



Hôpitaux
Universitaires
Genève

Immunothérapie en oncologie

11 mars 2025

Dr. Eugenio Fernandez
Service d'oncologie
HUG

Conflits d'intérêt

AMGEN: participation congrès

Ipsen: participation congrès

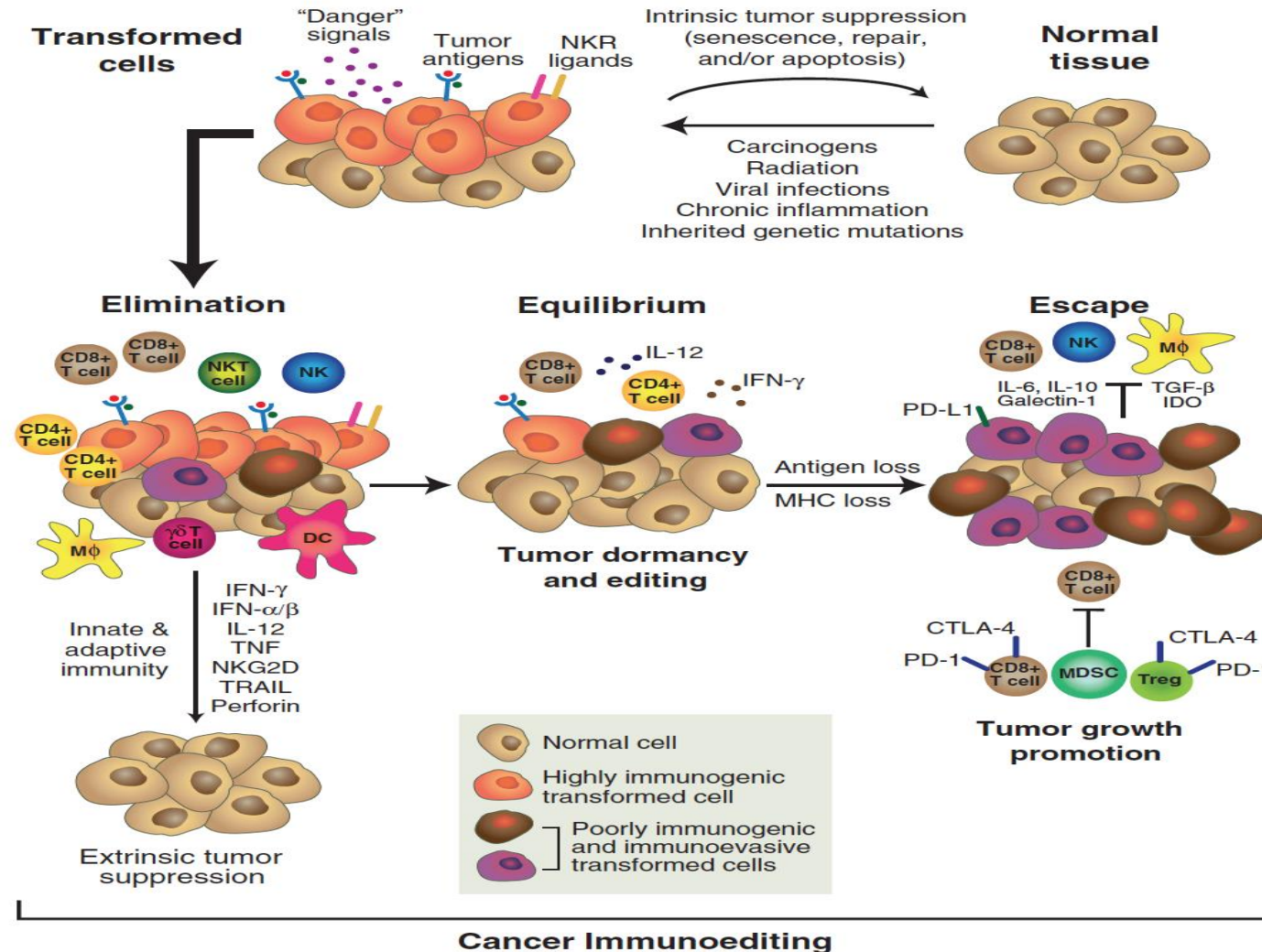
Immunothérapie: réalité et perspectives

plan

- Immunité et cancer: comment ça marche
- Checkpoints inhibiteurs
 - Fonctionnement
 - Effets secondaires
- BiTES/ CAR T-cell
 - Fonctionnement
 - Effets secondaires

Immunoediting

théorie



Immunoediting examples

Fatal Melanoma Transferred in a Donated Kidney 16 Years after Melanoma Surgery

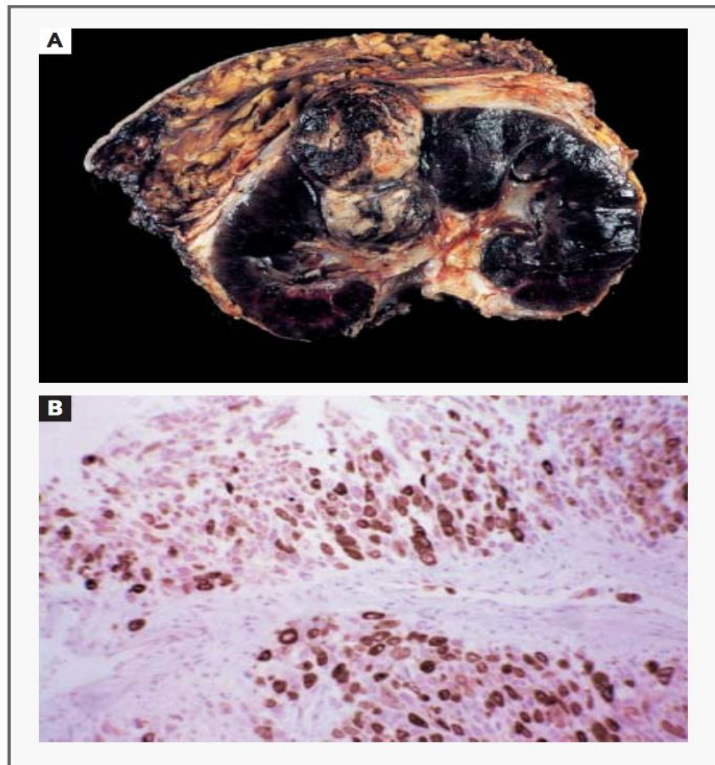
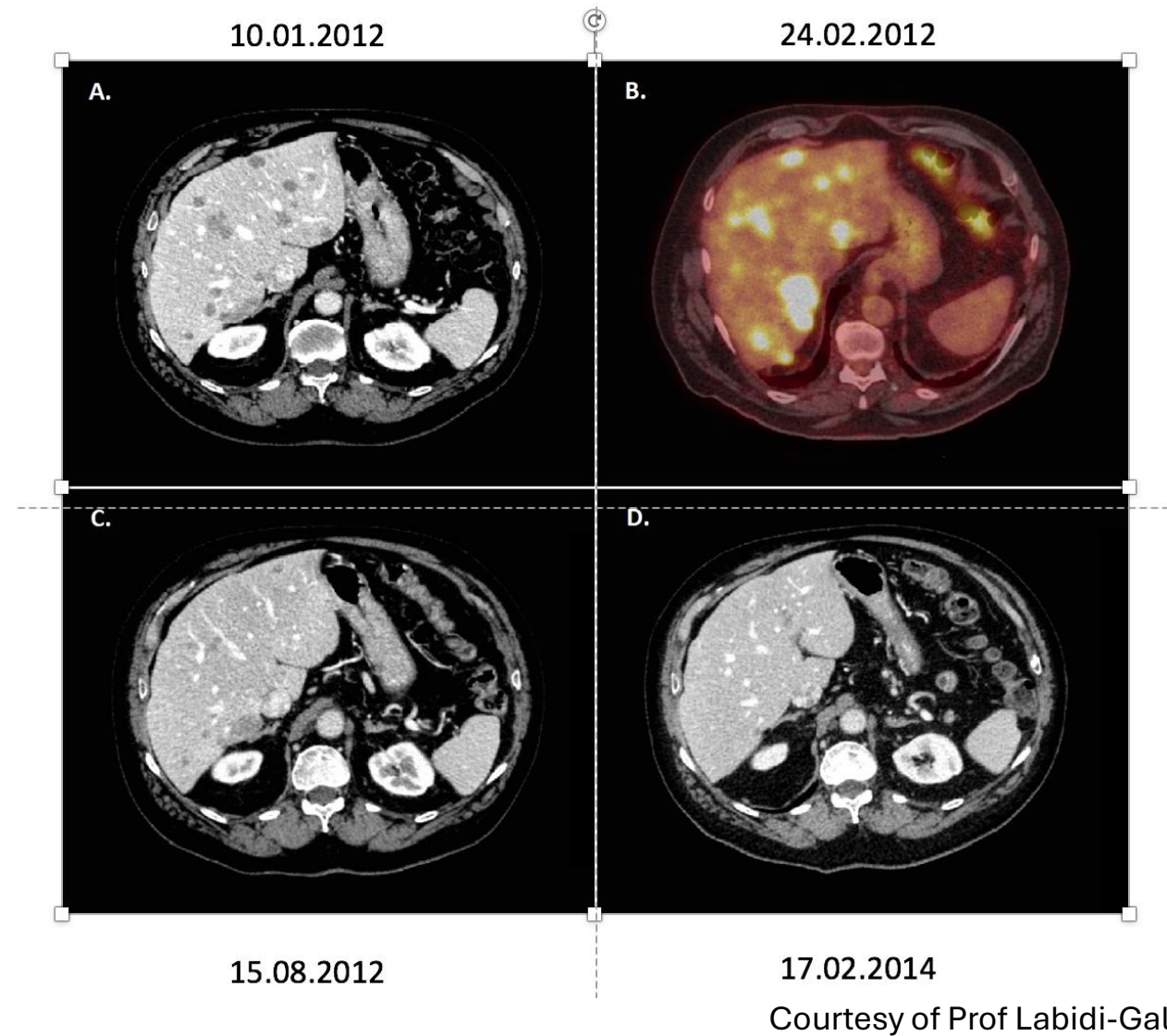


Figure 1. Affected Kidney from Patient 2.

