

Nouvelles thérapies activatrices du corps humain

Dr F. Mazzeo
Oncologie médicale

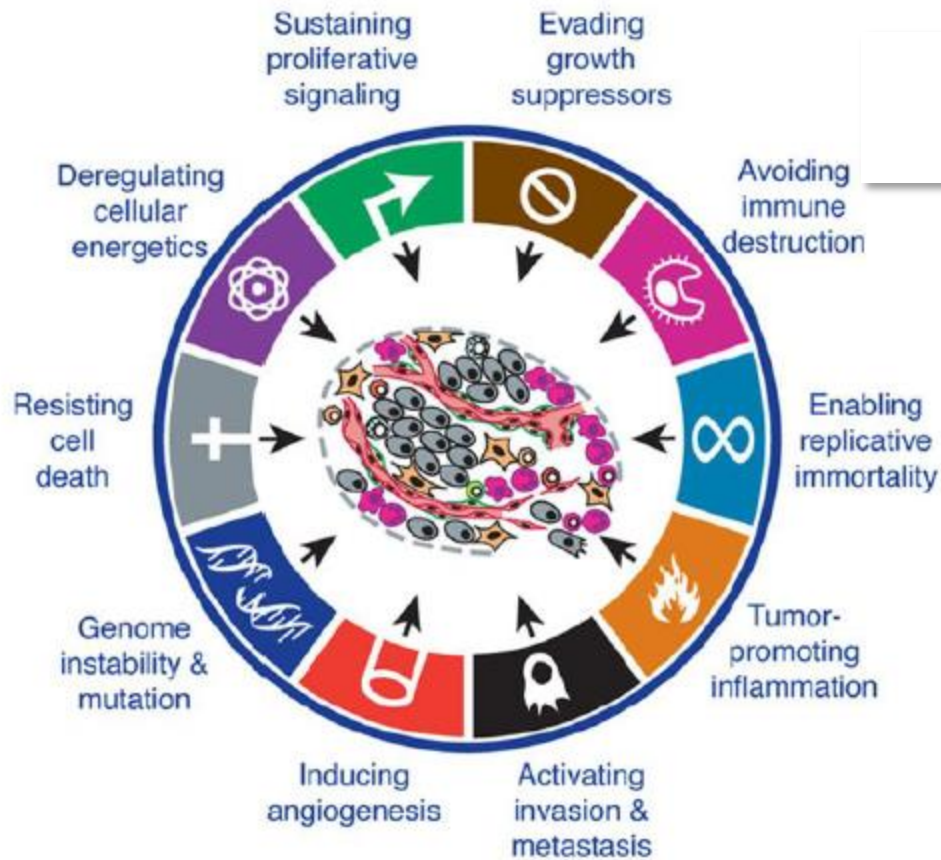
GSO 2017



**INSTITUT
ROI ALBERT II**

CANCÉROLOGIE ET HÉMATOLOGIE
Cliniques universitaires **SAINT-LUC** | **UCL** Bruxelles

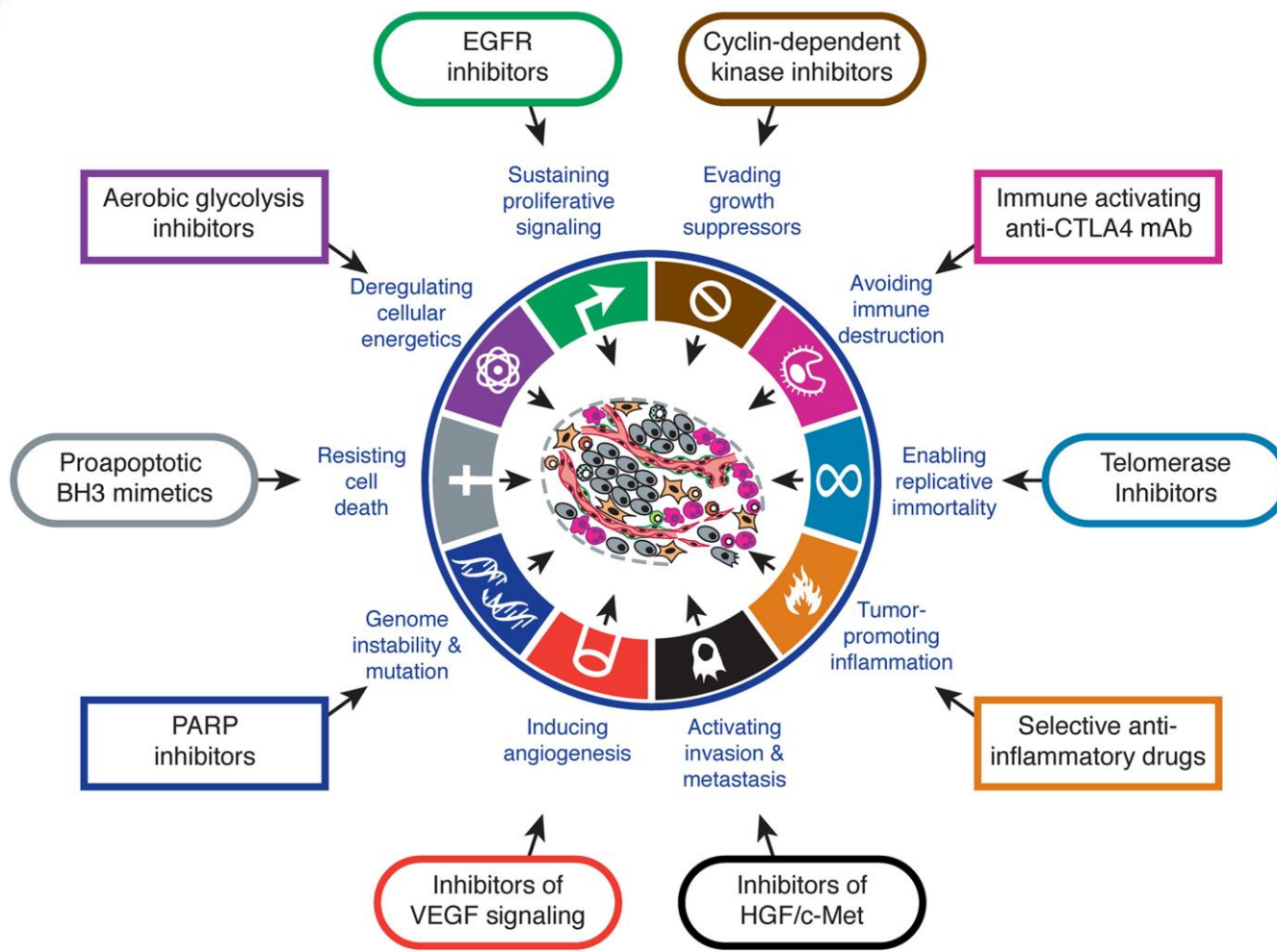
Caractéristiques des cellules Tumorales



Weinberg et al. *Cancer Cell* 2011



Options thérapeutiques

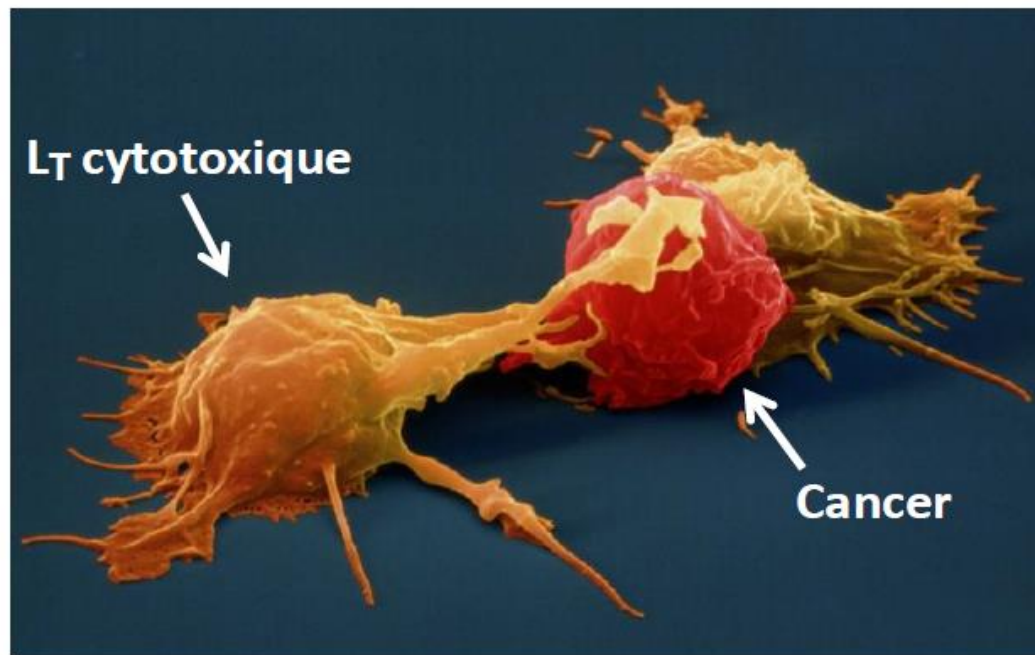


Immunité : rappel

But du système immunitaire :

1. Reconnaître le soi et le non-soi
2. Les séparer
3. Retirer le non-soi de l'organisme

= protéger l'intégrité de l'individu face à son environnement



Immunité : rappel

Réponse	humorale	cellulaire
innée	Ac naturels Compléments	Cellules dendritiques Monocytes et macrophages neutrophyles
adaptative	ac	Lymphocytes B Lymphocytes T



Immunothérapie : principes généraux

Dans les cellules cancéreuses :

1. Accumulation d'altérations génétiques
2. Perte des processus de régulation cellulaire



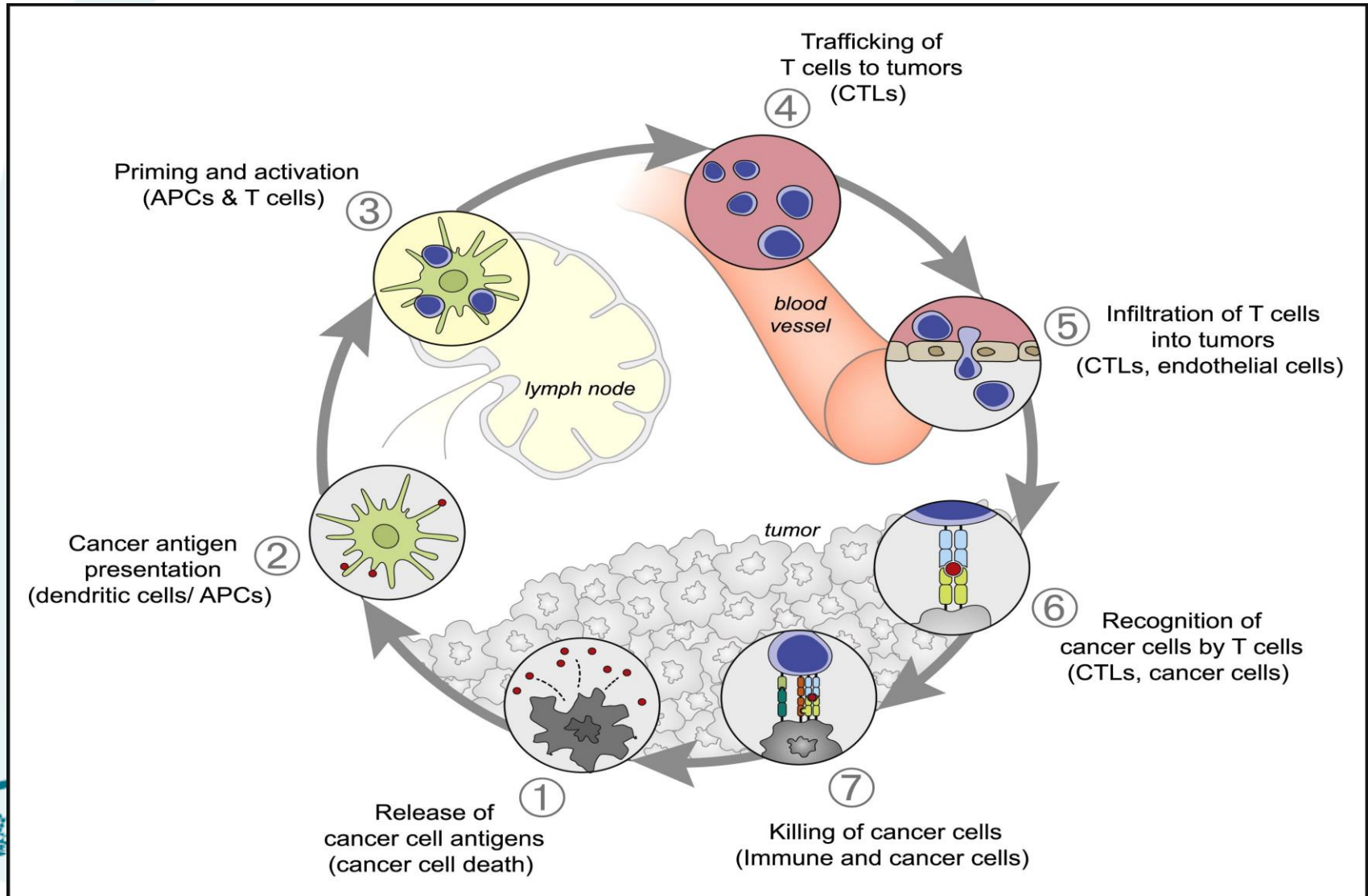
Expressions de (néo)antigènes (ag tumoraux : Th Boon, 1990's)



