

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 BURGUY

Liens d'intérêt

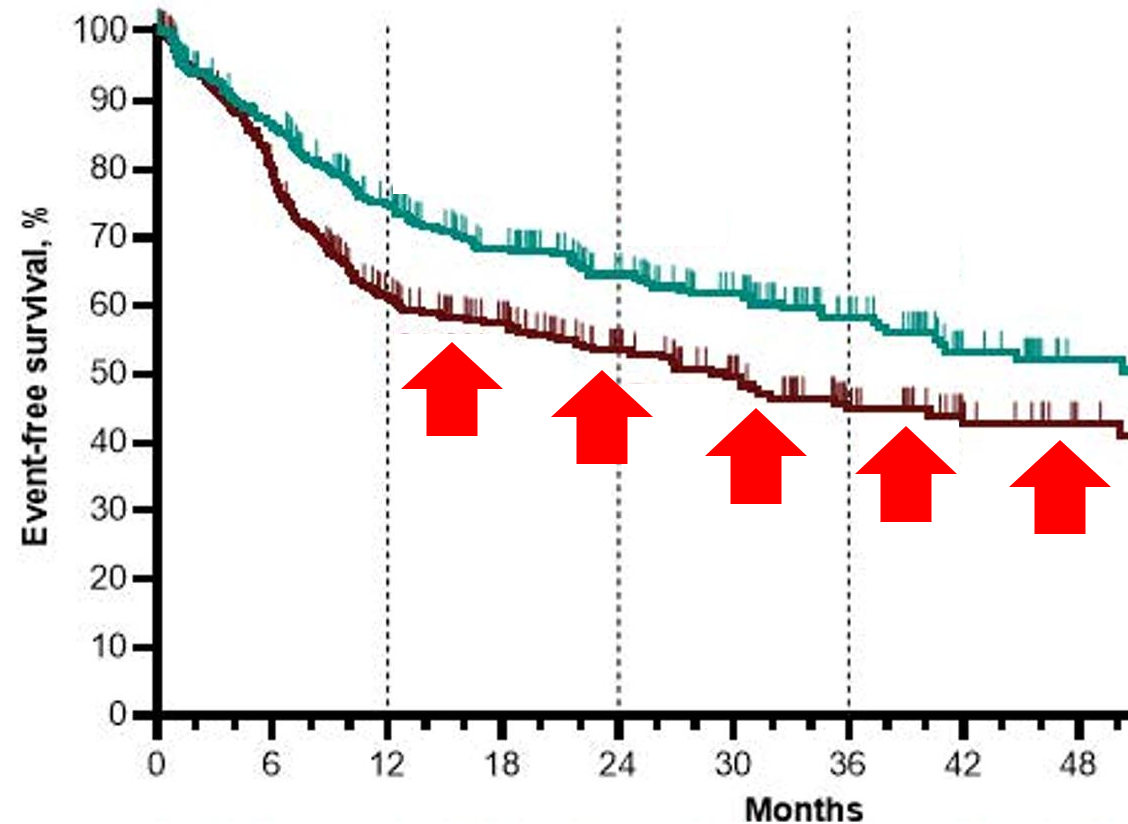
- MSD
- Merck

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 ?

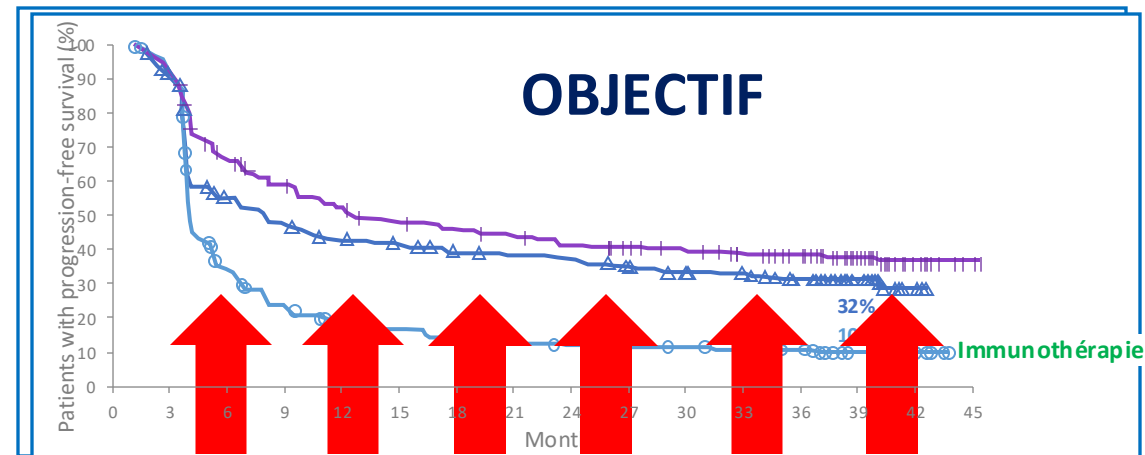
TTT néoadjuvant ?

Radiothérapie +/- chimiothérapie + ?

RECIDIVANT / METASTATIQUE

MOLECULES/STRATEGIES FUTURES

DEFIS



Immunothérapie + ?



NOUVELLES MOLECULES



NOUVELLES INDICATIONS

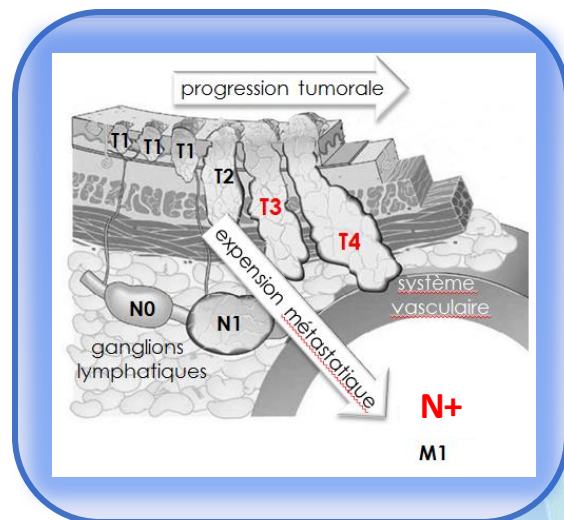
Nouvelles stratégies thérapeutiques
Nouvelles associations



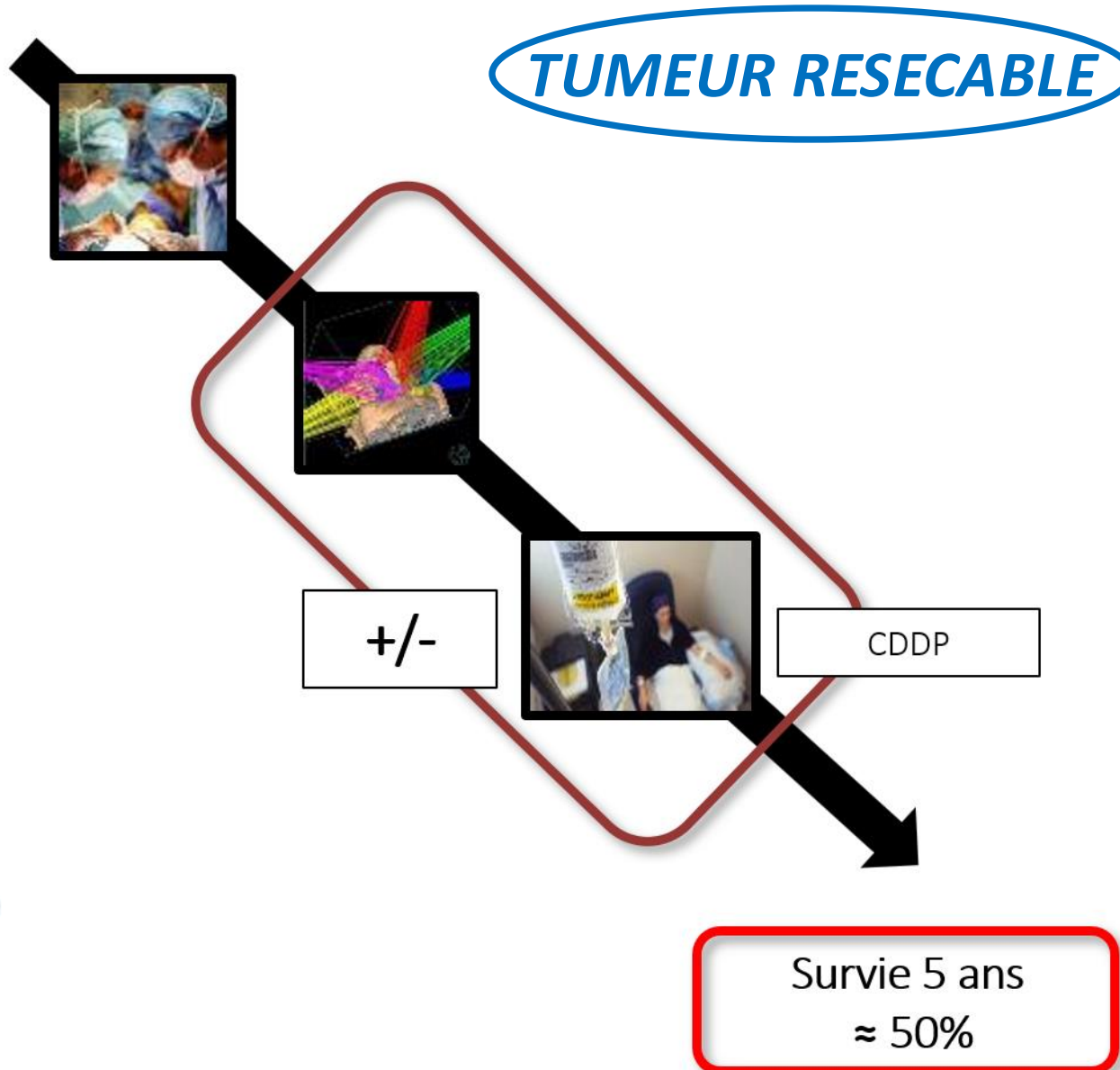
INNOVATION THERAPEUTIQUE

NOUVELLES INDICATIONS

Nouvelles stratégies thérapeutiques
Nouvelles associations



TUMEUR RESECABLE



NOUVELLES INDICATIONS

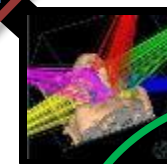
Nouvelles stratégies thérapeutiques
Nouvelles associations



