



Institut Universitaire
de la Face et du Cou



IMMUNOTHERAPIE ET CANCERS ORL

Pr Joël Guigay
Directeur Général, Centre Antoine Lacassagne, Nice

Disclosure

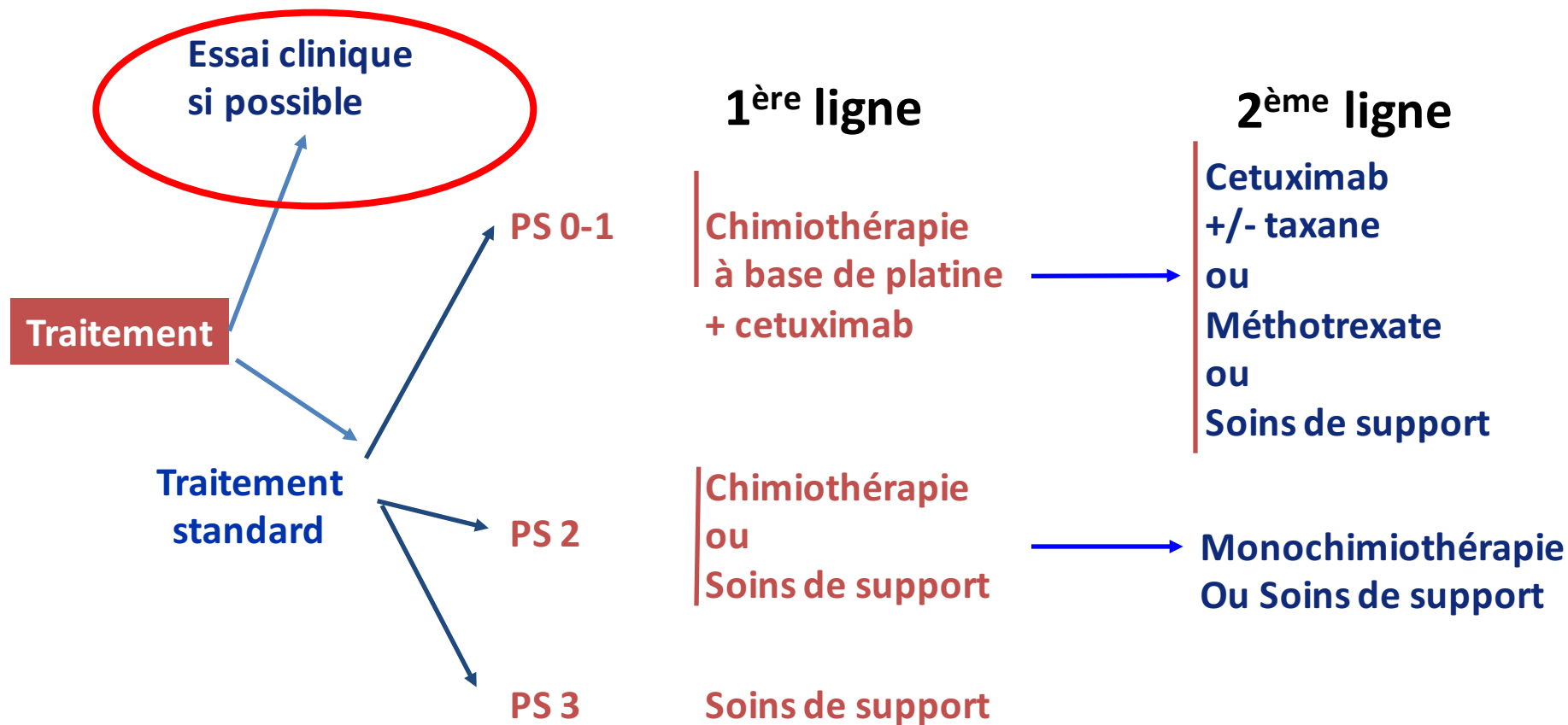
- Advisory board: Astra Zeneca, BMS, Innate Pharma, Merck KGaA
- Grants for research: GSK, BMS, Chugai, Merck KGaA

Cancers épidermoïdes ORL : rationnel pour l'immunothérapie

- ✓ Haut niveau mutationnel des cancers ORL:
stimulation antigénique forte (néo-épitopes)
- ✓ Echappement immunitaire prédominant
- ✓ TILs + expression de PD-L1 :
Présents dans les H&N cancers HPV+ et HPV neg
- ✓ Corrélation entre infiltration par CD8 et réponse
à la CRT

Principes de prise en charge thérapeutique au stade de rechute /métastatique avant 2017

Synthèse des recommandations d'expert



TPExtreme TRIAL DESIGN

Minimization on :

- PS
- Metastatic status,
- Previous cetuximab
- Country



N = 208

N = 208

Control arm (EXTREME) (6 cycles every 3 weeks)

Cisplatin: 100 mg/m² iv
5-FU: 4000 mg/m² iv during 96h in continuous infusion
Cetuximab: 400 mg/m² iv (loading dose),
 then 250 mg/m² iv

Cetuximab **250 mg/m² weekly**
 until progression or unacceptable toxicity

HNSCC
 R/M 1st line
 (N = 540)

- ✓ Age <71 years
- ✓ PS <2
- ✓ Previous:
 CDDP <300mg/m²
 anti-EGFR > 1y

Experimental arm (TPEX) (4 cycles every 3 weeks)

Cisplatin: 75 mg/m² iv
Docetaxel: 75 mg/m² iv
Cetuximab: 400 mg/m² iv (loading dose),
 then 250 mg/m² iv

+ G CSF after each cycle

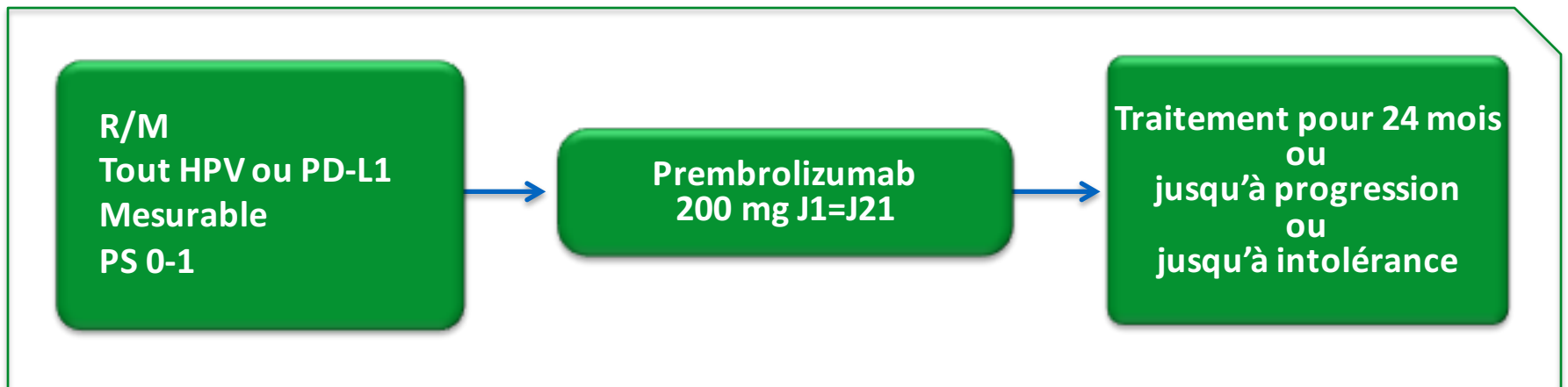
Cetuximab **500 mg/m² every 2 weeks**
 until progression or unacceptable toxicity

- ✓ **Primary objective:** OS
- ✓ **Ancillary studies:** QoL, cost-effectiveness, p16/HPV tumor status

Etudes princeps d'immunothérapie
anti-PD1: en R/M en deuxième ligne
après échec de sel de platine

Pembrolizumab et cancer épidermoïde de la tête et du cou en R/M (Keynote-012)

Design



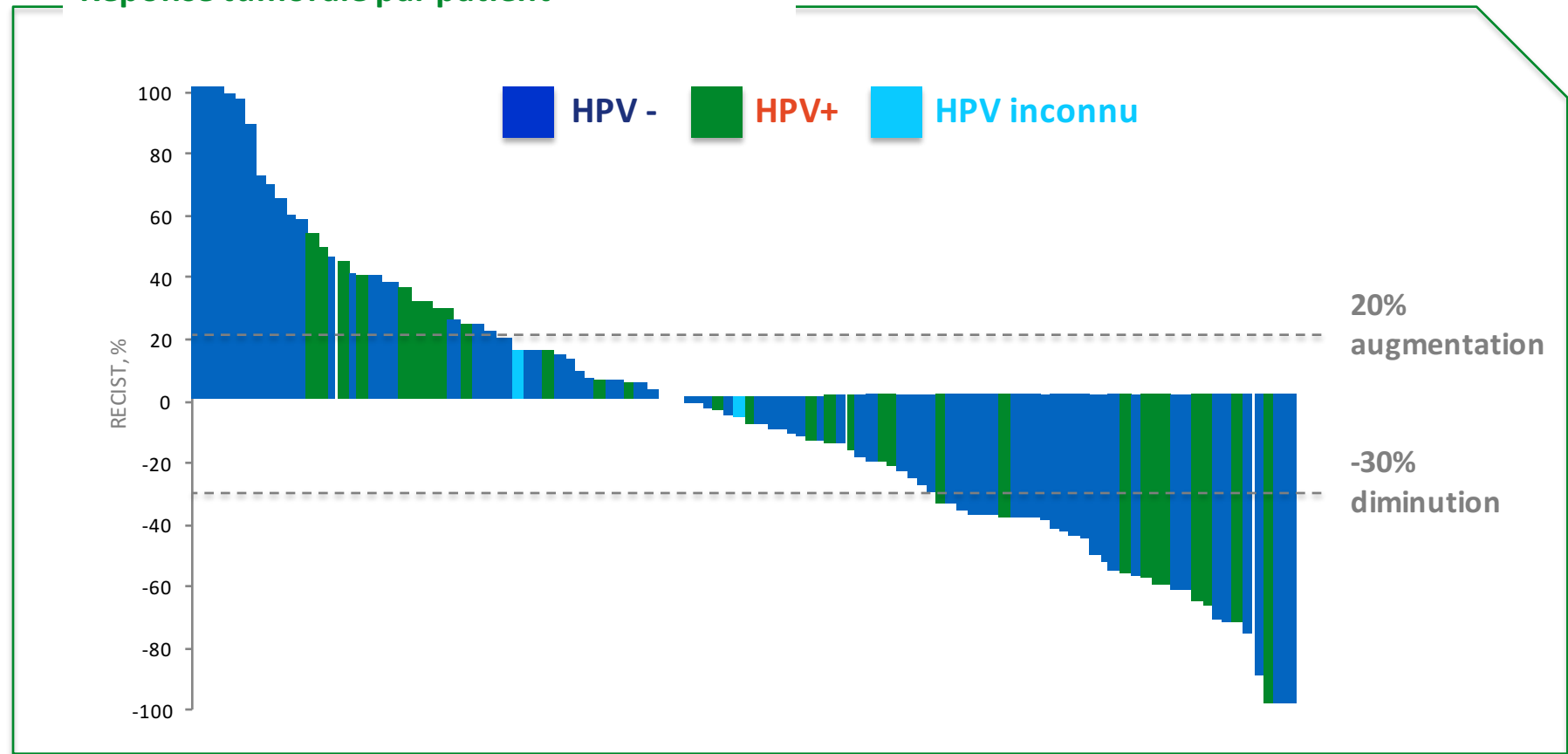
Pembrolizumab et cancer épidermoïde de la tête et du cou en R/M (Keynote-012)

