Dr. Peters:
Bonjour et bienvenue dans cette activité de formation. Je m'appelle Solange Peters et je suis directrice du service d'oncologie à Lausanne, en Suisse. Nous allons aborder aujourd'hui les stratégies émergentes dans le traitement du cancer du poumon épidermoïde non à petites cellules avancé résistant à l'immunothérapie.

Avec mes collègues, nous avons publié ce cadre intégré décrivant la biologie spécifique du carcinome épidermoïde. Commençons par les altérations somatiques de l'ADN. Contrairement au cancer du poumon non épidermoïde non à petites cellules, il est hélas impossible d'identifier des altérations exploitables dans le carcinome épidermoïde. Cependant, le profil des mutations exoniques inclut de nombreux gènes suppresseurs de tumeurs, comme p53, PTEN, PIK3CA et KEAP1, ce qui est associé à une maladie biologiquement agressive. Nous pouvons aussi décrire plusieurs segments présentant des altérations du nombre de copies, ainsi que des variations structurelles très caractéristiques du carcinome épidermoïde, mais qui, là encore, ne sont pas exploitables.

On peut ensuite décrire comment la voie de signalisation cellulaire présente des anomalies liées à la réponse au stress oxydatif, à la signalisation de la différenciation épidermoïde, ainsi qu'aux voies de signalisation inflammatoire. Tous ces éléments contribuent à créer un phénotype malin dans cette cellule cancéreuse.

Hélas, dans le cas du carcinome épidermoïde également, le microenvironnement immunitaire tumoral est considéré comme froid, malgré la charge élevée en variations du nombre de copies et la composition des cellules immunitaires fortement immunosuppressives, avec des Treg et un rapport Th1/Th2 en faveur des Th2, ainsi que le profil d'expression des points de contrôle immunitaires tels que PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3 et TIGIT. Tous ces éléments caractérisent ce microenvironnement.

C’est aussi ce que montre l’analyse protéogénomique du microenvironnement immunitaire tumoral : par exemple, la voie de signalisation WNT canonique, fortement exprimée ici, favorise la prolifération tumorale et l’évasion immunitaire.

Enfin, tous ces éléments nous amènent à rechercher de nouvelles stratégies thérapeutiques potentielles. Nous nous orientons donc plus rapidement vers des thérapies cellulaires et des vaccins anticancéreux potentiels, vu le très grand nombre de mutations ciblant les points de contrôle que nous n’avons pas suffisamment exploités, et peut-être certains biomarqueurs de surface cellulaire.

Aujourd’hui, nous allons nous intéresser aux points de contrôle que nous pourrions cibler dans le cadre de nouvelles stratégies d’immunothérapie.

Quand j’ai commencé en oncologie, on décrivait le carcinome épidermoïde comme étant associé à un pronostic nettement plus défavorable que le carcinome non épidermoïde. Depuis, nous sommes passés à l’immunothérapie. Ainsi, la plupart des patients reçoivent une composante immunitaire, une immunothérapie. Même si le pronostic reste meilleur pour les carcinomes non épidermoïdes que pour les carcinomes épidermoïdes, l’écart s’est légèrement réduit. Dans les bases de données Flatiron, la SG médiane est de 24 mois pour les carcinomes non épidermoïdes, contre 22 mois pour les épidermoïdes. Les pronostics restent donc différents, mais l’écart s’est réduit depuis l’arrivée de l’immunothérapie. La SSP médiane est de 7,5 mois contre 6,7 mois. Et si l’on examine la survie à un et deux ans, on observe une différence. Mais je pense que la façon dont nous séquençons les traitements, et surtout la présence de l’immunothérapie, ont quelque peu effacé cette différence que nous observions historiquement. Mais il reste un besoin non satisfait : nous devons améliorer les courbes de survie globale dans les deux sous-types de cancer.

Concernant notre pratique et les grandes stratégies, je ne vais pas reprendre les directives de l'ESMO. En général, nous classons nos patients en fonction de l'expression de PD-L1. Quelle que soit l'expression de PD-L1, on peut toujours administrer une immunothérapie et une chimiothérapie. Lorsque l'expression de PD-L1 est élevée, on peut renoncer à la chimiothérapie et se contenter d'administrer des composantes immunitaires. En revanche, chez les patients PD-L1 négatifs, il reste un besoin non satisfait, la chimiothérapie anti-PD-1 et anti-PD-L1 n'étant pas très efficace. En cas de PD-L1 négatif, il faut ajouter une double inhibition des points de contrôle avec le CTLA-4. Je pense que la plupart de mes collègues s'accordent à dire que ce besoin non satisfait est en partie comblé par l'ajout d'un CTLA-4, avec toutes les toxicités associées. Mais c'est ce que préconisent généralement les recommandations. Comment donc améliorer davantage les courbes de survie ?