TUMEUR RESECABLE



IMMUNOTHERAPIE



IMMUNOTHERAPIE

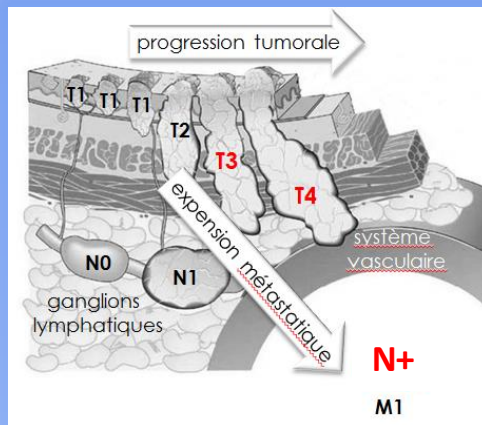


CDDP

+/-



IMMUNOTHERAPIE



2025

AACR

American Association
for Cancer Research™

2025 ASCO
ANNUAL MEETING

KEYNOTE-689

NIVOPOSTOP

NOUVELLES INDICATIONS

Nouvelles stratégies thérapeutiques
Nouvelles associations



KEYNOTE-689

PEMBROLIZUMAB
2 cycles

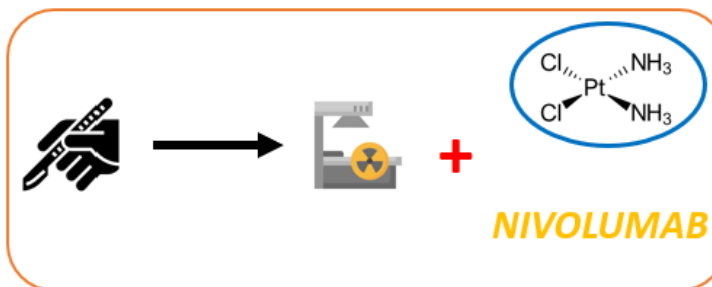


Haut/bas risque de récurrence

12 cycles
9 mois

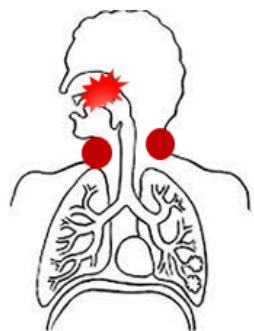
BROLIZUMAB
15 cycles
(12 mois)

NIVOPOSTOP



Haut risque de récurrence

NIVOLUMAB
6 cycles mensuels
(6 mois)



Localement avancé
Stade III-IVb



NOUVELLES MOLECULES

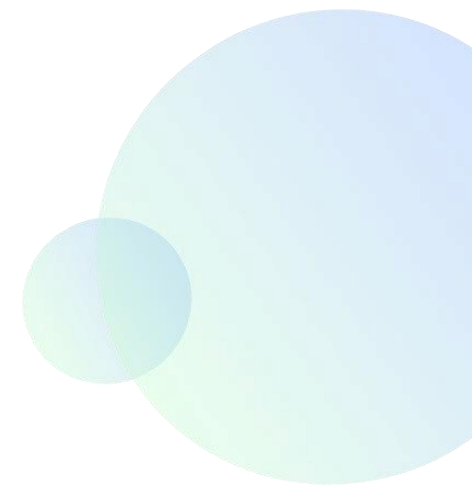


NOUVELLES INDICATIONS

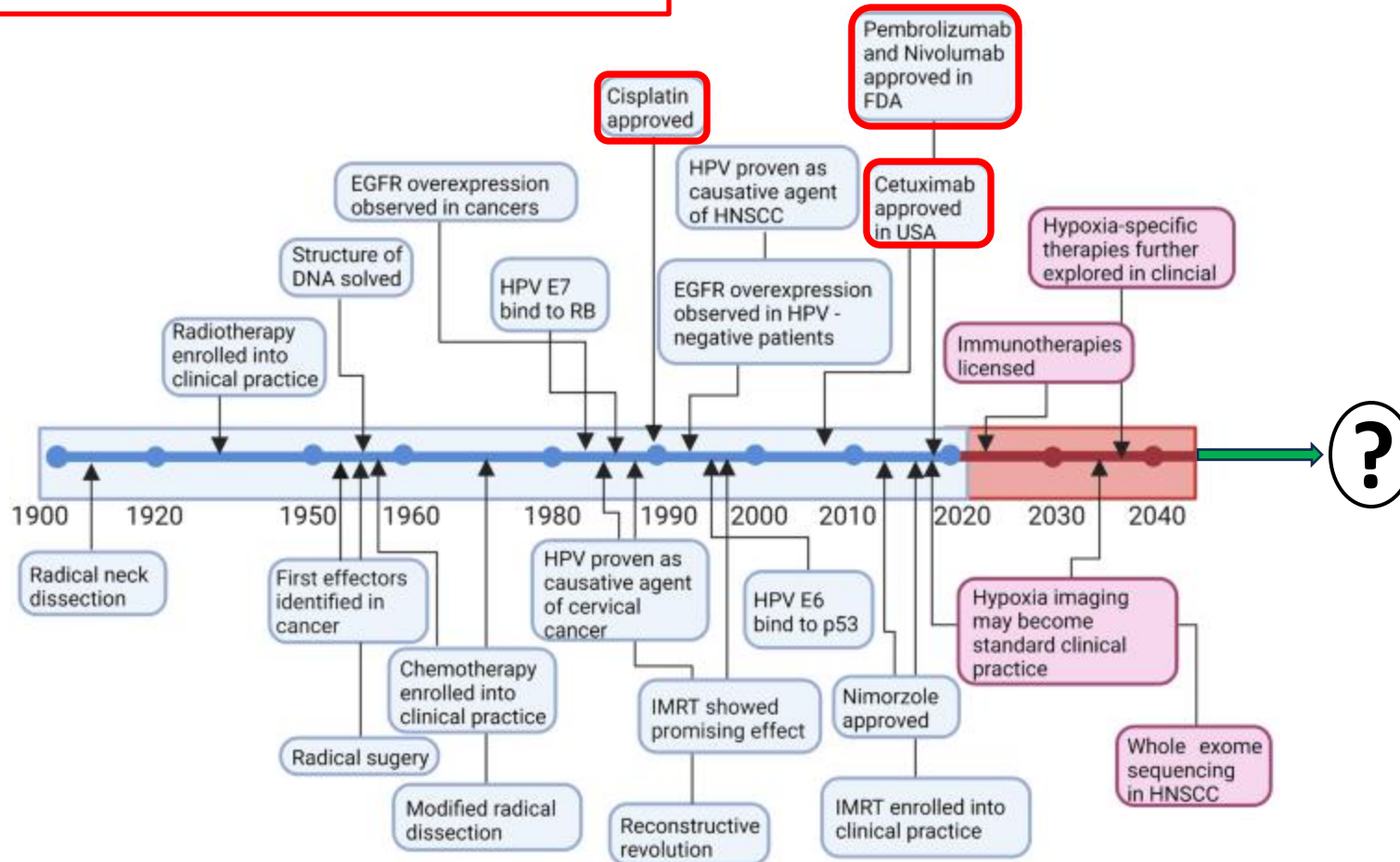
*Nouvelles stratégies thérapeutiques ?
Nouvelles associations ?*



INNOVATION THERAPEUTIQUE



NOUVELLES MOLECULES



Anticorps bispécifiques
Vaccins thérapeutiques
Anticorps-conjugués (ADC)

