Carrefour Pathologie 2017

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PATHOLOGIE sfp

Immuno-Oncologie : PDL1 et après ? Immunothérapie V2.0 – point de vue d'un chercheur

Nathalie Bendriss-Vermare, PhD in Immunology

Equipe Caux/Blay, CRCL Centre Léon Bérard, Lyon

nathalie.bendriss-vermare@lyon.unicancer.fr

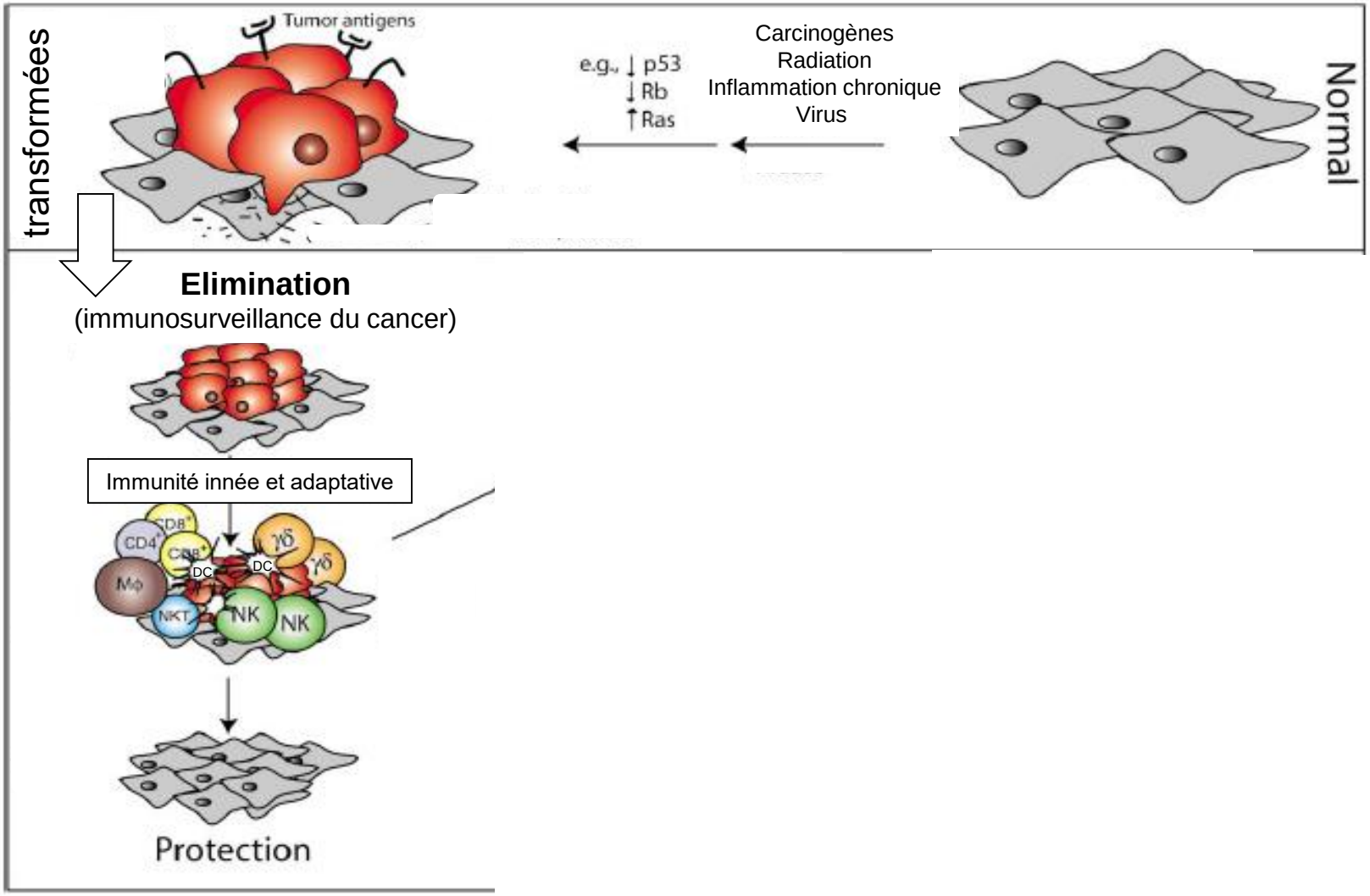
CRCL CENTRE DE RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE DE LYON

Liens d’intérêt

- **Institutional grants:** BMS, Roche

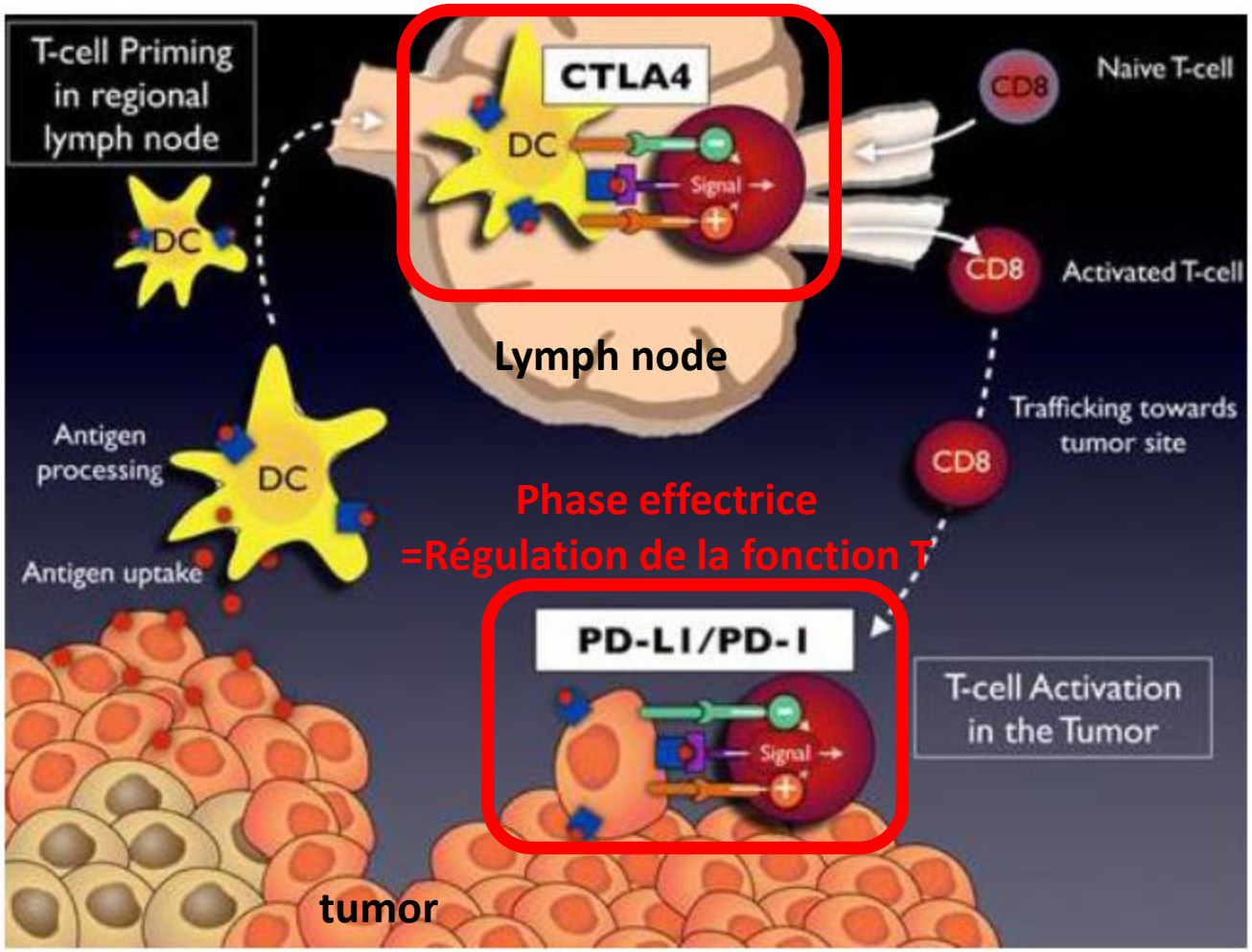
- **Symposiums/conférences:** Amgen, BMS, Inventiva, Astra Zenecca, DBV technologies

L'interaction entre immunité et tumeur se déroule en trois phases – la théorie des 3 « E »



Mise en place de la réponse immunitaire anti-tumorale spécifique : rôle majeur de l'interaction CMH-antigène/TCR

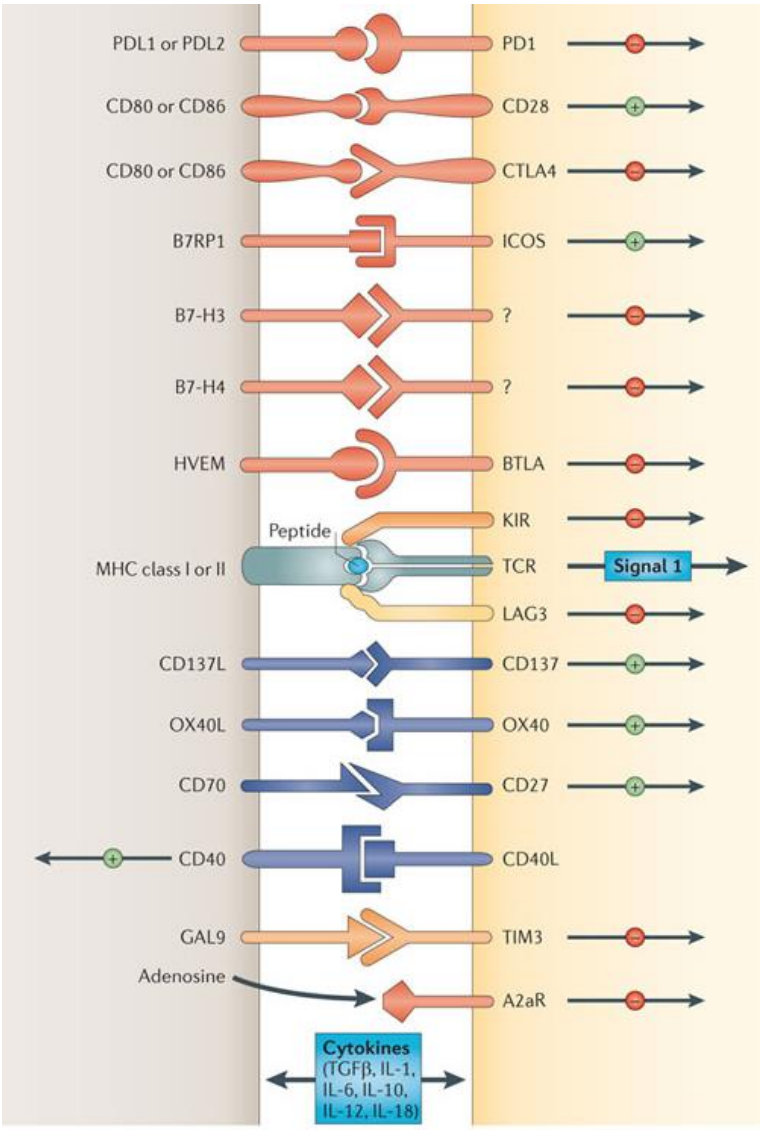
Phase d'initiation
= Régulation de l'activation T



Un arsenal de récepteurs inhibiteurs et activateurs à la surface des lymphocytes T