Nous avons essayé plusieurs approches. Avec des collègues, nous avons publié une excellente revue dans *Nature*, dont Martin Reck est le premier auteur. Elle présente les arguments solides qui justifient les essais de phases I, II et III. Hélas, tous ces essais de phase III ont donné des résultats négatifs. Et vous pouvez constater ici que tous ces essais aboutissent à des rapports de risque pour la survie qui ne sont pas significatifs. Ces essais ciblent de nombreuses voies : la voie anti-angiogénique, la voie TAM, ainsi que certains CAM, pour élargir les options en cas de résistance à la chimiothérapie et à l'immunothérapie. Plus récemment, un inhibiteur d'ATR, le céralasertib associé au durvalumab, a été comparé au docétaxel. Aucun de ces essais n'a montré de différence significative. Autrement dit, chercher à faire mieux que le docétaxel en deuxième ligne, alors que nous devons déjà composer avec les résistances à la chimiothérapie et à l'immunothérapie, aboutit à ce résultat. ITK ciblant TAM, association immunothérapie et anti-angiogéniques… Aucun traitement n'améliore de manière significative la SSP et la survie globale par rapport au docétaxel.

Il faut donc trouver de meilleures solutions. La liste des échecs est longue, et voici finalement ce qu'il nous reste. À gauche, les adénocarcinomes. Mais aujourd'hui, nous nous intéressons aux carcinomes épidermoïdes. Voici ce qu'il nous reste : le docétaxel, avec ou sans ramucirumab, et quelques autres variantes de chimiothérapie. Je tiens donc à insister ici sur ce besoin non satisfait, car lorsque je montre cette diapositive à mes collègues oncologues, aucun élément de cette liste ne suscite vraiment d'enthousiasme. Nous devons donc trouver de nouvelles pistes.

Nous avons aussi souhaité ici rationaliser certaines pratiques que nous adoptons parfois. Je suis la première à m'être penchée sur cette question : lorsqu'une chimio-immunothérapie échoue en première ligne et que l'on passe à la deuxième ligne, faut-il poursuivre l'immunothérapie ? Existe-t-il des données en faveur d'un inhibiteur de PD-L1 ou de PD-1 après l'échec de ce traitement ? Hélas, la réponse est non. Dans les études prospectives sur la reprise du traitement, le taux de réponse est inférieur à 10 %. Lorsque l'on passe d'un PD-L1 à un PD-1, ou inversement, on observe une progression dès la première TDM. Quant aux méta-analyses, elles ne montrent aucun taux de réponse ni bénéfice significatifs à utiliser une immunothérapie après une autre immunothérapie, ou plus précisément, un PD-1/PD-L1 après l'échec du PD-1/PD-L1. Nous sommes donc plutôt démunis.

Dans tous ces essais, nous cherchons toujours à comprendre ce que signifie la résistance à l'immunothérapie. On peut distinguer deux catégories selon la classification de la SITC : la résistance primaire et la résistance acquise.

On parle de résistance primaire si la tumeur résiste à l'immunothérapie. Dans ce contexte, les patients n'ont jamais répondu à l'immunothérapie. Lorsqu'une stabilisation de la maladie a été observée, celle-ci a duré moins de trois mois. Et dans ce contexte, nous avons mené de nombreuses études précliniques, portant sur environ 200 patients. Nous avons pu mettre en évidence une exclusion immunitaire

ou une immunosuppression préexistante chez ce sous-groupe de patients, et même décrire les mécanismes en jeu.

À l'inverse, en cas de résistance acquise, le patient a bénéficié du traitement, avec une réponse ou une stabilisation de la maladie pendant plus de trois mois. Dans ce cas, il peut s'agir d'un épuisement ou d'un dysfonctionnement des lymphocytes T, que l'on peut contrer pour réactiver le système immunitaire. Ces deux situations pourraient donc offrir des possibilités différentes de réactivation du système immunitaire.

Il est donc essentiel, dans chaque essai, de bien tenir compte de la population traitée, notamment en immunothérapie, où le potentiel de réponse pourrait être meilleur en cas de résistance acquise qu'en cas de résistance primaire.

