



Concepts d'immunothérapie en oncologie

Congrès des soins palliatifs

Moncton - 2023

Nicholas Finn, BSc, MD, FRCPC

Conflits d'intérêts possible / Possible Conflicts of Interest

Support de recherche / Research support	Boehringer Ingelheim, Roche, Pfizer, Merck
Employé / Employee	Aucun / None
Consultant	Aucun / None
Porteur d'action / Major stock holder	Aucun / None
Honoraires / Honoraria	Roche, Novartis, Bristol Myers Squibb, Celgene, Pfizer, Astra Zeneca, FORUS Therapeutics
Comité consultatif scientifique / Scientific advisory board	Novartis, Pfizer, Lundbeck, Celgene, Janssen, Sanofi, Alexion, Roche, Ipsen, Takeda, Merck, Amgen, Bristol Myers Squibb, Astra Zeneca, Apotex
Utilisation de médicaments hors indication / Off label use of medications	None

Objectifs



**Types de traitements
oncologiques**



**Types
d'immunothérapies**

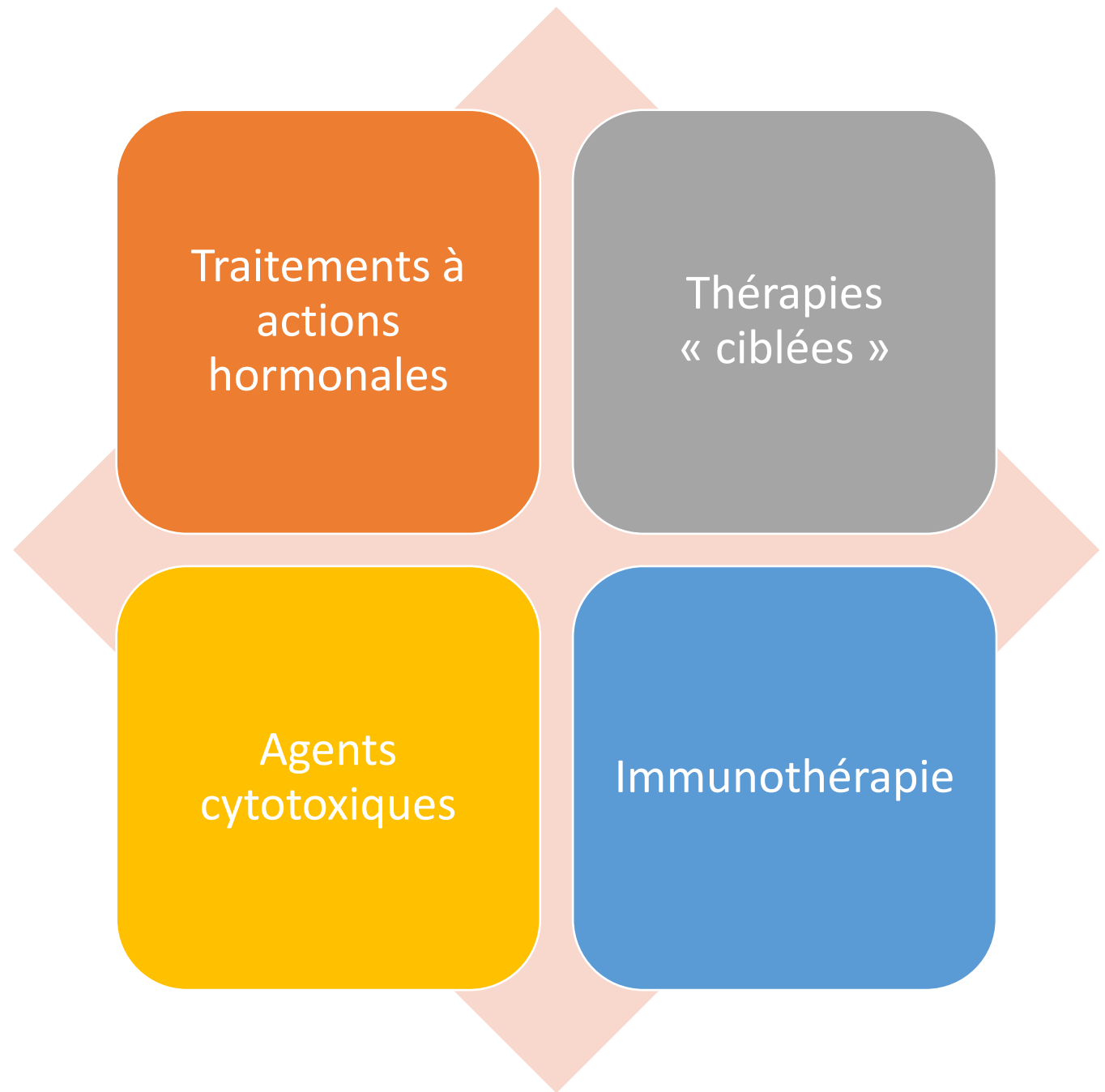


**Gestion des discussions
de pronostic**



**Efficacité et exemples
cliniques**

Types de traitements systémiques oncologiques





Traitements à
actions hormonales

Traitements à actions hormonales

Cancer du sein

- Inhibiteurs de la voie des estrogènes.
Ex: tamoxifen, letrozole, exemesthane...

Cancer de la prostate

- Inhibiteurs des voies des androgènes.
Ex: bicalutamide...

Tumeurs neuroendocrines

- Octreotide longue action.
Ex: Lanreotide...

Agents cytotoxiques

Agents cytotoxiques – « Chimiothérapie »

Visent à inhiber la prolifération tumorale en bloquant la différenciation ou la division des cellules.

Alkylants - Se lient à l'ADN pour provoquer des cassures empêchant la réplication cellulaire.

Anti-métabolites - Bloquent les outils nécessaires pour la synthèse d'ADN ou d'ARN.

Intercalants - S'insèrent dans les brins d'ADN.

Antimitotiques - Empêchent le dédoublement des chromosomes.

Agents hypométhylants - Effets épigénétiques

Agents cytotoxiques

- Affecteront de façon non-spécifique toutes cellules à croissance rapide et la division cellulaire.
- Effets secondaires potentiels qui sont « traditionnels » de la chimiothérapie:
 - Alopécie
 - Aplasie médullaire
 - Mucite / colite
 - Asthénie
 - Nausée
 - Neuropathie
 - Etc.

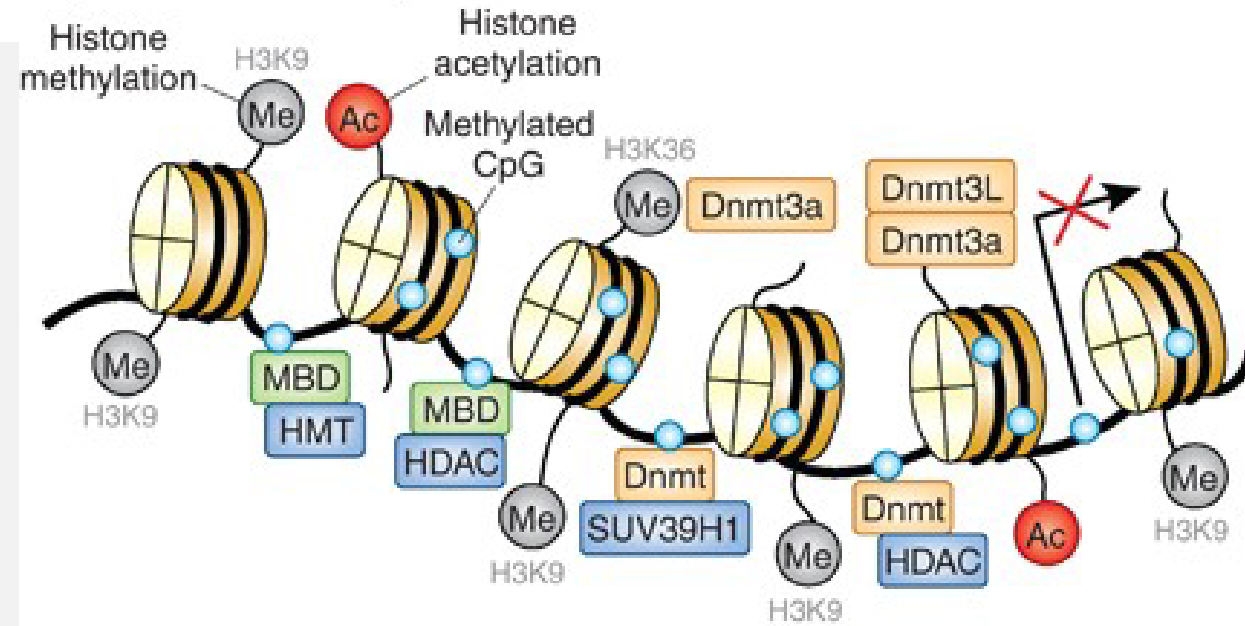
Agents hypométhylants

- Effet épigénétique:
 - Réversible
 - Ne change pas la séquence de l'ADN
 - Change la façon que sera lu ou exprimé les séquences d'ADN

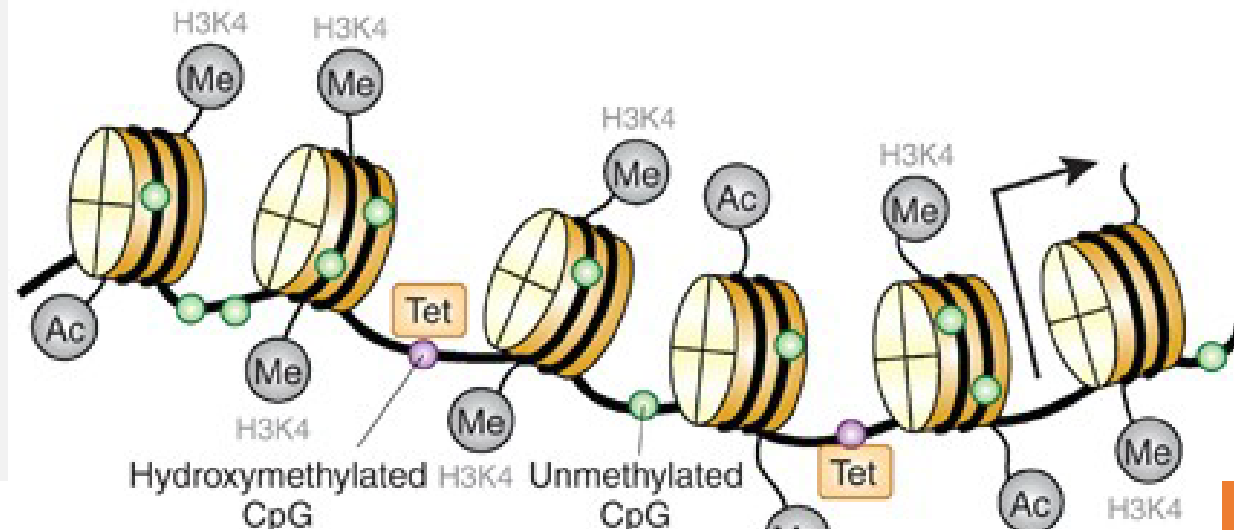
Agents hypométhylants

- La méthylation de l'ADN joue un rôle essentiel comme régulateurs de l'expression du génome
- Ex: azacitidine qui retarde la transformation de syndromes myélodysplasiques