Résultats

- Patients
 - n = 132 (81 patients HPV+)
 - 78% ont reçu au moins une ligne de chimiothérapie
- Toxicité
 - 9.8% de toxicité grade 3-5 (bon profil !)
 - 1 acidocétose diabétique grade 4, 2 pneumopathies de grade 3
- Taux de réponse
 - Délai médian avant réponse: 9 semaines (7.6-18)
 - RC+RP: 25%
 - Stabilisation: 25%
 - Réponse maintenue chez 86% des répondeurs

Pembrolizumab et cancer épidermoïde de la tête et du cou en R/M (Keynote-012)

Réponse tumorale par patient



Baseline
HNSCC with
extensive skin
infiltration
and lung
metastases



1 month:
Tumor Flare
Marked local
symptoms, edema,
hospital admission



6 months:
Near CR



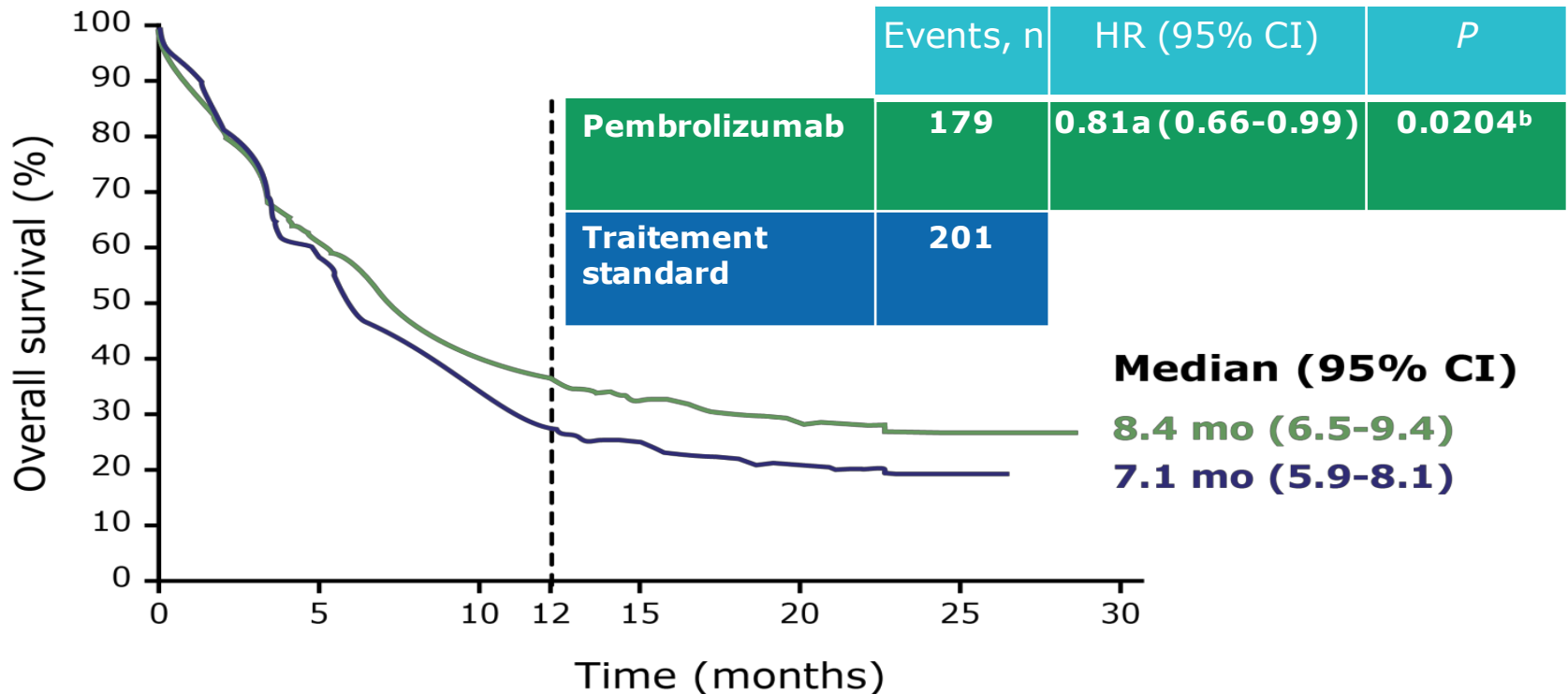
3 months:
Response
Lung metastases
Disappeared,
symptomatic
improvement



Phase III Keynote-040

Critères pré-spécifiés pour l'Analyse finale SG, ITT: one-sided $\alpha=0,0175$
HR=0.80

La comparaison n'atteint pas les critères pré-spécifiés dans l'hypothèse statistique. Essai négatif : impact de l'immunothérapie donnée hors essai en 3eme ligne dans le bras contrôle ?



Keynote-040

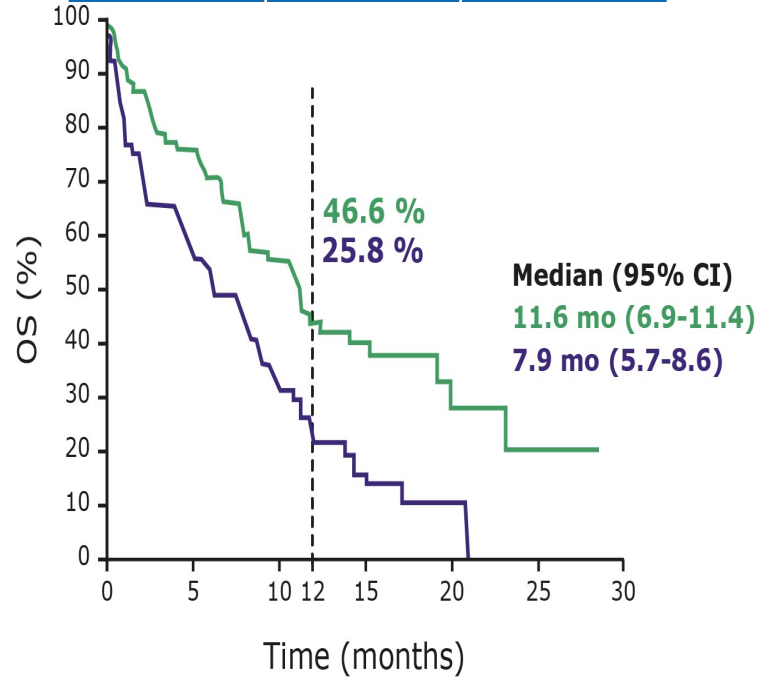
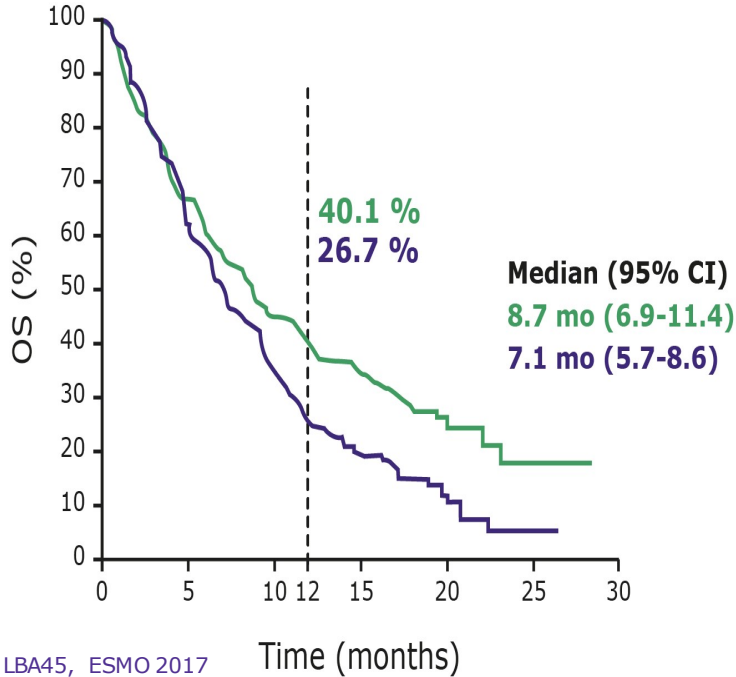
Analyse de sous-groupe selon l'expression de PD-L1

PD-L1 CPS ≥ 1

	Events, n	HR (95% CI)	P
Pembro	137	0.75^a	0.0078
Ttt standard	157	(0.66-0.99)	

PD-L1 TPS $\geq 50\%$

	Events, n	HR (95% CI)	P
Pembro	41	0.95^a	0.0017
Ttt standard	55	(0.35-0.82)	





