

Fondamentaux et immuno- oncologie en 2019

Laurent GUY

Symposium organisé par Bristol-Myers Squibb SARL

Liens d'intérêts

Participations à des Boards et des réunions organisés par :

Astellas, Astra-Zeneca, Bouchara-Recordati, Ipsen, Janssen, Lilly, BMS, MSD, Pfizer et Sanofi

Le système immunitaire

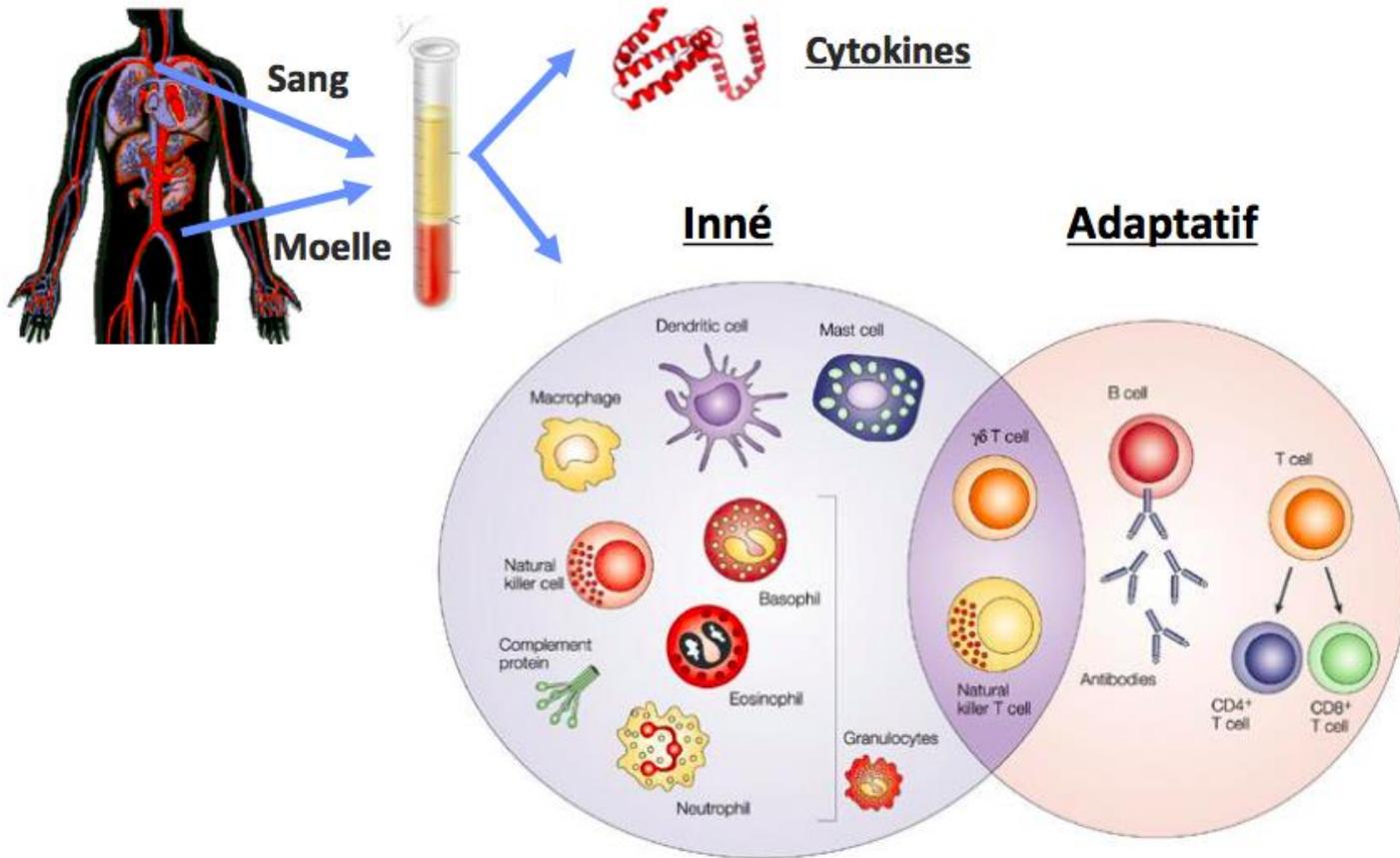
- Rôle de protection de l'organisme.
- Composé d'un ensemble de cellules, de tissus et d'organes dont fonction :
 - Identifier, maîtriser et détruire les particules étrangères
 - Détruire les cellules anormales

Le système immunitaire

Le système immunitaire comprend deux types de réponses :

- Une réponse immunitaire innée ou naturelle
 - Immédiate
 - Constitue le premier rempart de l'organisme en cas d'infection ou de maladie
- Une réponse immunitaire adaptative ou spécifique
 - Plus tardive
 - Adaptée à chaque agent infectieux
 - En cas d'attaque infectieuse ou en présence de cellules anormales, des anticorps sont produits et viennent se lier à des protéines présentes à la surface de ces cellules, les antigènes
 - Reconnaissance des antigènes enclenche les mécanismes immunitaires pour rejeter ou détruire les cellules anormales
 - Réponse immunitaire adaptative comporte également une réponse dite « mémoire »
 - sur les lymphocytes B qui produisent des anticorps spécifiques
 - Sur les lymphocytes T capables de détruire les cellules anormales

