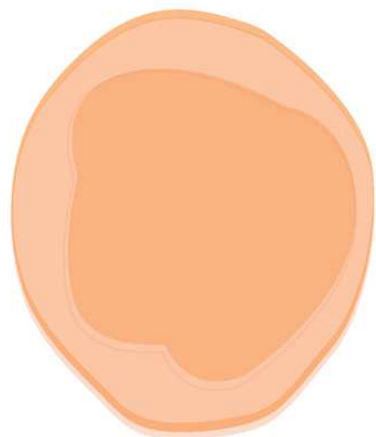


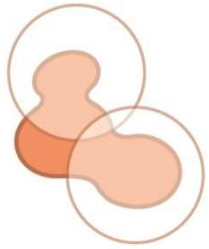
Du concept de “KIR-mismatch” au développement d’un anticorps thérapeutique anti-KIR

Carrefour Eurobiomed, Marseille, Nov 2011

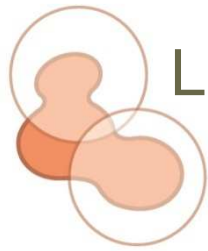
Innate Pharma
Hélène Sicard



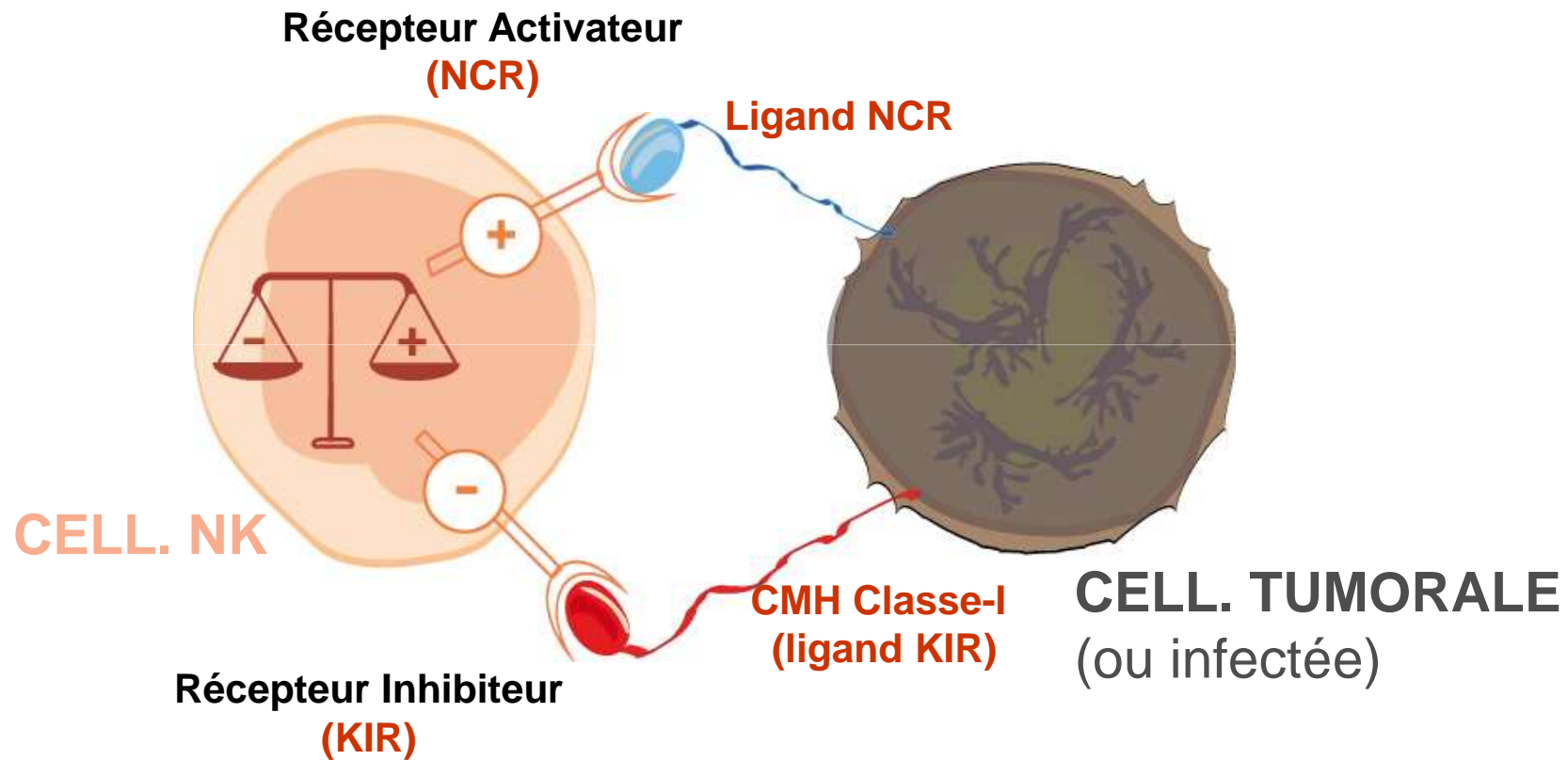
innate pharma

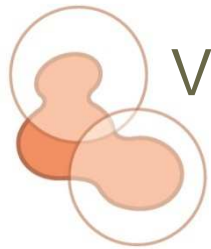


Rationnel scientifique du blocage de l'interaction KIR-HLA



L'activité des cellules NK est la résultante d'une balance entre signaux activateurs et inhibiteurs





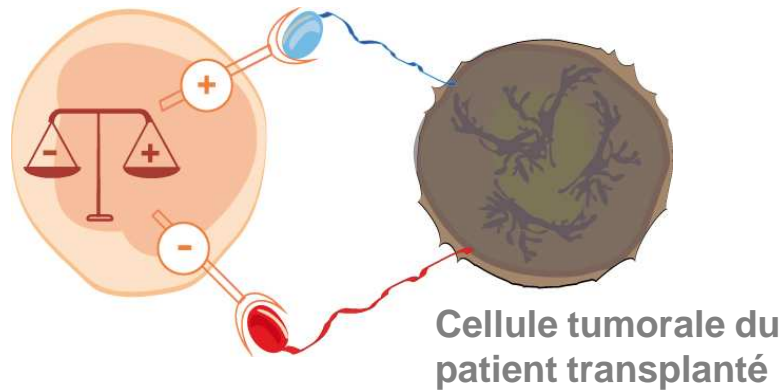