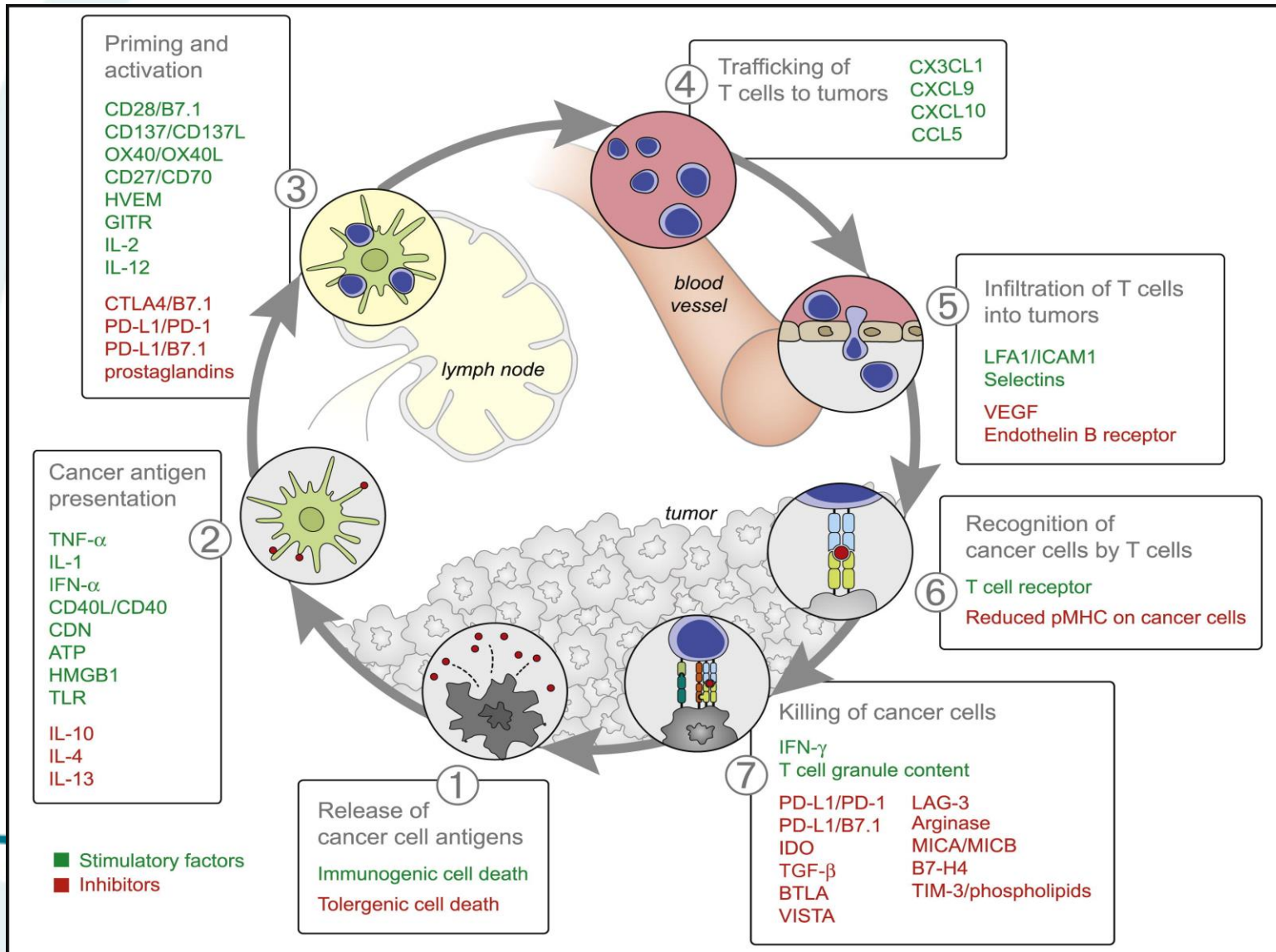
Peptides à la surface cellulaires : présentation au complexe majeur d'histocompatibilité (MHC)



Cancer-Immunity Cycle



Cancer-Immunity Cycle



Immunothérapie : Vaccination

1. Préventive :

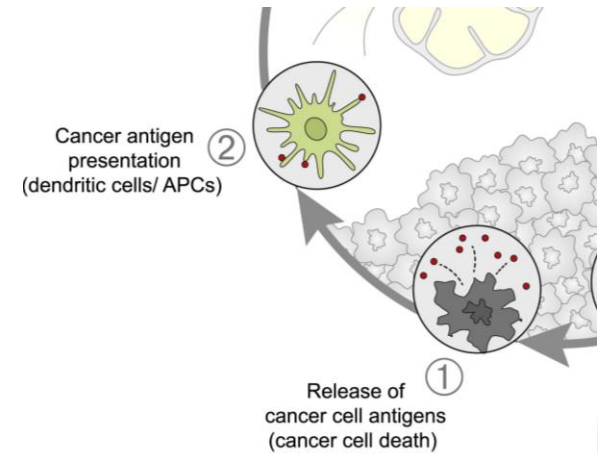
- HPV : 6,11 : condylomes génitaux
- HPV : 16,18 : lésion précancéreuses du col utérin
 - ✓ vaccin quadrivalent (gardasil[®]) : 6,11,16,18
 - ✓ vaccin bivalent (cervarix[®]) : 16,18

2. Curative :

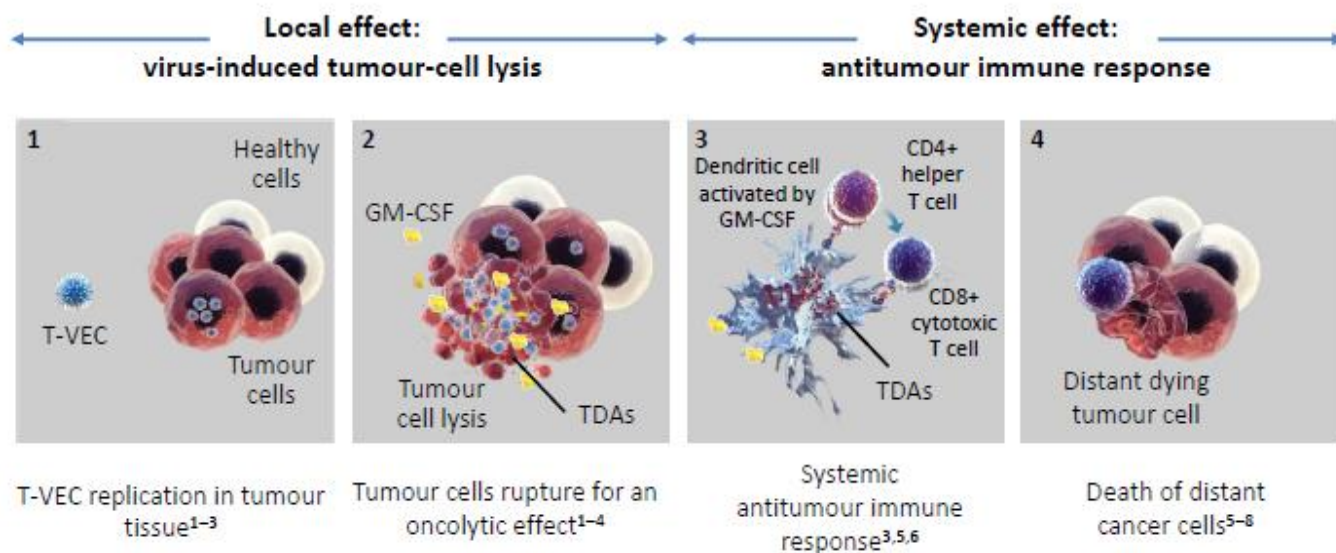
- BCG et cancer de vessie
- Sipuleucel-T (provenge[®]): cancer de la prostate : vaccin autologue à base de cellules dendritiques : ↑ médiane de survie de 4 mois (21,7 à 25,8 mois)

Avenir ?

- Tvec (talimogene laherparepvec : herpes simplex virus type 1)
- LTX315
- NY-ESO-1



Immunovirotherapy: T-VEC – an HSV-1-derived oncolytic immunotherapy designed to produce local and systemic effects



Proposed mechanism of action for T-VEC.
TDA, tumour-derived antigen.

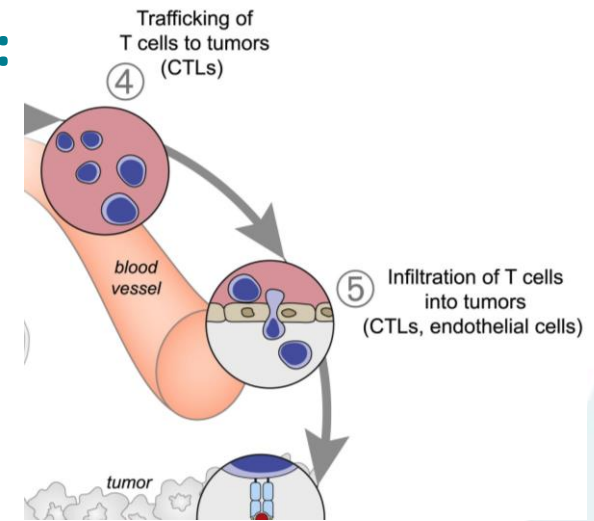
1. Hawkins LK, et al. *Lancet Oncol* 2002;3:17–26;
2. Fukuhara H, Todo T. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7:149–55;
3. Amgen. *Imlygic® Summary of Product Characteristics*. Section 5.1; 4. Pol JG, et al. *Virus Adapt Treat* 2012;4:1–21;
5. Melcher A, et al. *Mol Ther* 2011;19:1008–16; 6. Dranoff G. *Oncogene* 2003;22:3188–92;



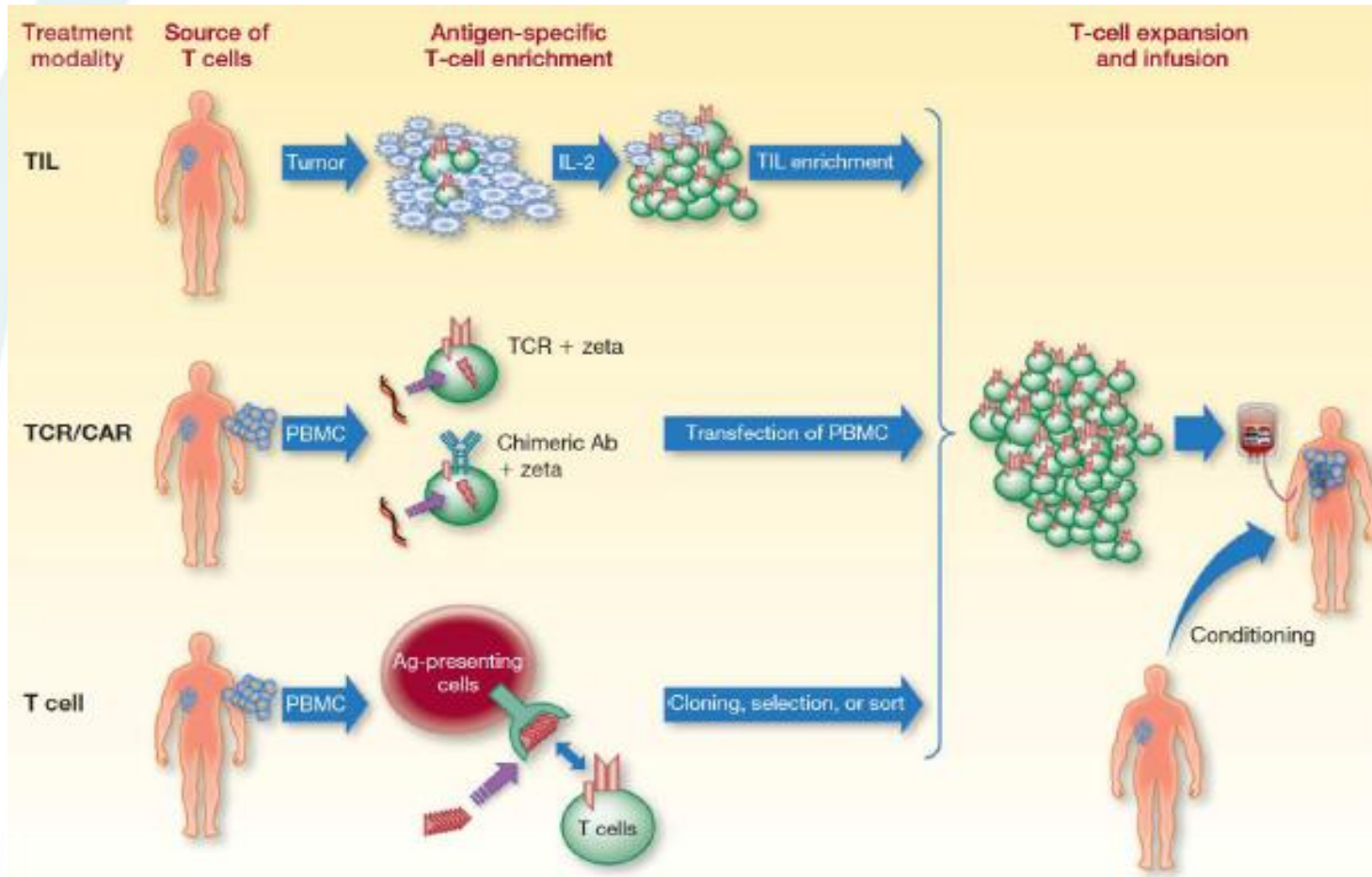
Immunothérapie : Adoptive T cell therapy :

infusion de lymphocytes T à haute avidité

- TIL : infusion de lymphocyte T du patient
- TCRs : clonage d'un vecteur rétroviral avec le récepteur du lymphocyte T
- CARs : Chimeric Antigen Receptors
 - ✓ construction génétique avec :
 - domaine liant un ac spécifique ou un ag tumoral
 - domaine intra-cellulaire
 - ✓ gènes sont insérés dans les lymphocytes T du patients



Adoptive T cell therapy :

