

GPCO 2023

## XIX<sup>èmes</sup> Journées du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique

**PK/PD tissulaire d'un anticorps anti-CTLA4 après administration intratumorale, une étude préclinique par imagerie immunoTEP.**

**Céline Chevaleyre**<sup>1,\*</sup>, Louis Meyblum<sup>1,2,\*</sup>, Sandrine Susini<sup>3,4</sup>, Benoit Jego<sup>1</sup>, Frederic Deschamps<sup>2,4</sup>, Dimitri Kereselidze<sup>1</sup>, Baptiste Bonnet<sup>2,4</sup>, Aurélien Marabelle<sup>1,4,5,6</sup>, Thierry de Baere<sup>1,4,6</sup>, Vincent Lebon<sup>1</sup>, Lambros Tselikas<sup>2,3,4,6</sup>, Charles Truillet<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Laboratoire d'Imagerie Biomédicale Multimodale Paris Saclay (BioMaps), Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, INSERM UMR1281, Orsay, France

<sup>2</sup> Département d'Anesthésie, Chirurgie et Interventionnel (DACI), Service de Radiologie Interventionnelle, Gustave Roussy, Villejuif, France

<sup>3</sup> Laboratoire de Recherche Translationnelle en Immunothérapie (LRTI), INSERM U1015, Villejuif, France

<sup>4</sup> BIOTHERIS, Centre d'Investigation Clinique INSERM U1428, Villejuif, France

<sup>5</sup> Département d'Innovation Thérapeutique et d'Essais Précoces (DITEP), Gustave Roussy, Villejuif, France

<sup>6</sup> Université Paris Saclay, Saint Aubin, France

[celine.chevaleyre@universite-paris-saclay.fr](mailto:celine.chevaleyre@universite-paris-saclay.fr)



université  
PARIS-SACLAY



Inserm



GUSTAVE  
ROUSSY  
CANCER CAMPUS  
GRAND PARIS



## • Introduction • Méthodes • Résultats • Perspectives

✓ Efficacité démontrée de la combinaison **ipilimumab + nivolumab** pour le traitement de différents cancers solides tels que le mélanome avancé ou le NSCLC.

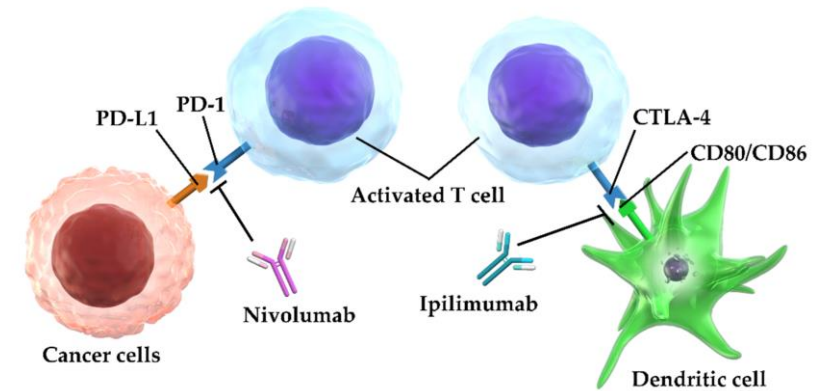
✓ Augmenter la dose d'anti-CTLA4 pourrait encore augmenter le taux de réponse à cette combinaison thérapeutique.

*Sharma et al. 2019 J Clin Oncol*

✗ Combinaison thérapeutique associées à une augmentation de la probabilité de survenue d'effets indésirables immuns (irAEs) de grade 3/4.

Occurrence d'irAEs de grade 3 et 4 : CHECKMATE 067

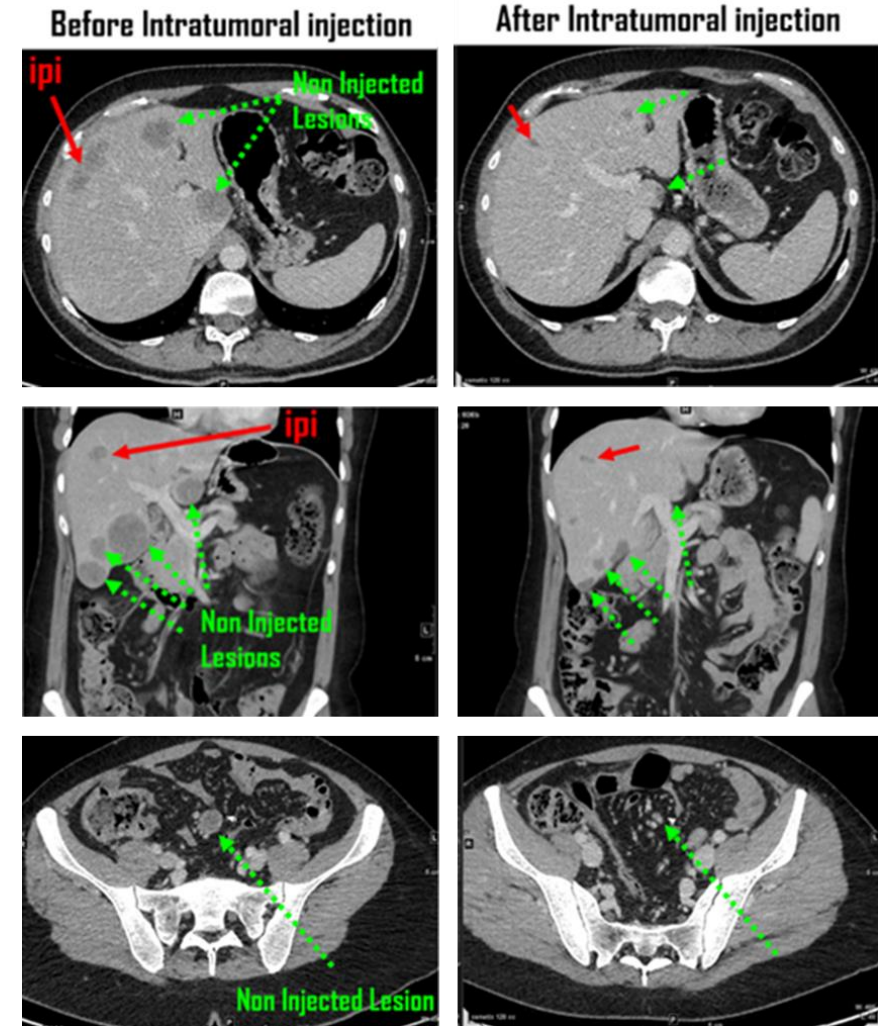
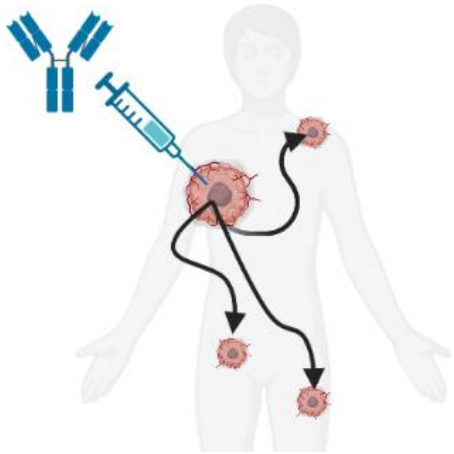
- Nivolumab 23%
- Ipilimumab 28%
- Ipilimumab + Nivolumab **59%**



