



# JOURNÉE RÉGIONALE DE LA RECHERCHE EN ONCOLOGIE

MARDI 7 OCTOBRE 2025

De 9h30 à 17h00

Amphithéâtre Bussière

Institut de Cancérologie de Lorraine - Nancy

# Les innovations en Immunothérapie

*exemple en cancérologie ORL*

Dr Mickaël BURGY

# Liens d'intérêt

- MSD
- Merck

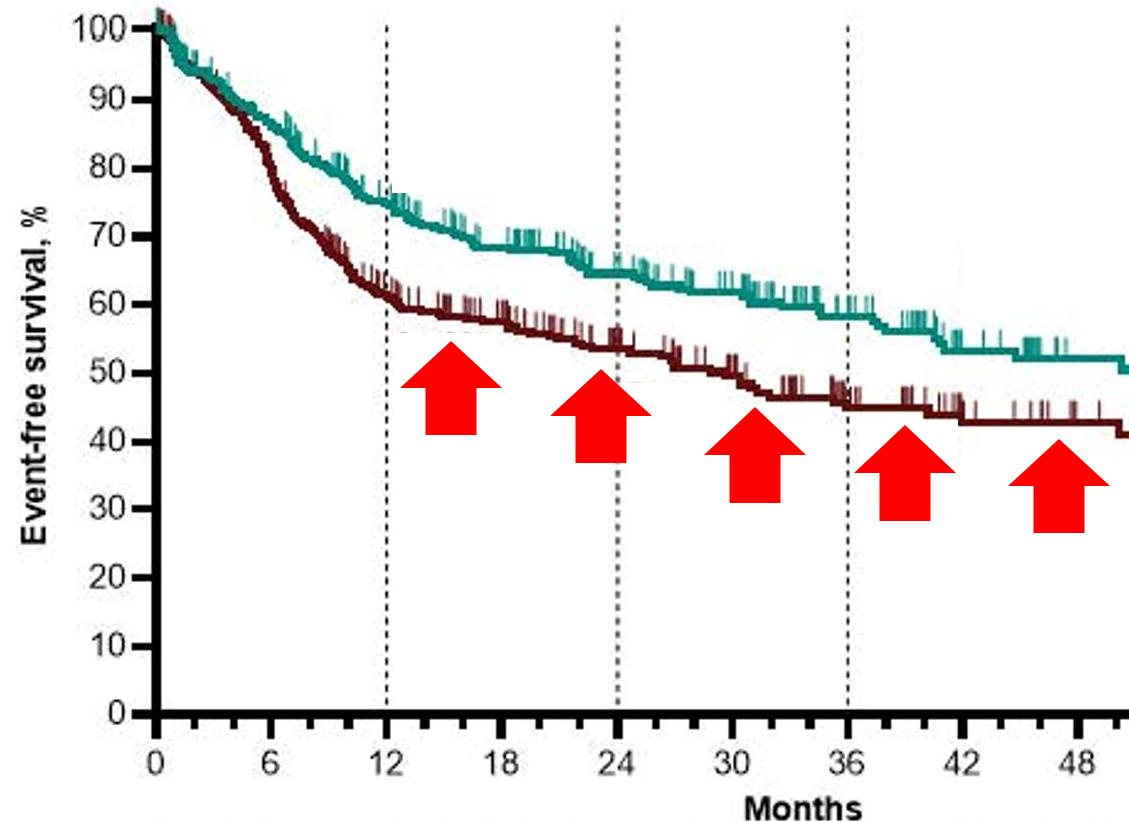


*Le contenu et/ou les opinions exprimées lors de cette présentation, notamment celui ou celle(s) relatifs à la stratégie thérapeutique ont été réalisés en toute indépendance*

# TUMEURS LOCALEMENT AVANCEES

MOLECULES/STRATEGIES FUTURES

*DEFIS*



*+ DESESCALADE  
THERAPEUTIQUE ?*

*TTT néoadjuvant ?*

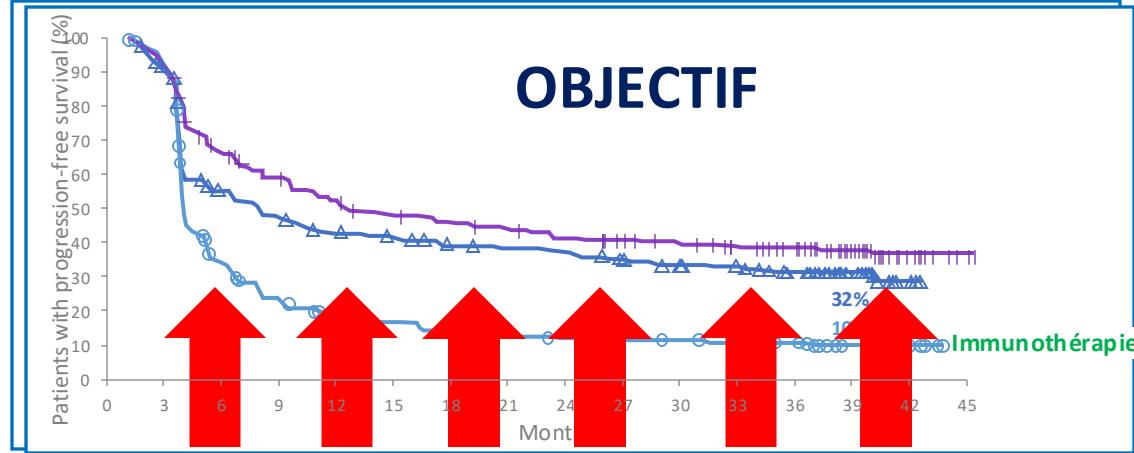
*Radiothérapie +/- chimiothérapie + ?*

# RECIDIVANT / METASTATIQUE

## MOLECULES/STRATEGIES FUTURES

*DEFIS*

OBJECTIF



*Immunothérapie + ?*



**NOUVELLES MOLECULES**



**NOUVELLES INDICATIONS**

*Nouvelles stratégies thérapeutiques  
Nouvelles associations*

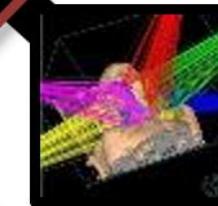
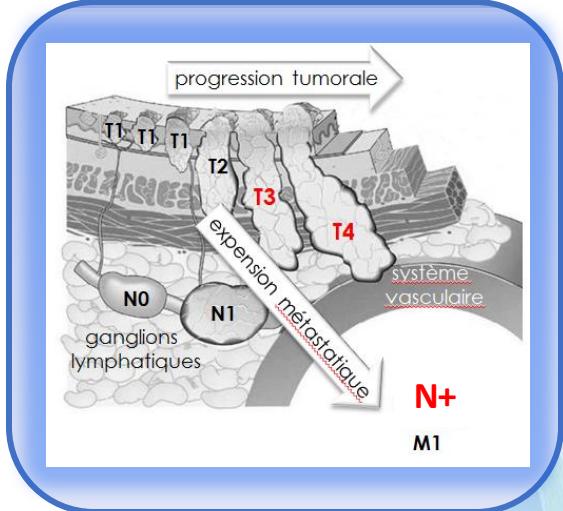


**INNOVATION THERAPEUTIQUE**

## NOUVELLES INDICATIONS

*Nouvelles stratégies thérapeutiques*

*Nouvelles associations*



+/-



CDDP

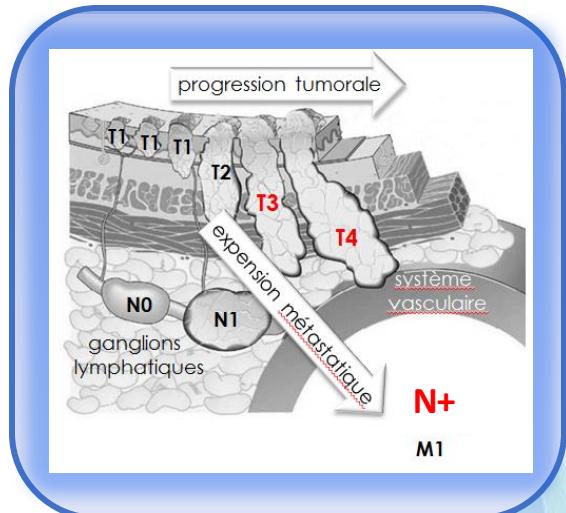
**TUMEUR RESECABLE**

Survie 5 ans  
≈ 50%

## NOUVELLES INDICATIONS

*Nouvelles stratégies thérapeutiques*

*Nouvelles associations*



**AACR**

American Association  
for Cancer Research®

**2025 ASCO®**  
ANNUAL MEETING



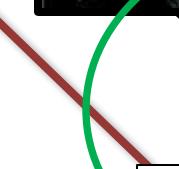
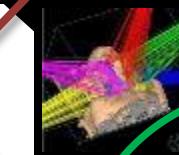
**2025**

**KEYNOTE-689**

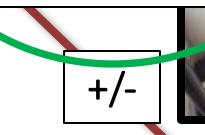
**NIVOPOSTOP**



**TUMEUR RESECALE**

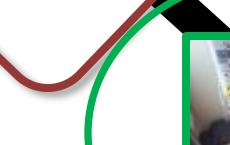


**IMMUNOTHERAPIE**



**+-**

**CDDP**

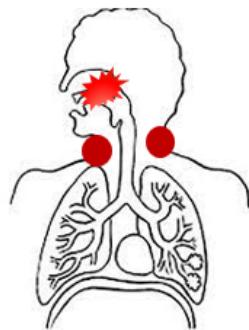


**IMMUNOTHERAPIE**

## NOUVELLES INDICATIONS

*Nouvelles stratégies thérapeutiques*

*Nouvelles associations*

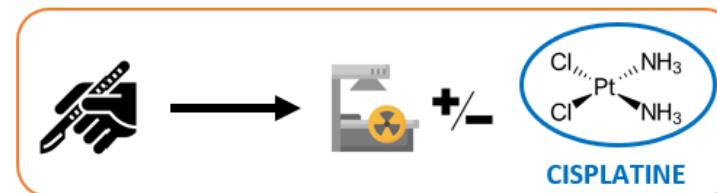


Localement avancé  
Stade III-IVb

### KEYNOTE-689

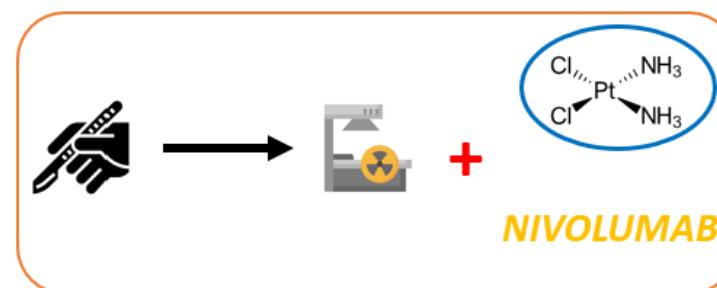
**PEMBROLIZUMAB**

2 cycles



**Haut/bas risque de récidive**

### NIVOPOSTOP



**Haut risque de récidive**

12 cycles  
9 mois **BROLIZUMAB**  
15 cycles  
(12 mois)