Validation Clinique du Concept de “KIR-mismatch”

- **Situation de transplantation allogénique de moelle osseuse chez des patients atteints de cancers hématologiques**

Le « mismatch » KIR-ligand signifie que le CMH-I du patient transplanté n'est pas reconnu par le KIR exprimé sur les cellules NK du donneur du fait de différences génétiques entre donneur & receveur

=> Les cellules NK sont activées

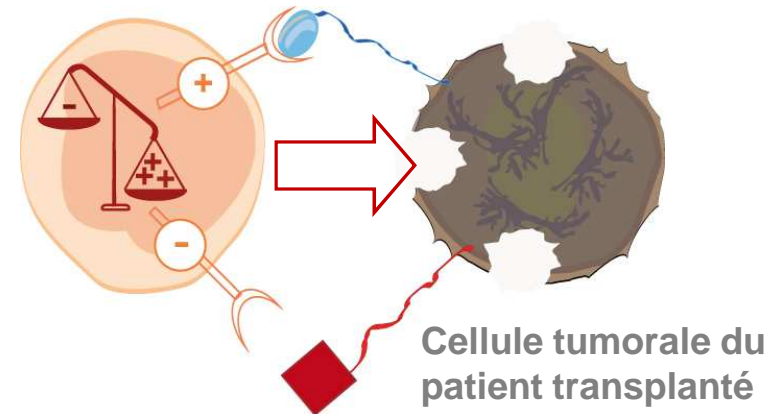
Cell. NK du donneur



KIR-ligand « match »

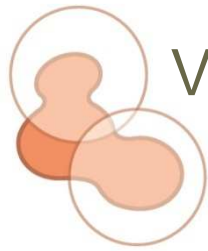
-> Les NK ne sont pas activées

Cell. NK du donneur



KIR-ligand « mismatch »