Cellules présentant l'antigène tumorale

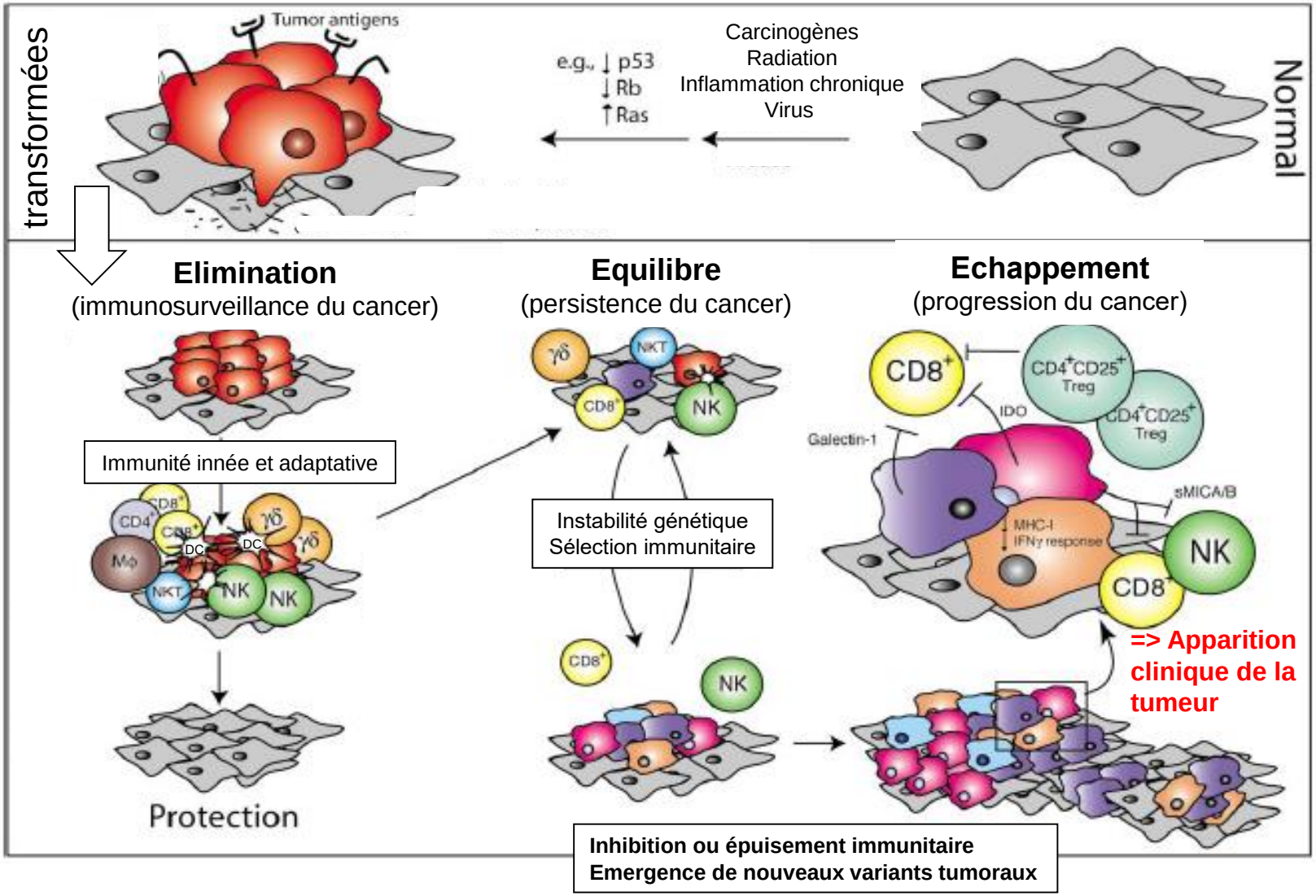
Cellule T



Famille CD28

Famille TNF

L'interaction entre immunité et tumeur se déroule en trois phases – la théorie des 3 « E »



→ **PROCESSUS ACTIF DE TOLERISATION**

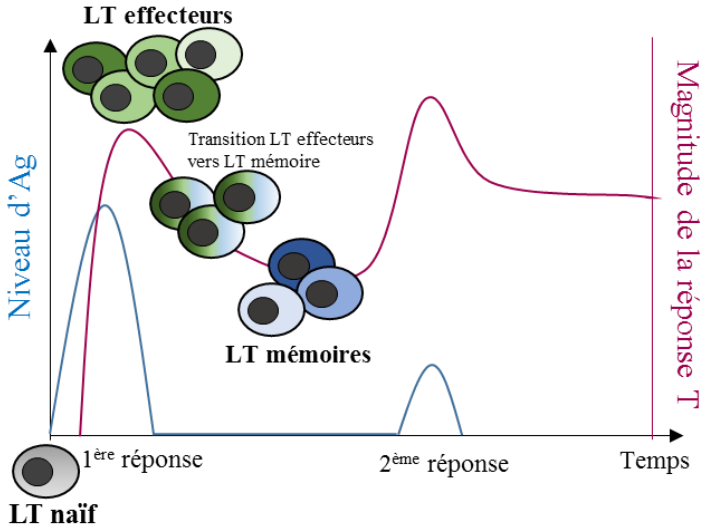
Principaux mécanismes d'échappement tumoral

- **Au niveau des cellules tumorales:**
  - Faible immunogénicité (perte des molécules CMH-I)
  - Modulation antigénique
  - Résistance à la lyse

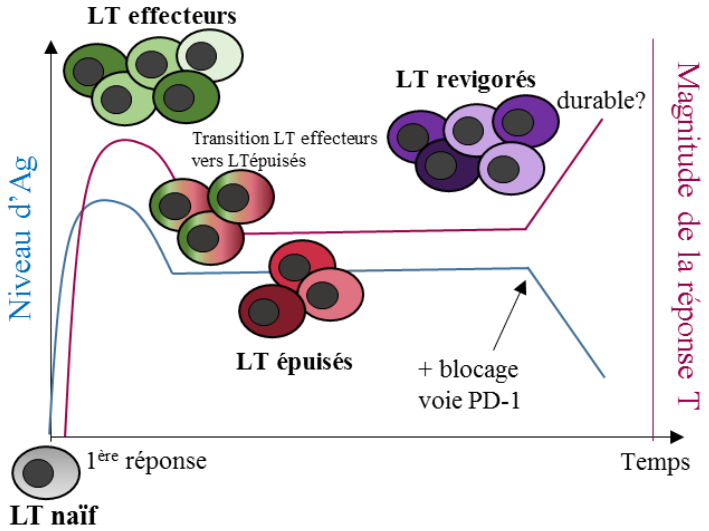
- **Au niveau des cellules immunitaires :**
  - Immunosuppression (cellules Th2, Treg, cellules myéloïdes suppressives, macrophages M2, médiateurs solubles inhibiteurs PGE2, IL10, TGFb)
  - Epuisement des lymphocytes T (molecules de point de contrôle immunitaire, ICP)

La notion d'épuisement des lymphocytes T

En situation d'Ag « aigu » / mémoire fonctionnelle

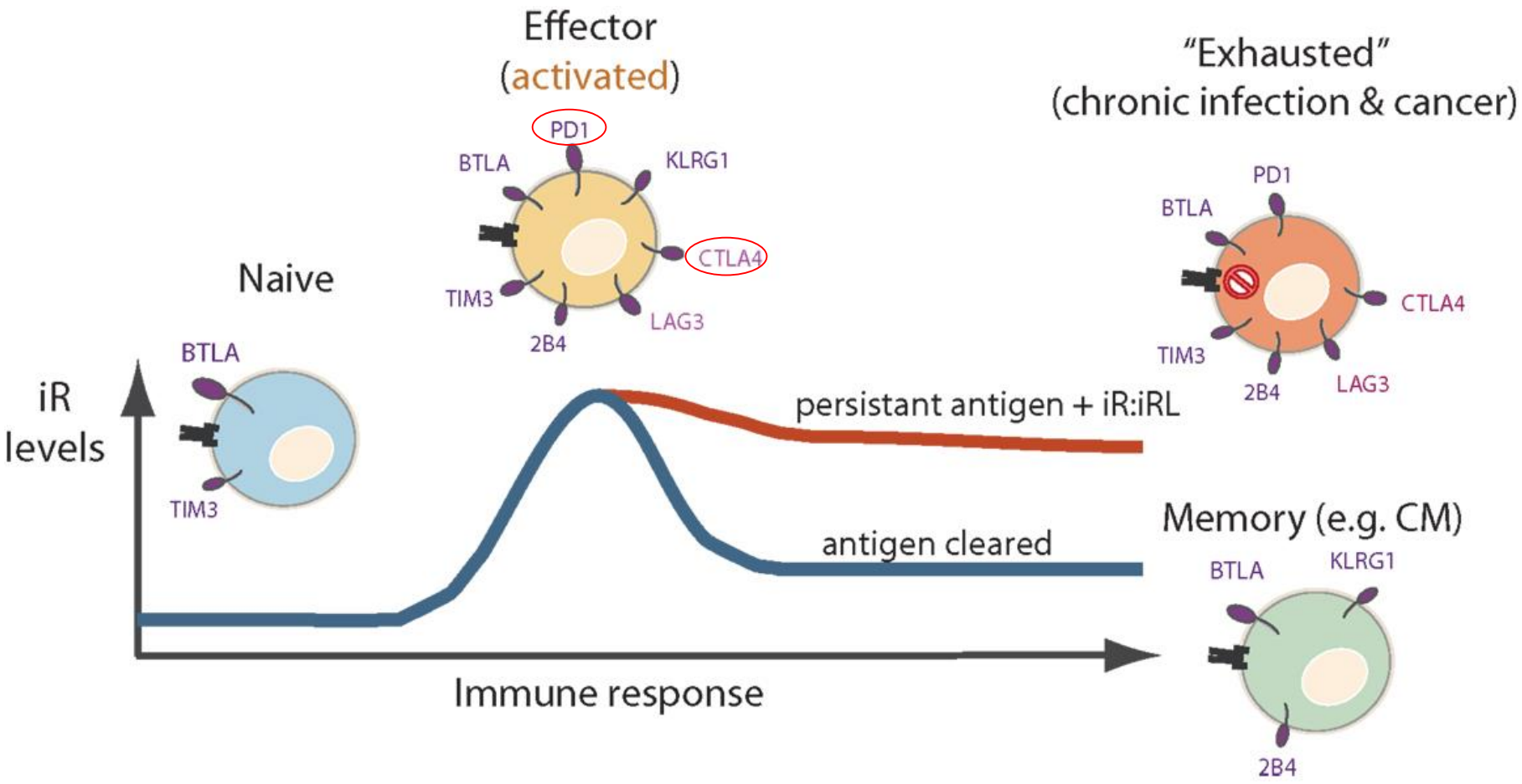


En situation d'Ag « chronique » / épuisement



	« Mémoires »	« Épuisés »	« Revigorés »
Capacité proliférative	+++	+/-	++
Production de cytokines	+++	+	++
Capacité de lyse	+++	+/-	++
Dépendance vis-à-vis de la persistance de l'Ag	-	+++	?
Réponse à IL-7/IL-15	+++	-	?

L'épuisement est associée à l'expression de points de contrôle immunitaires inhibiteurs



iR = inhibitory Receptors

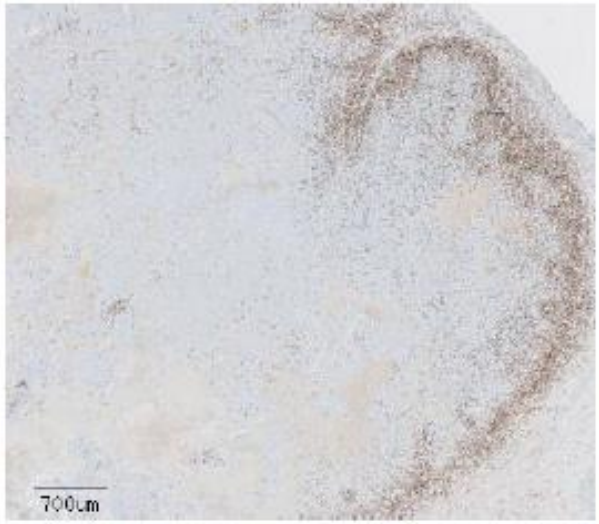
3 phénotypes immunitaires majeurs de tumeurs

Inflammatoire
= « chaude »

Epuisement lymphocytaire
Immunosuppression

Lymphocytes +++
Forte charge mutationnelle
Forte signature immunitaire

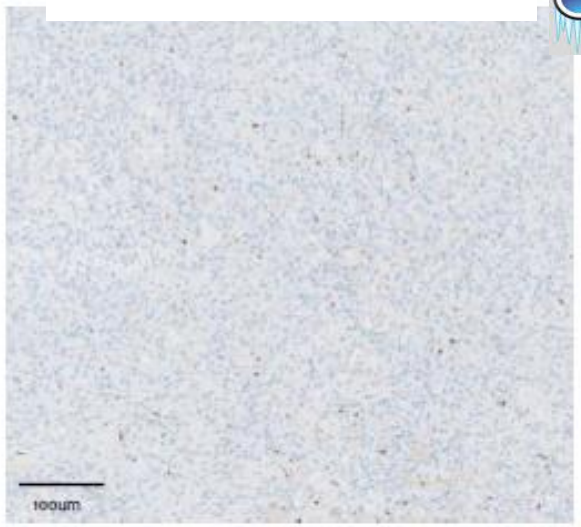
Infiltrat exclus



Interactions stromales
Angionenèse
Matrice extracellulaire
Immunosuppression

Stroma, angiogenèse +++

Désert immunitaire
= « froide »



Ignorance immunologique
Tolérance
Pas d'activation

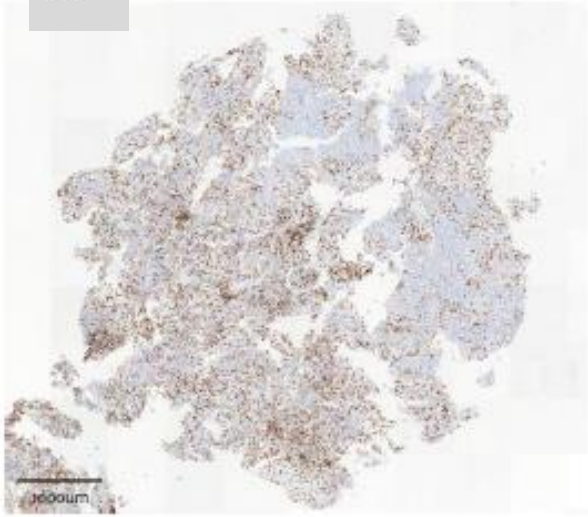
Faibles signaux de reconnaissance
Faible prolifération tumorale