Le système immunitaire

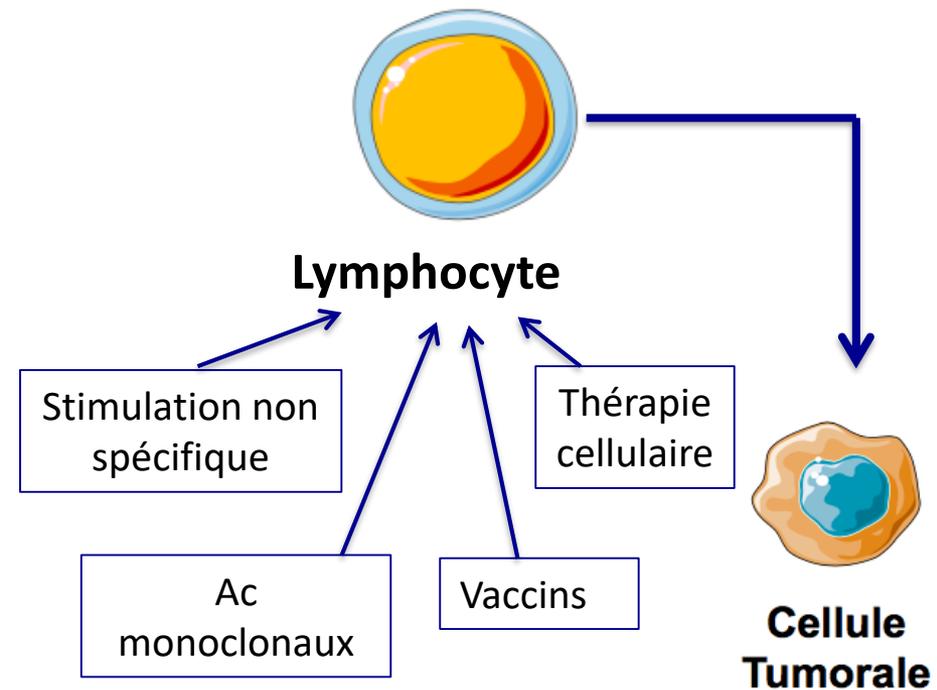
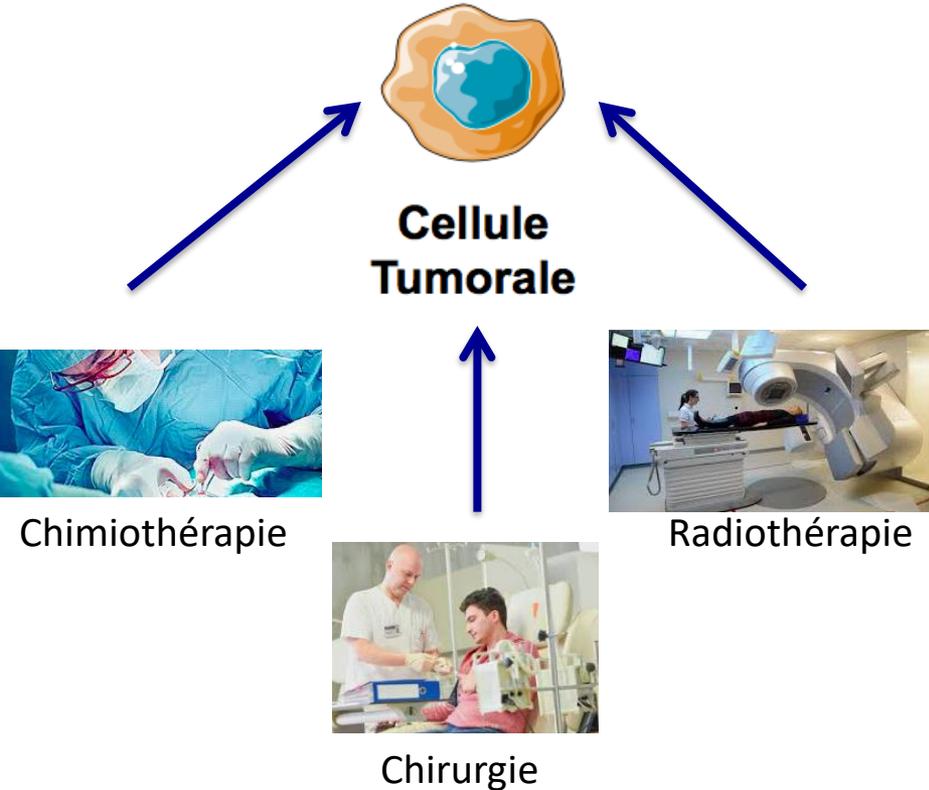


- Cellules cancéreuses parviennent à déjouer le système immunitaire
- Mécanismes de défense de l'organisme sont alors incapables de cibler ces cellules tumorales qui peuvent ainsi proliférer

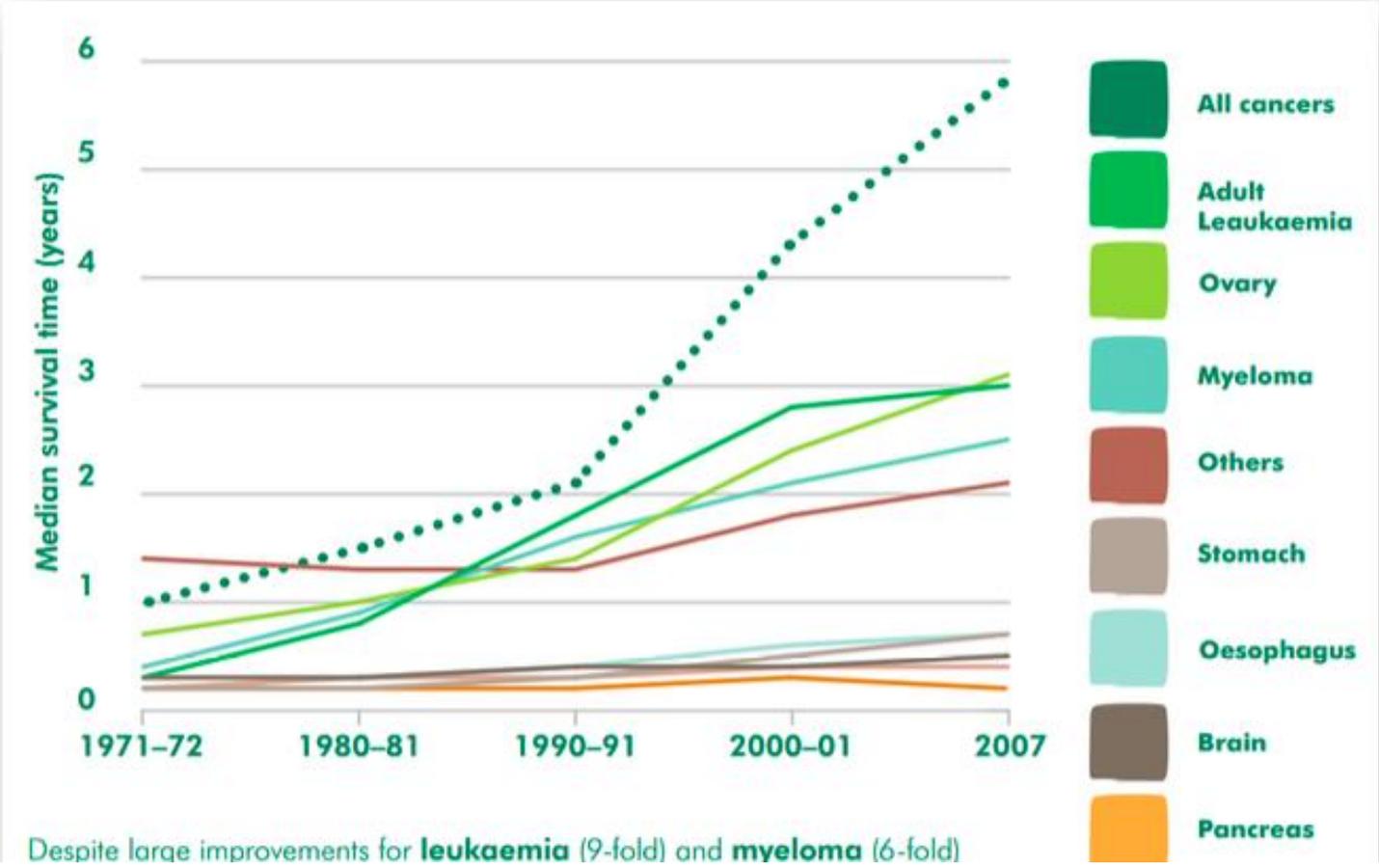
Changement de paradigme

Paradigme Historique
Cibler les Cellules Tumorales

Nouveau Paradigme
Cibler les Cellules Immunitaires



Chimiothérapie + Chirurgie + Radiothérapie



Despite large improvements for **leukaemia** (9-fold) and **myeloma** (6-fold)

Les différents types d'immunothérapie

- Immunothérapie non spécifique
- Immunothérapie spécifique
 - Ont pour but de rétablir une réponse immunitaire adaptée
 - Plusieurs thérapeutiques
 - Inhibiteurs de points de contrôle (Immune Check Point Inhibitor)
 - Les anticorps bispécifiques
 - Les thérapies cellulaires : transfert adoptif de cellules
 - La vaccination thérapeutique

L'immunothérapie non spécifique

- Stimulent l'activité globale du système immunitaire, sans cibler spécifiquement la tumeur
- L'interféron alpha 2b pour certaines formes de leucémies et de myélomes ainsi que pour les mélanomes
- En Urologie :
 - L'interleukine 2 recombinante possède une autorisation de mise sur le marché pour le cancer du rein avancé
 - Contre les cancers de la vessie, l'administration locale du BCG permet de lutter contre la tumeur en stimulant les défenses immunitaires.