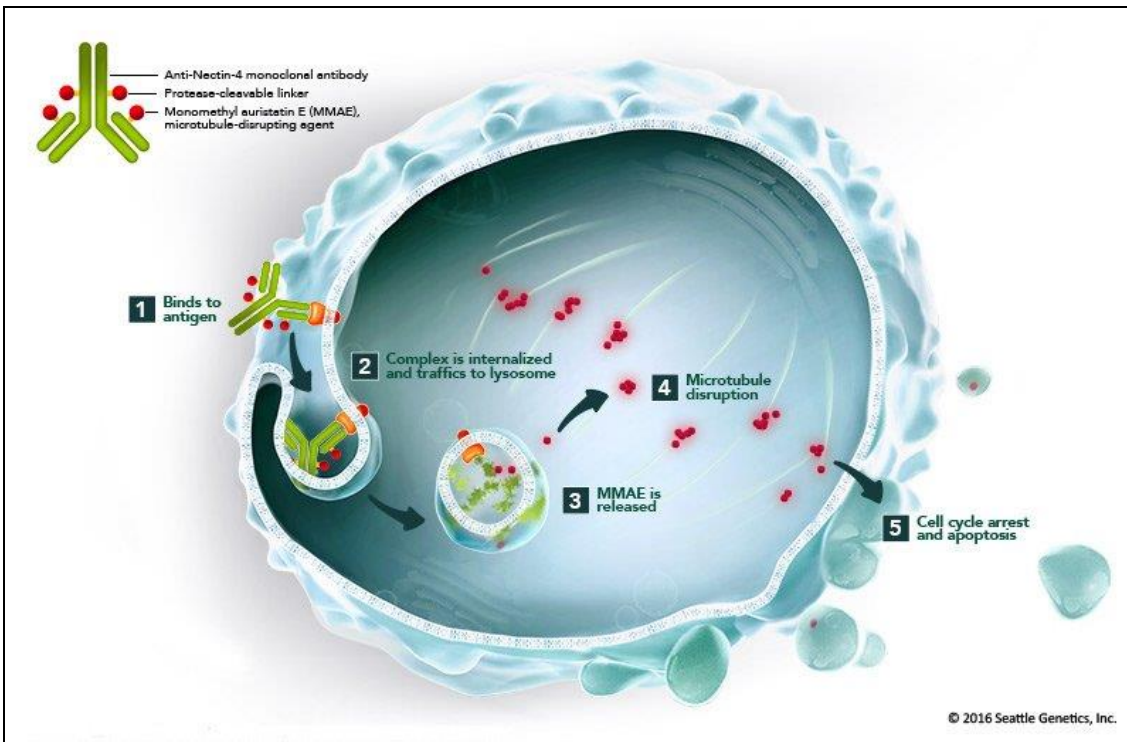
Timeline of treatment regimens and targeted therapy development in head and neck cancer

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

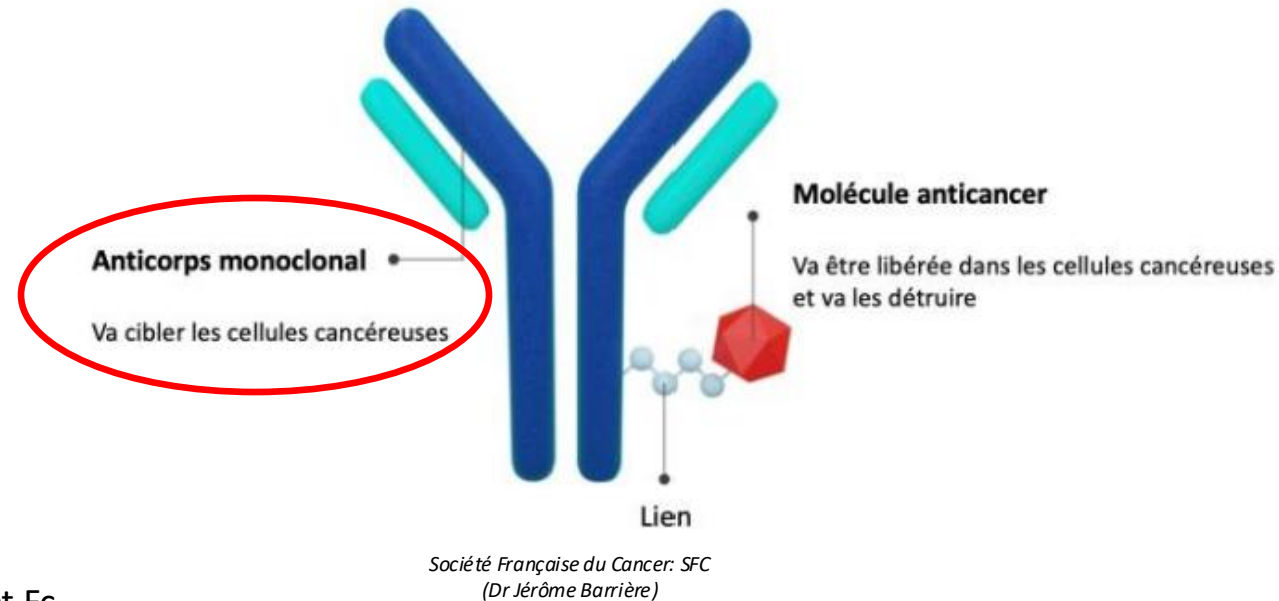
- **Une réduction des effets secondaires** par rapport aux traitements traditionnels
- **Une efficacité renforcée** : utilisation de molécules trop toxiques pour être administrées seules

STRUCTURE

Immunoglobuline IgG1 ++

Conditionne :

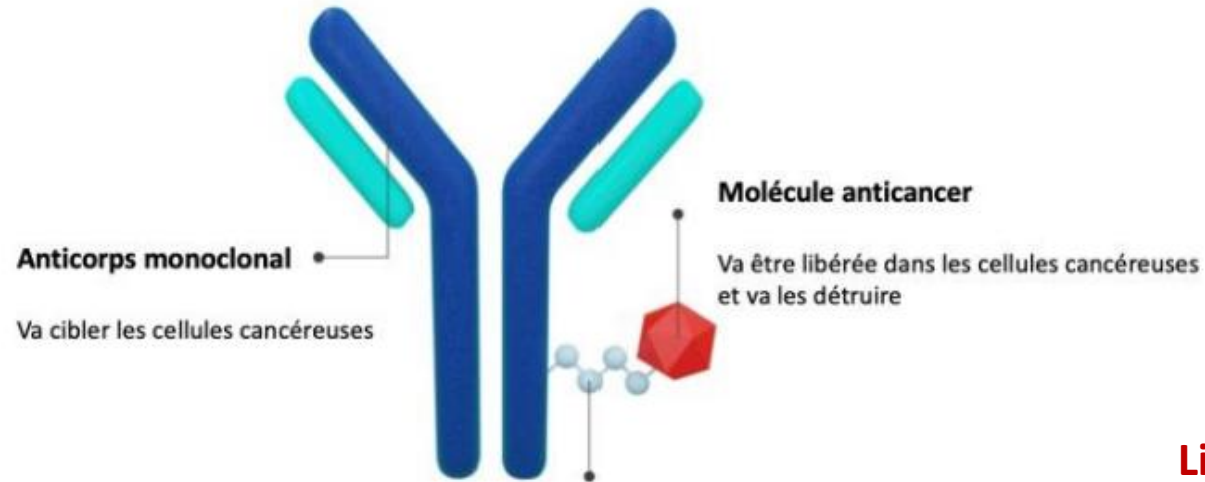
- la durée de circulation plasmatique
- son immunogénicité
- **ses fonctions immunitaires** via le fragment Fc
 1. cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)
 2. la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ACDP)
 3. la cytotoxicité dépendante du complément (CDC)
- **la 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

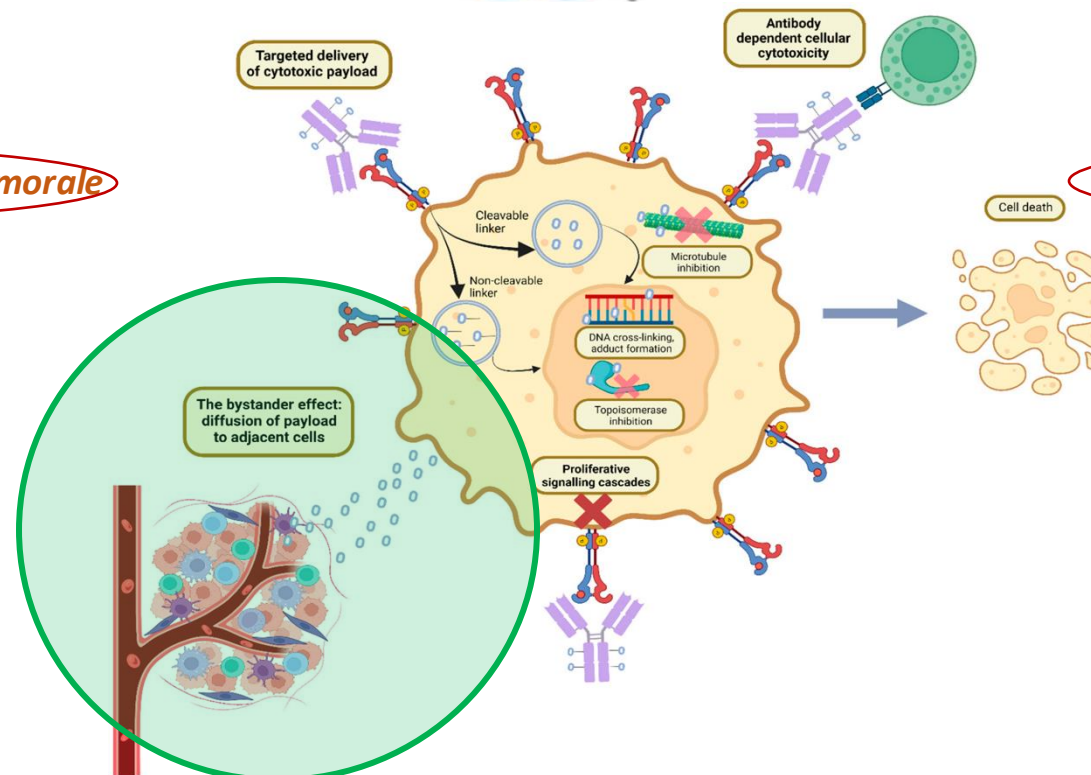
- Stabilité plasmatique ++
- Meilleur profil de sécurité
- Effet bystander limité