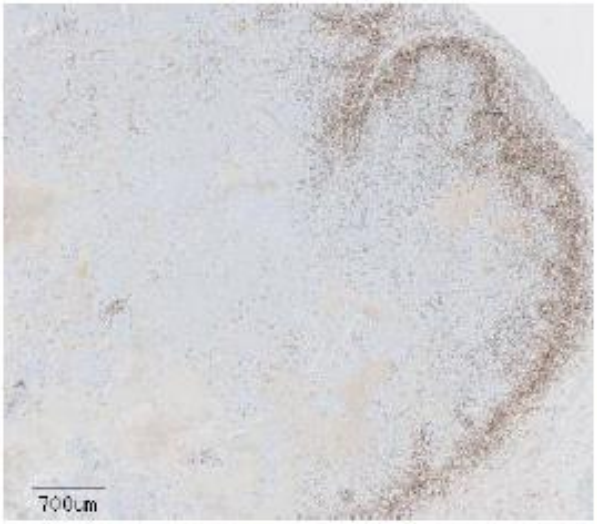
3 phénotypes immunitaires majeurs de tumeurs

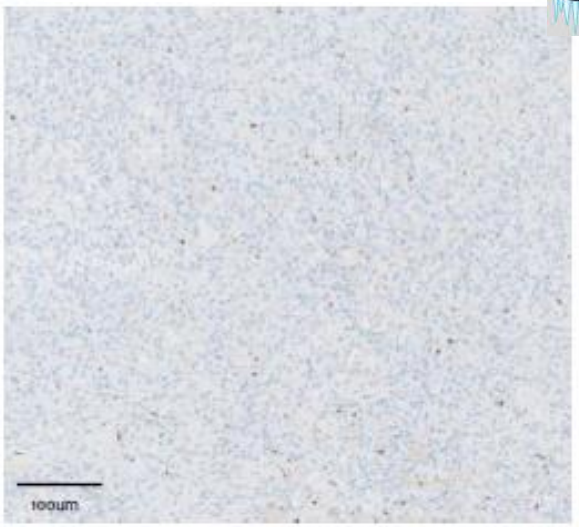
Inflammatoire
= « chaude »

Infiltrat exclus

Désert immunitaire
= « froide »







Response to immunotherapy (frequency)

Enlever les freins, réveiller une réponse immunitaire existante

Induire une réponse immunitaire

Des stratégies d'immunothérapie différentes en fonction des profils « immunologiques » des tumeurs

= Cold/non inflamed tumor

= Hot/inflamed tumor

Monitoring strategy	Immunologically-unresponsive tumor	Immunologically-responsive tumor
Whole exome sequencing	Low mutational burden	High mutational burden
Gene signature/patterns	↓ activation signature	↑ activation signature
Epigenetic modification	↑ Treg/CD3 ratio ↓ CD3 cells	↓ Treg/CD3 ratio ↑ CD3 cells
Protein microarray	Poor general antibody response	Robust general antibody response
B/ T-cell receptor repertoire	Low CD3 count Low clonality	High CD3 count High clonality
Flow/Mass cytometry	↓ effector cells ↓ Teff/Treg ratio	↑ effector cells ↑ Teff/Treg ratio
Multicolor IHC	↓ effector cells, ↑ suppressor cells low PD-L1 on tumor and tumor infiltrating immune cells	↑ effector cells ↓ suppressor cells high PD-L1 on tumor and tumor infiltrating immune cell
Therapeutic strategy	Vaccination , ablation, radiotherapy, chemotherapy, oncolytic therapy, adaptive cellular therapy first	Immune checkpoint blockade therapies and other immunotherapies first
Legend	Blood vessel, Lymph node, Live tumor, Dying tumor, Naive T-cell, Memory T-cell, Immature dendritic cell, Mature dendritic cell	

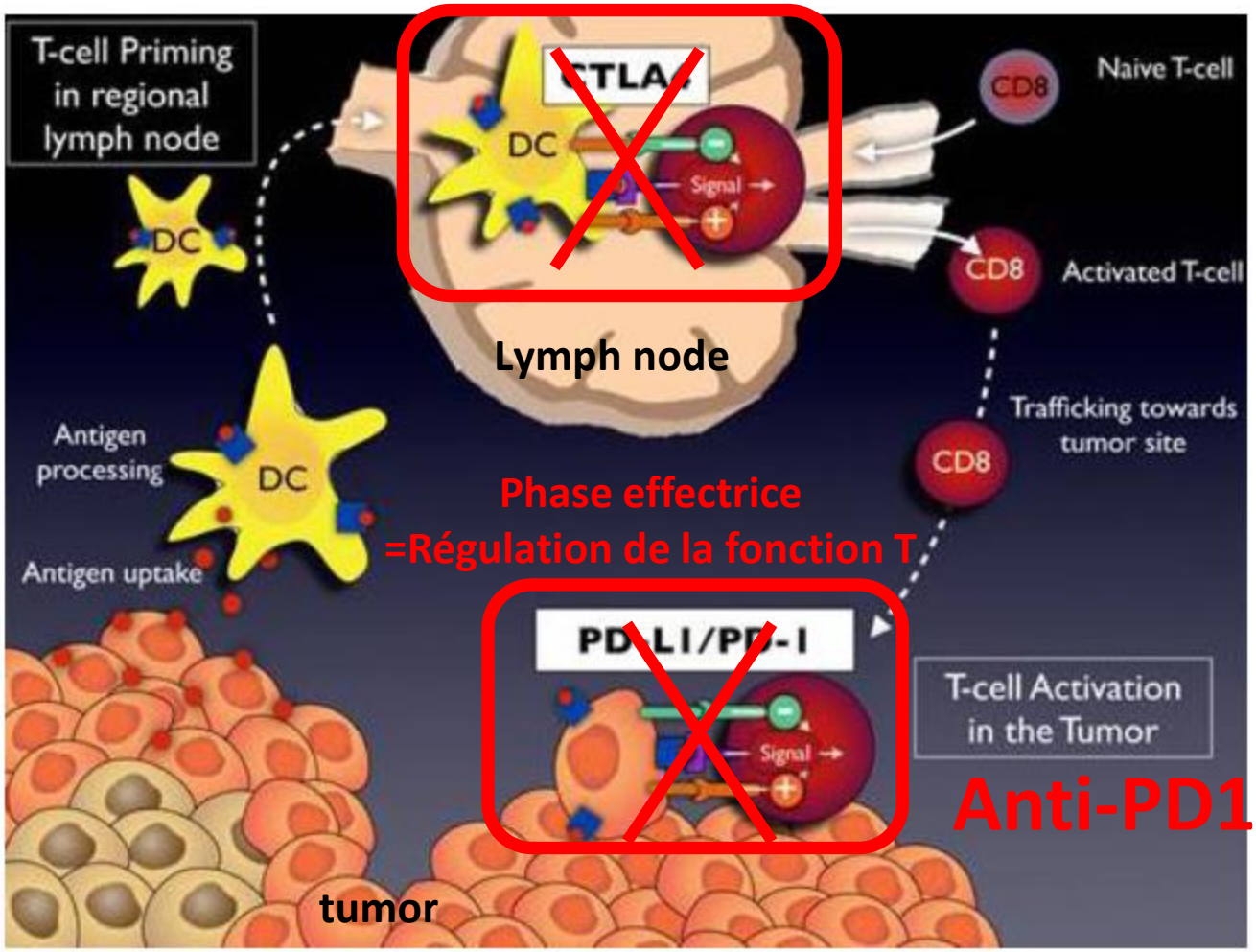
Induce immune response

Remove the breaks

Anticorps anti-CTLA4 et anti-PD-L1/PD1 pour revigorer les cellules T épuisées

Phase d'initiation
= Régulation de l'activation T

Anti-CTLA4



Anti-PD1/PD-L1

Spectre d'activité des antagonistes de PD-1 /PD-L1

Actifs

- Mélanome [1]
- NSCLC [1]
- SCLC
- Carcinome du rein[2]
- Tête et cou [3]
- Cancers gastriques
- vessie [4]
- TNBC
- Cancer de l'ovaire
- Mesothéliome
- Cellules de Merkel[5]
- tumeurs déficientes en réparation des *mismatchs* MMR- (colon…) [6]
- Carcinome hépatocellulaire
- Glioblastome
- Lymphome de Hodgkin [2]
- Lymphome non hodgkinien

Pas ou peu d'activité

- cancer Prostate (?)
- Cancer du colon MMR+
- Cancer du Pancréas

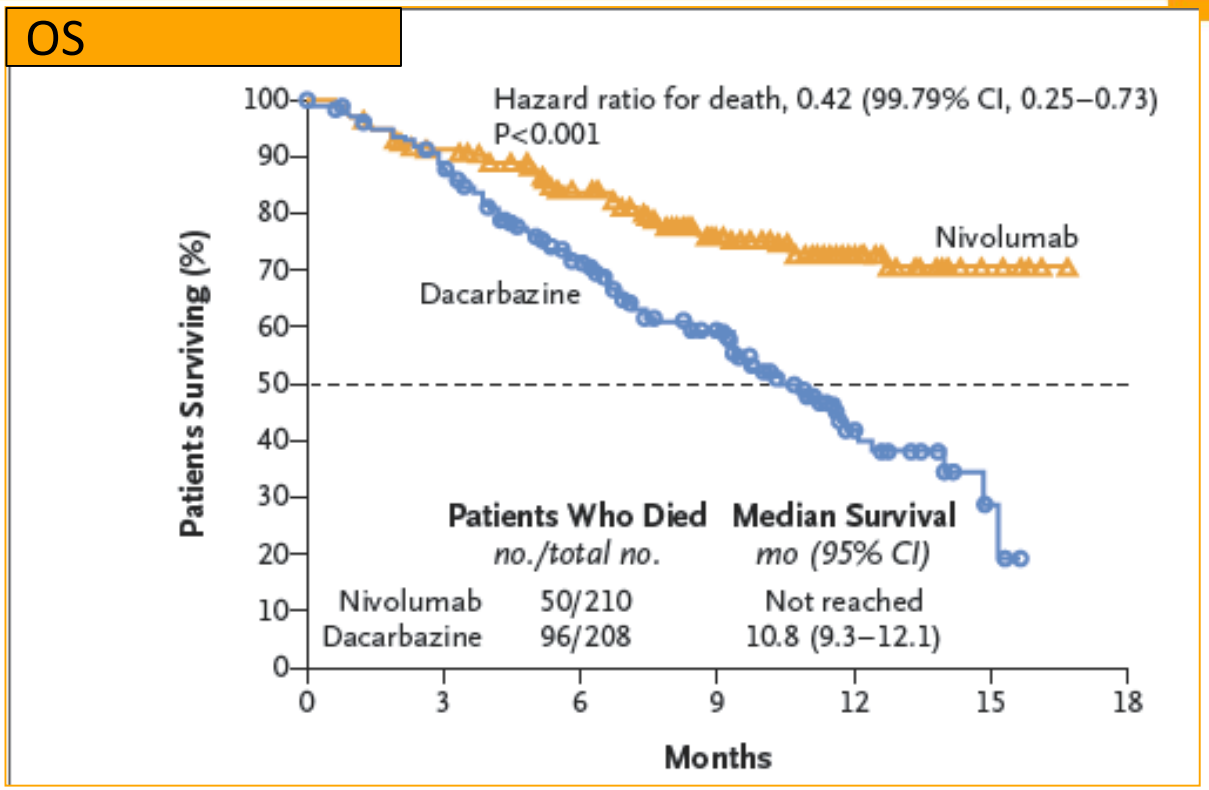
>1000 essais cliniques PD1/PDL1

[1] Nivo Pembro approval
[2] Nivo approval
[3] Pembro Nivo FDA approval
[4] Atezo nivo durva FDA approval
[5] Avelumab FDA approval
[6] Pembro FDA approval

Nivolumab (anti-PD1) dans les mélanomes metastatiques sans mutationBraf et non prétraités

Essai Phase 3

OS



3mg/kg toutes les 2 semaines

Table 2. Response to Treatment.*

Response	Nivolumab (N=210)	Dacarbazine (N=208)
Best overall response — no. (%)†		
Complete response	16 (7.6)	2 (1.0)
Partial response	68 (32.4)	27 (13.0)
Stable disease	35 (16.7)	46 (22.1)
Progressive disease	69 (32.9)	101 (48.6)