# • Introduction • Méthodes • Résultats • Perspectives

## Voie d'injection intratumorale :

Injection réalisée sous échographie ou CT.



**Comment expliquer les effets sur les lésions tumorales non injectées ?**

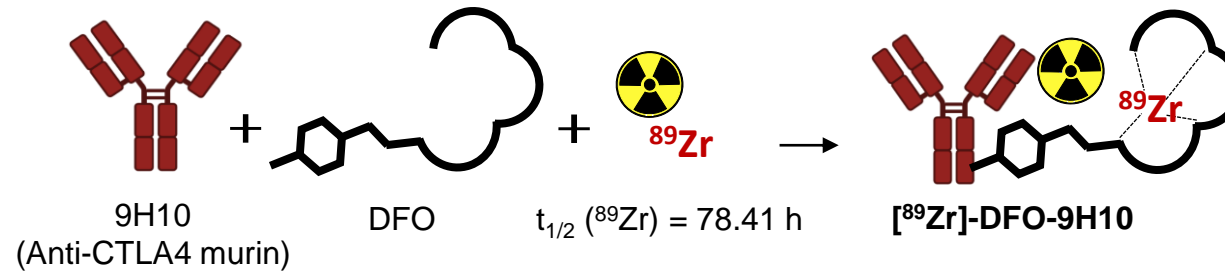
## **OBJECTIFS DE L'ETUDE**

- ❖ **Elucider la distribution locale et systémique d'un anticorps anti-CTLA4 administré par voie intratumorale grâce à l'imagerie ImmunoPET corps entier.**
- ❖ **Corréler cette distribution avec l'efficacité anti-tumorale.**

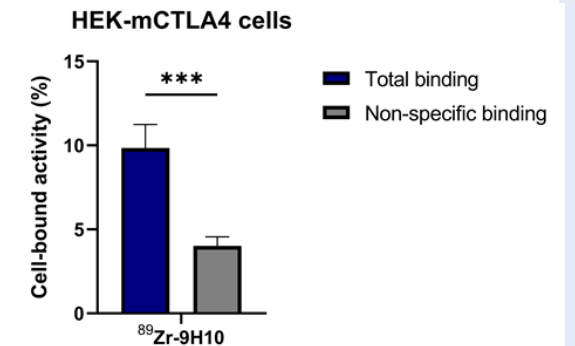
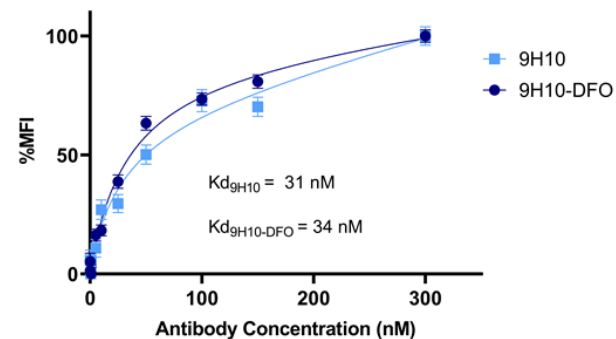
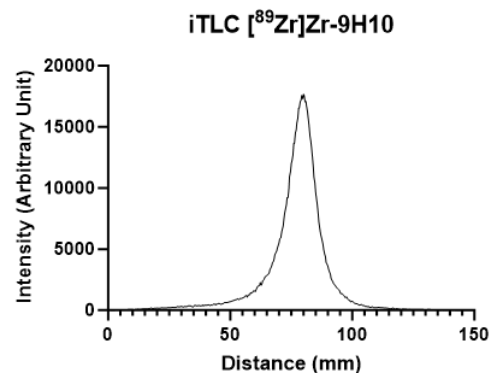
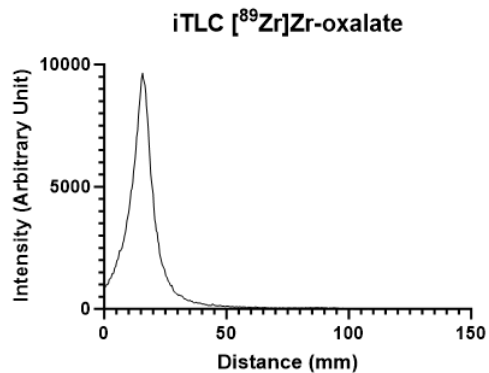
# • Introduction • Méthodes • Résultats • Perspectives

## Radiomarquage et CQ du $^{89}\text{Zr}$ -9H10 :

Radiomarquage selon la méthode de Vosjan *et al.*, *Nat Protocol* 2010 :



CQ post-radiomarquage :



