

PIONEER UP

#2

Actualités sur et autour de Pioneer

THE
PIONEER
PROJECT

Bonjour à tous,

Au vu des attentes suscitées par notre poster à la Conférence Mondiale sur le Cancer du Poumon (WCLC) en septembre à Barcelone, je suis impatient de partager avec vous les nouvelles actualités du Projet Pioneer. À quelques jours de notre deuxième anniversaire et alors que nous préparons l'évaluation à mi-parcours de l'ANR (Agence Nationale pour la Recherche), nous sommes fiers de ce que nous avons déjà accompli. Aujourd'hui, 91 patients issus de 11 centres ont été recrutés dans le volet biomarqueurs de notre étude et de nouveaux centres hospitaliers devraient bientôt nous rejoindre.

Dans ce deuxième numéro, nous revenons également sur les dernières avancées de l'immuno-oncologie susceptibles d'influer sur le Projet Pioneer et plus largement sur le traitement des cancers bronchiques. Nous avons été particulièrement encouragés par des études qui ouvrent la voie à l'utilisation en première ligne de l'immunothérapie dans les cancers avancés du poumon non à petites cellules (NSCLC), mais aussi alertés par d'autres études qui confirment les limites du TMB (Tumor Mutational Burden) comme biomarqueur prédictif de la réponse aux immunothérapies. Plus que jamais, l'objectif est d'identifier ces biomarqueurs prédictifs, un objectif que nous espérons atteindre grâce à Pioneer.

Une nouvelle fois, merci à tous, scientifiques, cliniciens, soignants, patients, pour votre engagement dans cette ambitieuse aventure qui est la nôtre,

Fabrice BARLESI

EDITO



The Pioneer Project

1 825 jours, 3 pays, plus de 100 scientifiques, 8 laboratoires de recherche, 11 hôpitaux, 25,5 millions d'euros pour mieux comprendre, prédire et surmonter les résistances aux anti-PD1(L1) dans les cancers du poumon non à petites cellules

“ Mieux comprendre et prédire les résistances

Décrypter les mécanismes de résistances aux anti-PD1(L1)
Identifier et valider des biomarqueurs prédictifs de la réponse aux anti-PD1(L1) et à de nouveaux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Autorisation du protocole : février 2018

“ Surmonter les résistances

Évaluer la sécurité et l'efficacité de nouvelles combinaisons basées sur l'anti-PD1(L1) durvalumab dans un vaste essai clinique exploratoire

Autorisation du protocole : décembre 2018

“ Valider le potentiel de nouveaux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

Établir la preuve de concept préclinique de nouveaux couples cible-anticorps

Première évaluation in vitro et in vivo des anticorps thérapeutiques : en cours

REPÈRES

DIRECTION

Fabrice BARLESI

Professeur de Médecine à Aix-Marseille Université
Chef du Service d'Oncologie Multidisciplinaire et d'Innovation Thérapeutique de l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

Coordinateur du Centre d'Essais Précoces en Cancérologie de Marseille CLIP2/INCa

Cofondateur du Cluster Marseille Immunopole

Vice-Président du Canceropôle PACA

Coordinateur du RHU

Aix-Marseille Université (AMU)

Promoteur de l'essai clinique

Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

Initiateur du projet

Marseille Immunopole

Chiffres clefs

Coût total : **25 510 000€**

Financement : **8 502 000€**

Durée : **60 mois**

Focus

Prévention et dépistage précoce des cancers bronchiques

Une analyse détaillée des évènements moléculaires ainsi que cellulaires conduisant à la carcinogénèse suggère que l'immunothérapie pourrait prévenir le développement de cancers du poumon chez les individus à risque.

Après l'étude NELSON démontrant les bénéfices du dépistage du cancer du poumon par scanner thoracique¹, une étude menée par Jérôme Galon suggère maintenant la possibilité de prévenir le développement de ces cancers chez les patients à risque grâce à l'immunothérapie. Dans cette étude, publiée dans la revue Nature, 122 biopsies provenant de 77 individus fumeurs ou anciens fumeurs ont été examinées afin de disséquer, dans le tissu pulmonaire et le système immunitaire, la séquence des évènements qui conduisent au développement d'un carcinome épidermoïde pulmonaire (CCS)².