L'immunothérapie spécifique :

Les inhibiteurs de points de contrôle

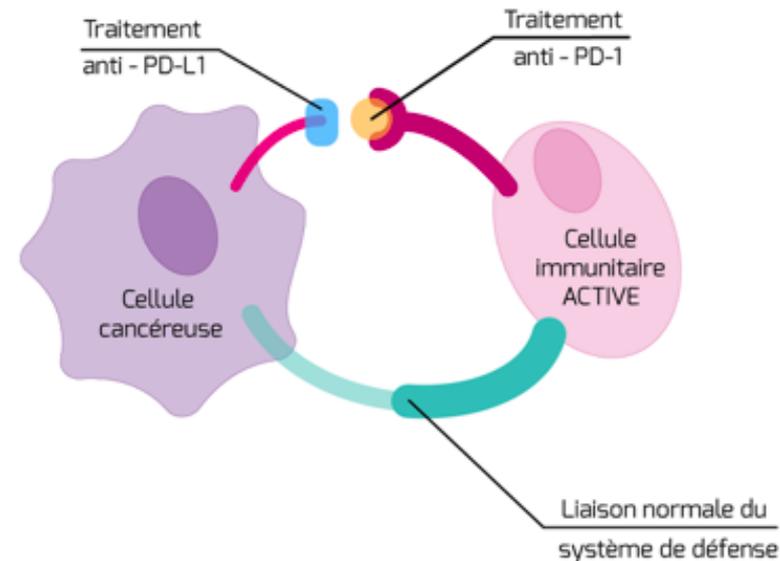
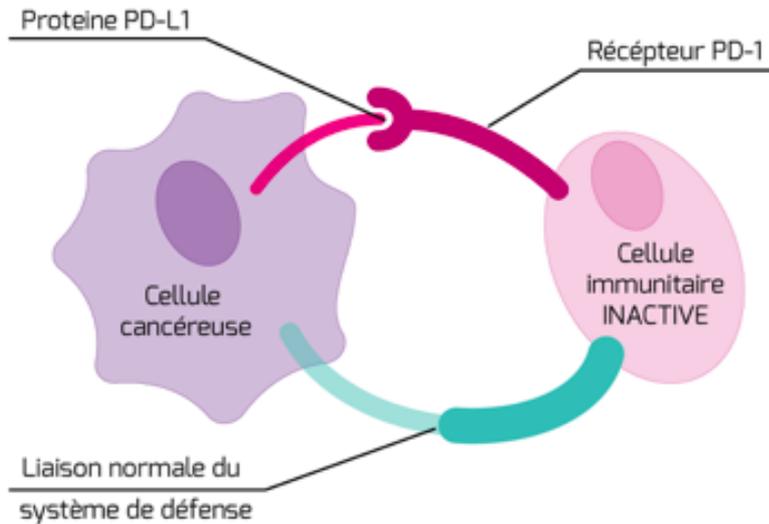
- Les cellules tumorales sont capables de détourner les dispositifs de contrôle du système immunitaire pour éviter d'être détruites
- la tumeur déclenche des mécanismes très précis qui inactivent les cellules immunitaires et plus particulièrement les lymphocytes T
- L'organisme ne peut pas alors fournir une réponse adaptée de l'organisme pour lutter contre les cellules cancéreuses

L'immunothérapie spécifique :

Les inhibiteurs de points de contrôle

- Des éléments clefs de ces mécanismes, appelés « **points de contrôle** » (**CTLA-4, PD-1, PD-L1** entre autres) peuvent être bloqués par des traitements, « inhibiteurs de points de contrôle immunitaire »
- Le blocage de ces freins réactive alors le système immunitaire et lui permet ainsi de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales.

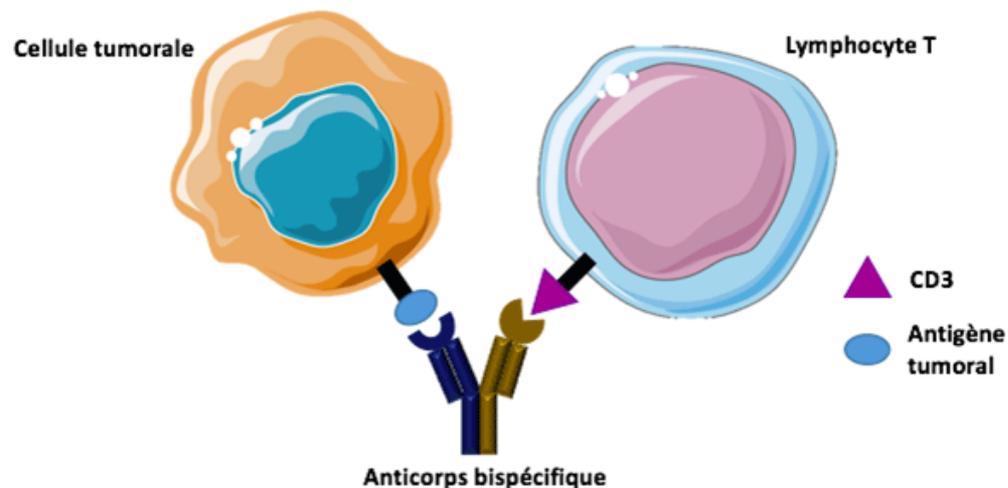
L'immunothérapie spécifique : Les inhibiteurs de points de contrôle



Exemple des traitements anti-PD-1 et anti-PD-L1

Les anticorps bispécifiques

- Objectif : Rapprocher les cellules immunitaires des cellules tumorales
- Véritables immunothérapies actives
- Exemple : le RO6958688, anti CD3-ACE, qui reconnaît la protéine ACE présente à la surface des cancers digestifs en ciblant le CD3 pour activer la réponse immunitaire