The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

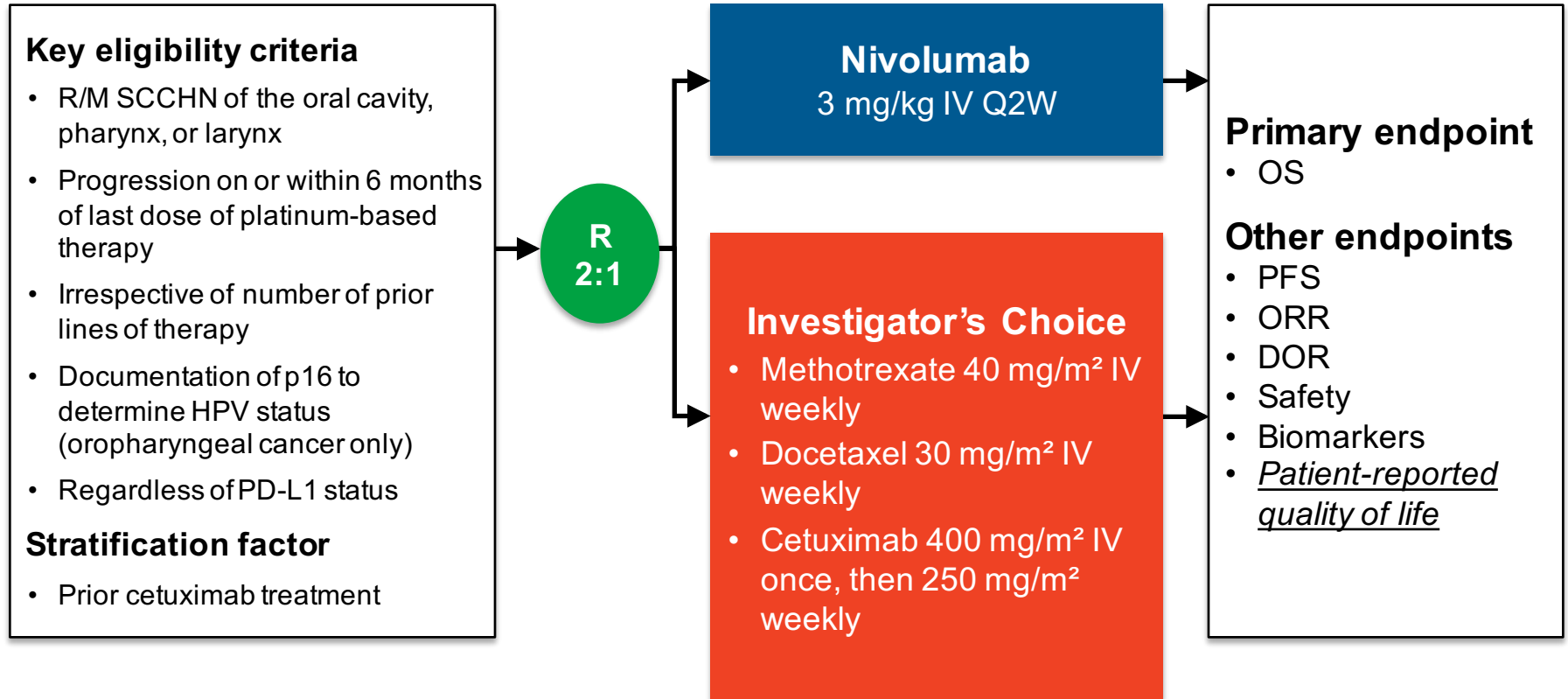
ORIGINAL ARTICLE

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

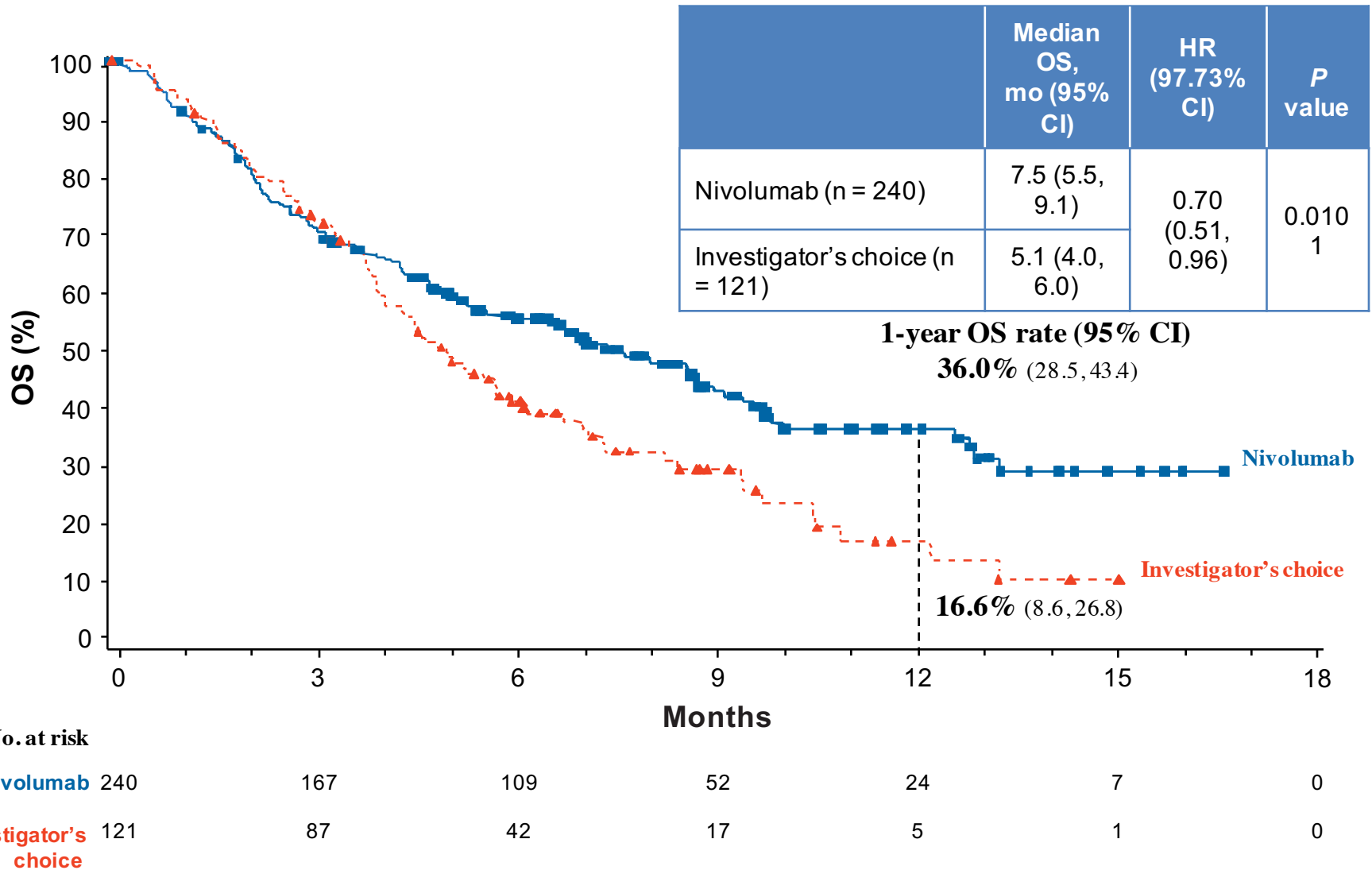
Phase 3 CheckMate 141 Study Design

CheckMate 141: Nivolumab vs IC in R/M SCCHN After Platinum Therapy

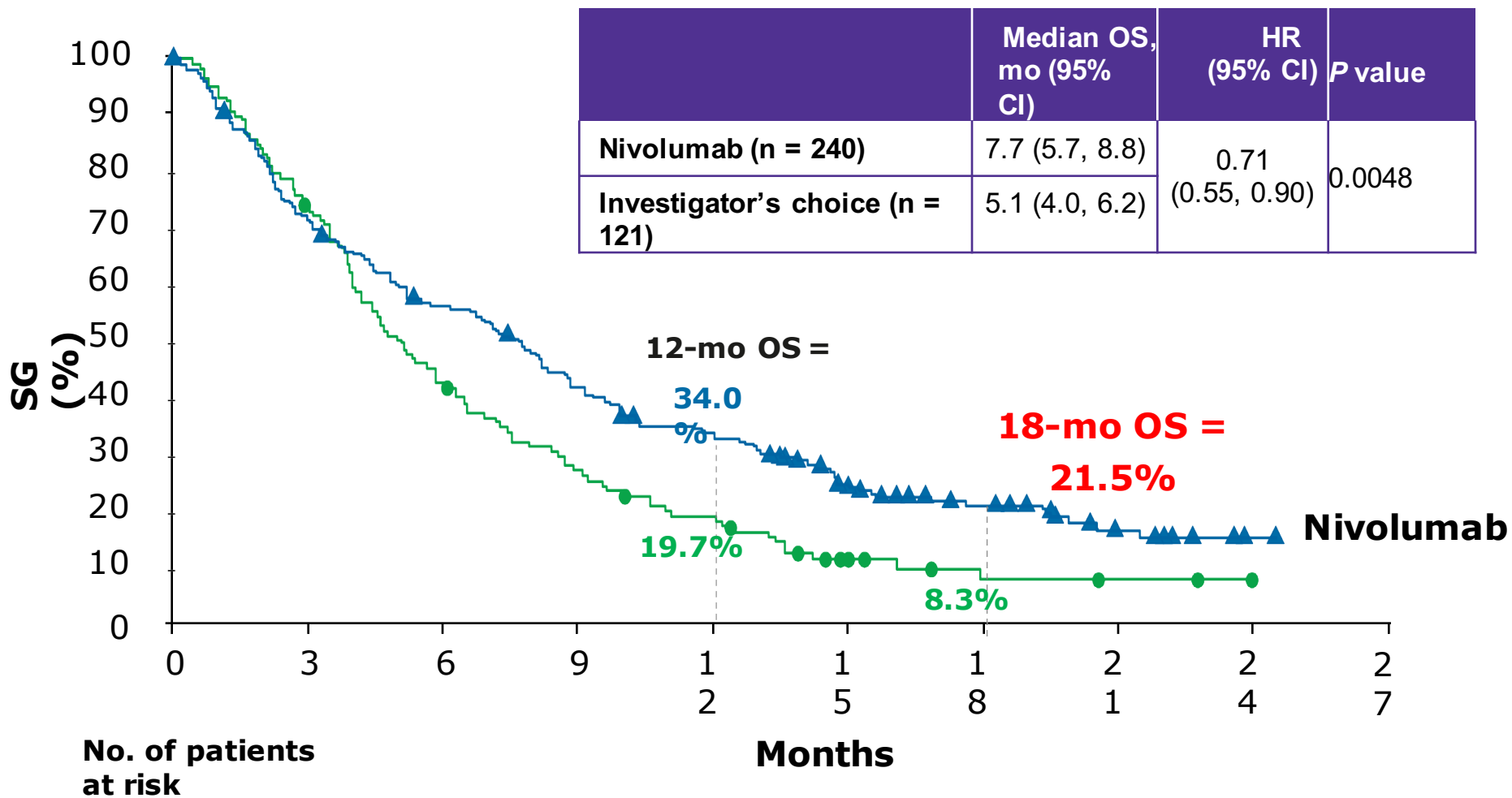


CheckMate 141: Overall Survival

CheckMate 141: Nivolumab vs IC in R/M SCCHN After Platinum Therapy



CheckMate 141 : actualisation



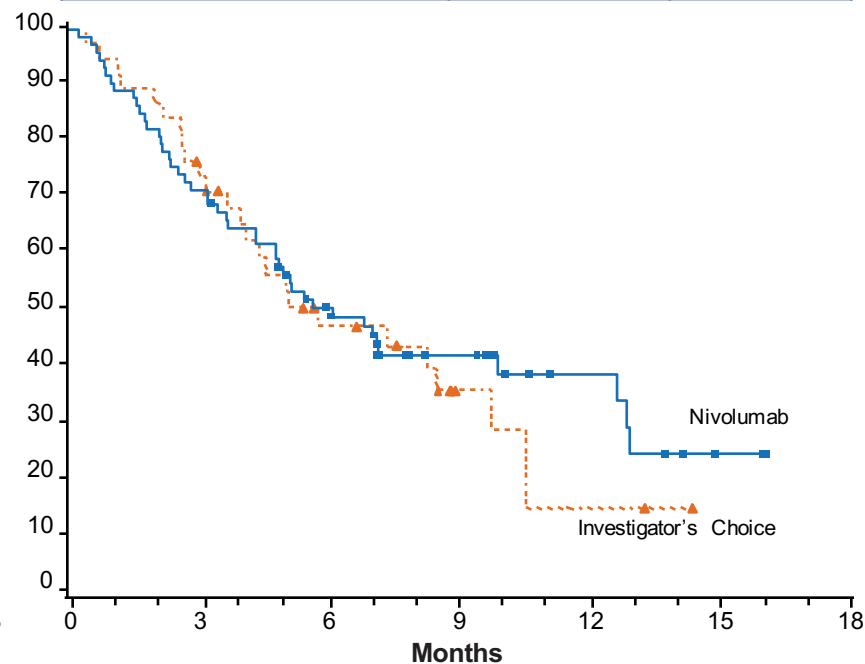
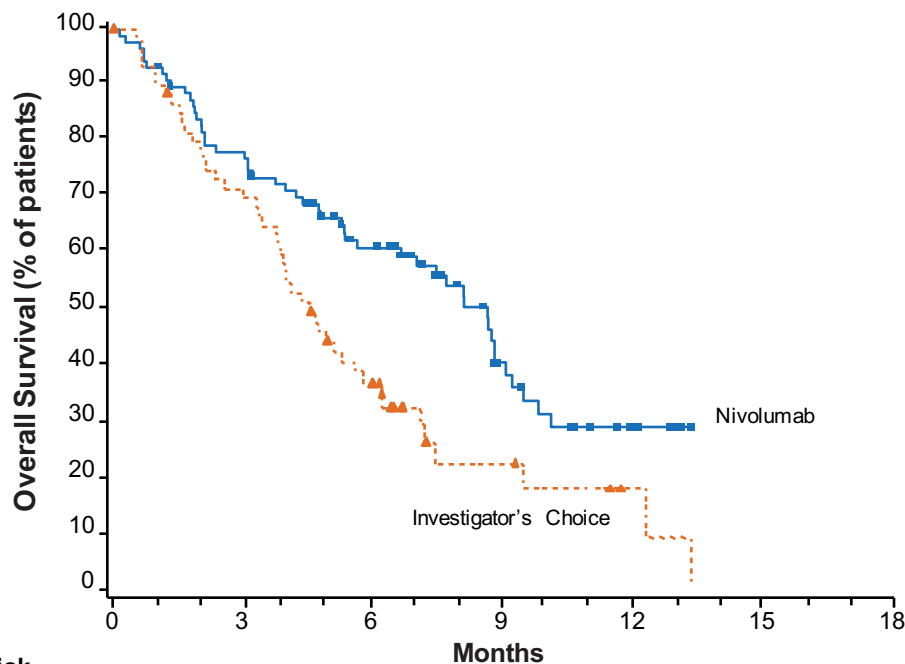
Survie globale selon le niveau d'expression PD-L1