Repressed transcription



Active transcription

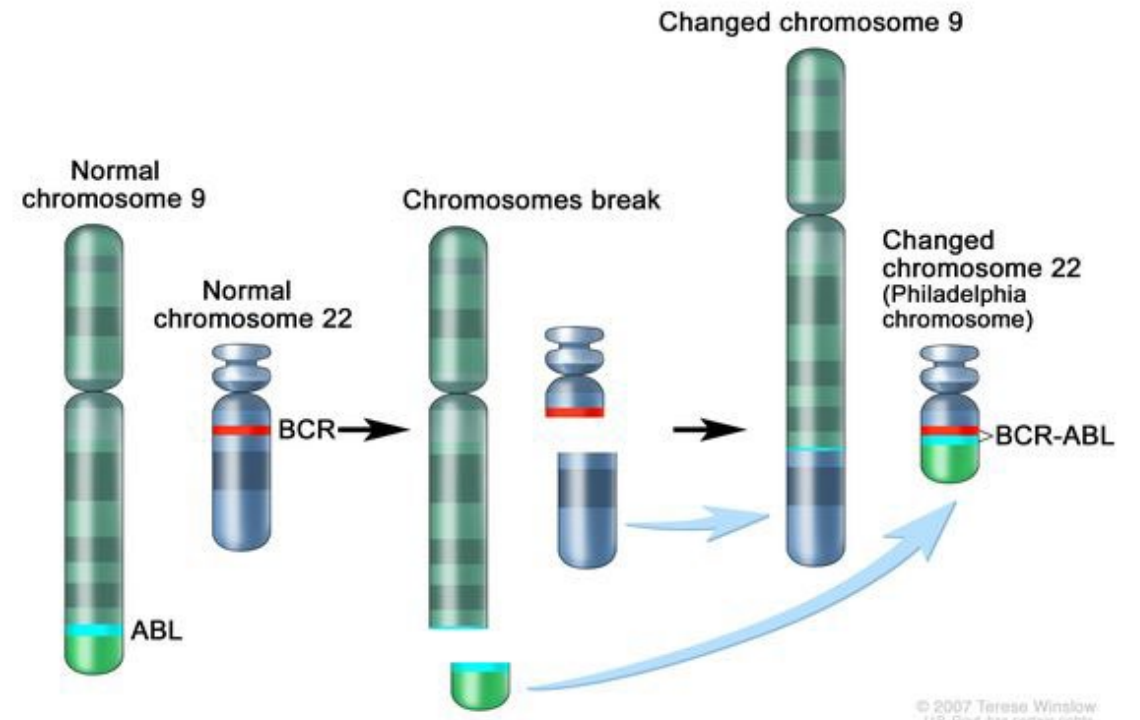
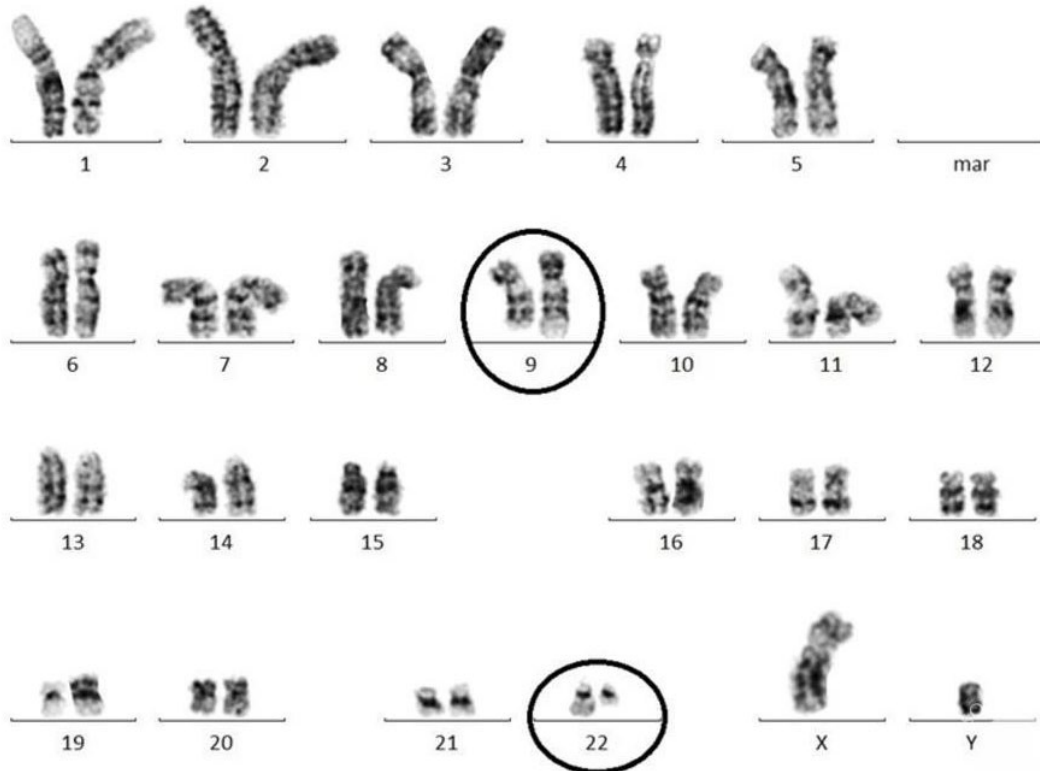


Thérapies ciblées

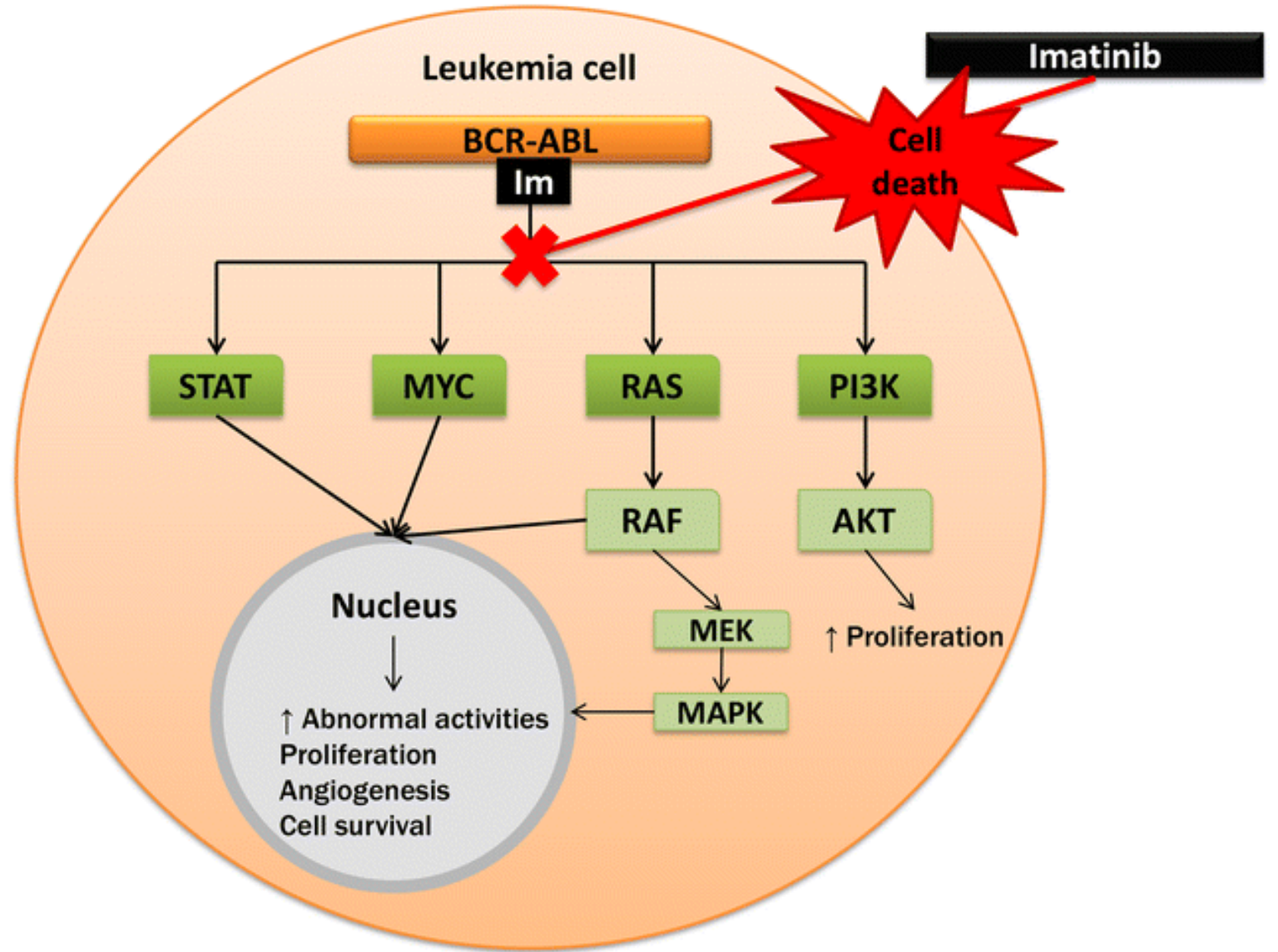
Thérapies ciblées

Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée?

Ex: Leucémie myéloïde chronique (LMC)