A l'aide des données d'expression génique, quatre étapes distinctes ont été définies : (1) tissu normal, (2) lésions mineures, (3) lésions majeures, et (4) CCS invasif. Chacune de ces étapes est caractérisée par une série d'évènements moléculaires que les auteurs ont précisément caractérisés. Ils ont alors démontré que la réponse immunitaire anti-tumorale démarre dès l'apparition de lésions mineures mais qu'à ce stade, soit avant le cancer, les mécanismes d'immunosuppression sont aussi déjà en place. Cette découverte suggère que l'immunothérapie pourrait être utilisée non seulement pour traiter mais aussi pour prévenir les cancers du poumon chez les individus à risque.

Combinaisons autour des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire PD1(L1)

Combinaison d'une chimiothérapie à l'immunothérapie : le nouveau standard thérapeutique de première ligne pour les patients atteints d'un cancer avancé du poumon à petites cellules (CPPC)

Présentée à la conférence mondiale du cancer du poumon (IASCL 2019), une nouvelle étude, baptisée CASPIAN, a évalué les bénéfices du duo immunothérapie-chimiothérapie en première ligne sur 537 patients atteints de SCLC³. Comparée à la chimiothérapie standard (l'étoposide en association avec le cisplatine ou le carboplatine), la combinaison associant l'anti-PDL1 durvalumab à ce même traitement a amélioré la survie globale des patients : le risque de mortalité a été réduit de 27% et la survie médiane a augmenté de 10,3 à 13 mois. À 18 mois, le taux de survie globale était de 33,9% avec la combinaison durvalumab-chimiothérapie, contre 24,7% avec la chimiothérapie seule. En termes de sécurité, le profil de la combinaison est cohérent avec ceux des deux traitements seuls.

Combinés aux récentes données de l'étude IMpower133⁴, ces résultats sont très prometteurs étant donnée l'agressivité de cette indication. Enfin, l'étude CASPIAN démontre que durvalumab peut être combiné indifféremment au cisplatine ou au carboplatine.

1 De Koning H. et al. Effects of volume CT lung cancer screening: mortality results of the NELSON randomised- controlled population based trial. J. Thorac. Oncol. 2018. 13(10):S185.

2 Mascaux C. et al. Immune evasion before tumour invasion in early lung squamous carcinogenesis. Nature 2019. 571:570-575.

3 Paz-Ares L. et al. Overall Survival with Durvalumab Plus Etoposide-Platinum in First-Line Extensive-Stage SCLC: Results from the CASPIAN Study. WCLC 2019. PL02.11.

4 Horn L. et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. NEJM 2018. 379:2220-2229

Combinaison d'immunothérapies chez les patients fragiles souvent exclus des essais cliniques

Les patients fragiles sont souvent exclus des essais cliniques ce qui limite de fait nos connaissances thérapeutiques dans cette population. L'essai CheckMate 817 a évalué les bénéfices de la combinaison nivolumab-ipilimumab chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) avancé, en mauvais état général (indice fonctionnel ECOG de 2) ou présentant une comorbidité (des métastases cérébrales asymptomatiques, une insuffisance rénale, hépatique ou une infection par le VIH).

Présentés à la conférence mondiale du cancer du poumon (IASCL 2019), les résultats de cette étude ont révélé que le traitement n'induit pas plus d'effets indésirables dans cette population (67% contre 77% d'effets indésirables chez les patients en bon état général)⁵. Bien qu'inférieure, l'efficacité de la combinaison reste également très significative (24% des patients fragiles répondent au traitement et 57% d'entre eux continuent à

le faire un an plus tard). Enfin, comme dans la population en bon état général, une forte expression de PD-L1 et un TMB élevé sont prédictifs de la réponse au traitement.

Cette étude devrait accélérer la mise en œuvre d'essais prospectifs dans cette population de patients qui nécessite un traitement adapté.