En résumé, sur le plan des mécanismes, il reste ces trois catégories que j'aimerais vous présenter. Tout d'abord, nous cherchons à renforcer l'immunogénicité. Mais pour cela, il faut bien sûr qu'une réponse immunitaire soit possible. On peut renforcer l'immunogénicité, notamment à l'aide de vaccins, de nouveau très à la mode, ou de conjugués anticorps-médicament, plutôt en début de traitement qu'aux lignes tardives, mais aussi par la radiothérapie ou certaines thérapies ciblées.

On peut aussi tenter de réactiver la fonction des lymphocytes T, ce qui pourrait s'avérer efficace dans le cas de tumeurs immunorésistantes. Nous revenons alors aux points de contrôle immunitaires. On peut aussi envisager de modifier génétiquement des cellules CAR-T ou des TIL, ou de cibler les voies de costimulation.

Et bien sûr, le plus difficile est de cibler le microenvironnement tumoral immunosuppresseur. Nous voyons ici les récepteurs TAM, mais je vous ai montré

les échecs du sitravatinib et du cabozantinib. Il y a la voie de l'adénosine, mais à ce jour, il n'existe aucune preuve réelle d'efficacité, même si cette approche est logique sur le plan théorique. Les anti-angiogéniques ont une activité limitée. Je vais vous parler d'un point de contrôle, mais aussi d'un composant Treg du médicament gotistobart. Il s'agit de l'un des premiers résultats positifs d'une approche thérapeutique ciblant le microenvironnement tumoral. Il reste donc toujours des pistes à explorer pour cibler cet environnement immunosuppresseur.

Le ciblage des Treg n'est pas une idée nouvelle. Différentes stratégies ont déjà été explorées. Nous savons comment les Treg sont modulés par ces points de contrôle immunitaires, et vous voyez ici que beaucoup ont échoué. C'est le cas, par exemple, des anti-GITR. Les anti-TIGIT modulent aussi les Treg, présents au niveau systémique et dans le microenvironnement tumoral. Il y a aussi TNFR2. Toutes ces approches permettent potentiellement de moduler la quantité et la qualité des Treg dans le microenvironnement tumoral. Mais je vais me concentrer sur une approche : utiliser CTLA-4, exprimé à la surface des Treg, avec un anti-CTLA-4, pour tenter de moduler la présence des Treg.

Pour parler de l'environnement des modulateurs potentiels des Treg, voici deux diapositives sur un sujet très tendance. J'espère que cela sera une réussite. Il s'agit de CCR8. CCR8 cible les Treg, comme nous l'avons vu, mais il présente une particularité : il est exprimé à la surface des Treg, en particulier lorsque ceux-ci interviennent dans le microenvironnement tumoral pour supprimer la réponse immunitaire dirigée contre les cellules cancéreuses. Il s'agit donc d'un mécanisme qui limite l'action suppressive des Treg dans le microenvironnement tumoral. Cette approche repose sur des données précliniques : un anti-CCR8 peut dépléter les Treg et favoriser l'activation de CD8. Certains essais de phase I montrent des réponses spécifiques, mais les données restent limitées dans le cancer du poumon non à petites cellules.

Aujourd'hui, l'un de ces composés est évalué dans une cohorte d'expansion avec un anti-PD-1. Nous verrons donc si cette vaste classe de composés permettra d'apporter des preuves, car c'est aussi ce que les Treg pourraient cibler. Il en existe une longue liste. J'ai récemment consulté des diapositives présentant une vingtaine de molécules et de médicaments anti-CCR8 en cours de développement. Mais concentrons-nous sur les données dont nous disposons, car nous n'avons pas de données sur CCR8 dans le cancer du poumon pour le moment.

Pour CTLA-4, nous avons des données : le trémélimumab et l'ipilimumab. Nous connaissons leurs toxicités. Rappelez-vous ce que disait Jim Allison à la remise de son prix Nobel : bloquer PD-1/PD-L1, c'est différent. On agit ici sur la phase effectrice de la réponse immunitaire. Il faut donc une reconnaissance immunitaire, mais on redynamise les lymphocytes T antitumoraux dysfonctionnels, on les rend à nouveau actifs. Le ciblage de CTLA-4 agit lors de la phase d'amorçage. On crée ainsi un répertoire de lymphocytes T capables de reconnaître les cellules cancéreuses, en agrandissant et en diversifiant ce répertoire. On peut même élargir ce répertoire, ce qui pourrait aussi être utile à des stades plus avancés du traitement. Et bien sûr, certains mécanismes liés à CTLA-4 concernent les Treg, car le blocage de CTLA-4 entraîne aussi une déplétion des Treg dans l'organisme et dans le microenvironnement tumoral.