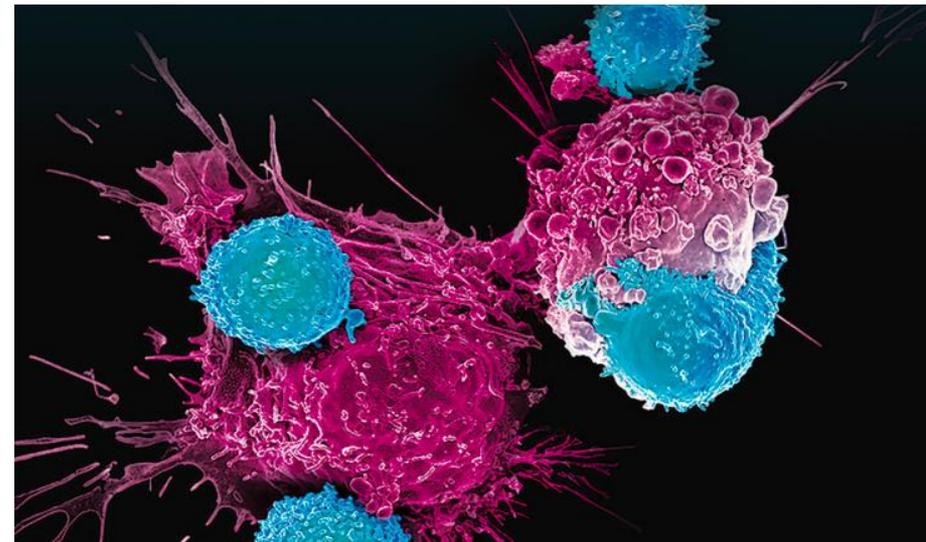
Les anticorps bispécifiques

Nom de l'essai	Laboratoire	Molécule	Cible
AMG757	AMGEN	AMG757	CD3 - DLL3
BP28179	ROCHE	Vanucizumab	Ang2 - VEGFA
BP29541	ROCHE	RO6958688	CD3 - ACE
ERY101EG	CHUGAI	ERY974	CD3 - Glypican3
MCLA-117 AML	MERUS	MCLA-117	CD3 - CLEC12A
MCLA-128	MERUS	MCLA-128	HER2 - HER3
MCLA-158-CL01	MERUS	MCLA-158	EGFR - LGR5
WP29945	ROCHE	RO6958688	CD3 - ACE
XmAb13676-01	XENCOR	XmAb13676	CD3 - CD20

Principales études en cours utilisant un anticorps bispécifique

La thérapie cellulaire : le transfert adoptif de cellules

- Objectif : Sélectionner ou créer des cellules immunitaires plus puissantes
- Visent à stimuler le système immunitaire du patient en donnant aux cellules immunitaires l'information dont elles ont besoin pour mieux reconnaître les cellules tumorales comme anormales et ainsi pouvoir les détruire
- Méthode : des cellules immunitaires sont sélectionnées et/ou modifiées en laboratoire puis réinjectées dans l'organisme du patient



La thérapie cellulaire : le transfert adoptif de cellules

Deux types d'approche :

- Les TIL (Tumour Infiltrating Lymphocytes)
- Les CAR-T cells

La thérapie cellulaire : le transfert adoptif de cellules

Le transfert adoptif de lymphocytes T infiltrants (TIL)

- consiste à prélever des lymphocytes T d'un patient à partir d'échantillons de sa tumeur
- sélectionner les plus efficaces, les cultiver en laboratoire en grand nombre, puis les lui réinjecter
- réponses obtenues très variables

La thérapie cellulaire : le transfert adoptif de cellules

Les CAR-T cells

- Approche plus récente
- Consiste non plus seulement à sélectionner des cellules immunitaires mais à les modifier génétiquement : transfert adoptif de lymphocytes T génétiquement modifiés
- Les cellules immunitaires, les lymphocytes T, sont prélevées dans le sang du patient puis génétiquement modifiées en laboratoire pour exprimer des récepteurs spécifiques à leur surface : récepteur antigénique chimérique (Chimeric Antigen Receptor ou CAR)
- Ces récepteurs permettront aux cellules modifiées, alors appelées CAR-T, de repérer des antigènes présents sur les cellules tumorales
- Ces cellules, une fois modifiées, sont cultivées en laboratoire jusqu'à ce qu'elles prolifèrent par millions puis sont réinjectées dans le corps du patient où elles continuent de se multiplier
- Grâce à leurs récepteurs, elles vont alors pouvoir reconnaître et détruire spécifiquement les cellules cancéreuses.

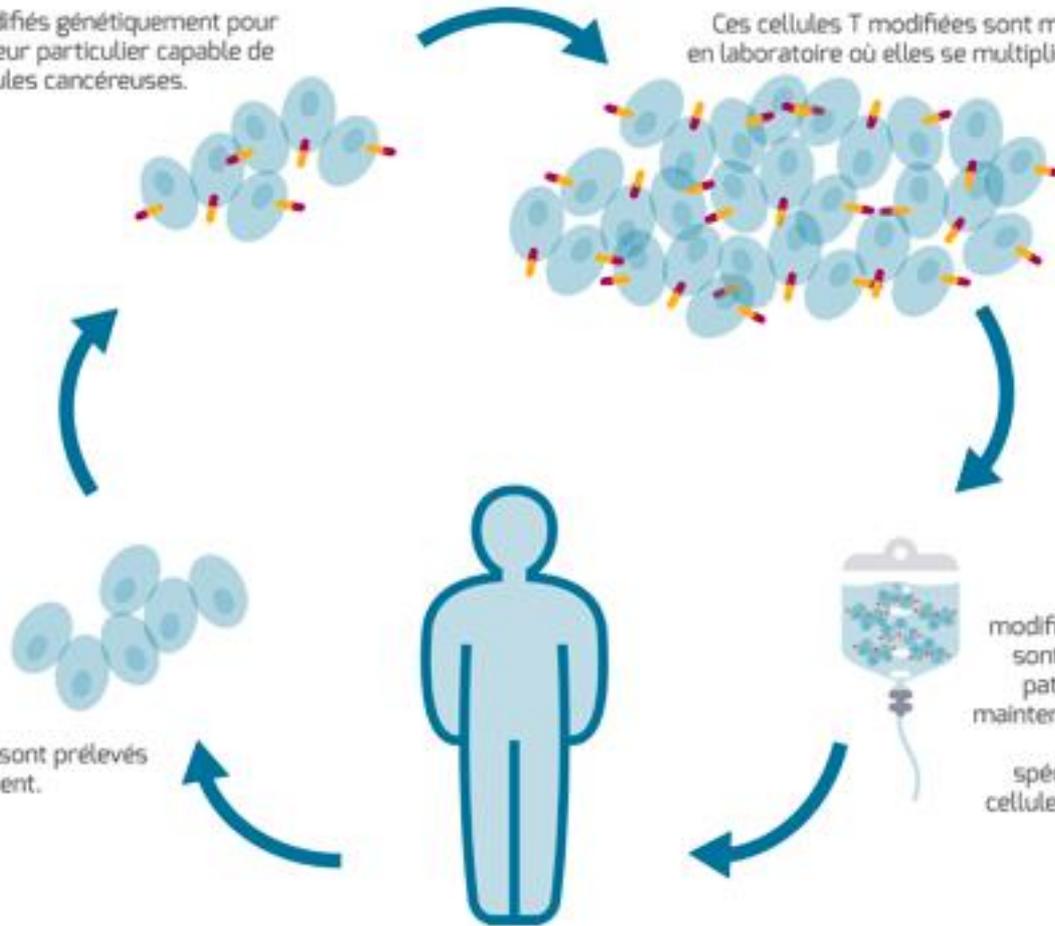
La thérapie cellulaire : le transfert adoptif de cellules

Ils sont ensuite modifiés génétiquement pour exprimer un récepteur particulier capable de reconnaître les cellules cancéreuses.