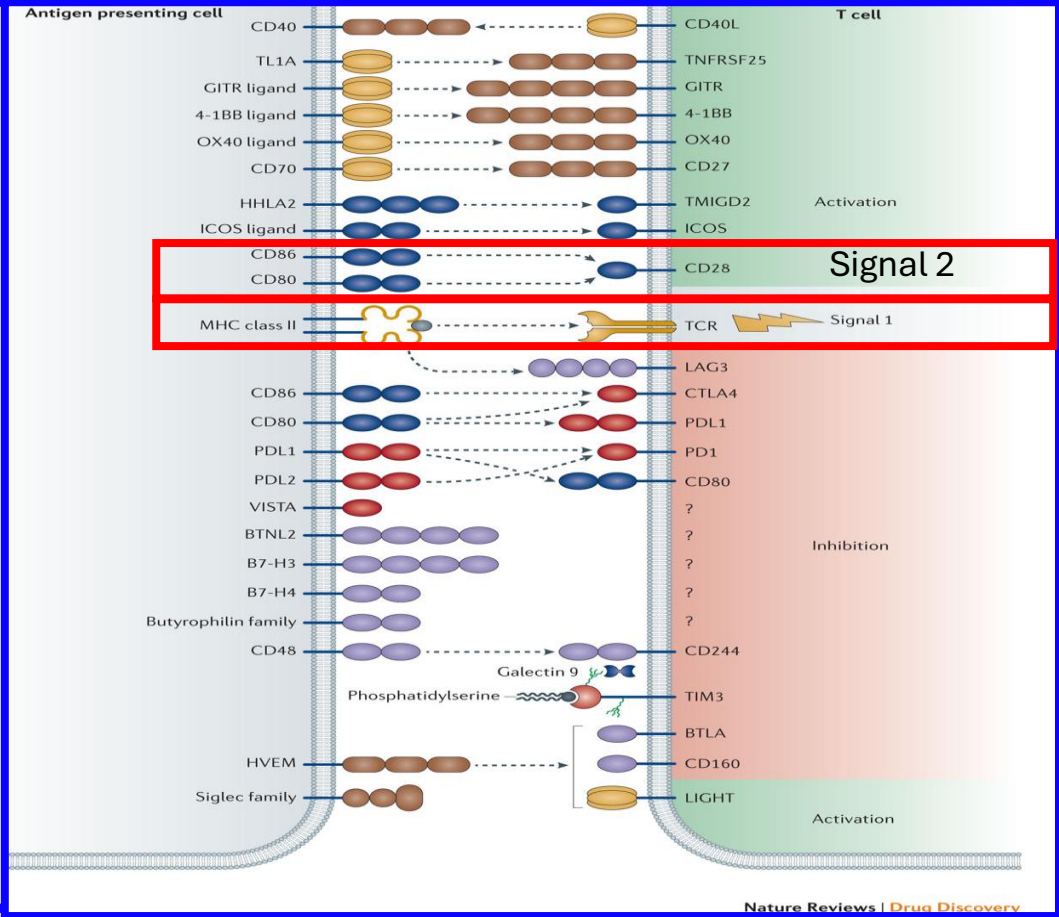
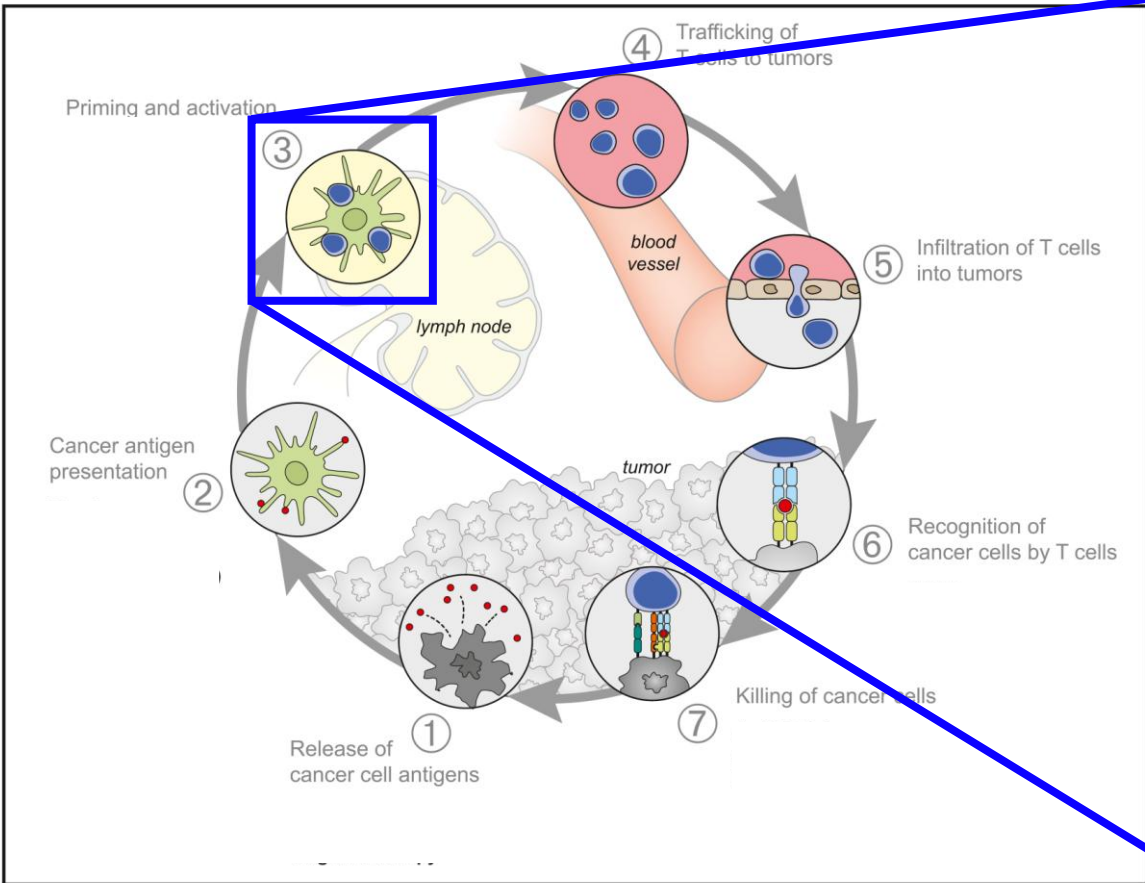
The excised kidney is necrotic and contains a large, central mass of melanoma tissue (Panel A). An S-100–stained specimen of the kidney shows striking cytologic atypia and strong S-100 positivity (Panel B).

Mackie, *NEJM* 2003



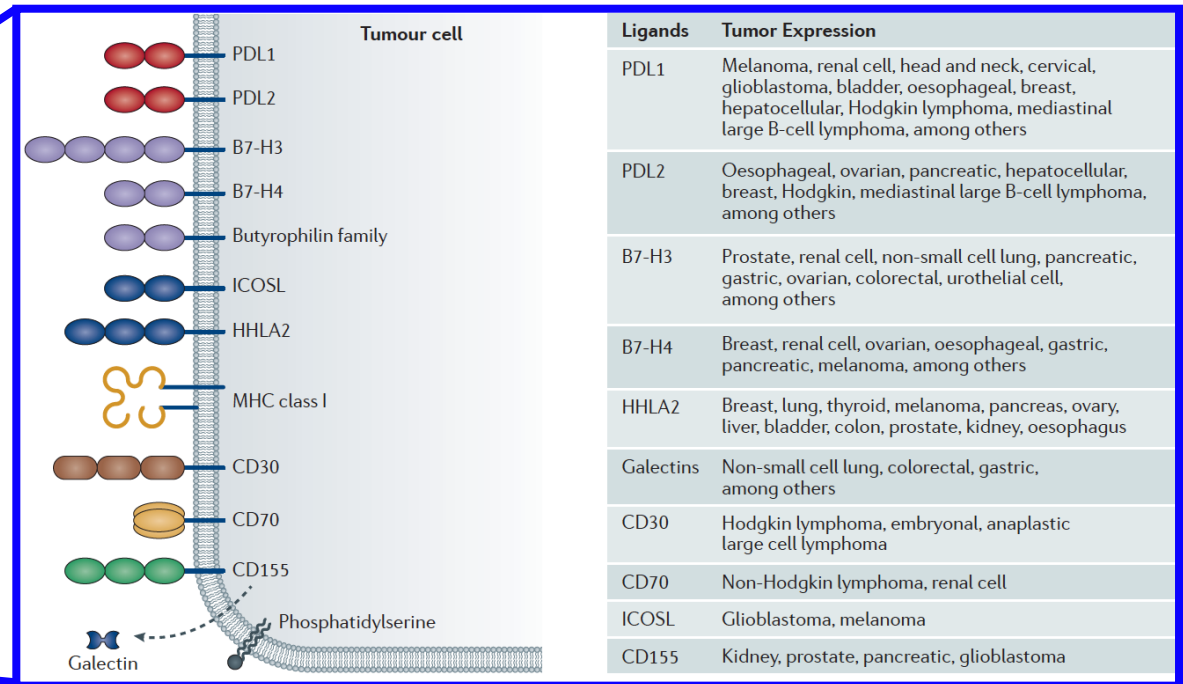
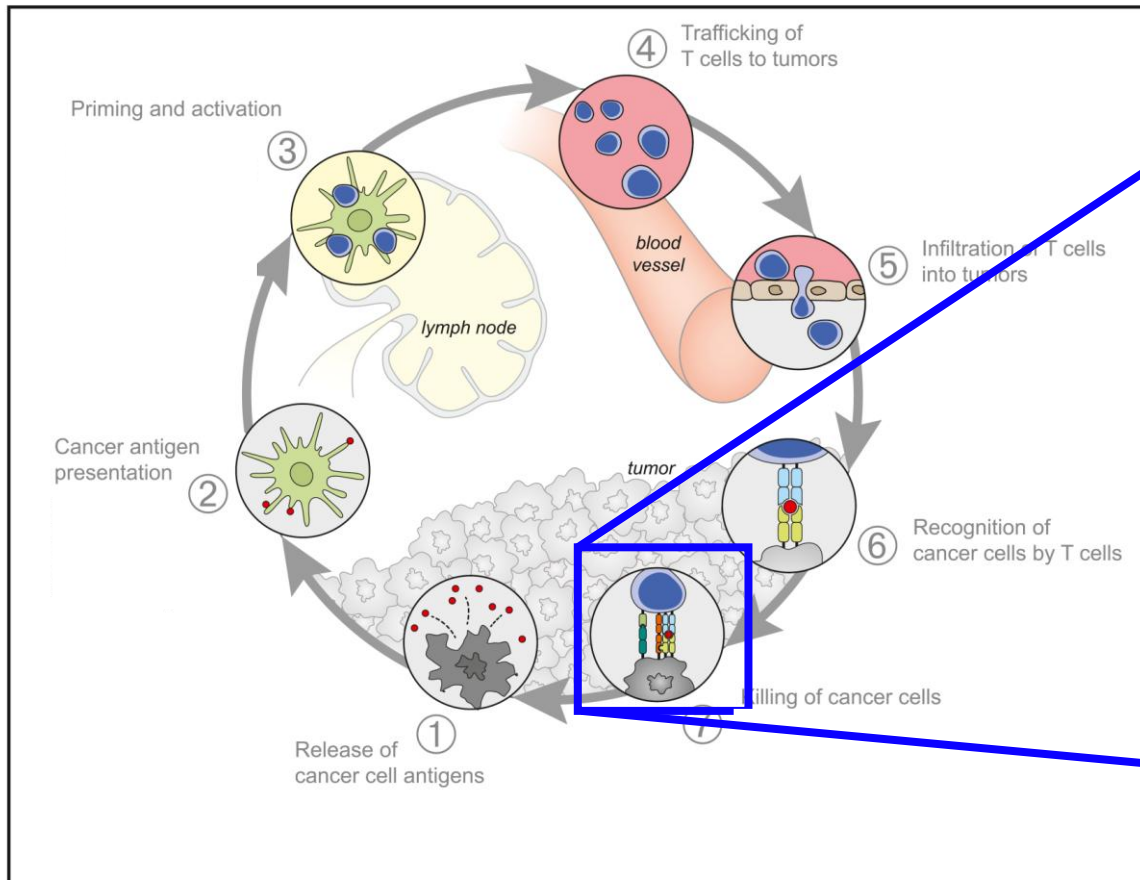
Immunothérapie