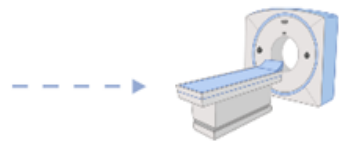
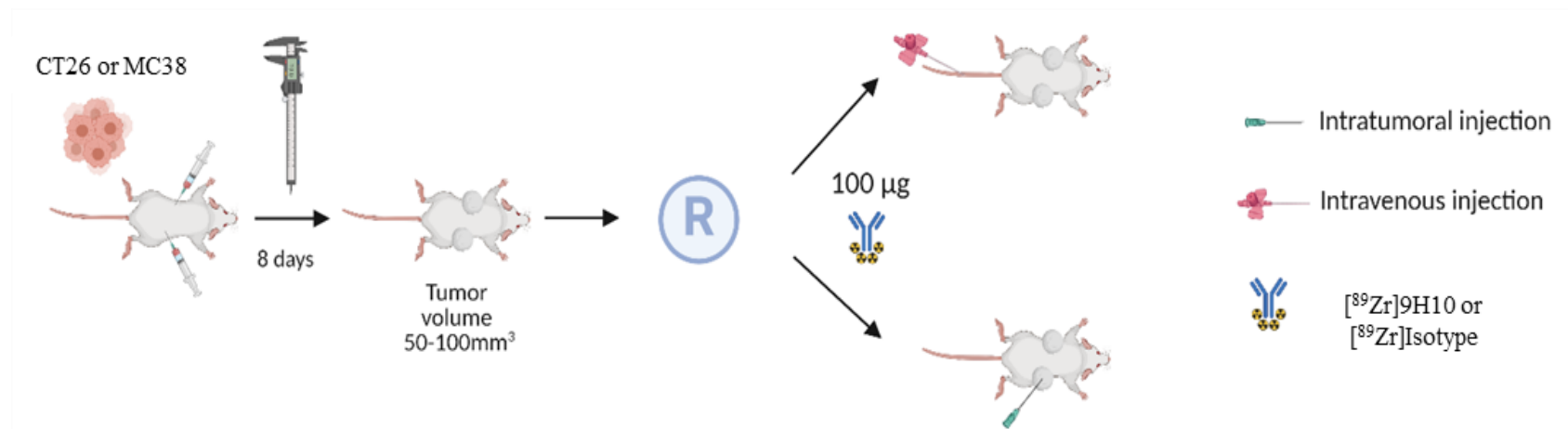
Pureté radiochimique  $\geq 98\%$

Pas de perte d'affinité post-radiomarquage.

# • Introduction • Méthodes • Résultats • Perspectives

## Schéma expérimental de l'étude de la PK du $^{89}\text{Zr}$ -9H10:

2 modèles tumoraux syngéniques : CT26 en SC dans des souris Balb/c et MC38 en SC dans des souris C57Bl/6 ( $1.10^6$  cellules /flanc).



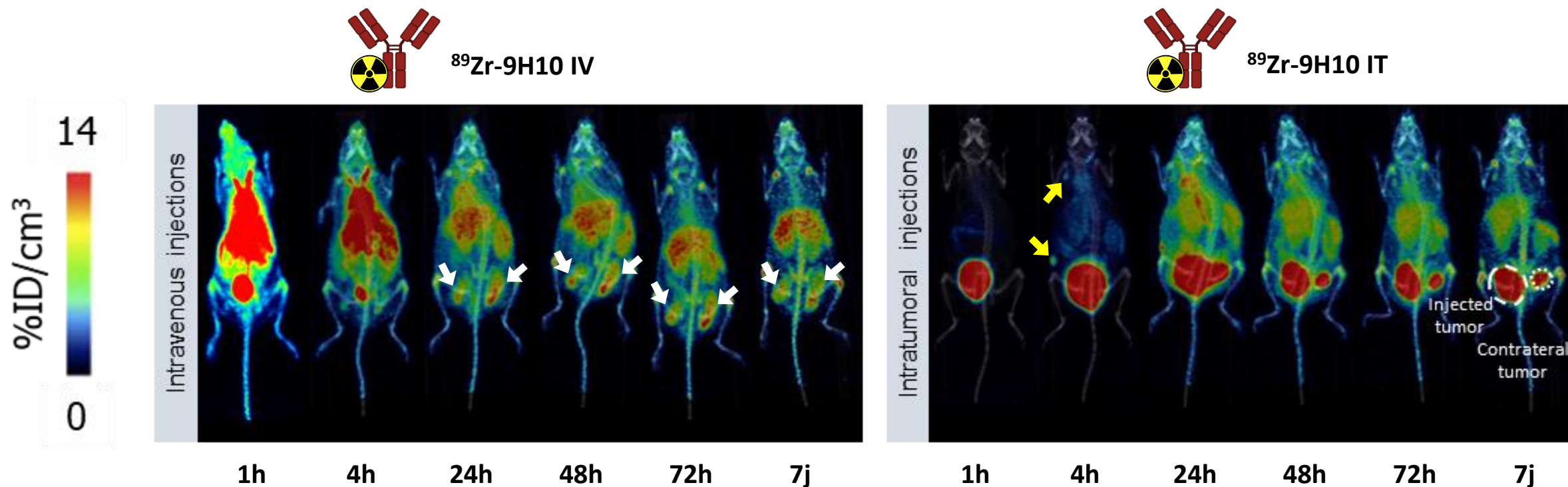
Imagerie PET à 1h, 4h, 24h, 48h, 72h, et 7j post-injection.



Analyse *ex vivo* des tumeurs après la dernière session d'imagerie.

