%) : nivolumab (3 mg/Kg/2semaines) et ipilimumab (1 mg/Kg/6	17,1 mois	NA	En attente

						semaines) contre nivolumab (240 mg /2 semaines) contre doublet de chimiothérapie.			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tableau 1 : Les études de phases III testant l'immunothérapie en première ligne thérapeutique dans les cancers bronchiques non à petites cellules.

ALK = anaplastic lymphoma kinase. AMM = autorisation de mise sur le marché. ASMR = amélioration du service médical rendu. CBNPC = cancer bronchique non à petites cellules. EGFR = epidermal growth factor receptor. NA = non applicable. OS = overall survival. PFS = progression free survival. (*) médiane de survie globale dans le groupe expérimental, e

Auteurs	N	Anti-angiogénique	Ligne	ORR	DCR	mPFS (m)	mOS (m)
Grohé [21]	22	nintedanib	3	58%	83%	5,5	NR
Corral [23]	11	nintedanib	3	36%	80%	3,2	-
Harada [24]	18	ramucirumab	3	38.9%	83.3%	5,7	-
Clarke [25]	65	ramucirumab	3	-	-	3,6	-
Yoshimura [27]	52	ramucirumab	4	-	-	5,1	11.8
Shiono [28]	20	ramucirumab	3	60%	90%	5,5	11,4
Bilger [29]	33	bevacizumab	3	42%	-	6,2	NR

Tableau 2 : Sélection d'essais ayant évalué des associations antiangiogéniques et chimiothérapie post-immunothérapie. N=Nombre de Patient, Ligne=Ligne moyenne de traitement à laquelle l'anti-angiogénique est administré ; ORR : taux de réponse objective ; DCR : taux de contrôle de la maladie, mPFS : médiane de survie sans progression ; mOS : médiane de survie globale à partir de l'introduction de l'association avec le traitement anti-angiogénique ; m : mois, NR : non atteinte ; - : donnée manquante

Etude	Phase	N patients		Objectif	Résultats
CheckMate 153	II	34	Nivolumab	Durée médiane du traitement	3,8 mois
KEYNOTE-010	II/III	14	Pembrolizumab	Contrôle de la maladie (%)	79%
KEYNOTE-024	III	10	Pembrolizumab	Réponse objective (%)	70%

Tableau 3 : Essais cliniques prospectifs ayant exploré l'efficacité du rechallenge de l'immunothérapie