activation lymphocyte T



Activation système immunitaire

co-inhibition/co-stimulation



Interaction APC / Lymphocyte T

système CTLA-4 /CD28

CTLA-4: Frein naturel
du
système immunitaire

Immunothérapie
active
Suppression du frein

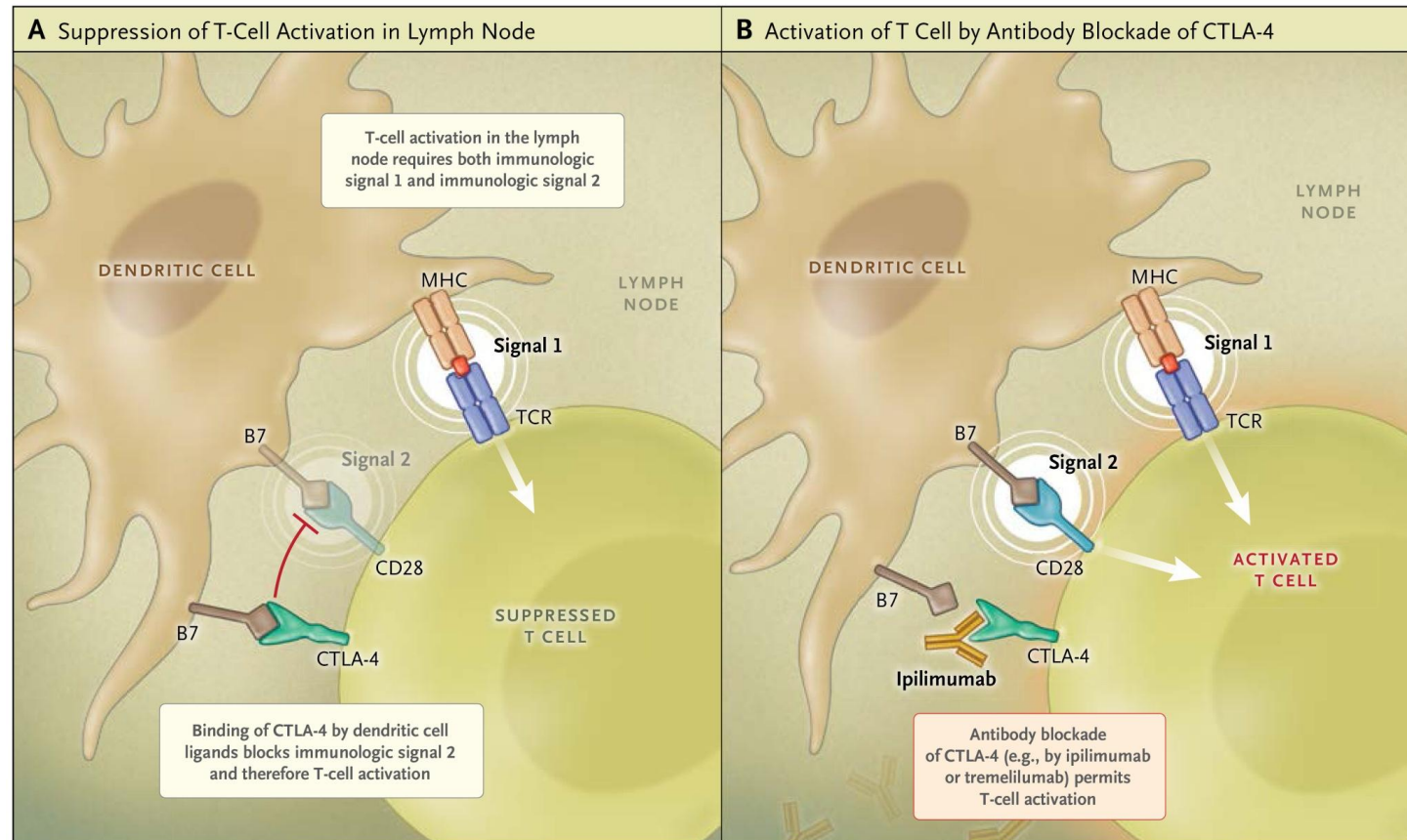


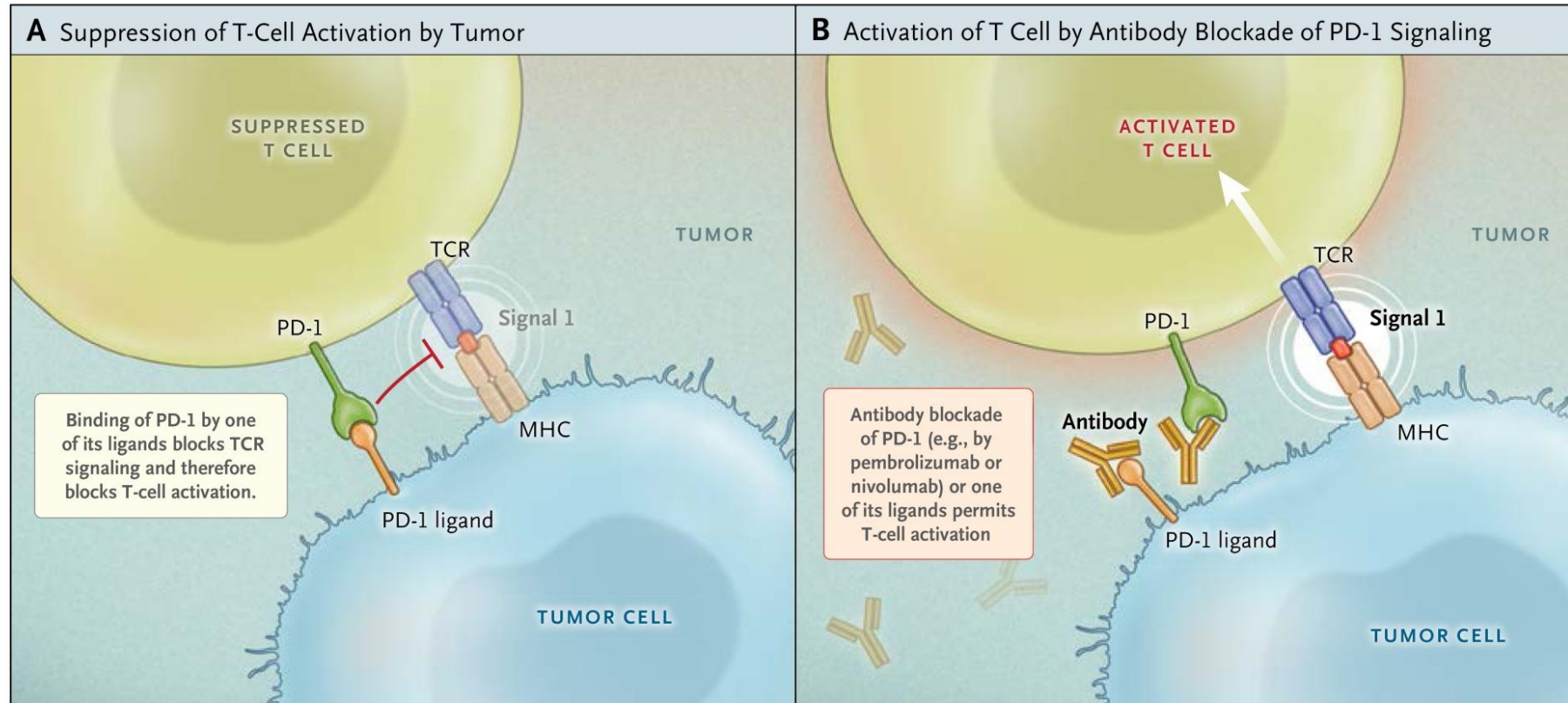
Figure 1. T-cell Activation in the Lymph Node.

Interaction Tumeur / Lymphocyte T

système PD1/PD-L1

PD-1: Frein naturel
du
système immunitaire

Immunothérapie
active
Suppression du frein



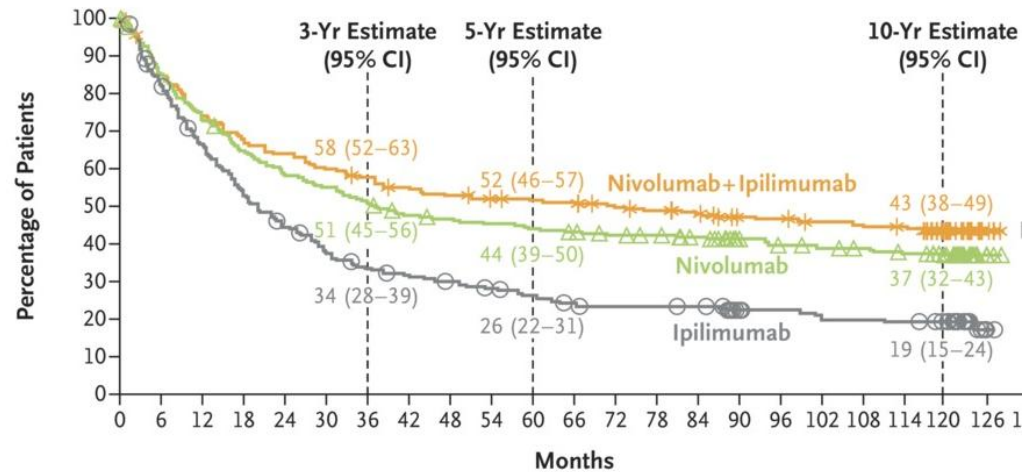
Atezolizumab
Avelumab
Durvalumab
Nivolumab
Pembrolizumab

Figure 2. T-cell Activation in Tumor Milieu.

Mélanome

concomitant anti-CTLA 4 et anti-PD1

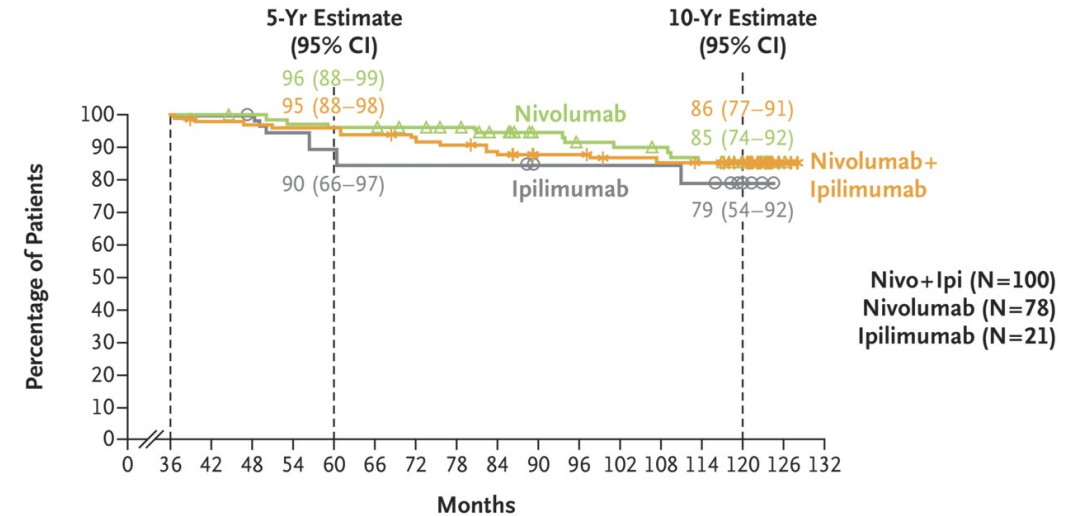
A Overall Survival



No. at Risk

Nivo+ipi	314	265	227	210	199	187	179	169	163	158	156	153	147	144	139	126	124	120	117	115	92	10
Nivolumab	316	265	231	201	181	171	158	145	141	137	134	130	126	123	118	107	102	98	96	92	77	4
Ipilimumab	315	253	203	163	135	113	100	94	87	81	75	68	64	64	63	50	49	44	43	42	35	3

A Overall Survival among Patients Alive and Progression-free at 3 Yr



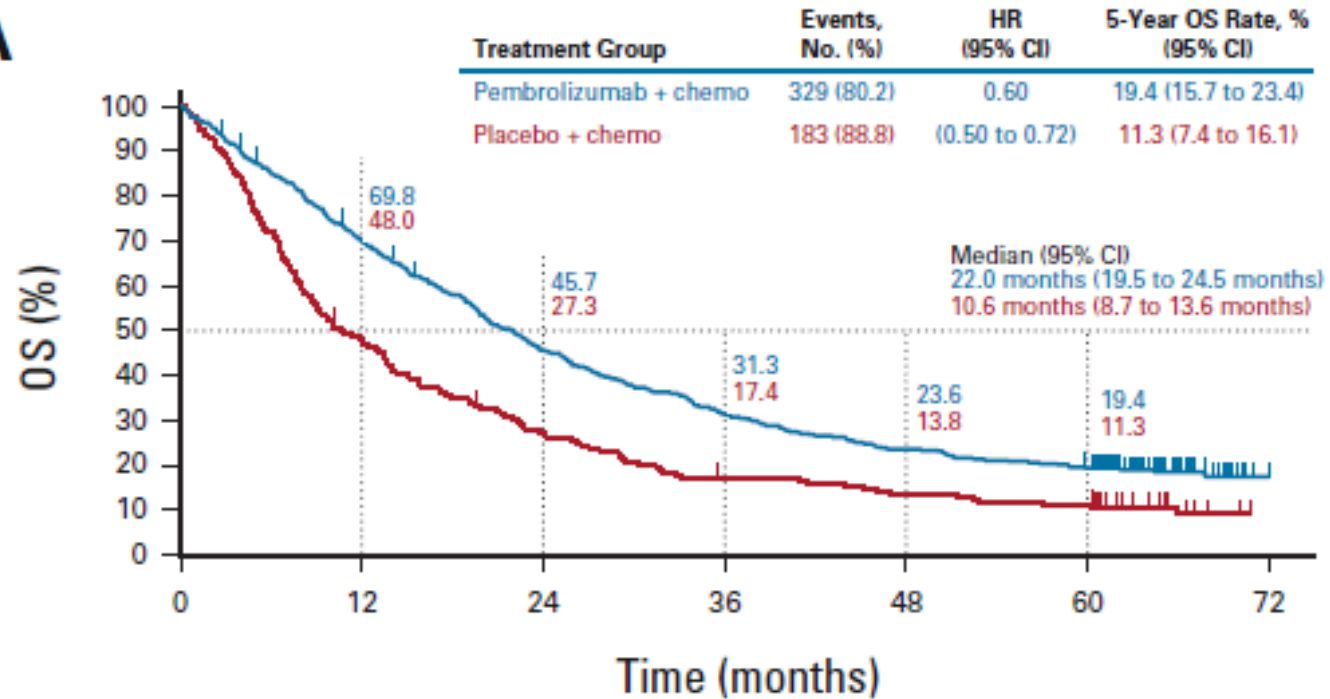
No. at Risk

Nivo+ipi	314	100	97	96	95	94	93	91	89	85	80	80	77	76	75	61	6	0
Nivolumab	316	78	78	77	75	74	74	72	70	65	61	58	57	56	53	47	1	0
Ipilimumab	315	21	21	20	19	18	17	17	17	17	15	15	15	15	14	10	0	0