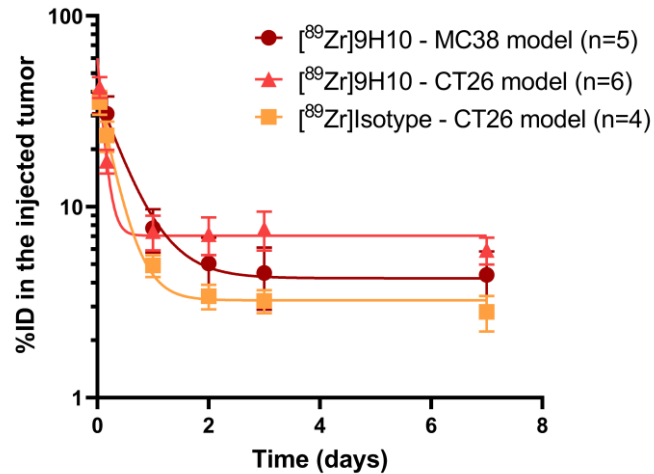
# • Introduction • Méthodes • Résultats • Perspectives

Images immunoTEP du  $^{89}\text{Zr}$ -9H10 après injection IV ou IT :



**Diminution de l'exposition systémique avec l'injection intratumorale.  
Accumulation du  $^{89}\text{Zr}$ -9H10 dans la tumeur non injectée.**

**Biodisponibilité du  $^{89}\text{Zr}$ -9H10 après injection intra-tumorale :**



**Variabilité entre les modèle tumoraux :**

- 40% de la dose injectée retenue dans les tumeurs MC38 à l'injection
- 60% de la la dose injectée retenue dans les tumeurs CT26 à l'injection

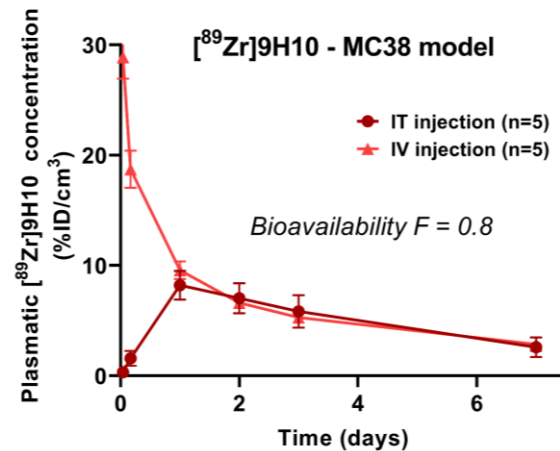
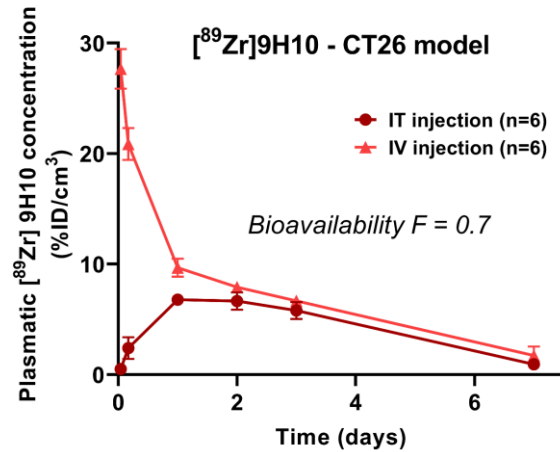
→ Cohérent avec la biodisponibilité plus élevée observée dans le modèle MC38. (  $F = 0.8$  contre  $0.7$  dans le modèle CT26)

|               | <u><math>^{89}\text{Zr}</math>9H10 - CT26 model</u> |               | <u><math>^{89}\text{Zr}</math>Isotype - CT26 model</u> |              | <u><math>^{89}\text{Zr}</math>9H10 - MC38 model</u> |             |
|---------------|---|---------------|--|--------------|---|-------------|
| Parameters    | Estimate  | 95% CI        | Estimate   | 95% CI       | Estimate  | 95% CI      |
| $t_{1/2}$ (h) | 1.7   | [1.4-2.1]     | 4.8  | [3.6-6.9]    | 8.2   | [5.5-11.5]  |
| % ID(t=0)     | 60.1  | [54.7 - 66.3] | 40.3   | [35.9-45.15] | 39.9  | [35.8-44.5] |