Linkers clivables

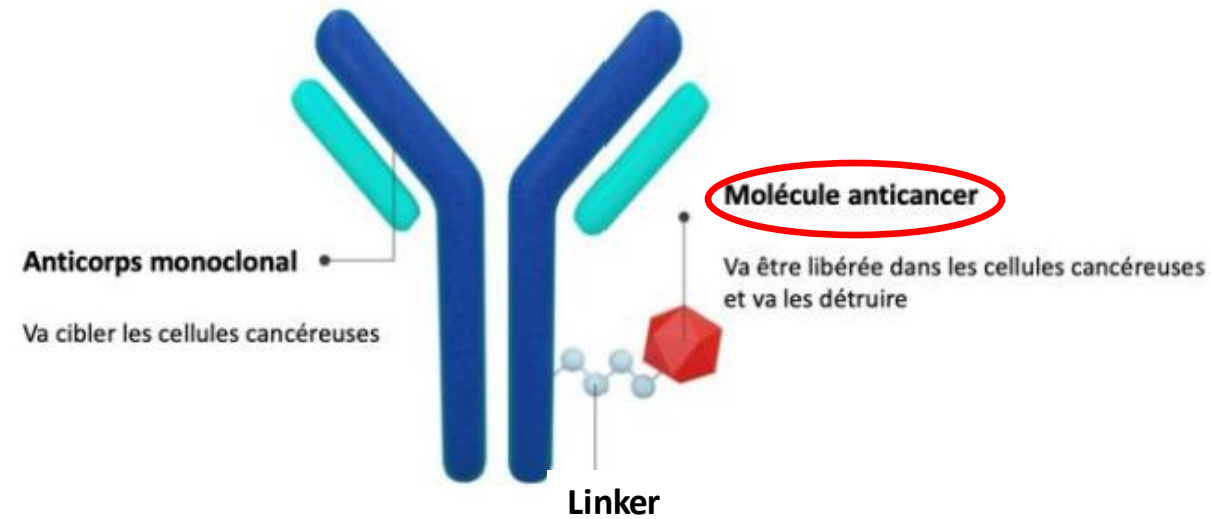
= détachés par clivage chimique ou enzymatique au sein de la cellule cancéreuse

Agent cytotoxique: traverse membrane

- Effet bystander



STRUCTURE

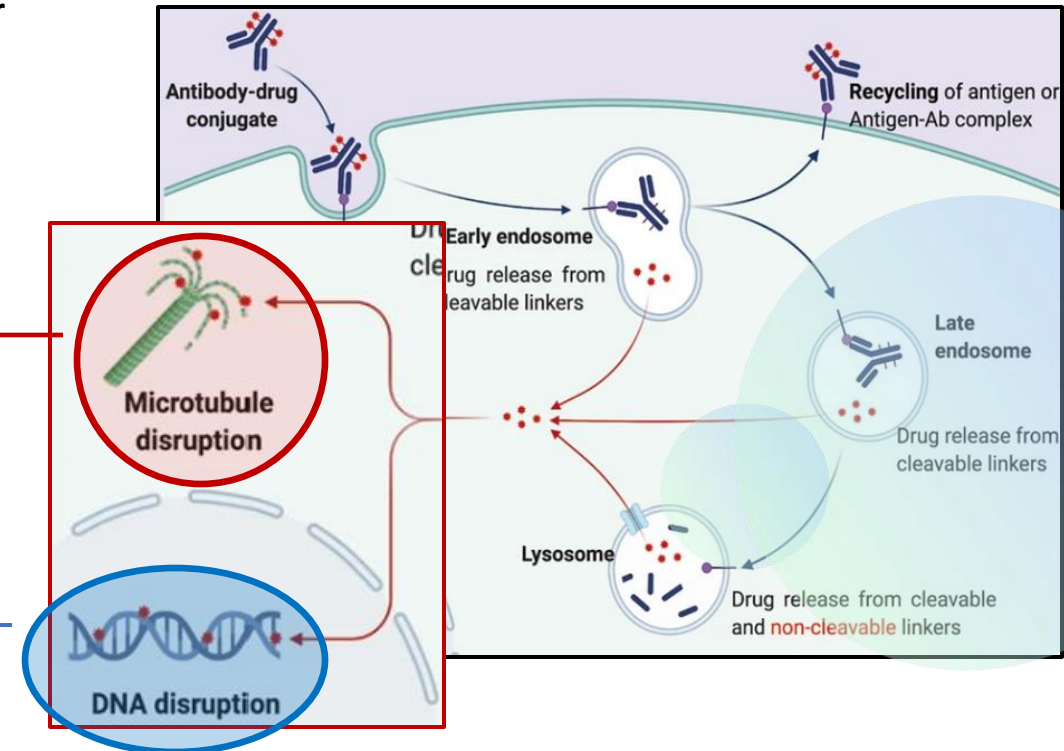
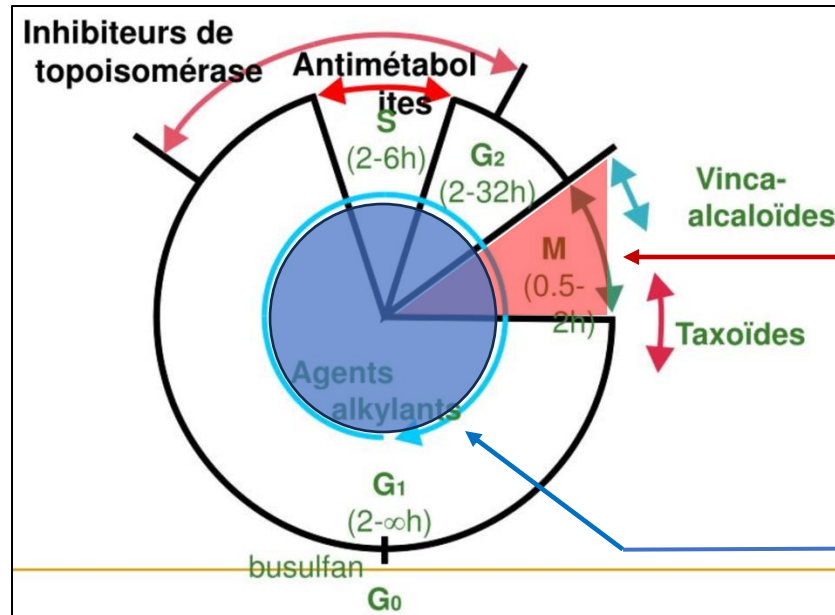
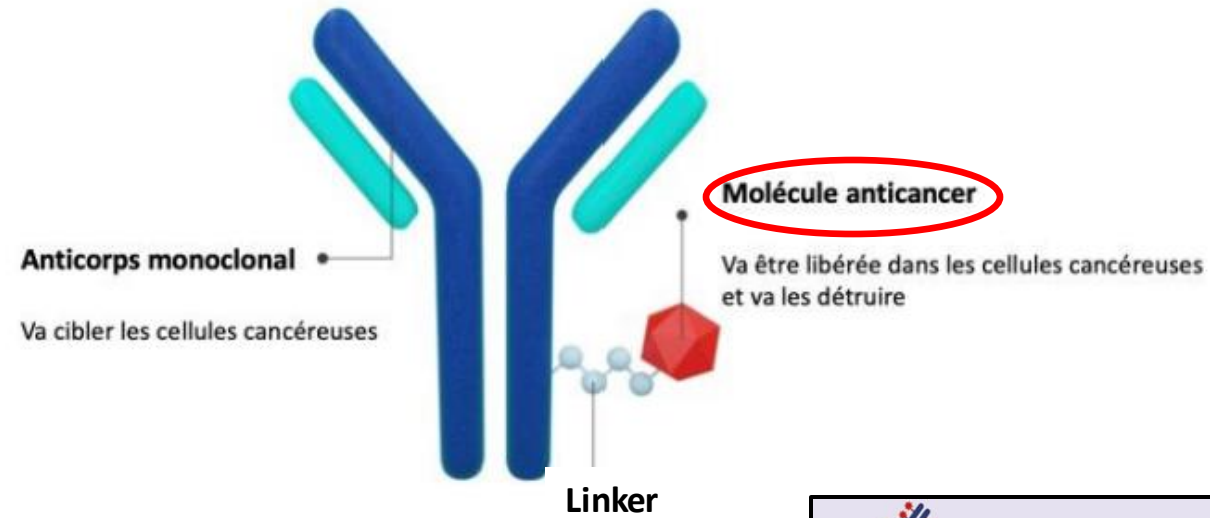


ADC: cytotoxicité **après internalisation** dans les cellules cancéreuses

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 ⁺
Enfortumab vedotine	Anti-nectine-4 + MMAE	Cancer urothélial
Trastuzumab deruxtecan	Anti-HER2 + exatecan	Cancers HER2 ⁺ du sein et de l'estomac Cancer du sein HER2 ^{low}
Sacituzumab govitecan	Anti-TROP2 + govitécan	Cancer du sein triple négatif, cancer urothélial Cancer du sein HR ⁺ , HER2 ⁻
Tisotumab vedotine	Anti-TF + MMAE	Cancer du col de l'utérus
Mirvetuximab soravtansine	Anti-FRα + 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 vedotine	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 vedotine	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