56.7% responders or stabilized

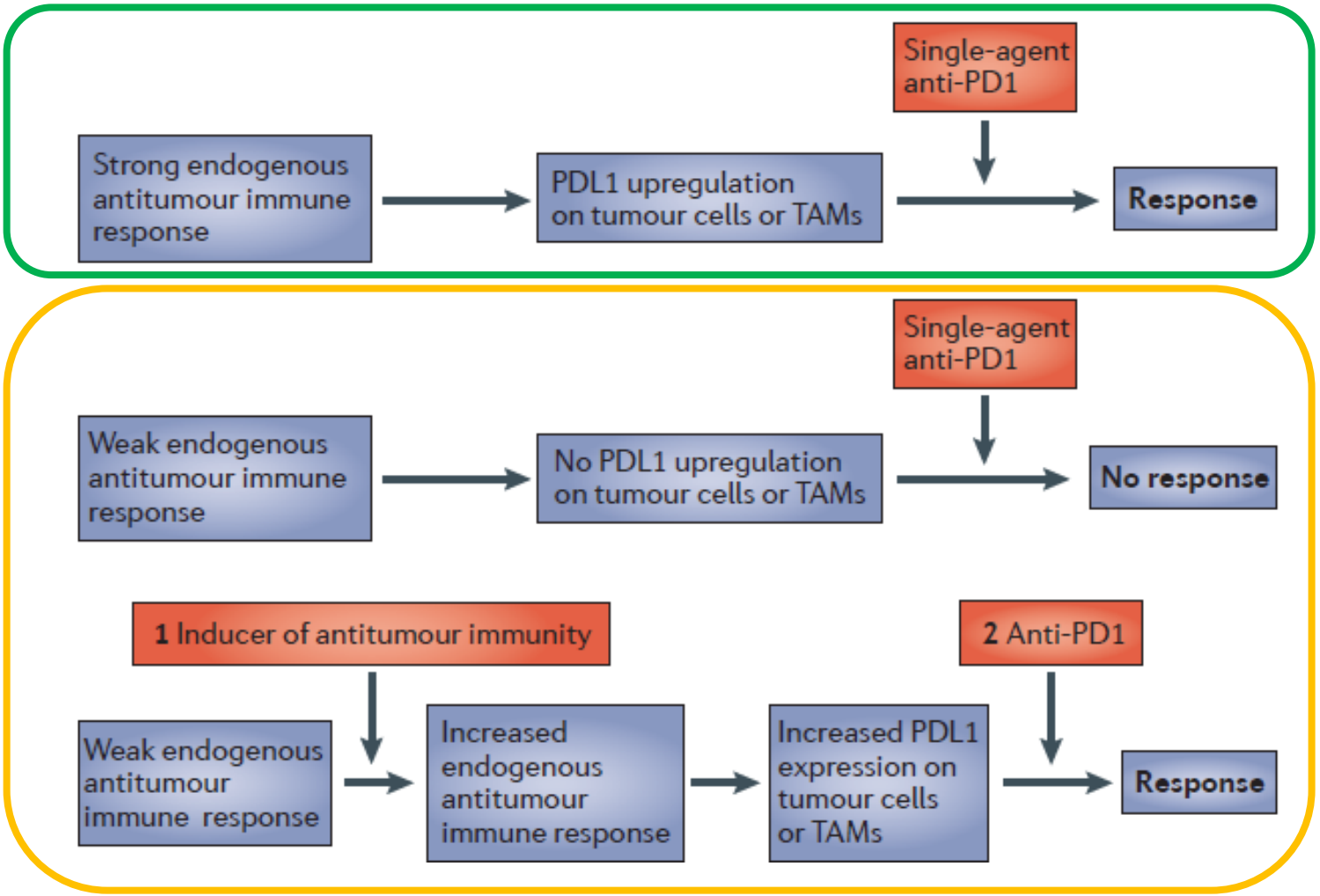
Response Objective:
40% Nivolumab
14% Dacarbazine

Robert C, NEJM 2014

Résumé des antagonistes PD1/PDL1

- **Activité innatendue dans des tumeurs solides auparavant non considérées comme “immunogéniques”**
- **Y compris dans les tumeurs volumineuses et avancées**
- **PDL1 n’est pas un biomarqueur prédictif suffisant *(presentation Julien Adam)***
- **Essais cliniques de combinaison en cours (>1000 essais cliniques)**
- **Coûts financiers élevés**
- **Non applicables aux tumeurs froides**

Predictive biomarkers to anti-PD1 response



Pardoll DM, *Nature Rev Cancer* 2012

Challenges des antagonistes PD1/PDL1

- **Résistance primaire :** Taux de réponse varient de 15 à 40%

➔ Prédire les patients qui bénéficieront du traitement (pour limiter la tox inutile)

➔ Définir les mécanismes de résistance dans les patients non-répondeurs, et des cibles alternatives : mutations dans CMH, expression b-catenine, …

➔Determiner le rationnel des combinaisons (séquentiel ou concomitant?)

- **Toxicités associées** (manifestations auto-immunes)

➔ Définir des biomarqueurs prédisant la toxicité

- **Des progressions accélérées** chez certains patients

➔Identifier les patients à risque d'hyperprogression

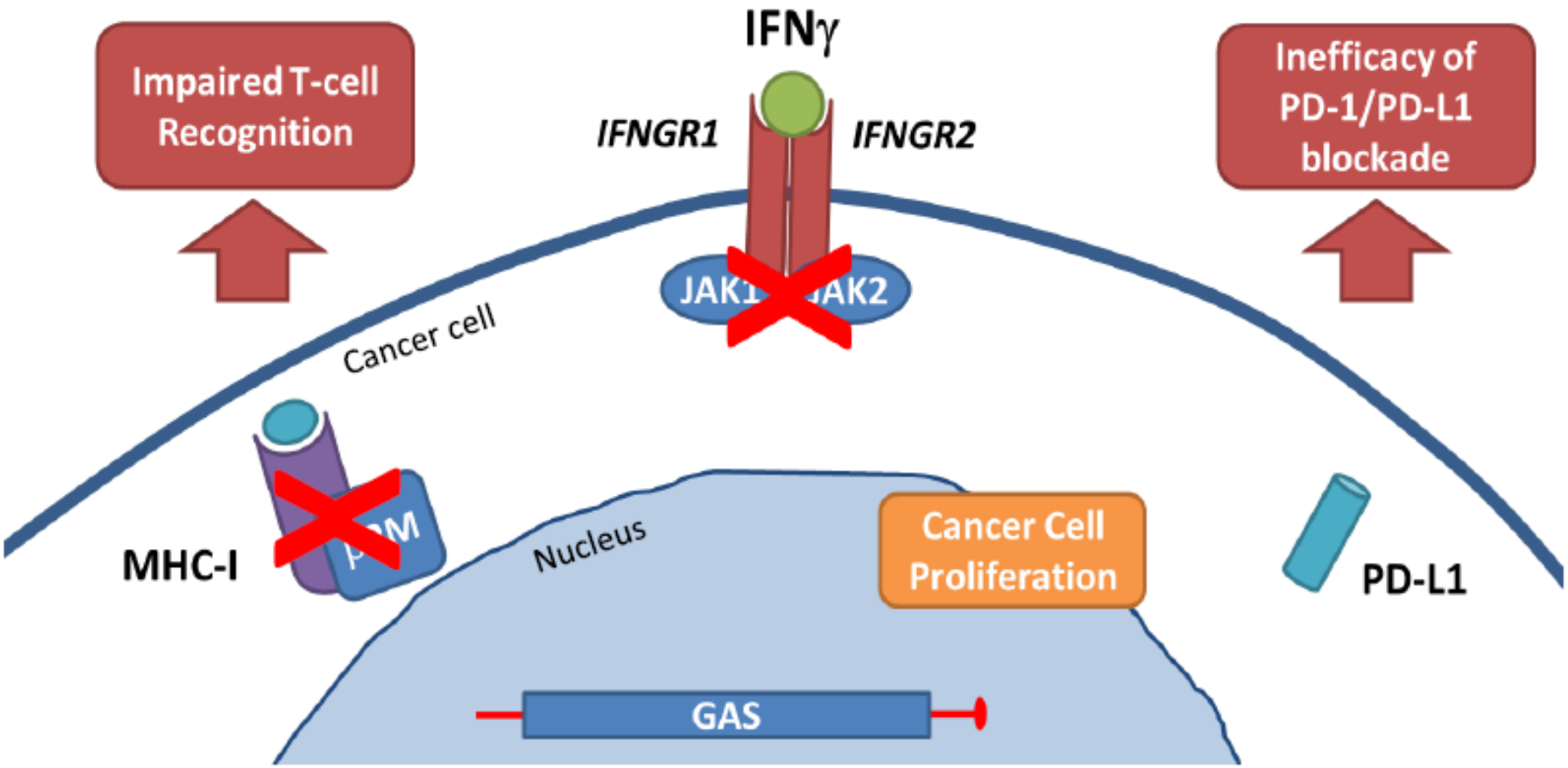
- **Traitement à long terme** (anti-PD1)

➔ Definir des biomarqueurs pour suspension du traitement

- **Apparition de résistance acquise**

➔Determiner les mécanismes et utiliser des combinaisons pour prévenir ou traiter les résistances acquises

JAK1/2 or β2-μglobulin mutations as escape mechanisms to anti-PD-1 therapy



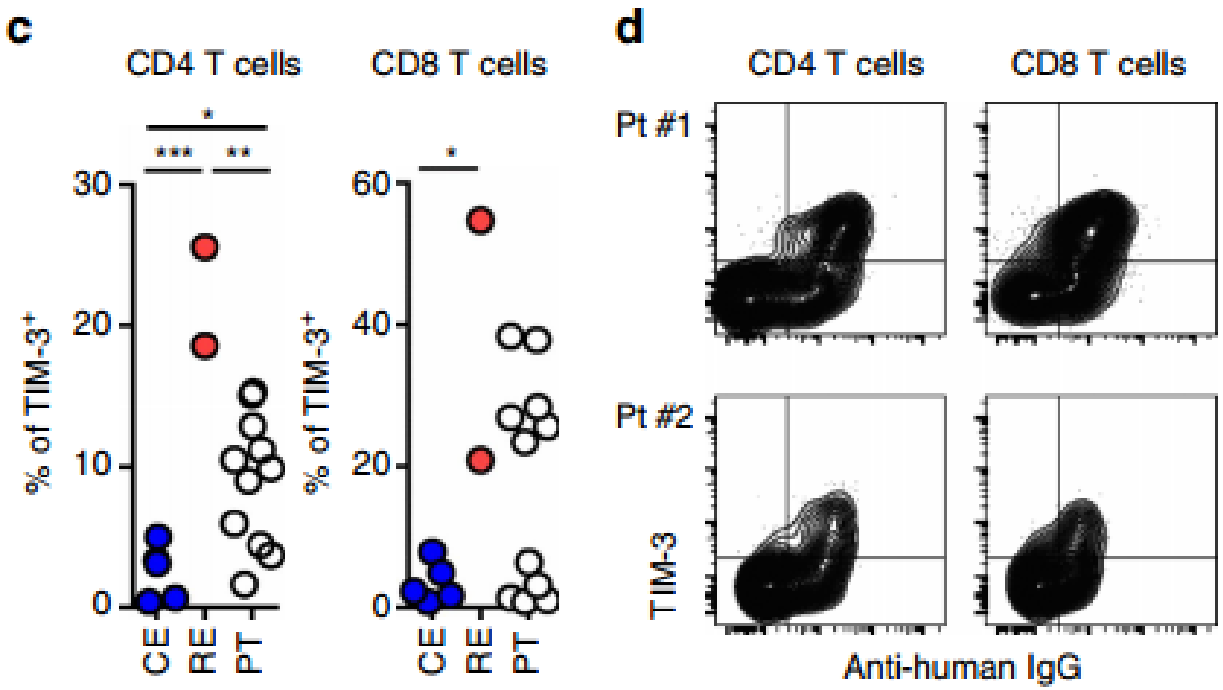
Marabelle A, et al. Cancer Discov. 2017; 7(2):128–130.

Zaretsky JM, & Ribas A. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. N Engl J Med. 2016

Shin DS, & Ribas A. Primary Resistance to PD-1 Blockade Mediated by JAK1/2 Mutations. Cancer Discov. 2016.