Pas de bénéfice de la combinaison anti-PD1-anti-CTLA4 en deuxième ligne de traitement chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules squameuses de stade IV

Dans l'étude Lung-MAP présentée à l'IASCL 2019, les chercheurs ont comparé l'efficacité en deuxième ligne du nivolumab seul à celle de la combinaison nivolumab-ipilimumab chez 252 patients atteints d'un NSCLC de stade IV⁶. Les résultats n'ont révélé aucune différence significative entre les deux traitements en termes de survie globale, de survie sans progression et de taux de réponse (OS : 10,0 contre 11,0 mois ; PFS : 3,8 contre 2,8 mois et taux de réponse, évalué selon le critère RECIST 1.1 : 18% contre 17% ; respectivement pour nivolumab ou la combinaison nivolumab-ipilimumab).

Enfin, le taux de réponse est similaire dans les sous-groupes classés selon leur TMB et le niveau d'expression de PDL1. L'étude a été fermée du fait de ces résultats décevants.

5 Barlesi F. et al. CheckMate 817: First-Line Nivolumab + Ipilimumab in Patients with ECOG PS 2 and Other Special Populations with Advanced NSCLC. WCLC 2019. OA04.02

6 Bazhenova L. et al. A Phase III Randomized Study of Nivolumab/Ipilimumab vs Nivolumab for Previously Treated Stage IV Squamous Cell Lung Cancer. WCLC 2019. OA04.01.

L'immunothérapie en première ligne de traitement chez les patients aux prises avec un cancer du poumon non à petites cellules avancé

L'atezolizumab améliore la survie des patients naïfs.

Dans la quête d'alternatives à la chimiothérapie de première ligne dans le NSCLC avancé, l'étude IMpower 110 a comparé l'efficacité de l'atezolizumab, à la chimiothérapie à base de sels de platine, chez des patients naïfs exprimant PD-L1. Présentés au congrès de l'ESMO 2019, des résultats intermédiaires montrent l'avantage de l'anti-PD-L1 chez les patients exprimant fortement PD-L1 à la surface des cellules tumorales ($\geq 50\%$) ou des lymphocytes infiltrant la tumeur ($\geq 10\%$) : la survie médiane globale est de 15,7 mois sous immunothérapie, contre 13,1% pour la chimiothérapie, et la survie sans progression de 8,1 contre 5,0 mois. L'atezolizumab représente donc une option de première ligne prometteuse pour les patients atteints de CPNPC avancé présentant une forte expression de PD-L1.

Bénéfices de la combinaison anti-PD-1/ anti-CTLA-4 quel que soit le niveau d'expression de PD-L1

Dans le cadre de l'étude CheckMate-277, de précédents résultats avaient démontré les bénéfices d'une combinaison associant nivolumab à une faible dose d'ipilimumab sur la survie sans progression des patients atteints de NSCLC⁷. De nouveaux résultats de cette même étude, s'intéressant cette fois-ci à la survie globale des patients, ont été présentés au congrès de l'ESMO 2019. Les taux de survie globale des patients exprimant PD-L1 (expression $\geq 1\%$) sont respectivement de 40.0% et de 32.8% sous immunothérapie et chimiothérapie et la médiane de survie globale de 17,1 mois contre 14,9 mois. De manière surprenante, les patients exprimant peu ou pas de PD-L1 (expression $< 1\%$) bénéficient également de l'association d'immunothérapies (médiane de survie globale de 17,1 contre 13,9 mois avec la chimiothérapie)⁸. Aucun problème de sécurité n'a par ailleurs été décelé. Ces résultats suggèrent que cette combinaison d'immunothérapies serait

une option de première ligne prometteuse pour le traitement du NSCLC avancé, et ce indépendamment du niveau d'expression de PD-L1.

Biomarqueurs prédictifs

Le TMB est loin de faire l'unanimité en tant que biomarqueur de la réponse aux immunothérapies dans le cancer du poumon non à petites cellules.

