



Actualité des essais thérapeutiques précoces au congrès de l'ASCO 2018 : nouveaux mécanismes, nouvelles cibles, nouvelles associations

Marie Auvray¹, Camille Baylot¹, Félix Blanc-Durand¹, Edith Borcoman¹, Elvire Pons-Tostivint¹, Stéphane Vignot²

Reçu le 3 août 2018
Accepté le 14 août 2018
Disponible sur internet le :
16 octobre 2018

1. Association pour l'enseignement et la recherche des internes en oncologie (AERIO), 149, avenue du Maine, 75014 Paris, France
2. Institut Jean Godinot, département oncologie médicale, avenue du Général Koenig, 51100 Reims, France

Correspondance :

Marie Auvray, Association pour l'enseignement et la recherche des internes en oncologie, 149, avenue du Maine, 75014 Paris, France.
auvray.marie@gmail.com

Mots clés

Essai clinique phase précoce
Phase 1
Combinaison
Innovation
Médecine personnalisée

Résumé

S'intéresser aux résultats des études de phases précoces présentées au congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2018 peut permettre d'identifier dès maintenant les molécules et les stratégies qui entreront potentiellement dans les pratiques de demain. C'est dans cet esprit que ce sujet a justifié l'attention des internes en oncologie et la rédaction de cette synthèse. Les molécules qui pourront représenter des innovations de rupture sont présentées ainsi que les nouvelles thérapeutiques en développement agissant sur des cibles déjà validées en pratique clinique et les données précoces des inhibiteurs de *checkpoint* en combinaison avec différents immunomodulateurs, ainsi que les nouvelles stratégies d'immunothérapies (vaccins et thérapie cellulaire).

Keywords

Early clinical trials
Combination
Innovation
Personalized medicine
First-in-man
First-in-class

Summary

Hot topics about early clinical trials at ASCO congress 2018: News pathways, new targets, new associations

Looking at the results of the early trials presented at the 2018 American Society of Clinical Oncology (ASCO) conference can help identify the molecules and strategies that will potentially enter the practices of tomorrow. It is in this spirit that this subject has justified the attention of residents in oncology and the writing of this synthesis. Molecules that can represent breakthrough innovations are presented as well as new therapeutics under development acting on targets already validated in clinical practice and early data of checkpoint inhibitors in combination with different immunomodulators, as well as new strategies for immunotherapies (vaccines and cell therapy).

À la recherche de nouvelles cibles

La recherche de nouvelles cibles thérapeutiques en oncologie concerne l'identification de nouveaux acteurs pro-oncogéniques, mais également tout ce qui est nécessaire à la survie de la cellule tumorale dans son micro-environnement, comme le métabolisme cellulaire ou encore l'angiogénèse. L'épigénétique reste également un domaine de recherche toujours actif.

Cibler la voie RET

Les altérations du proto-oncogène RET sont depuis longtemps décrites, notamment dans les carcinomes de la thyroïde, pour lesquels on retrouve des mutations chez 60 à 90 % des carcinomes médullaires (CMT) et des fusions dans 10 à 20 % des cancers papillaires, mais aussi plus rarement dans d'autres localisations (cancers bronchiques non-à-petites cellules (CBNPC), cancers du pancréas ou des glandes salivaires). Les inhibiteurs multi-kinases de première génération de RET (cabozantinib, alectinib, lenvatinib) n'ont qu'une activité faible sur les tumeurs RET altérées, au prix d'une toxicité non négligeable. Le LOXO-292, un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de 2^e génération avec une haute spécificité pour RET, permettrait un meilleur profil de tolérance. L'essai de phase 1 LIBRETTO-001 [1] présentait les résultats du LOXO-292 chez 82 patients atteints de tumeurs solides avec une mutation ou une fusion de RET (essentiellement des CNBPC et CMT), lourdement pré-traités. Avec une très bonne tolérance (fatigue, dyspnée, diarrhée de grade 1), le LOXO-292 a montré des taux de réponse très prometteurs notamment pour les fusions de RET (77 %), et de façon moins marquée pour les mutations de RET (45 %), avec également 3 réponses intra-cérébrales. Ces résultats semblent extrêmement prometteurs pour la poursuite du développement de cette cible.

Cibler les voies métaboliques

Depuis les années 1950, il est maintenant bien admis que les cellules cancéreuses sont marquées par un métabolisme altéré, préférant par exemple produire leur énergie en métabolisant le glucose par glycolyse plutôt qu'avoir recours à la phosphorylation oxydative, pourtant plus efficace pour produire l'ATP [2]. Cet effet Warburg, utilisé notamment pour la détection des cellules cancéreuses par tomographie d'émission de positrons par fluorodésoxyglucose (TEP-FDG), est susceptible de leur conférer des avantages prolifératifs et de survie. D'un point de vue thérapeutique, la connaissance des vulnérabilités des voies du métabolisme des cellules cancéreuses permet aujourd'hui d'identifier de nouvelles cibles médicamenteuses, dont voici des exemples. L'étude de Okano et al. [3] a évalué le JPH203, molécule *first-in-man*, un nouvel inhibiteur sélectif du *L-type amino acid transporter 1* (LAT1) chez 17 patients avec des tumeurs solides en phase avancée. La croissance tumorale nécessitant des apports métaboliques augmentés, notamment en acides aminés, LAT1 est surexprimé dans de nombreux types de cancers et permet le transport dans les cellules tumorales des acides

aminés. Avec des effets secondaires modérés de grade 1-2 (élévation des transaminases, nausées, hypertension, fièvre), le JPH203 a montré un bénéfice en termes de contrôle de la maladie pour 3 patients sur 5 avec un cancer des voies biliaires, dont une réponse partielle durable observée de 2 ans. Citons également le BXQ-350 [4], évalué dans une étude *first-in-man*, ciblant de manière très novatrice le métabolisme lipidique. Le BXQ-350 est une nano-vésicule composée d'une protéine activatrice du catabolisme lysosomal des glycophospholipides (Sapoin C), et de la phosphatidylsérine, marqueur exprimé uniquement à la surface des cellules cancéreuses, la rendant très sélective et de ce fait potentiellement très peu toxique. Parmi les 17 patients, avec des tumeurs solides avancées lourdement pré-traitées, dont des gliomes de haut grade, un a présenté une réponse partielle (carcinome de l'appendice) et 6 une stabilisation de leur cancer dont un patient avec un gliome de haut grade. Des effets secondaires modérés (asthénie, hypertension artérielle) ont été notés chez 3 patients.