Cancer du poumon

Chimiothérapie et immunothérapie

A

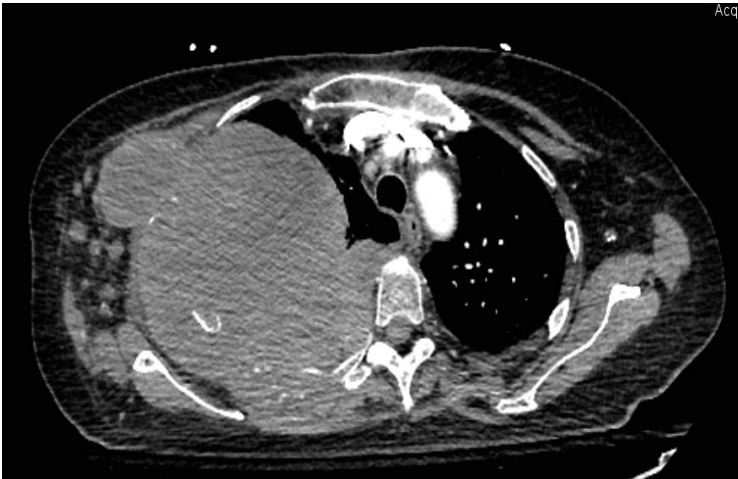


No. at risk:

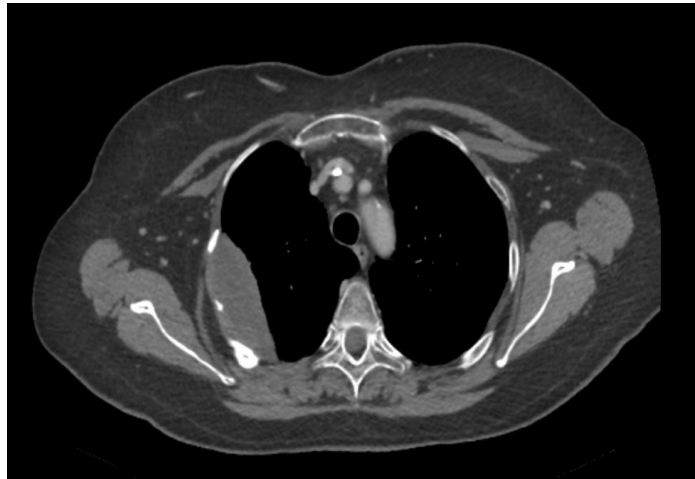
Pembrolizumab + chemo	410	283	184	126	95	77	0
Placebo + chemo	206	98	55	34	27	22	0

Cancer du poumon

Octobre 2015



Mai 2019

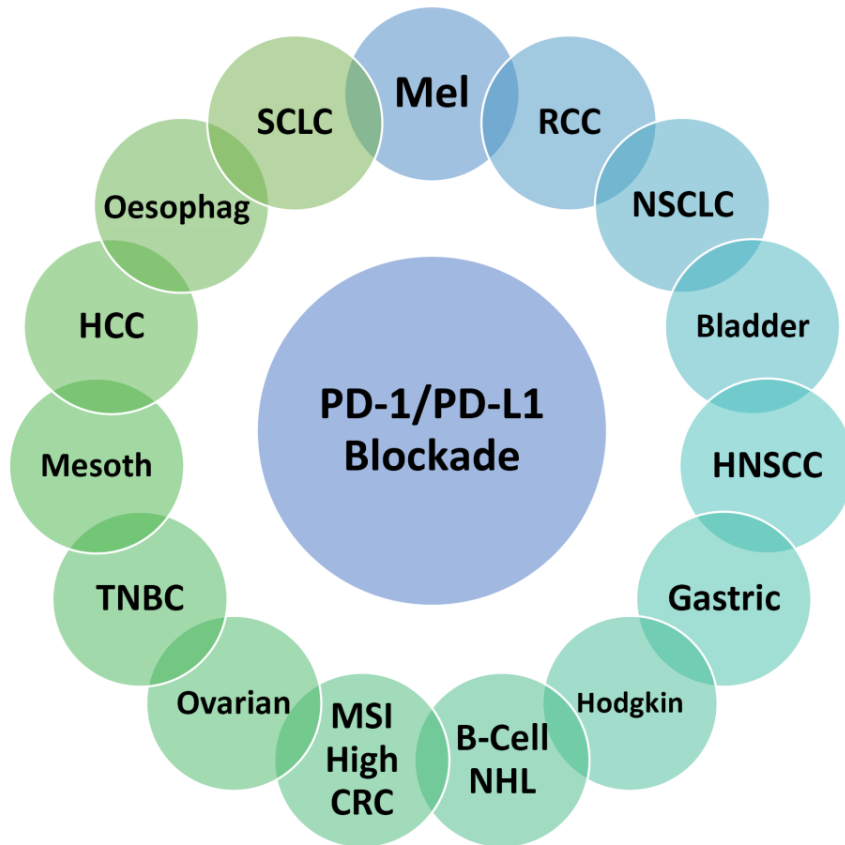


Juillet 2024



Immune check point inhibiteurs

indications



INDICATIONS:

Mélanome adjuvant & métastatique

Ca bronchique

Ca du colon avec MSI-H

Ca ORL

Ca de la vessie

Ca du rein

Hodgkin réfractaire

Ca gastrique

Hépatocarcinome

Mesothéliome

EVIDENCE OF ACTIVITY (not yet approved)

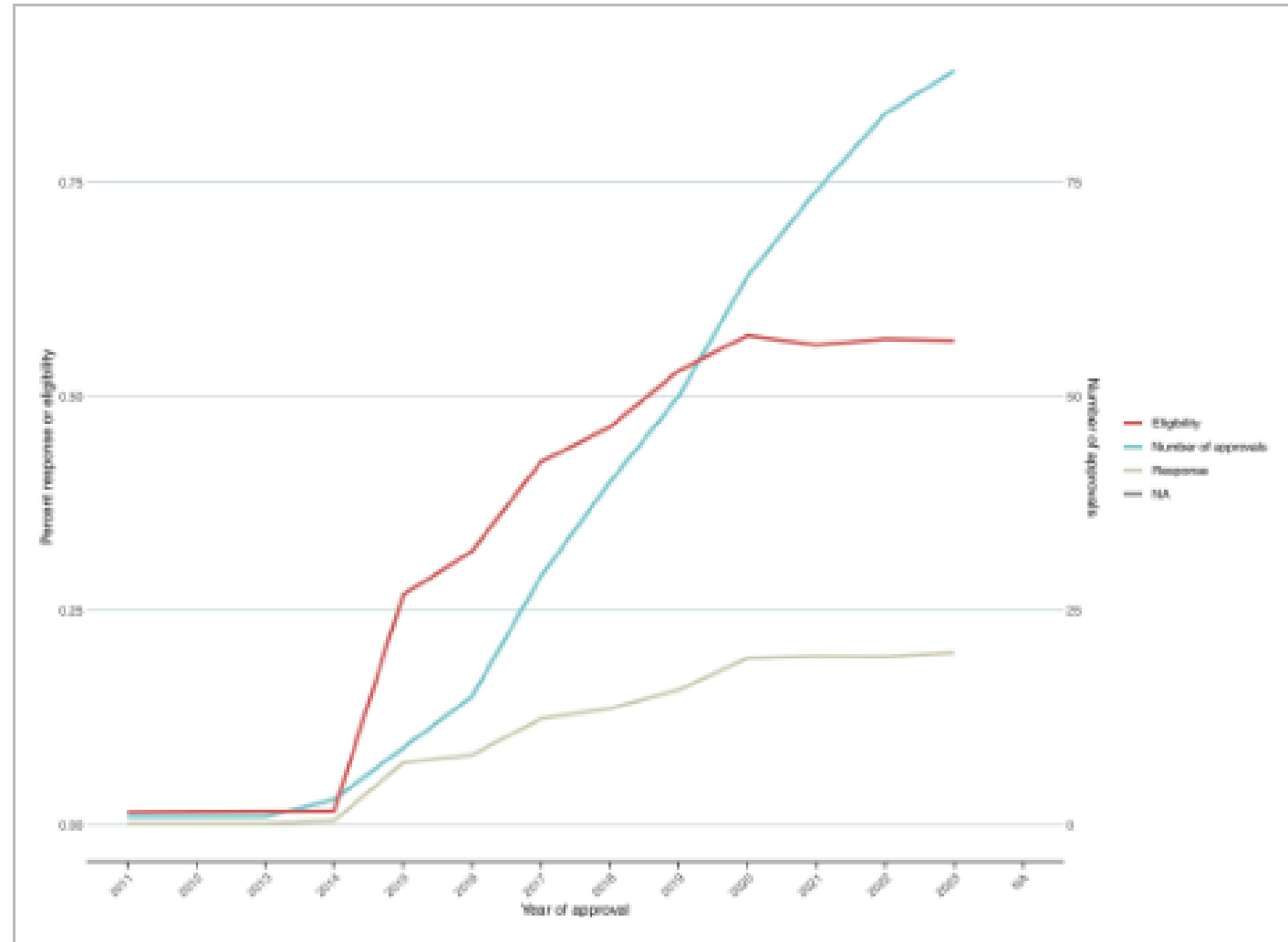
Lymphome B

NO/LITTLE ACTIVITY

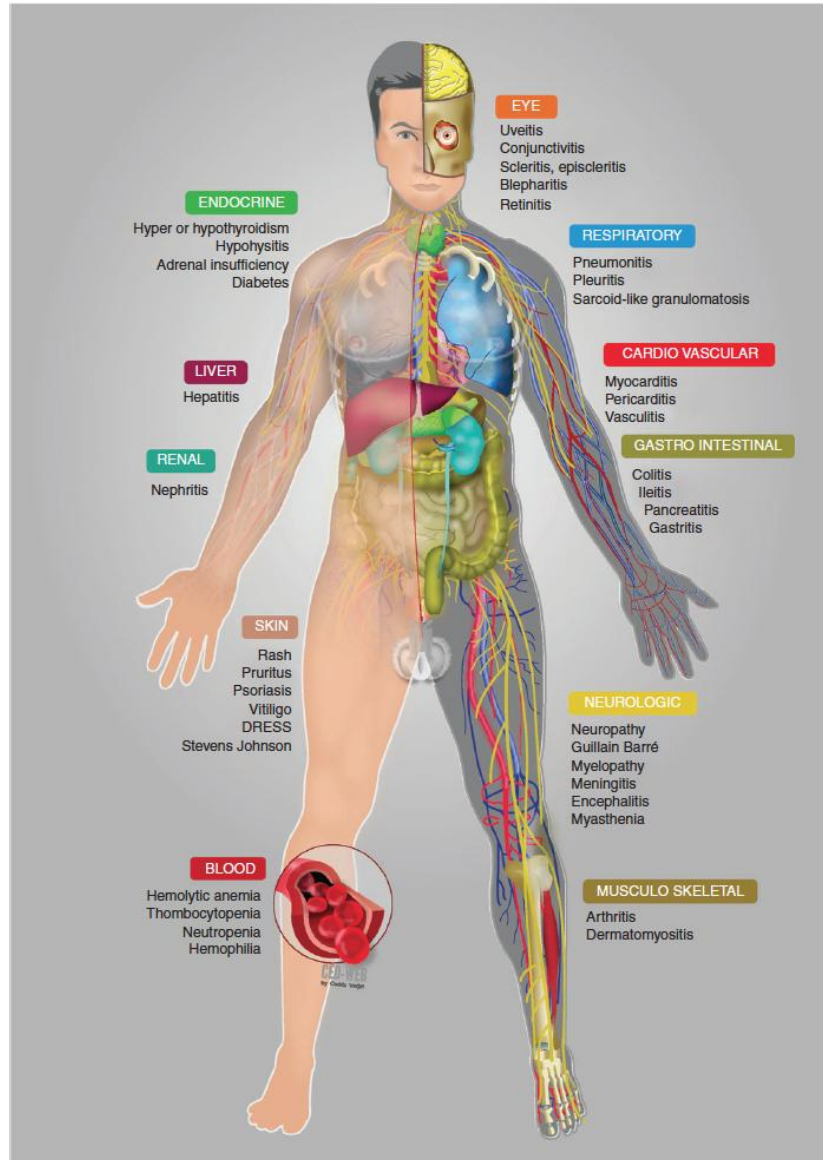
Ca Sein HS , Colon, Prostate. Pancréas, Ovaire, Sarcome, GBM