PD-L1 Expression $\geq 1\%$

	Median OS, mo (95% CI)	HR (95% CI)
Nivolumab (n = 88)	8.7 (5.7–9.1)	0.55 (0.36–0.83)
Investigator's Choice (n = 61)	4.6 (3.8–5.8)	

PD-L1 Expression $< 1\%$

	Median OS, mo (95% CI)	HR (95% CI)
Nivolumab (n = 73)	5.7 (4.4–12.7)	0.89 (0.54–1.45)
Investigator's Choice (n = 38)	5.8 (4.0–9.8)	

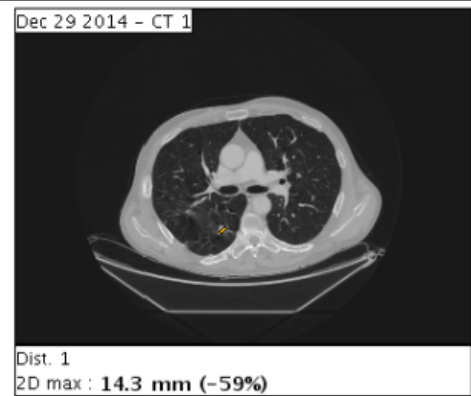
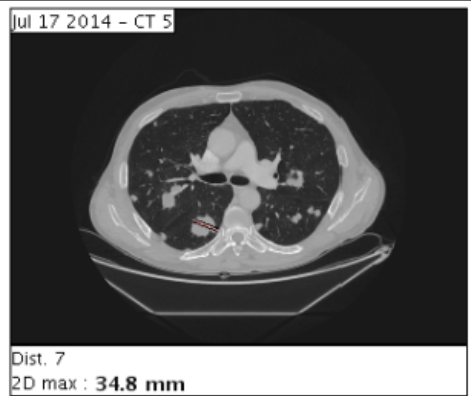


No. at Risk

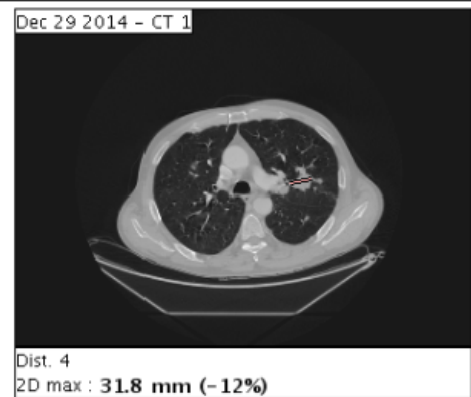
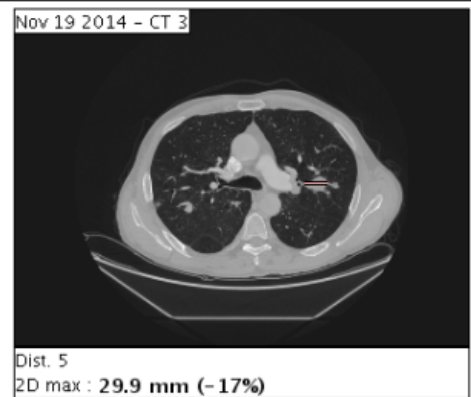
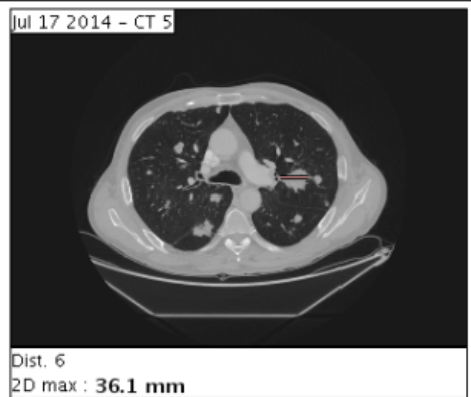
	0	3	6	9	12	15	18
Nivolumab	88	67	44	18	6	0	0
Investigator's Choice	61	42	20	6	2	0	0

« NICE » Cas clinique: Nivolumab après échec de Platinum-Cetuximab

Observation 1 (Poumon) - CIBLE

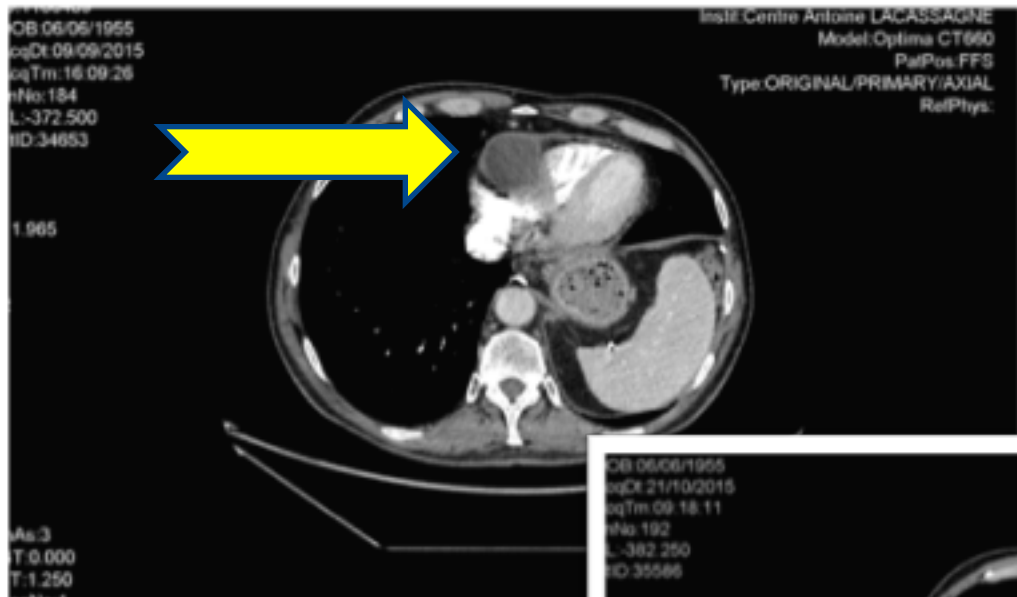


Observation 2 (Poumon) - CIBLE



RÉSUMÉ - "RECIST 1.1"

	Jul 17 2014(Ref) Baseline	Nov 19 2014	Dec 29 2014
Somme	70.9 mm	53.5 mm (-25%)	46.1 mm (-35%)
Lesion count	2 lésion(s) cible	2 lésion(s) cible	2 lésion(s) cible



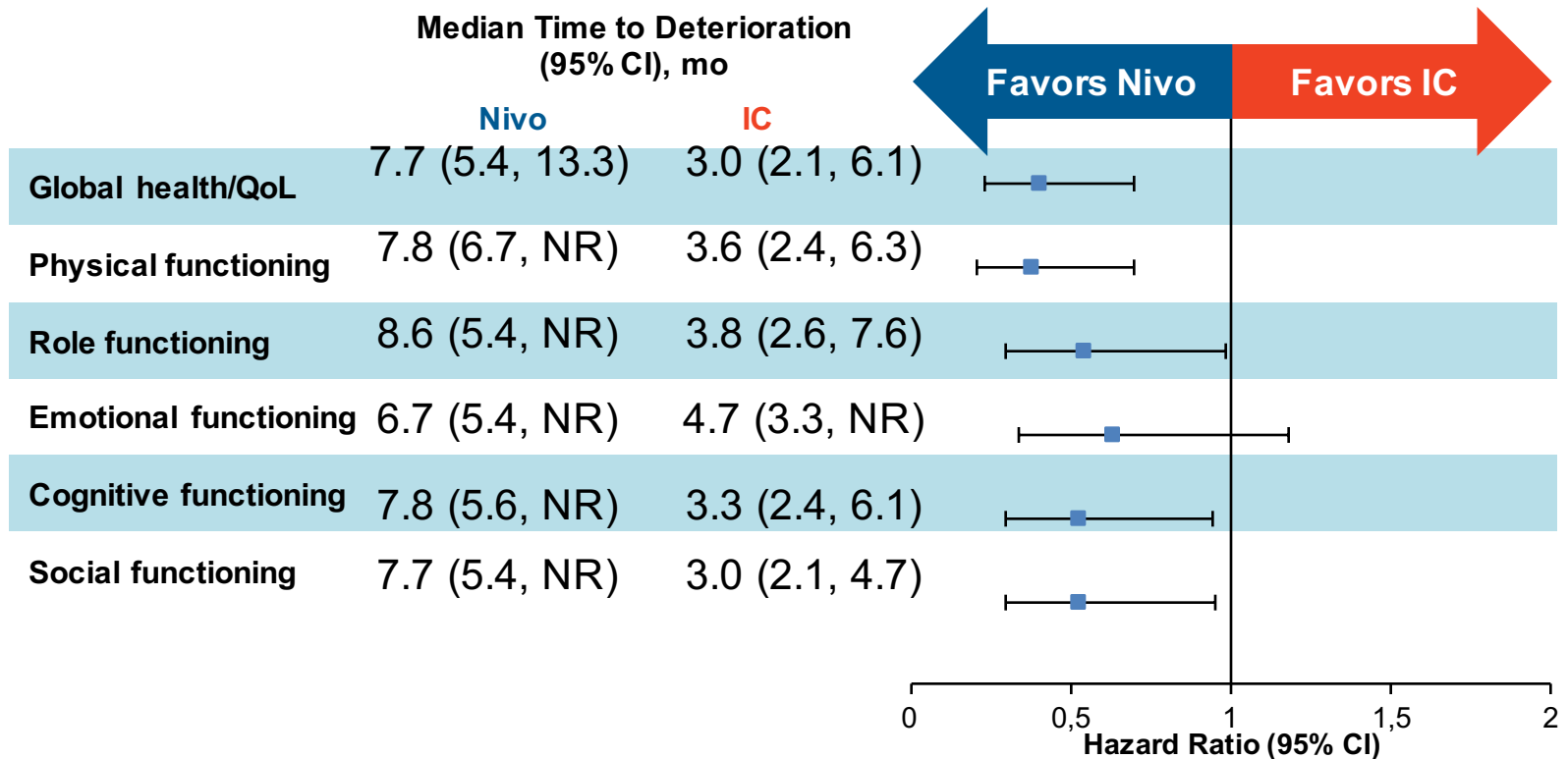
Cancer ORL en rechute thoracique Flare-up ganglionnaire thoracique sous nivolumab



EORTC QLQ-C30 Time to Deterioration (Functioning)