Nouvelles stratégies anti-angiogéniques

La famille des anti-angiogéniques s'agrandit. Le PT2977 [5] inhibiteur sélectif de HIF-2 α , a montré un effet dix fois plus puissant *in vivo* que la molécule de première génération, déjà prometteuse dans le cancer du rein métastatique à cellules claires en 2017 [6]. En situation d'hypoxie, HIF-2 α est transloqué dans les cellules et entraîne l'expression de gènes ciblant la prolifération cellulaire, la survie et l'angiogénèse. En situation de normoxie, il est dégradé via le complexe Von Hippel Lindau (VHL). Dans le cancer du rein, la quasi-totalité des patients présentent une défaillance de VHL entraînant une hyperactivation de HIF-2 α et ainsi la croissance tumorale. Parmi les 30 patients inclus dans cette étude de phase 1, le profil de toxicité était excellent puisqu'aucune dose limitante toxique (DLT) n'a été rapportée. De plus, il a été observé une réponse partielle et 4 stabilisations sur les 9 patients atteints d'un cancer du rein métastatique. Parmi les 6 patients atteints de tumeurs cérébrales, 2 ont présenté une stabilisation durable de leur maladie (parangliome et épéndymome anaplasique). Une expansion de cohorte est en cours sur 50 patients atteints d'un cancer du rein métastatique ainsi qu'une phase 2. Les résultats prometteurs de cette nouvelle molécule et l'excellent profil de tolérance en comparaison à celui des anti-VEGF actuellement utilisés méritent de suivre le développement de cette molécule.

Ciblage prometteur de nouvelles voies oncogéniques

Les isocitrate déshydrogénases (IDH) 1 et 2 sont codées par des gènes suppresseurs de tumeurs dont les mutations sont impliquées dans le développement de tumeurs cérébrales, cholangiocarcinomes, chondrosarcomes et leucémies aiguës myéloïdes (LAM). Des inhibiteurs d'IDH (enasidenib, ivosidenib) sont actuellement développés pour les patients avec une LAM

IDH-muté. L'AG-881 [7] est le premier inhibiteur d'IDH1/2 testé dans les tumeurs solides notamment les gliomes (93 patients dont 52 gliomes et 41 tumeurs solides non-gliales). Des résultats encourageants avec par exemple 75 % de réponse tumorale, avec un contrôle de la maladie à 1 an chez 35 % des patients atteints de tumeur gliale maintiennent le développement de la molécule dans cette catégorie.

Une molécule ayant particulièrement attiré notre attention concerne l'enfortumab vedotin ou EV-101, un nouvel *Anti-body-Drug-Conjugate* (ADC) actuellement en développement dans le carcinome urothélial métastatique [8]. Cet anticorps conjugué cible la Nectin-4, une protéine transmembranaire d'adhésion surexprimée dans les carcinomes urothéliaux [9] en s'associant à un cytotoxique conjugué : la MMAE, inhibiteur de la polymérisation des microtubules. L'analyse du diagramme de réponse des 112 patients est plutôt impressionnante, surtout dans ce contexte de patients pré-traités par chimiothérapie (94 % ont reçu des sels de platine) ou inhibiteurs de *checkpoint* immunitaire (ICI) (79 %). En effet, 41 % des patients présentaient une réponse objective. La médiane de survie sans progression (SSP) était de 5,4 mois, et l'estimation de la médiane de survie globale était de 14 mois (données immatures, nécessitant d'être confirmées). Le profil de toxicité était largement acceptable, avec surtout de la fatigue et des nausées de grade 1 ou 2. Les toxicités de grade 3 rapportées étaient des troubles biologiques à type d'anémie, d'hyponatrémie, et d'hyperglycémies. Ces résultats ont justifié une désignation par la *Food and Drug Administration* (FDA) de « *breakthrough therapy* ». Une étude de phase 1 de combinaison avec les ICI est en cours, ainsi qu'une phase 3 randomisant l'EV-101 à une chimiothérapie standard de 2^e ligne, chez des patients ayant été pré-traités par ICI.

Modulation épigénétique

Le terme épigénétique désigne les processus moléculaires permettant de moduler l'expression des gènes, non fondés sur des changements dans la séquence d'ADN. Les altérations des modifications épigénétiques sont associées à de nombreuses pathologies (diabète, obésité, retard mental...) et ont été particulièrement mises en évidence dans les cancers. Comprendre et cibler les régulateurs épigénétiques font actuellement l'objet de nombreux efforts de recherche.

Le congrès de l'ASCO a été l'occasion d'apporter des éclaircissements préliminaires sur deux nouvelles molécules *first-in-man* dans ce domaine : l'ABBV-075 (mivebresib) un inhibiteur de BET (*bromodomain and extra terminal proteins*) [10] agissant comme régulateur transcriptionnel par ses interactions avec la portion N-terminale des histones, et le MTL-CEBPA [11], un ARN double brin inhibant le C/EBP- α un facteur transcriptionnel majeur dans le processus oncogénique. Ils ont tous les deux montré une activité intéressante dans les tumeurs solides lourdement pré-traitées mais au prix d'une toxicité importante

(72,2 % effets secondaires grades 3-4 pour l'ABBV-075 et 30 % de grades 3-4 pour le MTL-CEBPA). Une autre molécule ciblant plus spécifiquement la transcription de l'ADN a montré des résultats intéressants : BAY 1251152 est un inhibiteur de deuxième génération de PTEF β [12]. Ce dernier joue un rôle clé dans la transcription de deux molécules anti-apoptotiques et oncogènes MYC et MCL-1. Ces deux oncogènes sont bien connus dans de nombreux cancers, également dans le lymphome double hit (translocation MYC et BCL2 et/ou BCL6). Le signal d'activité semblait fort dans cette sous-population puisqu'un patient a présenté une réponse métabolique complète et durable toujours en cours après plus de 18 mois de traitement (l'expansion de cohorte est en cours). Au total, 11 patients ont présenté une stabilisation de leur maladie sur les 31 patients inclus. La toxicité limitante était également hématologique (neutropénie grade ≥ 3).

Une des premières cibles connue et toujours en voie d'exploration est celle de la réplication et la transcription de l'ADN. Dans cette voie, le TAK-931 [13], molécule *first-in-class*, cible la protéine kinase CDC7, qui joue un rôle clé dans la réplication de l'ADN et la stabilisation du génome lors de sa réparation. L'inhibition de CDC7 a donc pour but le blocage de la prolifération cellulaire et la mort cellulaire par l'accumulation d'ADN endommagé. Par ailleurs, une expression élevée de CDC7 a été rapportée dans plusieurs cancers et associée à un mauvais pronostic [14,15]. Les signaux de réponse étaient plutôt encourageants avec 3 réponses partielles et 4 stabilisations de la maladie sur les 25 patients inclus (toutes tumeurs, multi-traités). Cependant, comme attendu avec les molécules ciblant les cellules à forte activité mitotique, la toxicité limitante était hématologique puisque 11 patients ont présenté une neutropénie de grade ≥ 3 dont deux de grade 4. Différents schémas d'administration sont en cours d'étude.