Jusqu'à présent de nombreux scientifiques considéraient que la charge mutationnelle d'une tumeur (tumor mutational burden, TMB) était un biomarqueur qui permettrait de prédire la réponse aux immunothérapies anti-PD-1(L1) et anti-CTLA-4, seules ou associées. Aujourd'hui, cette vision ne fait plus l'unanimité.

Une première étude rétrospective présentée au congrès de l'ESMO 2019 à Barcelone a démontré que les patients atteints de NSCLC ayant un fort TMB (≥ 175 mutations par exome) avaient une meilleure survie globale, une meilleure survie sans progression et un meilleur taux de réponse globale sous pembrolizumab que les patients à faible TMB.

7 Hellmann M. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. NEJM 2018, May 31.

8 Hellmann M. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. NEJM 2019, Sept 28.

Ceci était vrai qu'ils aient reçu ou non un traitement au préalable (études Keynote 010 et Keynote 042)⁹.

En revanche, deux études présentées à l'IASCL et à l'ESMO 2019 concluent le contraire : le TMB ne peut prédire le taux de réponse, la survie sans progression, ni la survie globale chez des patients atteints de NSCLC avancé (squameux ou non) traités par pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine. Ces dernières analyses ont été faites sur la base des données des études Keynote 021, Keynote 189 and Keynote 407^{10,11,12}. A noter que ces études mesurent le TMB par séquençage d'exomes tumoraux et de tissus contrôles sains, et toutes ont rencontré des difficultés à mesurer le TMB dans un nombre non négligeable d'échantillons de patients (38% à 76%).

Ces résultats contradictoires montrent qu'il est essentiel de comprendre le contexte dans lequel le TMB peut être utilisé en biomarqueur prédictif de la réponse aux immunothérapies.

Suivi après immunothérapie

Le traitement par durvalumab ne doit pas être proscrit chez les patients atteints d'un NSCLC souffrant d'une pneumonie peu sévère.

L'essai PACIFIC de phase 3 avait déjà démontré l'efficacité d'un traitement par durvalumab chez des patients atteints de NSCLC de stade III n'ayant pas progressé sous chimio-radiothérapie. Une analyse exploratoire des données de cet essai chez un sous-groupe de patients souffrant de pneumonies de bas grade a été présentée au congrès de l'ESMO 2019. Dans ce sous-groupe, la survie globale, la survie sans progression et le temps écoulé avant le décès ou l'apparition de métastases à distance sont équivalents à ceux de la population totale¹³.

Le traitement par durvalumab est donc bénéfique, y compris pour les patients souffrant d'une pneumonie peu sévère.

Efficacité, sécurité et qualité de vie chez les patients atteints d'un cancer du poumon traité par nivolumab

Le nivolumab a déjà fait ses preuves dans deux essais cliniques de phase 3 en termes d'efficacité et de sécurité chez des patients atteints de CPNPC préalablement traités (essais CheckMate 017 et CheckMate 057). Pour corroborer et étendre ces résultats, une étude prospective nommée EVIDENS a suivi 1462 patients (représentatifs de la population globale de patients atteints de NSCLC) pendant au moins 17 mois après traitement, évaluant divers paramètres cliniques ainsi que la qualité de vie. Outre la confirmation des bénéfices du traitement par nivolumab (efficacité et sécurité), les résultats montrent que l'état de santé général du patient (mesuré par l'indice fonctionnel ECOG), son statut de fumeur, son statut EGFR (cellules cancéreuses porteuses ou non de mutations touchant le récepteur au facteur de croissance épidermique) et les effets indésirables du traitement prédisent la survie de façon indépendante.

9 Herbst RS et al. Association between tissue TMB (tTMB) and clinical outcomes with pembrolizumab monotherapy (pembro) in PD-L1-positive advanced NSCLC in the KEYNOTE-010 and -042 trials. ESMO 2019. LBA79

10 Langer CJ et al. KEYNOTE-021: TMB and Outcomes for Carboplatin and Pemetrexed With or Without Pembrolizumab for Nonsquamous NSCLC. WCLC 2019. OA04.05.