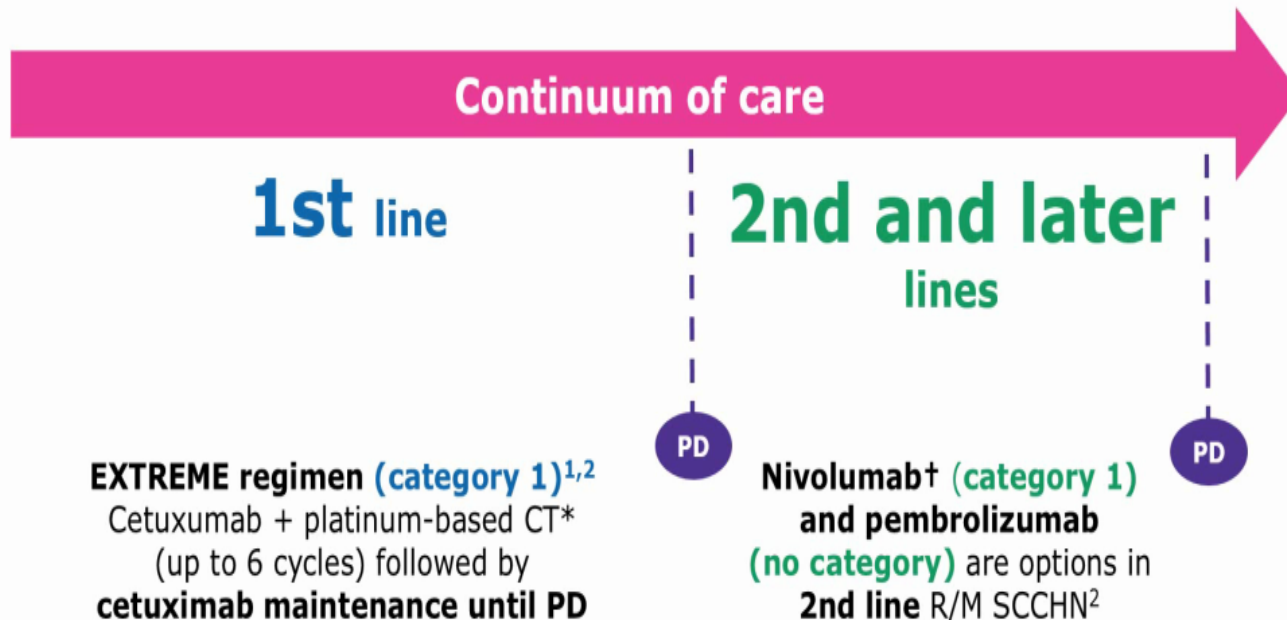
CheckMate 141: Nivolumab vs IC in R/M SCCHN After Platinum Therapy

- Nivolumab resulted in more than doubling of time to deterioration for most functional domains



New NCCN guidelines pour R/M HNSCC

Treatment journey for fit patients with R/M SCCHN based on NCCN guidelines



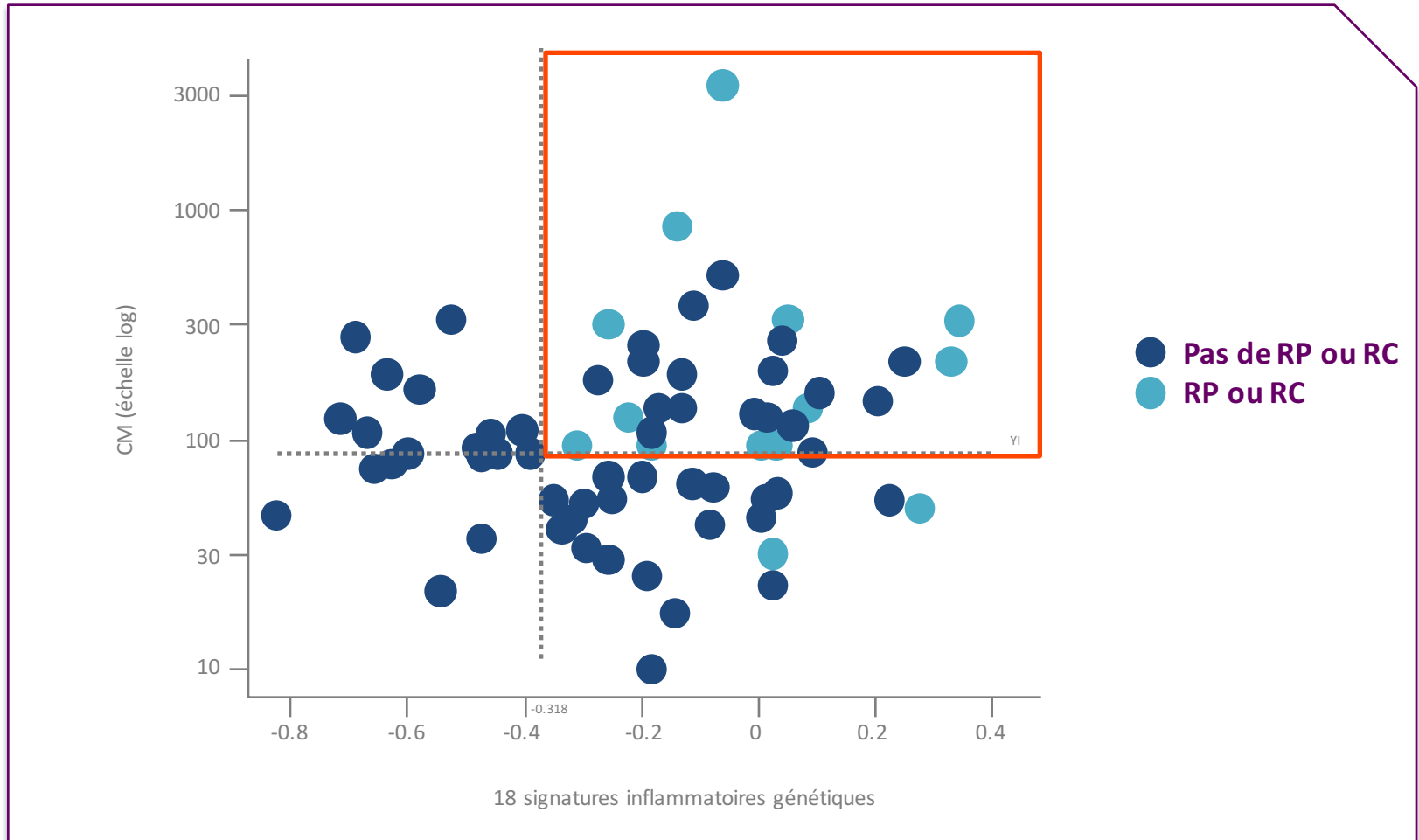
AMM : nivolumab

- Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (SCCHN)
OPDIVO as monotherapy is indicated for the treatment of squamous cell cancer of the head and neck in adults progressing on or after platinum-based therapy
- En France : encore en attente de la mise sur le marché
- Etude française non randomisée TOPNIVO (PI C Even)
250 patients en R/M en échec de 1ere ligne inclus en quelques mois !

Questions à résoudre....

- **Durée du traitement ?**
- « **Tumor flare** »: ne pas arrêter ? Hyper-progressions ?
- **Gestion des effets secondaires ?** Corticoïdes + avis internistes (y penser devant une diarrhée, une thrombopénie, ...)
- **Biomarqueurs ?** PD-L1 ? Seuil ?
D'autres biomarqueurs doivent être associés (micro-environnement, charge mutationnelle)

Charge mutationnelle (CM) et Profil d'expression génomique inflammatoire (GEP-Inf) : prédictifs de réponse objective



CM et GEP-inf sont corrélés avec la RO et la SSP chez HPV négatifs

Etudes translationnelles associée à TOPNIVO et
autres études d'immunothérapie

Identification de biomarqueurs

Nice-Sophia Antipolis (Université Côte d'Azur)

Centre Antoine Lacassagne (CAL), IUFC, Nice Joël Guigay, Esma Saada, Anne Sudaka

Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire (IPMC) Fabienne Anjuère

Institut de Biologie Valrose (iBV), Nice Ellen Van Obberghen-Schilling

Paris Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP), Inserm U970

Eric Tartour, Cécile Badoual, Hélène Roussel

Essais en cours en R/M

Essais en cours avec durvalumab après échec de platine

HAWK

PD - L1 positif N = 112

MEDI 4736

ESMO 2017

CONDOR

PD - L1 négatif N = 240

R

1:1:2

MEDI 4736

TREMELIMUMAB

MEDI 4736 + TREMELIMUMAB

EAGLE

PD - L1 positif et négatif N = 720

R

1:1:1

MEDI 4736

MEDI 4736 + TREMELIMUMAB

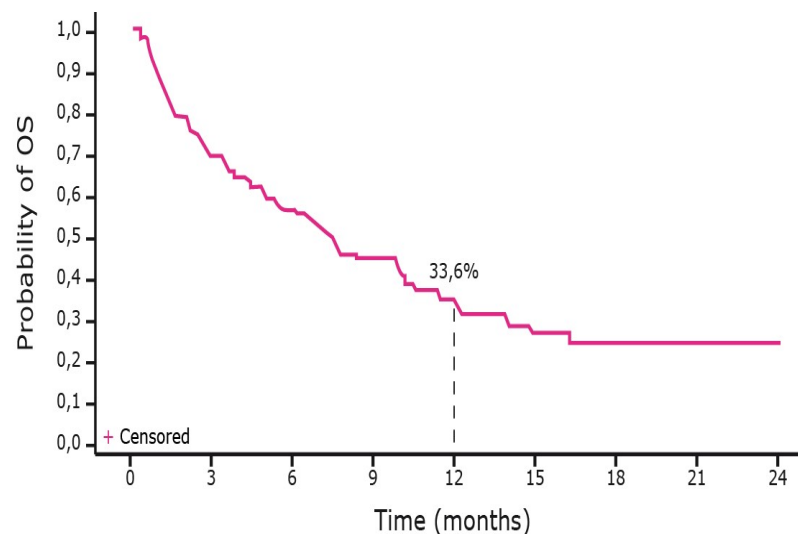
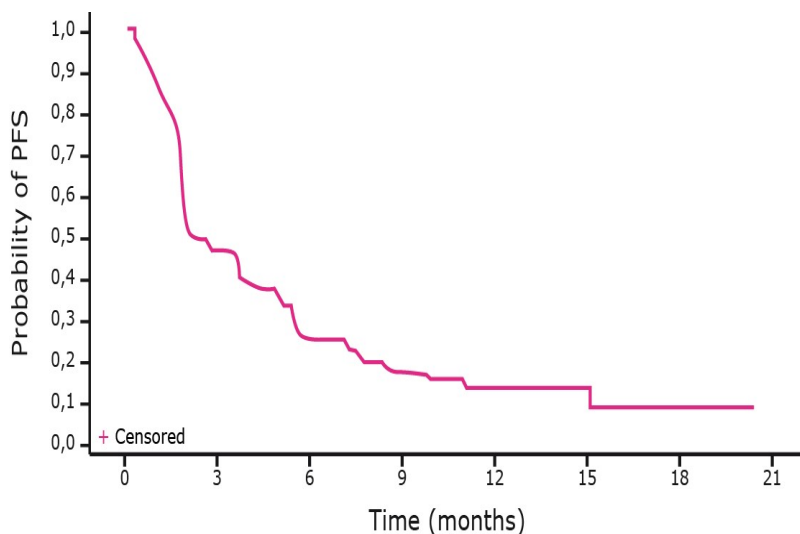
TRAITEMENT AU CHOIX