Immune check point inhibitors

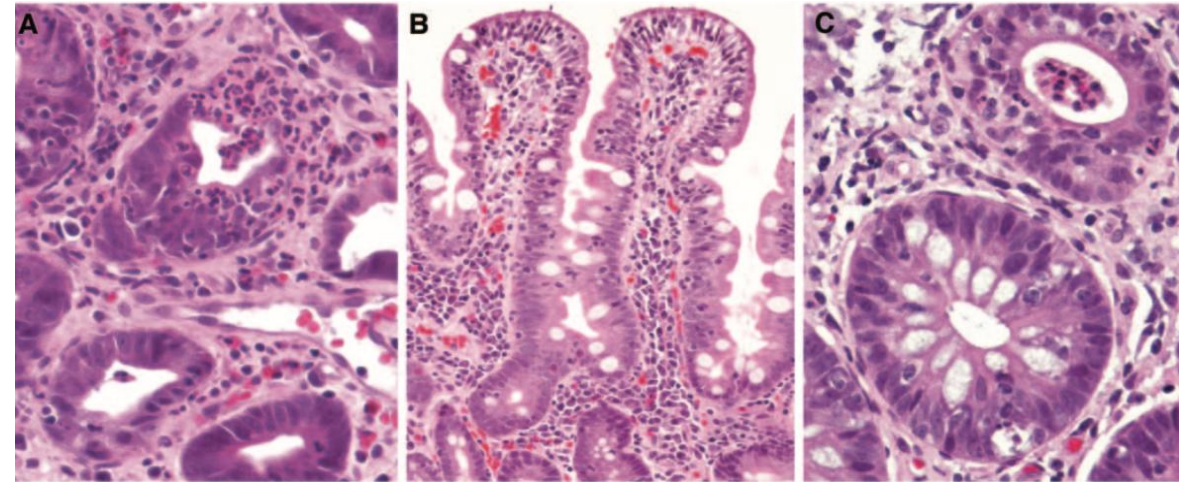
indications



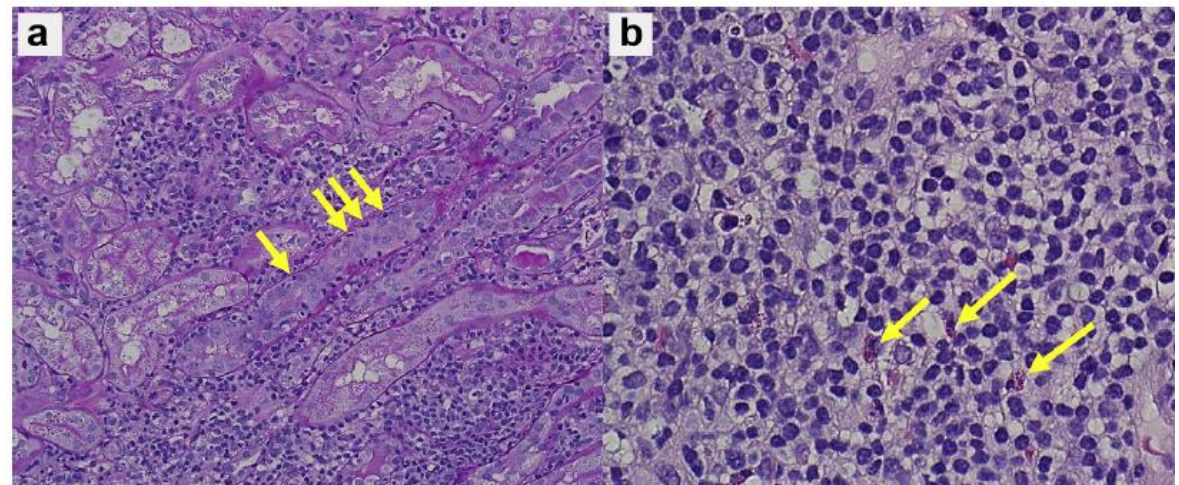
Effets secondaires immuno-médiés physiopathologie



Champiat, *Annals of Oncology*



Verschuren, *Clinical gastroenterology and Hepatology* 2016



F. Cortazar, *Kidney International* 2016

Effets secondaires immuno-médiés

cinétique

Anti CTLA-4

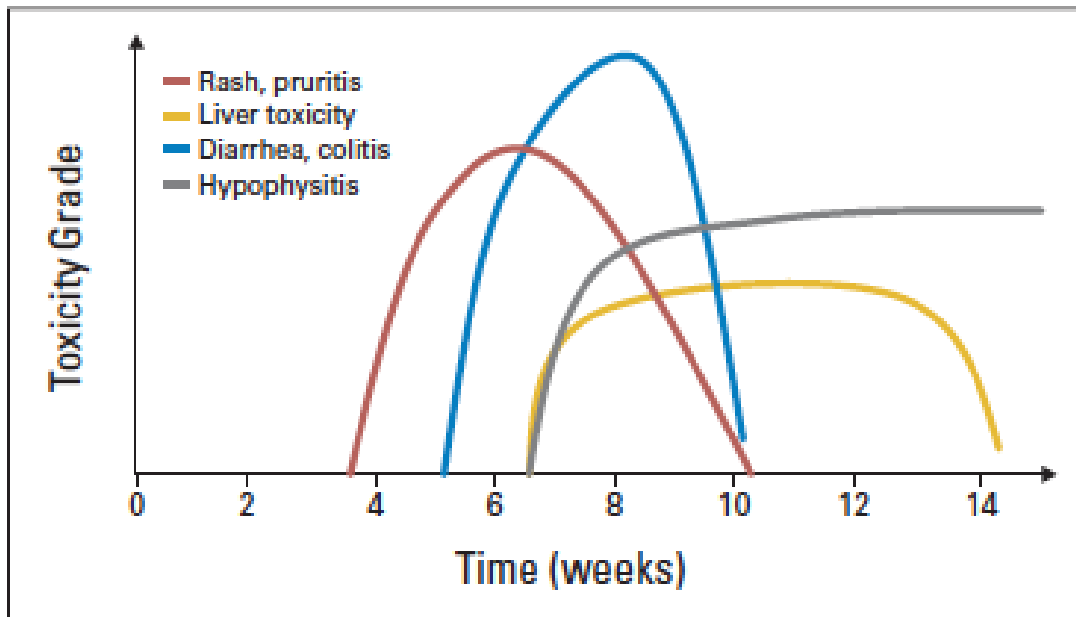
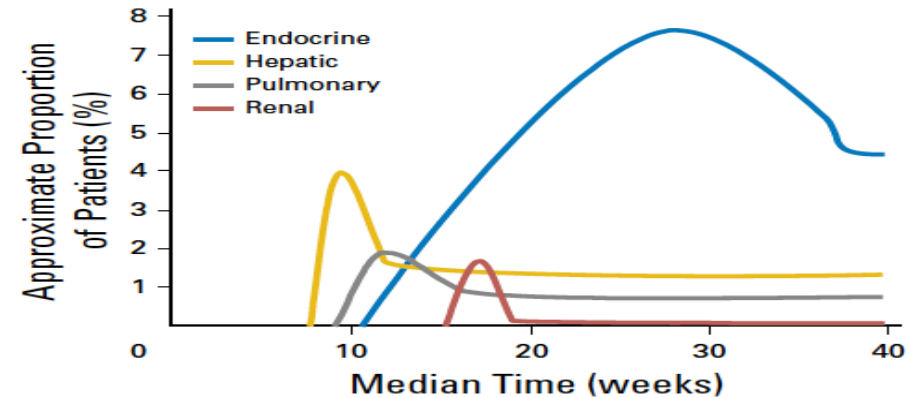
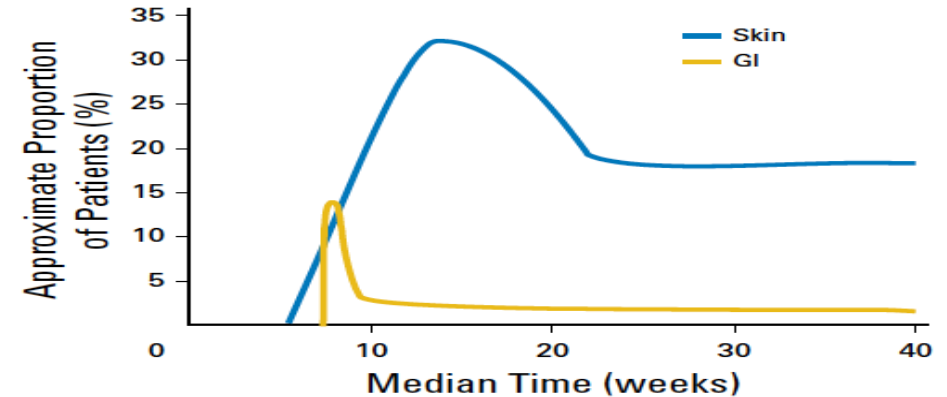


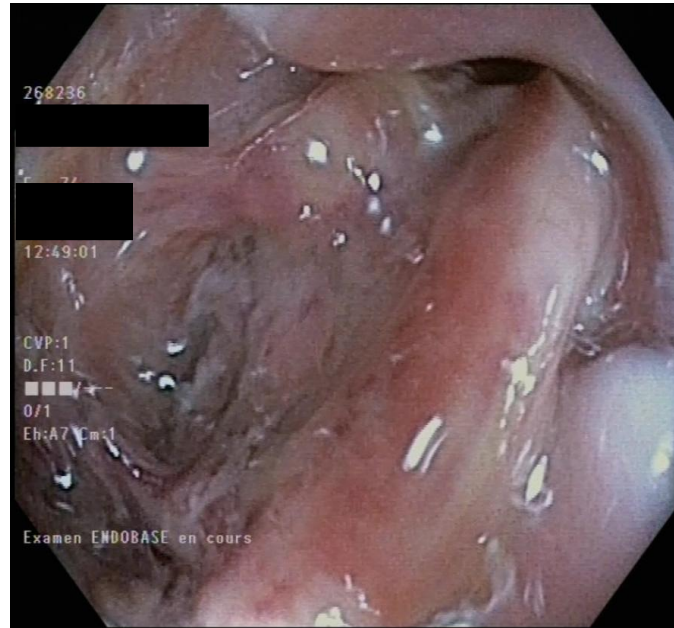
Fig 2. Kinetics of appearance of immune-related adverse event.