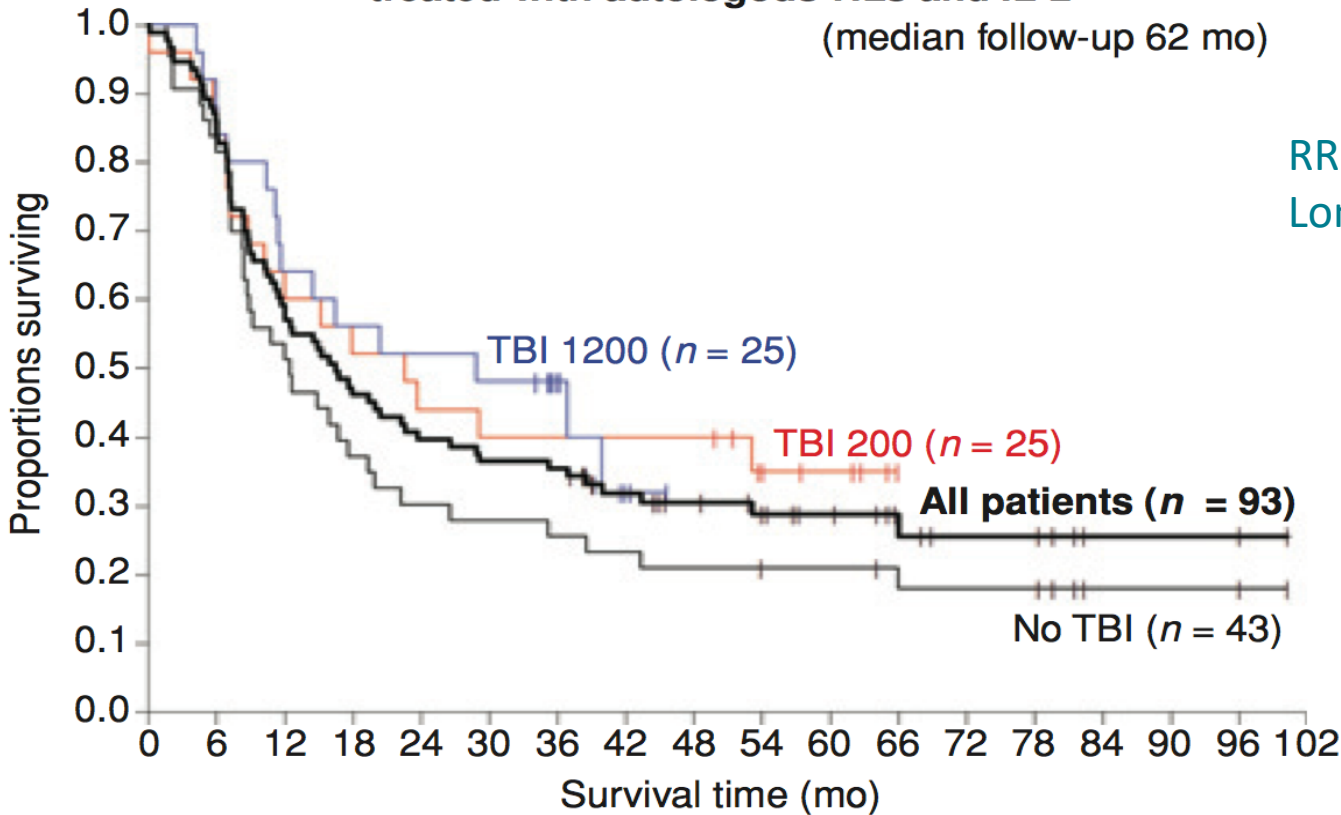


Yee C., Clin Cancer Res 2013

Adoptive T cell therapy :

Survival of patients with metastatic melanoma treated with autologous TILs and IL-2

(median follow-up 62 mo)



RR : (50%)

Long term survivor : 20%

La lymphodéplétion de l'hôte facilite la greffe de Ly T

Rosenberg & al. *Clin Cancer Res* 2011

Adoptive T cell therapy : toxicités

Lymphodéplétion de l'hôte (chimiothérapie intensive)

toxicité moelle osseuse

troubles électrolytiques

Nausées, diarrhées

T-cells

fièvre

frissons

dyspnée

IL-2

fièvre

capillary leak syndrome,

hypotension,

...

+ antibiotiques

+ transfusions : GR et plaquettes



Adoptive T cell therapy : CARs

Anti-CEA, anti-Muc 1, anti-mésothéline, anti-CD19, ...

Succès dans les hémopathies malignes (surtout LLA)

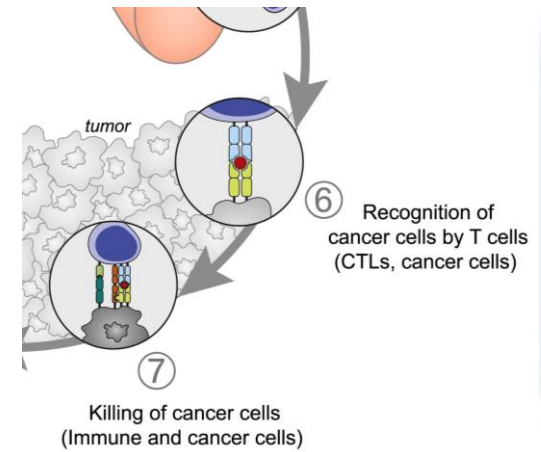
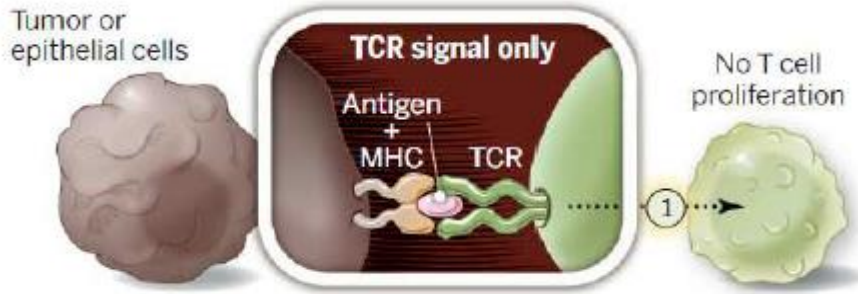
Peu de données pour les tumeurs solides : ovaires, col utérin, rein

Toxicité :