Hawk Study

phase II, durvalumab (anti PDL1) CETEC RM 2^e ligne et plus

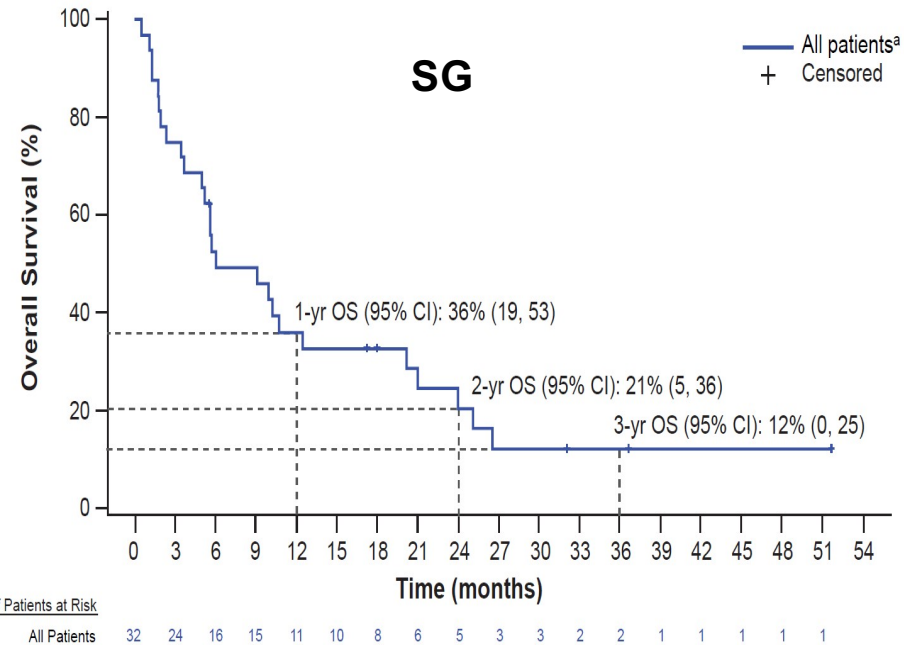
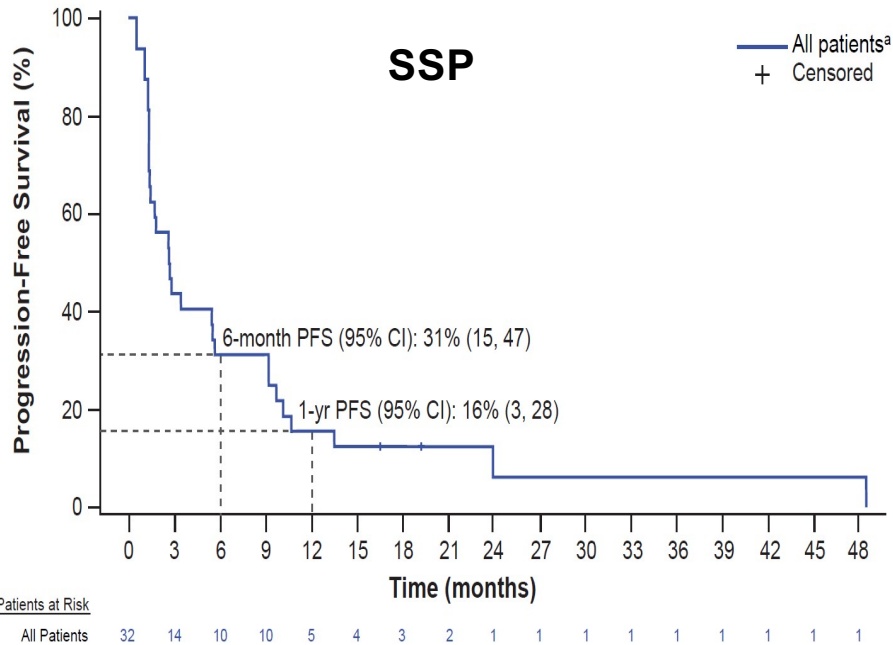
SSP	
	Durvalumab (N=112)
SSP médiane (95% CI) mois	2.1 (1.9-3.7)

SG	
	Durvalumab (N=112)
SG médiane (95% CI) mois	7.1 (4.9-9.9)
Survie à 12 mois (95% CI), %	33.6 (24.8-42.7)



Phase I atezolizumab CETEC RM 2e ligne et plus

SSP médiane = 2.6 mois SG médiane = 6.0 mois



Bahleda, ESMO 2017

En 1ere ligne de R/M : Phases III

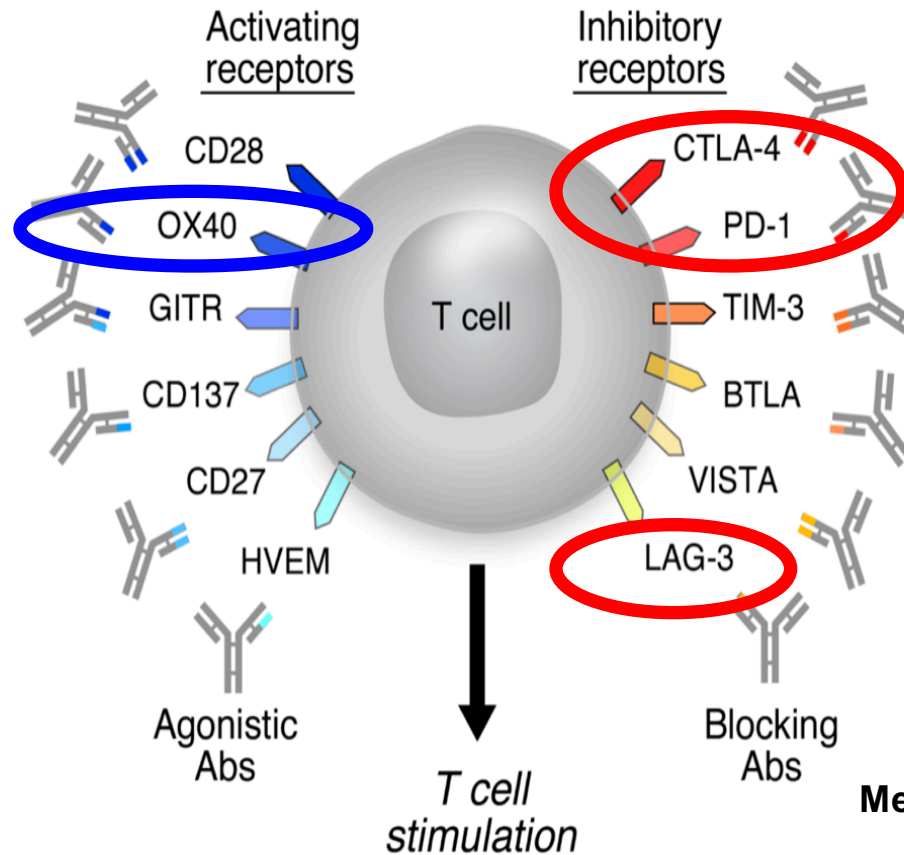
Nivolumab + Ipilimumab

Pembrolizumab

**Durvalumab +/-
Tremelimumab**

	Checkmate 651	Keynote 048	KESTREL
Phase	Phase 3	Phase 3	Phase 3
Protocole	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + Ipilimumab • Cetuximab+Cis/carboplat+5Fluorouracil 	<ul style="list-style-type: none"> • Pembro 200mg q3W • Pembro 200mg+plat+5-FU • Cetuximab+plat+5-FU 	<ul style="list-style-type: none"> • Durvalumab • Durva+treme • Plat+5-FU+cetuximab
Patients	N=490 (estimé) PD-L1 strat.	n=780 Stade IV PD-L1 strat HPV strat (+/-)	n=628 Stade IV PL-L1 Strat Tabagisme strat HPV strat
Précision	HPV : non précisé	HPV +/- R/M HNSCC	HPV +/- R/M HNSCC
Ligne	1L	1L	1L
Critère I	<ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS 	<ul style="list-style-type: none"> • PFS 	<ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS
Critères II	<ul style="list-style-type: none"> • ORR • Time to symptomatic deterioration 	<ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS (%) à 6 mois, 12 mois • ORR • DoR 	<ul style="list-style-type: none"> • ORR • DoR • PFS2 (second progression)

Autres agents d'immunothérapie et combinaisons



Mellman I et al., *Science*, 2011

Combinaisons ?

“Hi Joel,

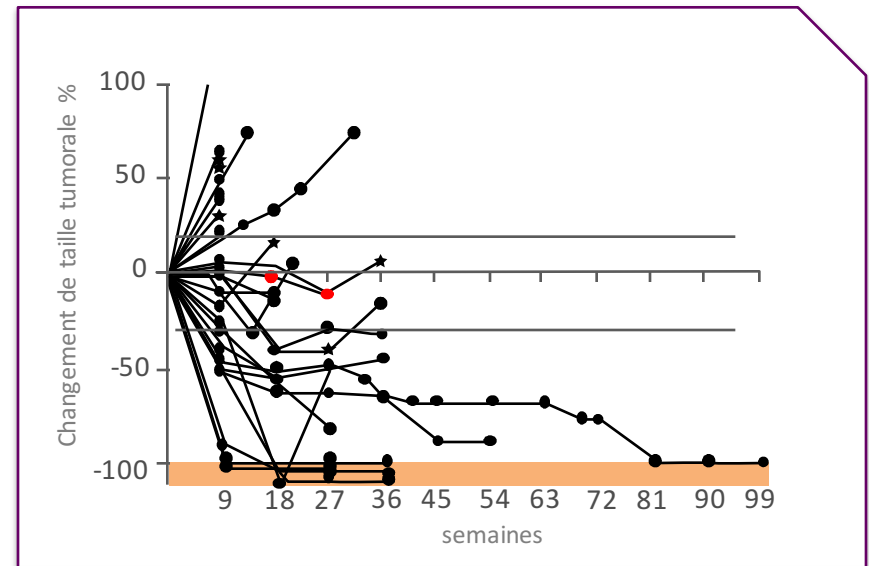
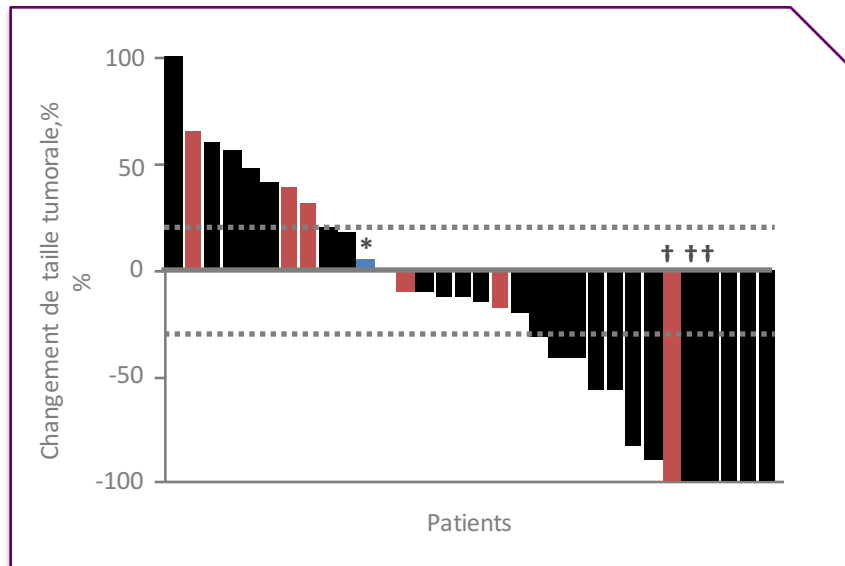
Did you know that every day, 2 new checkpoint combination trials begin. There are more than 1600 combination trials ongoing. **Are you fully up-to-date on the most rational combination strategies progressing through the clinic?”**



Un aperçu d'associations interessantes

Anti IDO1 epacadostat plus pembrolizumab

- 38 Patients en R/M, PS = 0-1
 - Meilleure RO chez 31 pts avec 1-2 lignes antérieures de traitement
- RO =39%, Taux de contrôle tumoral = 65%, efficacité identique PD-L1 + ou -



Tolérance : 7 grades 3/4 (18%). Essentiellement : fatigue, troubles digestifs, similaires à monothérapie avec pembrolizumab mais plus de rash cutanés.
1 hypothyroïdie, Insuffisance surrénale et 2 pneumonies (dont une mortelle par inhalation).