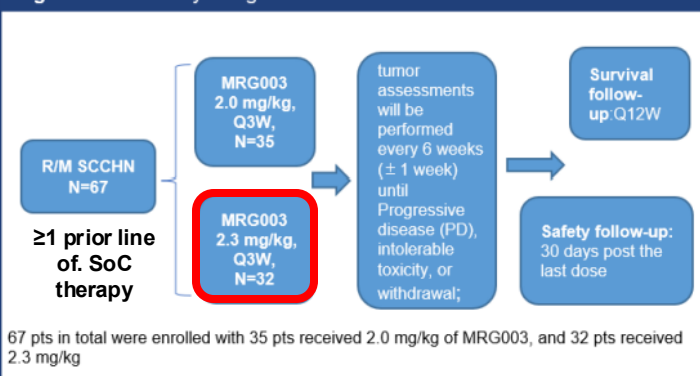


Table 1. Efficacy Summary

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

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

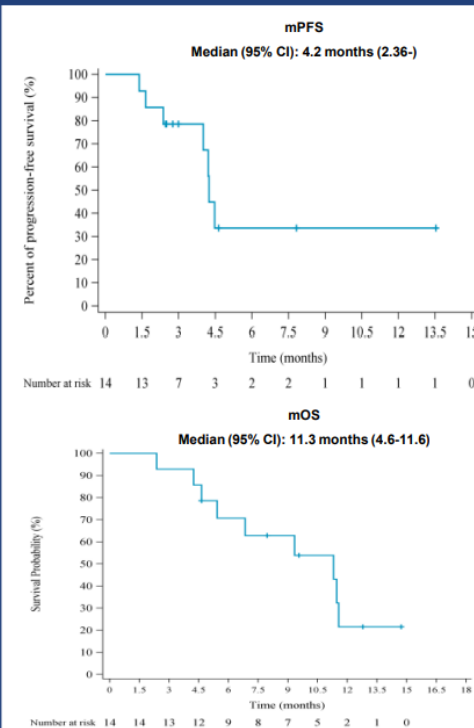


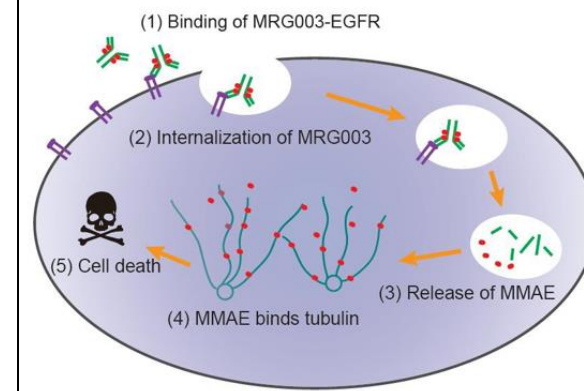
Table 2. Common TRAEs (PT) ≥ 20%

	Total (n=67) n (%)
Pruritus	17 (25.4)
Constipation	16 (23.9)
Anemia	14 (20.9)

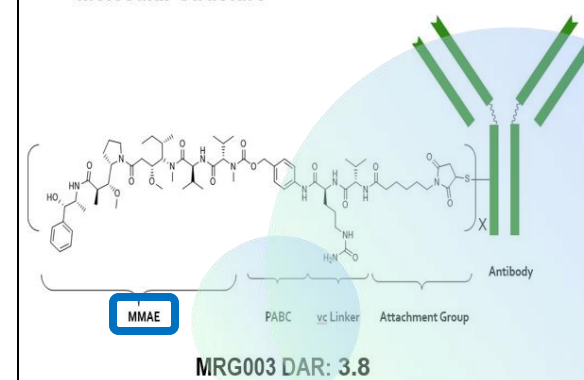
≥G3 TRAEs ≥ 2%

	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[®]

ANNUAL MEETING

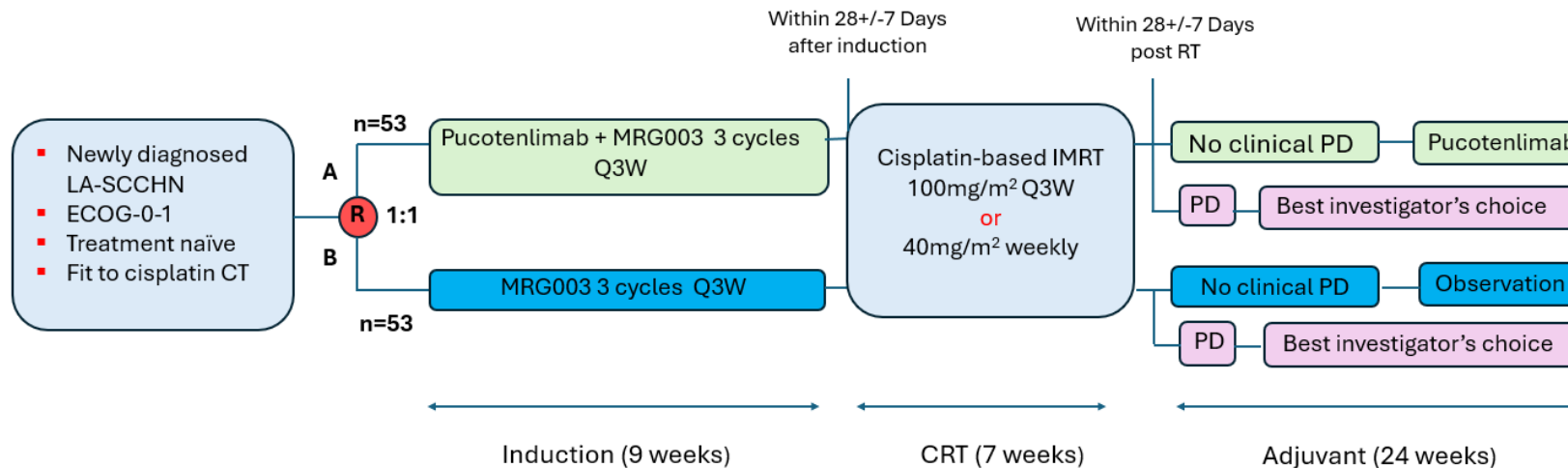
Molécules à l'essai	Essai	Patients	Résultats	Tolérance
BA3021: OZURIFTAMAB VEDOTIN Anticorps conjugué Cible RTK ROR2	Phase II Monothérapie	2 ^{ème} ligne après échec anti PD1 31 patients inclus 3lignes reçues en moyenne	Sur 29 patients analysés: ORR 36 % (10pts) DCR 86 %	Grade 1-2 Fatigue Asthenie Nausées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