**NIVOLUMAB**  
6 cycles mensuels  
(6 mois)



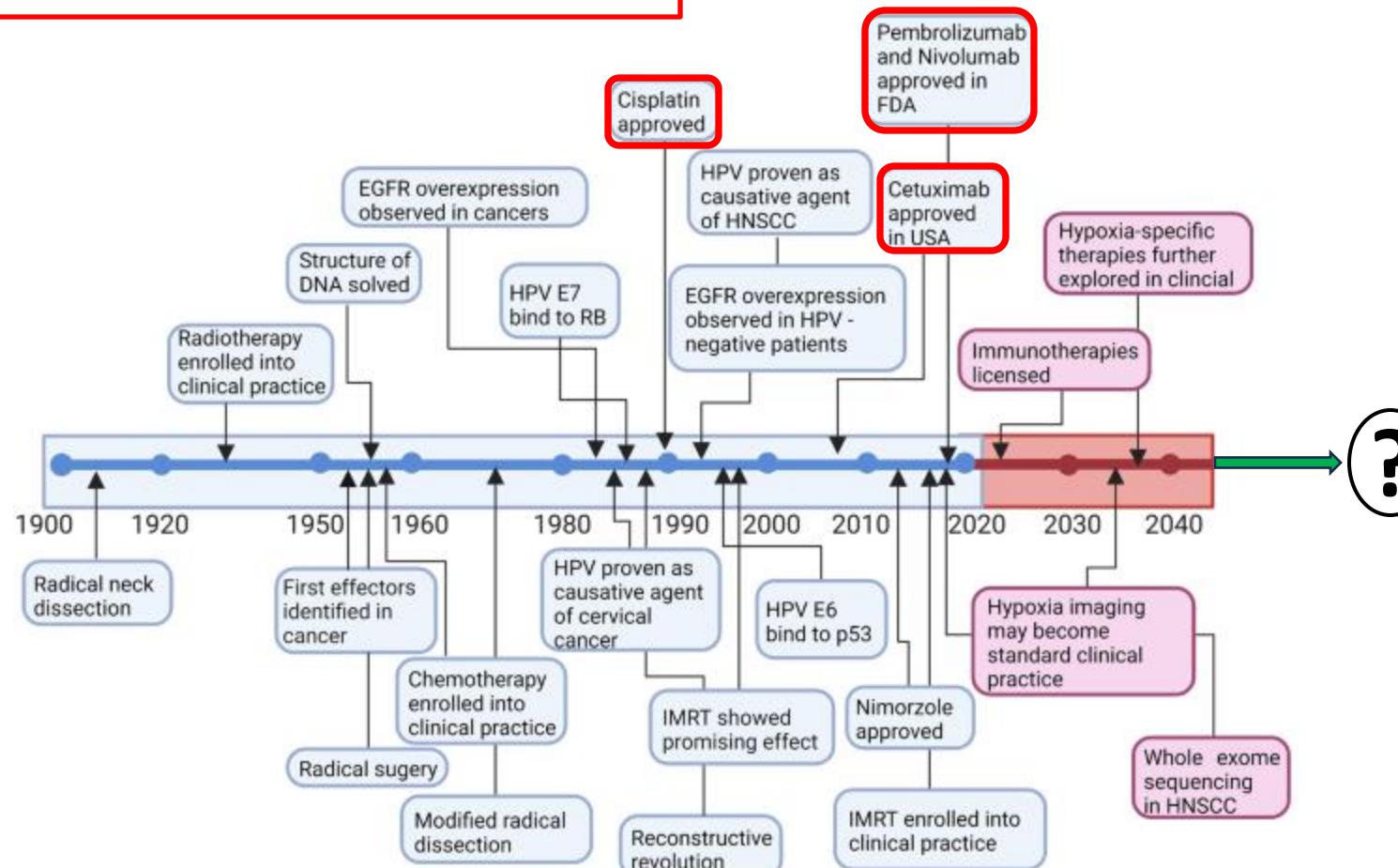
## NOUVELLES INDICATIONS

*Nouvelles stratégies thérapeutiques ?  
Nouvelles associations ?*



# INNOVATION THERAPEUTIQUE

# NOUVELLES MOLECULES

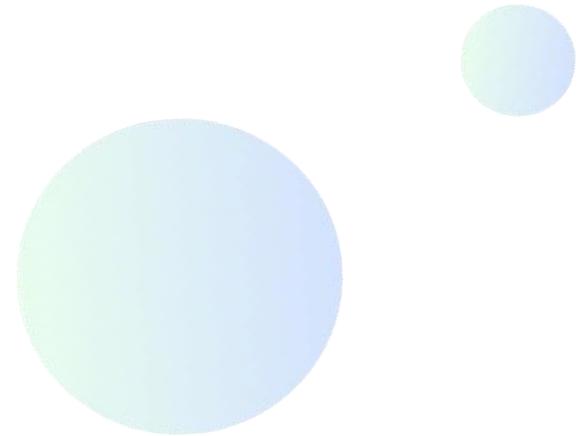


Timeline of treatment regimens and targeted therapy development in head and neck cancer

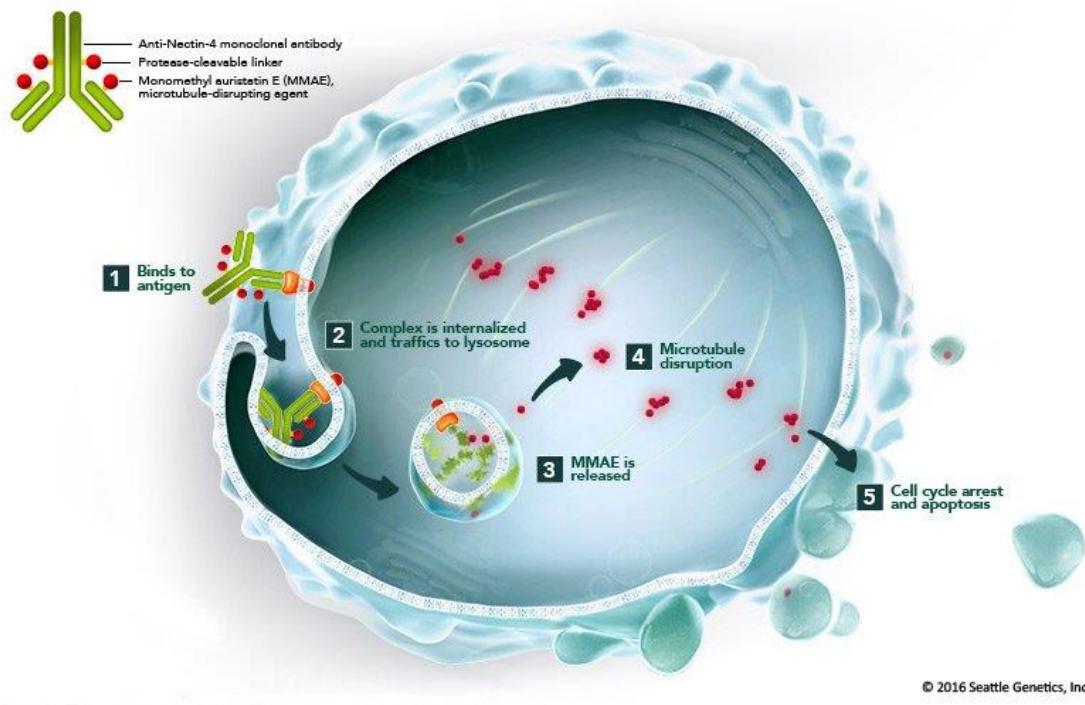
**Anticorps bispécifiques**  
**Vaccins thérapeutiques**  
**Anticorps-conjugués (ADC)**

# ANTICORPS-CONJUGUES

**ADC** (antibody-drug conjugates)



## PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT



1) **Ciblage spécifique** : Ac se lie à une protéine présente sur la surface des cellules cancéreuses

2) + 3) **Internalisation et libération du médicament** :

La molécule cytotoxique est libérée à l'intérieur de la cellule

= destruction de la cellule cancéreuse tout en minimisant les effets sur les cellules saines.

### Action ciblée permettant

- **Une réduction des effets secondaires** par rapport aux traitements traditionnels
- **Une efficacité renforcée** : utilisation de molécules trop toxiques pour être administrées seules

## STRUCTURE

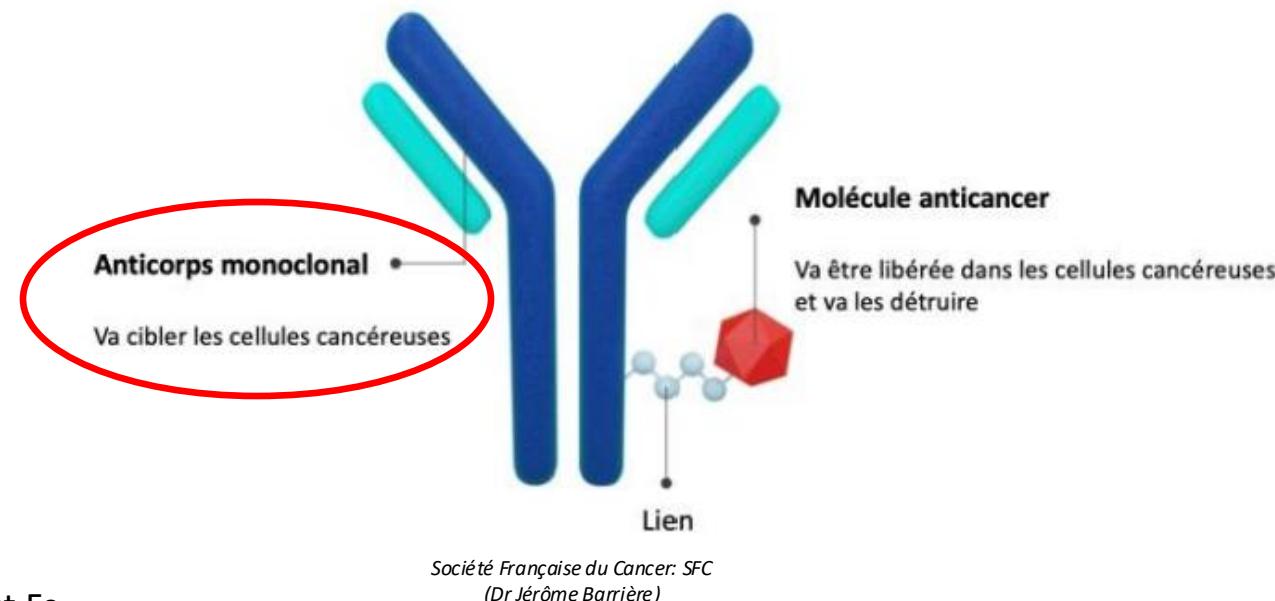
### Immunoglobuline IgG1 ++

Conditionne :