Ces cellules T modifiées sont mises en culture en laboratoire où elles se multiplient par million.

Ces cellules modifiées, les CAR-T, sont reinjectées au patient. Elles sont maintenant en mesure d'attaquer spécifiquement les cellules cancéreuses.

Les lymphocytes T sont prélevés dans le sang du patient.



Les CAR-T cells

La vaccination thérapeutique

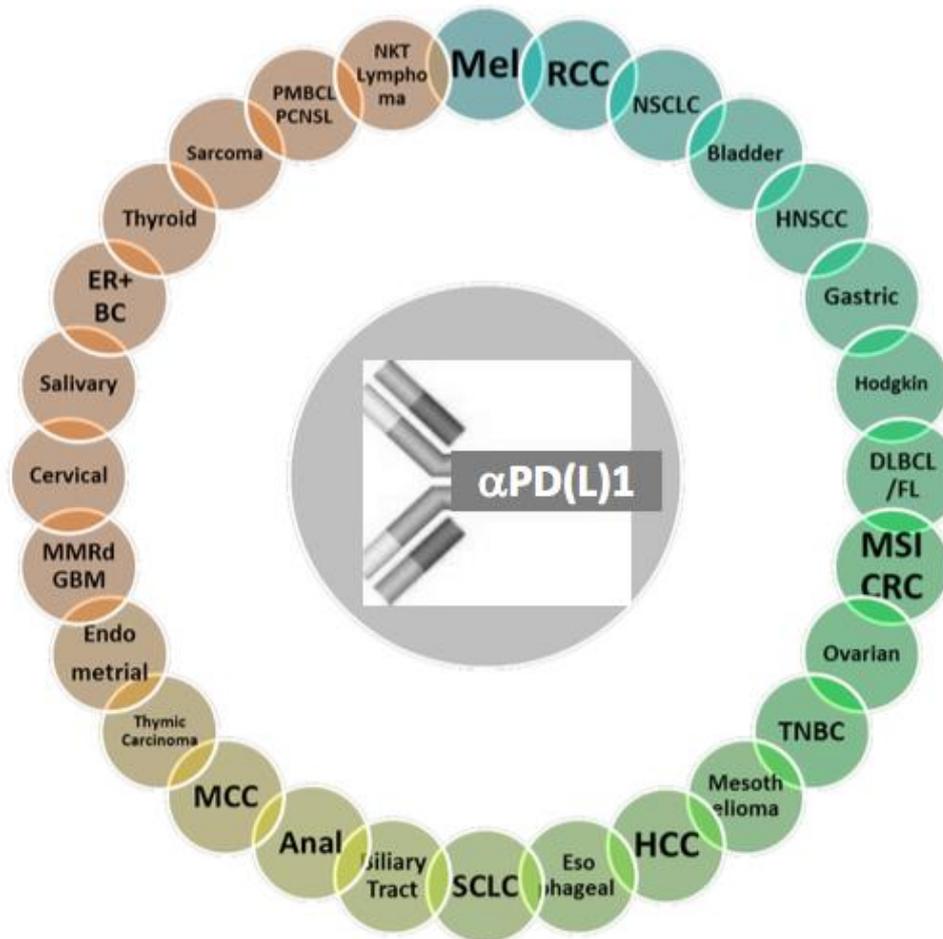
- Objectif : Dresser le système immunitaire contre une cible précise
- **Différents types de vaccins thérapeutiques** actuellement en développement ou en cours d'essais cliniques
- Ces vaccins sont conçus à partir de cellules cancéreuses, de fragments de cellules, d'antigènes ou encore de cellules immunitaires
- un seul est aujourd'hui commercialisé : le **Sipuleucel-T**, contre le cancer de la prostate.

La vaccination thérapeutique

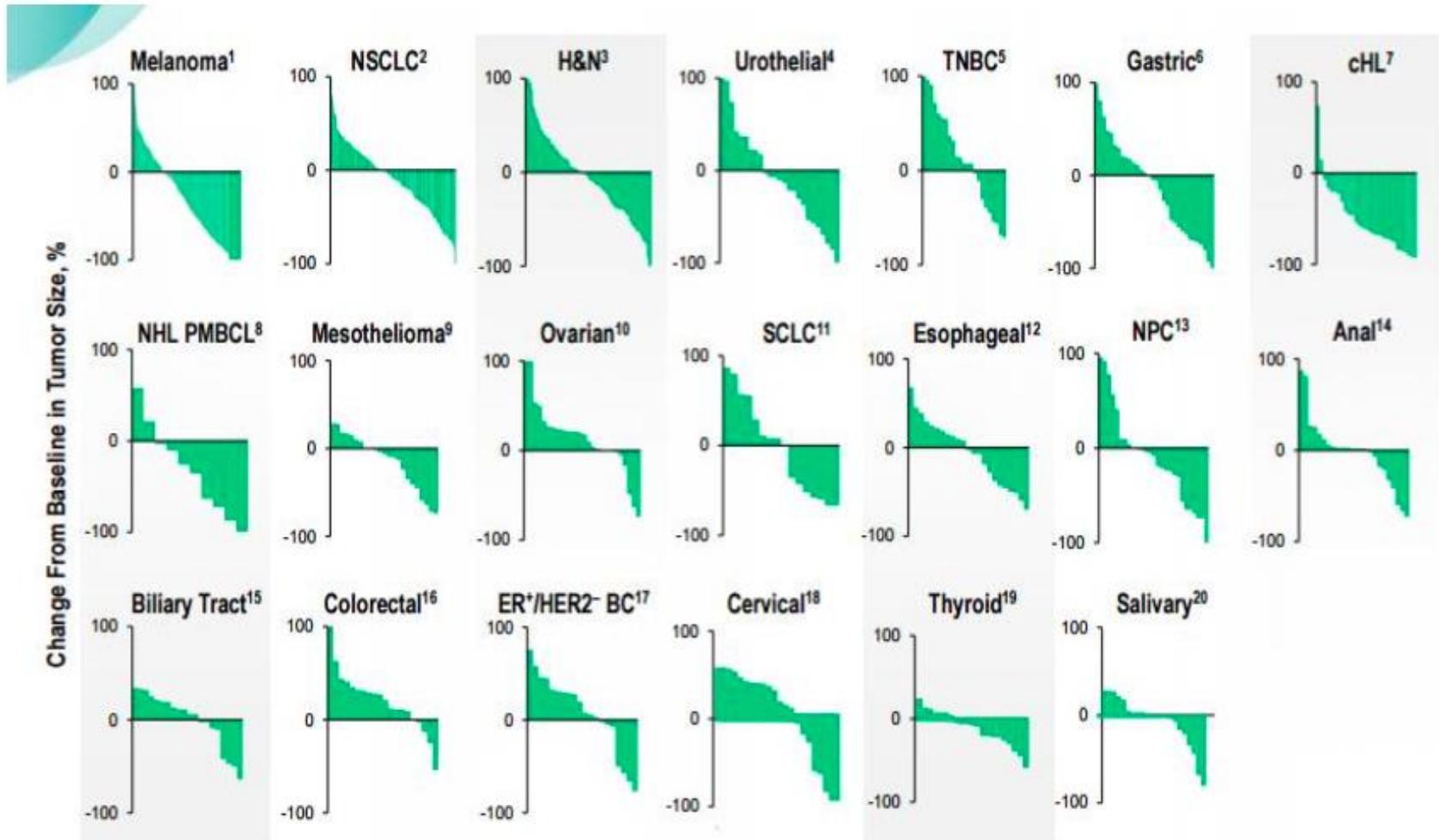
- Essais de vaccins personnalisés, conçus sur mesure pour chaque patient
- Nécessite une analyse génétique de la tumeur
- Permet d'identifier les mutations responsables de la présence de certaines protéines sur les cellules tumorales. Ces protéines, ou néo-antigènes, sont propres à chaque tumeur
- Ces informations permettent de concevoir un vaccin personnalisé qui ciblera ces protéines
- Une fois injecté dans le corps du patient, le vaccin permet au système immunitaire de reconnaître les cellules tumorales, porteuses de ces protéines, et stimule la production de cellules immunitaires capables de les détruire
- Toujours à l'état de recherche :
 - vaccins doivent être en mesure de stimuler une réponse immunitaire contre la bonne cible
 - suffisamment efficace pour surmonter les moyens utilisés par les cellules cancéreuses pour échapper au système immunitaire.