CANCEROLOGIE ORL

FUTUR

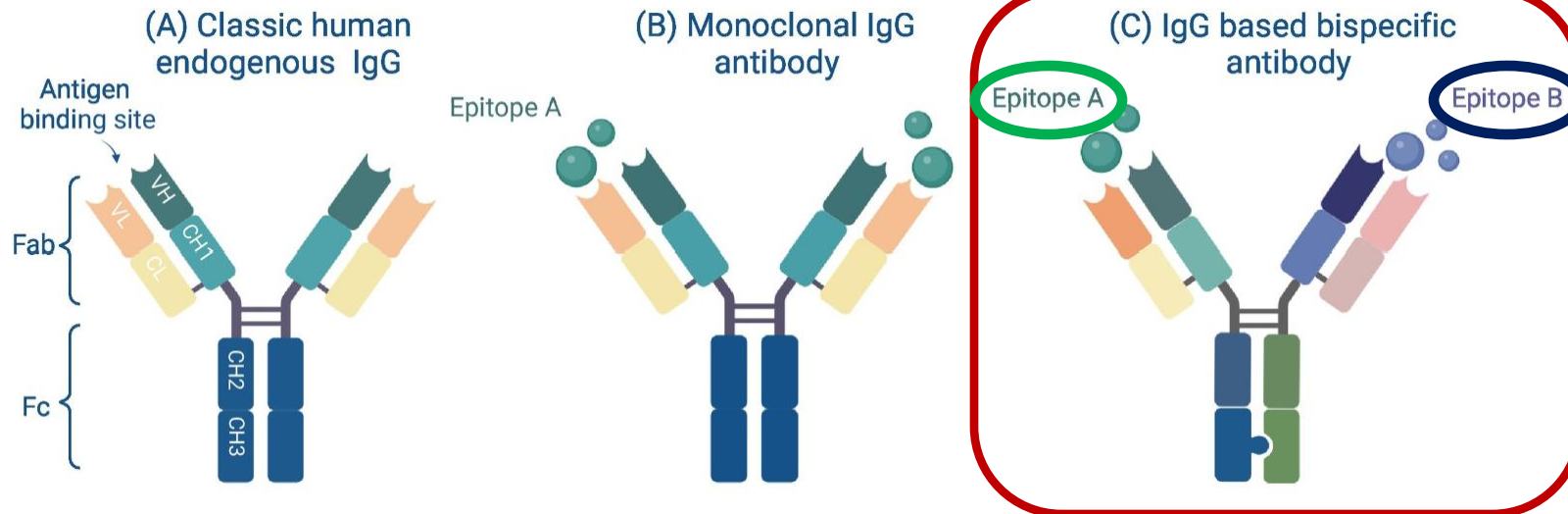
IDEAL
GORTEC 2024-03

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**

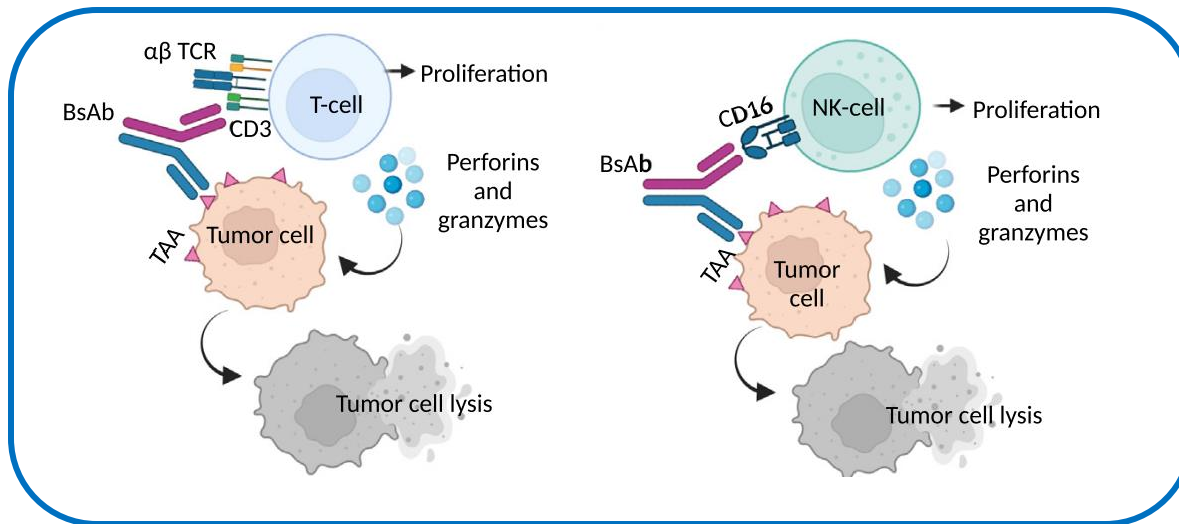
Ag spécifique **des cellules immunitaires**

Cytokines

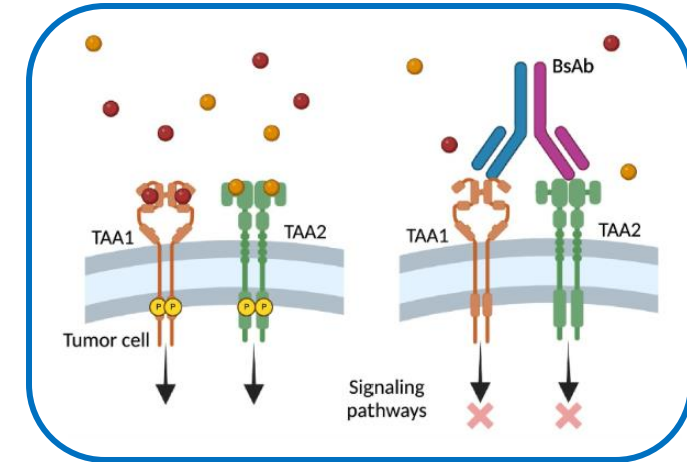
Récepteurs/voies de signalisation

STRUCTURE *et* MECANISMES D'ACTION

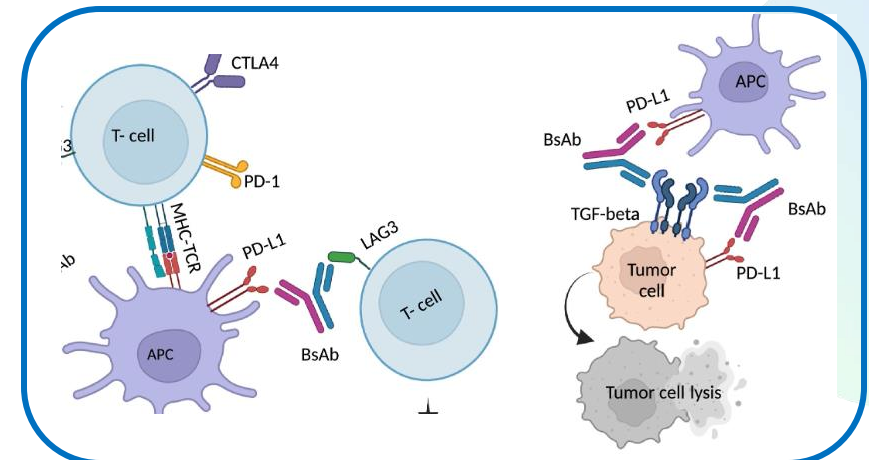
Mobilisation des cellules immunitaires vers le microenvironnement tumoral



Blocage des voies de signalisation



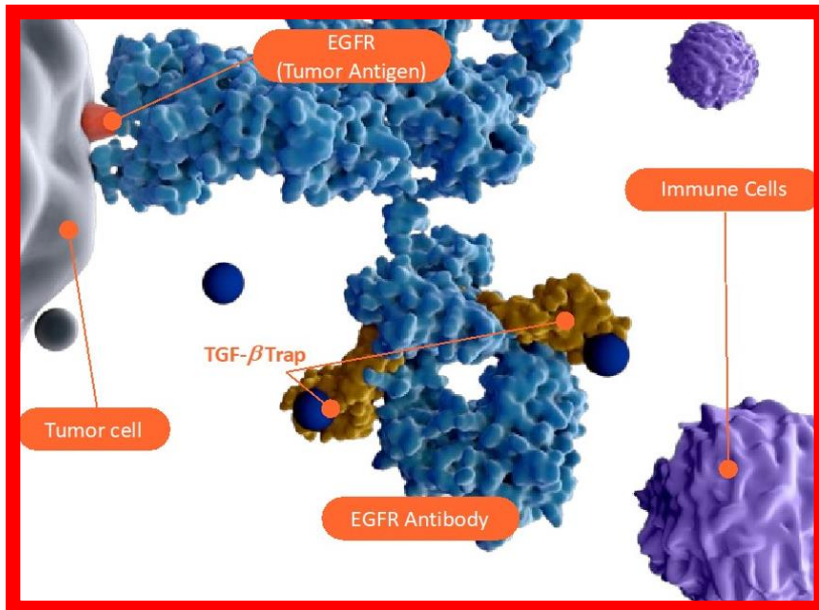
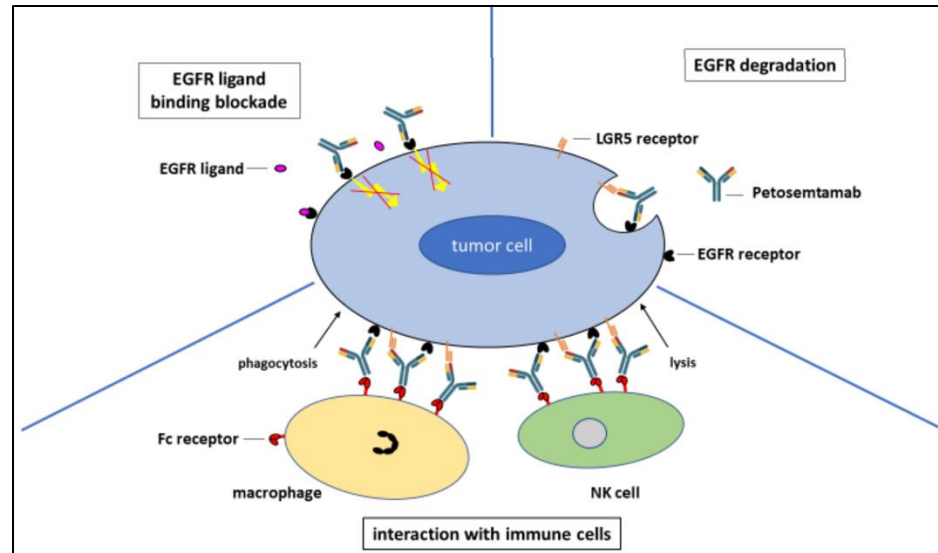
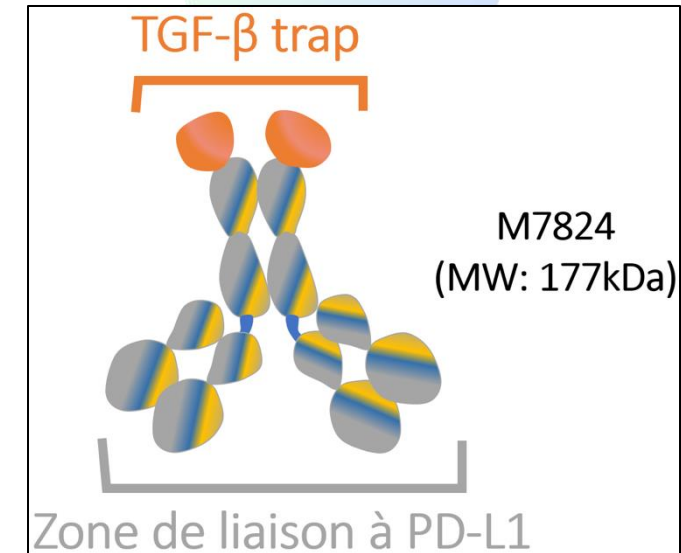
Modulation des points de contrôle immunitaires