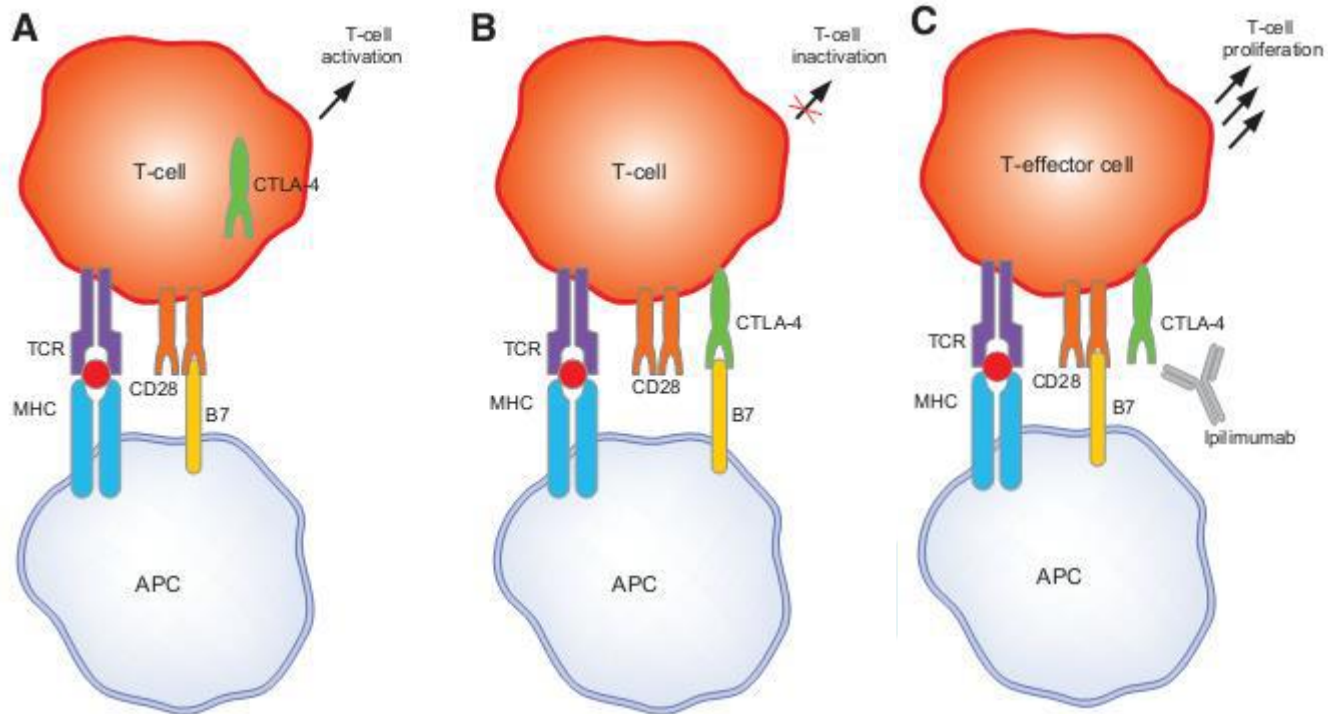
aplasie en Ly B
œdème cérébral fatal



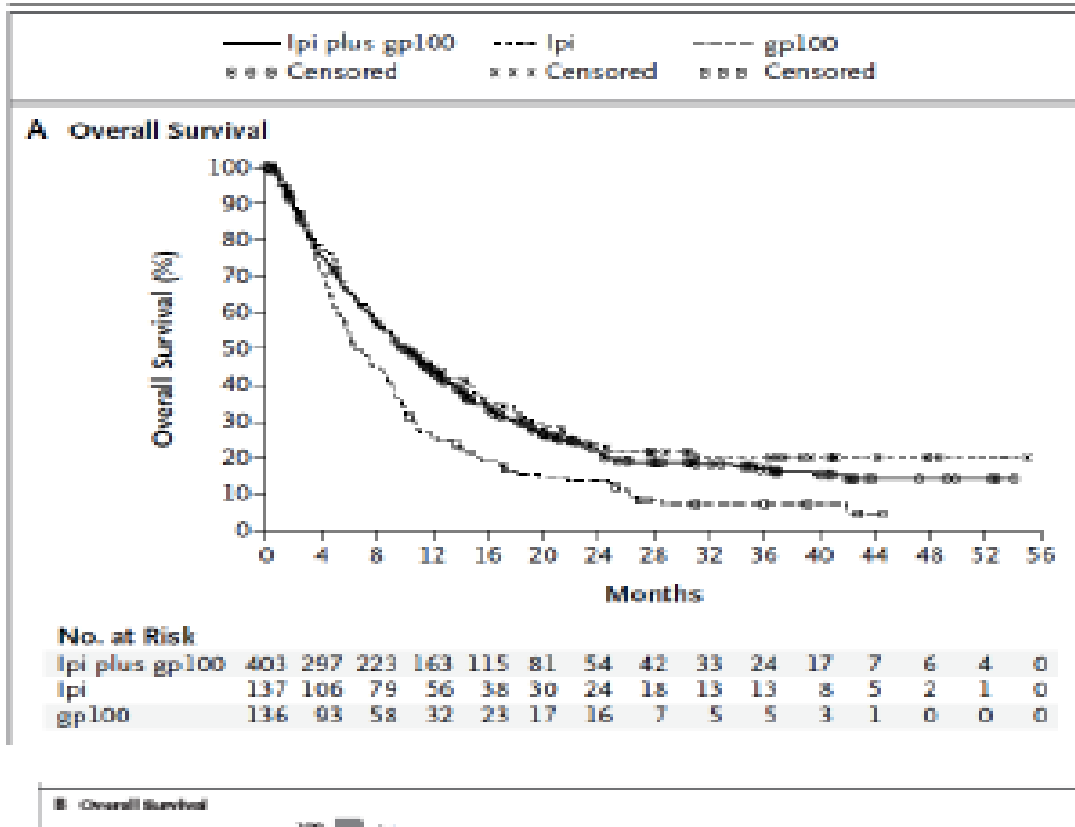
Modulation de l'immunité : 1. CTLA4



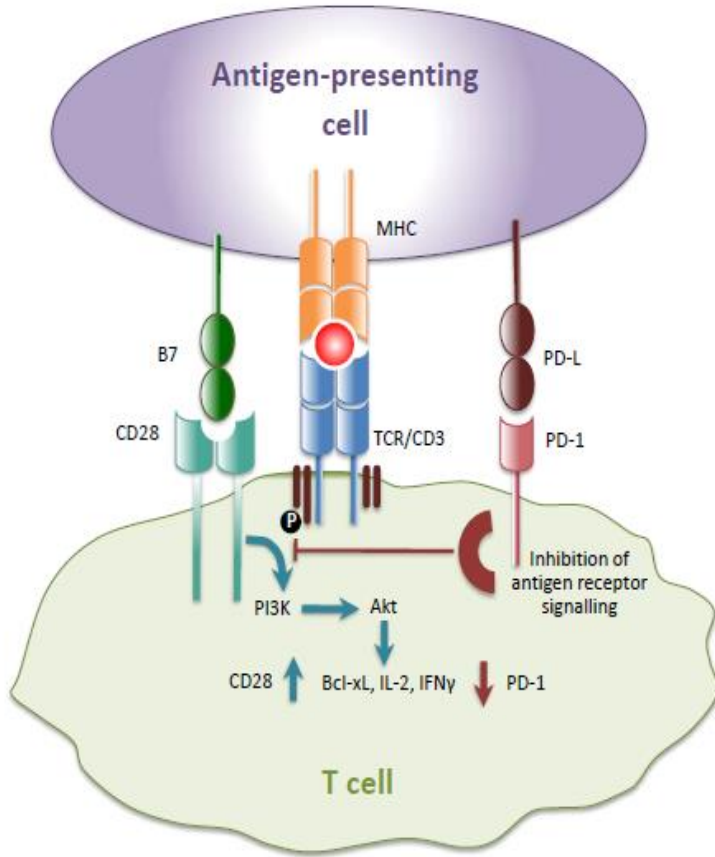
Activation du Ly T : min 2 signaux



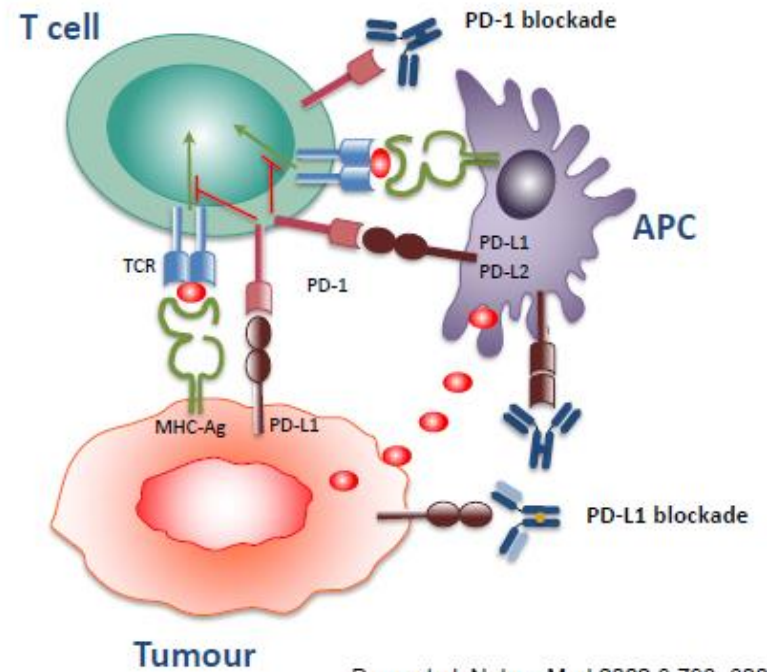
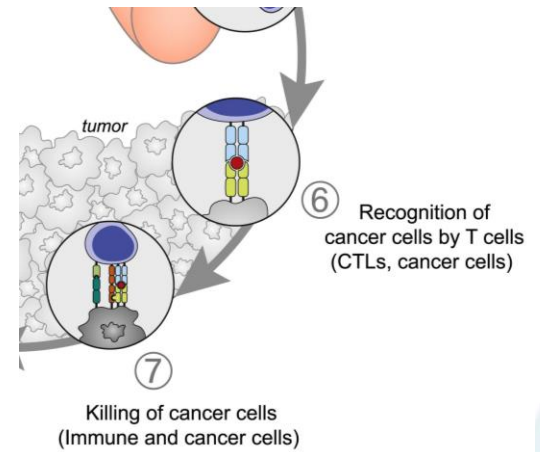
Ipilimumab et mélanome



Modulation de l'immunité : 2. PD1 – PDL1



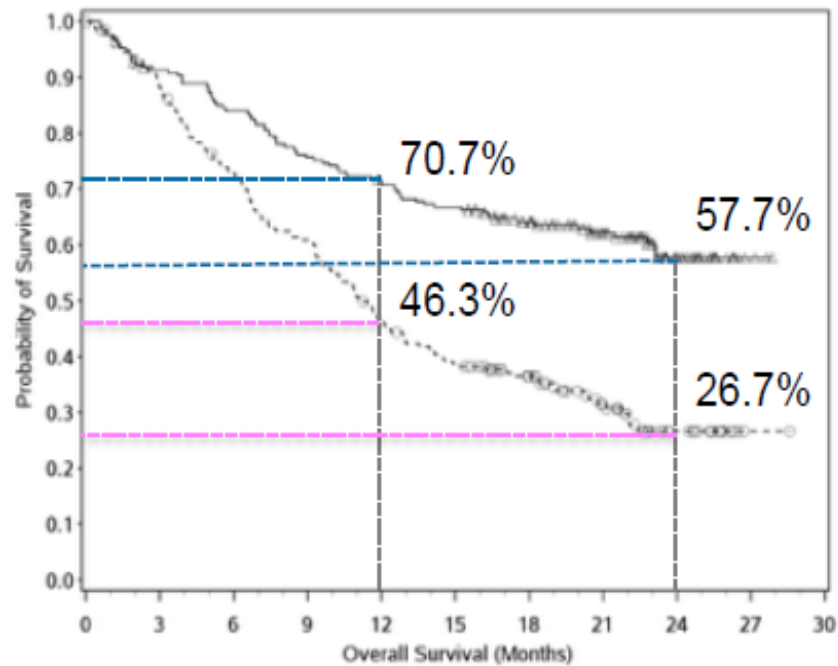
Adapted from Keir et al. Ann Rev Immunol 2008;26:677-704



Dong et al. Nature Med 2002;8:793-800



Mélanome : nivolumab versus DTIC



Number of Subjects at Risk											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Nivolumab	210	186	171	154	143	135	111	81	30	4	0
Dacarbazine	208	179	146	122	92	76	60	38	16	1	0

	NIVO (N = 210)	DTIC (N = 208)
Median OS, mo. (95% CI)	NR (23.1, NR)	11.2 (9.6, 13.0)
HR (95% CI)	0.43 (0.33, 0.57); P <0.001	

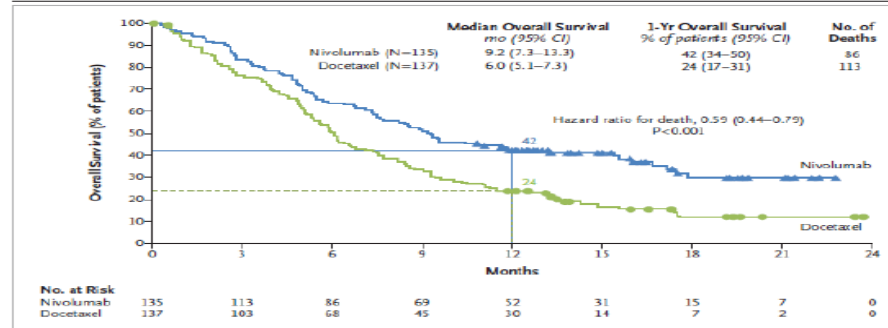
- Minimum survival follow-up of 15.1 months



Nivolumab: Épidermoïde (PD1-i)

Table 2. Clinical Activity of Nivolumab versus Docetaxel in Patients with Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer.^a

Variable	Nivolumab (N=135)	Docetaxel (N=137)
Objective response†		
No. of patients	27	12
% of patients (95% CI)	20 (14–28)	9 (5–15)
Estimated odds ratio (95% CI)	2.6 (1.3–5.5)	
P value	0.008	
Best overall response — no. (%)		
Complete response	1 (1)	0
Partial response	26 (19)	12 (9)
Stable disease	39 (29)	47 (34)
Progressive disease	56 (41)	48 (35)
Could not be determined	13 (10)	30 (22)
Time to response — mo‡§		
Median	2.2	2.1
Range	1.6–11.8	1.8–9.5
Duration of response — mo‡¶		
Median	NR	8.4
Range	2.9 to 20.5+	1.4+ to 15.2+

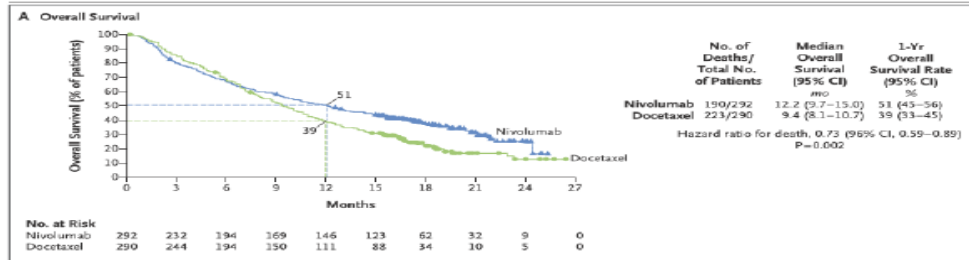


Brahmer 2015 NEJM

Nivolumab: non-épidermoïde (PD1-i)

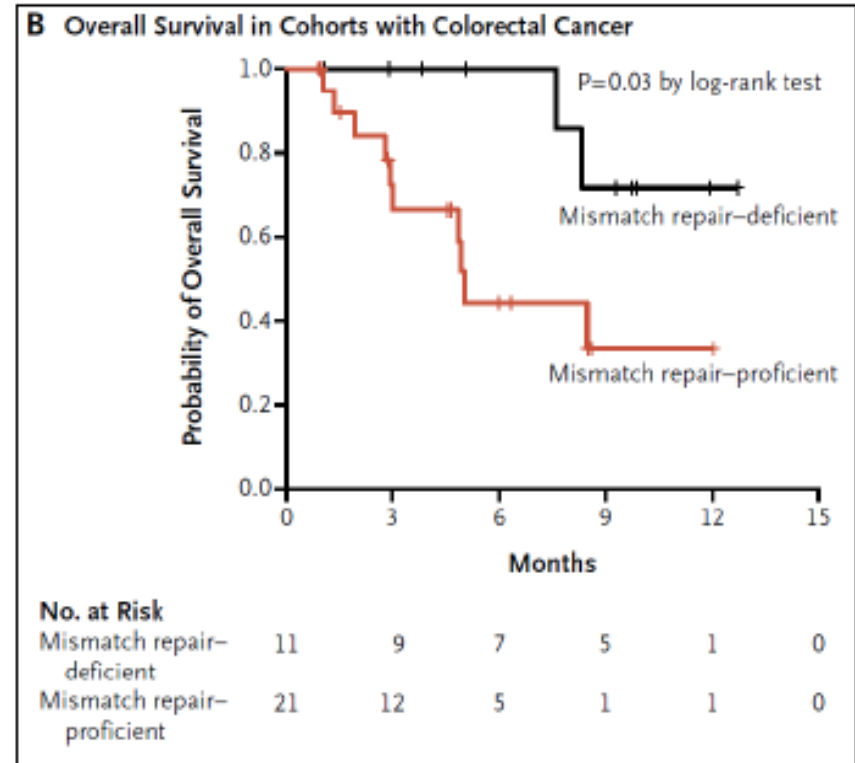
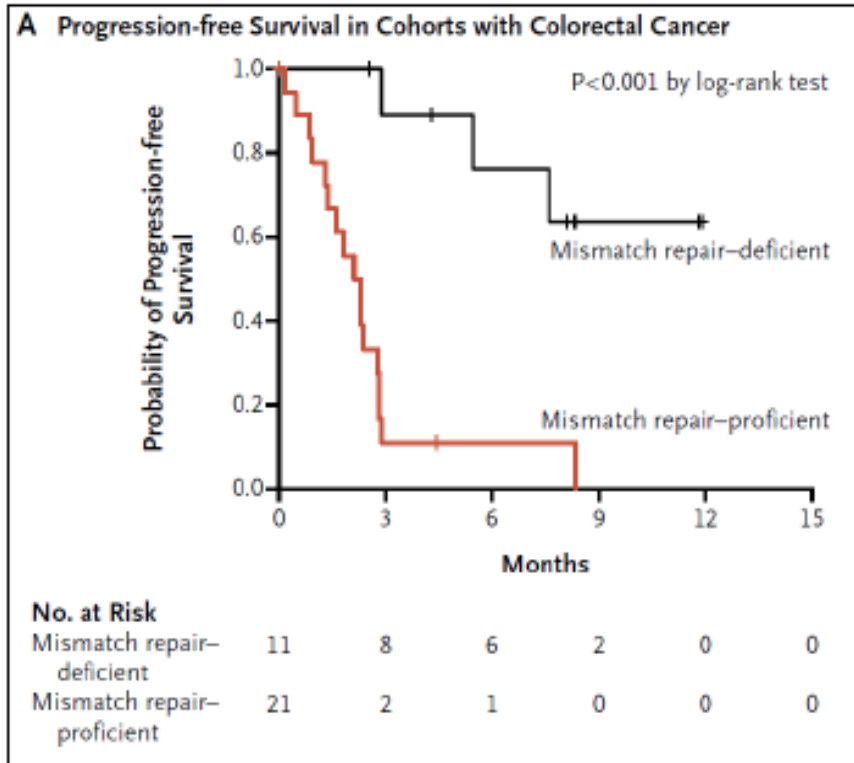
Table 2. Tumor Response with Nivolumab versus Docetaxel in Patients with Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.^a

Variable	Nivolumab (N = 292)	Docetaxel (N = 290)
Objective response†		
No. of patients	56	36
% of patients (95% CI)	19 (15–24)	12 (9–17)
Estimated odds ratio (95% CI)	1.7 (1.1–2.6)	
P value	0.02	
Best overall response — no. (%)		
Complete response	4 (1)	1 (<1)
Partial response	52 (18)	35 (12)
Stable disease	74 (25)	122 (42)
Progressive disease	129 (44)	85 (29)
Could not be determined	33 (11)	47 (16)
Time to response — mo‡§		
Median	2.1	2.6
Range	1.2–8.6	1.4–6.3
Duration of response — mo‡¶		
Median	17.2	5.6
Range	1.8 to 22.6+	1.2+ to 15.2+