Nouvelles thérapeutiques pour des cibles connues

HER2, ROS ou ALK sont des voies de signalisation connues et ciblées de façon efficace depuis plusieurs années. Plusieurs travaux ont porté sur l'amélioration du ciblage de ces voies et de la cytotoxicité, avec comme principal enjeu celui de préserver un profil de toxicité acceptable.

Nouvelles thérapeutiques ciblant HER2-HER3

Une des voies de développement actuelle consiste à élargir le champ d'action des anti-HER2 aux tumeurs HER2-négatives (malgré la négativité de la récente communication de l'essai NSABP B-47 [16]) en permettant de cibler des populations tumorales plus hétérogènes. Par ailleurs, la tactique visant à cibler HER3 reste en lice avec une nouvelle stratégie par ADC. Le rôle d'HER3 dans l'oncogenèse a été défini plus tardivement mais il a montré jouer un rôle important dans les mécanismes de résistance secondaire aux anti-HER2/EGFR et

TABLEAU I
Nouvelles stratégies anti-HER2/anti-HER3

Molécule et cible	Mécanisme d'action	Principaux résultats d'efficacité	Toxicité
ZW25 Anti-HER2	Ac bi-spécifique anti-ECD4 (site de liaison du pertuzumab) et anti-ECD2 (site de liaison du trastuzumab)	Tumeurs HER2+ : 55 % de contrôle de la maladie (18/33 patients) Patientes prétraitées par 1 à 3 anti-HER2 pour un cancer du sein HER2+ : 33 % de réponses partielles (6/18), 50 % de contrôle de la maladie (9/18)	Très bonne tolérance avec notamment absence de toxicité cardiaque
DS-8201a Trastuzumab Deruxtecan Anti-HER2	ADC associant le trastuzumab à un inhibiteur de topoisomérase 1	Cancers du sein HER2+ et HER2-, tumeurs solides HER2+ ou mutées HER2: 86 % de diminution de taille tumorale, dont 85 % dans les tumeurs du sein HER2- (29/34) SSP médiane de 12,9 mois chez HER2-	Toxicité ≥ grade 3 : 41,9 % (101/241) 5 décès toxiques (pneumopathie ou atteinte interstitielle)
SYD985 Anti-HER2	ADC associant le trastuzumab à un cytotoxique alkylant sous forme de prodrogue inactive	Taux de réponse objective dans le cancer du sein lourdement pré-traitées (médiane 6 lignes) : HER2+ : 33 % ; HER2-/RH+ : 27 % ; HER2-/RH- : 40 %	Toxicité oculaire, responsable d'un arrêt du traitement chez 19 % des patients
U3-1402 Anti-HER3	ADC associant un anticorps ciblant le domaine extra-cellulaire d'HER3, le patritumab, et un inhibiteur de la topoisomérase I	Cancers du sein métastatique multitraités : taux de réponse objective de 47 % taux de contrôle de la maladie de 94 %	Toxicités invalidantes: 32 % (hématologique et augmentation des transaminases)

Les patients HER2 négatifs sont définis par 0 ou 1+ en immunohistochimie, ou 2+ avec une FISH négative.

dans la voie d'activation de PI3 K [17,18]. Des mutations activatrices d'HER3 ont été décrites dans plusieurs cancers et notamment dans le cancer du sein, associées à un moins bon pronostic [19]. HER3 reste cependant difficile à cibler de par l'absence de domaine kinase fonctionnel sur la protéine. Le *tableau I* présente les nouvelles stratégies anti-HER2-HER3 en cours de développement.

Anticorps anti-HER2 bispécifique

Le ZW25 [20] se distinguait par un mécanisme d'action innovant : un anticorps (Ac) bispécifique ciblant simultanément deux épitopes d'HER2, ECD 4 (site de liaison du pertuzumab) et ECD 2 (site de liaison du trastuzumab), permettant in vitro un net gain d'efficacité quant à la liaison aux cellules tumorales et à l'internalisation des récepteurs HER2. Les résultats encourageants de l'étude de phase 1 incitent à poursuivre les investigations, par exemple en combinaison du fait du profil de toxicité acceptable.

ADC ciblant HER2

La seconde stratégie s'appuie sur de nouveaux ADC combinant l'Ac monoclonal anti-HER2 comme vecteur afin de délivrer sélectivement le cytotoxique associé au sein des cellules tumorales surexprimant l'HER2. Le T-DM1 (trastuzumab emtansine) est le seul ADC à avoir une autorisation de mise sur le marché dans le cancer du sein métastatique HER2+ après échec du trastuzumab [21]. Deux nouvelles molécules étaient présentées : le Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) et le SYD985 [22,23]. Le premier présentait la particularité d'avoir été testé chez des patientes avec un cancer du sein HER2 négatif, les

données précliniques montrant une efficacité même parmi les tumeurs avec une faible expression d'HER2 (1+, 2+ et FISH négative), résistantes au T-DM1 [24]. Cette efficacité s'expliquerait par une cytotoxicité sur les cellules de proximité ne surexprimant pas HER2 lors du relargage du cytotoxique, effet dit « *bystander* ». Cet effet pourrait être particulièrement intéressant pour augmenter l'efficacité au sein des tumeurs exprimant HER2 de façon hétérogène. En revanche, les profils de toxicités restent à mieux caractériser, notamment pour le DS-8201a, avec près de 42 % de toxicité de grade 3. Ces effets secondaires pourraient être expliqués par la non-sélectivité de ces nouveaux ADC pour HER2, ce dernier étant exprimé de façon physiologique dans de nombreux tissus, dont les tissus bronchiques. Une phase 3 est en cours évaluant le SYD985 (TULIP NCT03262935) chez les patients avec un cancer du sein métastatique surexprimant HER2+, prétraités après 2 anti-HER2 ou progressant sous T-DM1.

ADC ciblant HER3

HER3 semble une cible prometteuse et pas seulement pour les patients HER2+, puisque quasiment l'ensemble de la population traité par le U3-1402 a présenté un signal d'efficacité au traitement tout profil moléculaire confondu (seulement 3 patients HER2+) [25]. La réponse selon le profil moléculaire n'a pas été détaillée.