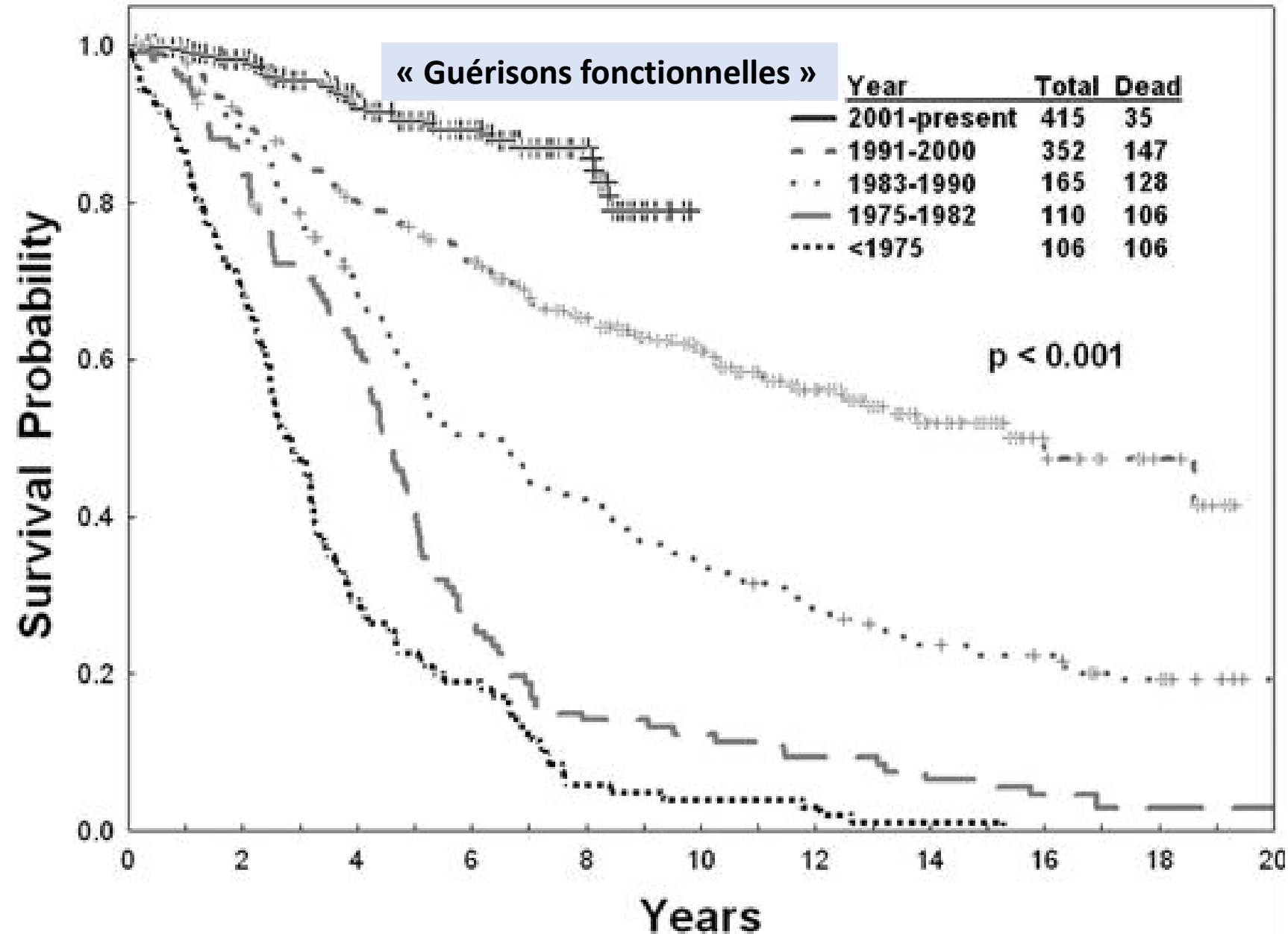
Thérapies ciblées



Imatinib – Le plus grand succès en oncologie?

Survie à 8 ans:

- 6% en 1975
- 87% en 2001



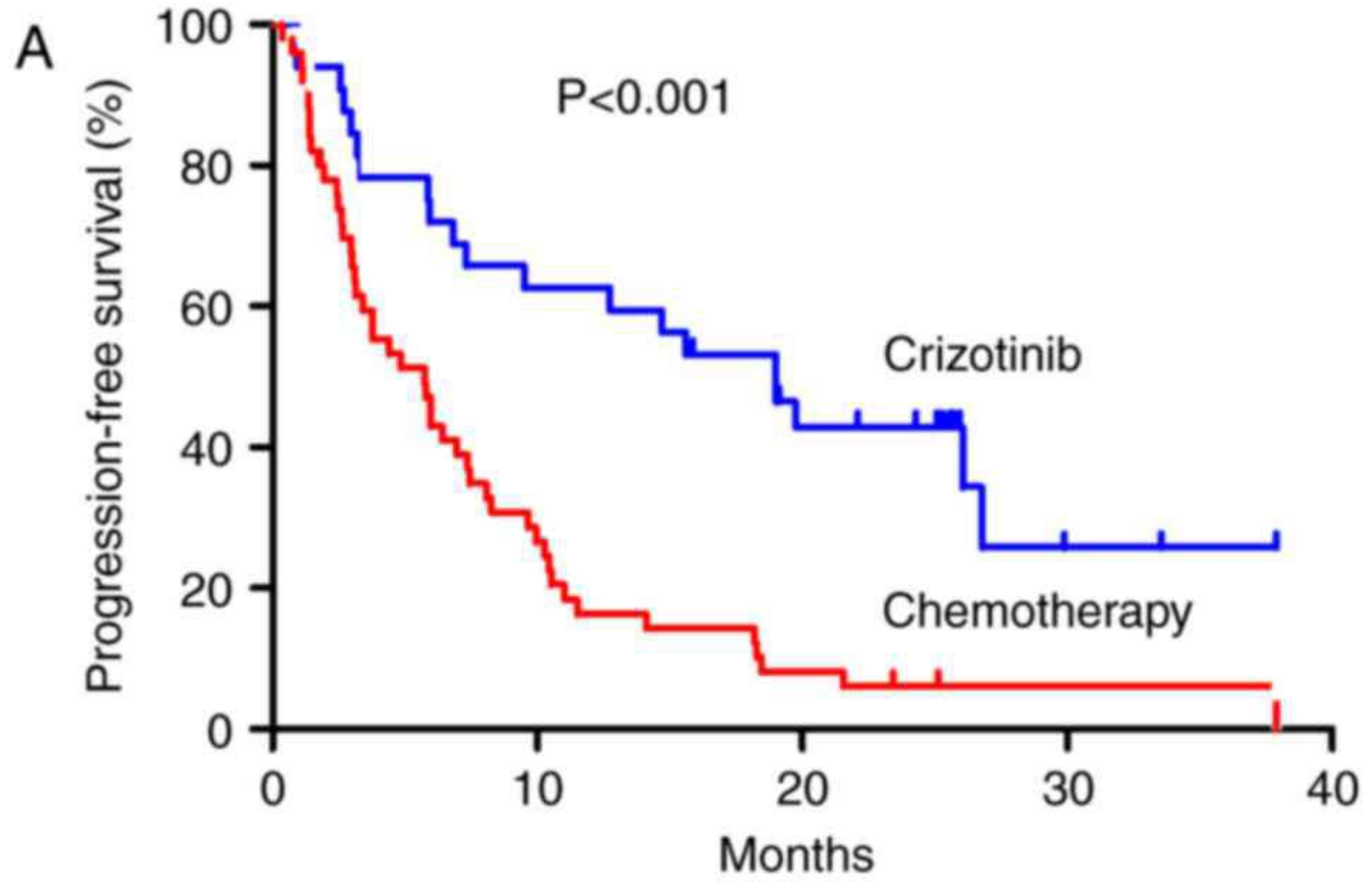
Thérapies ciblées

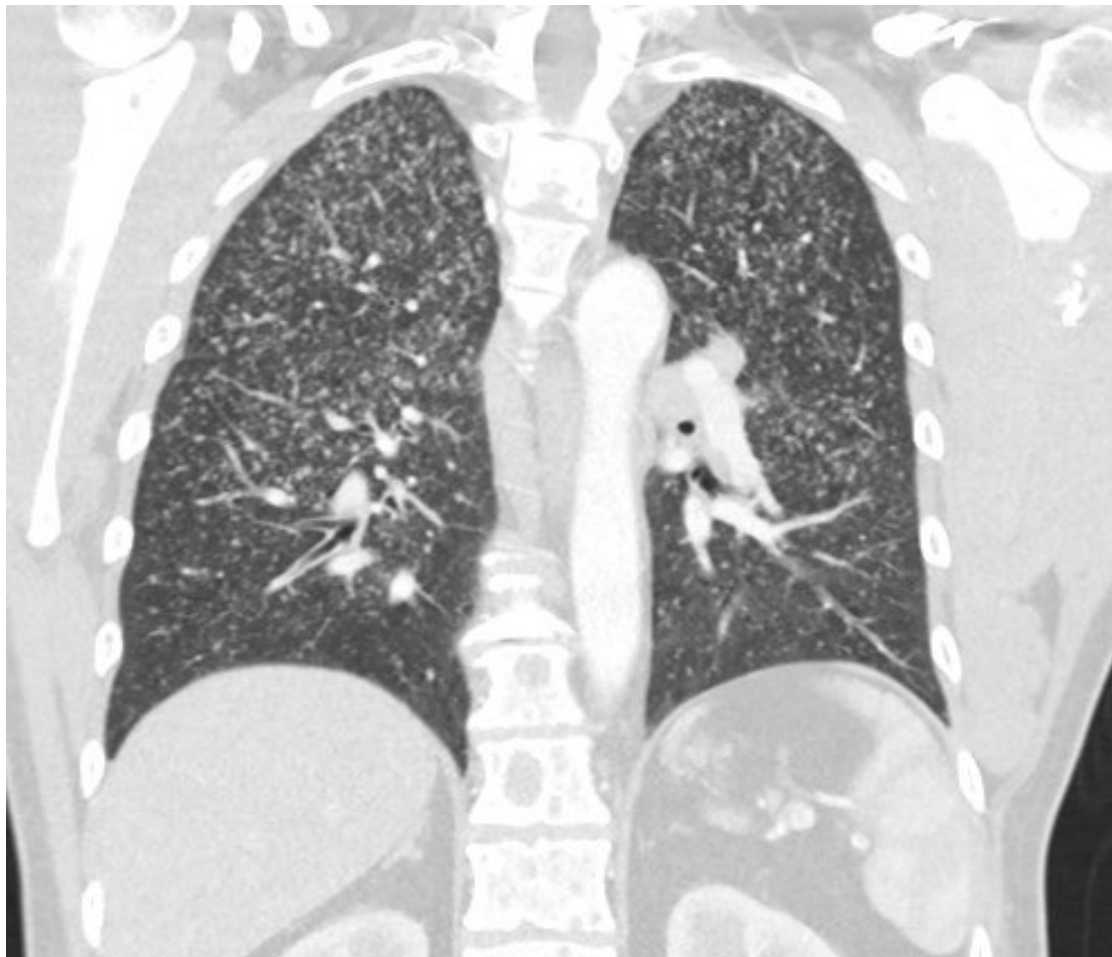
- Carcinome non-à-petites-cellules du poumon
 - EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, MET, KRAS, NTRK...
- Cancer du sein
 - Inhibiteurs CDK...
- Leucémies / lymphomes
 - Kinase Bruton, BCL2, JAK, FLT3, IDH...
- Etc.