- la durée de circulation plasmatique
- son immunogénicité
- **ses fonctions immunitaires** via le fragment Fc

1. *cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)*
2. *la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ACDP)*
3. *la cytotoxicité dépendante du complément (CDC)*

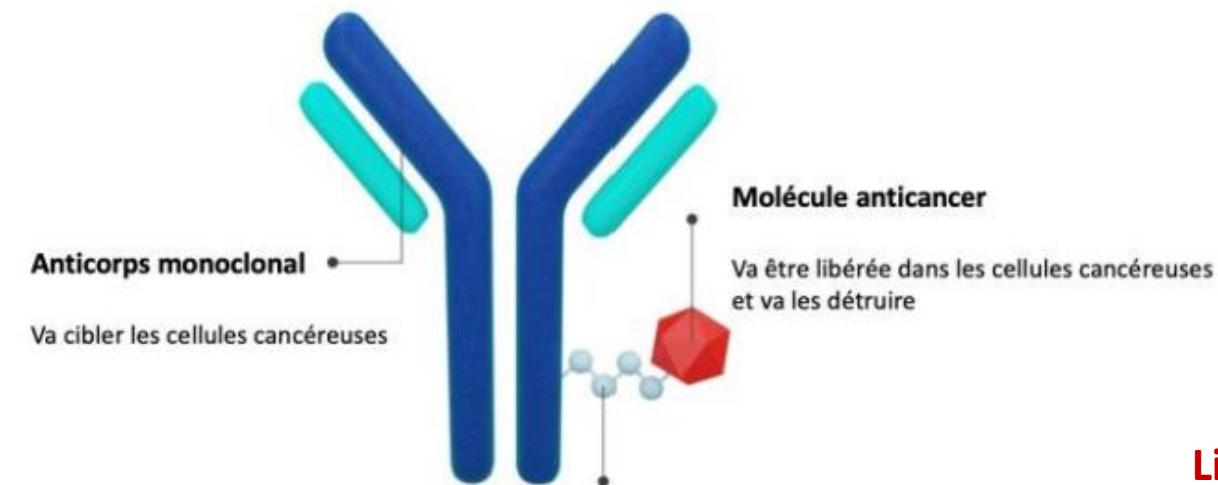
- **la spécificité de sa cible**



### ANTIGENE CIBLE

- *exprimé exclusivement/principalement dans les cellules tumorales*
- *faiblement exprimé dans les tissus sains*
- *détermine le mécanisme d'internalisation au sein des cellules cancéreuses*
- *idéalement un antigène de surface (ou extracellulaire) – non sécrété*

## STRUCTURE

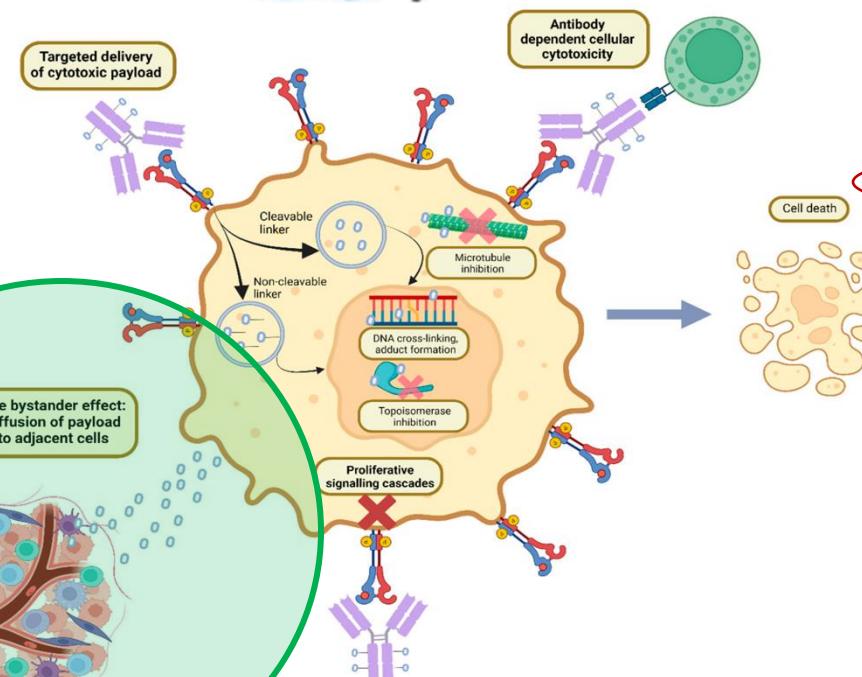
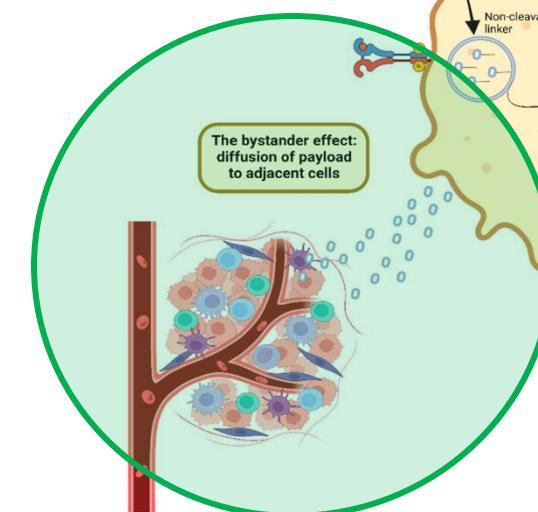


### Linkers non clivables

= dégradation de l'anticorps par hydrolyse enzymatique (protéase)

**Agent cytotoxique: reste dans la cellule tumorale**

- Stabilité plasmatique ++
- Meilleur profil de sécurité
- *Effet bystander limité*