L'actualité et le présent : les inhibiteurs de points de contrôle

Un Spectre d'Activité Inédit

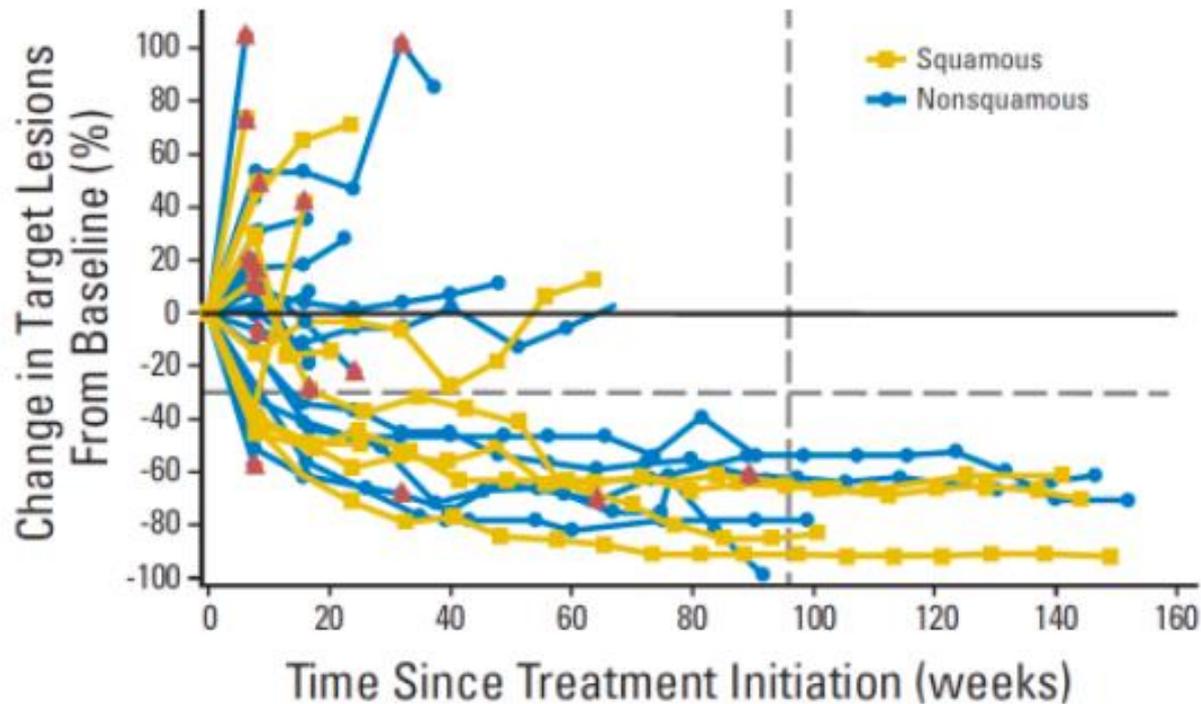


Sensibilité Variable à l'Immunothérapie



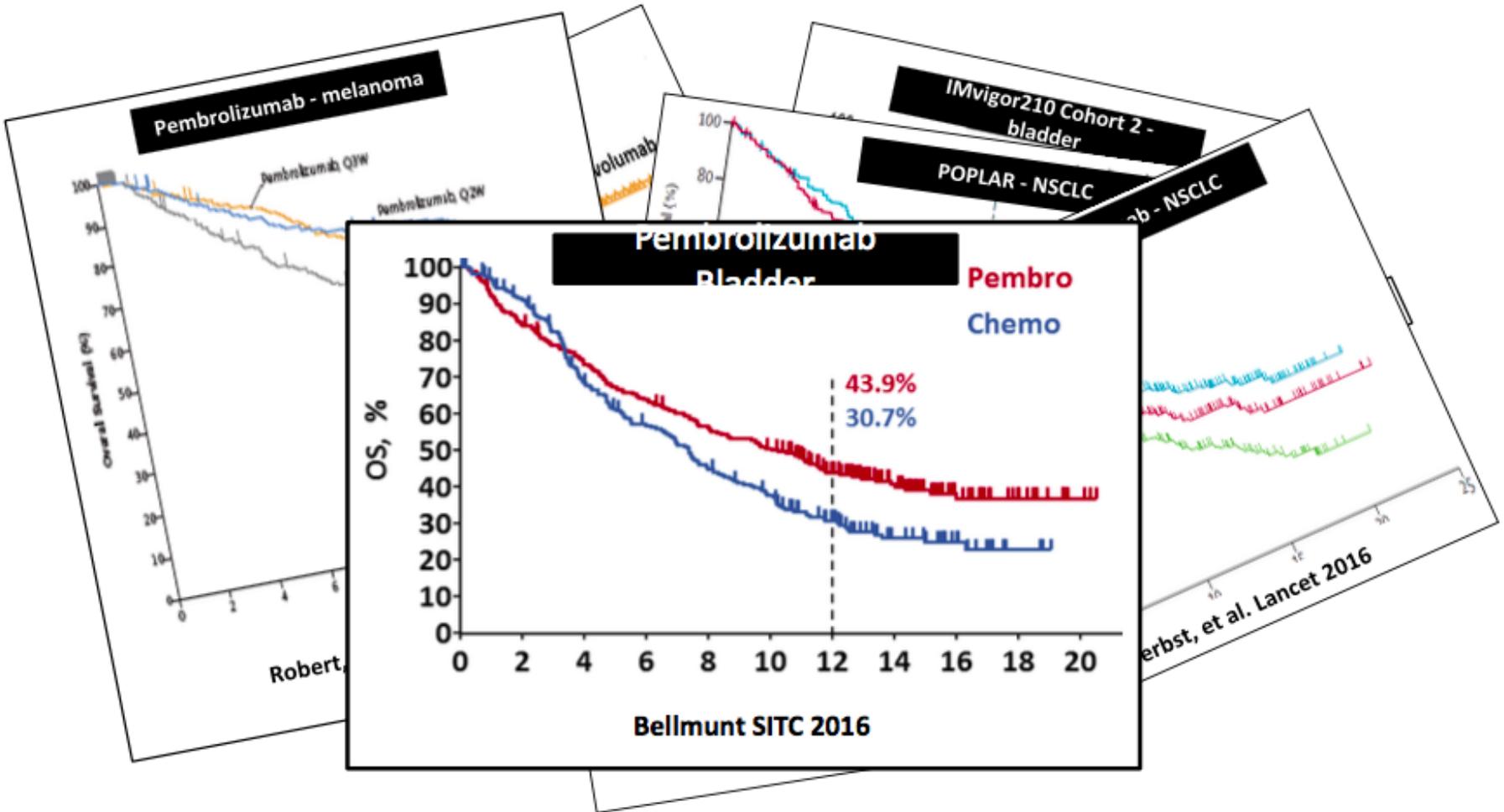
1. Daud A et al. 2014 SMR; 2. Garon EB et al. ESMO 2014; 3. Chow LQ et al. ESMO 2014; 4. O'Donnell P et al. 2015 Genitourinary Cancers Symposium; 5. Muro K et al. 2015 Gastrointestinal Cancers Symposium; 6. Nanda R et al. SABCs 2014; 7. Moskowitz C et al. 2014 ASH Annual Meeting; 8. Alley EA et al. 2015 AACR.