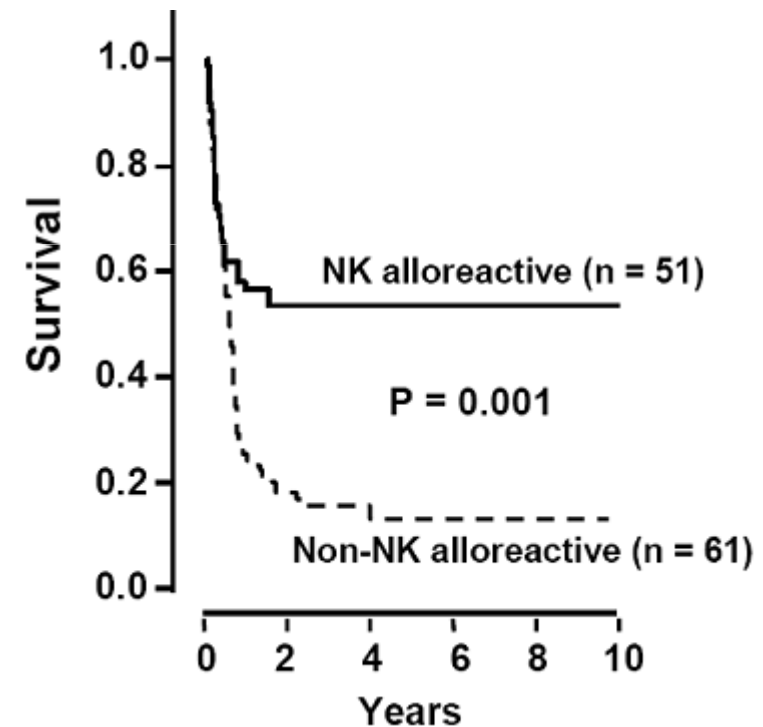
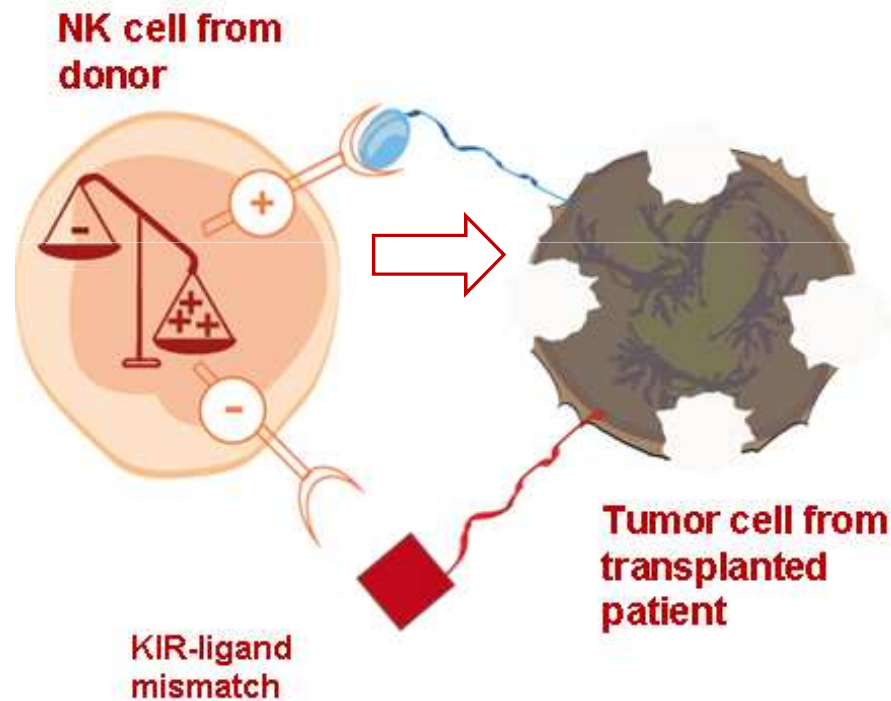
-> Les NK sont activées



Validation du Concept

Leucémie Myéloïde Aiguë (LAM) & Myélome Multiple (MM)

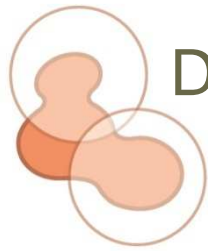
Dans la transplantation de moelle allogénique, un bénéfice clinique est observé chez les patients présentant un « mismatch » KIR-CMH Ligand entre donneur et receveur.