Effets secondaires extrêmement variés

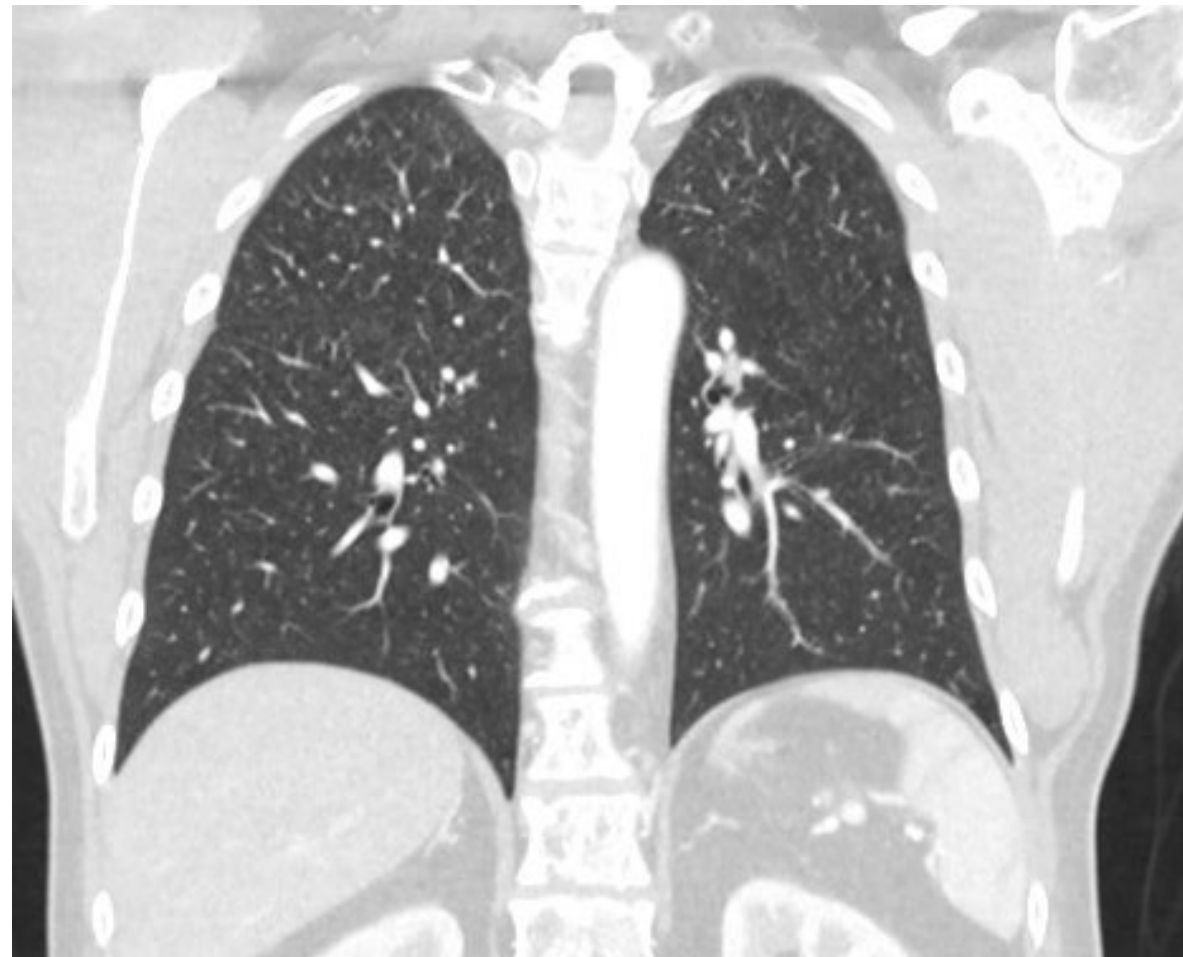
« On-target » vs « off-target »

NSCLC, stade 4, ALK+



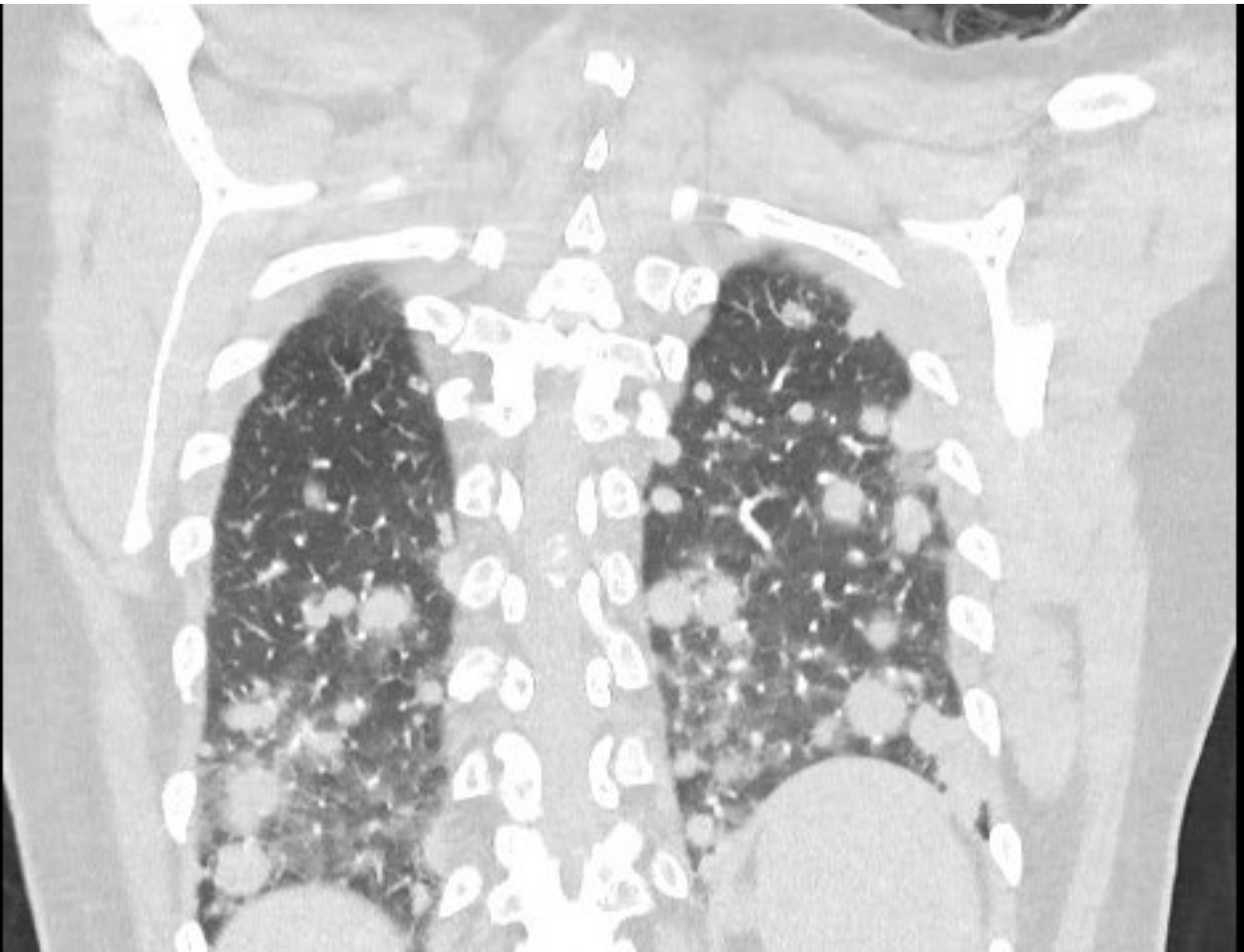


Octobre 2022

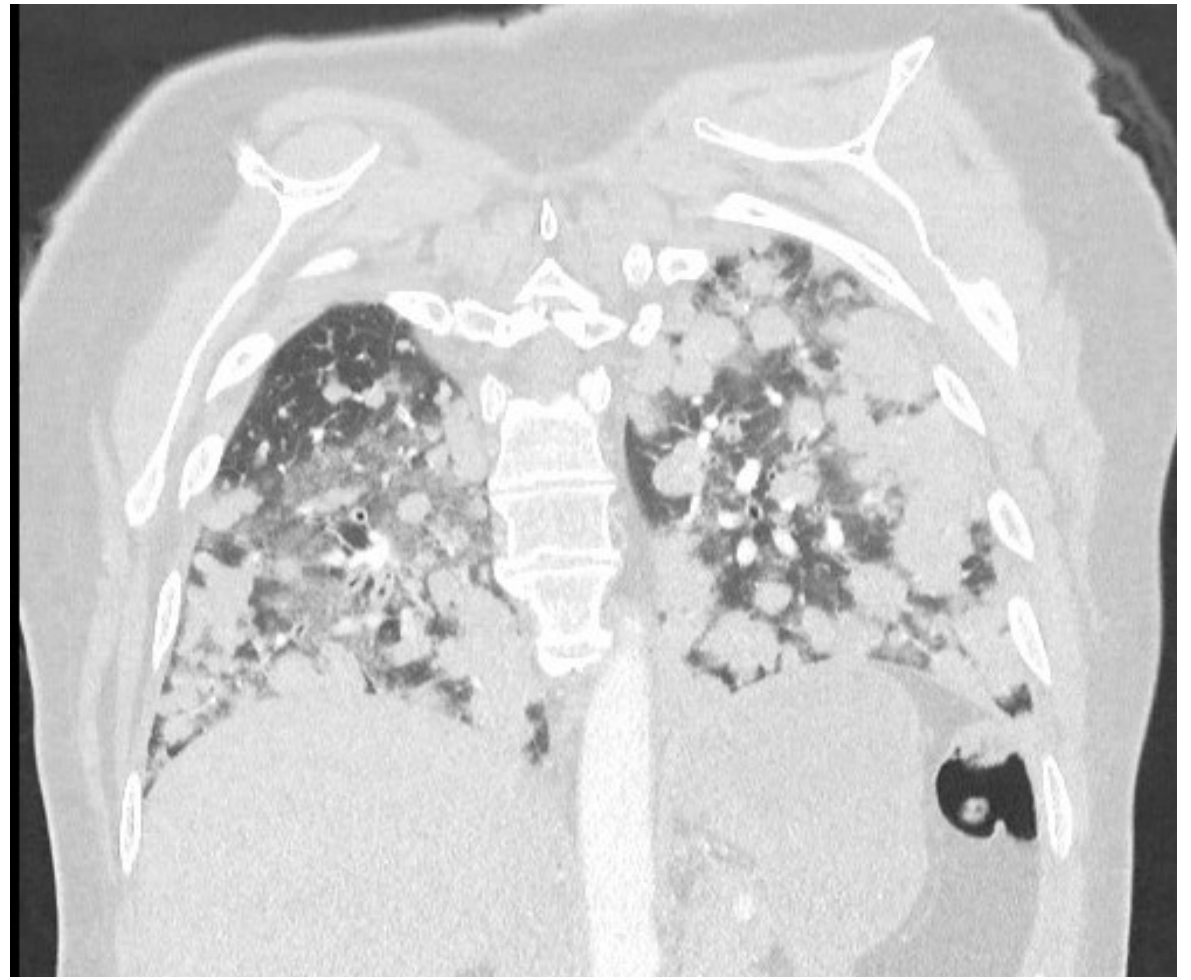


Avril 2023

NSCLC EGFR+ (Del exon 19) – Patient #1



Janvier 2023



Avril 2023

NSCLC EGFR+ (Del exon 19) – Patient #2

« Immunothérapie »

Qu'est-ce que
l'immunothérapie?