Nouveaux ITK ciblant ROS1/NTRK/ALK

Les altérations des gènes ALK et ROS1 sont maintenant bien décrites et ciblées par plusieurs ITK utilisés en routine. Il a été démontré plus récemment que l'anomalie de fusion des gènes

NTRK 1/2/3, codant pour trois récepteurs membranaires de tropomyosine Trk A, B et C, jouait un rôle comme *driver* principal de l'oncogenèse de nombreux cancers. La fusion des gènes NTRK entraîne une surexpression de ces protéines, l'activation de la voie d'aval des MAP kinases et PI3 K/AKT/mTOR, et ainsi la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire [26]. Ce mécanisme a été décrit pour la première fois dans le cancer colorectal, mais reste rare (0,2 à 2,4 %) [27]. Le développement des techniques de séquençage du génome a permis d'identifier cette anomalie génétique dans plusieurs autres primitifs comme l'adénocarcinome pulmonaire, le cancer papillaire de la thyroïde, le glioblastome et certains sarcomes [26]. Compte tenu de son importance biologique dans l'oncogenèse, de nouveaux ITK ont été développés ciblant cette anomalie. Cependant leur nombre reste assez restreint et les mécanismes de résistance secondaire encore peu connus.

Deux nouvelles molécules étaient à l'essai : le DS-6051b [28], inhibiteur de ROS1 et NTRK1/2/3 et le roplotrectinib, inhibiteur de ROS1, NTRK1/2/3 et ALK [29]. Ces deux ITK ont manifesté des signaux intéressants de réponse avec par exemple pour le roplotrectinib 70 % de taux de réponse objective chez les patients ROS1+ naïf d'ITK ROS1+, et 11 % chez les patients pré-traités, avec notamment des réponses prolongées et des réponses cérébrales. En revanche, seuls deux patients NTRK+ sur sept ont présenté une réponse partielle et aucun des patients ALK+. Les résultats semblaient plus restreints pour le DS-6051b avec trois réponses partielles (taux de réponse objective 25 %) parmi les douze patients ROS1/NTRK+, deux réponses partielles sur six patients porteurs d'un adénocarcinome bronchique ROS1 + pré-traités par crizotinib. Les toxicités limitantes étaient en revanche différentes : des vertiges pour le roplotrectinib, une augmentation des transaminases pour le DS-6051b. La phase 2 du roplotrectinib est en cours et une phase 1 pour le DS-6051b sur uniquement des patients ROS1 et NTRK+ est en cours au Japon [30]. Le second enjeu sera de définir la place de ces nouveaux ITK dans la séquence thérapeutique ainsi que leurs mécanismes de résistance secondaire.

Nouvelles combinaisons : inhibiteurs de *checkpoint* en combinaison

Les premiers essais d'association d'immunothérapies alliaient des molécules appartenant à la même catégorie signalétique, des combinaisons qui peuvent être maintenant en évaluation dans des essais de phases plus avancées [31,32]. La nouvelle génération d'immunothérapies s'intéresse davantage à la modulation immunologique afin de favoriser l'efficacité du médicament princeps ICI [33].

Modulation spécifique de la réponse aux anti-PD(L)-1

La réponse immune anti-tumorale est régulée par une balance entre signaux co-inhibiteurs favorisant l'immuno-tolérance et la

progression tumorale, et des signaux co-stimulateurs, favorisant la réponse immunitaire. Ces signaux sont retransmis à la cellule immune via les *checkpoints* immunitaires. L'inhibition des signaux co-inhibiteurs de la réponse immune anti-tumorale par les traitements anti-PD-1/anti-PD-L1 a déjà démontré de nombreux succès en cancérologie, limités à ce jour par la difficulté de sélection des patients bénéficiaires ainsi que par les résistances primaires ou secondaires. Un large pan du développement actuel en immunothérapie cherche à cibler le micro-environnement immunitaire en stimulant la prolifération et l'activation des lymphocytes T (LT), afin de déjouer ou d'anticiper les mécanismes de résistance. Plusieurs essais précoces ont tenté de combiner les immunothérapies avec divers agents co-stimulateurs afin d'en majorer l'efficacité, notamment pour les cancers peu sensibles aux ICI.

Prenons par exemple CD27, récepteur exprimé par la plupart des LT qui transmet un signal de prolifération, d'activation et de survie du lymphocyte. Il s'agit donc d'un acteur clé dans l'initiation mais aussi pour le maintien de la réponse immunitaire. Le varlilumab, immunoglobuline (Ig) agoniste du CD27 a été évalué en association au nivolumab [34] dans une phase 2 incluant notamment des cancers ovariens. Les résultats préliminaires sont encourageants dans ce sous-groupe pour lesquels les immunothérapies avaient été décevantes jusqu'à présent [35]. En effet, il a été observé un taux de réponse objective entre 10 et 16 % avec un taux de contrôle de la maladie entre 20 et 47 %. Il n'a pas été mis en évidence de toxicité supplémentaire de la combinaison. De même, le JTX-2011 [36] est un agoniste d'une molécule de co-stimulation des LT (ICOS), *first in class*. In vitro, il semblerait que cette molécule améliorerait l'activité anti-tumorale des inhibiteurs de PD-1/PD-L1 en stimulant les LT CD4 effecteurs [37]. Les patients sélectionnés pour exprimer ICOS à la surface des cellules tumorales étaient principalement des CBNPC (12/102) et des cancers gastriques (28/102) et recevaient le traitement en monothérapie (27/102) ou en combinaison avec le nivolumab (75/102). La bithérapie était plus efficace avec un taux de contrôle de la maladie de 32 % (58 % chez les cancers bronchiques) *versus* seulement 19 % en monothérapie. La sélection sur le biomarqueur « surexpression d'ICOS » semble être prédictive de réponse (sept patients ICOS high sur sept en réponse partielle).

Une autre stratégie en voie de développement est de cibler d'autres *checkpoints* co-inhibiteurs que PD-L1, afin d'augmenter l'efficacité des anti-PD-1/PD-L1 seuls. Ainsi, *Lymphocyte-activation gene 3* (LAG3) est un autre *checkpoint* co-inhibiteur, exprimé sur les LT régulateurs, les lymphocytes NK, les cellules dendritiques et les LT activés. Le LAG525, un anticorps humanisé inhibiteur de LAG3 a été évalué seul et en combinaison avec le spartalizumab, un nouvel agent anti-PD-1, dans une étude de phase 1/2 avec escalade de dose, incluant tout type de tumeurs [38]. Le traitement s'est malheureusement révélé assez toxique (pneumopathie, œdème cérébral, hépatite auto-immune grade

3 et 4) et il n'a pas été observé d'efficacité avec le LAG525 seul. En revanche, et malgré un taux de réponse faible (9,9 %), des réponses durables ont été observées dans le groupe traité par la combinaison, jusqu'à presque deux ans sous traitement. Les pathologies qui semblent en avoir bénéficié sont deux cas de mésothéliome (2/8), et deux cas de cancer du sein triple négatif (2/5). Chez ces derniers, il a été retrouvé une tendance à la conversion d'un infiltrat immunitaire non-immunogène vers un infiltrat immunitaire activé sous traitement en utilisant des données de transcriptomiques (*RNAseq gene expression*).