Ruggeri et al, *Science*, 2002, 295, 2029
Giebel et al., *Blood*, 2003, 102:814-819,
Kröger et al, 2005, *Br J Haematol*, 129:631

Ruggeri et al, 2007, *Blood*, 110:433
Willemze et al, 2009, *Leukemia*, 23:492-500





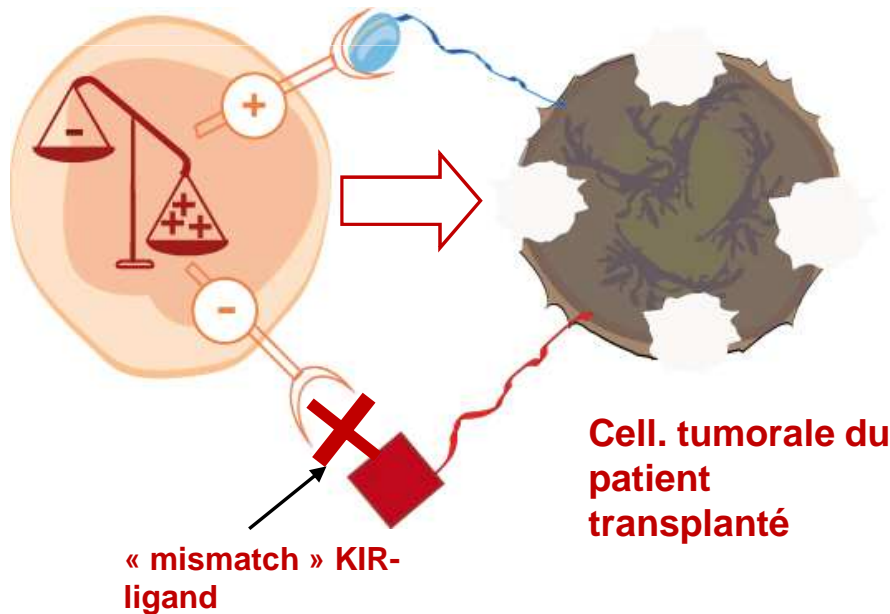
Du Concept Scientifique à la Sélection d'un Candidat bloquant l'interaction entre KIR et CMH-I

OBJECTIF

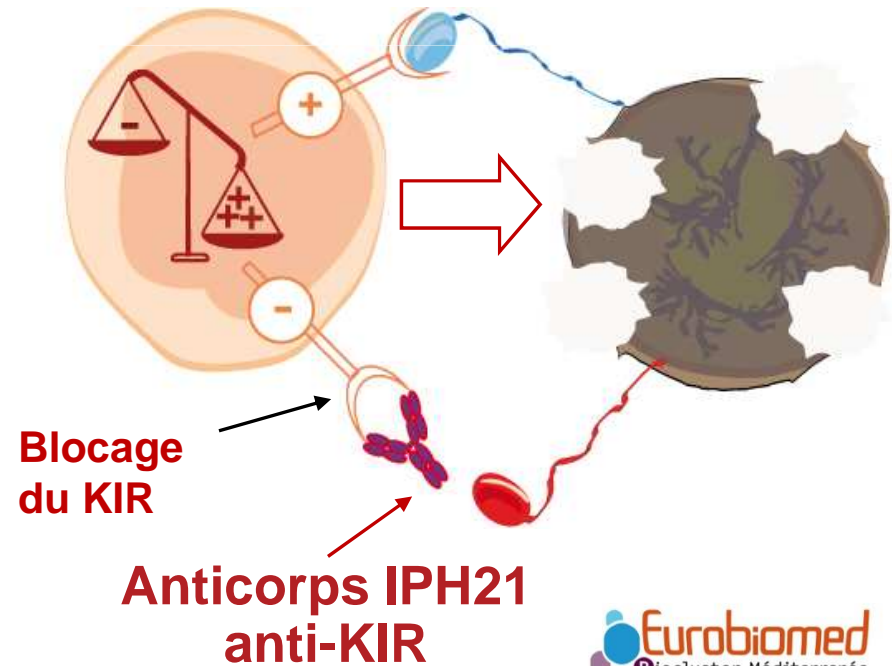


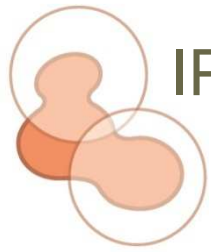
Reproduire le « mismatch » à l'aide d'un anticorps bloquant
-> Cellules NK activées