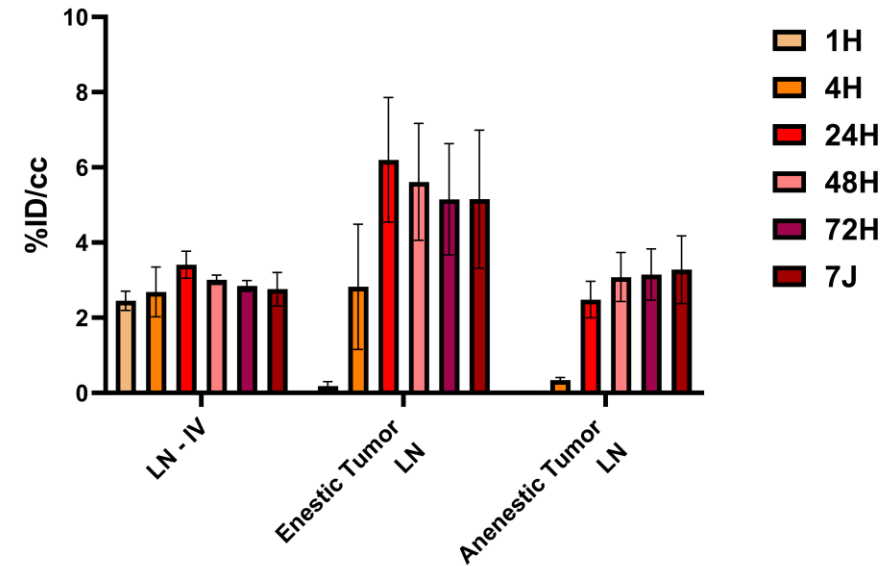


**Biodisponibilité du  $^{89}\text{Zr}$ -9H10 après injection intra-tumorale :**

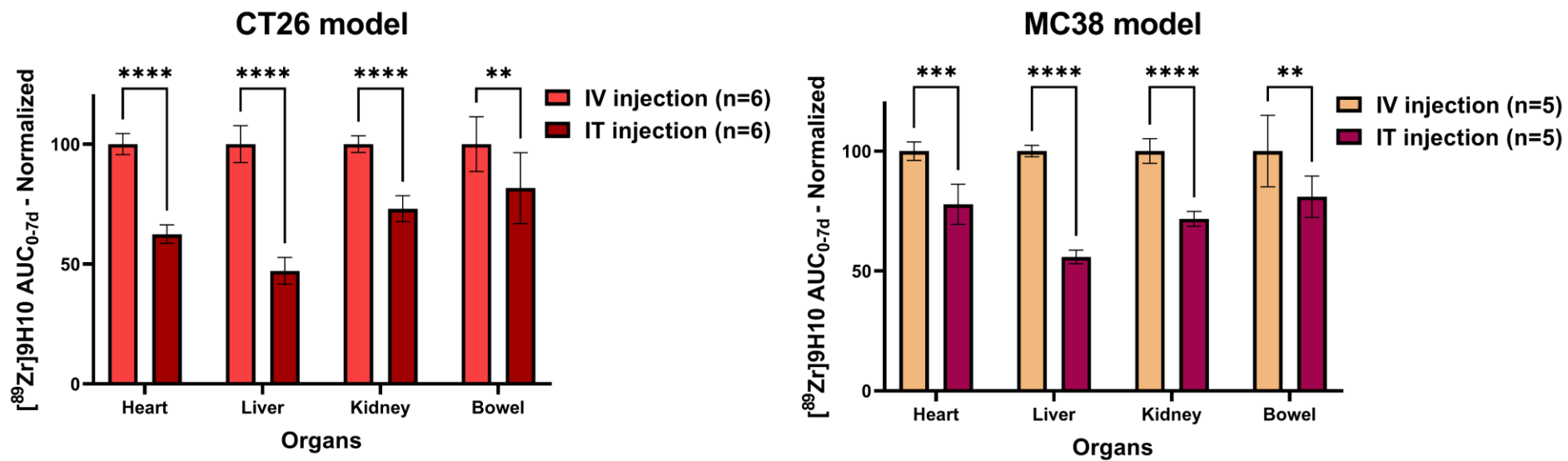
Cinétique plasmatique :



Drainage lymphatique :

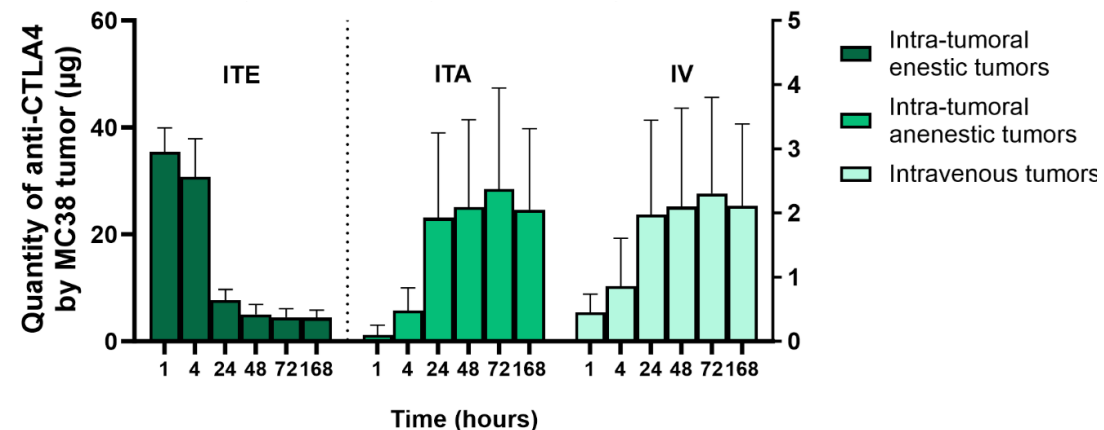
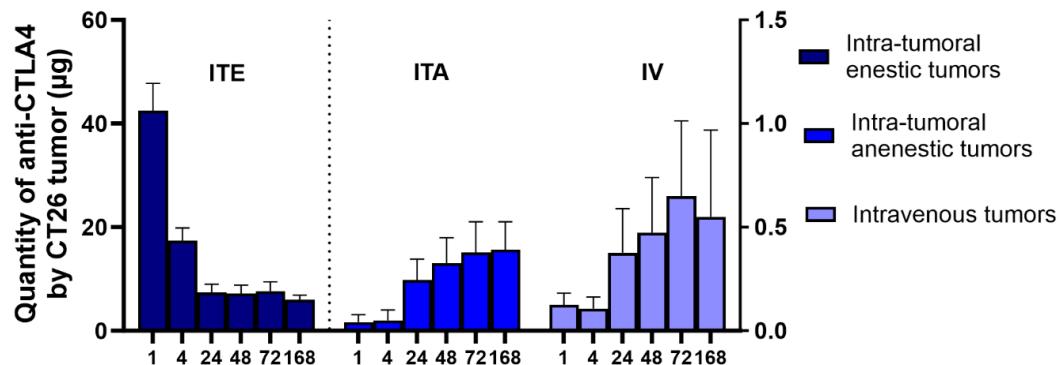


Impact sur l'exposition des organes périphériques :



Diminution de 20 à 50 % de l'exposition des organes périphériques au <sup>89</sup>Zr-9H10.

Accumulation tumorale du  $^{89}\text{Zr}$ -9H10 après injection IT :