Borghai NEJM 2015

Colorectal

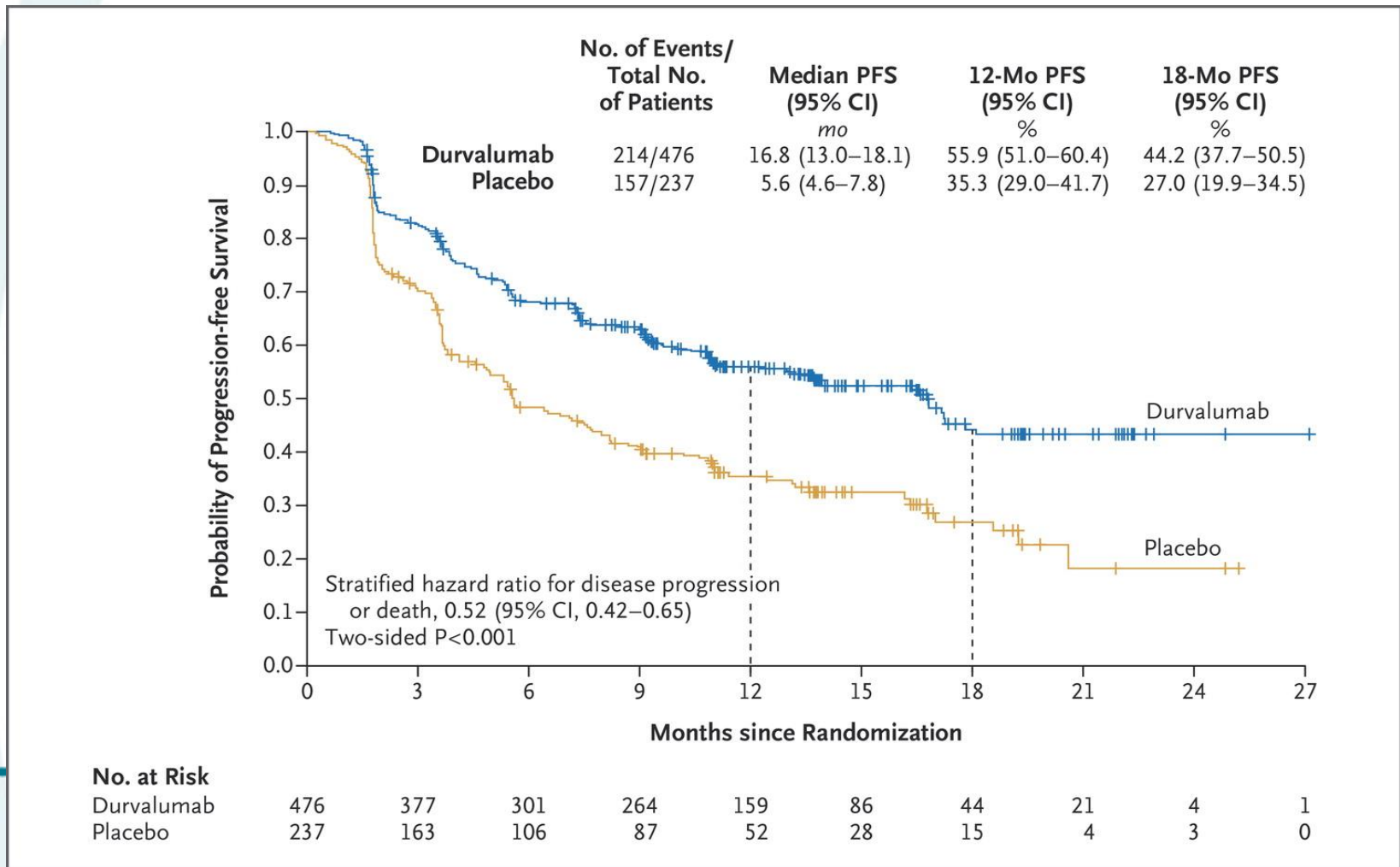


Le DT et al. *N Engl J Med* 2015



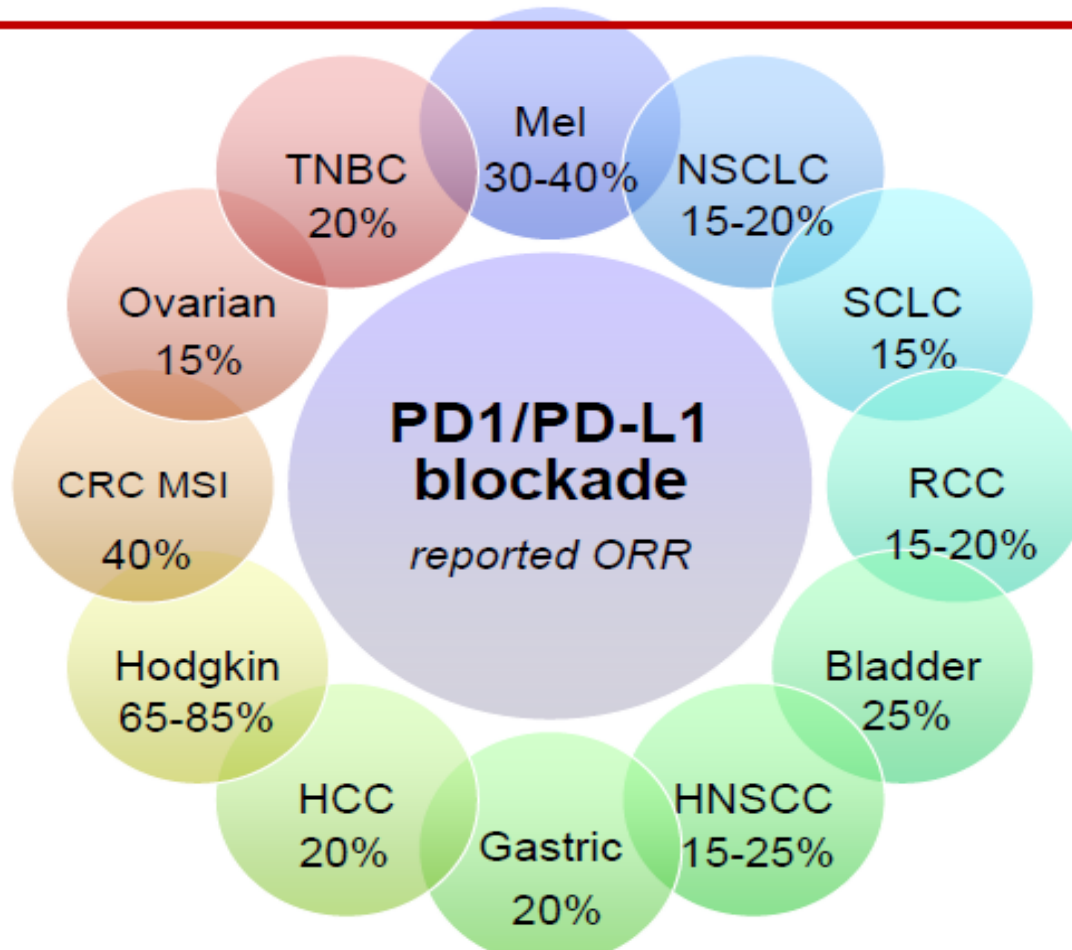
Durvalumab et NSCLC stade III post RT-CT

Progression-free Survival in the Intention-to-Treat Population.



Antonia SJ et al. N Engl J Med 2017;377:1919-1929.

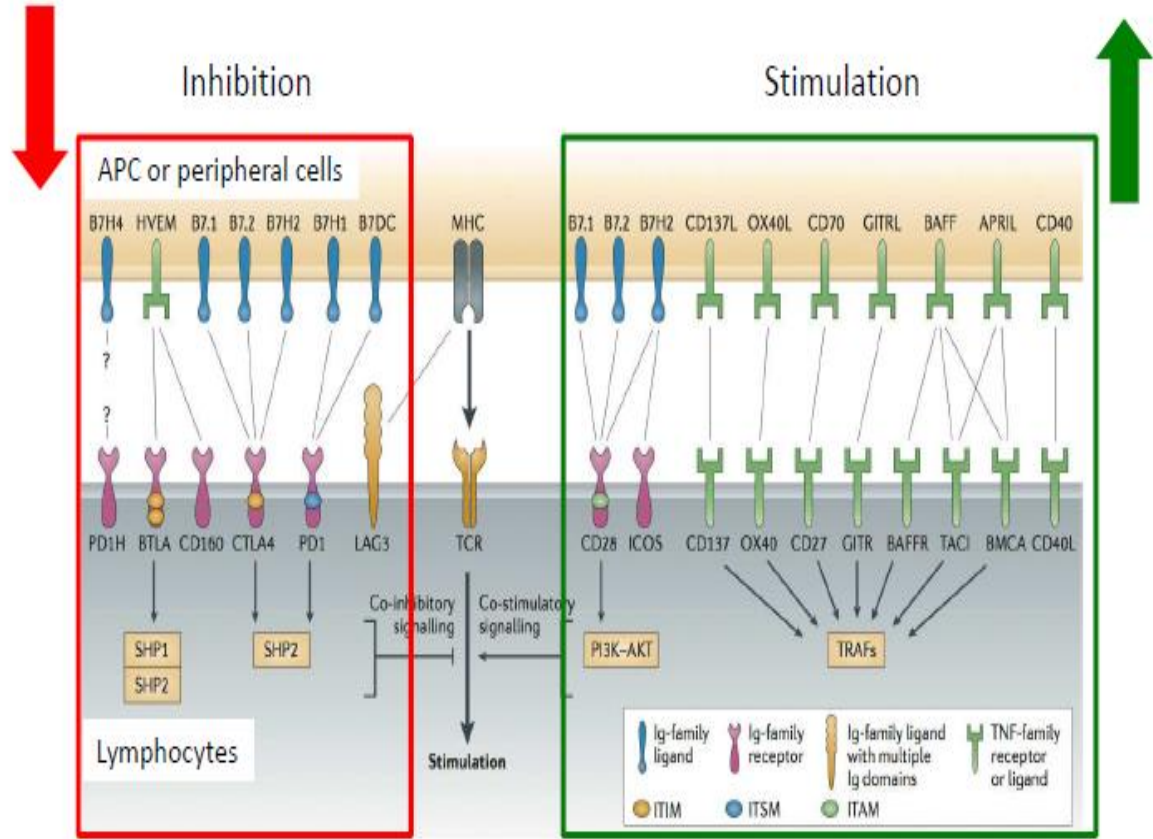
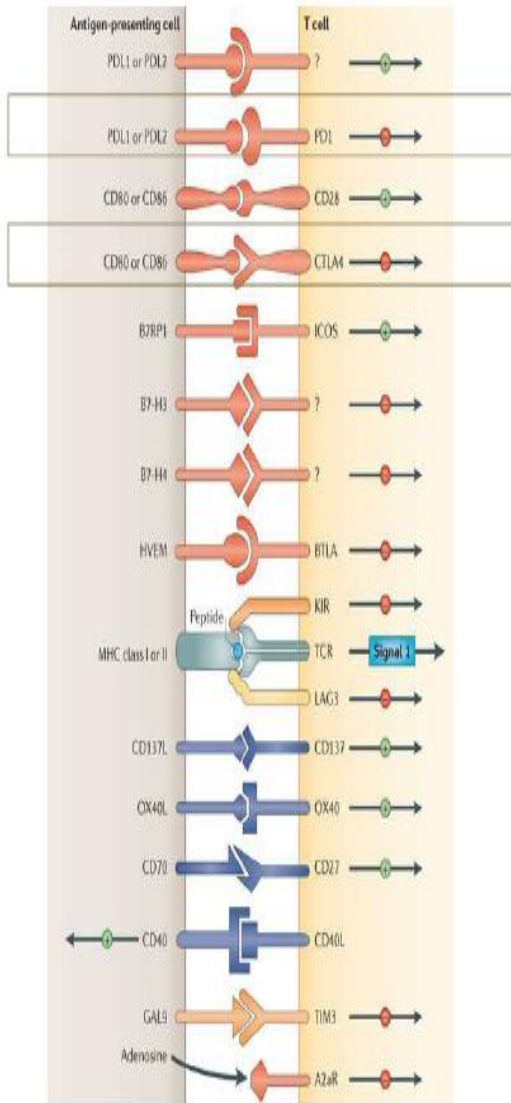
Efficacité



Hodi ASCO 2014, Brahmer ASCO 2014, Motzer ASCO 2014, Hamanishi ASCO 2014, Ansell et al., 2014, Ribes ASCO 2014, Rivzi ASCO 2014, Seiwert ASCO 2014, Nanda SABCS 2014, Brahmer et al., 2012, Herbst et al., 2014, Powles et al., 2014, Segal ASCO 2014, Siewert ASCO 2015, Wolchok ASCO 2015, EMENS AACR 2015, Bang ASCO 2015, Khoueiry ASCO 2015, Hamanishi ASCO 2015, Varga ASCO 2015



Avenir ...



Nature Reviews Drug Discovery 12, 130-146 (February 2013)

Nat Rev Cancer 2012



Avenir

Associations :

1. 2 immunothérapies combinées : ipilimumab + nivolumab dans le mélanome
2. Immunothérapie + chimiothérapie : NSCLC, vessie, estomac
3. Immunothérapie + radiothérapie
4. Immunothérapie et modulateur du micro-environnement : épacadostat et PD1
 - microenvironnement déplété en tryptophane = immunosuppresseur sur les Ly T
 - IDO = enzyme qui catalyse la dégradation du tryptophane en kynurenine
 - épacadostat = inhibiteur de IDO (indoleamine2,3-dioxygénase)

+ biomarqueurs efficaces.

...



Toxicités de l'Ipilimumab

72 premières heures

Fatigue, nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, céphalées, étourdissements, rash, prurit, ...

→ traitement symptomatique

Par après : effets secondaires d'origine immune

Profil totalement différent des chimiothérapies/thérapies ciblées.

A tout moment durant le traitement, *y compris quelques mois plus tard!*
allant de l'insidieux au brutal
d'un grade faible à mortel !