Stratégie bien différente, il a été également présenté des résultats encourageants pour les manœuvres visant à contre-carrer les mécanismes de résistance aux ICI en ciblant les macrophages. Dans ce but, l'IP-549 (inhibiteur sélectif de PI3K- γ), *first-in-class*, a été évalué en monothérapie et en combinaison au nivolumab chez 31 patients (toutes tumeurs solides avancées multi-traitées). Il favoriserait la repolarisation des macrophages M2 immunosuppresseurs vers un phénotype M1 immuno-activateur [39]. Deux réponses partielles précoces à huit semaines ont été observées (corticosurrénales et cholangiocarcinome) au prix d'une toxicité non négligeable (rash cutané et cytolyse). La phase d'expansion est en cours. Une seconde étude a évalué l'efficacité de l'inhibition des *Tumor-associated macrophages* (TAMs) responsables d'une résistance aux inhibiteurs de PD-1/PD-L1. Le *colony-stimulating factor-1* (CSF-1), facteur de croissance des TAMs, recrute les cellules immunitaires inhibitrices de la réponse anti-tumorale comme les macrophages M2 et les *myeloid-derived suppressor cells* (MSDCs). Le lacnotuzumab (MCS110) est un anticorps humanisé de haute affinité ciblant le CSF-1, qui a été évalué dans une phase 1b/2 avec le spartalizumab (anti-PD-1) chez 50 patients avec tumeurs solides avancées dont des cancers du sein triples négatifs, des cancers du pancréas, de l'endomètre, et des mélanomes pré-traités et résistants aux anti-PD-1/PD-L1 [40]. Avec un profil de toxicité acceptable porté par un œdème péri-orbitaire, l'augmentation des ASAT et des CPK, il a été observé une stabilité chez 19 % des patients, mais aussi une réponse partielle ainsi que des stabilisations de la maladie de façon durable dans des cancers du pancréas notamment. Les efforts se poursuivent dans cette voie d'exploration de modulation d'activité des macrophages.

Retour de l'intérêt pour les cytokines

Les cytokines, petites protéines régulatrices du système immunitaire inné et acquis, jouent un rôle primordial dans l'orientation de la réponse immune. Nous connaissons déjà depuis de nombreuses années l'interleukine-2 (IL-2), développée dans le cancer du rein et le mélanome dès les années 80 [41]. Permettant l'activation et la prolifération des lymphocytes T, B et NK, son utilisation a cependant été très vite limitée du fait de résultats mitigés avec une grande toxicité et des contraintes

liées à sa manipulation en pratique clinique difficile. L'interféron IFN gamma a pour sa part été un traitement de référence historique pour les cancers du rein, avant l'émergence des thérapies moléculaires ciblées.

Les résultats préliminaires de l'étude de phase 1/2 PIVOT 02 [42], combinant le nivolumab au NKTR-214 (un agoniste de CD-122, le récepteur à l'IL-2) ont été rapportés. Le NKTR-214 est une pro-drogue ciblant le récepteur de l'IL-2 et déclenchant une réponse immune anti-tumorale en augmentant le nombre de LT CD8 et de NK, au détriment des LT régulateurs immunosuppresseurs. Les LT CD8 vont ensuite, *via* la sécrétion d'interféron γ , augmenter l'expression tumorale de PD-1, justifiant le rationnel d'une combinaison avec des ICI. En effet, l'un des intérêts potentiels de cette association relèverait de la capacité du NKTR-214 à convertir des tumeurs PD-L1 négatives en tumeurs PD-L1 positives. Cette conversion a été observée chez 10/16 (63 %) patients, et était associée à un bénéfice clinique. Chez des patients atteints de mélanome, carcinome rénal ou urothélial en première ligne thérapeutique, naïfs d'immunothérapie, il était retrouvé des taux de réponse de 29 à 62 %, que les patients soient PD-L1 positifs (≥ 1 %) ou négatif (< 1 %). Il reste cependant difficile de conclure que ces résultats sont potentialisés par l'association thérapeutique, et non liés à l'effet du nivolumab seul chez ces patients. Le profil de toxicité était acceptable avec essentiellement des réactions de grades 1 ou 2 (syndrome grippal, rash, asthénie), et moins de 2 % de réactions de grade 3.

Deux autres études se sont penchées sur l'intérêt de cibler TGF- β , cytokine immunosuppressive favorisant le recrutement des LT régulateurs et des macrophages de type M2 et donc la progression tumorale. La molécule M7824, *first-in-class* a fait l'objet de deux présentations. Il s'agit d'une protéine de fusion bi-fonctionnelle associant un Ac ciblant PD-L1 et une région piège permettant de neutraliser les différentes isoformes de TGF- β . La première étude [43] était réalisée dans tous types de tumeurs solides avancées, mais les résultats présentés étaient ceux de l'analyse rétrospective des patients avec un cancer associé à l'HPV déterminé par PCR (17 patients, incluant des tumeurs du col cervical, de l'anus et de la tête et du cou). En effet, il existe un rationnel selon lequel la carcinogenèse liée à l'HPV est fréquemment liée à une dérégulation de la voie du TGF- β [44]. Le contrôle de la maladie chez ces patients pré-traités était de 58,8 %, dans les 3 localisations tumorales, dont deux réponses complètes toujours en cours. Une phase 2 est en cours, spécifiquement chez les patients avec une tumeur associée à l'HPV (NCT03427411). Une autre présentation, sous forme de poster, présentait cette nouvelle molécule [45] chez des patients NSCLC naïfs d'immunothérapie, non sélectionnés sur l'expression de PD-L1 ($n = 80$ patients au total, 13 patients avaient une expression de PD-L1 > 80 %). Le taux de réponse était plus important chez les patients avec une forte expression de PD-L1 (54 % contre

24 % dans toute la cohorte) avec semblerait-il un effet dose-dépendant.

Le profil de toxicité était acceptable, avec toutefois 4 patients ayant expérimenté une toxicité de grade 3 dans la première étude et un quart des patients dans la seconde, en rapport avec des toxicités d'origine immunologiques et cutanées.

