

RAPPORT ANNUEL FOND VACCIN ONCOLOGIE

Genève, le 9 Janvier 2023

Etude clinique combinant vaccination multipeptidique avec pembrolizumab pour les patients atteints de glioblastome en récurrence

Le glioblastome est la tumeur cérébrale primaire la plus courante, sans traitement efficace à ce jour. Une fois diagnostiquée, la survie globale est inférieure à 2 ans malgré les traitements à disposition. Les raisons de l'échec de ces traitements sont multiples et comprennent une agressivité tumorale élevée, la propension du glioblastome à envahir les structures cérébrales normales dès le début de la maladie et l'hétérogénéité tumorale. Parmi les nouvelles thérapies anticancéreuses en cours de développement, l'immunothérapie - l'utilisation du système immunitaire contre le cancer - s'est révélée la plus prometteuse.

L'hypothèse que le système immunitaire peut être programmé pour générer une réponse anti-tumorale était émise dès les années 90 par le Professeur Pierre-Yves Dietrich. Les travaux qui ont décrit les mécanismes de la réponse immune dans le glioblastome (Calzascia, Immunity 2005), suivis de ceux qui ont abouti à la découverte de marqueurs exprimés à la surface des cellules tumorales (Dutoit, Brain 2012), ont permis le développement de stratégies de vaccination peptidique que nous avons testées dans le cadre de deux études cliniques (Migliorini, Neuro Oncology 2019).

Un des challenges du traitement du glioblastome est son hétérogénéité, c'est-à-dire que la tumeur est composée de cellules exprimant des marqueurs de surface variant d'une cellule à l'autre. Par conséquent, nous avons postulé que seule une réponse immunitaire multi-spécifique, c'est-à-dire capable de cibler plusieurs marqueurs simultanément, pourrait avoir un impact sur la prolifération cellulaire et permettre d'obtenir à minima une stabilisation tumorale, voire même des réponses radiologiques objectives.

C'est dans ce contexte que nous avons testé le vaccin multipeptidique IMA950 composé de peptides recombinants que nous avons identifiés (Dutoit, Brain 2012). Au cours de la première étude clinique testant ce vaccin combiné à un immunostimulant (le poly-ICLC), nous avons inclus 19 patients avec des gliomes de haut grade traités par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie à base de temozolomide en combinaison avec notre approche de vaccination peptidique.

Nous avons observé des résultats prometteurs qui sont les suivants (Migliorini, Neuro-Oncology 2019):

- Des réponses radiologiques objectives avec des pseudo-progressions radiologiques et œdèmes cérébraux témoignant d'une réponse tumorale.
- Une survie globale de 21 mois (celle-ci se trouve aux alentours de 15 mois avec le traitement standard seul). Nous ne pouvons pas généraliser ce résultat étant donné qu'il s'agit d'une cohorte limitée à 19 patients, mais il est prometteur.
- Des réponses immunitaires contre plusieurs peptides du vaccin.

Ces observations nous ont motivé à tester le vaccin IMA950 chez des patients avec glioblastome en récurrence en combinaison avec un anticorps ciblant le marqueur d'épuisement lymphocytaire PD1. En effet, des rapports précliniques suggèrent que la vaccination en combinaison avec ce type d'anticorps conduirait à une synergie et permettrait d'augmenter les effets antitumoraux par rapport à la vaccination seule (Antonios, JCI 2016).

Nous avons donc mené cette étude, intitulée : « Pembrolizumab in Association With the IMA950/Poly-ICLC for Relapsing Glioblastoma (IMA950-106) » (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03665545), dans notre centre, et avons pu inclure 18 patients qui ont reçu :

- soit le vaccin IMA950 et le Poly-ICLC en sous-cutané
- soit le Pembrolizumab (anticorps anti-PD1) avec le vaccin IMA950 et le Poly-ICLC en sous-cutané.