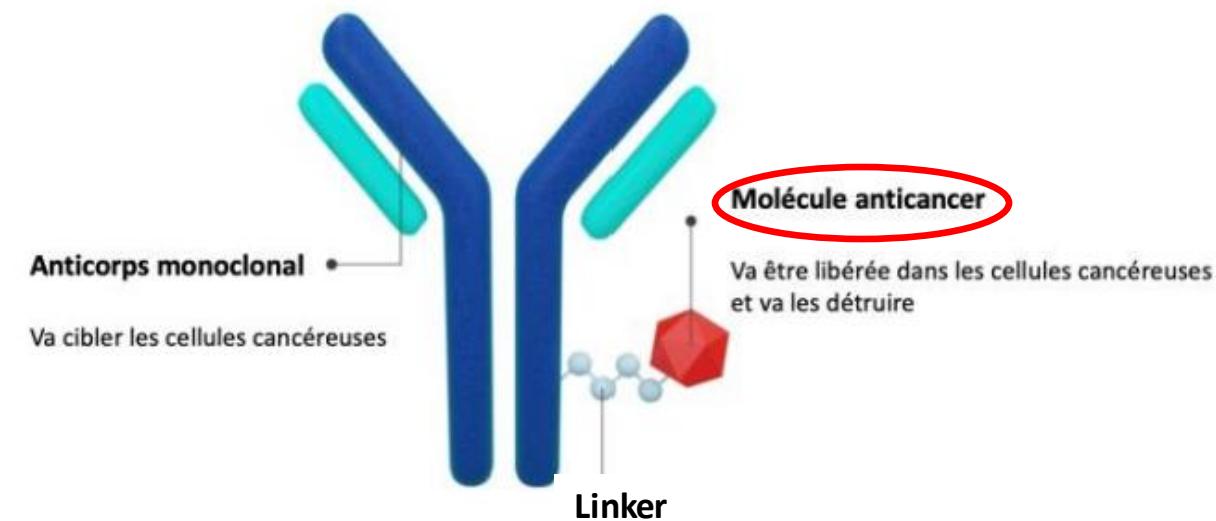
### Linkers clivables

= détachés par clivage chimique ou matique au sein de la cellule cancéreuse

**Agent cytotoxique: traverse membrane**

- *Effet bystander*

## STRUCTURE



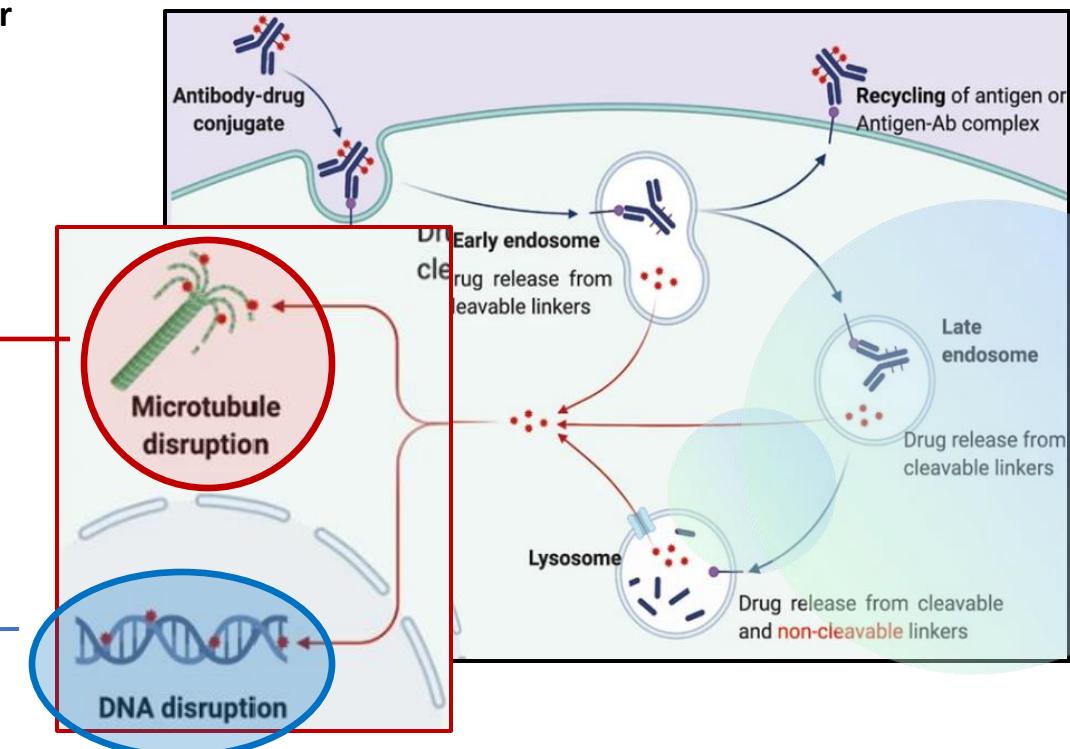
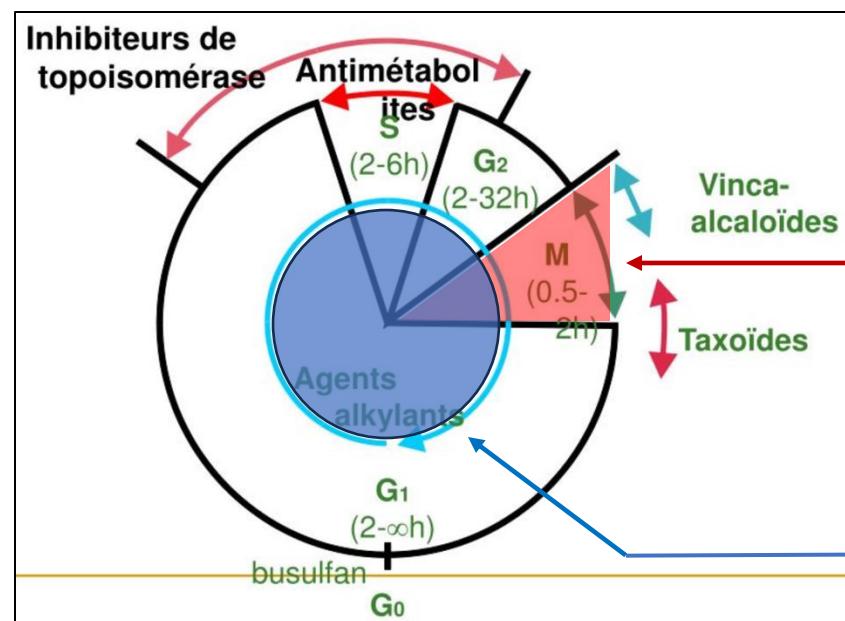
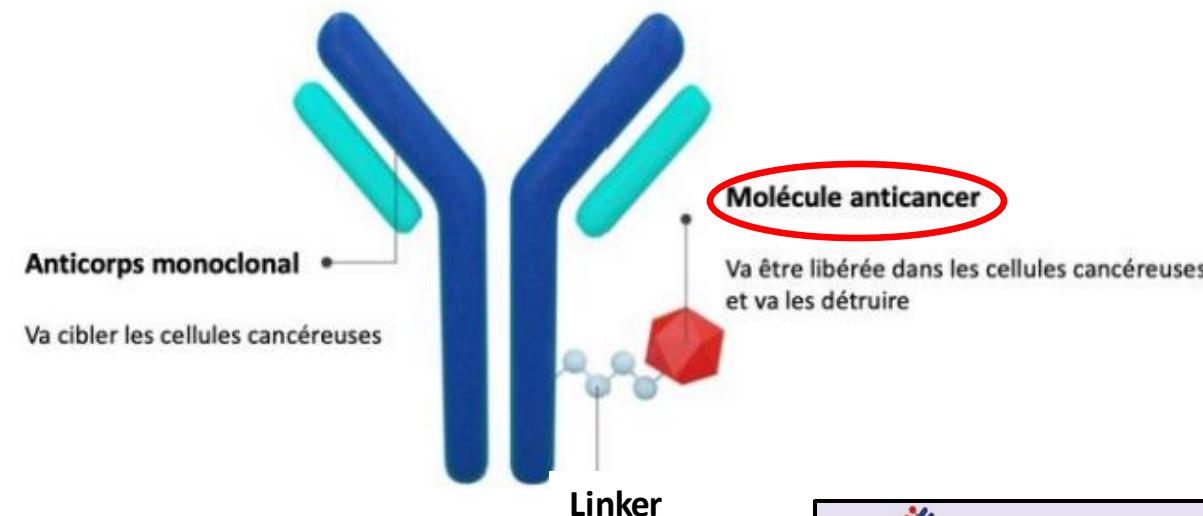
**ADC: cytotoxicité *après internalisation* dans les cellules cancéreuses**

**2 % des ADC peuvent atteindre les sites tumoraux ciblés après administration intraveineuse**

= nécessité d'une **molécule avec une puissance élevée**: concentration inhibitrice

*médiane (CI50) requise de l'ordre du nanomolaire et picomolaire*

# STRUCTURE



## ADC APPROUVES

## TUMEURS SOLIDES

Trastuzumab emtansine	Anti-HER2 + DM1 (dérivé de la maytansine)	Cancer du sein HER2 <sup>+</sup>
Enfortumab vedotin	Anti-nectine-4 + MMAE	Cancer urothelial
Trastuzumab deruxtecan	Anti-HER2 + exatecan	Cancers HER2 <sup>+</sup> du sein et de l'estomac Cancer du sein HER2 <sup>low</sup>
Sacituzumab govitecan	Anti-TROP2 + govitécan	Cancer du sein triple négatif, cancer urothelial Cancer du sein HR <sup>+</sup> , HER2 <sup>-</sup>
Tisotumab vedotin	Anti-TF + MMAE	Cancer du col de l'utérus
Mirvetuximab soravtansine	Anti-FR $\alpha$ + dérivé de la maytansine	Cancer de l'ovaire, des trompes et du péritoine

## HEMOPATHIES MALIGNES

Gemtuzumab ozogamicine	Anti-CD33 + N-acetyl calicheamicine	CD33+ LAM
Brentuximab vedotin	Anti-CD30 + MMAE	Maladie d'Hodgkin adulte et pédiatrie, lymphome anaplasique, mycosis fongoïdes, lymphomes CD30+ associé à une chimiothérapie,
Inotuzumab ozogamicine	Anti-CD22 + N-acetyl calicheamicine	B-ALL
Polatuzumab vedotin	Anti-CD79b + MMAE	Lymphome à grandes cellules
Loncastuximab tesirine	Anti-CD19 + PBD	Lymphome à grandes cellules

## CANCEROLOGIE ORL

## MRG003 Anticorps conjugué anti-EGFR Phase 2

## Récidivants et/ou Métastatiques (R/M)

Figure 1. Ph 2 study design

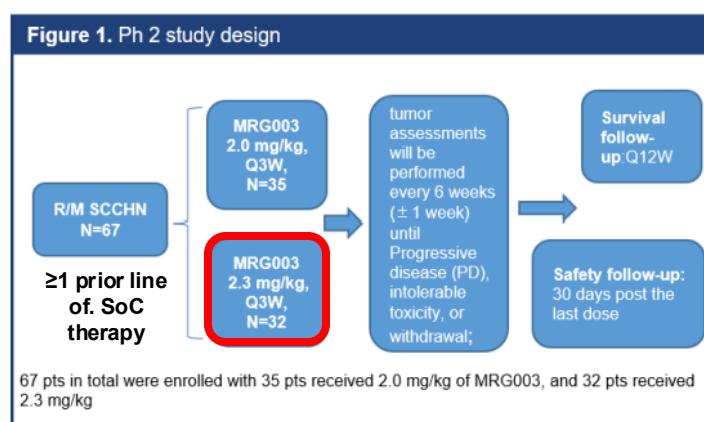


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of mPFS and mOS in Ph2

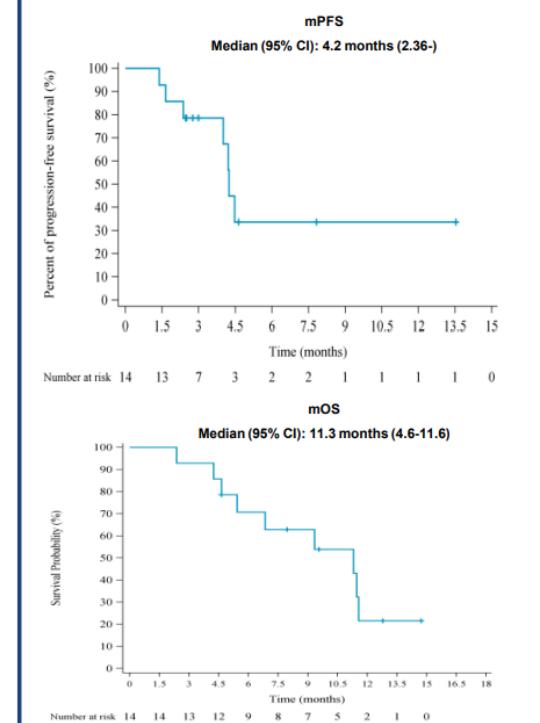


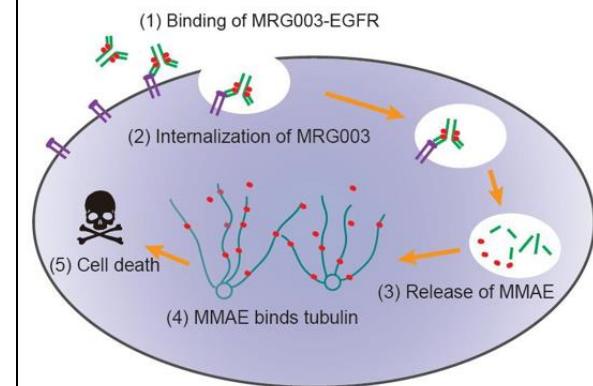
Table 1. Efficacy Summary

BOR	2.3 mg/kg subgroup* (N=14)
CR	1
PR	5
SD	6
PD	2
NE	0
ORR	43%
DCR	86%

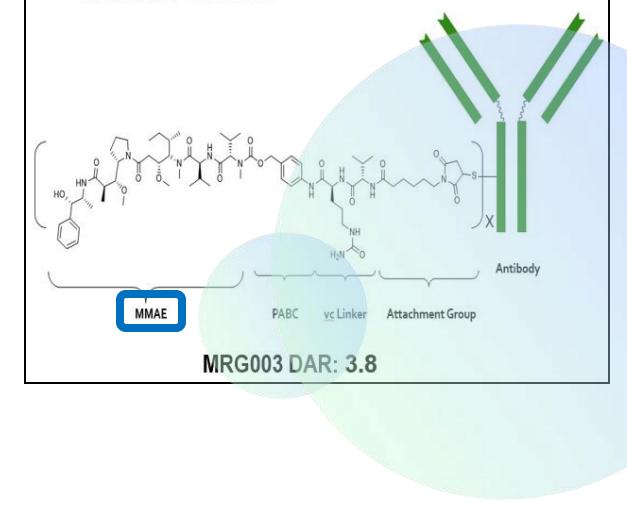
Table 2. Common TRAEs (PT)  $\geq 20\%$ 

	Total (n=67) n (%)
Pruritus	17 (25.4)
Constipation	16 (23.9)
Anemia	14 (20.9)
$\geq G3$ TRAEs $\geq 2\%$	Total (n=67)
White blood cell count decreased	4 (6.0)
Anemia	3 (4.5)
Vomiting	2 (3.0)
Anorexia	2 (3.0)
Hypokalemia	2 (3.0)
Nausea	2 (3.0)