AZD9150 (anti-STAT3) + durvalumab

I-18 Patients pré-traités par anti PD-(L)1 :

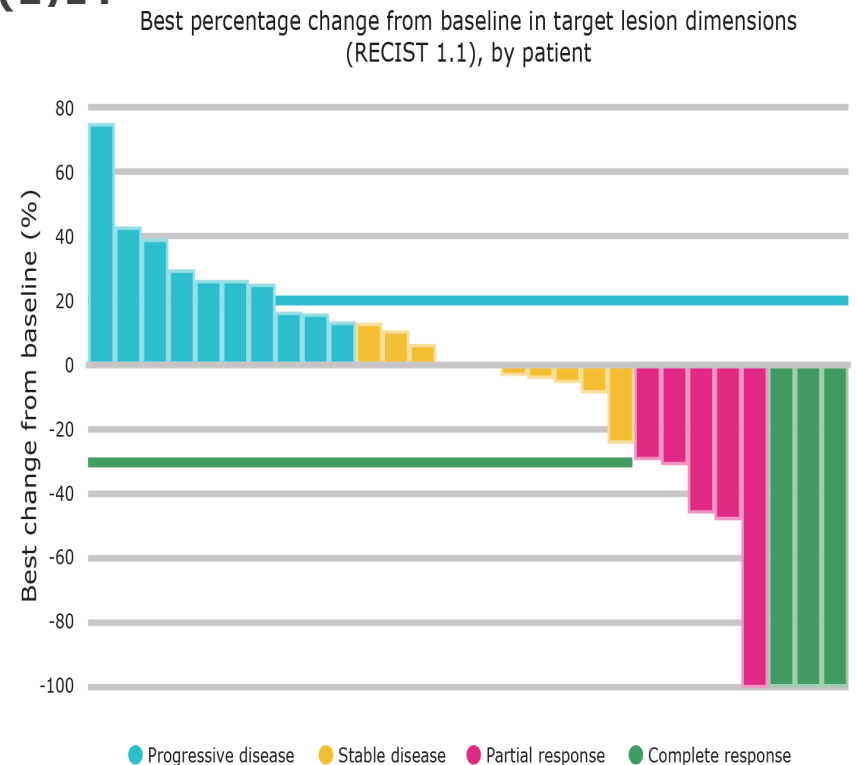
- **1 réponse complète**
- 1 réponse partielle
- 8/18 (**44 %**) contrôle de la maladie

II-28 patients naïfs d'anti PD-(L)1

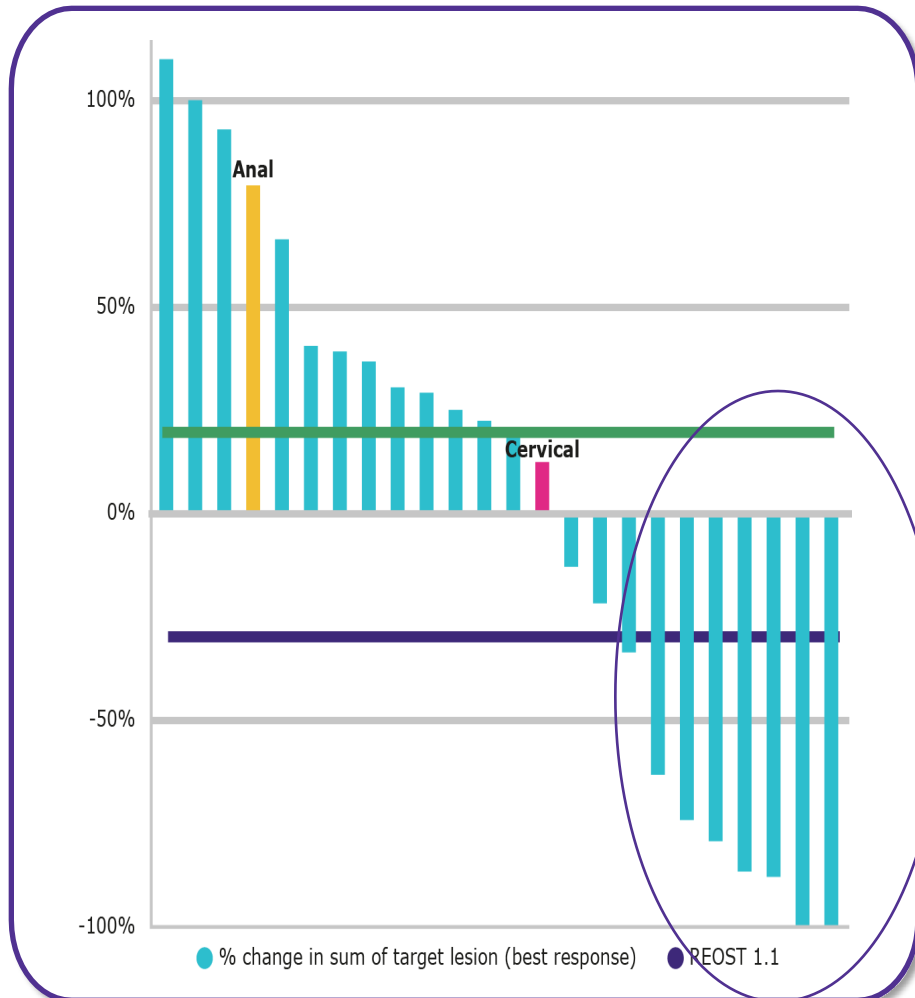
- **3 RC**
- 5 RP
- 16/28 (**57 %**) contrôle de la maladie
- Tolérance : thrombopénie et cytolysse hépatique réversibles

III-AZD9150 monothérapie :

- 0 réponse, 0 contrôle de la maladie



Phase II Nivolumab + ISA101 (vaccin anti-HPV) chez les patients ayant un cancer HPV + incurable



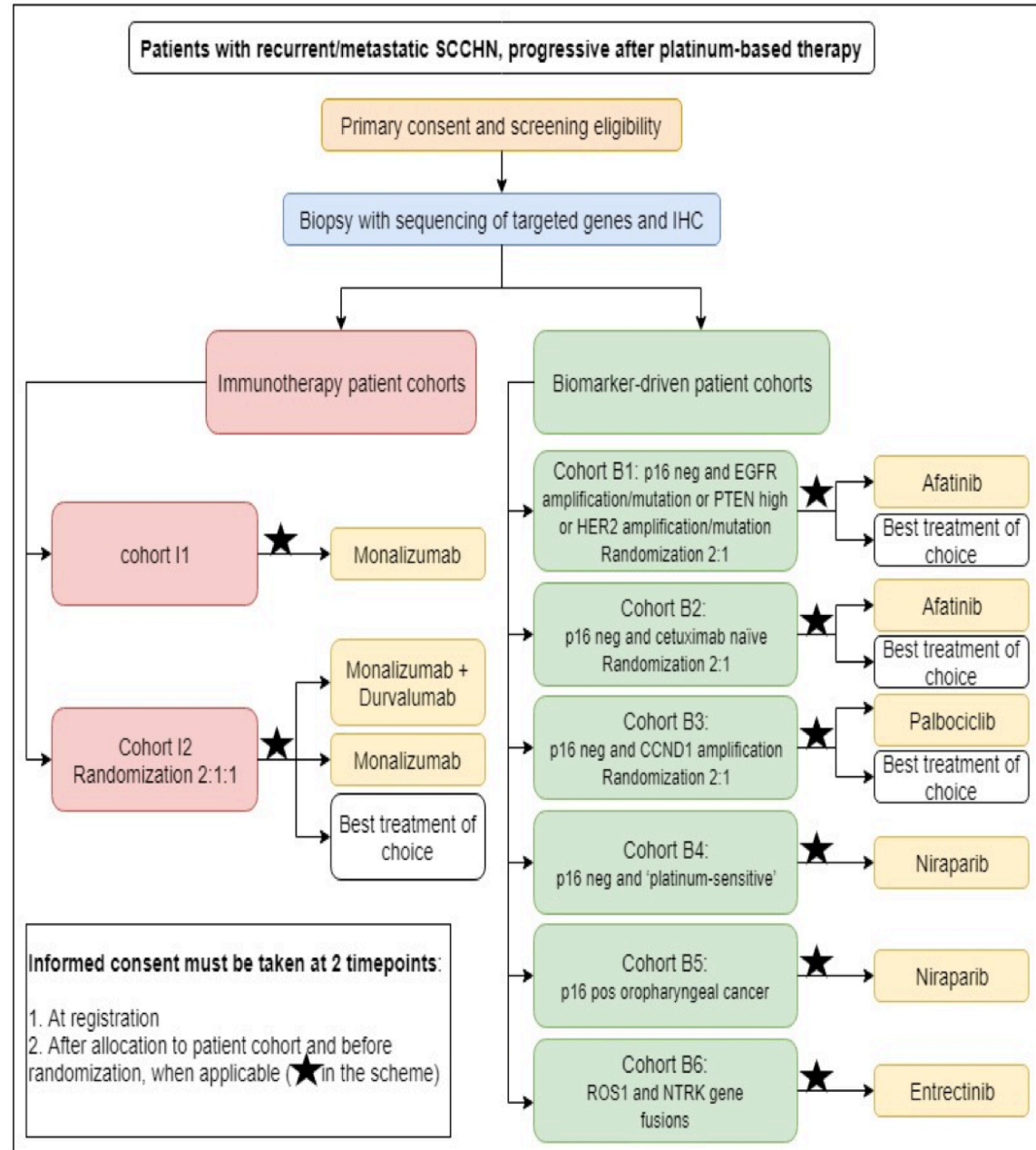
Taux de réponse objective
dans les carcinomes oro-
pharyngés
= **36 %**

Réponses profondes et
durables

Bonne tolérance de la
combinaison, pas d'effet
secondaire sévère

L'essai randomisé est
programmé pour
confirmer ces résultats
très encourageants

Essai EORTC « umbrella » UPSTREAM



Immunothérapie en ORL

Perspectives

- **Très bientôt bouleversement des stratégies : immunothérapie en situation curative**



induction, combinaison avec RT , adjuvant

- La majorité des patients vont donc recevoir une immunothérapie en situation moins avancée : quel sera le traitement en rechute ? Avec quelles séquences ?