Les principaux : **cutanés, gastro-intestinaux, hépatiques, endocriniens.**

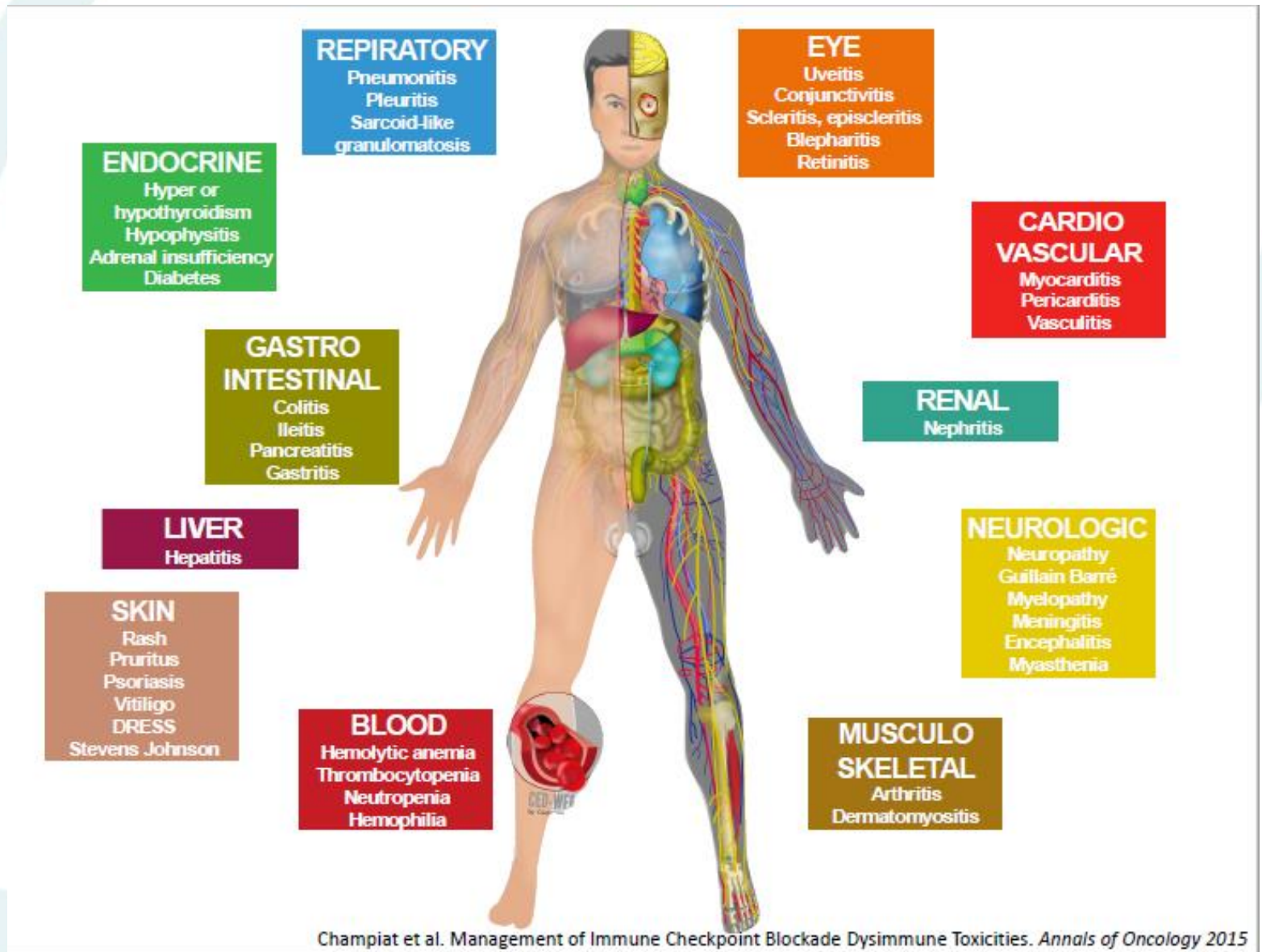
Tout grade confondu : 85 % des patients.

Grade 3-4 : **25 %** des patients.

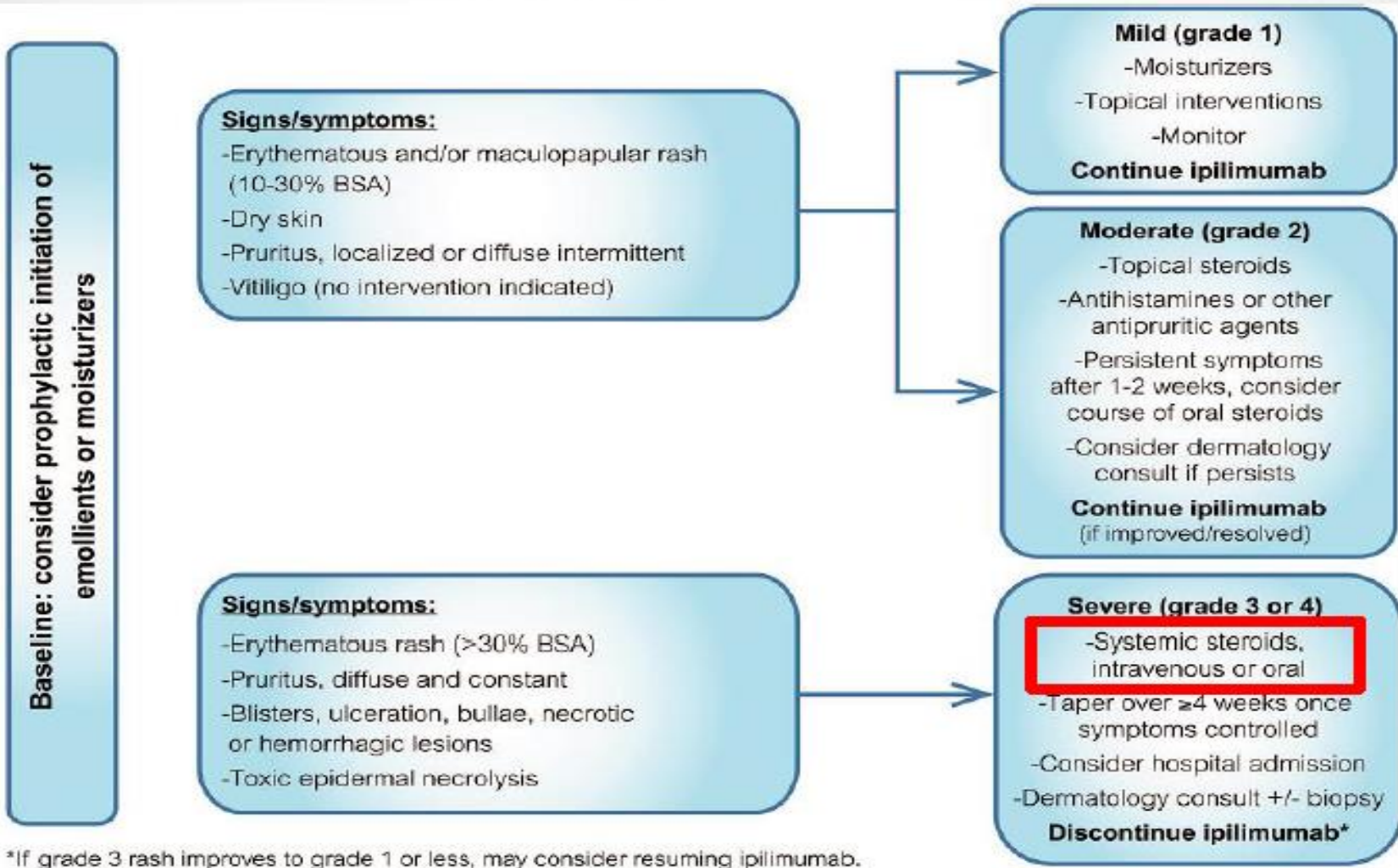
Fecher L, The Oncologist 2013
Teply B, Oncology 2014



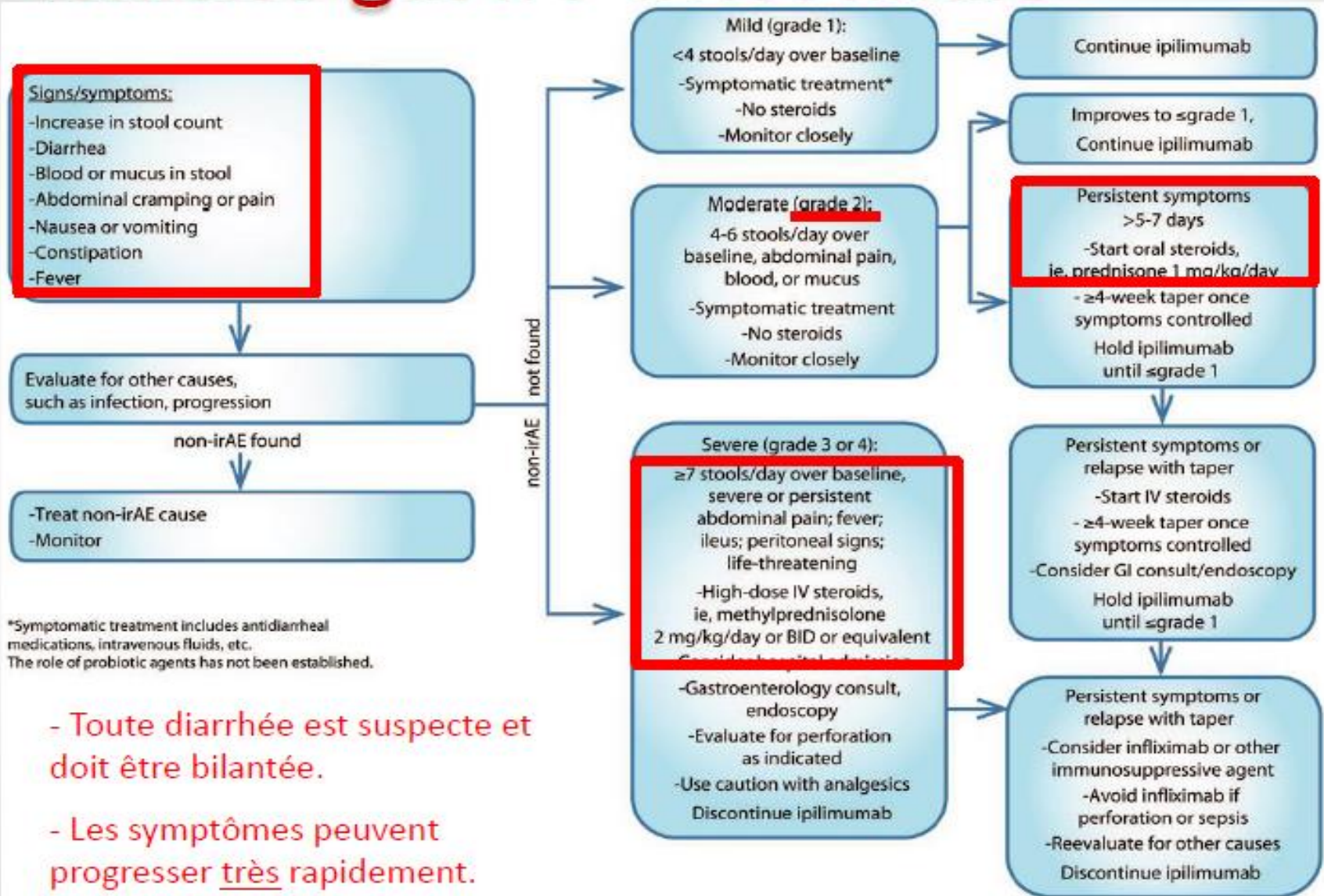
Immunothérapie : toxicités : les « ites »