Cell. NK du donneur



Cell. NK et tumorales du patient





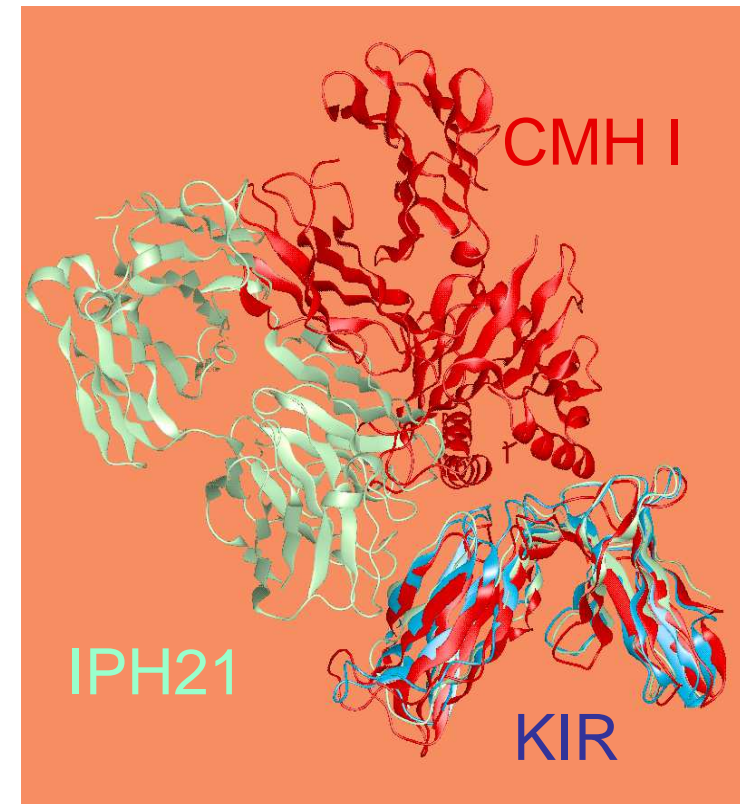
IPH21 (1-7F9) Résumé des Propriétés

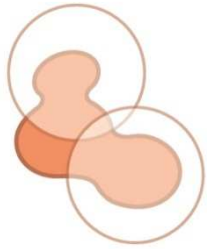
IPH2101, Caractérisation du Candidat

- Forte affinité pour KIR2DL1/2/3
- Bloque la liaison à CMH-C1 and C2
 - ⇒ cible une majorité des cellules NK (moy. 48% +/-15% des NK sanguines)
- IgG4 complètement humaine (mAb bloquant)
- Produit en cellules d'hybridome
- Destiné aux phases précoces de développement

Candidat IPH2102

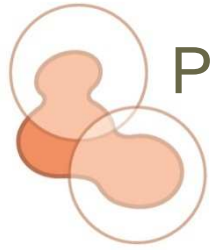
- Produit en cellules CHO
- Adapté aux phases tardives de développement





Développement d'un mAb anti-KIR :

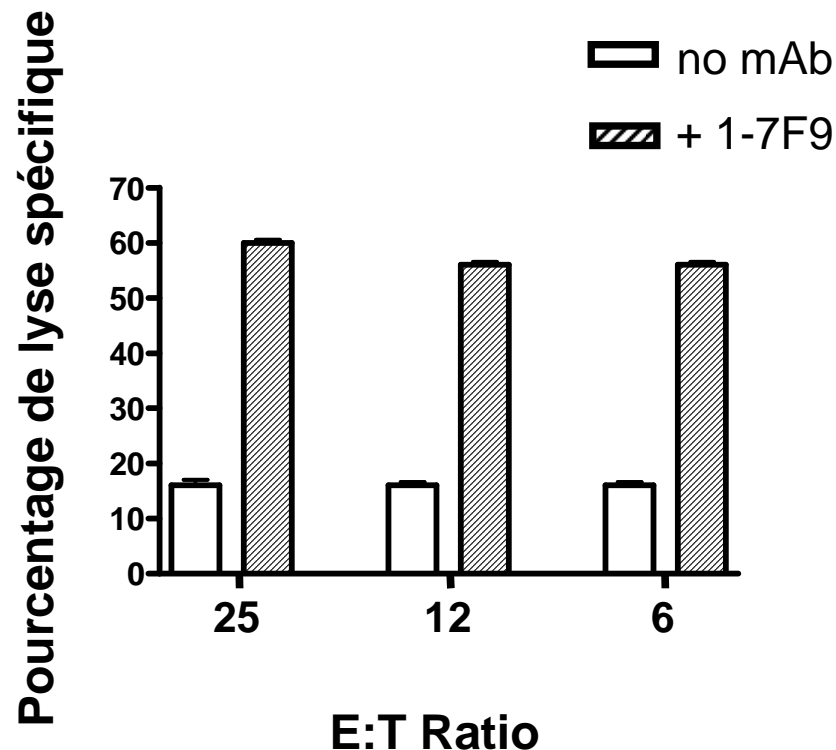
**Etudes d'Efficacité d'IPH21 et Choix des
Doses Cliniques**