Des Réponses Tumorales Durables

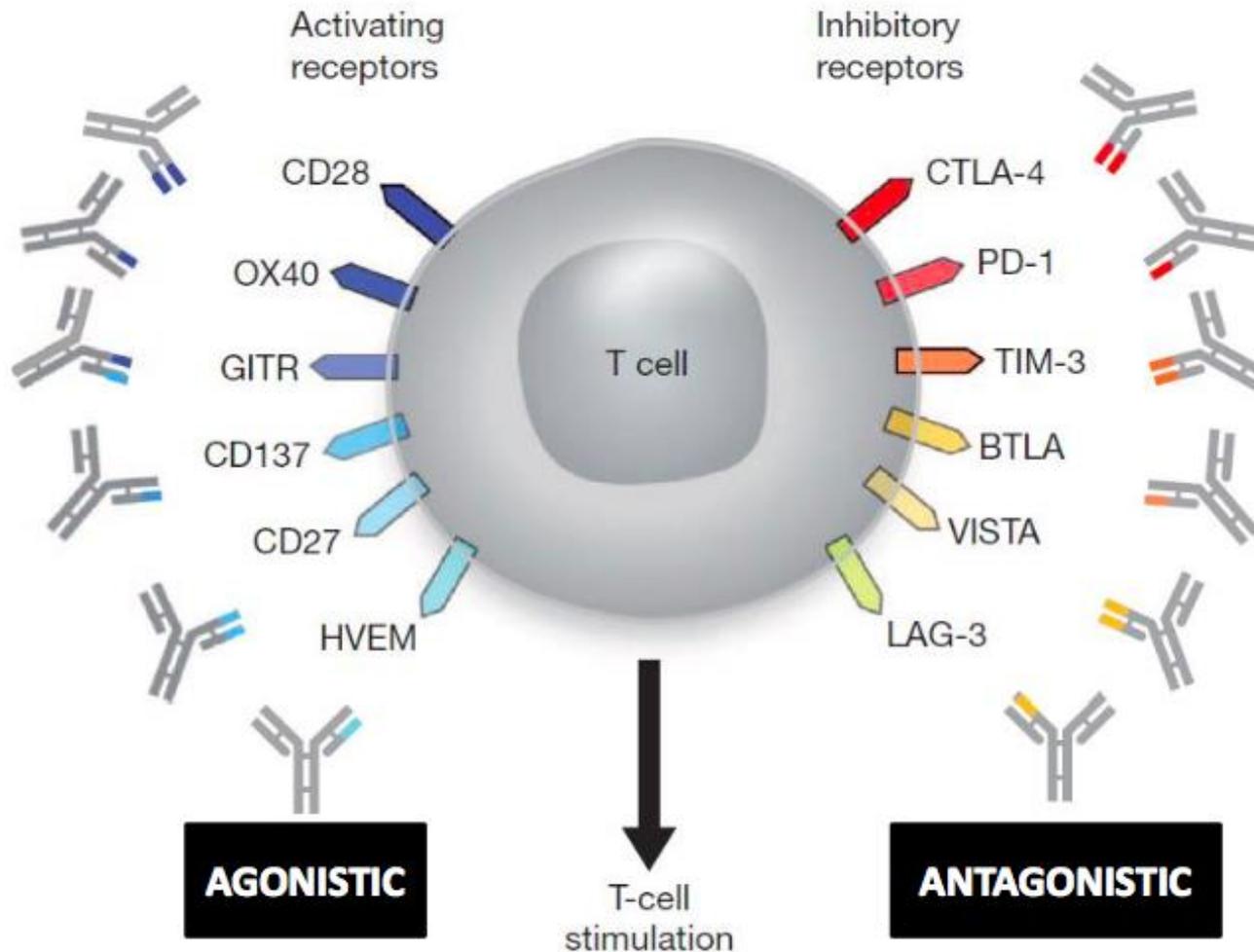


JCO, April 20, 2015.

Qui se traduisent par des bénéfices en OS

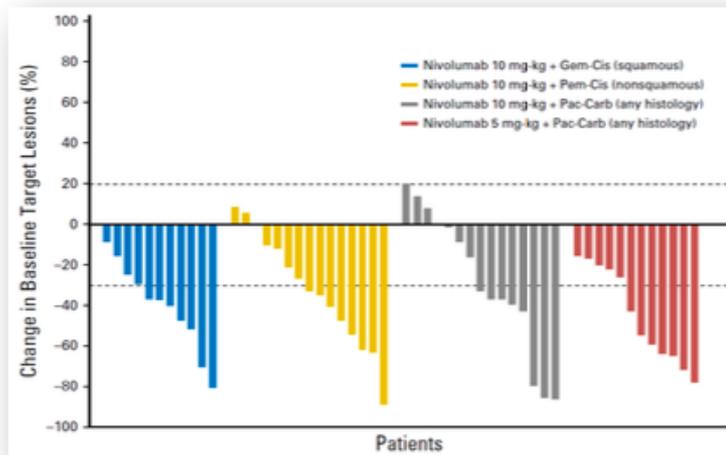


Ce n'est que le début...

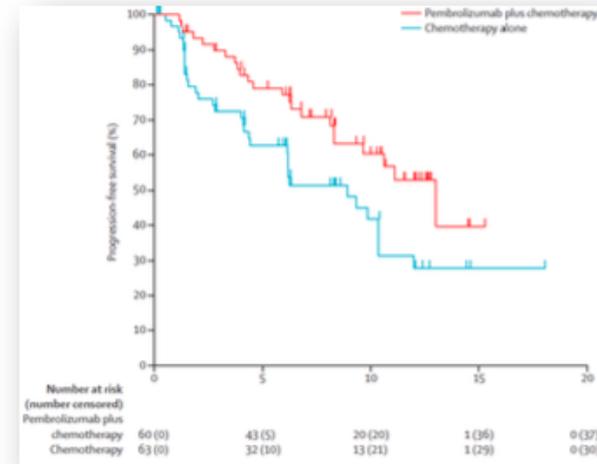


Le futur de l'oncologie ?