Anticorps avec immunité « passive »

Anticorps bi-spécifiques (BiTEs)

Anticorps conjugués

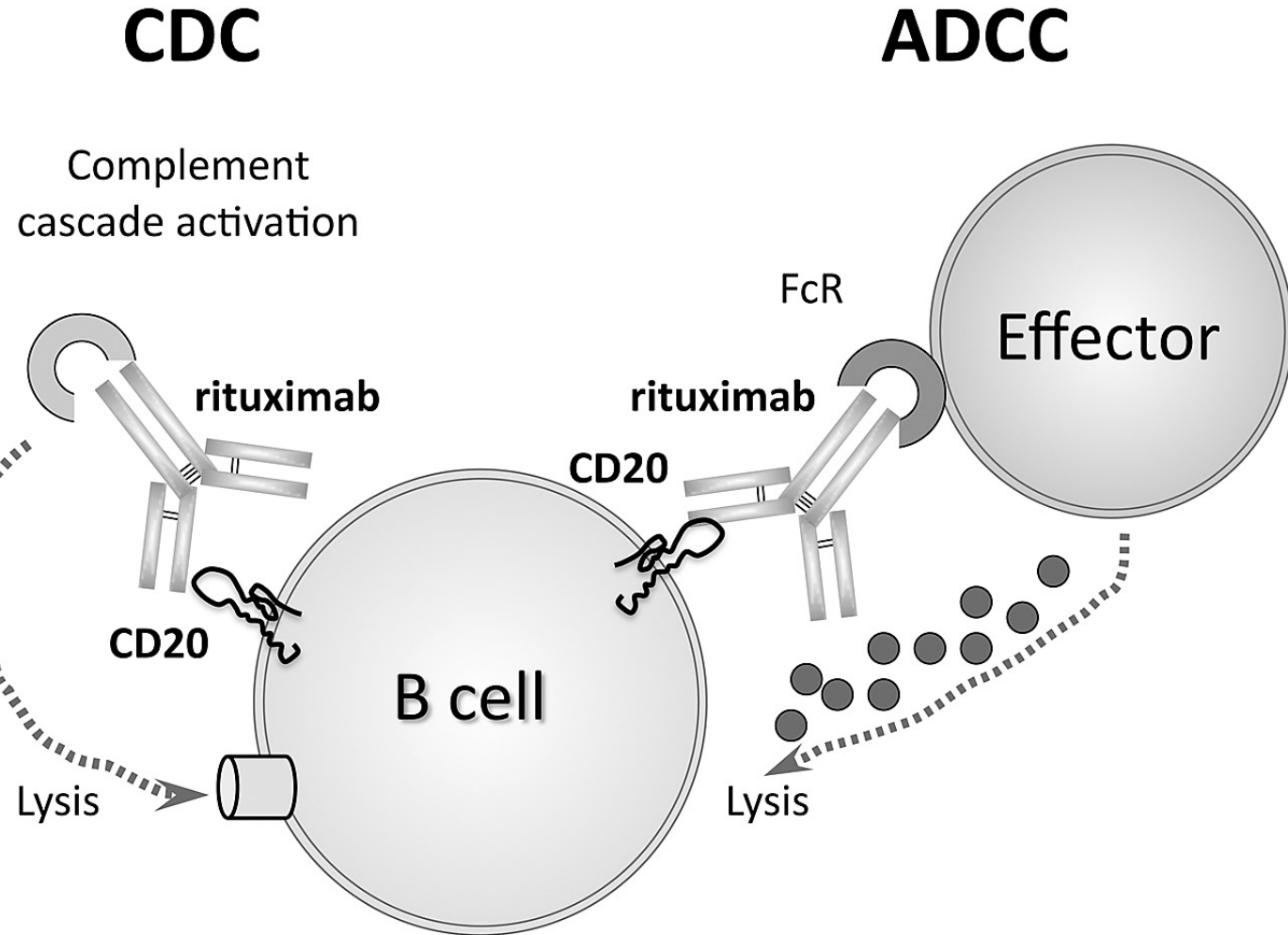
Thérapie aux virus oncolytiques

Thérapies cellulaires

Anti-CTL4 ou anti-PD1/PDL1

Immunité « passive »

- Représente généralement des anticorps avec une spécificité envers des antigènes retrouvés à la surface du type de cancer traité.
 - Anti-CD20 contre les lymphocytes-B du lymphome – rituximab...
 - Anti-CD38 contre les plasmocytes du myélome – daratumumab...
 - Anti-Her2/Neu en cancer du sein – trastuzumab...
 - Etc.



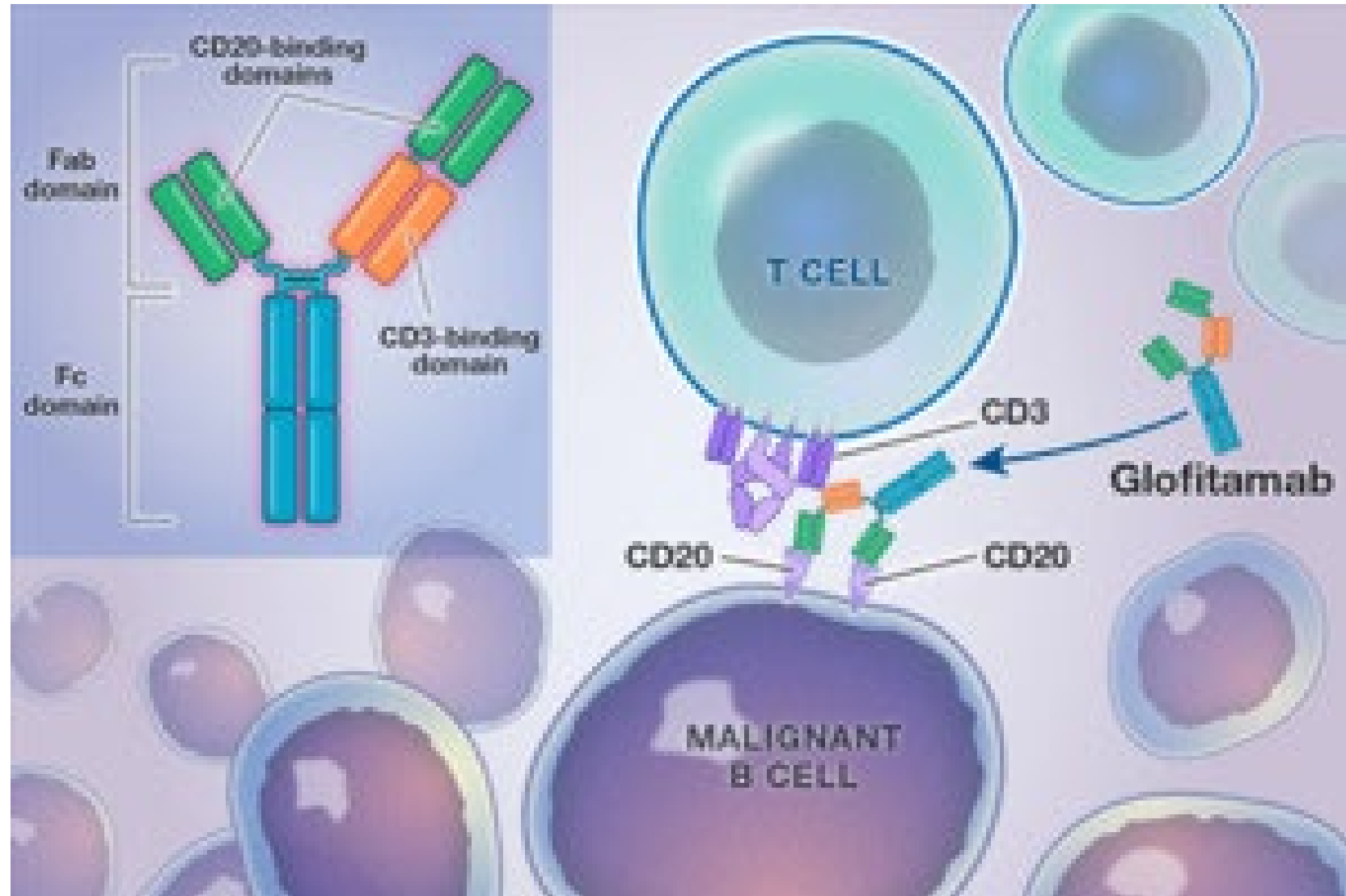


Immunité
« passive »

- Effets secondaires qui dépendront de la cible sélectionnée par l'anticorps
 - Rituximab: Immunosuppression humorale relié à la déplétion des lymphocytes B (perte d'efficacité des réactions vaccinales).
 - Trastuzumab: Cardiotoxicité par l'inhibition du Her2 des cardiomyocytes.
 - Etc.

Bi-specific T-cell engagers (BiTEs)

Déclenche une expansion
clonale des lymphocytes T



Bi-specific T-cell engagers (BiTEs)

Effet de classe:

- Syndrome de relâche des cytokines (CRS):
 - Fièvre +/- défaillance d'organes (tocilizumab anti-IL-6 +/- stéroïdes)
- Immune effector cell-mediated neurotoxicity syndrome (ICANS):
 - Monitoring rapproché, stéroïdes et prophylaxis épileptique.

Glofitamab (anti-CD20 / CD3) en lymphome B à grandes cellules.

Lymphodéplétion
humorale

Blinatumomab (anti-CD19 / CD3) en LLA-B.

Pancytopénie

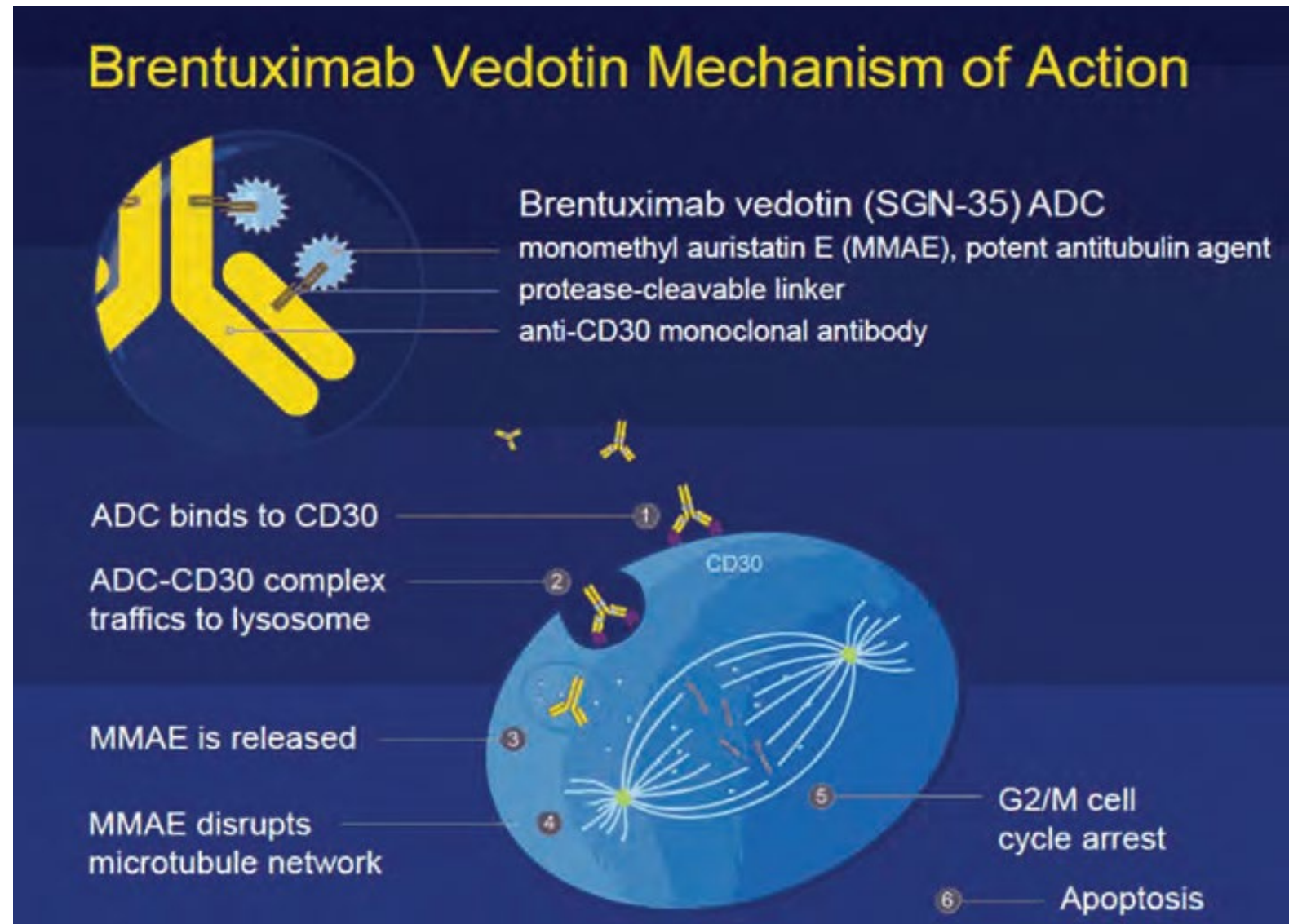
Etc.