## Mechanism of Action



## Molecular Structure



# 2025 ASCO<sup>®</sup>

## ANNUAL MEETING

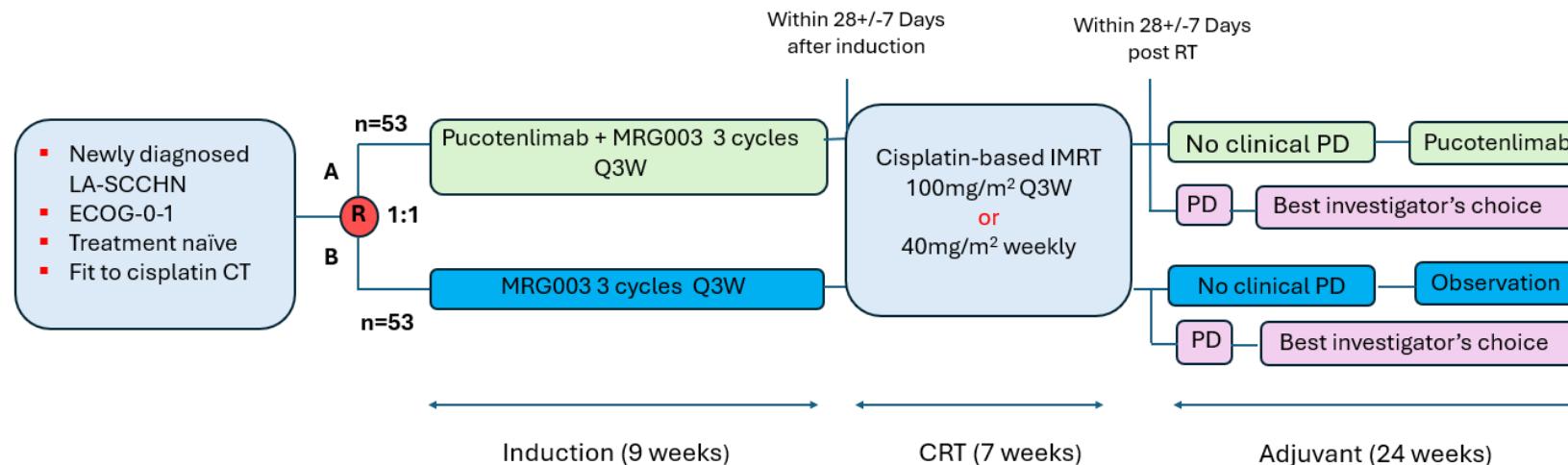
Molécules à l'essai	Essai	Patients	Résultats	Tolérance
BA3021: <b>OZURIFTAMAB VEDOTIN</b>  <b>Anticorps conjugué</b> <b>Cible RTK ROR2</b>	<b>Phase II</b> Monothérapie	2 <sup>ème</sup> ligne après échec anti PD1  31 patients inclus  3 lignes reçues en moyenne	Sur 29 patients analysés:  ORR 36 % (10pts) DCR 86 %	Grade 1-2 Fatigue Asthenie Nausées  Grade 4 (2pts) Hyponatrémie, Neuropathie
<b>BRENTUXIMAB VEDOTINE (ADC CD30)</b> + PEMBROLIZUMAB	<b>Phase II non randomisée</b>  <b>SGN35-033</b> <b>cohorte 6 (HNSCC)</b>  <b>(Mini Oral - Abst 6015)</b>	38 patients CPS $\geq 1$	median PFS: 6.11 mois <b>CPS 1-19 (8 pts)</b> ORR 25 % <b>CPS&gt;20 (30 pts)</b> ORR 40 %	Grade 3-4 (related): 32 % Any grade (related): fatigue (34%), neuropathie (29 %), prurit (11%), pneumopathie interstitielle (5 %)

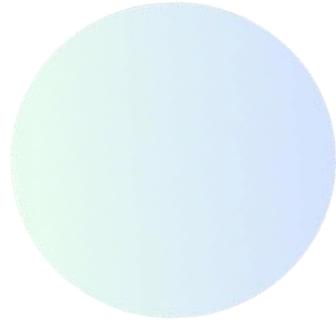
## CANCEROLOGIE ORL

## FUTUR

**IDEAL**  
GORTEC 2024-03

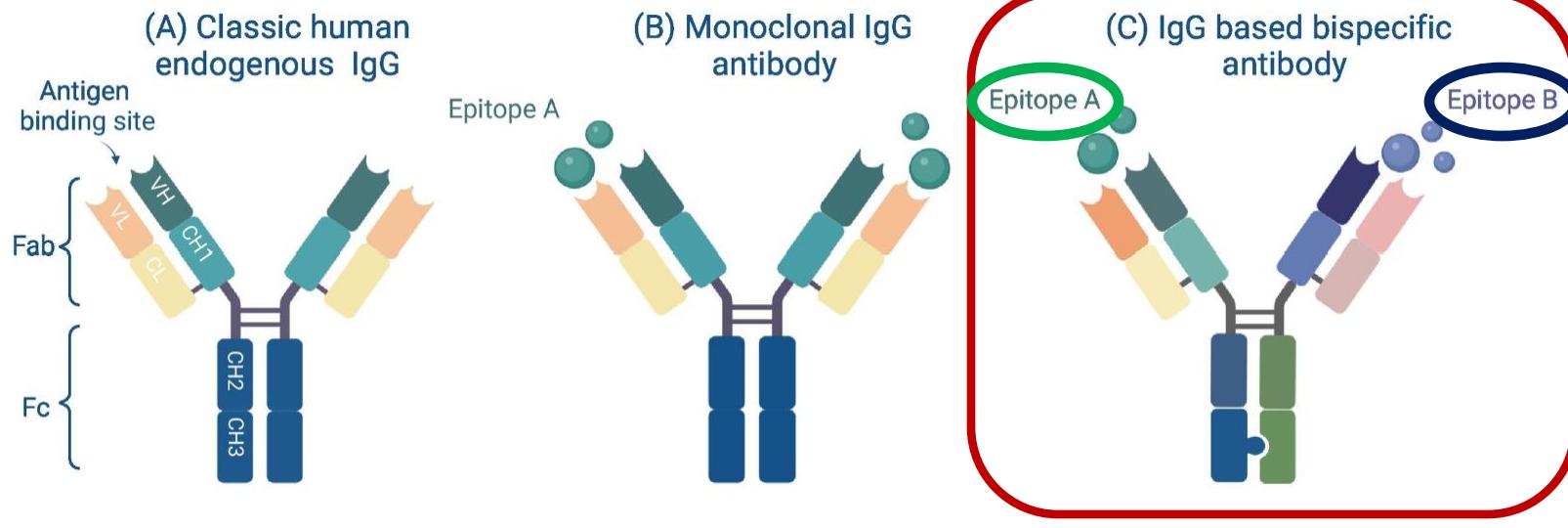
*Randomized **Phase 2** trial of induction treatment of **anti-PD-1 Pucotenlimab** and **EGFR-ADC MRG003** versus EGFR-ADC alone followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA-SCCHN)*





## ANTICORPS BISPECIFIQUES

## STRUCTURE et MECANISMES D'ACTION



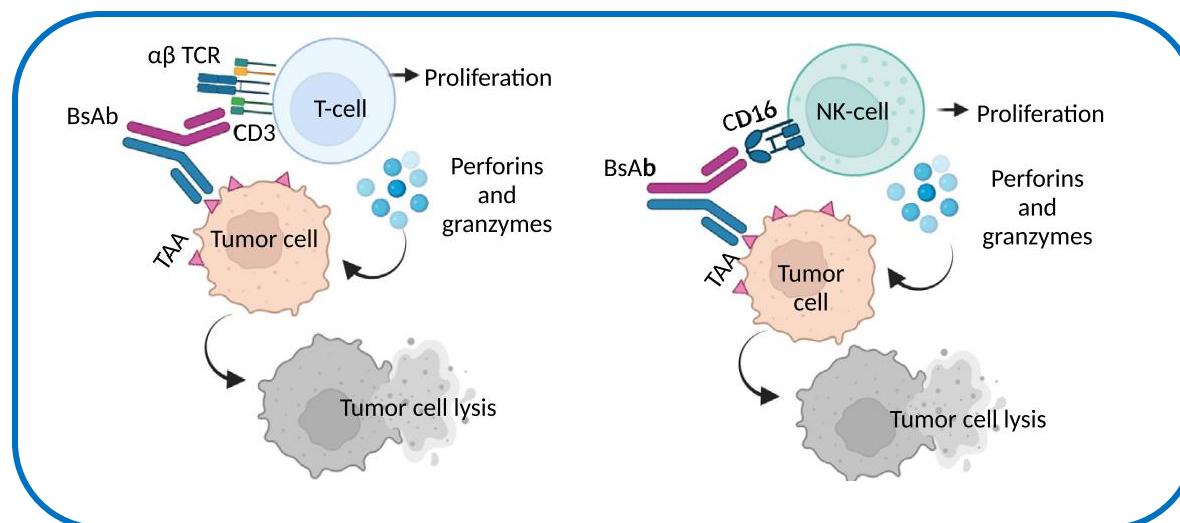
**Ciblage de deux épitopes différents,**  
sur deux antigènes distincts ++