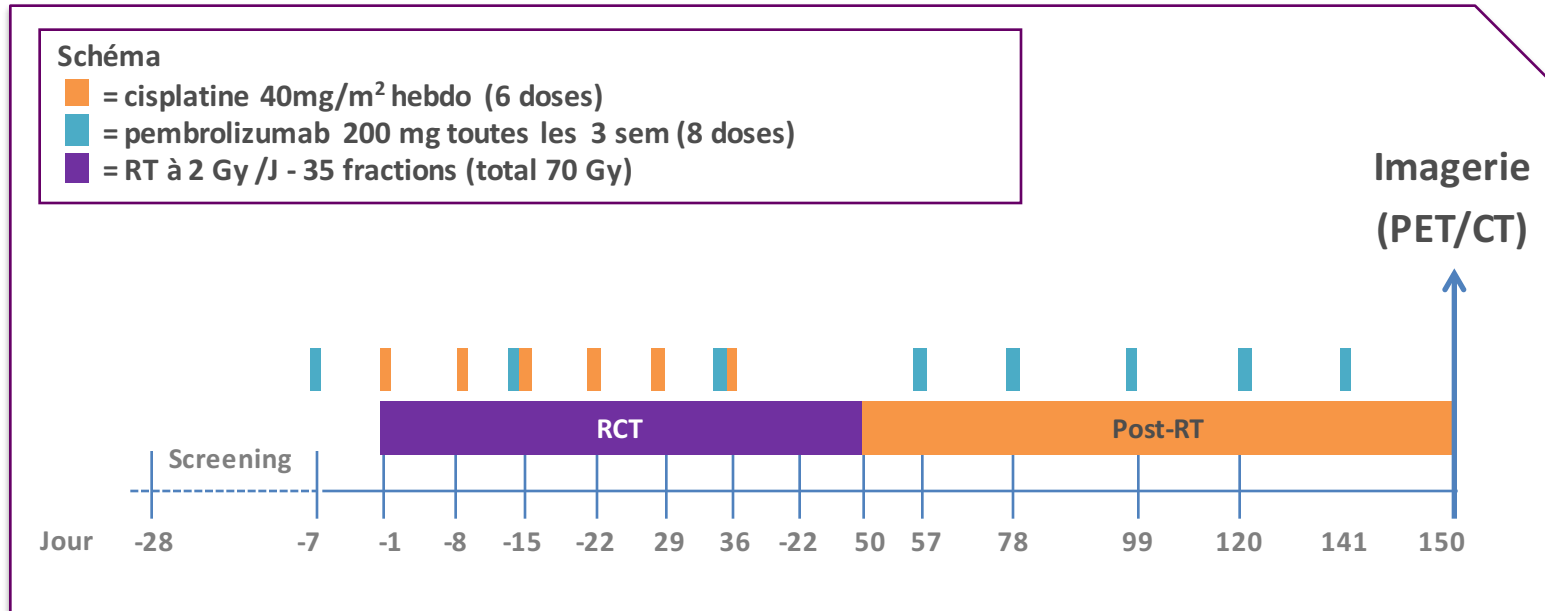
Induction : essais en cours

- **Avant chirurgie** : résultats préliminaires (pembrolizumab, nivolumab) présentés aux congrès ASCO-ESMO 2017
- **Avant RCT** : essais programmés en France
 - PICH: TPF + pembrolizumab (PI : F Peyrade)
 - Durvalumab + TPF (PI : C Even)

Combinaisons avec $R(C)T$

Pembrolizumab + RCT

Essai ECHO-202/KEYNOTE-037



Objectif principal :

- Tolérance : DLT et effets secondaires immuns (Ir AES)
- Efficacité : taux de RC en imagerie ou chirurgie de rattrapage à J 150

Objectifs secondaires :

SSP, SG, CLR, Taux de métastases à distance, QOL (FACT H&N)

Pembrolizumab + RCT

Essai ECHO-202/KEYNOTE-037 : compliance

Bonne tolérance : ce schéma « passe » !

Pembrolizumab : doses complètes		21 (78%)	} Motifs d'arrêts : <ul style="list-style-type: none">• Neutropénie (n = 4)• Thrombocytopénie (n = 1)• Créatinine élevée (n = 2)
Cisplatine (40 mg/m ² hebdo x 6)			
Réduction de dose (N, %)	4 (15%)		
Omission de dose (N, %)	7 (26%)		
Complété à ≥ 200 mg/m ² (N, %)	23 (85%)		
Dose cumulative médiane (SD)		225 mg/m ² (25)	

RT (70 Gy prévus)

Retard > 5 J (N, %)	0 (0%)	} Motifs de retards (< 5 J) <ul style="list-style-type: none">• Hospitalisation (n = 4)• Technique (n = 1)
Retard ≤ 5 J (N, %)	2 (7,4%)	
Durée médiane J (SD)	49,5 (2,4%)	
70 Gy RT complétés (N, %)	27 (100%)	

Essai ouvert: phase III KEYNOTE-412

Pembrolizumab en association avec RCT dans les CETEC localement évolués (LA)

OBJECTIFS

Principal

- Comparer la SSR selon critères RECIST des pts traités par Pembrolizumab +RTCT vs placebo +RTCT

Secondaires

- Comparaison de la SG, tolérance du pembrolizumab /placebo
- Qualité de vie selon EORTC QLC30 et QLQ-H&N35

Inclusion de 780 patients

Randomisation : pembrolizumab 200 mg/3s + RCT vs placebo /3s + RCT avec Cisplatine 100mg/m²/3s

Cetuximab et anti PD-1/PD-L1 ?

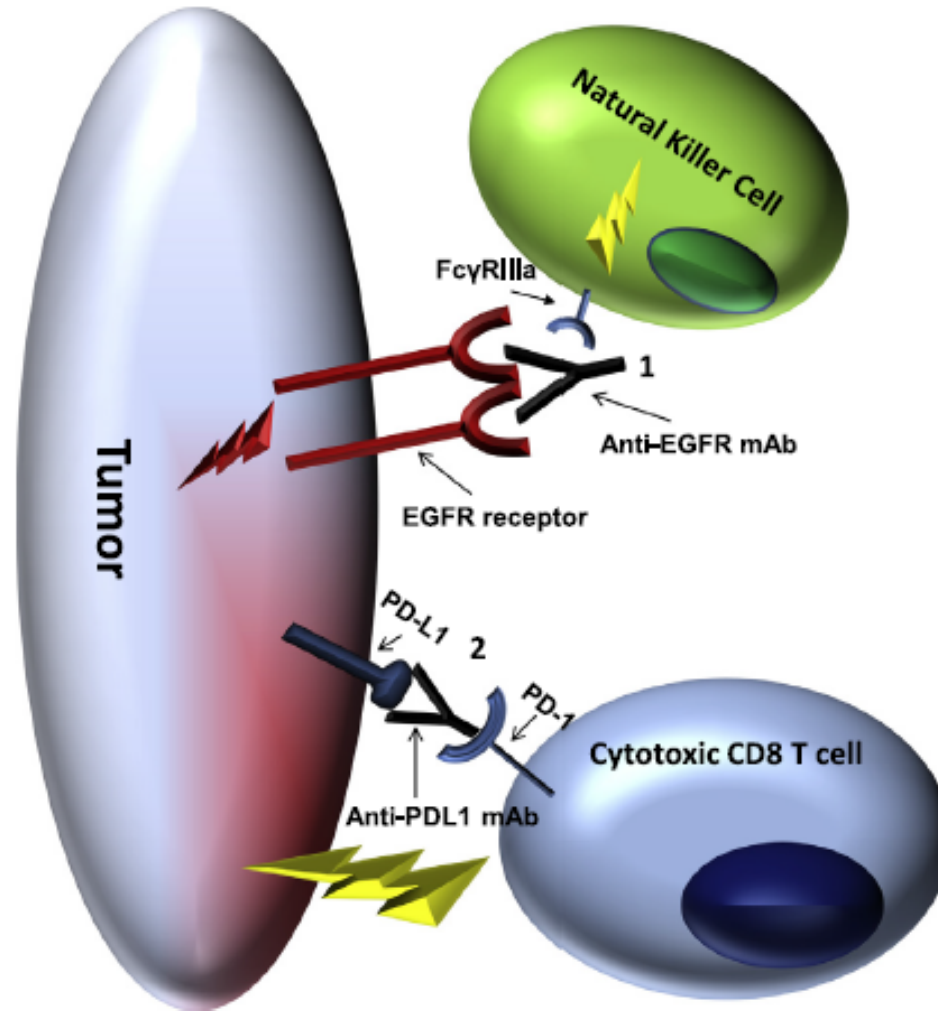
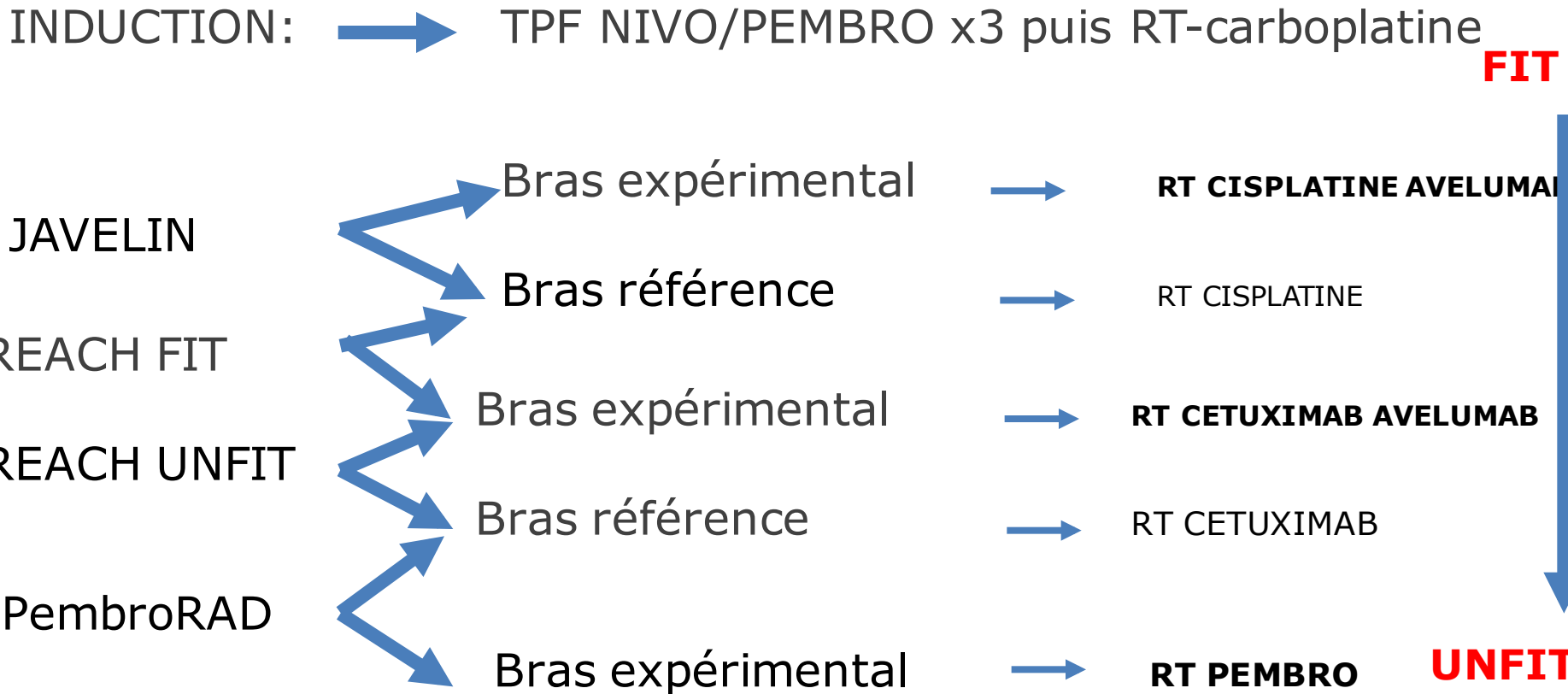


Figure 1. Comparison of the effects of anti-EGFR mAb and anti-PD-L1 mAb. 1. I

Localement avancé non résécable : essais de RCT en cours



Conclusion

- ✓ L'immunothérapie anti-PD1 en cancérologie ORL est une nouvelle arme thérapeutique validée en 2eme ligne de R/M
- ✓ Forte attente pour 2018 des premiers résultats des phases III de combinaisons en 1ere ligne de R/M : nouveaux standards ?
- ✓ Dans les situations moins avancés, en situation curative, les combinaisons avec CRT et en adjuvant en post opératoire sont en cours d'évaluation avec des premiers résultats encourageants
- ✓ Essais en cours dans les cancers du cavum et glandes salivaires

Merci pour votre attention !



Institut Universitaire
de la Face et du Cou