Vaccins et thérapie cellulaire

C'est particulièrement en neuro-oncologie que l'ASCO 2018 a souligné les résultats intéressants de nouveaux vaccins anti-tumoraux. Dans les astrocytomes de haut grade (classification WHO III/IV) présentant une mutation IDH1 R132H traités par radio-chimiothérapie, l'essai présenté par Platten et al. [46] a testé la vaccination par le peptide IDH1 R132H susceptible d'induire une réponse immunitaire spécifique Th1 et une réponse humorale *in vitro*. Trente-deux patients ont ainsi reçu en 8 injections sous-cutanées du vaccin avec imiquimod topique. Un traitement de maintenance par temozolomide était autorisé selon le choix de l'investigateur. La tolérance et l'immunogénicité du vaccin étaient les objectifs primaires, la SSP et le taux de réponse objective étaient également rapportés. Au total, 80 % des patients évaluable pour l'immunogénicité ont développé une réponse immunitaire spécifique au vaccin. Après un suivi moyen d'un an, les résultats semblent prometteurs : 28 patients (87,5 %) présentaient une maladie stable avec néanmoins chez 12 d'entre eux (37,5 %) une pseudo-progression initiale. Pour les glioblastomes nouvellement diagnostiqués après une résection complète, un essai de faisabilité d'utilisation du GAPVAC (*Glioma Actively Personalized Vaccine Consortium*) a de même démontré des premiers signaux d'activité [47]. Ce vaccin est composé soit de peptides tumoraux sélectionnés pour leur immunogénicité *in vitro* (APVAC1) soit de peptides synthétisés de novo selon le mutagène tumoral (APVAC2). C'est donc un vaccin hautement personnalisé selon le profil tumoral a priori unique de chaque patient. Au final sur 16 patients, 15 ont reçu APVAC1 et 11 APVAC1 et APVAC2. Sur le plan de la tolérance, il est important de noter que deux patients ont présenté des réactions anaphylactiques et un patient un œdème cérébral de grade 3. Les résultats en termes de survie sont cependant encourageants car la SSP médiane était à 14 mois et la survie médiane de 29 mois avec 92 % des patients (13/15) ayant présenté une réponse immunitaire spécifique.

De façon encore plus préliminaire, un vaccin (étude VANCE) [48] synthétisé avec deux virus inactivés ciblant un antigène onco-fœtal 5T4, testé dans le cancer de la prostate précoce, semble également montrer des signaux d'activité avec un excellent profil de tolérance. Ce vaccin *ex-vivo* – ChAdOx1-MVA 5T4 – devient une preuve de concept pour ce type de manufacture et une phase II est en cours (NCT02390063).

Concernant les thérapies cellulaires, et porté par les résultats enthousiasmants des *CAR-T cells* en hématologie, un essai de

phase I/II [49] s'est intéressé aux liposarcomes myxoïdes sur-exprimant NY-ESO1c259 (80–90 % des liposarcomes myxoïdes). La manufacture des lymphocytes T modifiés consistait en une aphérese suivie d'une sélection positive des lymphocytes reconnaissant NY-ESO1c259 et enfin leur amplification et réinjection après une chimiothérapie intensive par fludarabine-cyclophosphamide. Sur les 9 patients traités, le taux de réponse objective était de 50 % après une durée médiane de suivi de 11 semaines. Les principaux effets secondaires étaient hématologiques, inhérents à la chimiothérapie intensive (leucopénie, thrombopénie).

Conclusion

Les études de phase précoce présentées durant le congrès de l'ASCO confirment les attentes fortes vis-à-vis de traitements moléculaires ciblés et l'engouement certain pour les stratégies d'immunothérapie (et notamment en association), qui justifient une session spécifique. On note également un intérêt persistant (ou ré-émergeant) pour des pistes thérapeutiques maintenant anciennes telles que les cytokines ou les vaccins mais aussi l'épigénétique et l'angiogenèse. La place des cytotoxiques est devenue marginale dans les essais de phase 1 présentés au congrès, au profit des inhibiteurs pharmacologiques et des anticorps monoclonaux, classique, bispécifique ou covalent (*figure 1*). Dans un contexte où les attentes sont indiscutablement fortes pour promouvoir une médecine de précision en oncologie [50], la plupart des essais conservent un schéma classique, en phase avancée ou très avancée dans la maladie, sans nécessairement de sélection a priori selon des profils moléculaires et sans design complexe (*figure 1*). Ce constat peut être interprété comme une certaine forme de prudence à la fois des promoteurs, des investigateurs et des autorités réglementaires. Les résultats attendus d'après les données précliniques ne doivent pas conduire à méconnaître les risques de toxicités, notamment pour les agents *first in class* ou les nouvelles combinaisons. Mais l'intérêt pour les phases précoces va au-delà de cette exigence de bonne caractérisation du profil de sécurité des thérapeutiques. C'est aussi l'identification de stratégies particulièrement prometteuses, et en ce sens les résultats du ciblage de la voie RET sont probablement ceux qui auront été le plus remarquables avec des taux de réponse de 45 à 77 %, dont des réponses intra-cérébrales... sur une population sélectionnée par la présence d'altérations de la cible [1]. Quand l'identification a priori d'un biomarqueur ne paraît pas envisageable (rareté des altérations ciblables, incertitudes sur la validité des facteurs prédictifs), une alternative intéressante a été présentée avec des essais adaptatifs, sélectionnant leurs patients sur les biomarqueurs émergents au cours de l'essai, comme c'est le cas avec la double immunothérapie anti-ICOS/anti-PD-1 pour laquelle le biomarqueur « surexpression d'ICOS » semble être prédictif de réponse [36]. Cette approche représente une piste intéressante pour optimiser la pertinence des