11 Garassino MC et al. Evaluation of TMB in KEYNOTE-189: Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy for Nonsquamous NSCLC. WCLC 2019. OA04.06.

12 Paz-Ares L et al. Pembrolizumab (pembro) plus platinum-based chemotherapy (chemo) for metastatic NSCLC: tissue TMB (tTMB) and outcomes in KEYNOTE-021, 189, and 407. ESMO 2019. LBA80

13 Vansteenkiste J et al. Efficacy of durvalumab in patients with stage III NSCLC who experience pneumonitis (PACIFIC). ESMO 2019. 1459PD

Enfin, les patients âgés (≥ 70 ans) bénéficient tout autant du traitement par nivolumab que le reste de la population¹⁴. Le poster de l'étude a été désigné comme le meilleur de la catégorie « cancer du poumon » à l'ESMO 2019.

Les résultats de l'étude JAVELIN Lung 200 revisités

La ré-analyse d'un essai clinique négatif est souvent source de connaissances, révélant parfois d'éventuelles erreurs dans la conception de l'étude ou son interprétation. Comparant avelumab et docétaxel en seconde ligne chez des patients atteints d'un NSCLC PD-L1 positif, l'étude de phase III JAVELIN Lung 200 n'a pas atteint son critère principal en termes de survie globale. Cependant, une deuxième analyse des données suggère que ces résultats auraient été biaisés : dans le bras traité par docétaxel un plus grand nombre de patients ont été préalablement traités à l'aide d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire (un anti-PD-1, un anti-PD-L1 ou un anti-CTLA-4). Ainsi, après ré-analyse (par

la méthode dite de pondération inverse), le rapport des probabilités de survie globale est donc plus faible que dans l'analyse primaire. Présentés au congrès de l'ESMO 2019¹⁵, ces résultats appellent une nouvelle fois à la prudence au moment d'interpréter les résultats d'un essai clinique.

La résistance aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Comprendre, prédire et surmonter la résistance aux anti-PD1(L1) dans le NSCLC

Les inhibiteurs du point de contrôle PD1(L1) conduisent à une réduction spectaculaire du volume tumoral et à un allongement de l'espérance de vie chez environ 20% des patients atteints de NSCLC, pour autant, le cancer du poumon est encore aujourd'hui la première cause de mortalité par cancer au niveau mondial, car la plupart des patients sont ou deviennent résistants à ces traitements. Ces résistances sont l'objet du RHU The Pioneer Project.

Ce dernier a fait l'objet d'un poster à l'IASCL

2019¹⁶ qui a présenté les 3 piliers du projet :

1. comprendre les mécanismes biologiques derrière ces résistances,
2. élucider le meilleur moyen de les prédire en analysant de façon multiparamétrique un panel exhaustif de biomarqueurs (programme biomarqueurs PIONeeR),
3. définir des stratégies thérapeutiques pour les combattre, en associant l'anti-PD-L1 durvalumab® avec quatre candidats médicaments modulant l'action de plusieurs acteurs de l'immunité (essai randomisé PIONeeR).

Alors que le programme biomarqueurs a déjà bien avancé, l'essai clinique vient de recruter un premier patient.

14 Barlesi F et al. Effectiveness and safety of nivolumab in the treatment of lung cancer patients in France: Updated survival and subgroup analysis from the real-world EVIDENS study. ESMO 2019. 1494P.

15 Barlesi F et al. Assessing the impact of subsequent checkpoint inhibitor (CPI) treatment on overall survival: Post hoc analyses from the phase III JAVELIN Lung 200 study of avelumab vs docetaxel in platinum-treated locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2019. 1492P.

16 Barlesi F. et al. Pioneer Study: Precision Immuno-Oncology for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients with PD1/L1 ICI Resistance. WCLC 2019. P1.04-30

Coulisses du projet Pioneer

Témoignage d'un membre du collectif Pioneer

“Dr. Jacques Le Treut, MD

Pneumo-oncologue à l'Hôpital Européen, Marseille

L'immunothérapie a radicalement transformé notre manière de fonctionner : ces traitements sont à la fois plus efficaces et mieux tolérés que ceux dont nous disposions jusqu'à maintenant. C'est une vraie révolution, qui commence à peine et qui devrait se poursuivre grâce à de nouvelles associations thérapeutiques.