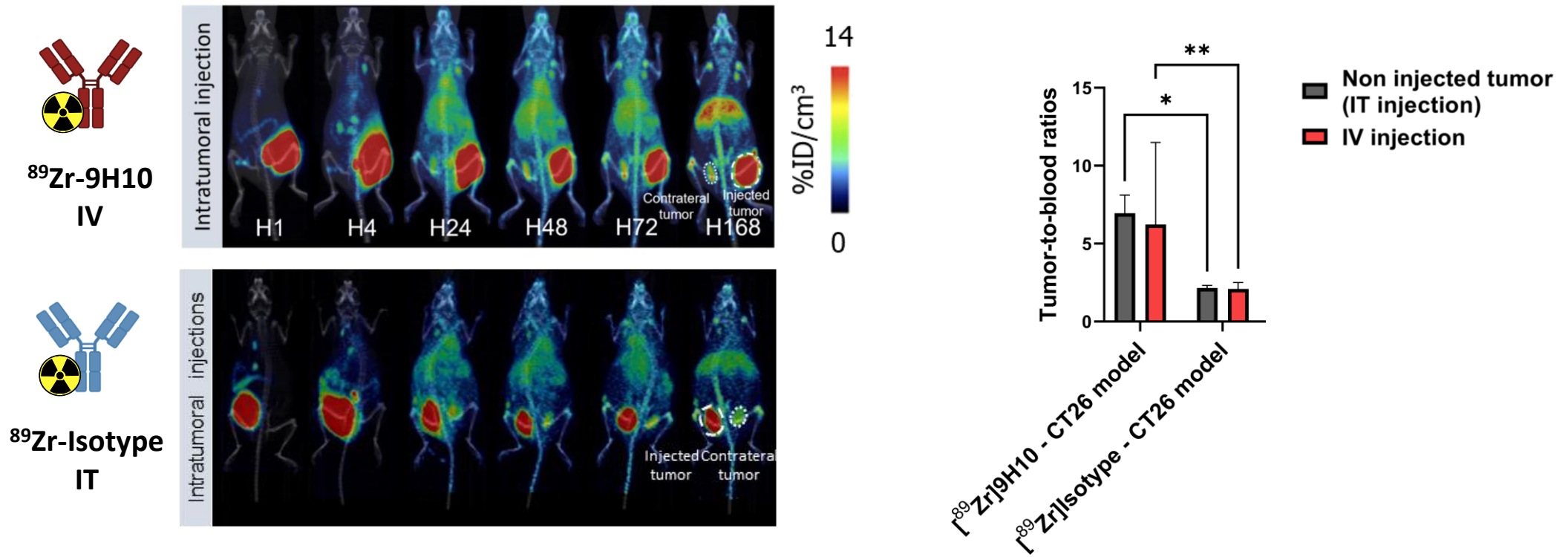


Accumulation tumorale dans les tumeurs non injectées équivalente à l'accumulation dans les tumeurs des animaux injectés en IV.

Spécificité de l'accumulation ?

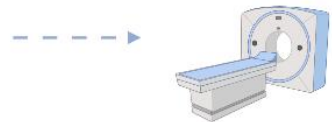
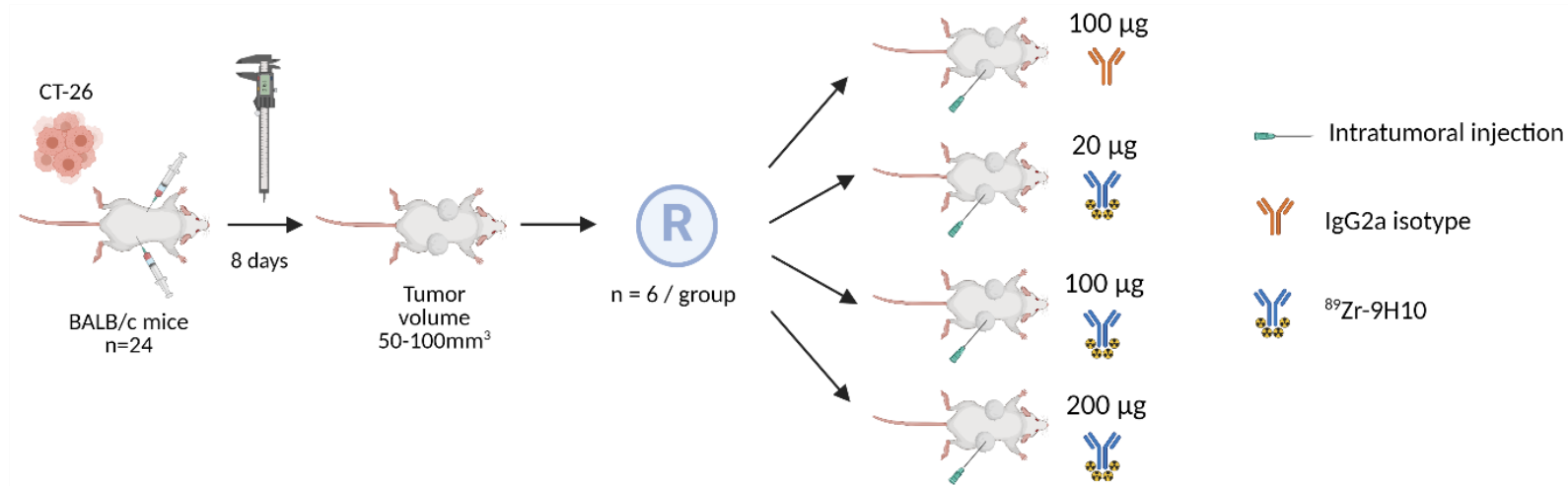
• Introduction • Méthodes • Résultats • Perspectives

Accumulation tumorale du  $^{89}\text{Zr}$ -9H10 après injection IT – Comparaison avec l'isotype :



Accumulation tumorale est bien spécifique de la fixation du  $^{89}\text{Zr}$ -9H10 à CTLA4.

Schéma expérimental de l'étude de dose-escalade :



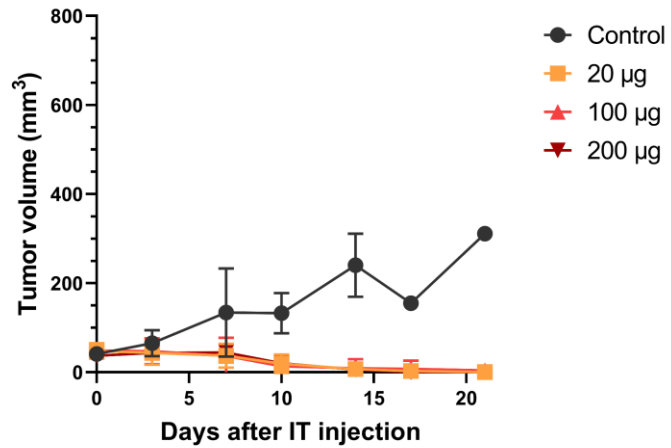
Imagerie PET 7 jours post-injection pour évaluer l'accumulation tumorale.