Anti-PD-1 + chemo > chemo in 1st line NSCLC

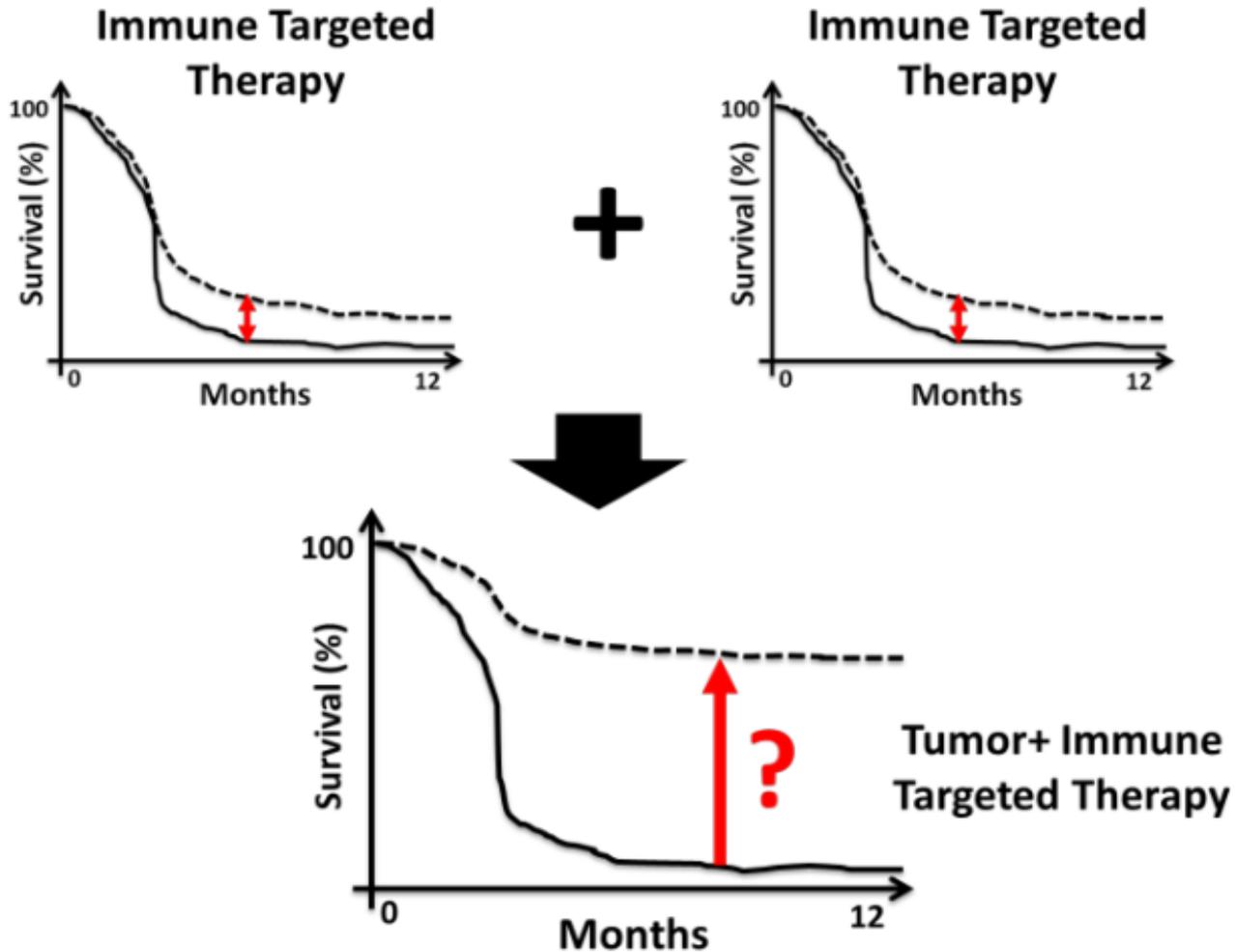


Rizvi NA, et al. Nivolumab in Combination With Platinum-Based Doublet Chemotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;**34**:2969–79.



Langer CJ, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016

The Future of Oncology ?



Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma

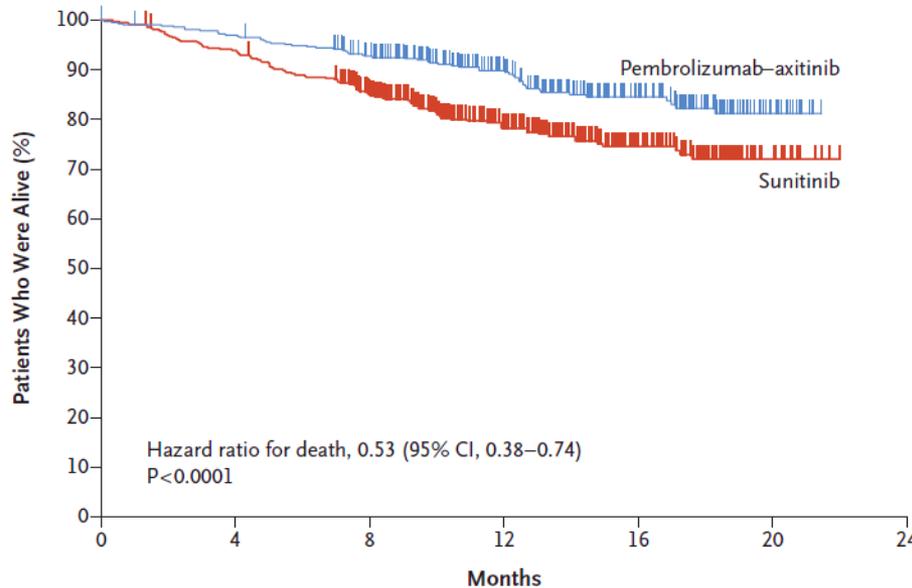
Brian I. Rini, M.D., Elizabeth R. Plimack, M.D., Viktor Stus, M.D., Ph.D., Rustem Gafanov, M.D., Robert Hawkins, M.B., B.S., Ph.D., Dmitry Nosov, M.D., D.Sci., Frédéric Pouliot, M.D., Ph.D., Boris Alekseev, M.D., Denis Soulières, M.D., Bohuslav Melichar, M.D., Ph.D., Ihor Vynnychenko, M.D., Ph.D., Anna Kryzhanivska, M.D., et al., for the KEYNOTE-426 Investigators*

March 21, 2019

N Engl J Med 2019; 380:1116-1127

DOI: 10.1056/NEJMoa1816714

Abstract



- Survie moyenne sans progression de 15,1 mois dans le groupe pembrolizumab-axitinib contre 11,1 mois chez les patients traités au Sunitinib

- Pembrolizumab-axitinib : risque de décès inférieur de 47 % et un risque de progression de la maladie inférieur de 31 % à ceux qui ont reçu le Sunitinib.

Au total,

- Plusieurs voies de traitement pour l'immunothérapie
- Le présent ce sont les inhibiteurs des points de contrôles
- L'avenir semble être l'association de l'immunothérapie à d'autres types de traitements