### EPITOPES

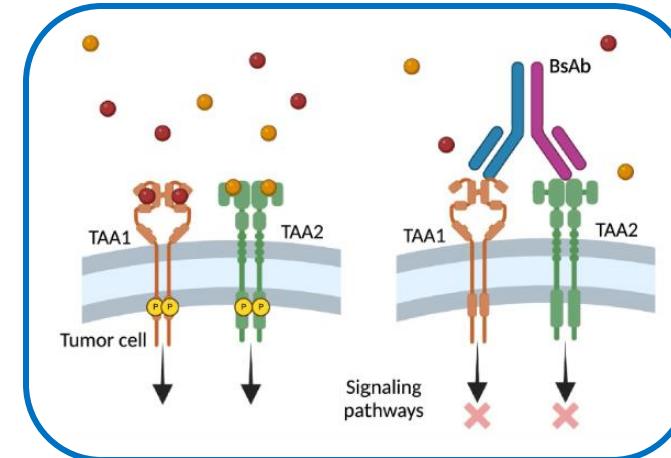
- Ag spécifique **des cellules tumorales**
- Ag spécifique **des cellules immunitaires**
- Cytokines**
- Récepteurs/voies de signalisation**

## STRUCTURE et MECANISMES D'ACTION

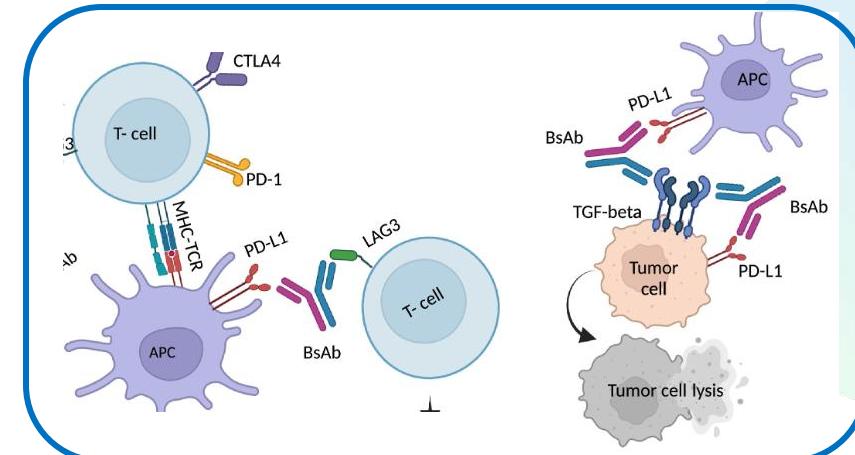
### Mobilisation des cellules immunitaires vers le microenvironnement tumoral



### Blocage des voies de signalisation



### Modulation des points de contrôle immunitaires

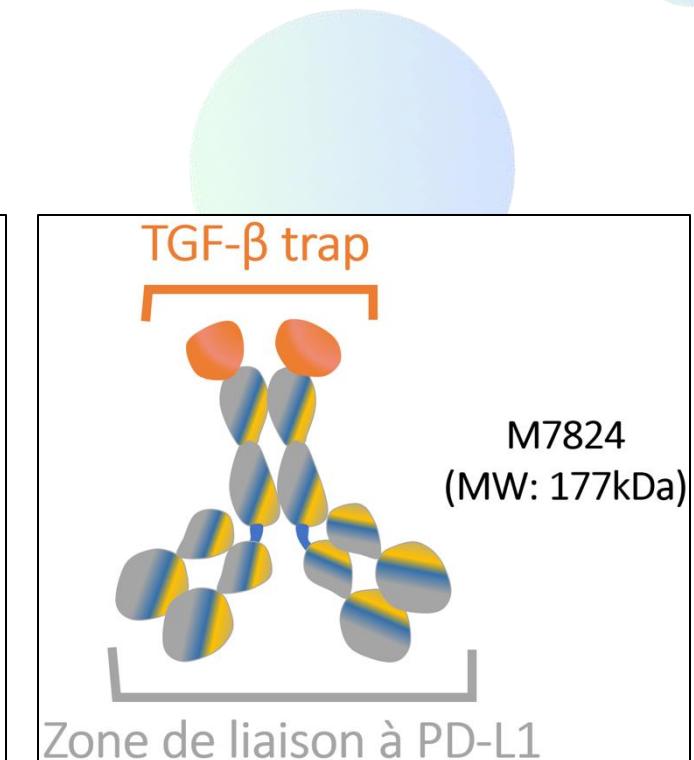
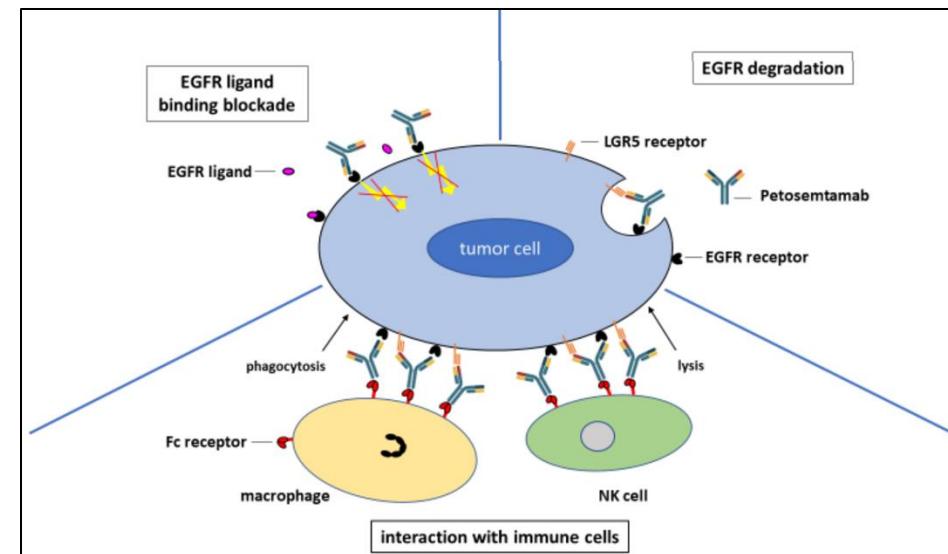
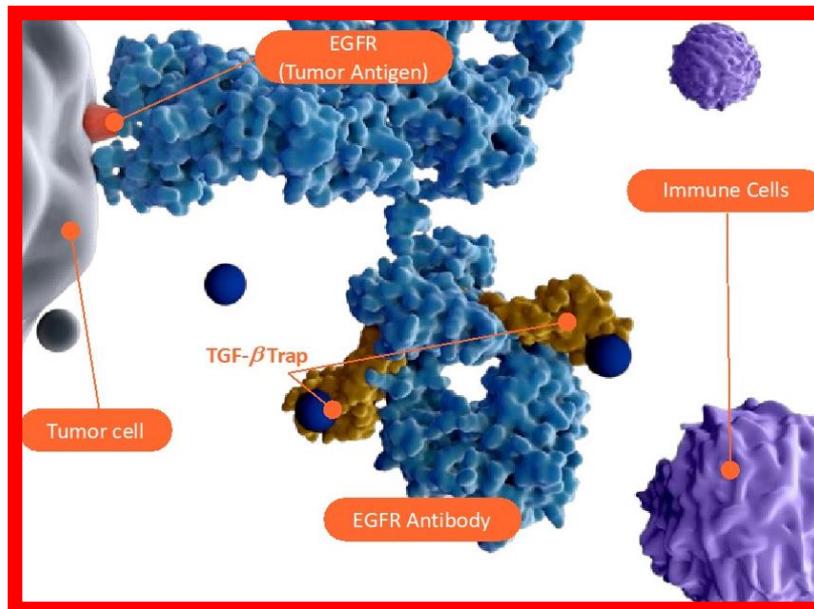


# ANTICORPS BISPECIFIQUES APPROUVÉS (juin 2024)

## TUMEURS SOLIDES

BsAb	Company	Target	Format	First approval	Indication	Pivotal clinical trial
Blinatumomab (MT103), Blincyto®	Amgen	CD3 x CD19	BiTE®	2014 FDA	Adults ALL Ph± Pediatric ALL Ph± MRD positive ALL; Consolidation of Ph- ALL	Phase 3 (TOWER, NCT02013167) Randomized
Tebentafusp (IMCgp100), Kimmtrak®	Medison/ Immuncore	CD3 x gp100-HLAA02:01	ImmTAC®	2022 FDA	Uveal melanoma	Phase 3 (NCT03070392) Randomized
Talquetamab (JNJ-64407564), Talvey®	Johnson & Johnson	CD3 x GPRC5D	IgG4 DuoBody®	2023 FDA	R/R MM after four previous lines	Phase 1/2 (MonumenTAL-1, NCT03399799/NCT04634552) Open-label, single-arm
Glofitamab (RO7082859), Columvi®	Roche (Genetech)	CD3 x CD20	IgG1-like '2+1'	2023 FDA	R/R DLBCL after two or more previous lines	Phase 2 (NP30179 Study, NCT03075696) Open-label single-arm
Mosunetuzumab (BTCT-4465A), Lunsumio®	Roche (Genetech)	CD3 x CD20	IgG1-like '1+1'	2022 FDA	R/R follicular lymphoma after two or more previous lines	Phase 2 (GO29781, NCT02500407) Open-label single-arm
Teclastimab (JNJ-64007957), Tecvayli®	Janssen	CD3 x BCMA	IgG4 DuoBody®	2022 FDA	R/R MM after four previous lines	Phase 1/2 (MajesTEC-1, NCT04557098) Open-label single-arm
Epcoritamab (GEN3013), Epkirin®	Abbvie	CD3 x CD20	IgG1 DuoBody®	2023 FDA	R/R DLBCL, high-grade B cell lymphoma and follicular lymphoma after two or more previous lines	Phase 1/2 (EPCORE NHL-1, NCT03625037) Open-label single-arm
Elranatamab (PF-06863135), Elrexio®	Pfizer	CD3 x BCMA	IgG2a-like '1+1'	2023 FDA	R/R MM after four previous lines	Phase 2 (MagnetisMM-3, MCT04649659) Open-label single-arm
Amivantamab (JNJ-61186372), Rybrevant®	Janssen Biotech	EGFR x cMET	IgG1 DuoBody®	2021 FDA	EGFR ex20ins NSCLC	Phase 1 (CHRYSTALIS, NCT02609776) Open-label single-arm
Cadonilimab (AK104)	Akeso	PD-L1 x CTLA4	IgG-scFv2 '2+2'	2022 China	Cervical cancer after platinum-based chemotherapy	Phase 2 (NCT04380805) Open-label single-arm
Tarlatamab (AMG757)	Amgen	CD3 x DLL3	BiTE®	2024 FDA	ES-SCLC after platinum-based chemotherapy	Phase 2 (DeLLphi-301, NCT05060016) Open-label, two-arms