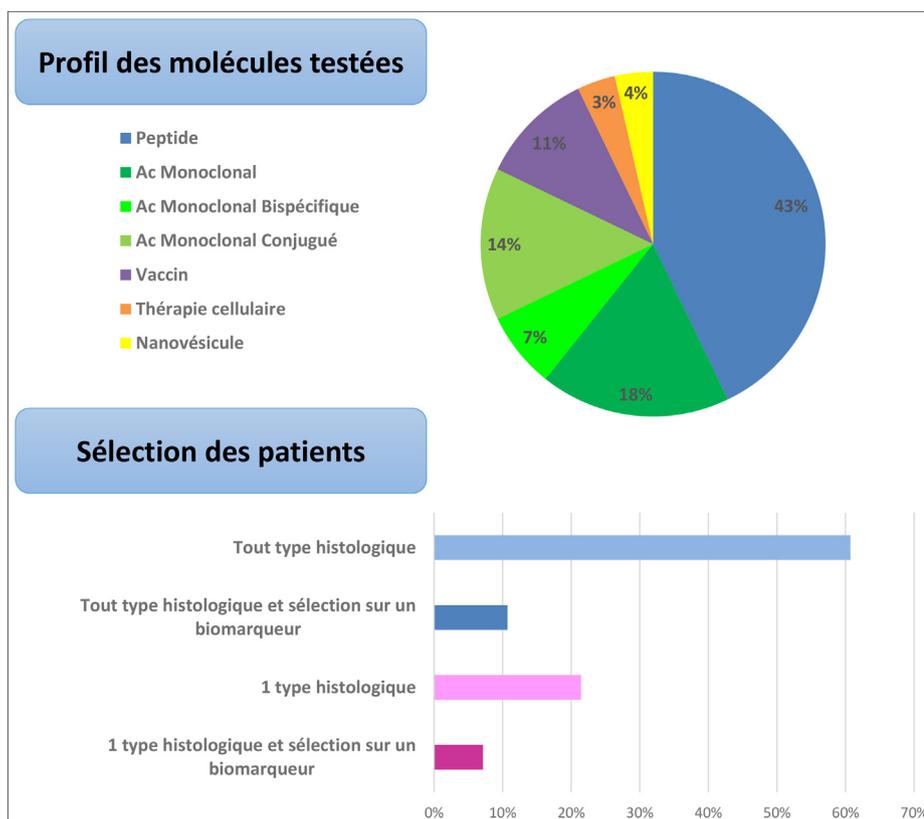


FIGURE 1
Essais de phase précoce au congrès de l'ASCO (analyse sur les 28 études présentées en session orale ou en poster discussion)

critères d'inclusion dans un essai de phase précoce et pour préfigurer les études ultérieures.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Drilon AE, Subbiah V, Oxnard GR, Bauer TM, Velcheti V, Lakhani NJ, et al. A phase 1 study of LOXO-292, a potent and highly selective RET inhibitor, in patients with RET-altered cancers. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):102.
- [2] Warburg O. On the Origin of Cancer Cells. *Science* 1956;123(3191):309-14.
- [3] Okano N, Kawai K, Kobayashi T, Nagashima F, Endou H, Furuse J. First-in-human phase I study of JPH203, L-type amino acids transporter 1 inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):2519.
- [4] Rixe O, Morris JC, Puduvali VK, Villano JL, Wise-Draper TM, Muller C, et al. First-in-human, first-in-class phase 1a study of BXQ-350 for solid tumors and gliomas. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):2517.
- [5] Papadopoulos KP, Jonasch E, Zojwalla NJ, Wang K, Bauer TM. A first-in-human phase 1 dose-escalation trial of the oral HIF-2a inhibitor PT2977 in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):2508.
- [6] Courtney KD, Infante JR, Lam ET, Figlin RA, Rini BI, Brugarolas J, et al. Phase I. Dose-escalation trial of PT2385, a first-in-class hypoxia-inducible factor-2α antagonist in patients with previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;36(9):867-74.
- [7] Mellingerhoff IK, Penas-Prado M, Peters KB, Cloughesy TF, Burris HA, Maher EA, et al. Phase 1 study of AG-881, an inhibitor of mutant IDH1/IDH2, in patients with advanced IDH-mutant solid tumors, including glioma. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):2002.
- [8] Rosenberg JE, Sridhar SS, Zhang J, Smith DC, Ruether JD, Flaig TW, et al. Updated results from the enfortumab vedotin phase 1 (EV-101) study in patients with metastatic urothelial cancer (mUC). *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):4504.
- [9] Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, An Z, Morrison K, Shostak Y, et al. Enfortumab Vedotin Antibody-Drug Conjugate Targeting Nectin-4 Is a Highly Potent Therapeutic Agent in Multiple Preclinical Cancer Models. *Cancer Res* 2016;76(10):3003-13.
- [10] Piha-Paul SA, Sachdev JC, Barve MA, LoRusso P, Szmulewitz RZ, Patel SP, et al. Results of the first-in-human study of ABBV-075 (mivebresib), a pan-inhibitor of bromodomain (BD) and extra terminal (BET) proteins, in patients (pts) with relapsed/refractory