ANTICORPS BISPECIFIQUES APPROUVES *(juin 2024)*

TUMEURS SOLIDES

BsAb	Company	Target	Format	First approval	Indication	Pivotal clinical trial
Blinatumomab (MT103), Blincyto®	Amgen	CD3 × 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/ Immunocore	CD3 × gp100-HLAA02:01	ImmTAC®	2022 FDA	Uveal melanoma	Phase 3 (NCT03070392) Randomized
Talquetamab (JNJ-64407564), Talvey®	Johnson & Johnson	CD3 × 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 (Genentech)	CD3 × 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 (Genentech)	CD3 × 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
Teclistamab (JNJ-64007957), Tecvayli®	Janssen	CD3 × BCMA	IgG4 DuoBody®	2022 FDA	R/R MM after four previous lines	Phase 1/2 (MajesTEC-1, NCT04557098) Open-label single-arm
Epcoritamab (GEN3013), Epkiny®	Abbvie	CD3 × 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), Elrexfio®	Pfizer	CD3 × 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 × cMET	IgG1 DuoBody®	2021 FDA	EGFR ex20ins NSCLC	Phase 1 (CHRYSLIS, NCT02609776) Open-label single-arm
Cadonilimab (AK104)	Akeso	PD-L1 × CTLA4	IgG-scFv2 '2+2'	2022 China	Cervical cancer after platinum-based chemotherapy	Phase 2 (NCT04380805) Open-label single-arm
Tarlataamab (AMG757)	Amgen	CD3 × DDL3	BiTE®	2024 FDA	ES-SCLC after platinum-based chemotherapy	Phase 2 (DeLLphi-301, NCT05060016) Open-label, two-arms

ANTICORPS BISPECIFIQUES **CETEC****BCA101** inhibiteur bifonctionnel EGFR/TGFβ**Petosemtamab (MCLA-158)**
inhibiteur bifonctionnel EGFR/LGR5**Bintrafusp alfa (M7824)**

ANTICORPS BISPECIFIQUES **CETEC**

BCA101 inhibiteur bifonctionnel EGFR/TGF β + 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

Dose Escalation (3+3)

BCA101 Single Agent
EGFR-driven solid tumors
(most common: CRC, pancreatic, HNSCC, SqNSCLC)
n=46

BCA101 + pembrolizumab
Head & Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) and Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal (SCAC)
n=15

BCA101 dose levels tested: 64-1500 mg qw

Dose Expansion (Simon 2-stage)

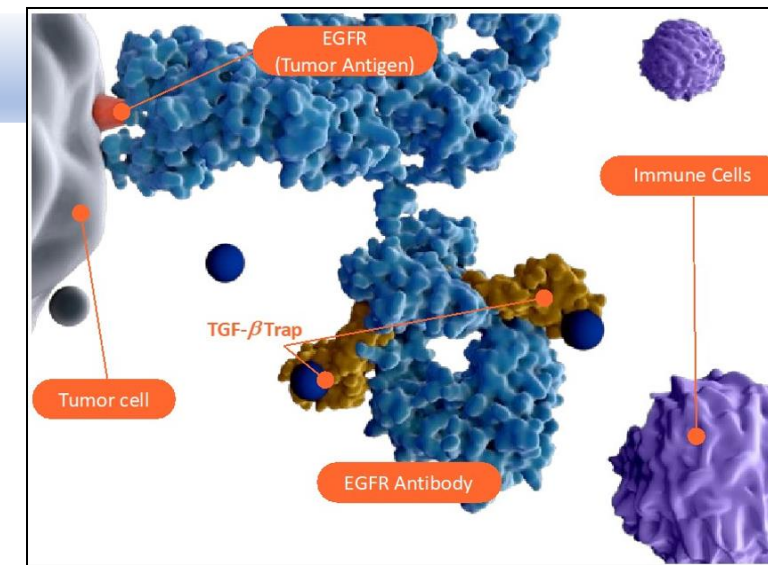
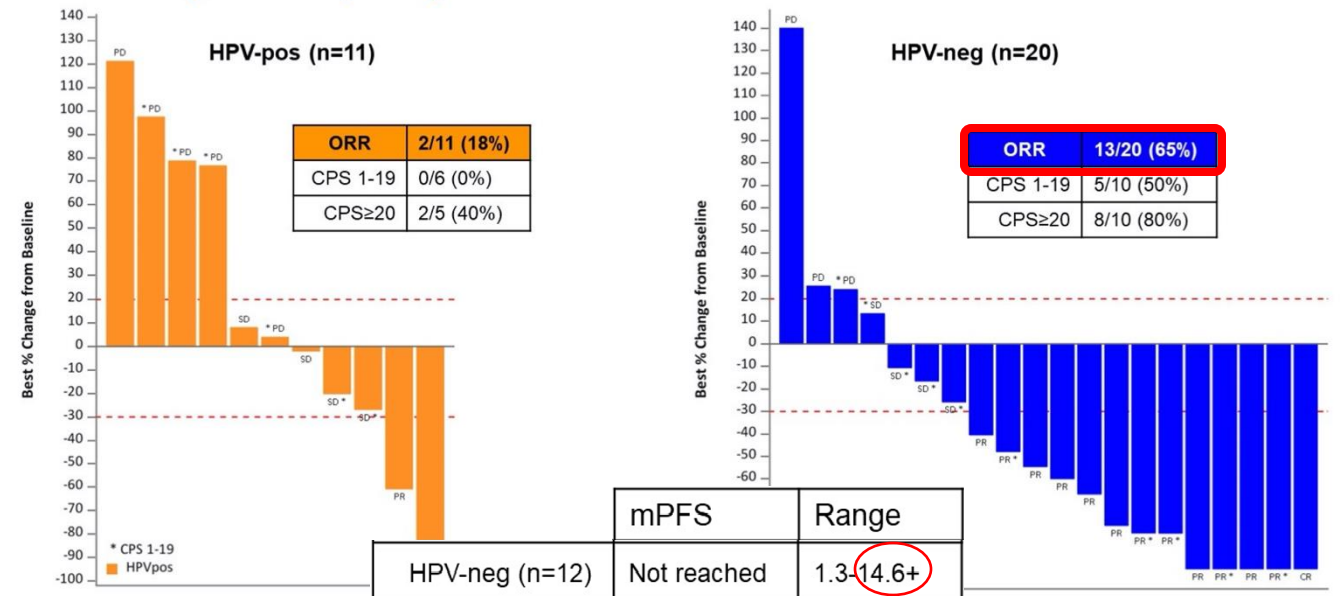
BCA101 Single Agent
Cutaneous SCC
n=12-37

BCA101 + pembrolizumab
HNSCC
n=18-39

SCAC
n=23-47

SqNSCLC
n=20

RD = Recommended Dose

**Preliminary Efficacy – by HPV status**

ANTICORPS BISPECIFIQUES CETEC

BCA101 inhibiteur bifonctionnel EGFR/TGFβ + Pembrolizumab

Phase 1 study - expansion cohort in 1L



Sélection

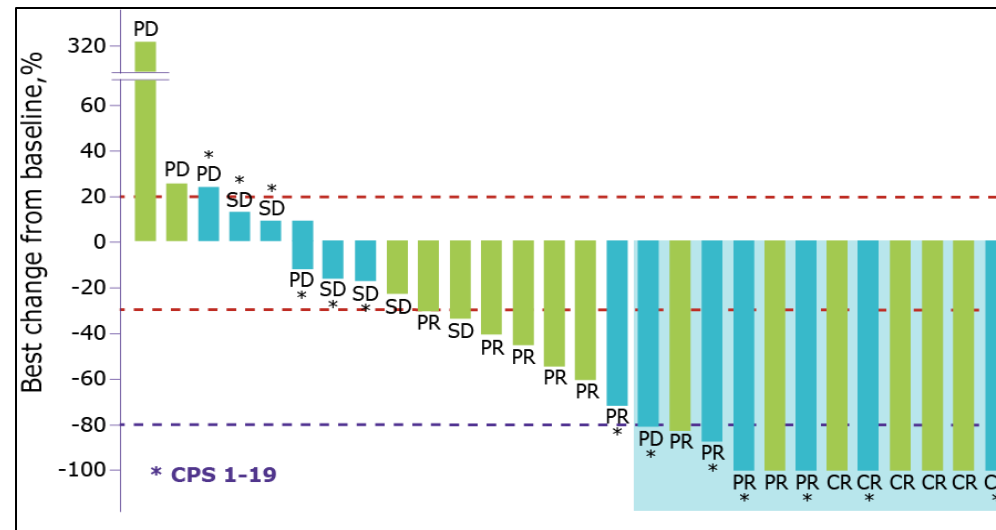
- 1L RM CETEC, **HPV-neg**
- CPS \geq 1

Traitement

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

Patients

- **N=30**, 63% d'hommes, 47% de cavités buccales
- CPS ≥ 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

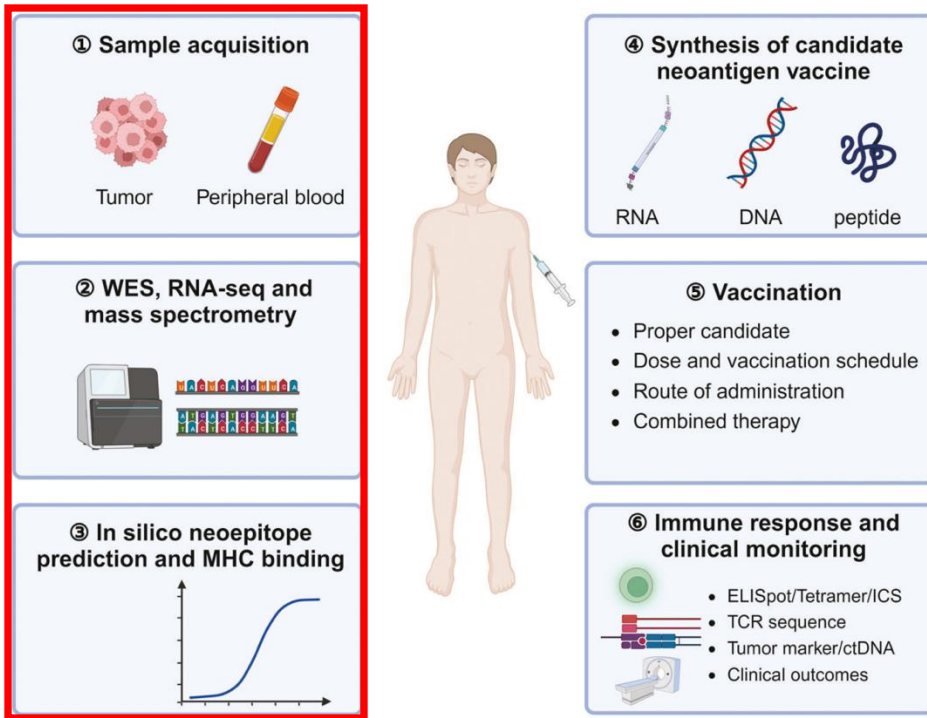
Limite du développement des vaccins thérapeutiques en cancérologie ORL (HPV-)

- 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 PERSONNALISES



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.