Sade-Feldman M & Hacohen N, Resistance to checkpoint blockade therapy through inactivation of antigen presentation. Nat COM. 2017

La résistance acquise au blocage de PD-1 est associée à l'augmention de ICPi alternatifs comme TIM-3



CE:Control effusion

RE:Resistant effusion

PT:Primary tumor

Koyama S, Nature Comm 2016

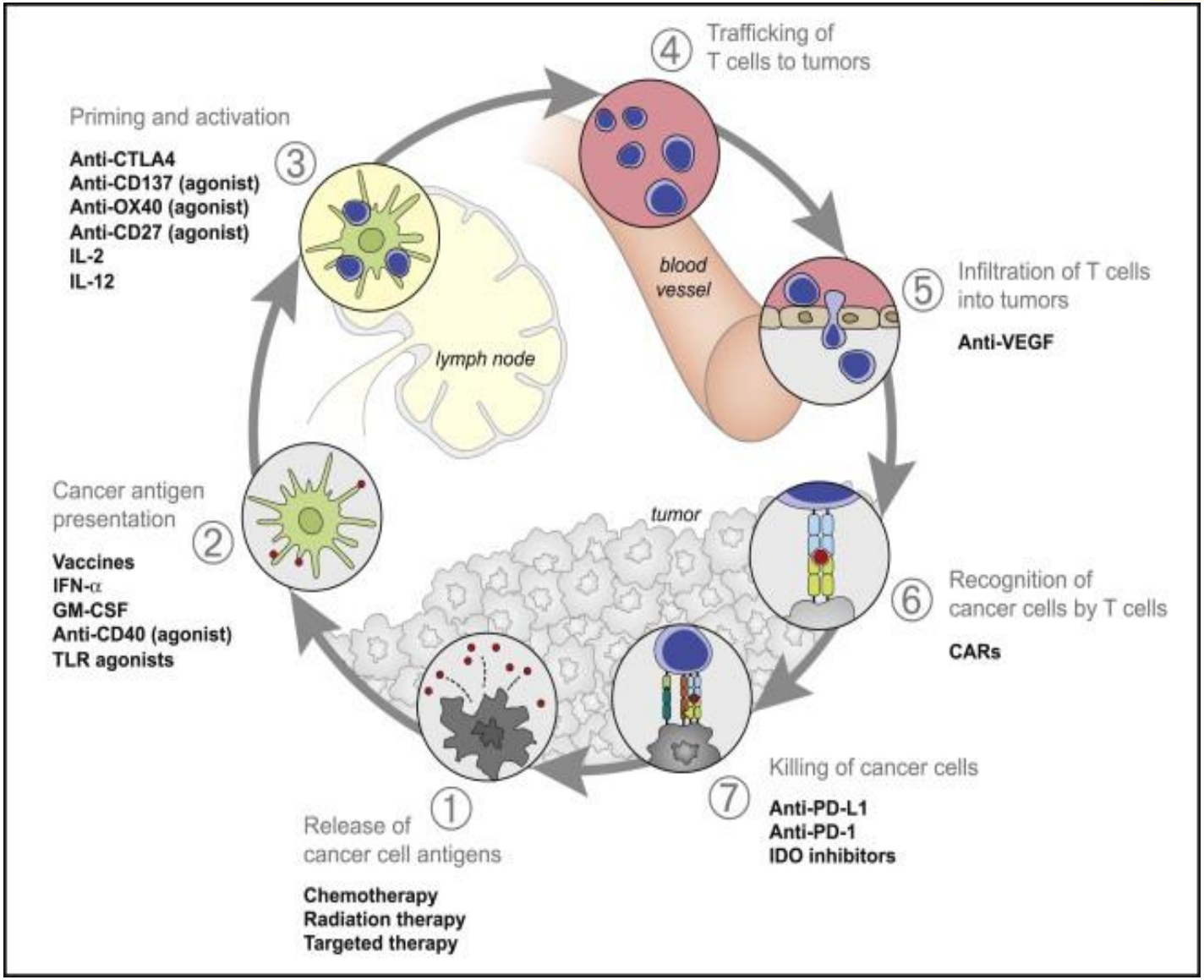
Prochaines étapes

- Definir des biomarqueurs de réponse et toxicité
- Définir des biomarqueurs et mécanismes de résistance
- Définir des durées de traitement idéales
- Définir les sequences des traitements

- Positionnement clinique: combo avec traitements conventionnels et/ou therapies ciblées et/ou autres immunomodulateurs, approches sequentielles, …

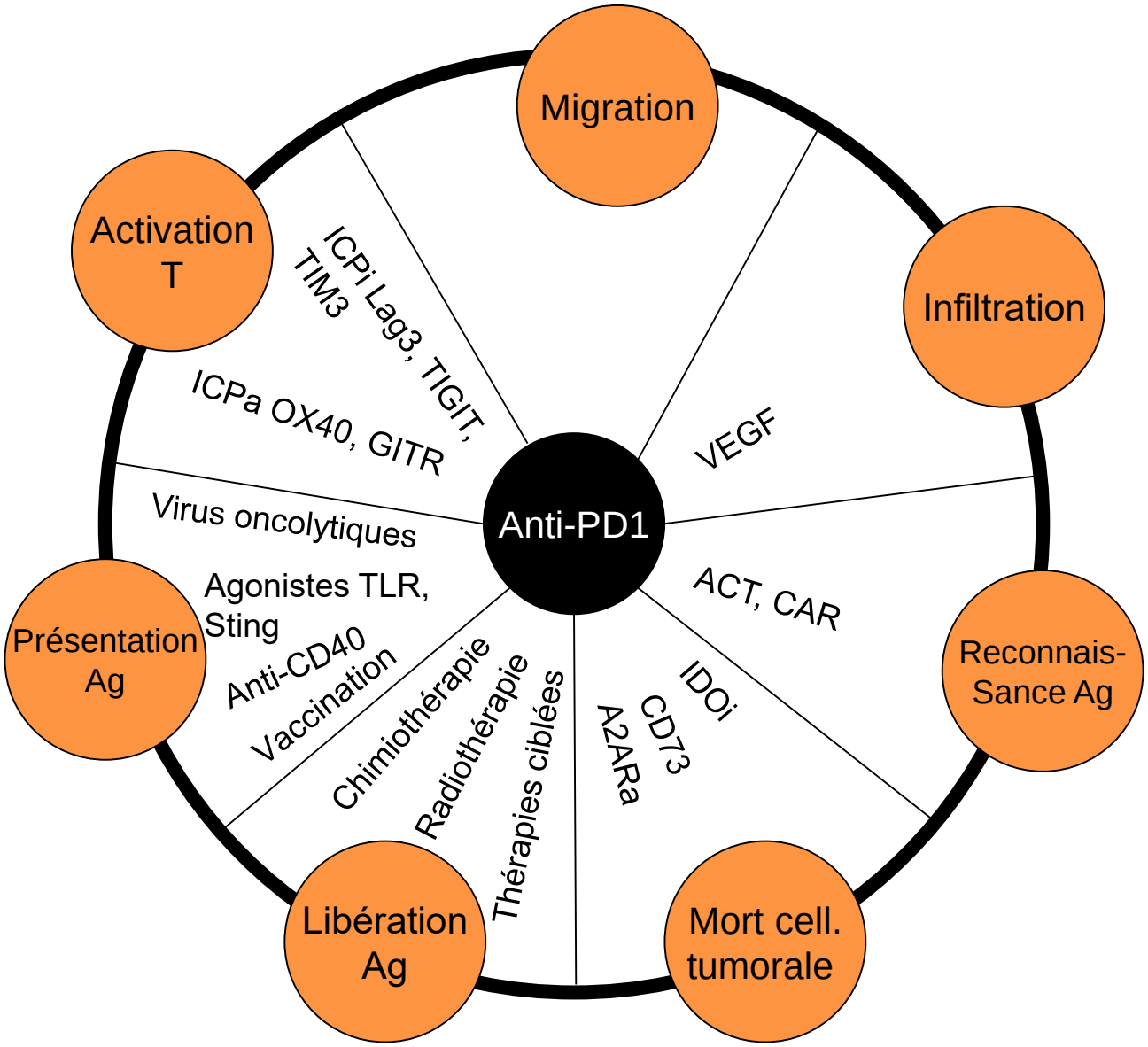
- Challenge: induire une infiltration immunitaire dans les tumeurs “non inflamées” / “froides” => combinaison thérapeutique !