- (R/R) solid tumors. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):2510.
- [11] Sarker D, Plummer ER, Basu B, Meyer T, Huang K-W, Evans TRJ, et al. Preliminary results of a first-in-human, first-in-class phase I study of MTL-CEBPA, a small activating RNA (saRNA) targeting the transcription factor C/EBP- α in patients with advanced liver cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):2509.
- [12] Diamond JR, Moreno V, Lim EA, Cordoba R, Cai C, Ince SJ, et al. Phase I. dose escalation study of the first-in-class selective PTEFb inhibitor BAY 1251152 in patients with advanced cancer : Novel target validation and early evidence of clinical activity. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):2507.
- [13] Shimizu T, Doi T, Kondo S, Takahashi H, Yamamoto N, Sheldon-Waniga E, et al. First-in-human phase 1 study of TAK-931, an oral cell division cycle 7 (CDC7) inhibitor, in patients (pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):2506.
- [14] Kulkarni AA, Kingsbury SR, Tudzarova S, Hong H-K, Loddio M, Rashid M, et al. Cdc7 Kinase is a predictor of survival and a novel therapeutic target in epithelial ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15(7):2417-25.
- [15] Bonte D, Lindvall C, Liu H, Dykema K, Furge K, Weinreich M. Cdc7-Dbf4 Kinase overexpression in multiple cancers and tumor cell lines is correlated with p53 inactivation. *Neoplasia N Y N* 2008;10(9):920-31.
- [16] Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE, Rastogi P, Costantino JP, Atkins JN, et al. Abstract GS1-02: NSABP B-47 (NRG oncology): Phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with adriamycin (A) and cyclophosphamide (C) \rightarrow weekly paclitaxel (WP), or docetaxel (T) and C with or without a year of trastuzumab (H) in women with node-positive or high-risk node-negative invasive breast cancer (IBC) expressing HER2 staining intensity of IHC 1+ or 2+ with negative FISH (HER2-Low IBC). *Cancer Res* 2018;78(4_Supplement):[GS1-02-GS1-02].
- [17] Gala K, Chandarlapaty S. Molecular pathways: HER3 targeted therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2014;20(6):1410-6.
- [18] Hsieh AC, Moasser MM. Targeting HER proteins in cancer therapy and the role of the non-target HER3. *Br J Cancer* 2007;97(4):453-7.
- [19] Mota JM, Collier KA, Barros Costa RL, Taxter T, Kalyan A, Leite CA, et al. A comprehensive review of heregulins, HER3, and HER4 as potential therapeutic targets in cancer. *Oncotarget* 2017;8(51):89284-306.
- [20] Meric-Bernstam F, Beeram M, Mayordomo JI, Hanna DL, Ajani JA, Blum Murphy MA, et al. Single agent activity of ZW25, a HER2-targeted bispecific antibody, in heavily pretreated HER2-expressing cancers. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):2500.
- [21] Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783-91.
- [22] Iwata H, Tamura K, Doi T, Tsurutani J, Modi S, Park H, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in subjects with HER2-expressing solid tumors: Long-term results of a large phase 1 study with multiple expansion cohorts. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):2501.
- [23] Saura C, Thistlethwaite F, Banerji U, Lord S, Moreno V, MacPherson I, et al. A phase I expansion cohorts study of SYD985 in heavily pretreated patients with HER2-positive or HER2-low metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):1014.
- [24] Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res* 2016;22(20):5097-108.
- [25] Kogawa T, Yonemori K, Masuda N, Takahashi S, Takahashi M, Iwase H, et al. Single agent activity of U3-1402, a HER3-targeting antibody-drug conjugate, in breast cancer patients: phase 1 dose escalation study. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):2512.
- [26] Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 2016;1(2) [Internet. Cité 16 juill 2018] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5070277/>.
- [27] Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, Lee J, Tejpar S, Sartore-Bianchi A, et al. ALK, ROS1, and NTRK rearrangements in metastatic colorectal cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2017;109 [Internet. Cité 13 juill 2018] <https://academic.oup.com/jnci/article/109/12/djx089/3860155>.
- [28] Papadopoulos KP, Gandhi L, Janne PA, Ou S-HI, Shaw A, Goldberg TR, et al. First-in-human study of DS-6051b in patients (pts) with advanced solid tumors (AST) conducted in the US. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):2514.
- [29] Drilon AE, Ou S-HI, Cho BC, Kim D-W, Lee J, Lin JJ, et al. A phase 1 study of the next-generation ALK/ROS1/TRK inhibitor ropotrectinib (TPX-0005) in patients with advanced ALK/ROS1/NTRK+ cancers (TRIDENT-1). *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):2513.
- [30] Nosaki K, Fujiwara Y, Takeda M, Yamamoto N, Nakagawa K, Abe C, et al. P2.06-002 Phase I Study of DS-6051b, a ROS1/NTRK Inhibitor, in Japanese Subjects with Advanced Solid Tumors Harboring Either a ROS1 or NTRK Fusion Gene: Topic: phase I Trials. *J Thorac Oncol* 2017;12(1) [S1069].
- [31] Douchet G, Aspeslagh S. Quelle place pour les associations de l'immunothérapie à la chimiothérapie ou de plusieurs immunothérapies ? *Bull Cancer (Paris)* 2017;104(5):485-93.
- [32] Kfoury M, Disdero V, Vicier C, Le Saux O, Gougis P, Sajaou C, et al. Actualités autour des inhibiteurs de checkpoints immunitaires: enseignements issus du congrès ASCO 2017 et perspectives. *Bull Cancer (Paris)* 2018 [in press].
- [33] Ghiringhelli F. Nouvelles stratégies en oncologie. *Bull Cancer (Paris)* 2018 [in press].
- [34] Sanborn RE, Pishvaian MJ, Callahan MK, Weise AM, Sikic BI, Rahma OE, et al. Anti-CD27 agonist antibody varilumab (varli) with nivolumab (nivo) for colorectal (CRC) and ovarian (OVA) cancer: phase (Ph) 1/2 clinical trial results. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):3001.
- [35] Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Murayama T, et al. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33(34):4015-22.
- [36] Yap TA, Burris HA, Kummar S, Falchook GS, Pachynski RK, LoRusso P, et al. ICONIC: Biologic and clinical activity of first in class ICOS agonist antibody JTX-2011 \pm nivolumab (nivo) in patients (pts) with advanced cancers. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):3000.
- [37] Olive D. [Lymphocyte coreceptors. *Med Sci MS* 2006;22(12):1069-74.
- [38] Hong DS, Schoffski P, Calvo A, Sarantopoulos J, Ochoa De Olza M, Carvajal RD, et al. Phase I/II study of LAG525 \pm spartalizumab (PDR001) in patients (pts) with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):3012.
- [39] Sullivan RJ, Hong DS, Tolcher AW, Patnaik A, Shapiro G, Chmielowski B, et al. Initial results from first-in-human study of IPI-549, a tumor macrophage-targeting agent, combined with nivolumab in advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):3013.
- [40] Calvo A, Joensuu H, Sebastian M, Naing A, Bang Y-J, Martin M, et al. Phase Ib/II study of lacnotuzumab (MCS110) combined with spartalizumab (PDR001) in patients (pts) with advanced tumors. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):3014.
- [41] Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen SE, et al. Observations on the Systemic Administration of Autologous Lymphokine-Activated Killer Cells and Recombinant Interleukin-2 to Patients with Metastatic Cancer. *N Engl J Med* 1985;313(23):1485-92.
- [42] Diab A, Hurwitz ME, Cho DC, Papadimitrakopoulou V, Curti BD, Tykodi SS, et al. NKTR-214 (CD122-biased agonist) plus nivolumab in patients with advanced solid tumors: preliminary phase 1/2 results of PIVOT. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):3006.
- [43] Strauss J, Gatti-Mays ME, Redman J, Madan RA, Lamping E, Manu M, et al. Safety and activity of M7824, a bifunctional fusion protein targeting PD-L1 and TGF- β , in patients

- with HPV associated cancers. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):3007.
- [44] Levovitz C, Chen D, Ivansson E, Gyllensten U, Finnigan JP, Alshawish S, et al. TGF β Receptor 1: an immune susceptibility gene in HPV-associated cancer. *Cancer Res* 2014;74(23):6833-44.
- [45] Paz-Ares LG, Kim TM, Vicente Baz D, Felip E, Lee DH, Lee KH, et al. Results from a second-line (2L) NSCLC cohort treated with M7824 (MSB0011359 C), a bifunctional fusion protein targeting TGF- β and PD-L1. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):9017.
- [46] Platten M, Schilling D, Bunse L, Wick A, Bunse T, Riehl D, et al. A mutation-specific peptide vaccine targeting IDH1R132H in patients with newly diagnosed malignant astrocytomas: A first-in-man multicenter phase I clinical trial of the German Neurooncology Working Group (NOA-16). *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):2001.
- [47] Wick W, Wick A, Sahm F, Riehl D, von Deimling A, Bendszus M, et al. VXM01 phase I study in patients with progressive glioblastoma: final results. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):2017.
- [48] Redchenko I, Cappuccini F, Pollock E, Bryant RJ, Carter L, Verrill C, et al. VANCE: first-in-human phase I study of a novel ChAdOx1-MVA 5T4 vaccine in low and intermediate risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):3018.
- [49] D'Angelo SP, Druta M, Liebner DA, Schuetze S, Somaiah N, Van Tine BA, et al. Pilot study of NY-ESO-1c259 T cells in advanced myxoid/round cell liposarcoma. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):3005.
- [50] Auvray M, Benderra M-A, Bretagne M, Faouzi S, Lebellec L, Majhoubi L, et al. Quels biomarqueurs d'avenir ? Le point de vue des internes en oncologie à l'issue du congrès de l'ESMO 2016. *Bull Cancer (Paris)* 2017;104(9):744-51.