

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Villejuif, le 17 septembre 2020

GUSTAVE ROUSSY CONTRIBUE À DÉFINIR UN NOUVEAU BIOMARQUEUR POUR L'IMMUNOTHÉRAPIE DES CANCERS

La quantité de mutations présentes dans l'ADN des cellules tumorales, ou charge mutationnelle tumorale, permet de prédire l'efficacité d'une immunothérapie. C'est ce que démontre de manière prospective l'essai clinique, multicentrique international de phase 2 baptisé Keynote-158 dont les premiers résultats sont publiés dans le [Lancet Oncology](#). Ces travaux, menés par le Dr Aurélien Marabelle, directeur clinique du *programme d'immunothérapie de Gustave Roussy*, contribuent à définir un nouveau biomarqueur, pertinent pour déterminer les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par pembrolizumab, une immunothérapie anti-PD-1.

Réveiller le système immunitaire et l'aider à reconnaître les cellules tumorales pour qu'il les détruise. Apparue il y a une dizaine d'années, cette stratégie a bouleversé le paradigme en cancérologie, dont les traitements étaient jusque-là exclusivement axés sur la destruction des tumeurs, ouvrant une nouvelle voie thérapeutique. Prometteurs, les nouveaux traitements par anticorps monoclonaux, spécialement élaborés pour cibler les protéines PD-1 ou PD-L1 et déverrouiller les lymphocytes cadennassés par les cellules tumorales sont déjà devenus le traitement de référence pour soigner certaines tumeurs, seuls ou en association avec des chimiothérapies. Le pembrolizumab est déjà ainsi remboursé dans 6 pathologies cancéreuses en France.

Si l'immunothérapie permet des rémissions plus durables que les autres familles de traitements (chimiothérapies, thérapies ciblées) et a permis de soigner des maladies incurables, elle butte encore sur un écueil. L'analyse des études et l'expérience de ces dernières années montrent que seuls 20 à 30 % des patients, selon les types de cancers, répondent à ces nouvelles thérapies. Déterminer quels sous-groupes de patients seraient le plus à même d'en bénéficier suppose de pouvoir s'appuyer sur des biomarqueurs prédictifs d'une meilleure réponse au traitement.

Dans cette recherche d'indices prédictifs de l'efficacité du pembrolizumab, l'étude prospective Keynote-158 démontre l'utilité de connaître la quantité de mutations présentes dans l'ADN des cellules tumorales. « Cela constitue une étape importante dans la personnalisation de l'immunothérapie » souligne le Dr Aurélien Marabelle, investigateur principal de l'étude. Ces travaux contribuent en effet à valider la charge mutationnelle tumorale comme un biomarqueur pertinent d'efficacité du pembrolizumab qui concerne une large population de patients (~10% des cancers), et indépendamment des marqueurs déjà connus, décelables à l'examen histologique des tumeurs, que sont l'expression de PD-L1 ou le statut MSI (instabilité microsatellitaire) dont l'impact prédictif de réponse à l'immunothérapie a plus récemment été démontré.

L'essai clinique Keynote-158 de phase II, toujours en cours et pour lequel Gustave-Roussy a été le plus important recruteur, a inclus entre janvier 2015 et juin 2019 plus de mille patients adultes soignés dans 81 centres de 21 pays répartis sur quatre continents. Atteints de différents cancers

solides avancés, tous avaient été préalablement traités avant d'être inclus dans l'étude. Les chercheurs ont procédé à un séquençage complet de l'ADN tumoral opéré par la société Foundation Medicine (Cambridge, USA), sur un échantillon de tumeur, tandis que les patients recevaient une injection de pembrolizumab (200 mg) toutes les trois semaines et jusqu'à 35 cycles. Au terme d'un suivi médian de 37 mois, sur 790 patients chez qui l'efficacité du traitement a pu être évaluée, 102 présentaient une charge mutationnelle tumorale élevée. C'est dans ce groupe que l'on retrouvait le plus de patients répondant au traitement d'immunothérapie. *« L'hypothèse, qui n'est pas formellement démontrée en clinique, est que plus il y a de mutations dans le génome de la tumeur, plus la cellule tumorale produit des protéines anormales, susceptibles d'être reconnues par le système immunitaire du patient »* explique Aurélien Marabelle.

La définition de ce nouveau biomarqueur devrait élargir le nombre de patients éligibles au pembrolizumab et *« tout patient atteint d'un cancer avancé devrait donc pouvoir bénéficier du séquençage tumoral dont quelques centaines de gènes suffisent à déterminer la charge mutationnelle »* estime le Dr Aurélien Marabelle. Aux Etats-Unis, cette immunothérapie a déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) sur la base de ce nouveau biomarqueur, indépendamment du type de cancer et incluant les cancers pédiatriques. Pour l'instant en Europe, les patients ne peuvent pas en bénéficier tant qu'une AMM équivalente n'y a pas été obtenue.

Source

Lancet Oncology

[Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase-2 KEYNOTE-158 study](#)

Publication on line 10 septembre 2020

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30445-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30445-9)

Aurélien Marabelle MD, Marwan Fakih MD, Juanita Lopez MB BChir, Manisha Shah MD, Ronnie Shapira-Frommer MD, Kazuhiko Nakagawa MD, Hyun Cheol Chung MD, Hedy L Kindler MD, Jose A Lopez-Martin MD, Wilson H Miller MD, Antoine Italiano MD, Steven Kao MD, Sarina A Piha-Paul MD, Jean-Pierre Delord MD, Robert R McWilliams Prof, David A Fabrizio PhD, Deepti Aurora-Garg PhD, Lei Xu PhD, Fan Jin MD, Kevin Norwood MD et Yung-Jue Bang MD

Gustave Roussy, INSERM U1015, Université Paris-Saclay, Villejuif, France (A Marabelle MD); City of Hope Comprehensive Cancer Center, Duarte, CA, USA (M Fakih MD); The Royal Marsden Foundation Trust and the Institute of Cancer Research, London, UK (J Lopez MB BChir); Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, OH, USA (M Shah MD); Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israel (R Shapira-Frommer MD); Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan (K Nakagawa MD); Yonsei Cancer Center and Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea (H C Chung MD); University of Chicago, Chicago, IL, USA (H L Kindler MD); 12 de Octubre University Hospital & Research Institute, Madrid, Spain (J A Lopez-Martin MD); Jewish General Hospital and McGill University, Montréal, QC, Canada (W H Miller Jr MD); Institut Bergonié and University of Bordeaux, Bordeaux, France (A Italiano MD); Chris O'Brien Lifecare, Sydney, NSW, Australia (S Kao MD); University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA (S A Piha-Paul MD); Institut Claudius Regaud IUCT-Oncopole, Toulouse, France (J-P Delord MD); Mayo Clinic, Rochester, MN, USA (Prof R R McWilliams MD); Foundation Medicine, Cambridge, MA, USA (D A Fabrizio PhD); Merck & Co, Kenilworth, NJ, USA (D Aurora-Garg PhD, L Xu PhD, F Jin MD, K Norwood MD); and Seoul National University College of Medicine, Seoul, South Korea (Y-J Bang MD)

CONTACT PRESSE

GUSTAVE ROUSSY :

Claire Parisel – Tél. 01 42 11 50 59 – 06 17 66 00 26 – claire.parisel@gustaveroussy.fr