Anticorps conjugués

Fabriqués pour être spécifiques envers les cellules ciblées.

Conjugués à un agent cytotoxique.

L'anticorps sert essentiellement de transporteur d'un médicament vers une cible présélectionnée.



Anticorps conjugués

- Les effets secondaires dépendront surtout de l'agent cytotoxique lié à l'anticorps:
 - Brentuximab en Hodgkin
 - Anti-CD30 lié à un anti-microtubule avec neuropathies périphériques...
 - Gemtuzumab ozogamicin en leucémie myéloïde aiguë
 - Anti-CD33 lié à calicheamicin avec aplasie médullaire...
 - Etc.

Thérapie aux virus oncolytiques

- Infusion de virus génétiquement modifiés pour s'introduire dans les cellules cancéreuses et les détruire.
- Très peu utilisé en ce moment en dehors d'études cliniques.
- Ex: Talimogene laherparepvec (T-VEC) en traitement palliative du mélanome.
- Effets secondaires ressemblants à une virémie.

Thérapies cellulaires

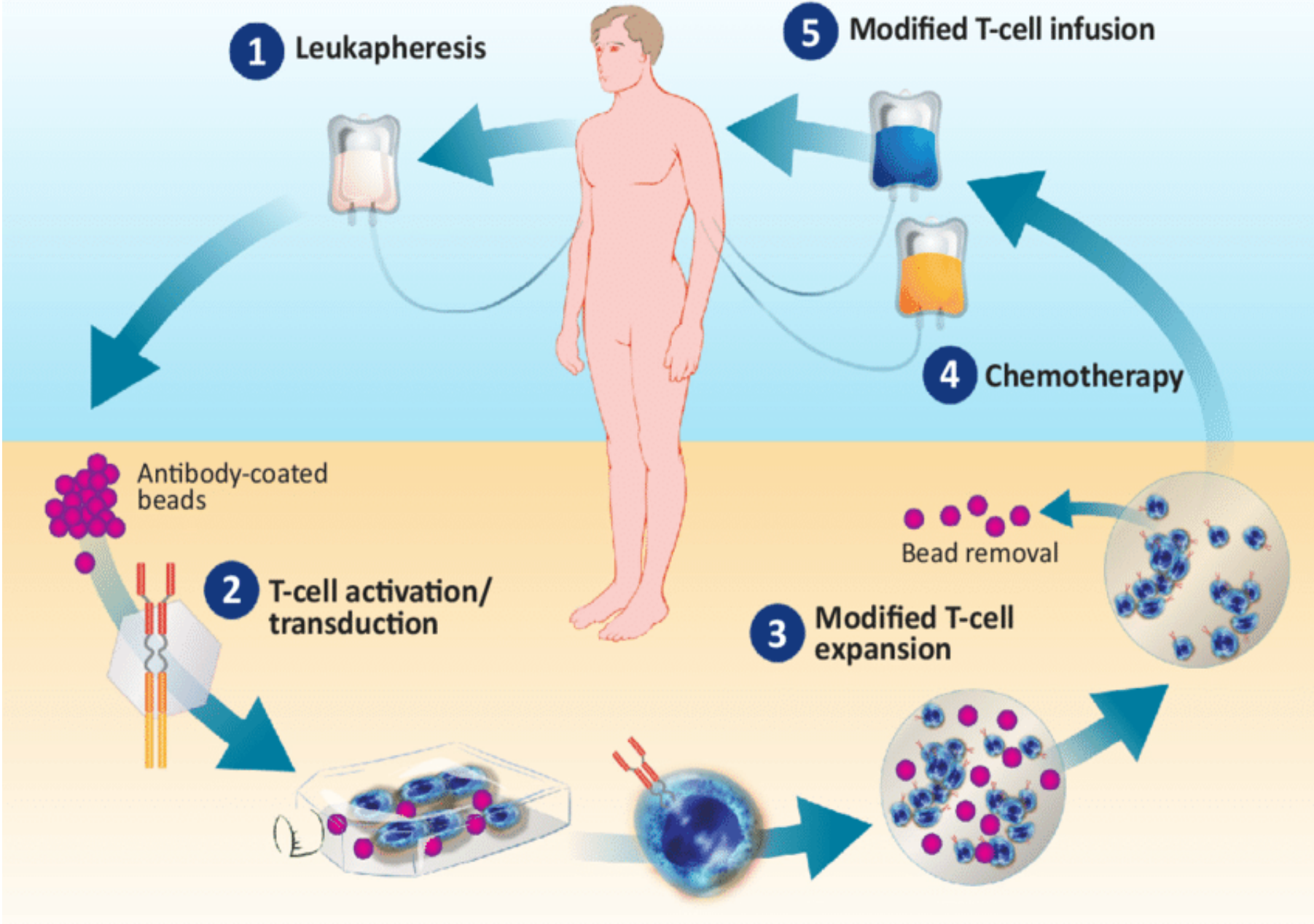
Allogreffe de cellules souches:

- Besoin d'un donneur de cellules souches et de maladie sous contrôle préalable.
- On recherche l'action immunitaire du greffon:
 - Effet GvL (s'attaque au cancer)
 - Effet GvH (s'attaque à l'hôte)

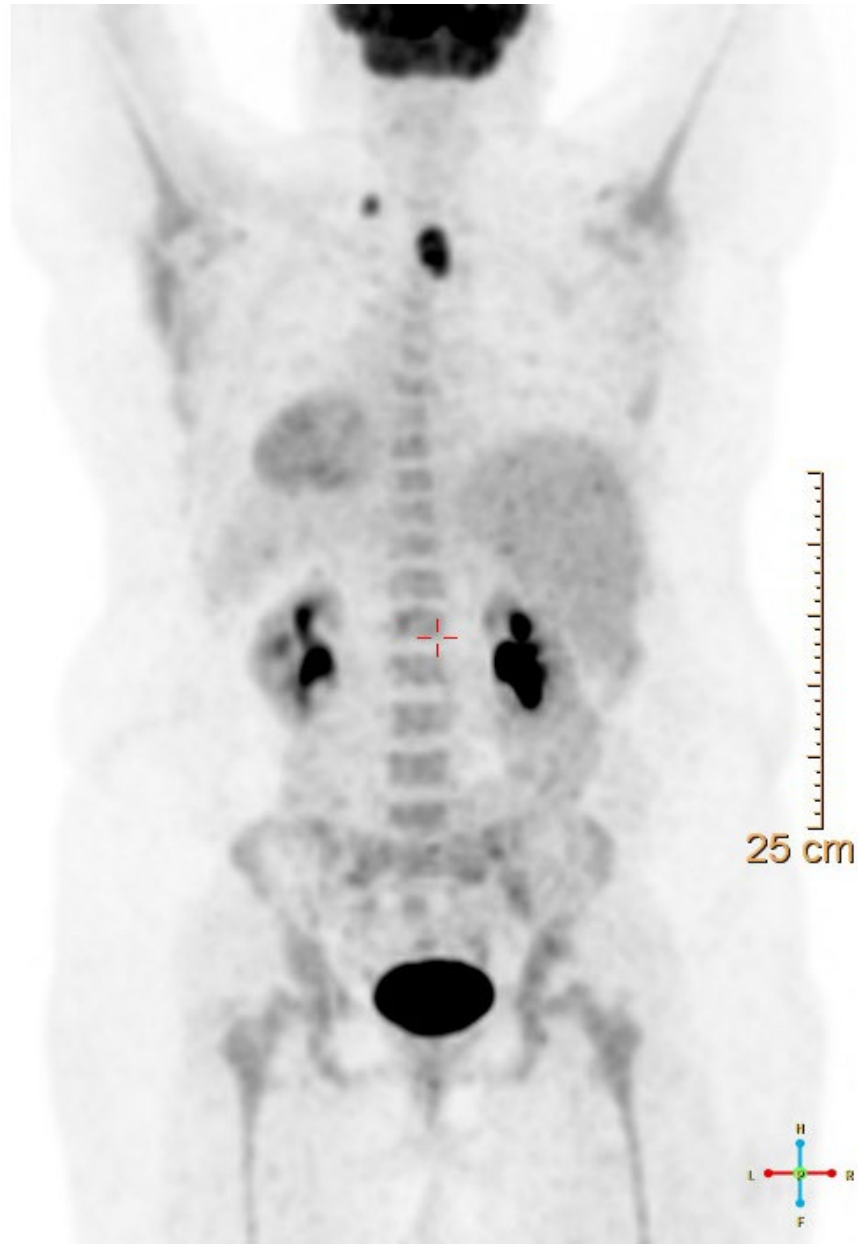
Chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR-T)

- N'a plus besoin de donneur ni contrôle préalable de la maladie
- Évite l'effet de GvH

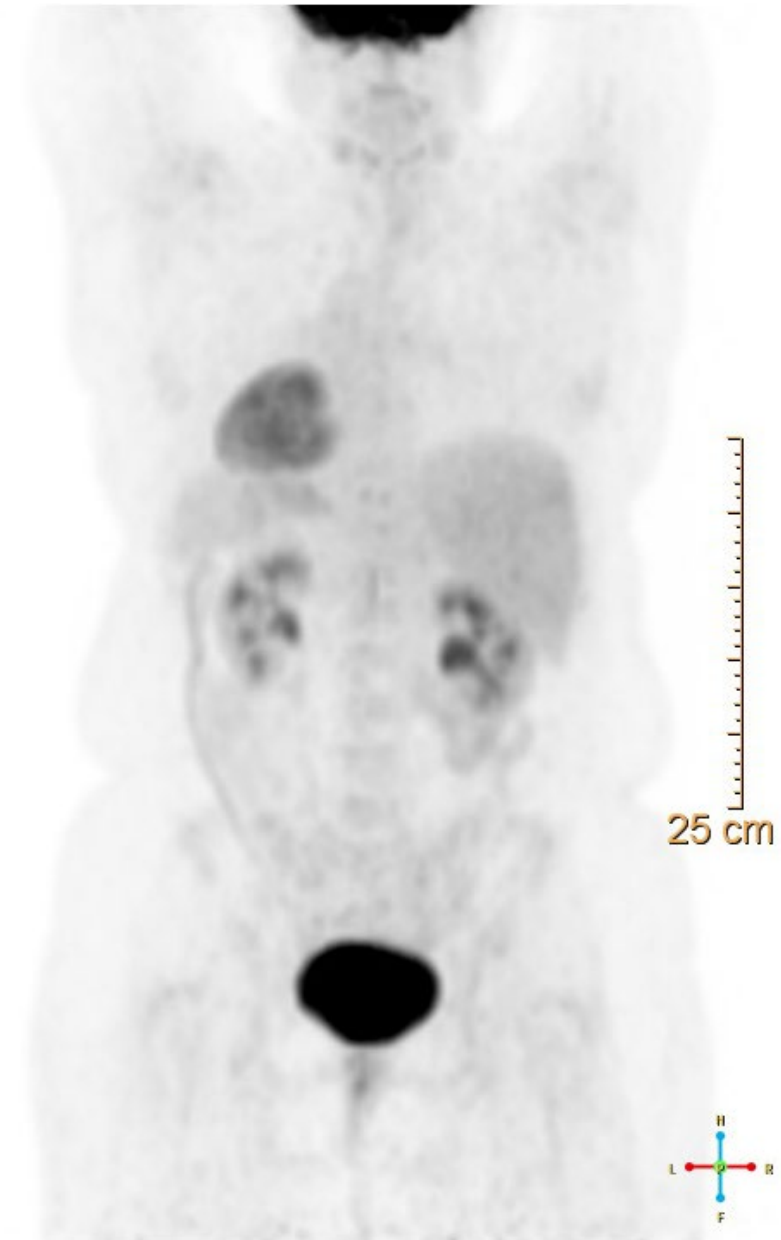
Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy (CAR-T)