Aujourd'hui, notre premier problème c'est de faire en sorte que nos patients puissent avoir accès à ces nouvelles combinaisons. Pour le moment, c'est au travers d'essais cliniques que nous y parvenons, et en ce sens, le RHU The Pioneer Project est une formidable opportunité pour nos patients. A ce jour, nous avons inclus 7 patients de l'Hôpital Européen au sein du programme biomarqueurs du projet, et travaillons activement à l'inclusion de nouveaux patients, même s'il n'est pas toujours facile de les convaincre de participer à un programme de recherche clinique.

Nous espérons également bientôt pouvoir faire entrer des patients dans l'essai clinique Pioneer, ce qui ne devrait tarder maintenant que les inclusions ont démarré.



Statistiques

À ce jour, **11 centres** recrutent activement des patients dans le programme biomarqueurs et **2 nouveaux centres** devraient prochainement débiter les inclusions.

Enfin, plusieurs autres centres sont en attente de l'agrément qui leur permettra à leur tour d'entrer dans le projet.



¹Hôpital Nord/AP-HM, Hôpital Européen, Hôpital Saint Joseph,
²Hôpital Larrey/Oncopôle, ³Centre Léon Bérard,
⁴Hôpital Sainte Musse, ⁵Centre Hospitalier d'Annecy,
⁶Centre Hospitalier des Vallées de l'Ariège, ⁷Hôpital Nord-Ouest,
⁸Centre Hospitalier, ⁹Centre Hospitalier Général,
¹⁰Centre Hospitalier du Pays d'Aix, ¹¹Centre Hospitalier de Bastia

Au 11 décembre 2019, 91 patients ont été inclus dans le volet biomarqueurs du RHU The Pioneer Project.

Investigateur	Centre associé	Statut	Date	Nombre de patients screenés	Nombre de patients inclus
Pr BARLESI	Hôpital NORD - Marseille	Actif	20/02/2018	71	60
Pr MAZIERES	Hôpital Larrey/Oncopôle - Toulouse	Actif	08/10/2018	7	7
Dr LE TREUT	Hôpital Européen - Marseille	Actif	11/10/2018	7	7
Dr FOA	Hôpital Saint Joseph - Marseille	Actif	16/10/2018	7	7
Dr PEROL	Centre Léon Bérard - Lyon	Actif	31/10/2018	2	2
Dr AUDIGIER VALETTE	Hôpital Sainte Musse - Toulon	Actif	08/11/2018	2	2
Dr HOMINAL	Centre Hospitalier - Annecy	Actif	21/11/2018	1	1
Dr FALCHERO	Hôpital Nord-Ouest - Villefranche-sur-Saône	Actif	28/11/2018	1	1
Dr DOMERGUE	Centre Hospitalier - Vallées de l'Ariège	Activé	04/12/2018	0	0
Dr BARRE	Centre Hospitalier - Cahors	Actif	11/12/2019	3	3
Dr ZAHI	Centre Hospitalier Général - Montauban	Actif	14/01/2019	1	1
Dr MARTINEZ	Centre Hospitalier du Pays d'Aix			0	0
Dr BORY	Centre Hospitalier de Bastia			0	0
TOTAL				102	91