Anti PD 1




Effets secondaires immuno-médiés

colite



Effets secondaires immuno-médiés

hypophysite

 voir sous MS-Excel Copier les colonnes choisies pour MS-Word Nombre de colonnes affichées : <input type="text" value="6"/>		Unité	Valeurs Réf./Seuil	09/01/2015 15:30:00 OH-INF 09 1803 sgv (*)	09/01/2015 15:25:00 OH-INF 09 1800 sgv (*)	09/01/2015 10:35:00 OH-INF 09 1282 sgv (*)
glucose	mmol/l	4.1 - 6	4.3 [A]			
sodium	mmol/l	136 - 144	122 [A]		123	
potassium	mmol/l	3.6 - 4.6	[B]		3.7	
chlorures	mmol/l	96 - 107				
urée	mmol/l	2.8 - 7.1	3.4 [A]		3.9	
créatinine	μmol/l	35 - 88			59	
eGFR (CKD-EPI)	ml/min/1.73m ²	> 60			106 [C]	

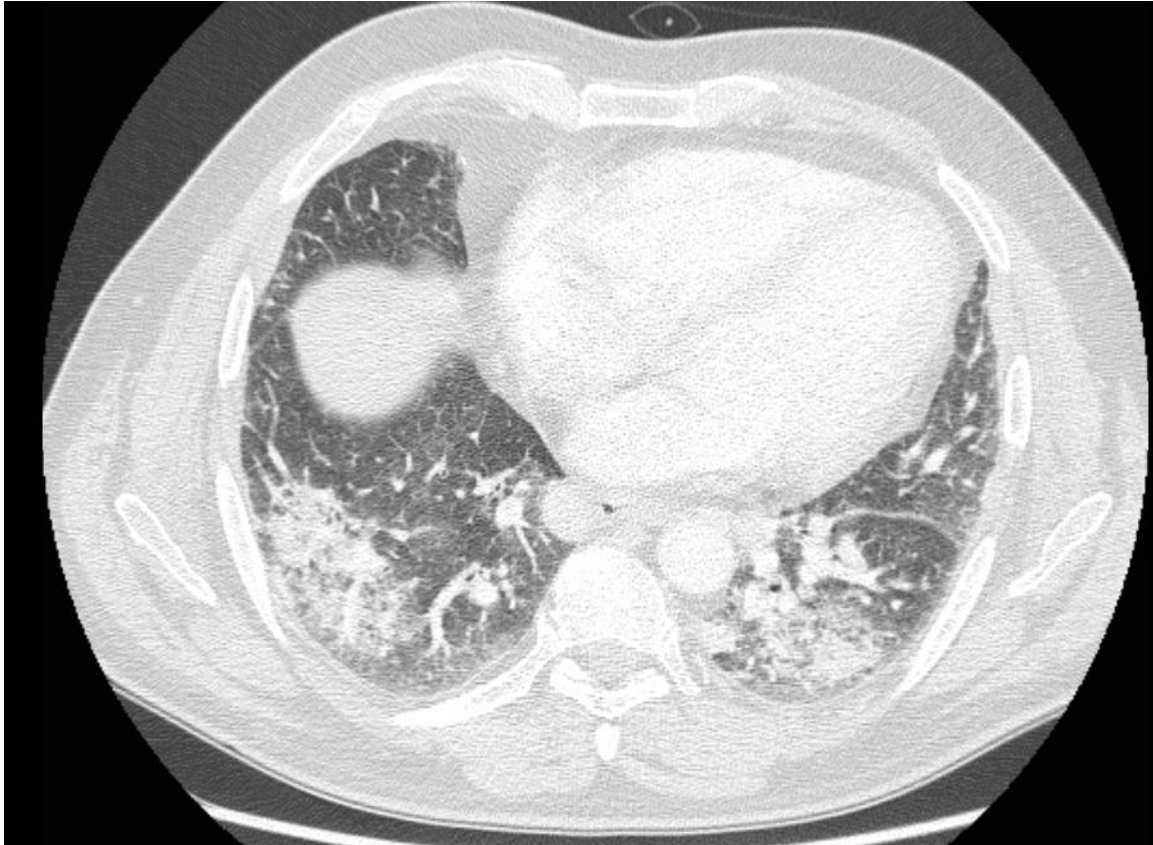
TSH	mUI/l	0.4 - 4	<0.004
T4 libre	pmol/l	10.3 - 23.8	20.1
T3 totale	nmol/l	0.8 - 2.7	1.10

IGF-1	μg/l	94 - 252		118 [D]
estradiol	ng/l			<5 [E]
folitrophine	U/l			4.2 [E]
lutrophine	U/l			1.0 [E]
prolactine	μg/l	4.8 - 23.3		1.0



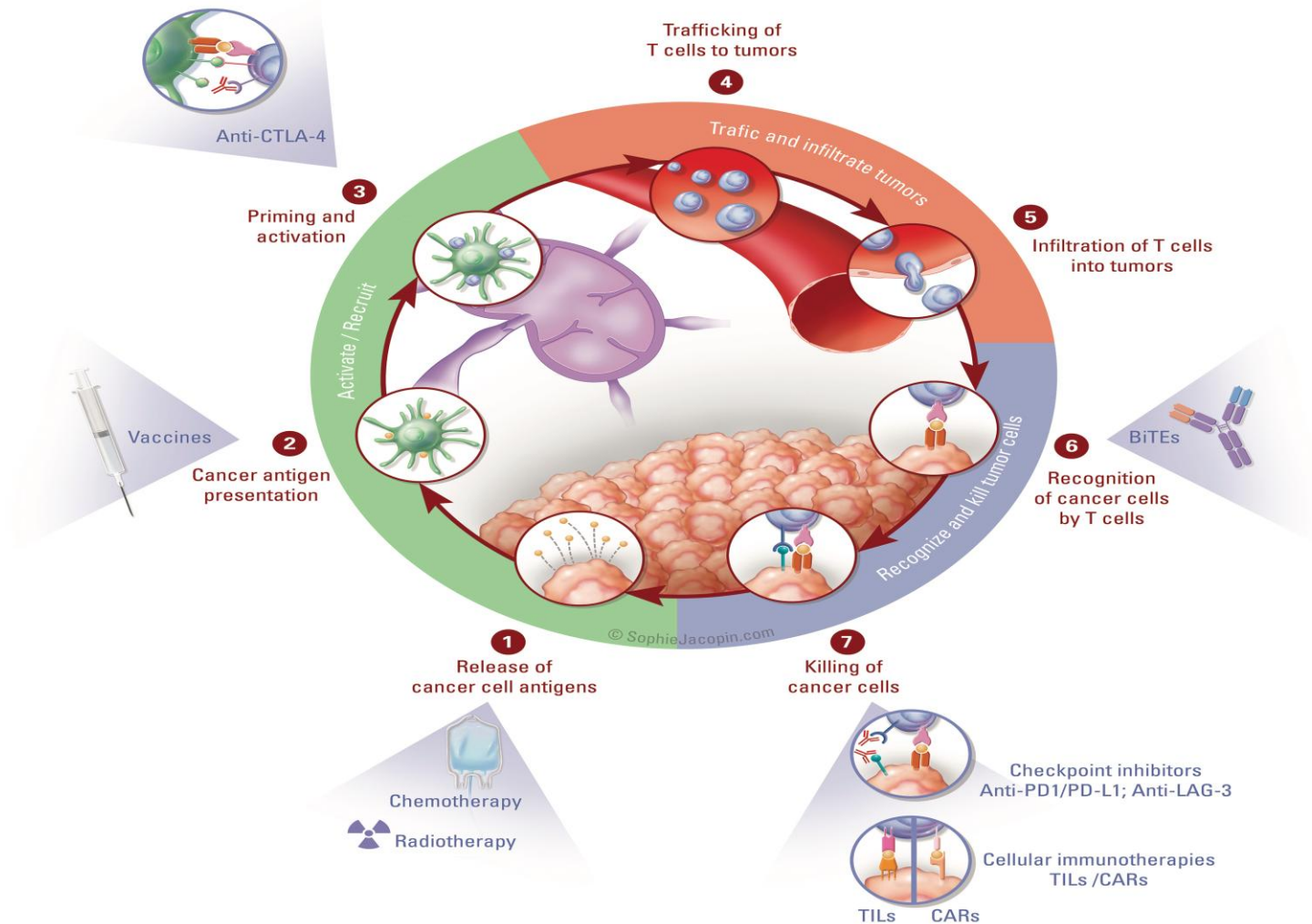
Effets secondaires immuno-médiés

pneumopathie



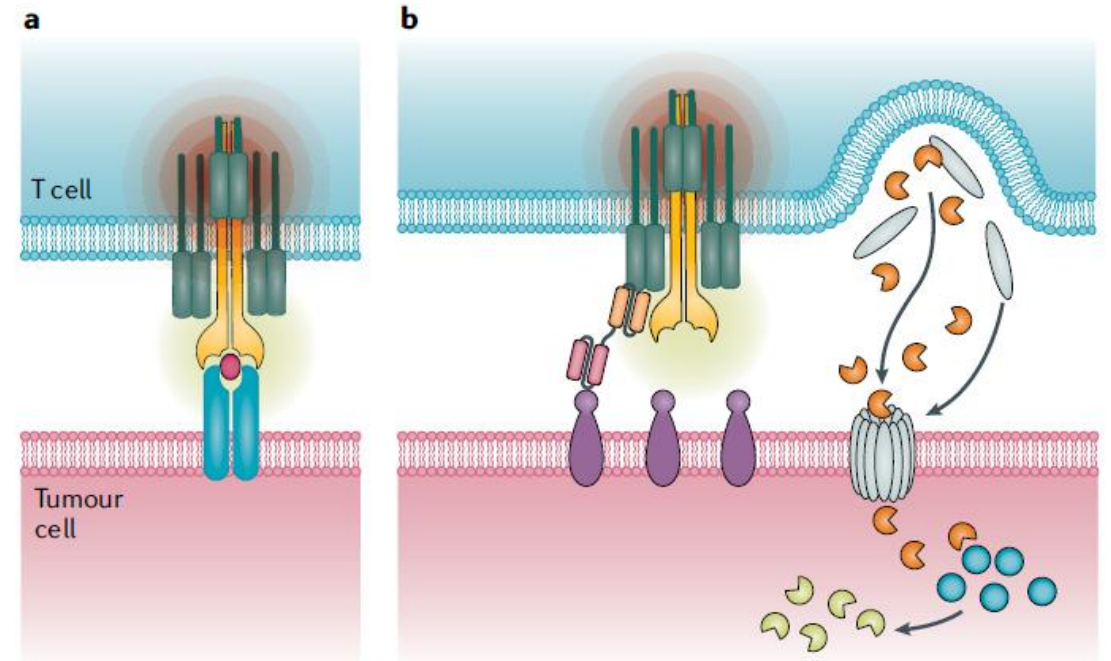
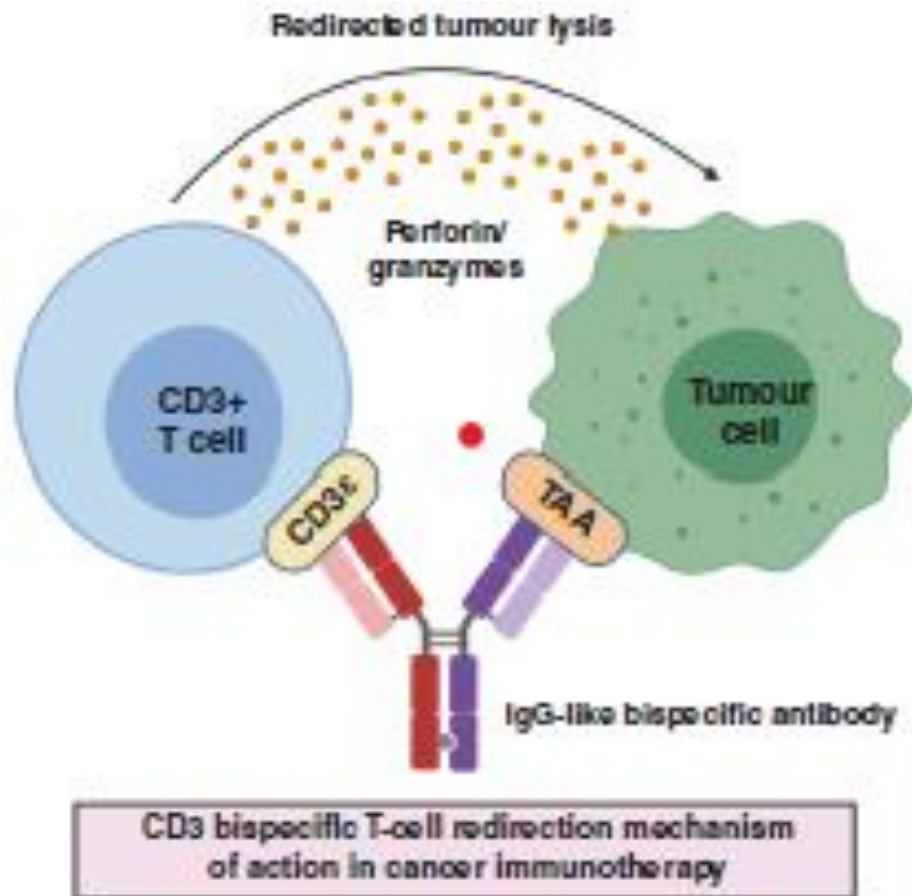
Radiologic Subtypes	Representative Image	Description
Cryptogenic organizing pneumonia-like (n = 5, 19%)		Discrete patchy or confluent consolidation with or without air bronchograms Predominantly peripheral or subpleural distribution
Ground glass opacities (n = 10, 37%)		Discrete focal areas of increased attenuation Preserved bronchovascular markings
Interstitial (n = 6, 22%)		Increased interstitial markings, interlobular septal thickening Peribronchovascular infiltration, subpleural reticulation Honeycomb pattern in severe patient cases
Hypersensitivity (n = 2, 7%)		Centrilobular nodules Bronchiolitis-like appearance Tree-in-bud micronodularity
Pneumonitis not otherwise specified (n = 4, 15%)		Mixture of nodular and other subtypes Not clearly fitting into other subtype classifications