## ANTICORPS BISPECIFIQUES CETEC



## ANTICORPS BISPECIFIQUES CETEC

## BCA101 inhibiteur bifonctionnel EGFR/TGF $\beta$ + Pembrolizumab

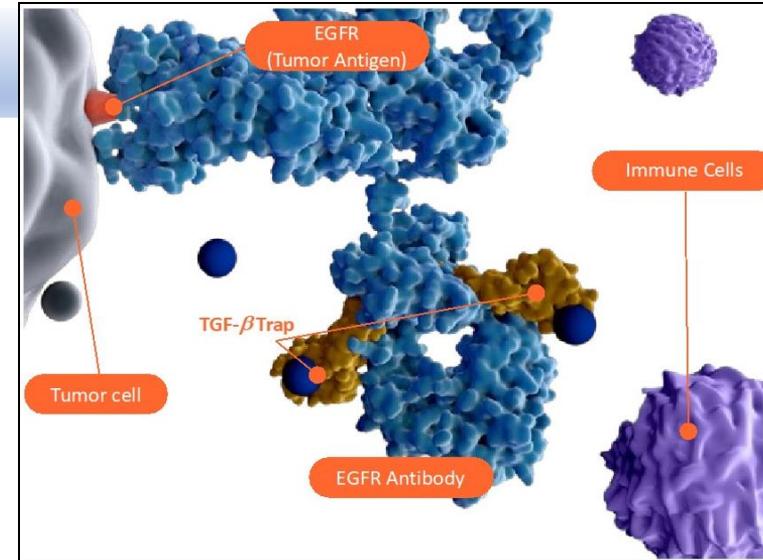
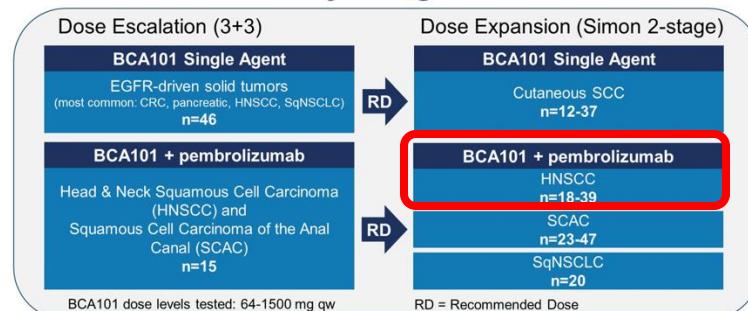
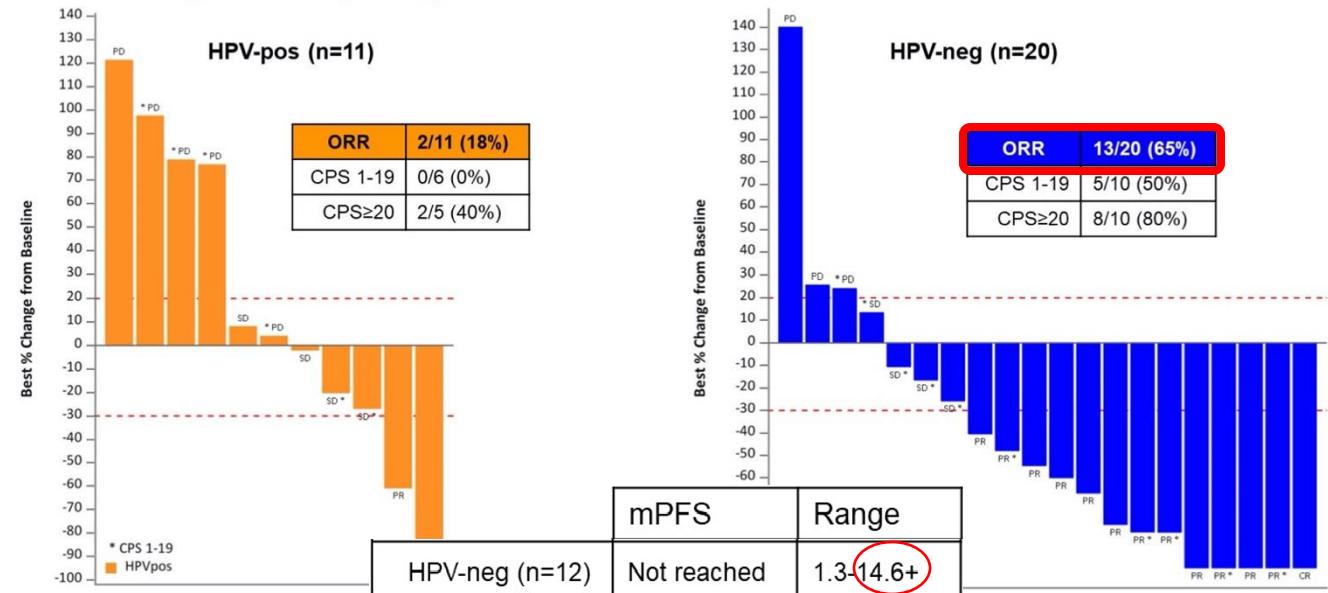
Phase 1/1b

**Population**

- R/M HNSCC
- Oral cavity, oropharynx, hypopharynx & larynx
- HPV (p16) testing required for oropharyngeal cancer
- CPS $\geq$ 1
- No prior systemic therapy in R/M setting

**Simon 2-stage (H0 vs. HA, 19% vs. 38%)**

- Stage 1: 18 evaluable pts,  $\geq$ 4 responses required to proceed to stage 2
- Stage 2: Additional 21 patients (total n=39), 11 responses required to warrant further assessment in larger cohort

**Preliminary Efficacy – by HPV status**

# ANTICORPS BISPECIFIQUES CETEC

## BCA101 inhibiteur bifonctionnel EGFR/TGF $\beta$ + Pembrolizumab

## Phase 1 study - expansion cohort in 1L



## Sélection

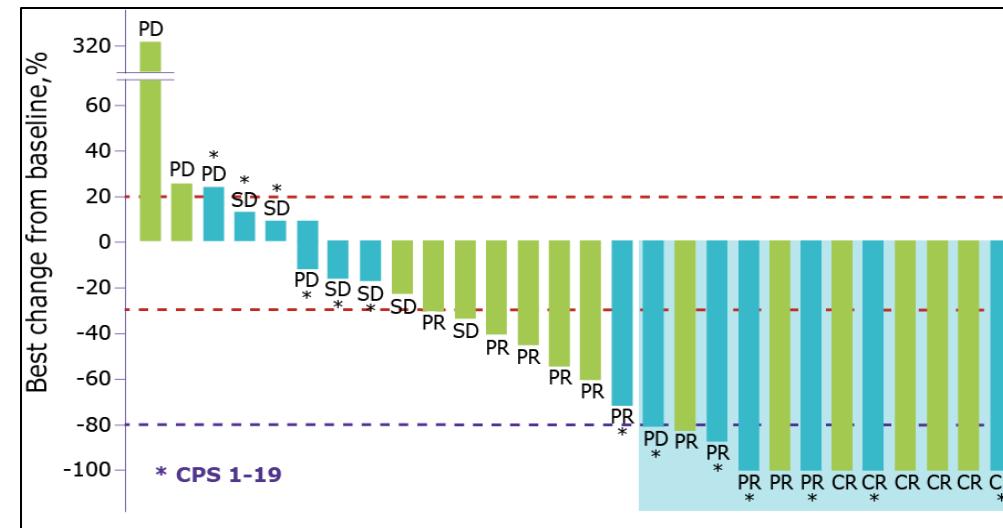
- 1L RM CETEC, HPV-neg
  - CPS>1

## Traitements

- Ficerafusp Alfa 1500 mg IV J1, J8, J15
  - Pembrolizumab 200 mg, J1,J21

## Patients

- **N=30**, 63% d'hommes, 47% de cavités buccales
  - CPS  $\geq 20$ : 50%



- **Taux de Réponse Objective : 54 %**
  - **Réponses complètes : 21%**
  - Contrôle de la maladie : 89%
  - Durée médiane à réponse: 1,4 mois
  - SSP médiane: 9,9 m
  - **Durée de réponse médiane = 21,7 m**
  - **SG médiane = 21.3 m**

ANTICORPS BISPECIFIQUES **CETEC****BCA101X301**

**A Multicenter, Randomized, Double-blind, Phase 2/3 Study of Ficerafusp Alfa (BCA101) or Placebo in Combination with Pembrolizumab for First Line Treatment of PD-L1-positive, Previously Untreated Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma**

## ANTICORPS BISPECIFIQUES **CETEC**



### GORTEC 2025-01 : N'FORCE

**Essai de phase II évaluant l'association ficerafusp alfa (BCA 101) et nivolumab chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou réfractaire au platine ayant progressé dans les 6 mois après avoir reçu un traitement multimodal pour une maladie localement avancée.**

## VACCINS THERAPEUTIQUES

Personalized cancer vaccine TG4050 in resected LA HNSCC –  
Randomized phase 1 trial

*C Letourneau et al. ASCO 2025 Abst 6016*

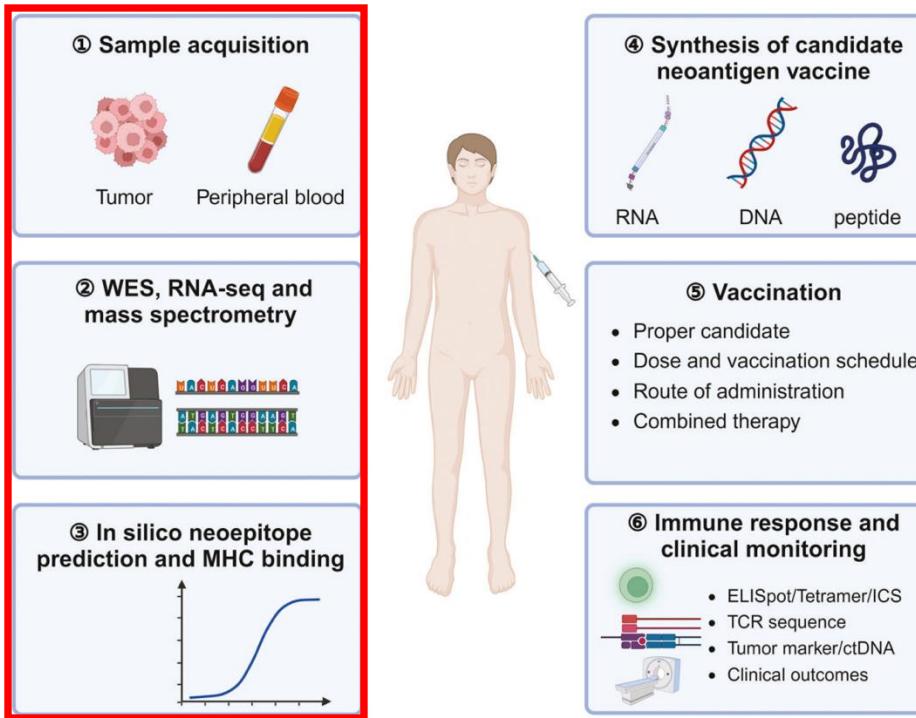
## Limite du développement des vaccins thérapeutiques en cancérologie ORL (HPV-)