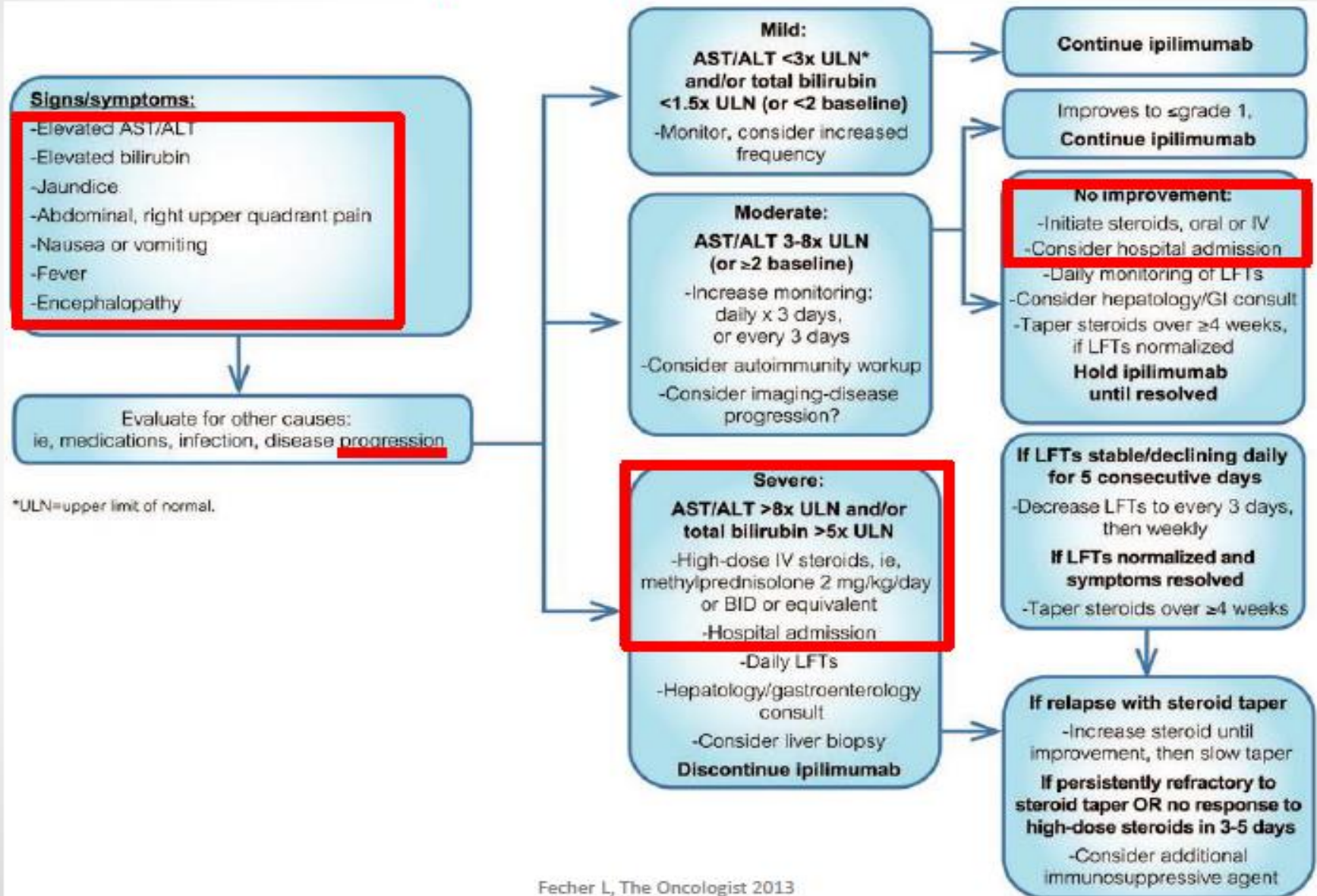
Toxicité cutanée



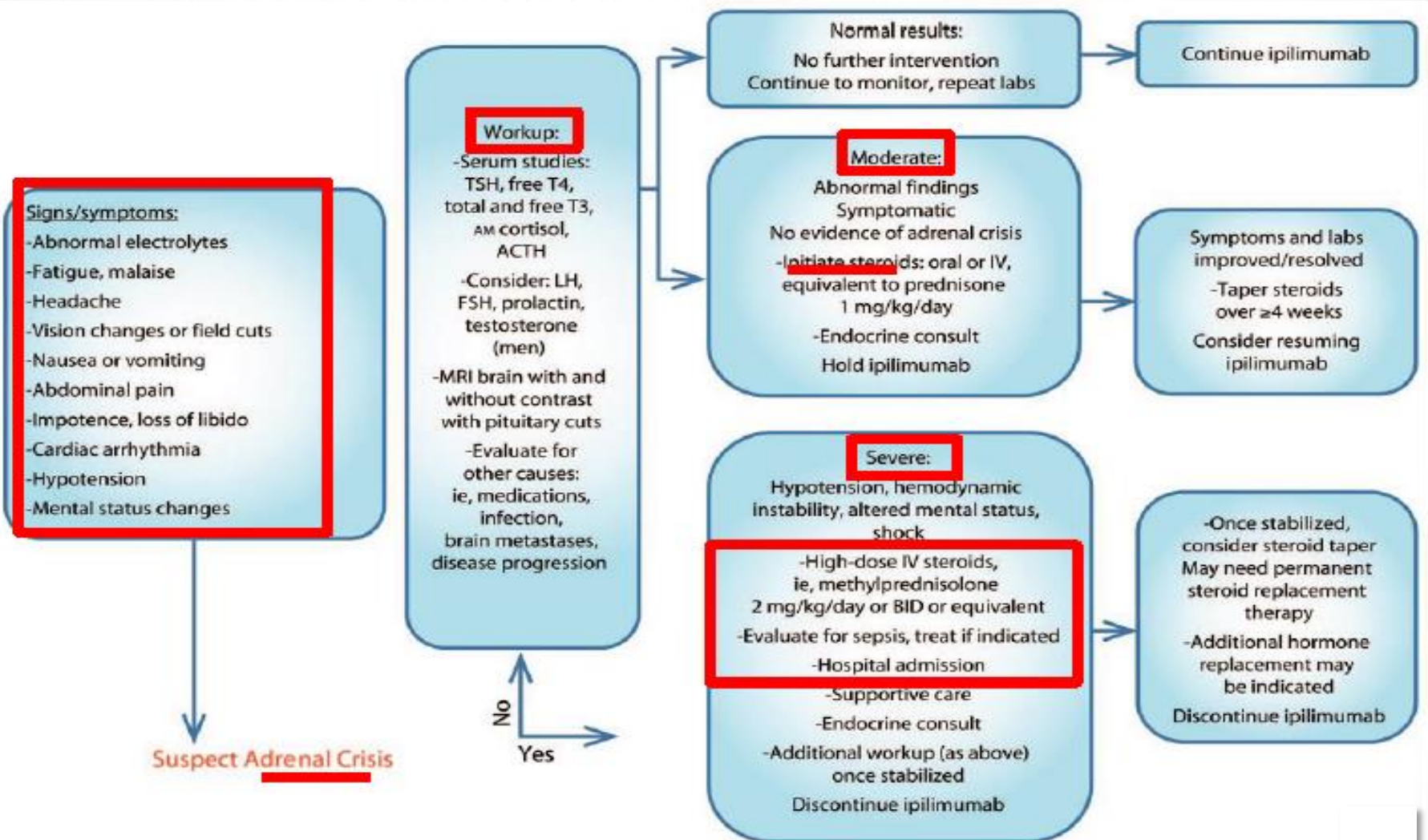
Toxicité gastro-intestinale



Toxicité hépatique



Toxicité endocrinienne



Toxicités du Nivolumab et Pembrolizumab

Globalement bien tolérés.

Prurit, fatigue, nausées, perte d'appétit principalement, en grande majorité de grade 1 à 2.

Tout grade confondu : 70 % des patients.

Grade 3-4 : 10 % des patients.

Arrêt du traitement pour toxicité : généralement 5 à 10 % des patients.

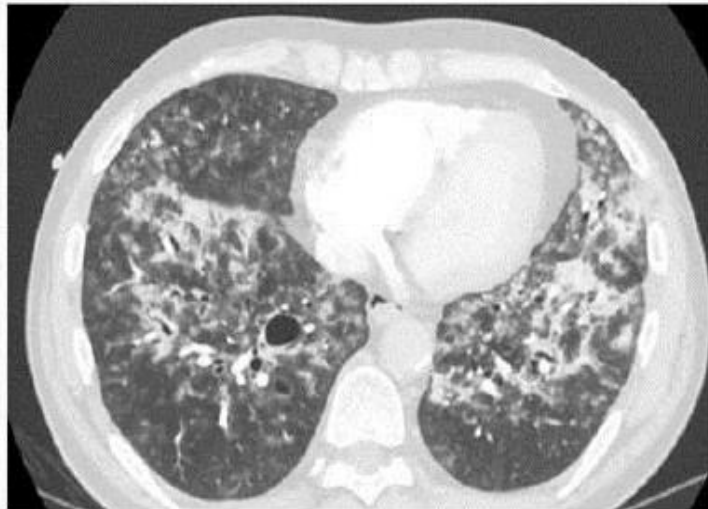
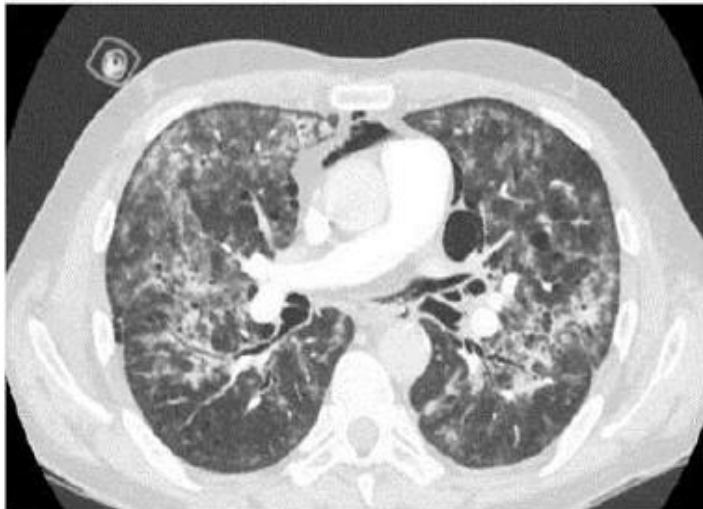
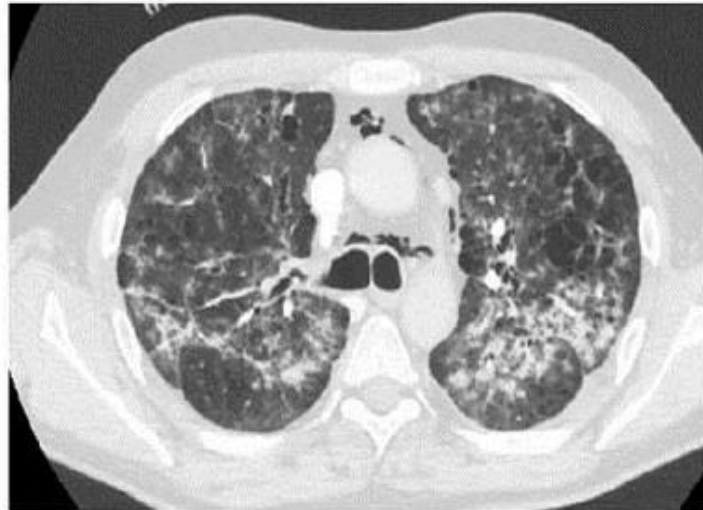
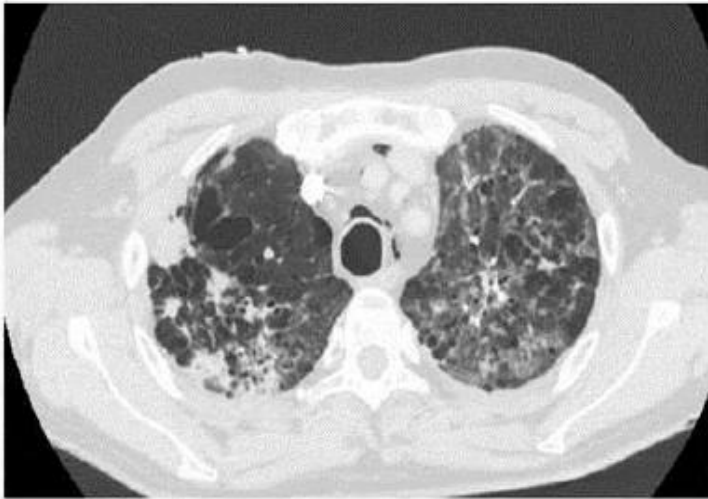
Mais également effets secondaires d'origine immune.

Les principaux : cutanés, gastro-intestinaux, hépatiques, endocriniens.

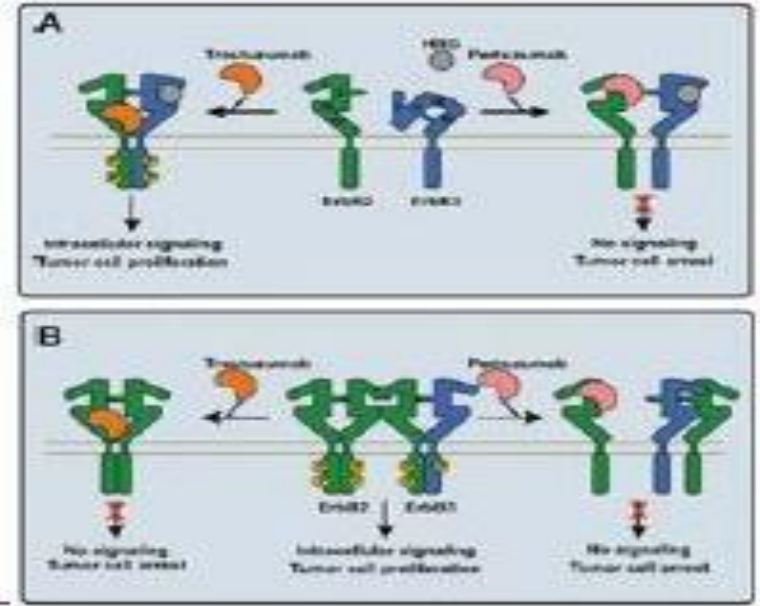
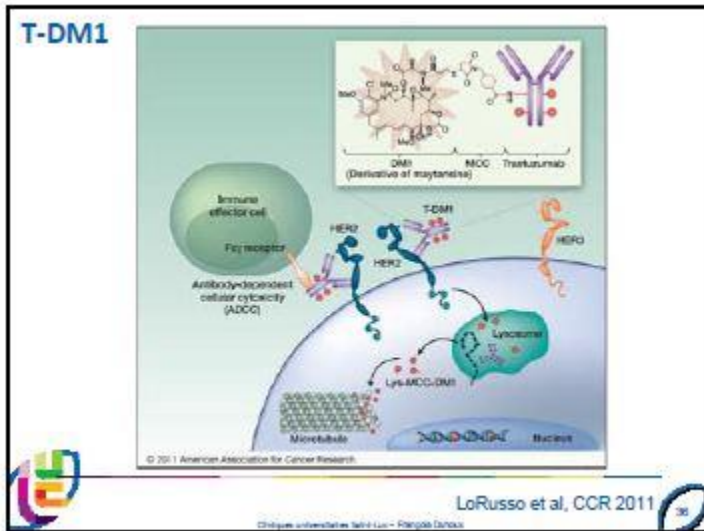
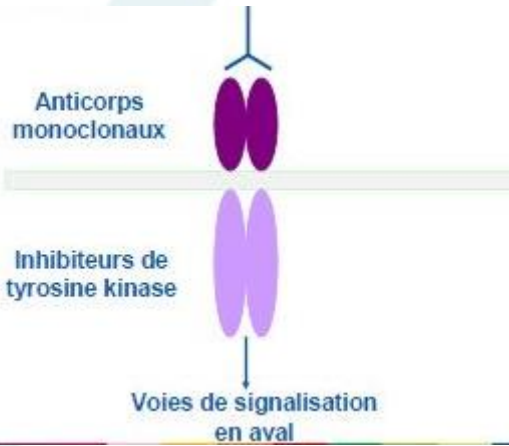
Cas de **pneumopathies** décrits, surtout dans les néos bronchiques.