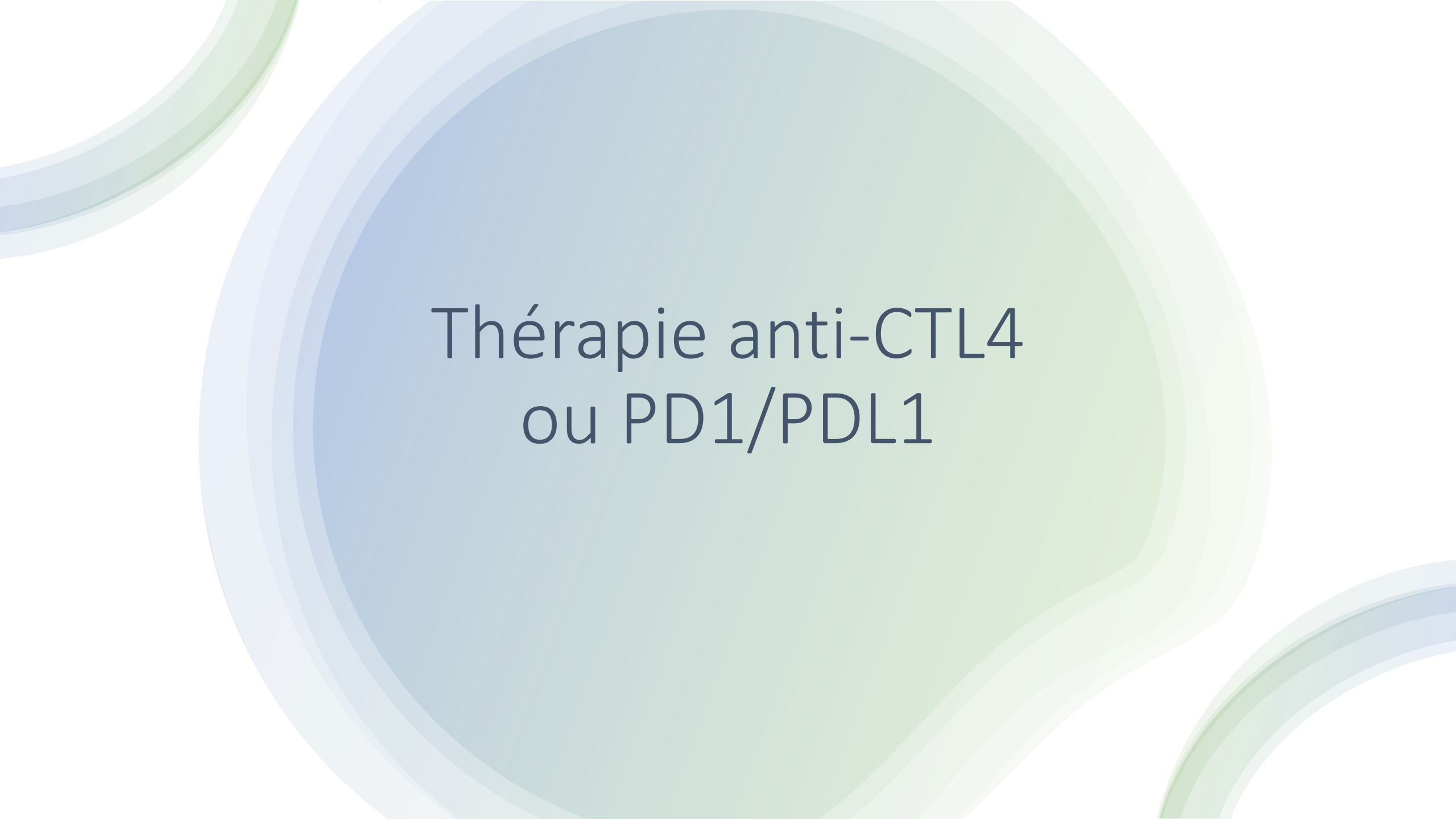
Lymphome à
grandes
cellules B –
CAR-T



11-2018



01-2020



Thérapie anti-CTL4 ou PD1/PDL1




James P Allison
MD Anderson Cancer Center

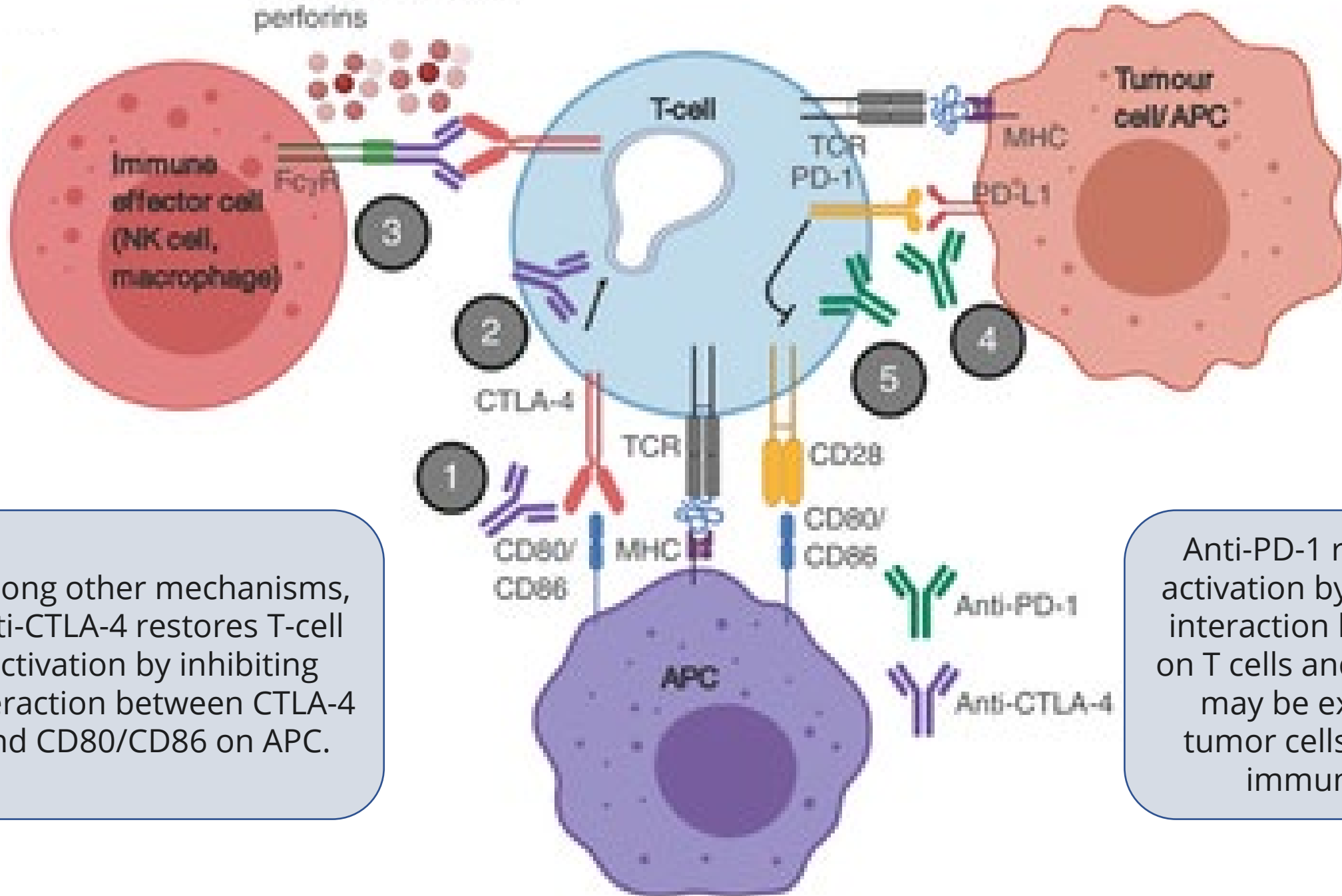


Tasuku Honjo
Kyoto University

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018

 **Monday, Oct. 1st 2018:** The Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded... for the discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation."

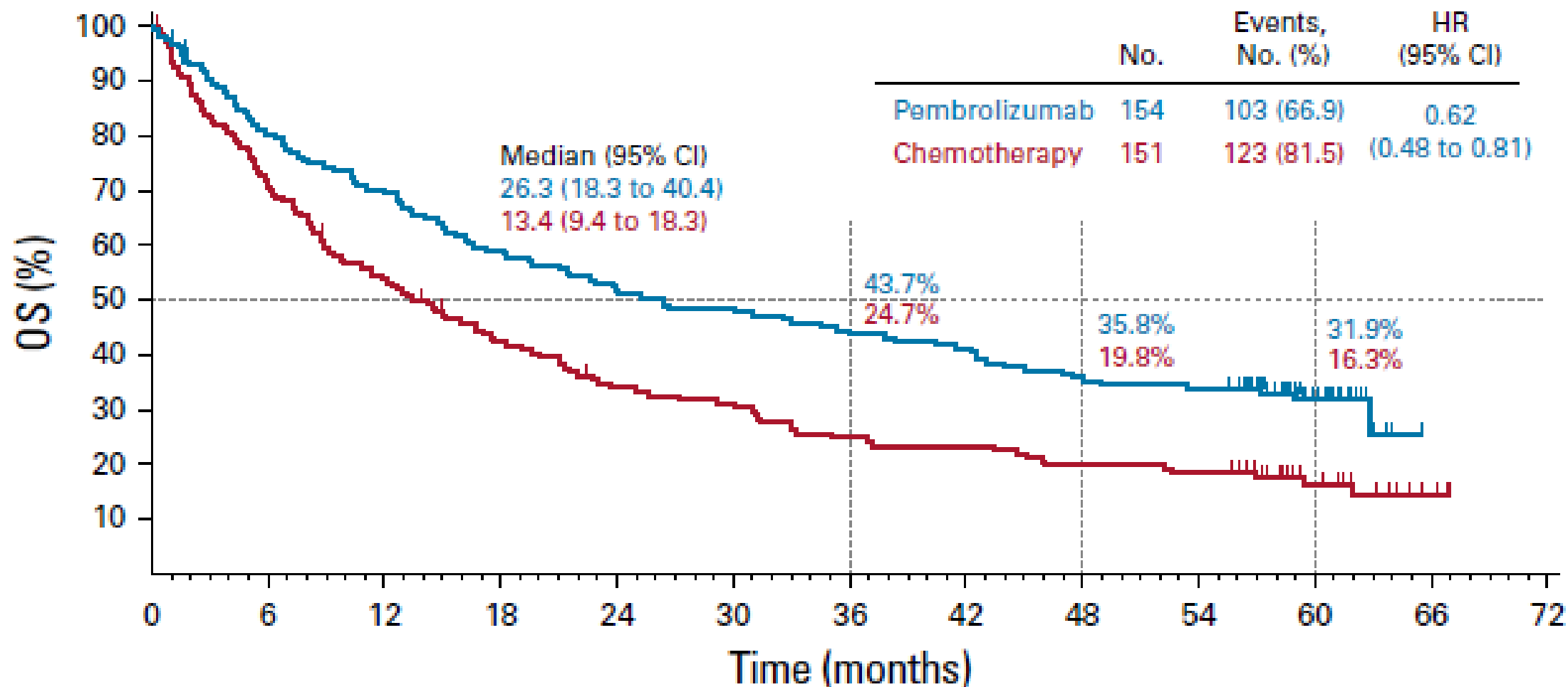
ADCC via granzyme,
perforins



Among other mechanisms, anti-CTLA-4 restores T-cell activation by inhibiting interaction between CTLA-4 and CD80/CD86 on APC.