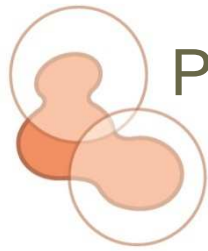
Pharmacologie d'IPH2101 (1-7F9)

Effet sur la lyse de blastes LAM par les NK *in vitro*

NK purifiées à partir d'un donneur CMH-compatible ("matched")



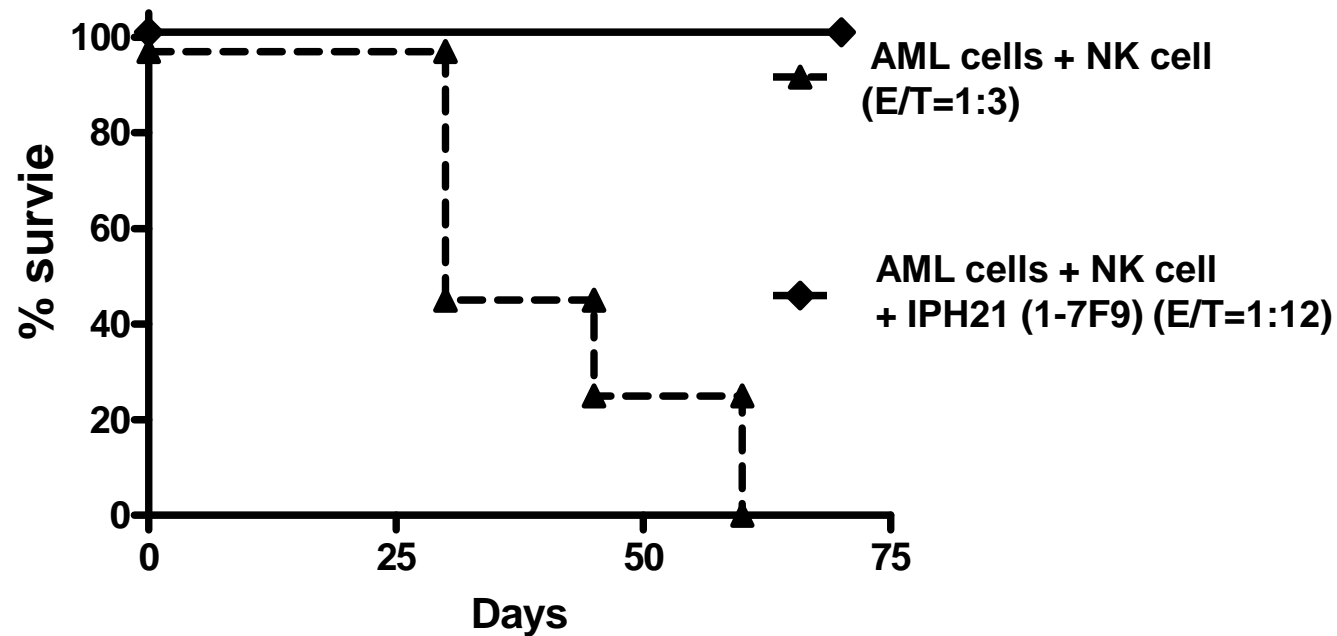
Romagné et al, 2009, *Blood*, 24;114(13):2667-77



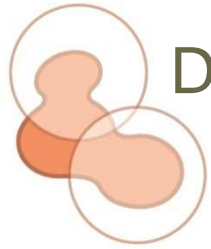
Pharmacologie d'IPH2101 (1-7F9)

Efficacité *in vivo* dans un Modèle Murin

- Injection de cellules de LAM et de NK autologues, avec ou sans traitement IPH2101