Les objectifs de cette étude étaient de déterminer :

- l'innocuité de cette approche thérapeutique
- la survie sans progression et la survie globale
- l'impact sur la qualité de vie de ces patients
- et enfin de mener des études dites corrélatives permettant de comprendre l'effet biologique du vaccin, en analysant l'infiltration lymphocytaire dans la tumeur et la génération de réponses immunitaires contre les peptides administrés.

Nous avons terminé l'inclusion des patients et n'avons pas observé de toxicité de cette immunothérapie. Les patients sont actuellement en cours de suivi clinique et radiologique. Il est trop tôt pour conclure sur l'impact de notre approche sur le contrôle tumoral et la survie.

L'objectif de l'année 2023 est de mener les analyses de réponse immunitaire sur les échantillons sanguins et tumoraux chez les patients de cette étude. Ces analyses vont associer des études dites d'immunomonitoring dans le sang et le tissu tumoral, mais aussi un séquençage des lymphocytes T infiltrant la tumeur et des études dites de spatialomics qui permettent de décrire le profil de ces lymphocytes dans la tumeur avec une résolution monocellulaire, mais aussi leur interaction avec le microenvironnement tumoral.

Nous profitons de ce rapport pour remercier l'Association Frederic Fellay pour son soutien sans faille depuis de longues années pour notre programme de recherche et les patients.

Les prochaines étapes de nos travaux de recherche, actuellement en cours dans mon laboratoire, sont de capitaliser sur les informations collectées dans ces études cliniques pour mettre au point des thérapies

très puissantes ayant recours à l'ingénierie cellulaire et permettant d'obtenir des lymphocytes T tueurs dotés d'un nouveau récepteur capable de reconnaître les tumeurs.

Ma formation dans le centre pionnier dans ce domaine, le « Center for Cellular Immunotherapies » à l'Université de Pennsylvanie (Laboratoire du Prof. Carl June), m'a permis de transférer ces connaissances à Genève. Les thérapies cellulaires T modifiées- qui comprennent les cellules T avec récepteurs antigéniques chimériques (CAR) - sont la prochaine génération d'approches d'immunothérapie. Ces thérapies ont rencontré un succès sans précédent dans les cancers hématologiques comme les lymphomes et les leucémies, mais ne sont pour le moment pas efficaces dans le cadre du glioblastome. Les raisons en sont à nouveau l'hétérogénéité tumorale élevée et un environnement tumoral immunosuppresseur. Nous ne manquerons pas de vous tenir informés de nos progrès dans le domaine.

Avec mes chaleureux messages,



Pr Denis Migliorini

Chaire Fondation ISREC en immunologie des tumeurs cérébrales
Médecin adjoint agrégé, Responsable de l'Unité de Neuro oncologie
Département d'oncologie - Hôpitaux Universitaires de Genève
Membre du Swiss Cancer Center Léman, Genève et Lausanne

Laboratoire: AGORA Cancer Research Center, 25A rue du Bugnon, CH-1005 Lausanne

References

Calzascia T et al. Homing phenotypes of tumor-specific CD8 T cells are predetermined at the tumor site by crosspresenting APCs. *Immunity*. 2005. PMID: 15723806

Dutoit V et al. Exploiting the glioblastoma peptidome to discover novel tumour-associated antigens for immunotherapy. *Brain*. 2012. PMID: 22418738

Migliorini D et al. Phase I/II trial testing safety and immunogenicity of the multi-peptide IMA950/poly-ICLC vaccine in newly diagnosed adult malignant astrocytoma patients. *Neuro Oncol*. 2019. PMID: 30753611

Antonios JP et al. PD-1 blockade enhances the vaccination-induced immune response in glioma. *JCI Insight*. 2016. PMID: 27453950

Migliorini D, et al. CAR T-Cell Therapies in Glioblastoma: A First Look. *Clin Cancer Res*. 2018. PMID: 29158268