Anti-PD-1 restores T-cell activation by inhibiting the interaction between PD-1 on T cells and PD-L1 (PD-L1 may be expressed by tumor cells and various immune cells).

Pembrolizumab pour NSCLC stade 4, PDL1 > 50%

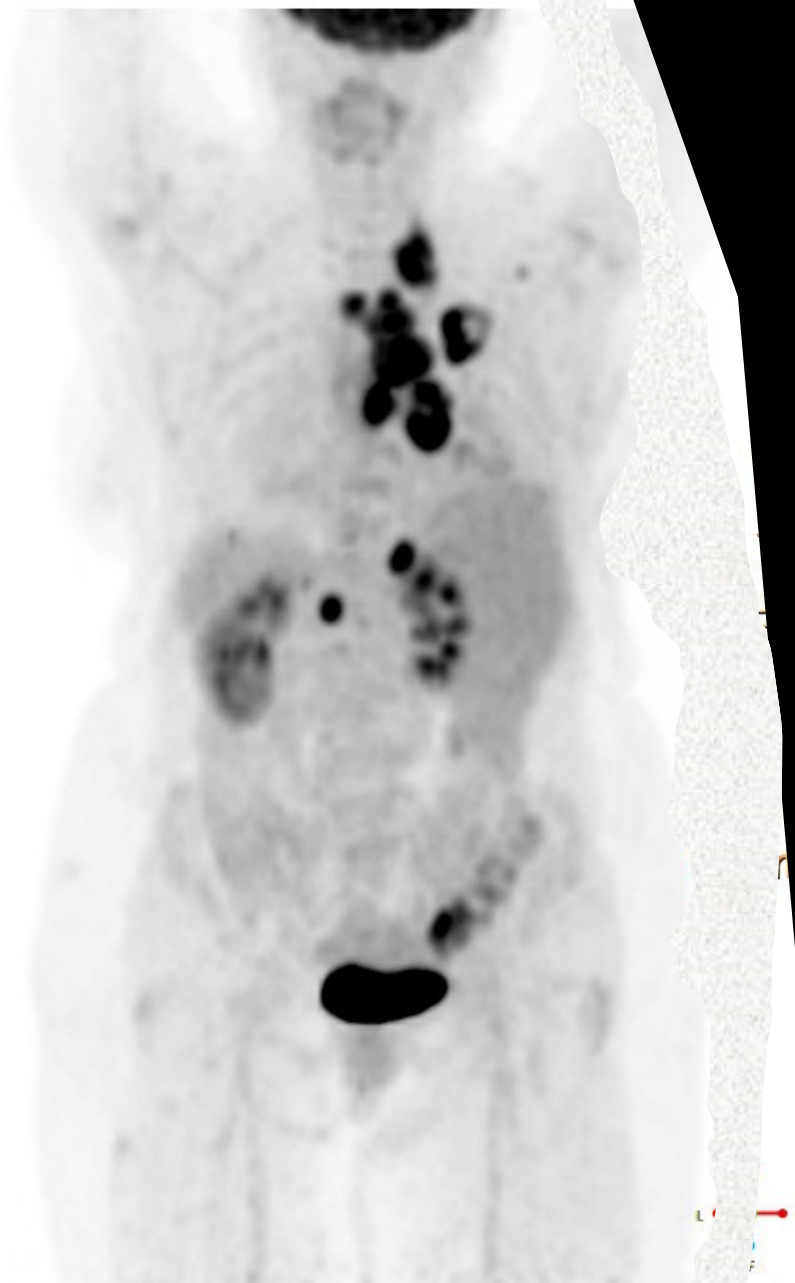


NSCLC stade 4 – Anti-PDL1

Phénomène de “pseudo-
progression”
potentiel

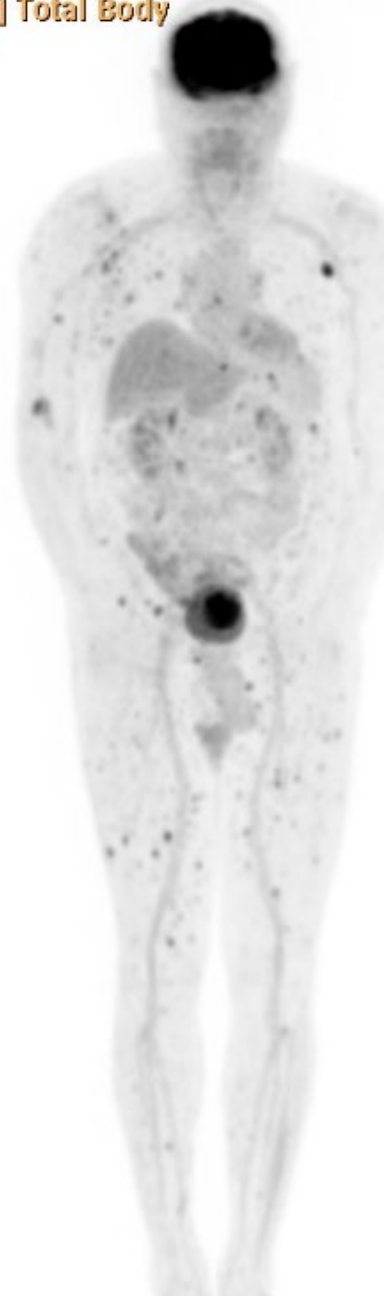
02-2018

01-2023



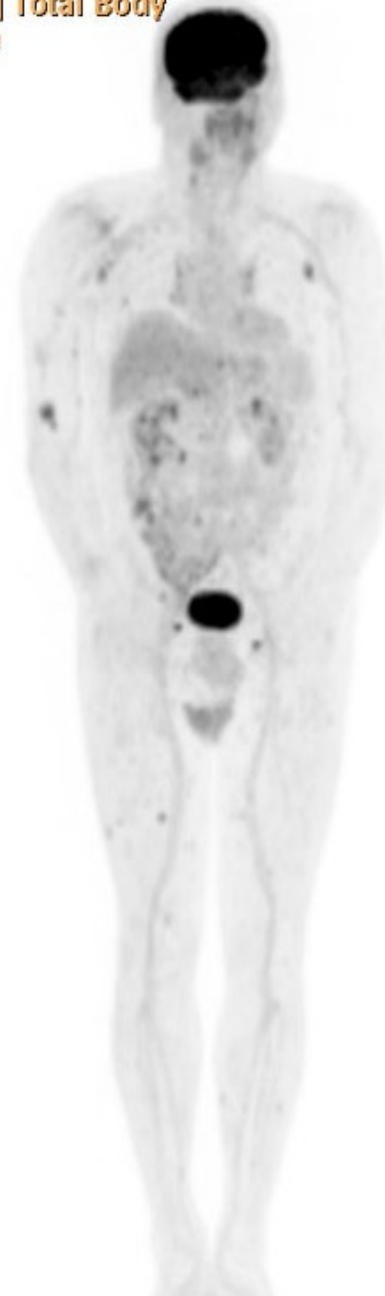
Mélanome

[WB_CTAC] Total Body
9/24/2019

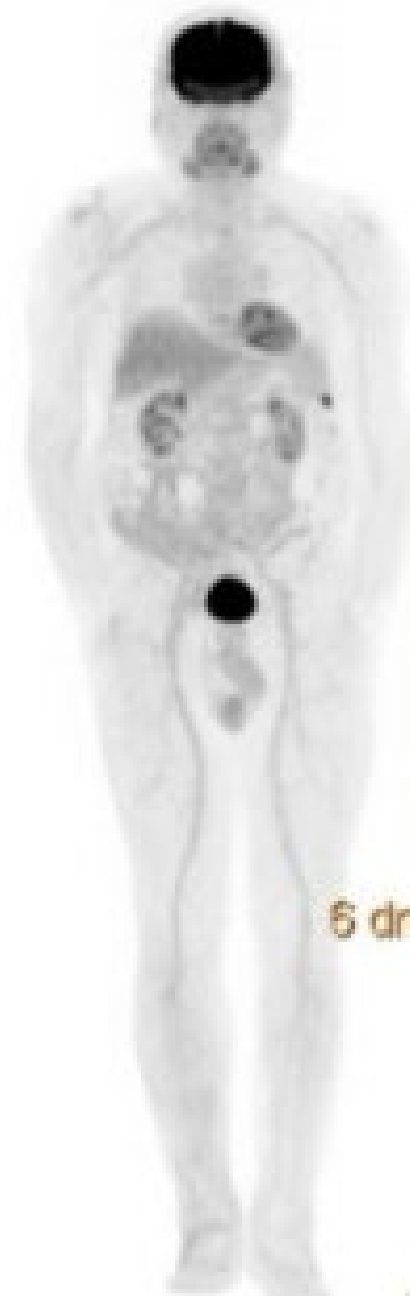


Pré-traitement
(2019)

[WB_CTAC] Total Body
12/18/2019



4 cycles Ipi-Nivo



Fin 2022

Effets secondaires
des anti-
CTL4/PD1/PDL1

Les « -ites »

Colite

Pneumonite

Hépatite

Thyroïdite

Hypophysite

Néphrite

Dermatites

Arthrite

Diabète

...

Utilisation d'immunosuppression avec l'IO

ONCOassist

Corticostéroïdes

Agents
biologiques pour
autres maladies
auto-immunitaires

Discussions de pronostic avec les patients

Pas évident!

- Concept de:
 1. Marqueurs pronostiques vs
 2. Marqueurs prédictifs
- Les courbes de survies et statistiques générées par des études de grandes populations sont souvent trompeuses pour prédire le pronostic d'un patient individuel.
 - Difficile d'estimer où se retrouvera le pronostic d'un patient spécifique.
 - Distinction d'un bénéfices absolus vs relatifs.
- Les nouveaux traitements oncologiques peuvent avoir d'énormes bénéfices mais parfois seulement pour un petit sous-groupe de patients.
- L'importance de réévaluer le pronostic après quelques mois de traitements.

Questions / Commentaires?