BiTES & CAR T-cell



BiTES

mécanisme d'action



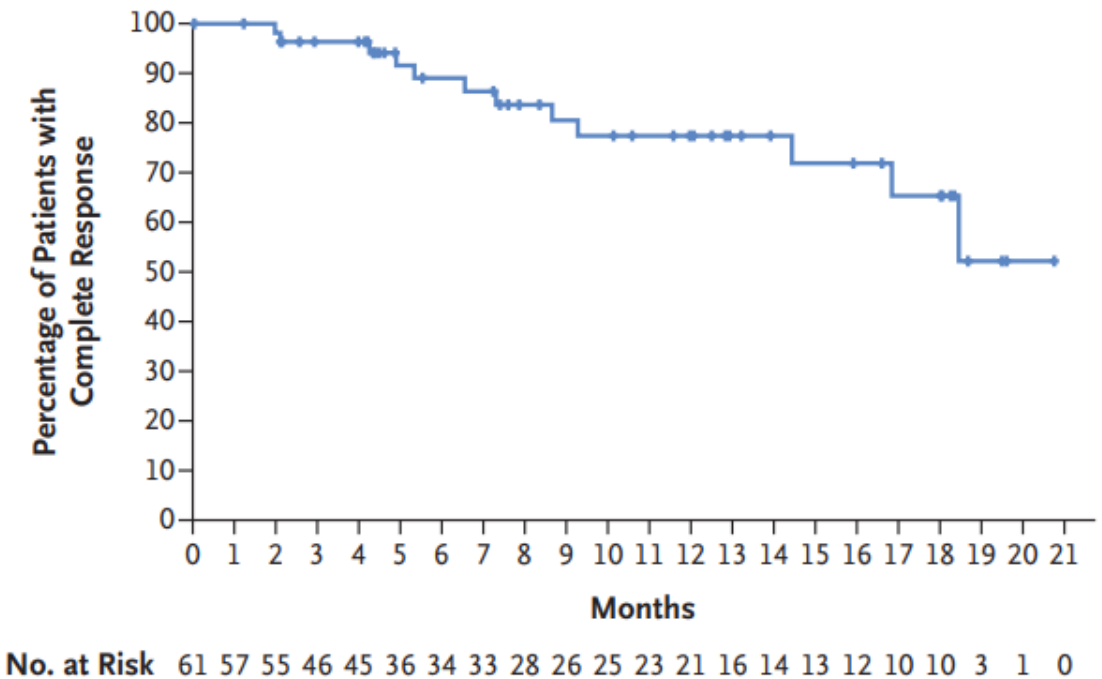
BiTES

Glofitamab

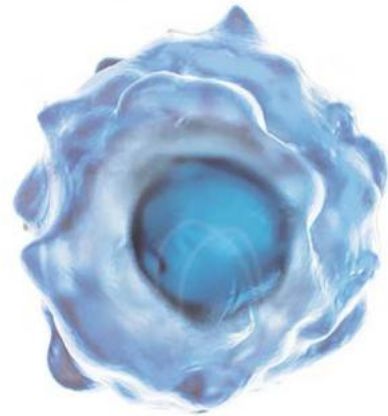
Table 2. Efficacy According to Independent Review Committee and Investigator Assessment (Intention-to-Treat Population).^{*,‡}

Outcome	Assessment According to Independent Review Committee (N=155)	Assessment According to Investigator (N=155)
Complete response		
No. of patients with response	61	58
Percentage of patients (95% CI)	39 (32–48)	37 (30–46)
Objective response		
No. of patients with response	80	89
Percentage of patients (95% CI)	52 (43–60)	57 (49–65)
Duration of complete response[†]		
Median (95% CI) — mo	NR (16.8–NR)	19.8 (18.2–NR)
Complete response at 12 mo (95% CI) — %	78 (64–91)	72 (59–86)
Duration of objective response[‡]		
Median (95% CI) — mo	18.4 (13.7–NR)	10.4 (6.8–NR)
Objective response at 12 mo (95% CI) — %	64 (51–76)	49 (37–61)
Median time to first complete response (range) — days [†]	42 (31–308)	43 (31–274)
Progression-free survival		
Median (95% CI) — mo	4.9 (3.4–8.1)	3.8 (3.3–5.4)
Alive without progression at 12 mo (95% CI) — %	37 (29–46)	30 (22–38)
Overall survival		
Median (95% CI) — mo	—	11.5 (7.9–15.7)
Alive at 12 mo (95% CI) — %	—	50 (41–58)

A Duration of Complete Response among Patients with a Complete Response in the Main Analysis Cohort