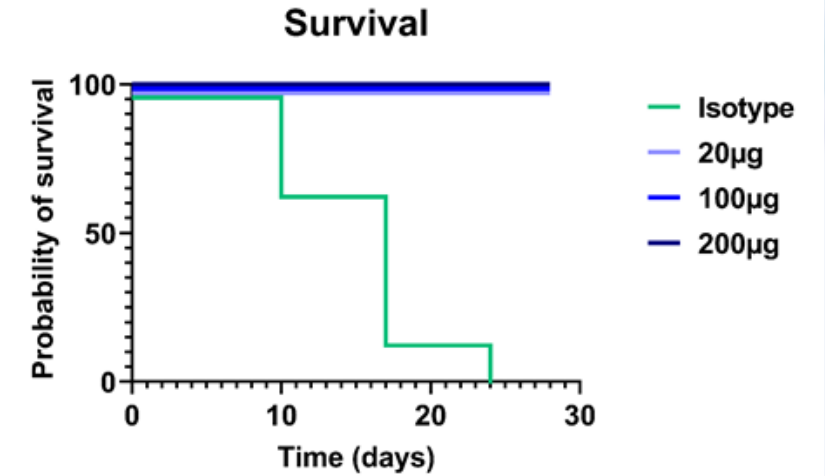
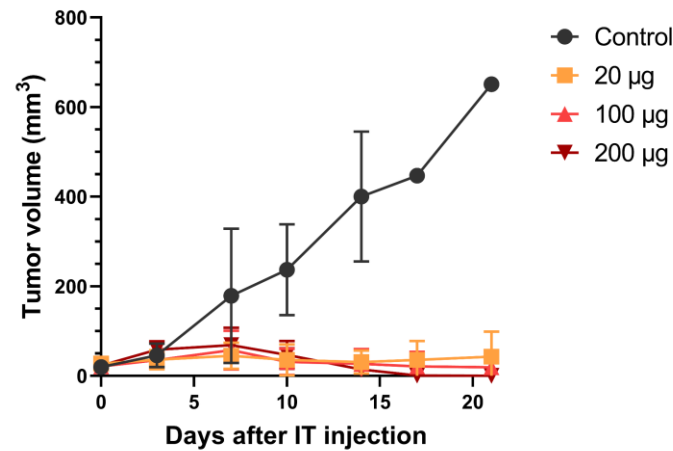
Mesure tous les 2 jours du volume tumorale par échographie.

Efficacité du traitement par injection IT :

Injected tumors (n=6 per dose)



Non injected tumors (n=6 per dose)

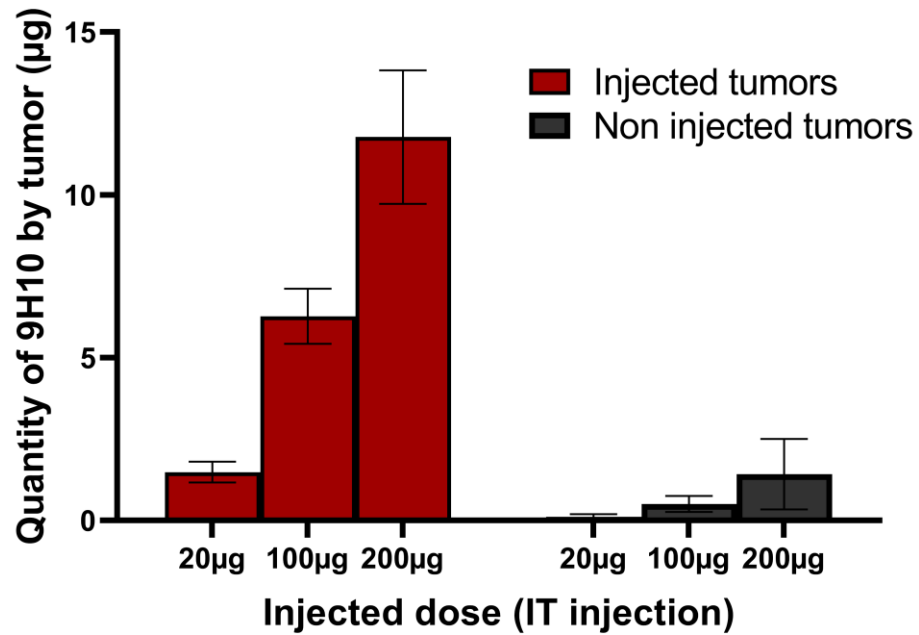


Régression tumorale des tumeurs injectées et non injectées.

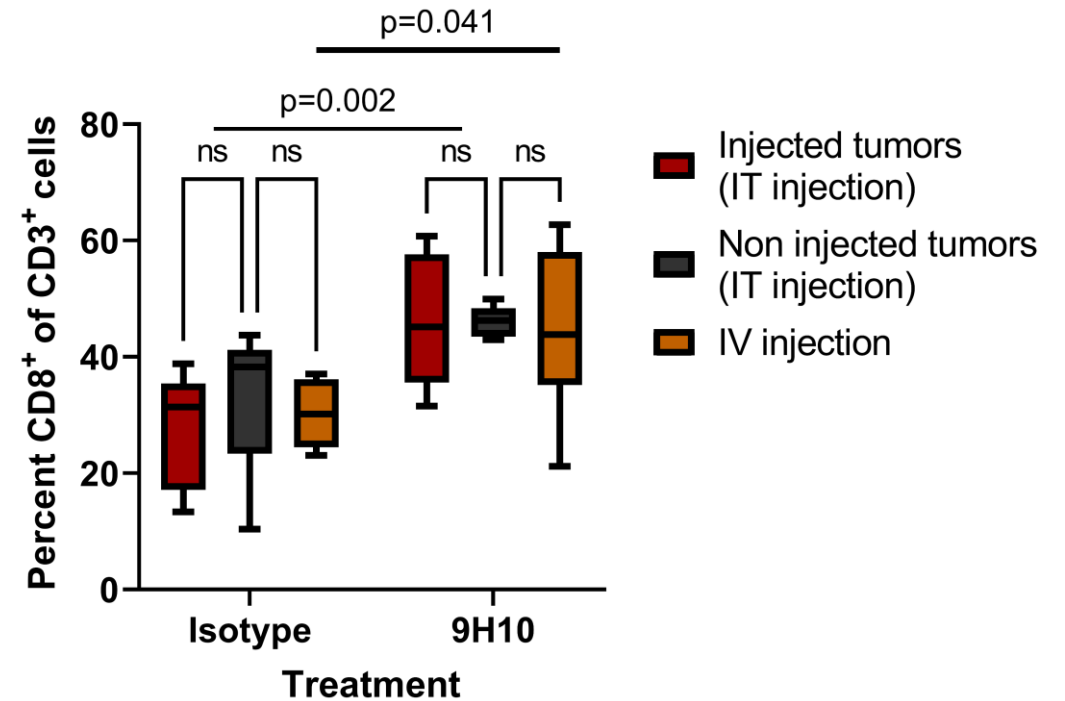
CR observée chez 6/6 des souris traitées à 200 µg, 5/6 avec 100 µg et 3/6 groupe à 20 µg.