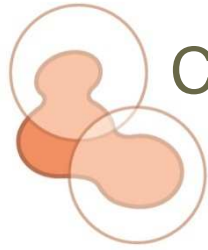


Romagné et al, 2009, Blood, 24;114(13):2667-77



Détermination de la 1ère Dose administrée à l'Homme

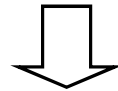
- Profil « générique » de PK chez le singe (sans la cible)
 - Comparable aux données publiées pour les IgG4 humaines
- Modèles de souris transgéniques exprimant KIR2DL3 humain
- Etablissement de la corrélation entre occupation du récepteur KIR2DL3 et la concentration sérique d'IPH21 dans les souris transgéniques
 - La PK est mise en parallèle de l'occupation du récepteur mesurée par cytométrie en flux
- Etablissement de la dose (ie de l'occupation du récepteur KIR2DL3 optimale) pour obtenir une efficacité chez la souris



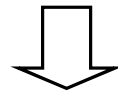
Conclusions de PK/PD

Sélection des Doses pour les Phases I d'IPH2101

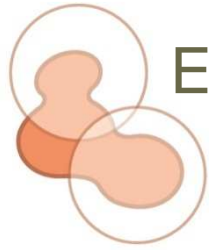
- Modèle reliant PK et saturation du récepteur établi dans les souris transgéniques
- La saturation totale du récepteur est nécessaire à une efficacité optimale



- 1^{ère} dose de 0,0003 mg/kg : saturation incomplète et transitoire des KIRs
- Doses > 1 mg/kg : saturation complète des KIR pendant env. 1 mois
- Administrations répétées toutes les 4 semaines



Les données de PK/PD clinique ont confirmé le modèle établi dans les souris transgéniques



Essais Cliniques de Phase I et Phase II

En cours ou terminés

Phase I :

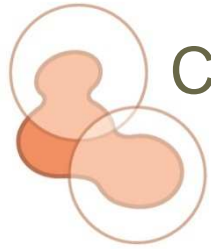
- IPH2101-101: dose unique, escalade de doses, LAM
- IPH2101-102: extension (multi-dose) LAM
- IPH2101-103: doses répétées, escalade de doses, MM

Phase II de Preuve-de-Concept:

- IPH2101-201: 2 doses, MM
- IPH2101-202: combinaison avec Revlimid®, MM
- IPH2101-203: 2 doses, Smoldering M

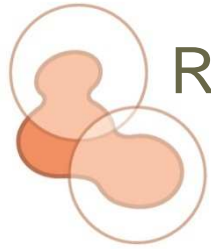
Phase I :

- **IPH2102-101**: escalade de dose, multi-indications



Conclusions

- Bénéfice thérapeutique potentiel du blocage KIR-CMH-I démontré en contextes de transplantation allogénique
- IPH21 reproduit le 'KIR-mismatch' pour potentialiser la fonction anti-tumorale des cellules NK en bloquant fonctionnellement les récepteurs KIR
- Le profil de sécurité non clinique a été établi dans des modèles de souris de substitution (blocage fonctionnel des Ly49/KIR de souris)
- Divers modèles *in vitro* et *in vivo* ont démontré l'efficacité anti-tumorale potentielle d'IPH21
- La 1^{ère} dose administrée en essai clinique à l'Homme a été calculée grâce à des modèles de souris transgéniques
- Les premiers essais cliniques de « Preuve-de-Concept » ont été menés avec IPH2101; l'essai de Phase I d'escalade de dose d'IPH2102 est en cours.



Remerciements

Les Fondateurs

Pr Eric Vivier, CIML

Pr Alessandro Moretta, U. Genoa

Autres collaborations

N. Vey, D. Olive, IPC/INSERM Mrs

A. Velardi, U. Perugia

G. Vahlne, K. Kärre, Karolinska I.

D. Benson, Ohio St. U.

...

NOVO NORDISK

INNATE PHARMA

Pascale André, NK Project Manager

François Romagné, CSO

Marcel Rozencweig, CMO

Jérôme Tiollier, CDO

- Immuno-Pharmacology & Animal Models Teams:

C. Sola, V. Bresó, N. Anfossi, M. Bléry, C. Bonnafous,
N. Fuseri

- Clinical Operations:

R. Zerbib, R. Buffet, L. Beautier, D. Marie, F. Calmels,
S. Blanchet...

BRISTOL-MYERS SQUIBB