CAR T-cell



T CELL

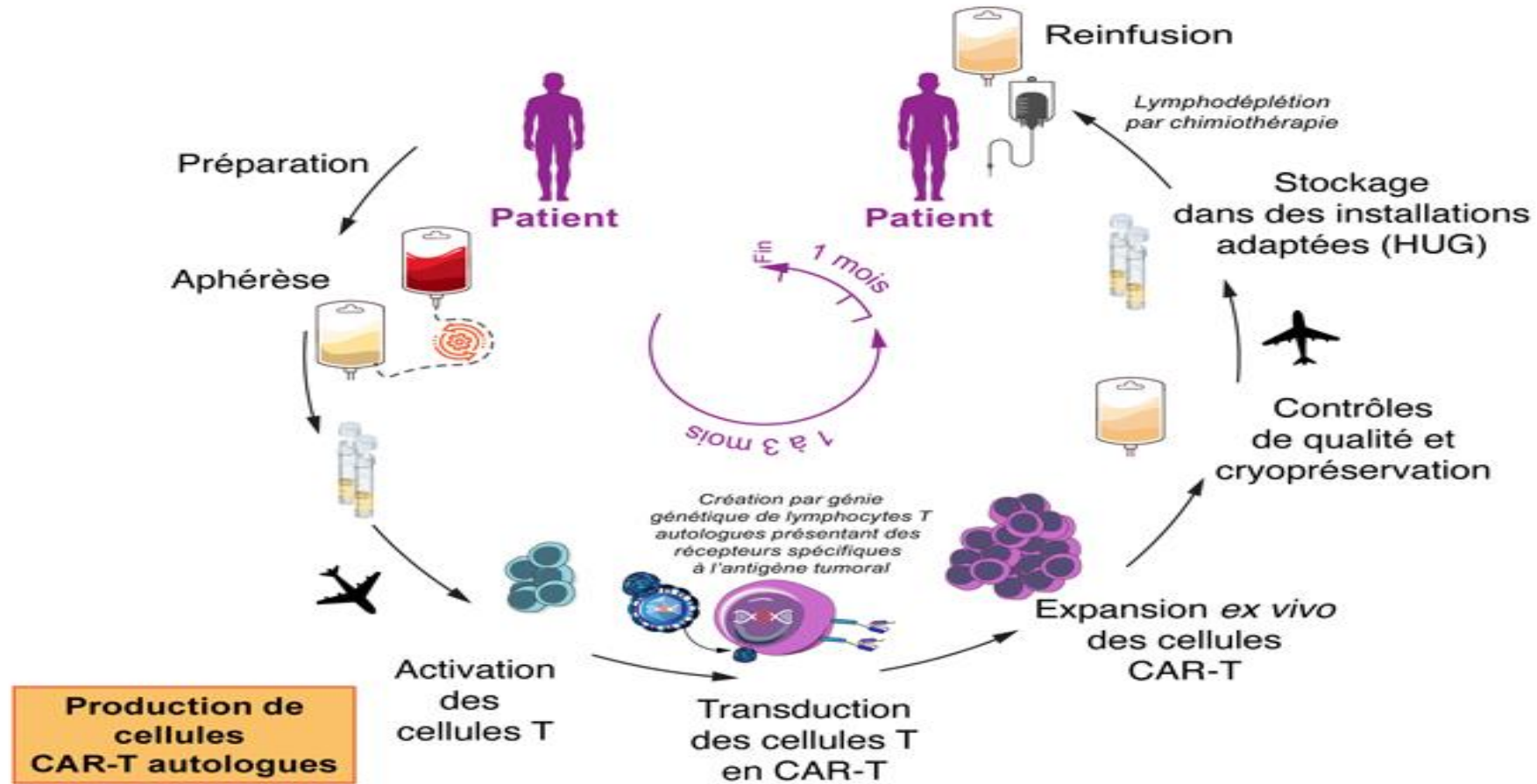
A key fighter in your immune system



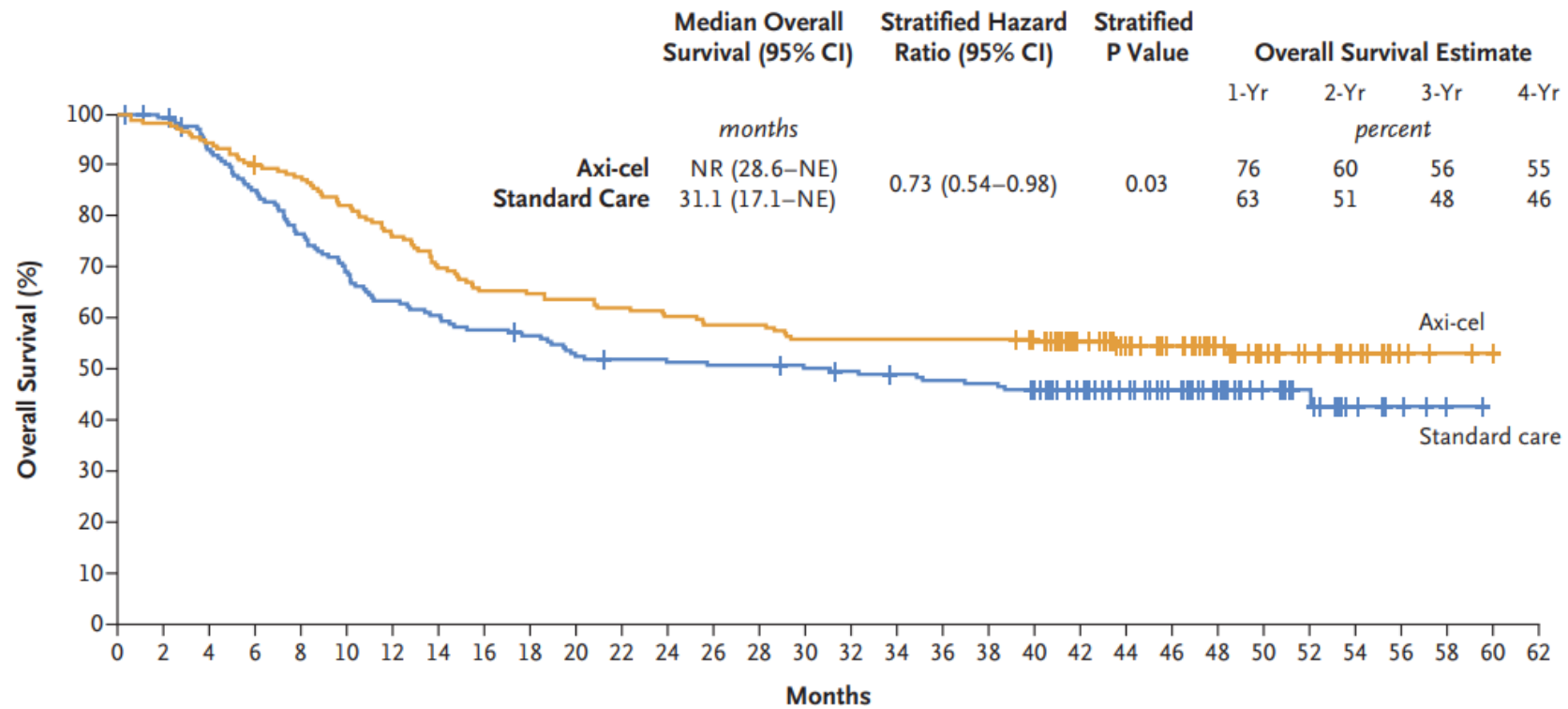
CAR T CELL

The T cell with the CAR added helps find and fight specific targeted cells

CAR T-cell processus



CAR T-cell résultat



No. at Risk

Axi-cel	180	177	170	161	157	147	136	125	117	116	114	111	108	105	105	100	100	100	100	100	100	96	80	67	54	41	29	20	14	4	2	1	0
Standard care	179	176	163	149	134	121	111	106	101	98	91	89	88	87	87	85	83	81	79	78	73	63	51	41	31	19	14	7	4	1	0		

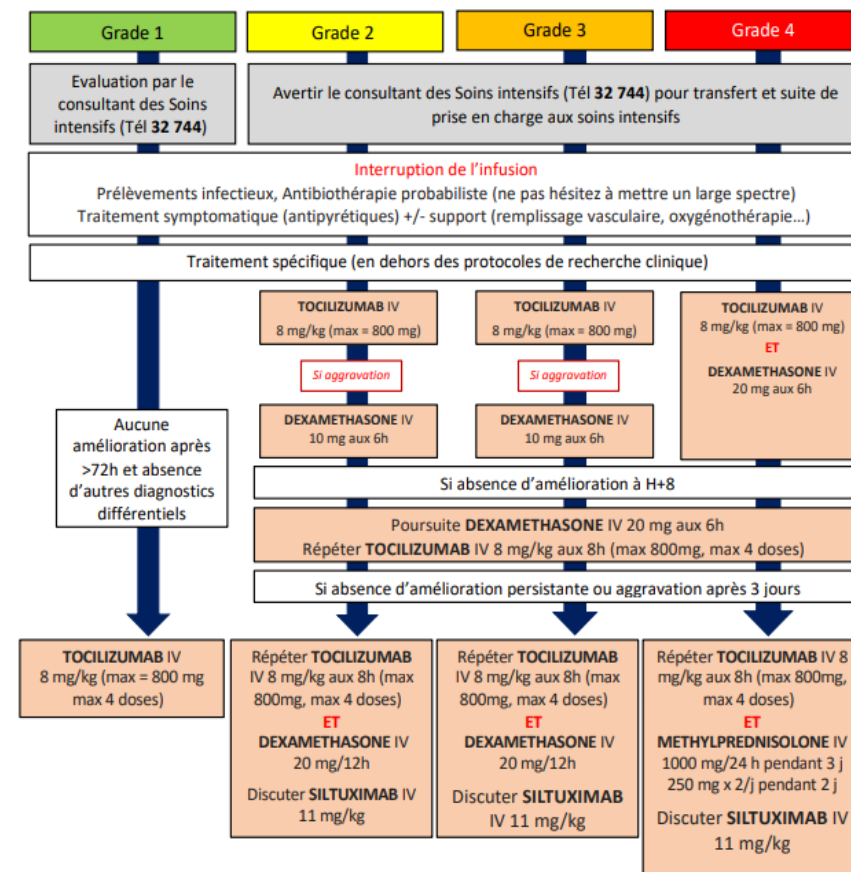
BiTES & CAR T-cell

syndrome de relargage cytokinique

Annexe 1A. Grade du syndrome relargage cytokinique (CRS)

Adapté de Lee et al, Biol Blood Marrow Transplant 25 (2019) 625-638

Symptômes du CRS	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fièvre*	T° ≥ 38°C	T° ≥ 38°C	T° ≥ 38°C	T° ≥ 38°C
	associée à †			
Hypotension (TAM < 65mmHg)	Absente	Remplissage vasculaire sans amines	Avec amine vasopressive	Avec plusieurs amines vasopressives
	et / ou			
Hypoxie (SpO ₂ < 92% ; PaO ₂ < 6 kPa)	Absente	O ₂ ≤ 6l/min (lunettes)	O ₂ > 6l/min (masque facial)	Oxygène à haut débit, CPAP ou intubation



BiTES & CAR T-cell

syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires

Annexe 2A. Score ICE (0-10 points)

Adapté de Lee et al, Biol Blood Marrow Transplant 25, 2019, 625-638

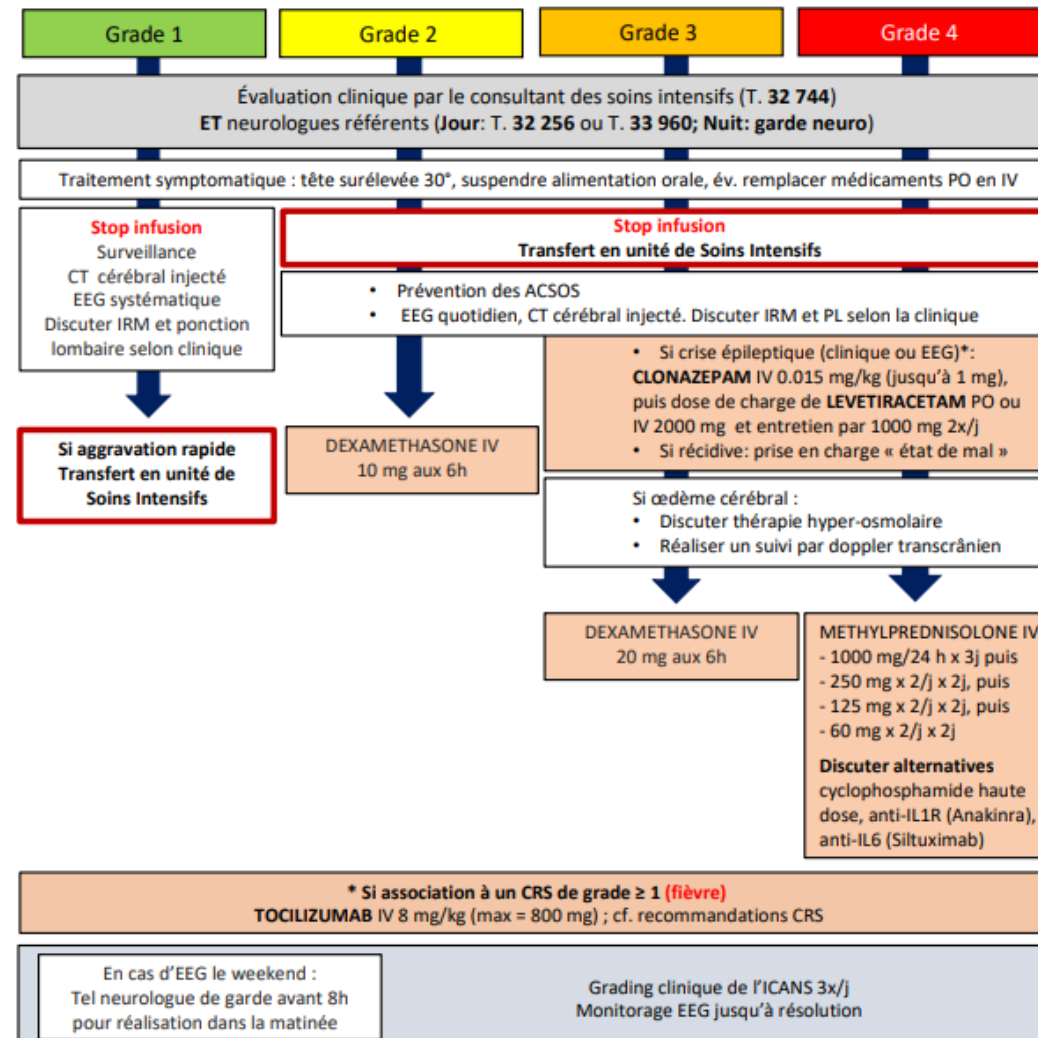
Score ICE		Oui	Non
Orientation			
Arriver à nommer l'année en cours (+1 point)			
Arriver à nommer le mois en cours (+1 point)			
Arriver à nommer la ville (+1 point)			
Arriver à nommer l'hôpital (+1 point)			
		/ 4	
Appellation ; capacité à nommer 3 objets simples (ex: horloge, stylo, bouton)			
Objet n°1 (+1 point)			
Objet n°2 (+1 point)			
Objet n°3 (+1 point)			
		/ 3	
Réponse aux ordres ; capacité à suivre un ordre simple (ex: "fermer les yeux et tirer la langue"...) 			
Est capable de répondre à un ordre (+1 point)			
		/ 1	
Ecriture ; capacité à écrire une phrase simple (ex "Notre drapeau est blanc et rouge"...) 			
Est capable d'écrire une phrase simple (+1 point)			
		/ 1	
Attention			
Est capable de compter à l'envers à partir de 100 de dix en dix (+1 point)			
		/ 1	
Score total		/ 10	

Adapté de Lee et al, Biol Blood Marrow Transplant 25, 2019, 625-638

Neurotoxicité	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Score ICE	9 – 7	6 – 3	2 - 0	0
État de vigilance	Éveil spontané	Réveil à la stimulation verbale	Réveil à la stimulation tactile	<input type="checkbox"/> Patient non-réveillable ou requiert une stimulation douloureuse répétée ; <input type="checkbox"/> Stupeur ou coma
Convulsions	Absentes	Absentes	<input type="checkbox"/> Crise convulsive focale ou généralisée cédant rapidement <input type="checkbox"/> Crise épileptique non-convulsive à l'EEG cédant rapidement sous traitement	<input type="checkbox"/> Crise épileptique prolongée (>5min) mettant en jeu le pronostic vital ; <input type="checkbox"/> Crises cliniques ou EEG répétées sans retour à un état de conscience normal
Motricité	Normale	Normale	Normale	<input type="checkbox"/> Faiblesse musculaire focale majeure : hémiparésie ou paraparésie
Hypertension intracrânienne / Œdème cérébral	Absents	Absents	Œdème cérébral localisé en imagerie	<input type="checkbox"/> Œdème cérébral diffus en imagerie ; <input type="checkbox"/> Posture en décérébration / décortication ; <input type="checkbox"/> Atteinte du VIème nerf crânien ; <input type="checkbox"/> Œdème papillaire ; <input type="checkbox"/> Triade de Cushing (HTA, bradycardie, respiration ataxique)

BiTES & CAR T-cell

syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires



Conclusion

Avancée majeure dans la prise en charge de certains cancers

Une fraction des patients répond à l'immunothérapie

Pas indiqué pour tous les cancers

Attention toxicités potentiellement graves