Programme biomarqueurs

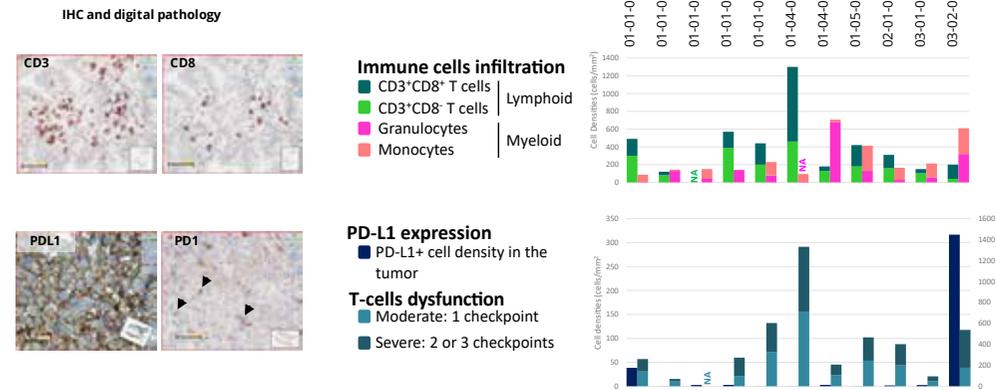
Alors que les prélèvements et l'analyse d'échantillons de patients sont en cours, une étude préliminaire conduite par HalioDx a été présentée au congrès SITC 2019¹.

Plus de 20 biomarqueurs ont été analysés sur des échantillons de 11 patients prélevés avant traitement par un inhibiteur du point de contrôle PD-1(L1). L'objectif était de valider la capacité de l'Immunogram² à identifier des combinaisons de biomarqueurs susceptibles de prédire la réponse au traitement.

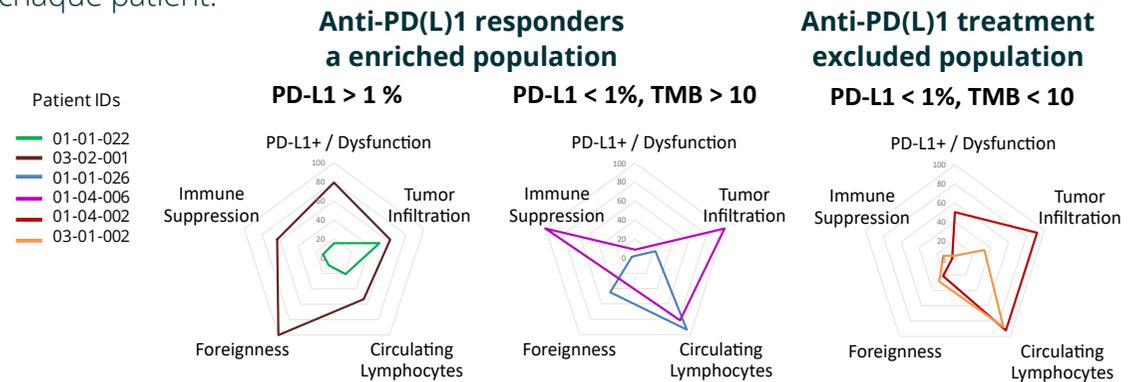
Ci-contre, un échantillon des données obtenues concernant l'infiltration tumorale des cellules immunitaires et l'analyse de PD-L1 et d'autres points de contrôle immunitaire chez différents patients.

1 Monville F et al. Immunogram to decipher PD1/L1 ICI resistance: a proof of concept in advanced NSCLC patients of the PIONeeR Project. SITC 2019. Poster P117
 2 Blank CU et al. The "Cancer Immunogram". Science 2016. 351: 658-660

Acquisition des données et distribution selon les patients



Les scores sont établis à partir des données obtenues pour l'ensemble des 20 biomarqueurs considérés, ce qui permet alors d'obtenir un immunogramme pour chaque patient.



Ce premier profilage a permis de mettre en évidence une forte hétérogénéité entre les patients qui à ce jour n'est pas évaluée dans les pratiques cliniques. Une fois confrontées aux paramètres cliniques du patient, ces analyses pourraient révéler les mécanismes de résistance aux inhibiteurs du point de contrôle PD-1(L1). Ces profils seront étendus à un plus large nombre de biomarqueurs et seront optimisés sur plus de 400 patients pour identifier des combinaisons fiables de biomarqueurs prédictifs.

Modifications

L'équipe du RHU *The Pioneer Project* fait preuve de réactivité pour faire progresser le projet.