Nous sommes donc confrontés au défi suivant : dans quelle mesure peut-on dépléter les Treg dans l'organisme sans entraîner trop d'effets secondaires ? Les effets secondaires de l'ipilimumab et du trémélimumab sont bien connus, ce qui dissuade bon nombre de mes collègues de les utiliser. Peut-on limiter cette déplétion des Treg dans l'organisme et la concentrer principalement dans le microenvironnement tumoral ? C'est ce que je voudrais vous présenter aujourd'hui.

Nous avons essayé d'utiliser CTLA-4 pour élargir le répertoire immunitaire à des lignes de traitement tardives, mais nous avons échoué. L'ajout du CTLA-4 en cas de

résistance, dans l'optique d'élargir le répertoire, nécessite une fenêtre thérapeutique. Il faut exposer le système immunitaire à un blocage de CTLA-4 assez important pour réactiver le répertoire des lymphocytes T et la réponse immunitaire. Et aujourd'hui, probablement en raison de cette fenêtre thérapeutique ou simplement de la stratégie, nous ne disposons d'aucune donnée concernant l'ipilimumab et diverses associations avec CTLA-4 après l'apparition d'une résistance aux anti-PD-1/anti-PD-L1. Nous avons donc besoin de nouvelles stratégies, et c'est là qu'intervient le gotistobart.

Le principal obstacle au ciblage de CTLA-4 est l'apparition d'effets indésirables d'origine immunitaire. On observe donc une toxicité sévère lors de l'ajout de CTLA-4 à PD-1/PD-L1. Cette toxicité est connue depuis le développement de l'ipilimumab. Rappelez-vous qu'au début du traitement du mélanome, nous utilisions l'ipilimumab à forte dose, soit 10 mg/kg. Nous savons donc ce que cela implique.

Je voudrais maintenant vous présenter le mécanisme d'action d'un anti-CTLA-4 visant, là encore, à dépléter les Treg, et qui repose sur un paramètre de sensibilité au pH. Cela signifie que cet anticorps n'agira pas de la même manière selon le pH du microenvironnement, car le pH de la tumeur est complètement différent de celui de l'organisme. Sur cette figure, vous pouvez voir que cela entraîne un recyclage de CTLA-4 différent entre le niveau systémique et celui de la tumeur.

La liaison sensible au pH au niveau de l'endosome précoce est nécessaire pour préserver les points de contrôle de CTLA-4 et pouvoir ainsi dépléter complètement les Treg dans le microenvironnement tumoral. En revanche, au niveau systémique, le recyclage dans les endosomes n'aura pas lieu, ce qui signifie que la déplétion des Treg sera moins importante au niveau systémique. Cela permettra d'élargir la fenêtre thérapeutique et d'administrer davantage d'anti-CTLA-4, avec moins de toxicité au niveau systémique et une toxicité accrue au niveau tumoral. On peut ainsi augmenter la dose. Cela ne signifie pas qu'il n'y aura aucune toxicité, mais la

fenêtre thérapeutique sera plus large, avec moins de toxicité systémique et une action plus ciblée sur la tumeur.

Le gotistobart est conçu pour dépléter sélectivement les Treg infiltrant la tumeur, au sein du microenvironnement tumoral. Le cancer du poumon épidermoïde à petites cellules avancé est agressif et présente une proportion relativement élevée de Treg. Il s'agit donc d'une tumeur cible idéale. L'essai clinique pivot de phase III est en cours pour évaluer et confirmer la faisabilité et l'activité de cette stratégie dans le carcinome épidermoïde.

Plusieurs étapes réglementaires ont été franchies, notamment la désignation de thérapie révolutionnaire par la NMPA en Chine, et les désignations Fast Track et Orphan Drug accordées par la FDA.

Voici à nouveau le mécanisme d'action du gotistobart. C'est un anti-CTLA-4 sensible au pH qui optimise la dissociation intracellulaire, préservant ainsi le recyclage de CTLA-4 et renforçant la déplétion des Treg spécifiquement dans le microenvironnement tumoral.