Les immunothérapies ciblent chaque étape du cycle cancer - immunité

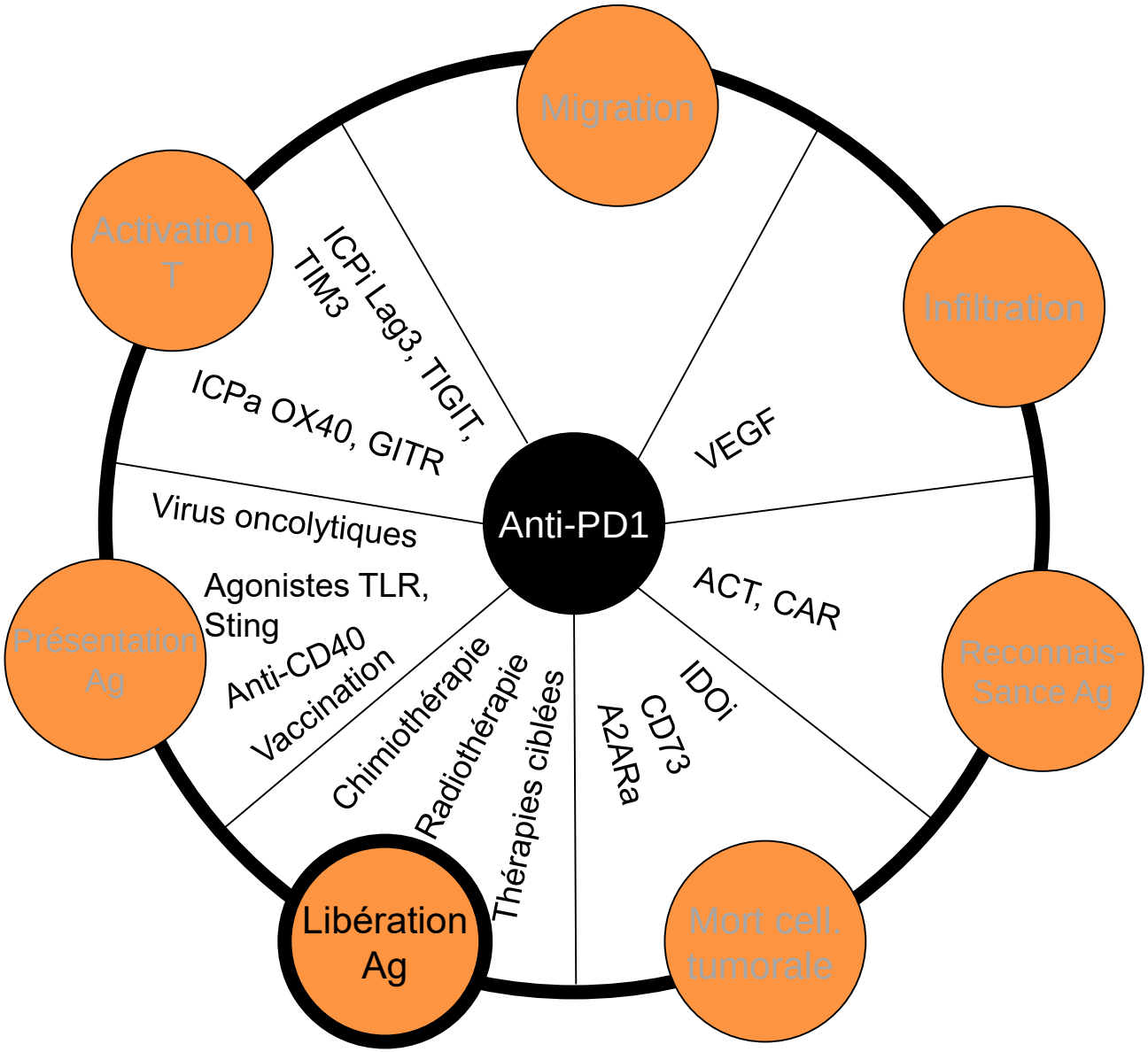


source: Chen, Mellman Immunity 2013

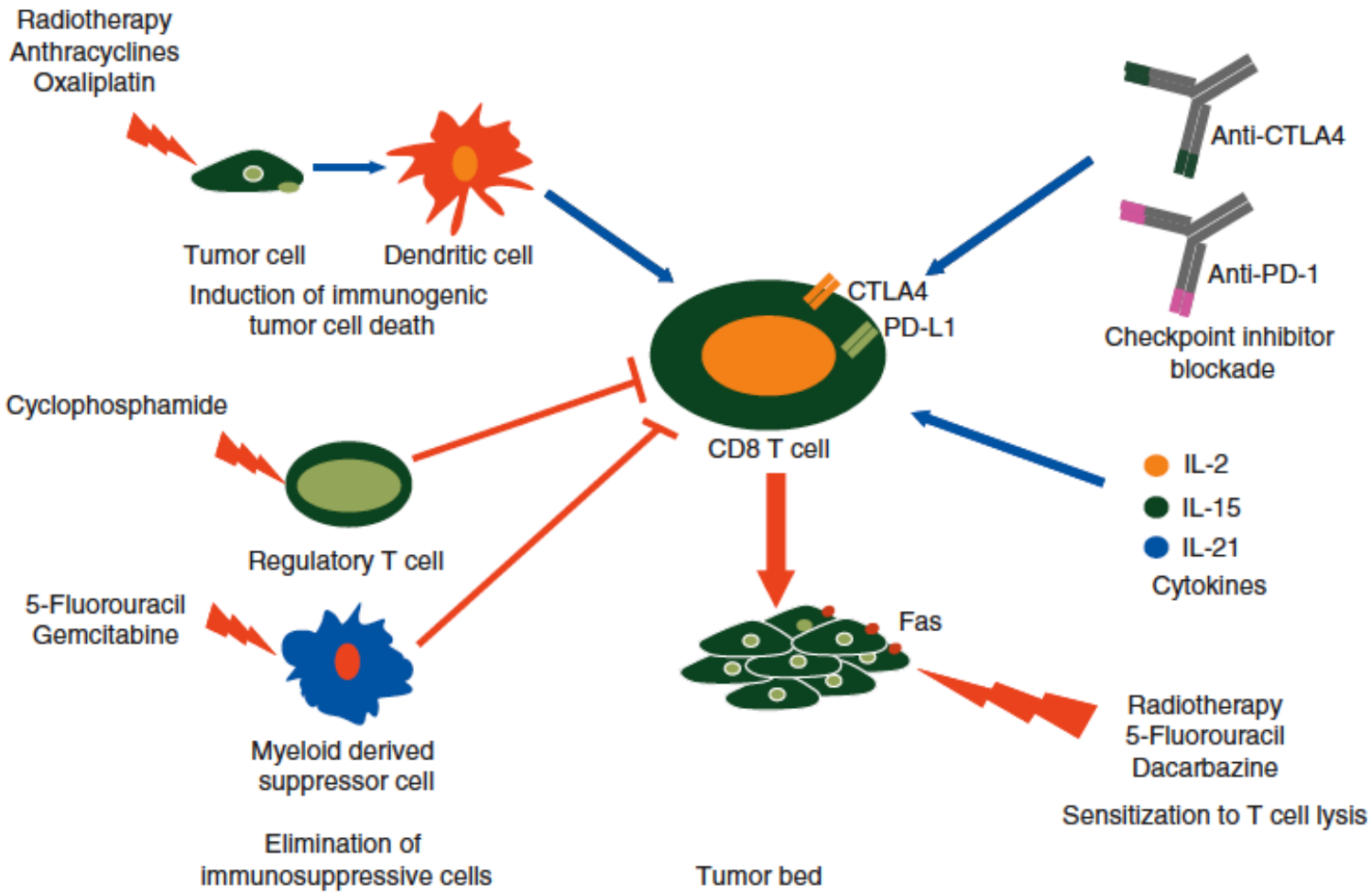
Combinaisons avec anti-PD1 selon le cycle cancer-immunité



Combinaisons avec anti-PD1 selon le cycle cancer-immunité

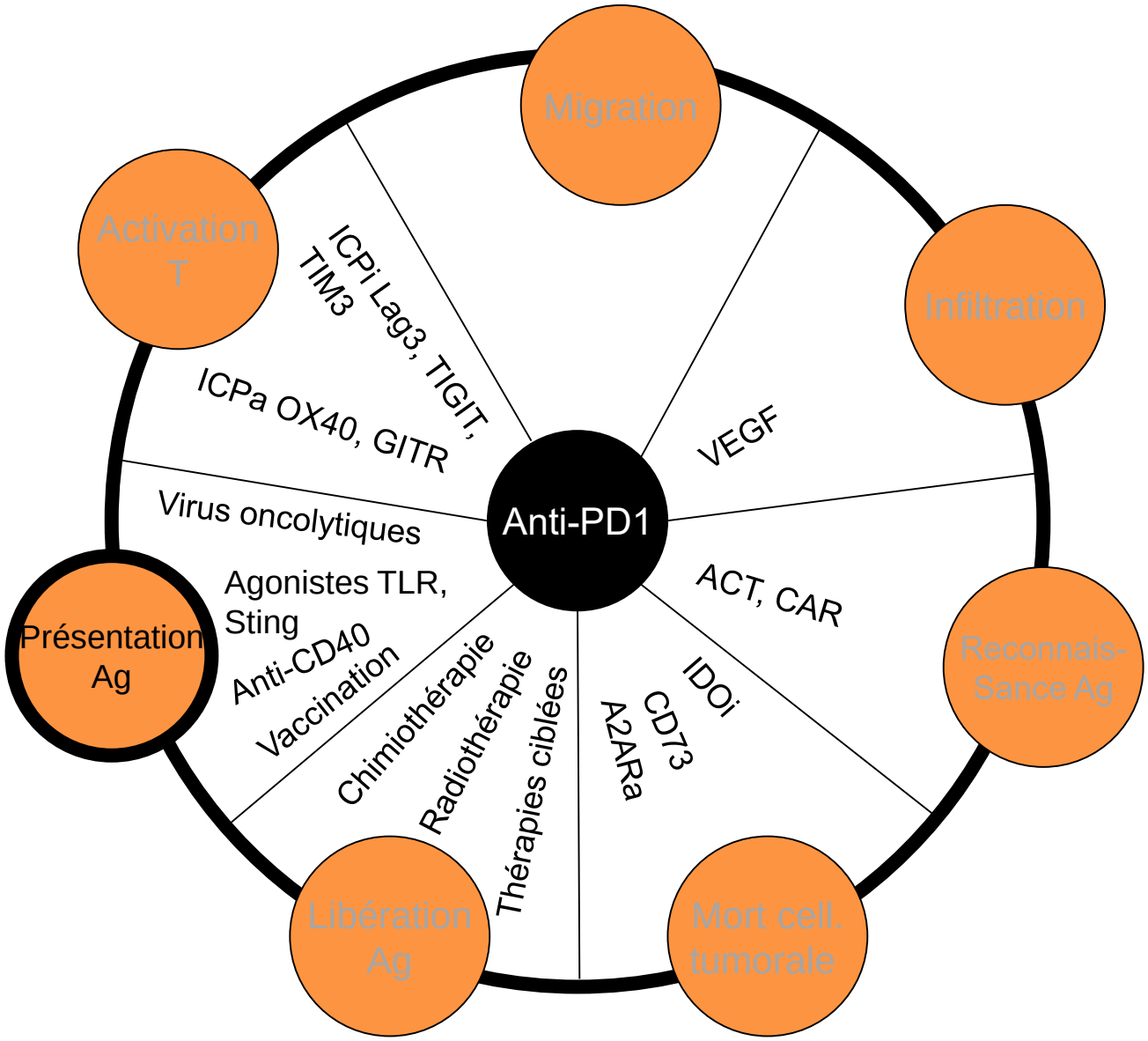


Rationel pour combiner anti-PD1 et radio/chimiothérapies



Apetoh et al, Annals of Oncology 2015

Combinaisons avec anti-PD1 selon le cycle cancer-immunité

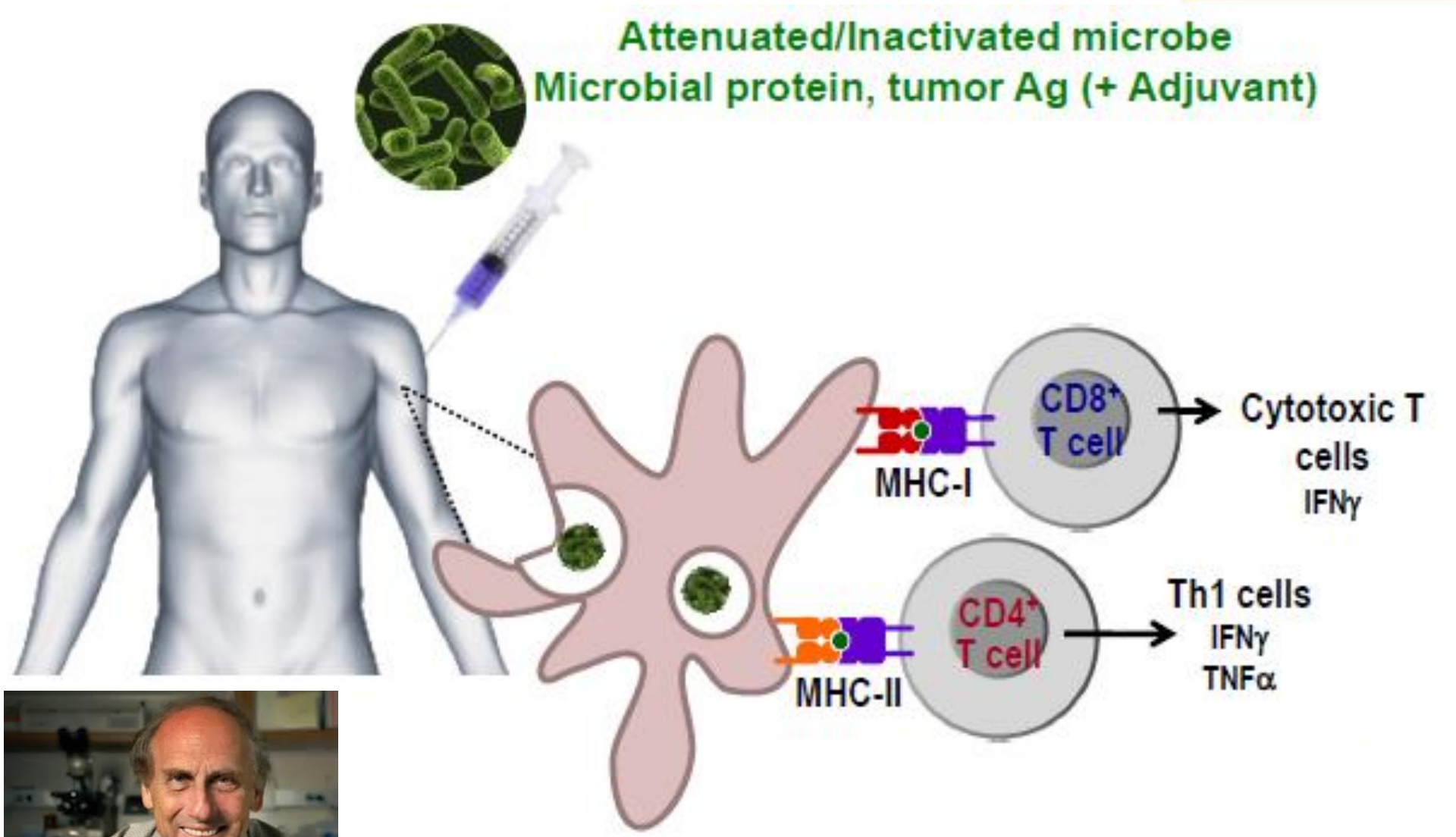


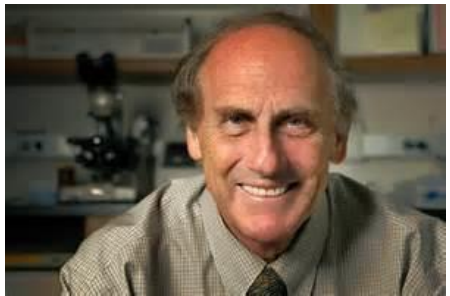
La vaccination anti-tumorale

- **Objectifs :**
  - Présenter des antigènes tumoraux au système immunitaire
  - Apporter une stimulation immunitaire
  - Induire une **mémoire immunologique à long terme**

- **Challenges :**
  - Choisir le bon antigène et le bon adjuvant
  - Générer la réponse immune la plus adaptée
  - **Lever l'immunosuppression** induite par la tumeur

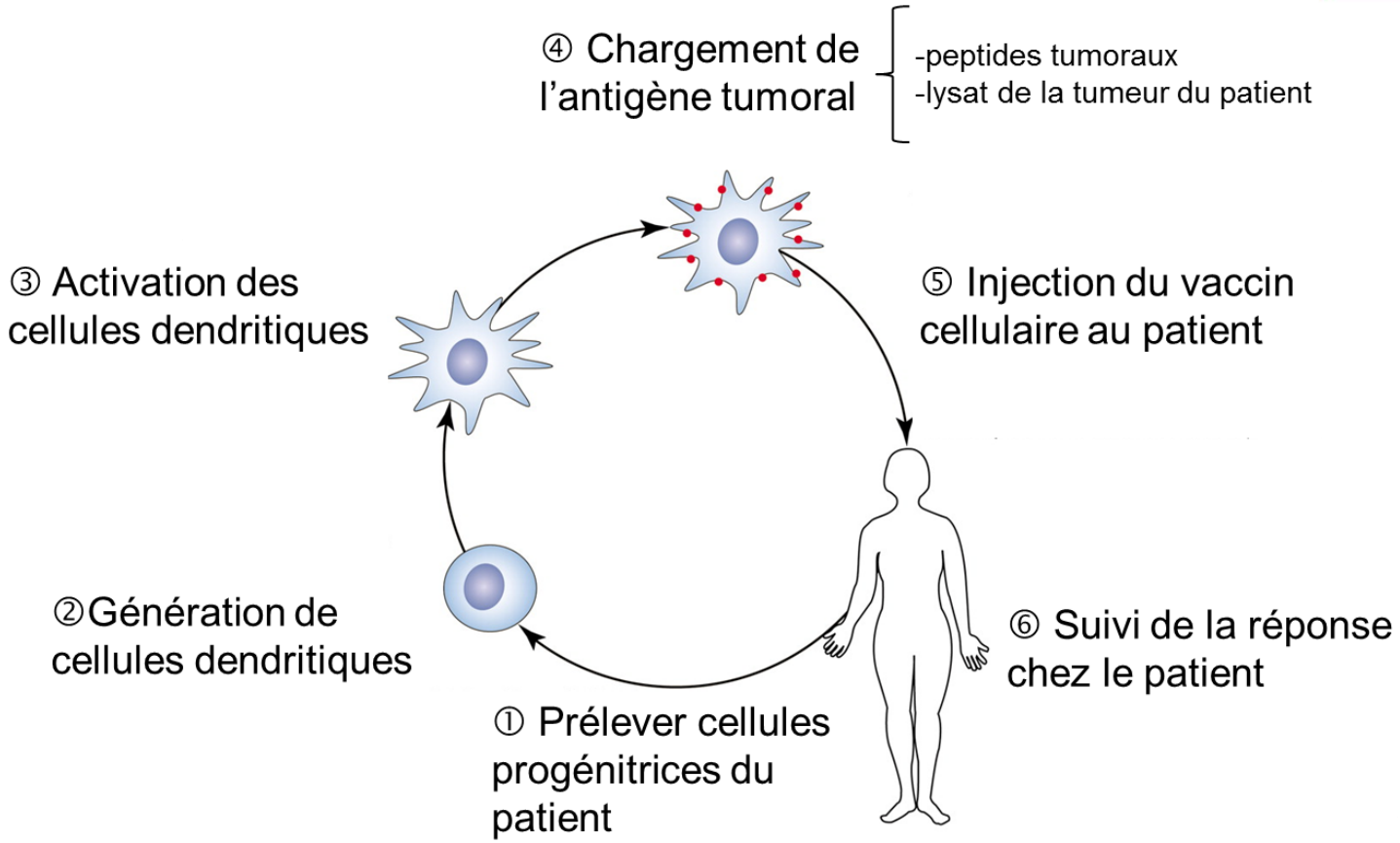
La vaccination anti-tumorale repose sur les propriétés des cellules dendritiques