**Efficacité du traitement par injection IT :**

Quantité de 9H10 au dans les tumeurs 7j post injections :



Infiltration tumorale par des lymphocytes CD8<sup>+</sup>:



Messages clefs :




- ✓ Imagerie immunoPET des inhibiteurs de checkpoint immunitaire radiomarqués au  $^{89}\text{Zr}$  par est un outil d'intérêt pour mieux comprendre leur distribution tissulaire.
- ✓ Injection intratumorale d'ICI permet une augmentation de leur biodisponibilité tumorale tout en limitant l'exposition des organes sains.
- ✓ L'injection intratumorale entraîne une accumulation de l'ICI dans des lésions à distance du point d'injection équivalente à celle observée après injection intraveineuse.

Open access

Original research



## Local and distant response to intratumoral immunotherapy assessed by immunoPET in mice

Louis Meyblum,<sup>1,2</sup> Céline Chevaleyre,<sup>1</sup> Sandrine Susini,<sup>3,4</sup> Benoit Jego,<sup>1</sup> Frederic Deschamps,<sup>2,4</sup> Dimitri Kereselidze,<sup>1</sup> Baptiste Bonnet,<sup>2,4</sup> Aurelien Marabelle ,<sup>3,4,5,6</sup> Thierry de Baere,<sup>2,4,6</sup> Vincent Lebon,<sup>1</sup> Lambros Tselikas ,<sup>2,3,4,6</sup> Charles Truillet <sup>1</sup>



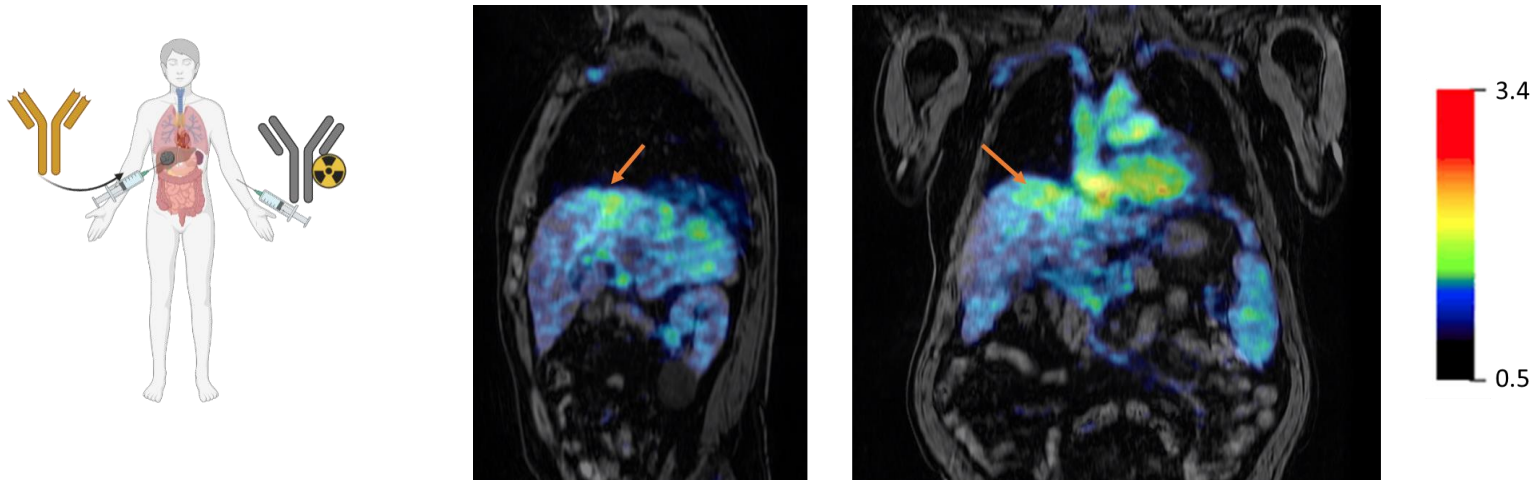
Perspectives :



Essai HIPANIV (NCT04823403), Phase I (Dr Lambros Tselikas, IGR)

**Objectif** : déterminer la dose maximale tolérée d'ipilimumab injecté par voie intra-artérielle hépatique en combinaison avec du nivolumab par voie intraveineuse chez des patients atteints d'hépatocarcinome à un stade avancé.

Investigation en imagerie ImmunoPET (Dr Vincent Lebon, Dr Charles Truillet, BioMaps) : est-ce-que l'accumulation tumorale de  $^{89}\text{Zr}$ -Nivolumab est prédictive de la réponse tumorale ?



Imagerie PET de lésions hépatiques avec le  $^{89}\text{Zr}$ -Nivolumab

**Financements :** Nous remercions ITMO Cancer-Aviesan pour leur support financier. Ces travaux ont été réalisés dans une plateforme d'imagerie membre du réseau France Life Imaging network. LM a bénéficié de la bourse "Année Recherche Grant" de l'ARS île de France.

aviesan  
ITMO Cancer

FLI  
France Life Imaging

**BioMaps, team ONCO :**



**Partenaires :**

Dr Louis Meyblum et Dr Lambros Tselikas,  
Service de Radiologie Interventionnelle,  
Gustave Roussy.

GUSTAVE /  
ROUSSY  
CANCER CAMPUS  
GRAND PARIS