Il s'agit d'une phase I. Le gotistobart a été utilisé en monothérapie. Rappelez-vous mon tableau et de mon insistance sur l'inefficacité de l'immunothérapie après une immunothérapie. Voici donc les données sur le gotistobart après une immunothérapie, avec ce mécanisme dépendant du pH. Le taux de réponse en ligne tardive s'élève donc à 22 %. Ici, la moitié des patients présentaient une histologie épidermoïde. C'est donc bien plus que ce qu'on observe habituellement avec le docétaxel. J'ai trouvé le graphique en cascade très impressionnant, par rapport aux taux de réponse dérisoires observés avec l'ipilimumab, le trémélimumab, ou même les anti-PD-1 ou anti-PD-L1 dans les mêmes circonstances. Sur le graphique en araignée, on voit que certaines réponses durent dans le temps, ce qui est très prometteur.

Dans ce graphique, il est évident que les patients avaient déjà été exposés à divers traitements : des inhibiteurs de PD-L1, de CTLA-4, de TIGIT… Certains avaient même reçu du sitravatinib. On observe donc des réponses et une certaine durabilité, quelle que soit l'exposition antérieure ou au fil des différents traitements reçus. L'idée est donc de tester le gotistobart en monothérapie en deuxième ligne par rapport au docétaxel et de montrer qu'il peut faire mieux dans le cadre d'un essai contrôlé.

Voici l'essai PRESERVE-003. Les patients ont reçu un traitement à base de platine et une immunothérapie. Dans ce contexte, ils sont randomisés pour recevoir le gotistobart ou le docétaxel. L'essai comporte deux phases. La première est une phase d'optimisation de la dose : le gotistobart est utilisé à deux doses différentes et comparé au docétaxel pour obtenir un premier signal d'activité. Les patients sont randomisés à parts égales entre deux doses de gotistobart et le docétaxel. Une fois cette première phase terminée, ce qui est actuellement le cas, on passe à l'essai contrôlé de phase III avec le gotistobart, à raison de 6 mg/kg, avec deux doses de charge, comparé au docétaxel.

Je voudrais vous présenter en détail la première phase. Dans ces deux phases, la stratification reposait sur l'histologie, épidermoïde ou non, la présence ou non de métastases cérébrales, les métastases asymptomatiques étant autorisées, l'indice de performance et la région. Le critère d'évaluation principal est la survie globale. Nous examinerons aussi le taux de réponse et la SSP. L'évaluation sera réalisée en aveugle, avec une revue indépendante par un groupe de radiologues.

Je vais surtout me concentrer sur cette première phase. Comme indiqué dans la publication, la suite du développement se concentre sur le carcinome épidermoïde, car une activité supplémentaire et réelle a été observée dans cette histologie lors de la première phase.

Voilà où nous en sommes. Le sous-groupe non épidermoïde, soit 120 patients, est décrit ailleurs. Aujourd'hui, je préfère me concentrer sur ce besoin non satisfait que représente le carcinome épidermoïde. Vous pouvez constater que 87 patients ont été traités à cette dose, soit 6 mg/kg, avec deux doses de charge. Le traitement a ensuite été poursuivi. Voici la répartition. Les patients présentent une histologie épidermoïde ; la majorité d'entre eux sont donc fumeurs ou ex-fumeurs. Concernant l'expression de PD-L1, on retrouve la répartition habituelle, mais le statut PD-L1 n'a pas été testé chez un certain nombre de patients. Rappelez-vous toutefois qu'il s'agit de lignes tardives de traitement, cela n'est donc pas très important. Des métastases cérébrales sont présentes chez 13 % de ces patients. Tous avaient déjà reçu un traitement à base de platine et une immunothérapie ; et 80 % d'entre eux avaient reçu ces deux traitements simultanément. Bien sûr, certains reçoivent d'abord l'immunothérapie, puis la chimiothérapie lorsque l'expression de PD-L1 est élevée.

Cette diapositive est très intéressante : le taux de réponse dans le carcinome épidermoïde après chimiothérapie et immunothérapie est de 20 %, contre seulement 4 à 5 % habituellement avec le docétaxel. Les données publiées à ce jour font état de taux de réponse de 5 à 10 %. Nous sommes donc à peu près dans les valeurs habituelles avec le docétaxel. Un taux de réponse de 20 % avec le gotistobart est très prometteur.

La durabilité de cette stratégie est vraiment très encourageante. Une durée médiane de réponse de 11 mois a été rapportée. Le graphique en araignée montre très clairement cette différence : 11 mois contre 3,8 mois avec le docétaxel.