Ralph STEINMAN,
découvre les cellules dendritiques en 1973
The Nobel Prize in Physiology -Medicine 2011

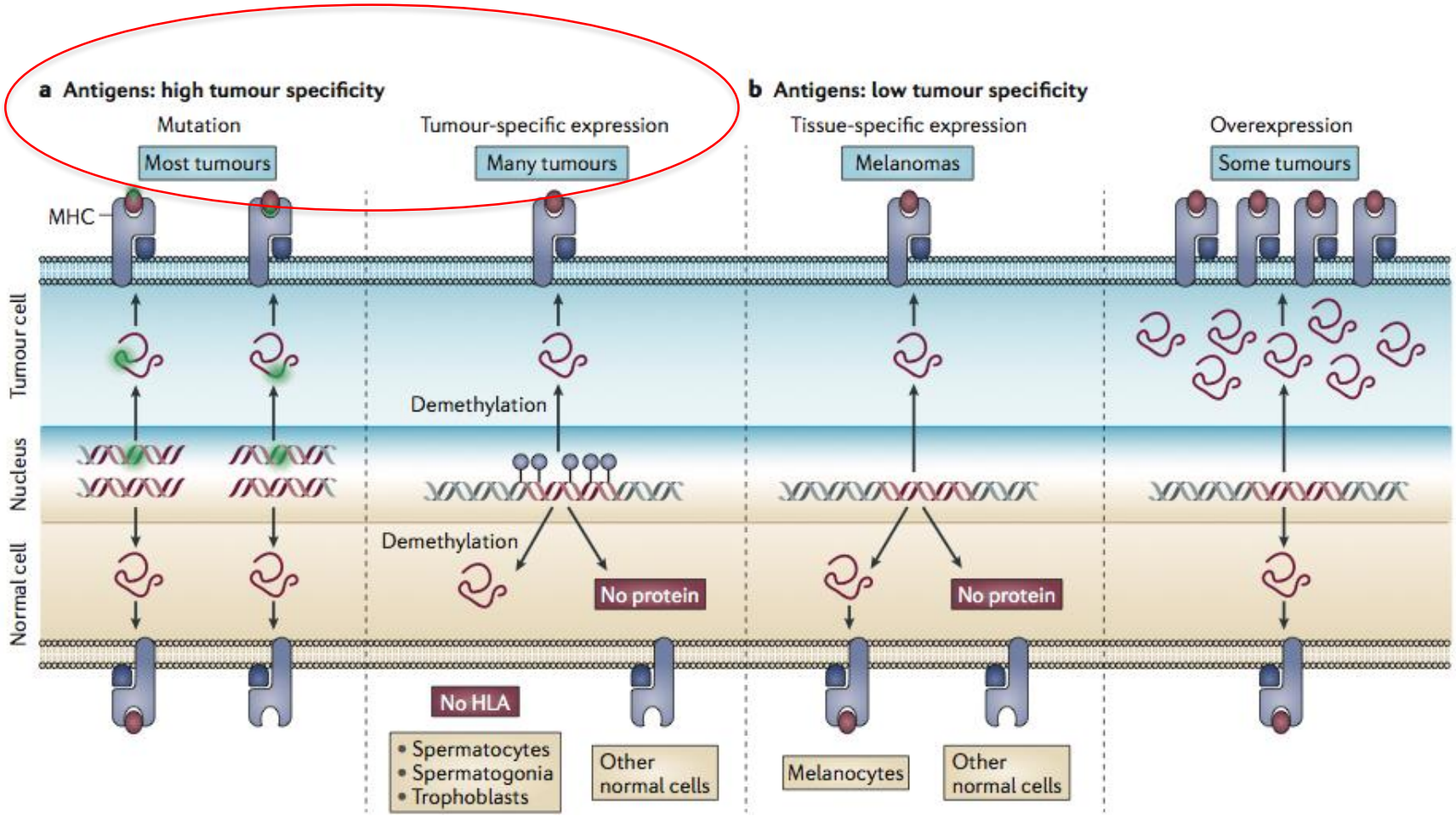
Immunothérapie active des cancers: vaccination par les cellules dendritiques



- **Expansion** de lymphocytes T CD4+ et CD8+ circulants spécifiques d'antigènes tumoraux (TAA)
- **Cependant…**
  - nombre limité de réponses cliniques objectives
  - discordance entre la réponse immune périphérique spécifique et le taux de réponses cliniques

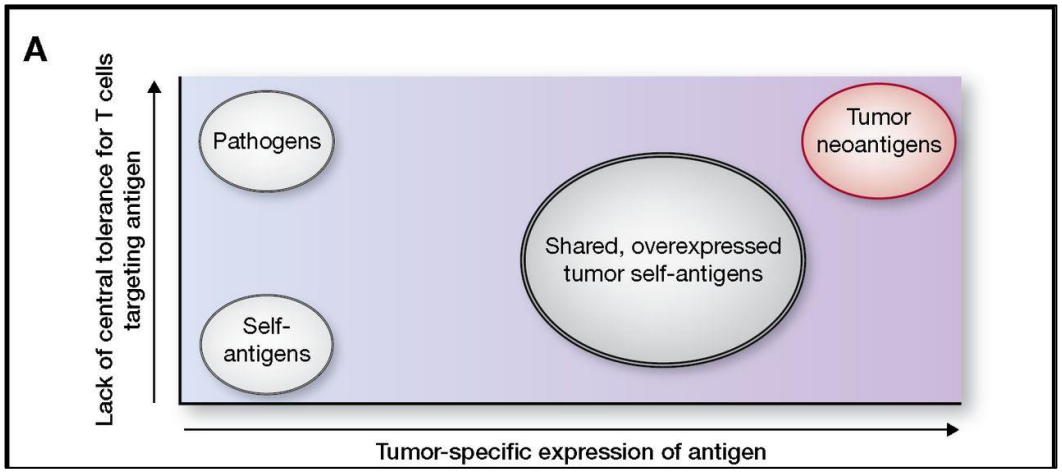
Prochaine génération de vaccins anti-cancer sur la base des neoantigenes personnalisés

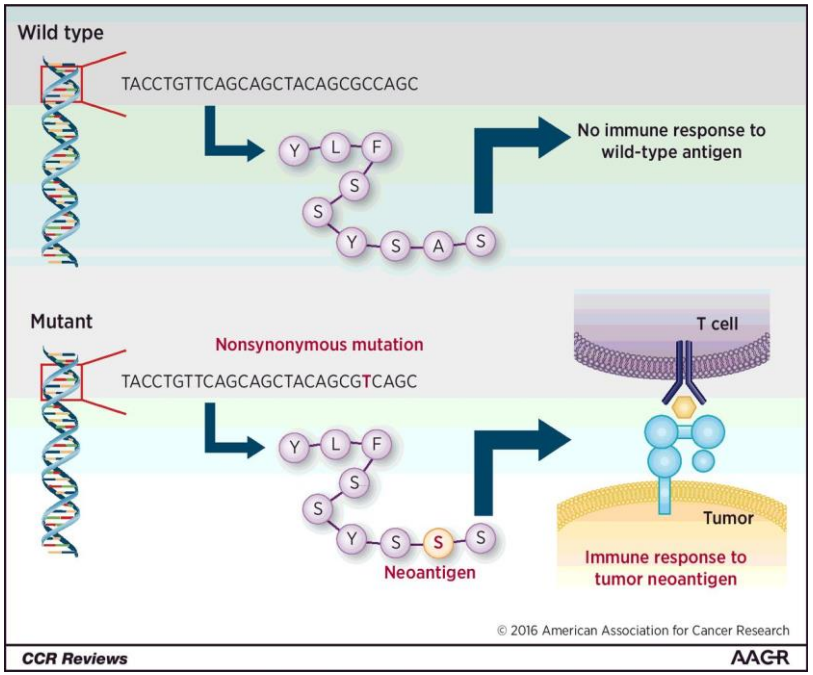
- Induire une immunité anti-tumorale spécifique dans les tumeurs froides
- Renforcer l'activité des antagonistes d'ICPinh en ↑ la quantité de T effecteurs



Coulie et al. *Nat Rev Cancer* 2014

Les néoantigènes tumoraux représentent des cibles idéales pour le développement de vaccins thérapeutiques