- Absence **d'antigène tumoral spécifique « universel »**
- Antigènes identifiés = **antigènes associés aux cellules tumorales (CETEC)** - perçus comme du « soi »  
= **faible immunogénicité**

### Séquençage à haut débit

= identification de néoantigènes avec une forte spécificité tumorale

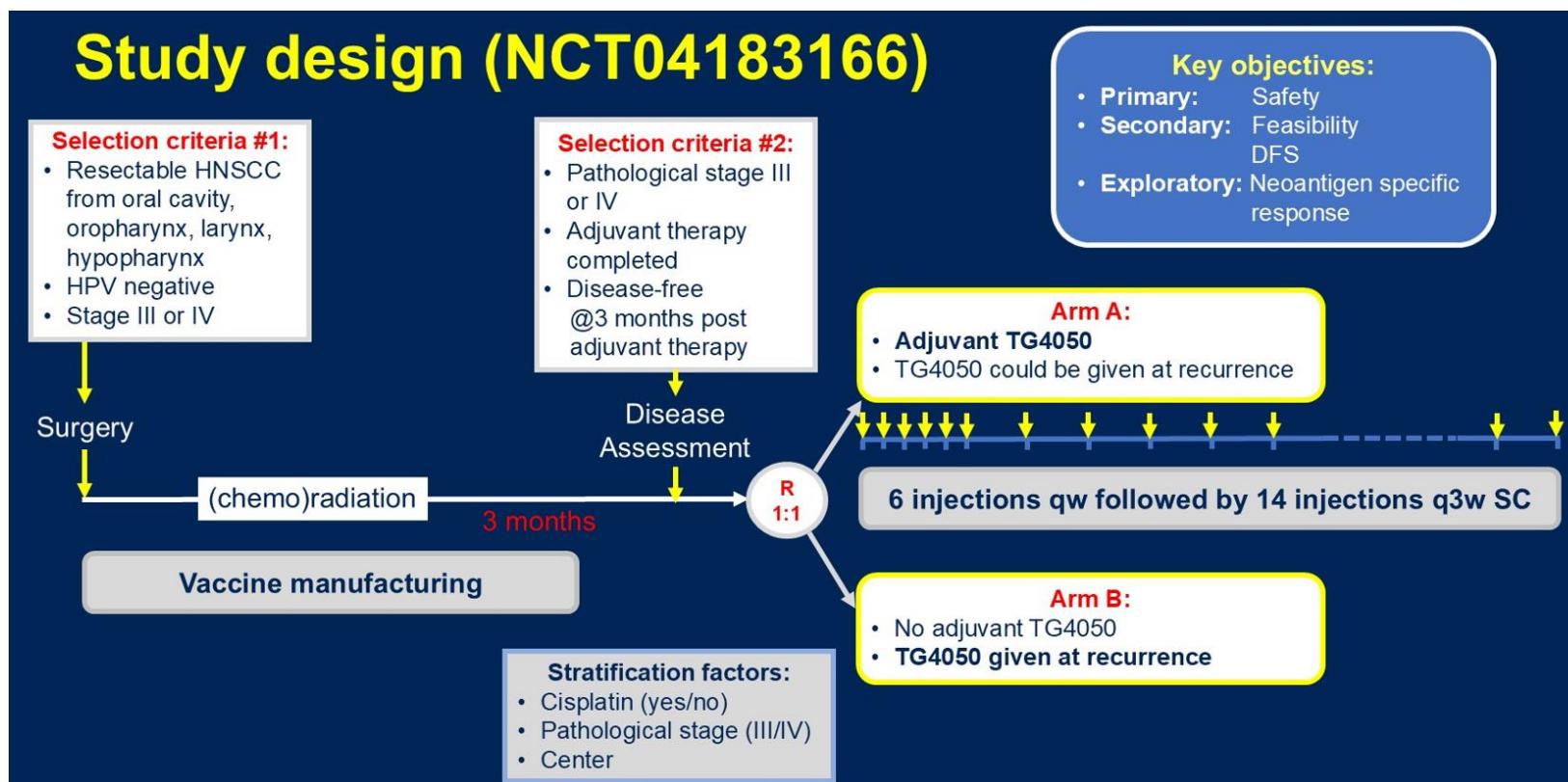
## VACCINS THERAPEUTIQUES PERSONNALISÉS



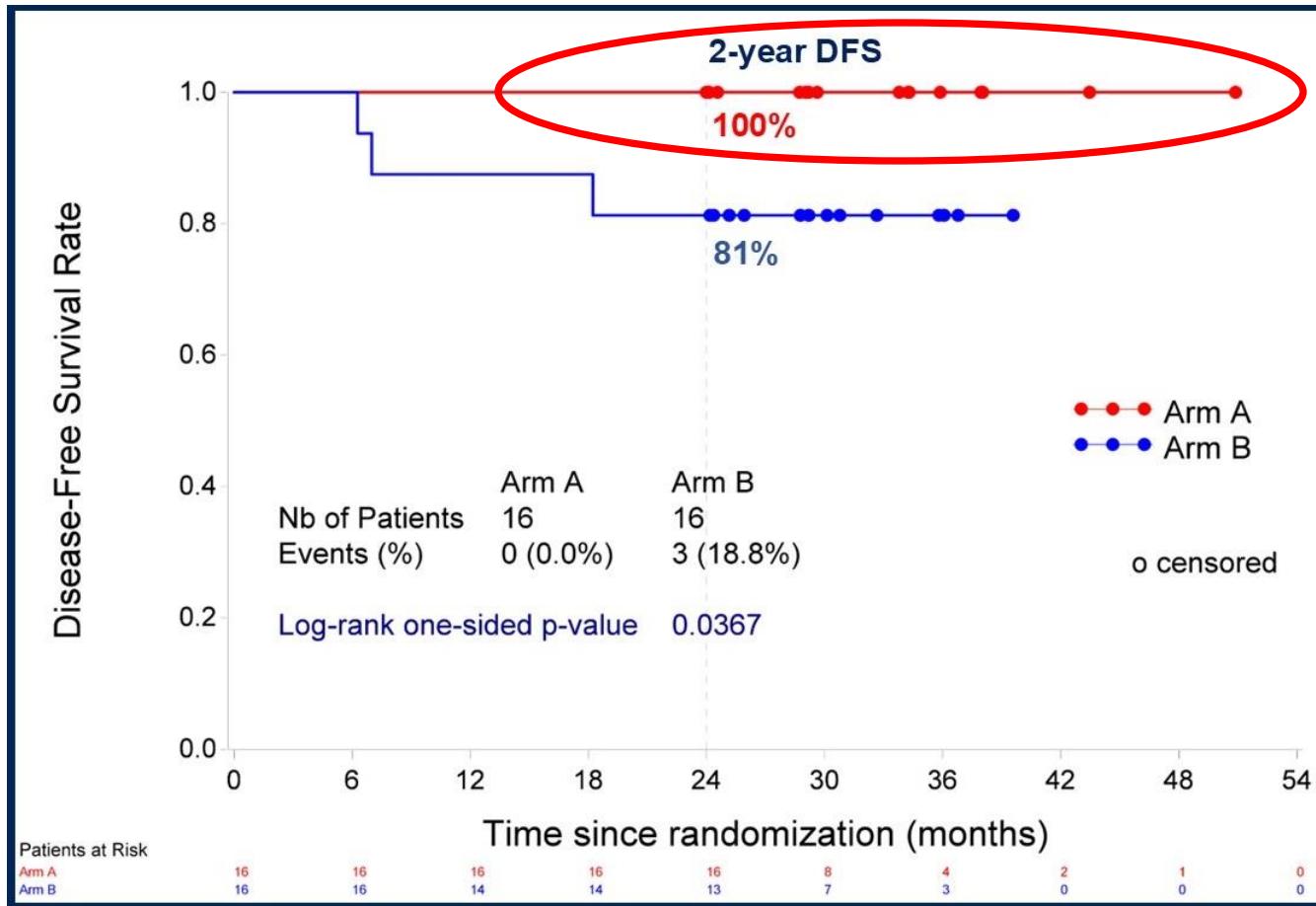
- ① **Prélèvements** : tissu tumoral + sang périphérique (=ADN constitutionnel)
- ② **Analyses moléculaires** : séquençage – identification des mutations
- ③ **Prédiction in silico** : sélection bioinformatique des néoantigènes selon leur capacité de présentation par le CMH et d'activation des lymphocytes T.
- ④ **Synthèse vaccinale** : production d'un vaccin personnalisé (ARN, ADN ou peptides) ciblant les néoantigènes retenus.
- ⑤ **Administration** : vaccination du patient selon un schéma défini, seule ou en combinaison avec d'autres traitements.
- ⑥ **Suivi** : évaluation de la réponse immunitaire spécifique et du bénéfice clinique par analyses immunologiques, moléculaires et radiologiques.

## TG4050: vaccin anti-tumoral personnalisé

- *synthétisé à partir d'un virus modifié*
- *codant jusqu'à 30 néoantigènes tumoraux identifiés par un algorithme*
- *spécifique de chaque patient*
- *induit une réponse cellulaire T spécifique*



## TG4050: vaccin anti-tumoral personnalisé



Phase II ongoing

Discussions pour phase III randomisée en cours

**Etape de fabrication longue/critique :**  
**33/80 (41%) finalement éligibles**

**Suivi médian : 28,5 mois**

**Survie sans maladie :**

- **Bras A (vaccinés) : 0 rechute sur 17.**
- **Bras B (non vaccinés) : 3 rechutes sur 16 ( $\approx 19\%$ )**

**Profil de tolérance:**

- Réaction au site d'injection ++
- Rash, syndrome grippal

**Immunogénicité :**

- Mise en évidence de **LT CD8+ spécifiques des néo-antigènes** ciblés par le vaccin.
- Persistance de ces clones cellulaires **>1an**

# Merci à tous et à toutes !