Plus intéressant encore, le taux de SSP à 12 mois est de 25 % avec le gotistobart, contre 0 % à un an avec le docétaxel. Avec le croisement des courbes, c'est sans doute moins évident au niveau de la médiane de SSP, mais on voit ensuite un

plateau dans la courbe du gotistobart. Le rapport de risque est ici de 0,69. Rappelons que la SSP était un critère d'évaluation secondaire.

Le critère d'évaluation principal est la survie globale. La médiane de survie globale est ici de 18,5 mois, contre 10 mois avec le docétaxel, soit un rapport de risque de 0,56 avec une valeur-*p* significative.

Point important : nous disposons désormais de plus de deux ans de recul, ce qui rend ces données assez stables et peu susceptibles d'évoluer significativement par la suite.

Autre point important : la toxicité. En raison de la fenêtre thérapeutique et de l'augmentation de l'inhibition de CTLA-4 recherchée dans le microenvironnement tumoral, des toxicités de grade 3 ou plus sont encore observées avec le docétaxel et le gotistobart. Fait intéressant, les proportions sont à peu près les mêmes dans les deux bras, avec des arrêts de traitement chez environ 13 % des patients sous gotistobart et 5 % sous docétaxel. Nous devons donc rester vigilants et prendre en charge ces toxicités. Sept patients, soit 15 %, ont reçu le gotistobart pendant plus de 12 mois.

En ce qui concerne les toxicités, elles sont liées à la chimiothérapie pour le docétaxel et d'origine immunitaire pour le gotistobart, avec les effets connus : toxicité GI, élévation des AST/ALT, fatigue et éruptions cutanées, caractéristiques de l'inhibition de CTLA-4. Gardons à l'esprit que les toxicités sont principalement de faible grade. Certaines toxicités bien connues peuvent toutefois être de grade 3 ou plus, représentées ici en bleu foncé, notamment les colites et les perturbations des tests hépatiques. Nous connaissons bien ce profil, mais l'efficacité est supérieure à ce que nous observions jusqu'alors.

Les événements indésirables d'origine immunitaire observés chez au moins trois patients sous gotistobart sont présentés ici : diarrhée, colite et transaminite. Une surveillance étroite est donc essentielle, en particulier pour les colites et les atteintes pulmonaires. Dans cette population, les pneumopathies à médiation immunitaire provoquent des inflammations pulmonaires ou des PI chez 6,7 % des patients, mais très rarement de grade 3. Il faut bien sûr en tenir compte dans le suivi des patients.

Après un suivi médian de 25 mois, la médiane de survie globale était de 18,5 mois avec le gotistobart, contre 10 mois avec le docétaxel, soit un rapport de risque significatif de 0,56. Les réponses étaient plus durables sous gotistobart, avec une durée médiane de réponse remarquable de 11 mois, contre 3,8 mois. Le taux de SSP à 12 mois était de 25 % avec le gotistobart, contre 0 % avec le docétaxel. Le profil de sécurité du gotistobart est cohérent avec l'inhibition de CTLA-4 et la déplétion systémique des lymphocytes Treg, mais cette déplétion est probablement beaucoup plus efficace dans le microenvironnement tumoral, ce qui expliquerait ces résultats d'efficacité. Les données indiquent que ce mécanisme d'action unique permet aux patients de tolérer cette dose élevée et produit une efficacité thérapeutique.

Le recrutement a atteint l'objectif fixé pour la deuxième phase pivot de l'essai. Nous attendons désormais avec impatience que ces données se consolident et puissent confirmer l'efficacité du gotistobart à l'échelle mondiale.

Pour avoir travaillé sur plusieurs essais, je tiens à rappeler que, malgré des arguments scientifiques solides, nous avons connu de nombreux échecs, au détriment de nos patients et de la communauté. Alors quel bonheur d'obtenir de tels résultats aujourd'hui, avec une survie presque doublée dans un domaine où les besoins restent insatisfaits, celui du carcinome épidermoïde. J'ai donc hâte de voir ce que les résultats de la phase III contrôlée de PRESERVE-003 nous apprendront sur l'avenir du gotistobart. Avec de tels résultats, la communauté l'adoptera sans

difficulté. Nous savons bien gérer la toxicité de CTLA-4, notamment grâce aux données sur le mélanome et le cancer du poumon non à petites cellules. Nous serions ravis de pouvoir l'utiliser si ces résultats étaient confirmés.

Nous arrivons ainsi au terme de cette session. Merci beaucoup pour votre écoute, votre participation, et l'attention que vous avez portée à cette présentation.