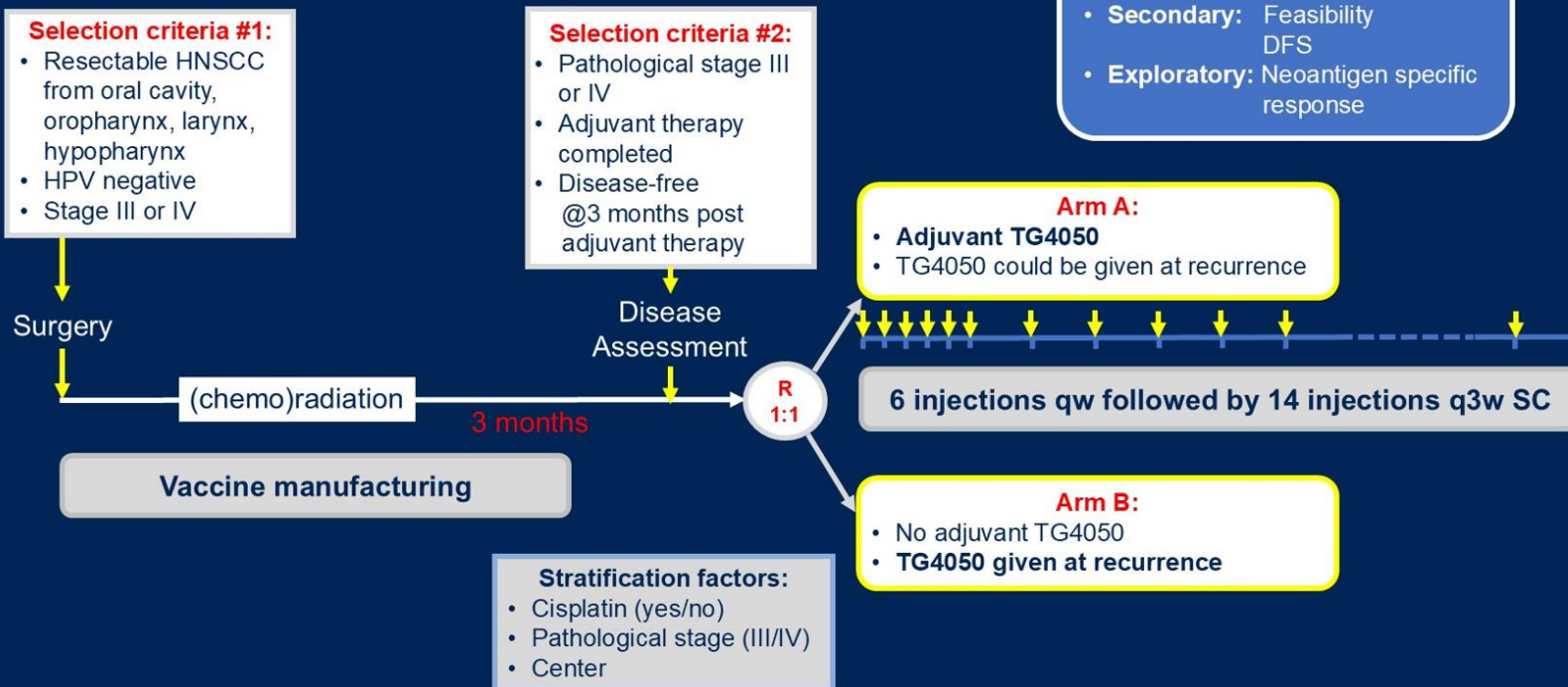
⑤ **Administration** : vaccination du patient selon un schéma défini, seule ou en combinaison avec d'autres traitements.

⑥ **Suivi** : évaluation de la réponse immunitaire spécifique et du bénéfice clinique par analyses immunologiques, moléculaires et radiologiques.

TG4050: vaccin anti-tumoral personnalisé

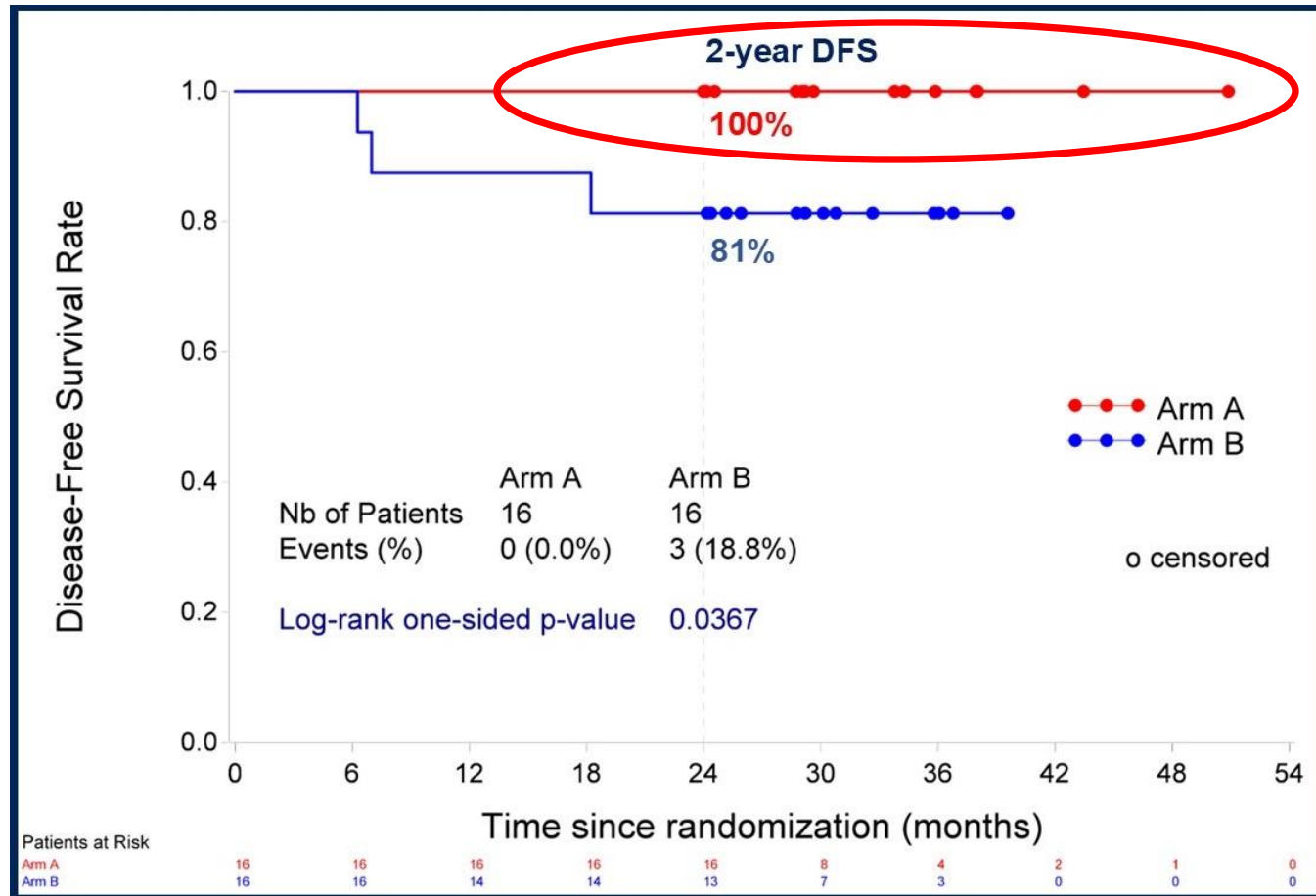
- *synthétisé à partir d'un virus modifié*
- *codant jusqu'à 30 néoantigènes tumoraux identifiés par un algorithme*
- *spécifique de chaque patient*
- *induit une réponse cellulaire T spécifique*

Study design (NCT04183166)



Randomized phase I trial of *adjuvant personalized cancer vaccine TG4050* in resected, locally advanced HNSCC patients (TG4050.02)

TG4050: vaccin anti-tumoral personnalisé



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 (≈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**

Phase II ongoing
Discussions pour phase III randomisée en cours

Merci à tous et à toutes !