Work package 1 : essai clinique

Deux bras ont dû être modifiés :

- Obtention de nouvelles autorisations réglementaires,
- Adaptation des conditions de distribution de l'ensemble des molécules,
- Retard imposé limité à seulement six mois.

Un amendement suivra en 2020 pour l'ajout d'un 4^{ème} bras expérimental.

Work package 2 : biomarqueurs

Depuis novembre 2019, la CPAM rembourse le traitement en 1^{ère} ligne des patients atteints de NSCLC avancé, par une combinaison anti-PD1 (Keytruda® Merck) - chimiothérapie :

- Obtention des autorisations réglementaires anticipée,
- Inclusion des patients éligibles initiée dès la validation du remboursement.

Les biomarqueurs prédictifs de la résistance des patients de 1^{ère} ligne pourront être comparés avec ceux de 2^{ème}/3^{ème} ligne.

Work package 3

Ce programme vise à **explorer de nouvelles voies susceptibles de réactiver l'activité anti-tumorale** des cellules immunitaires visées.

Le programme explorait initialement deux points de contrôle immunitaire encore inexploités : les récepteurs BTLA et KLRG1.

Alors que le plan de travail sur BTLA reste inchangé, plusieurs travaux publiés en 2018 ont montré que le profil d'expression de KLRG1 soulève de nombreuses questions ^{1,2,3,4,5}.

Le sous-programme KLRG1 a donc laissé la place à deux nouveaux axes de recherche :

L'identification de ligands des récepteurs de cytotoxicité naturelle (RCNs) NKp46 et NKp44. Les RCNs sont impliqués dans l'activation des cellules NK par les cellules tumorales. L'objectif est d'identifier des ligands des RCNs à partir d'un panel de lignées cellulaires tumorales connues pour activer des cellules NK primaires d'origine humaine. Une fois identifiés, ces ligands pour ainsi être activés à l'aide d'anticorps pour promouvoir l'activité anti-tumorale des cellules NK.

L'exploration du rôle des lymphocytes B dans l'immunité anti-tumorale. Des lymphocytes B organisés dans des structures apparentées à des centres germinatifs infiltrent principalement le front d'invasion de nombreuses tumeurs solides. Cette infiltration est considérée comme un facteur de bon pronostic. L'objectif est d'analyser la fonction de ces lymphocytes B infiltrant les tumeurs.

- 1 Thommen DS et al. A transcriptionally and functionally distinct PD-1+ CD8+ T cell pool with predictive potential in non-small-cell lung cancer treated with PD-1 blockade. *Nat Med* 2018. 24:994-1004
- 2 Savas P et al. Single-cell profiling of breast cancer T cells reveals a tissue-resident memory subset associated with improved prognosis. *Nat Med* 2018. 24:986-993
- 3 Duhon T et al. Co-expression of CD39 and CD103 identifies tumor-reactive CD8 T cells in human solid tumors. *Nat Comm* 2018. 2724
- 4 Guo X et al. Global characterization of T cells in non-small-cell lung cancer by single-cell sequencing. *Nat Med* 2018. 24:978-985
- 5 Zheng C et al. Landscape of Infiltrating T Cells in Liver Cancer Revealed by Single-Cell Sequencing. *Cell* 2018. 169(7): 1342-1356

Prochains rendez-vous

Pioneer Project inside

7 Février 2020

Comité Scientifique Consultatif et Assemblée Générale élargie incluant les membres de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR).

Printemps 2020

Évaluation de mi-parcours du projet par l'ANR.

Meetings 2020

24-29 avril 2020

AACR Annual Meeting, San Diego, USA

CONTACTS

Coordination

Marie ROUMIEUX
marie.roumieux@univ-amu.fr

Chef de projet PROMOTION

Alexandra GIULIANI
alexandra.giuliani@ap-hm.fr

Pharmacovigilance

Julie BRUNET
julie.brunet@ap-hm.fr

Logistique prélèvements

Maryannick LE RAY
maryannick.le-ray@ap-hm.fr