→ Globalement les mêmes types d'effets secondaires que pour l'ipilimumab, mais **moins prononcés**, et **moins fréquents**.

(différence en terme d'expression, d'effet sur les T reg, d'isotype d'anticorps)



Immunothérapie humorale : anticorps.



Trastuzumab ± pertuzumab

TDM-1 (cheval de Troie)

Cétuximab
panitumumab



Immunothérapie humorale : anticorps.

Bevacizumab

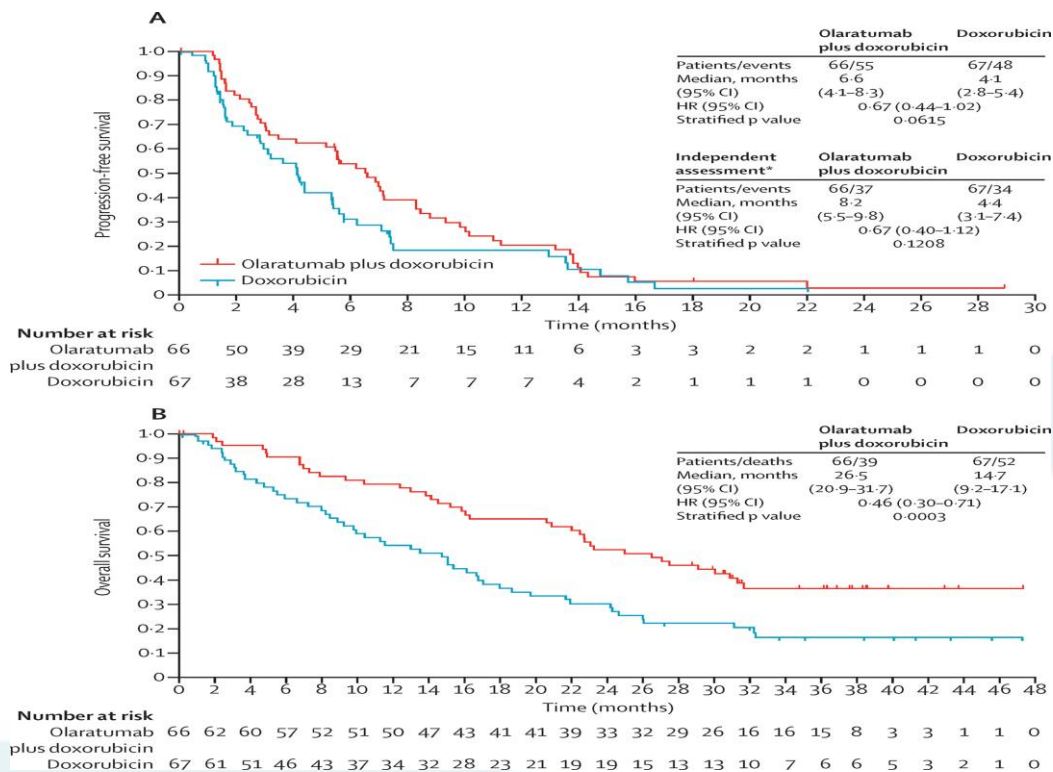
Ramucirumab :

cancer gastrique et jonction oesogastrique

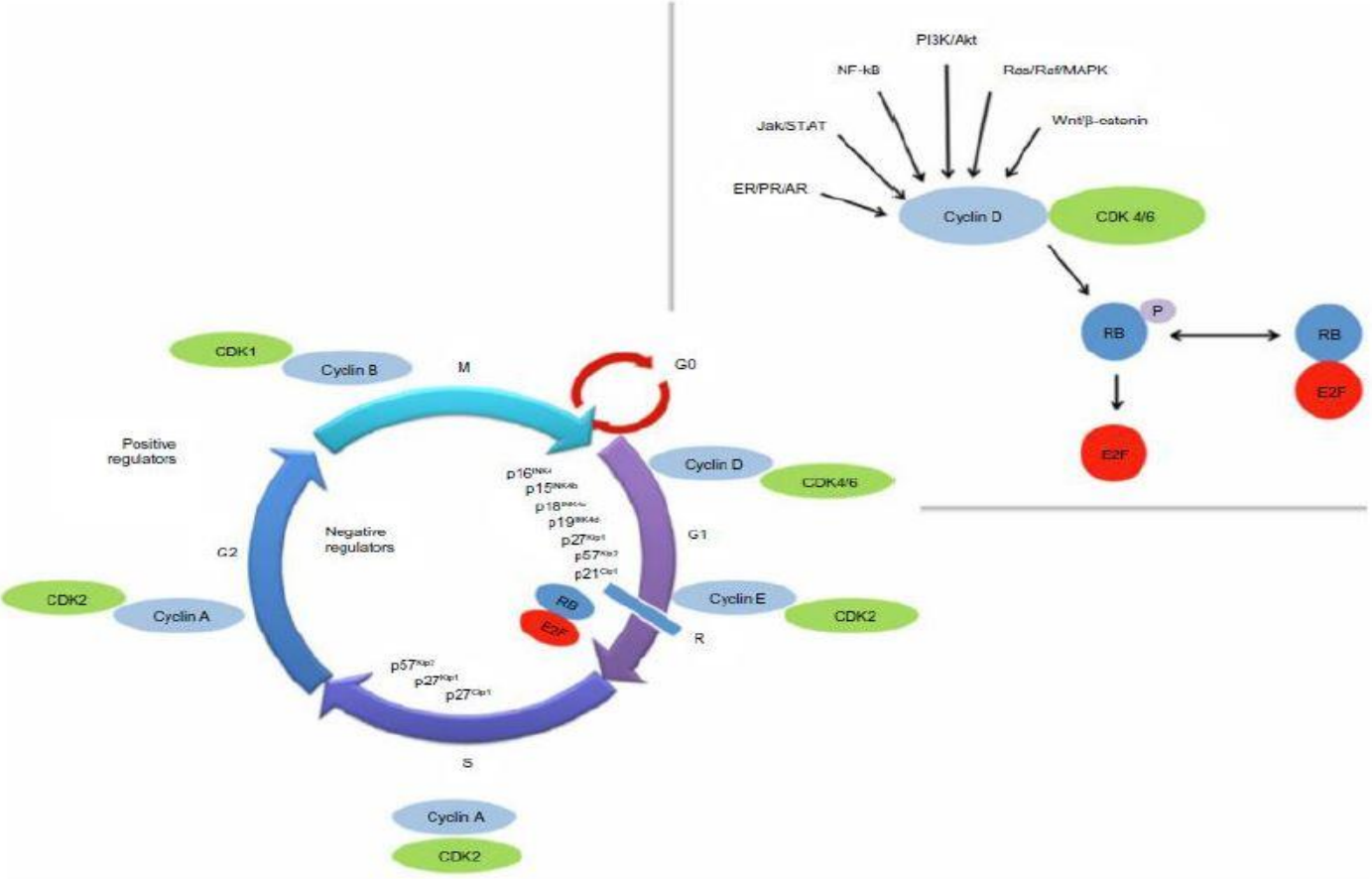
NSCLC

carcinome urothéliaux

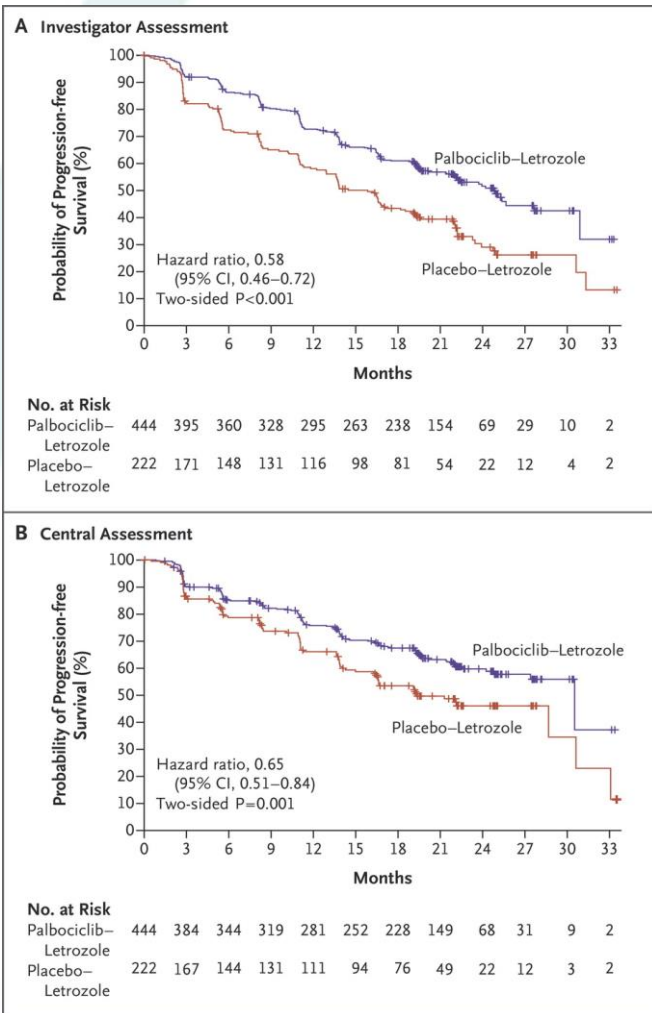
Olaratumab



Mécanisme d'action des inhibiteurs de CDK4/6



Thérapie du cycle cellulaire

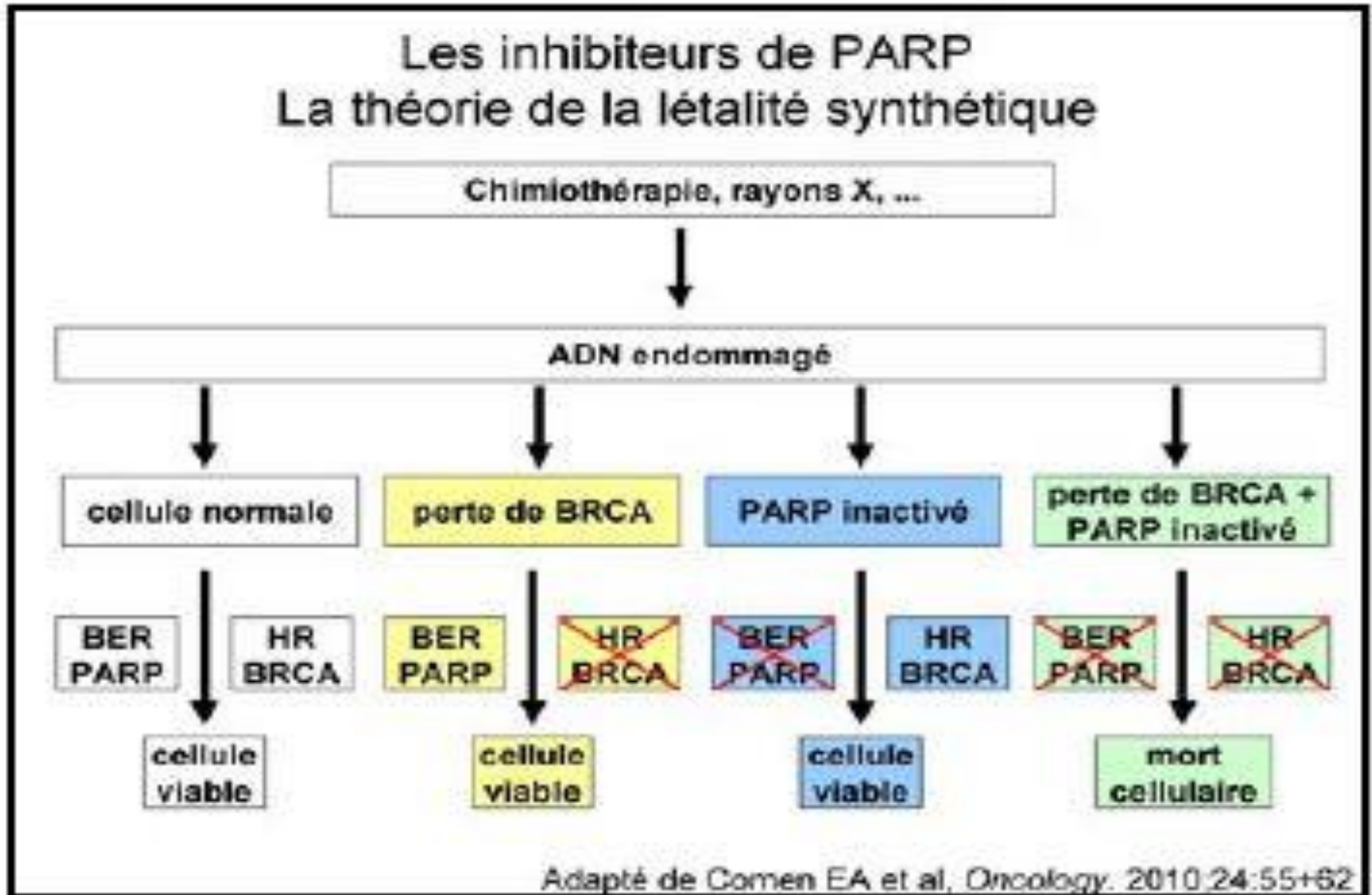


1^{ère} ligne de traitement standard du cancer du sein métastatique ER (+), Her 2 (-)

Palbociclib
Ribociclib
Abemaciclib

Toxicités :
Neutropénie (rarement fébrile)
Diarrhées
Hépatite médicamenteuse

Mécanisme de réparation de l'ADN



Parp inhibiteurs

Rechute cancer ovarien platine-sensible
Sein et BRCA muté
Cancer de prostate (BRCA muté)
ORL

Olaparib
Véliparib
niraparib
Rucaparib

...

Toxicités :
Hématologique
Fatigue
Nausées – diarrhées



Suivi médian : 5,6 mois (4,5 - 8,7) au 30 juin 2010

Survie sans progression selon le sous-groupe moléculaire HRD