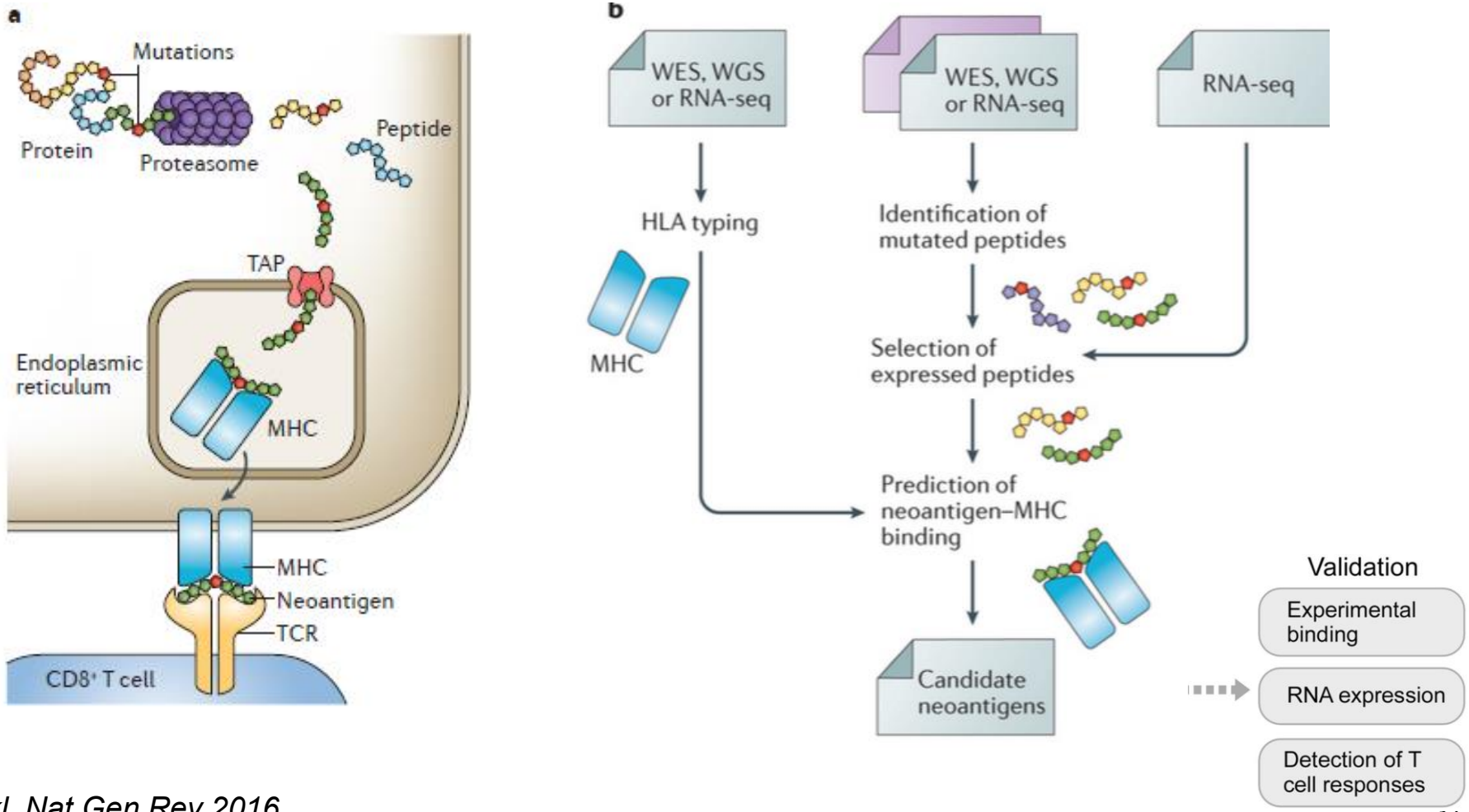


Nir Hacohen et al. Cancer Immunol Res 2013;1:11-15

©2013 by American Association for Cancer Research

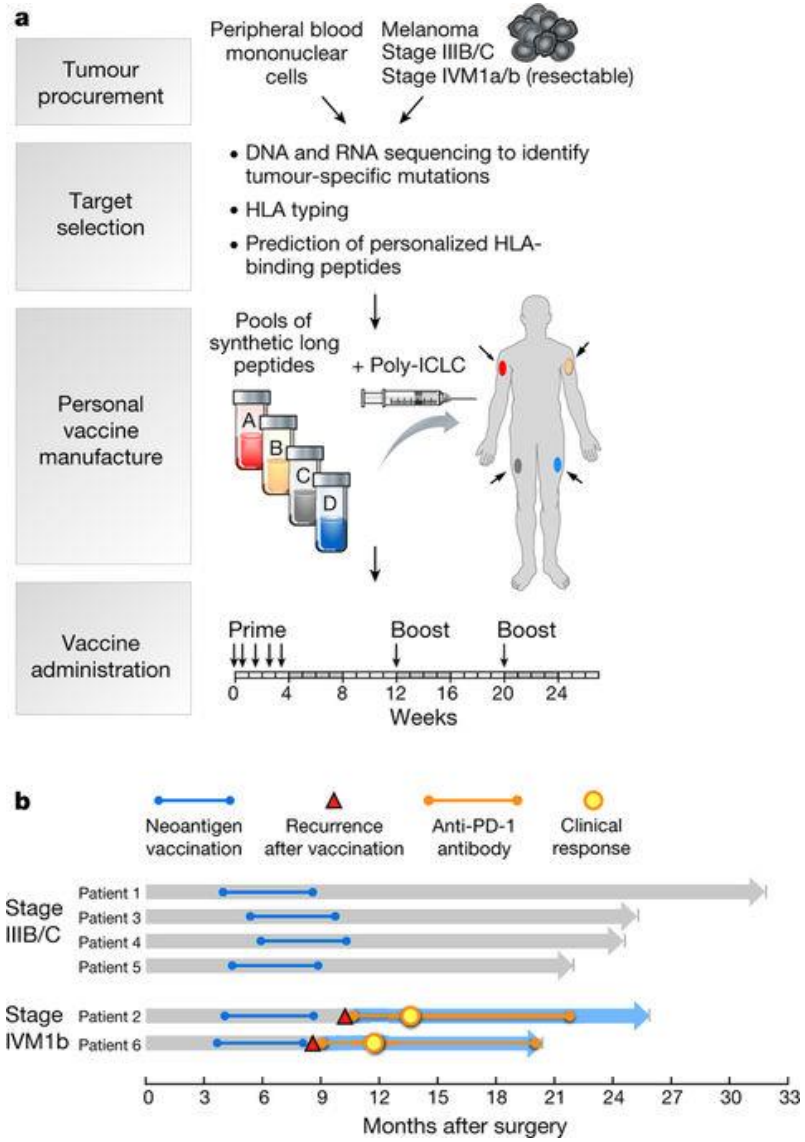
Pipeline pour la prédiction et la validation des néoantigènes

Tumeur versus tissu normal (blood) matchés

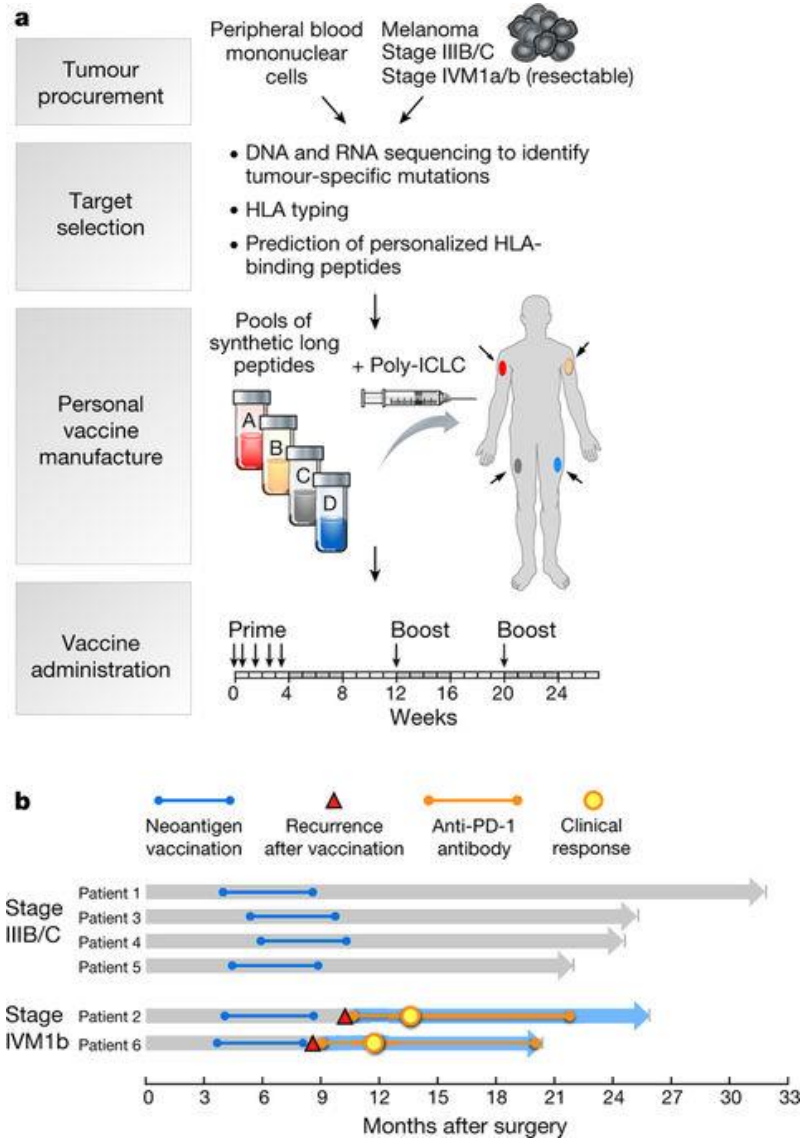


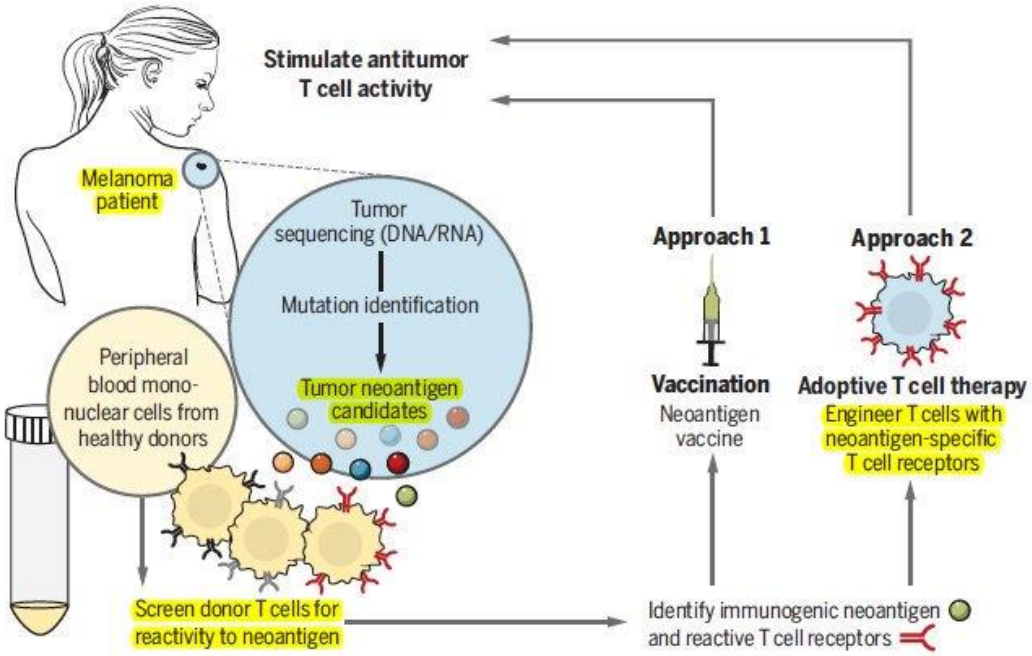
Hackl, Nat Gen Rev 2016

Exploitation des néoantigènes tumoraux en clinique



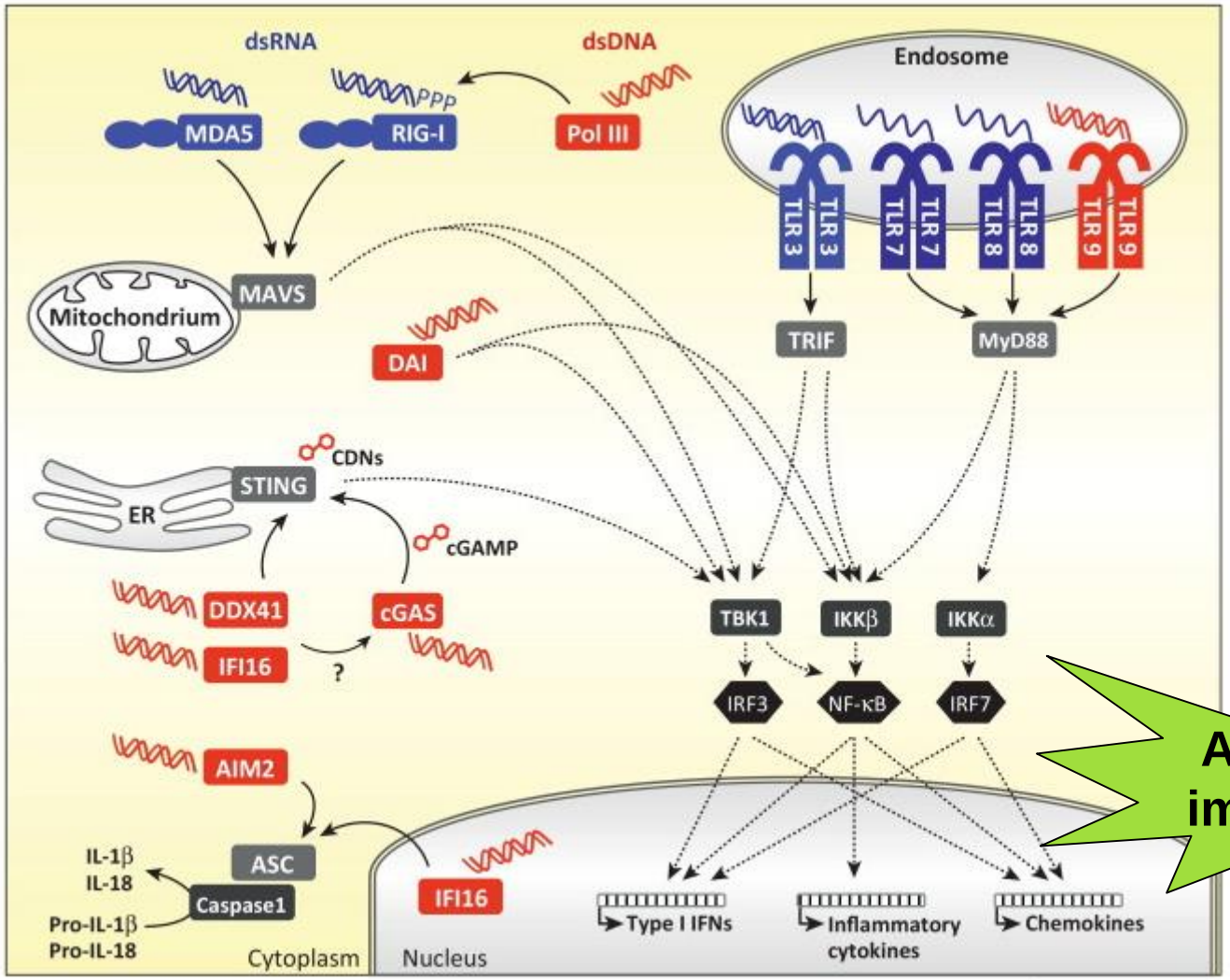
Exploitation des néoantigènes tumoraux en clinique





Improving immunotherapy. Use of healthy donors' T cells can improve the identification of immunogenic neoantigens for the development of neoantigen-based vaccines or T cell–based adoptive cell therapy.

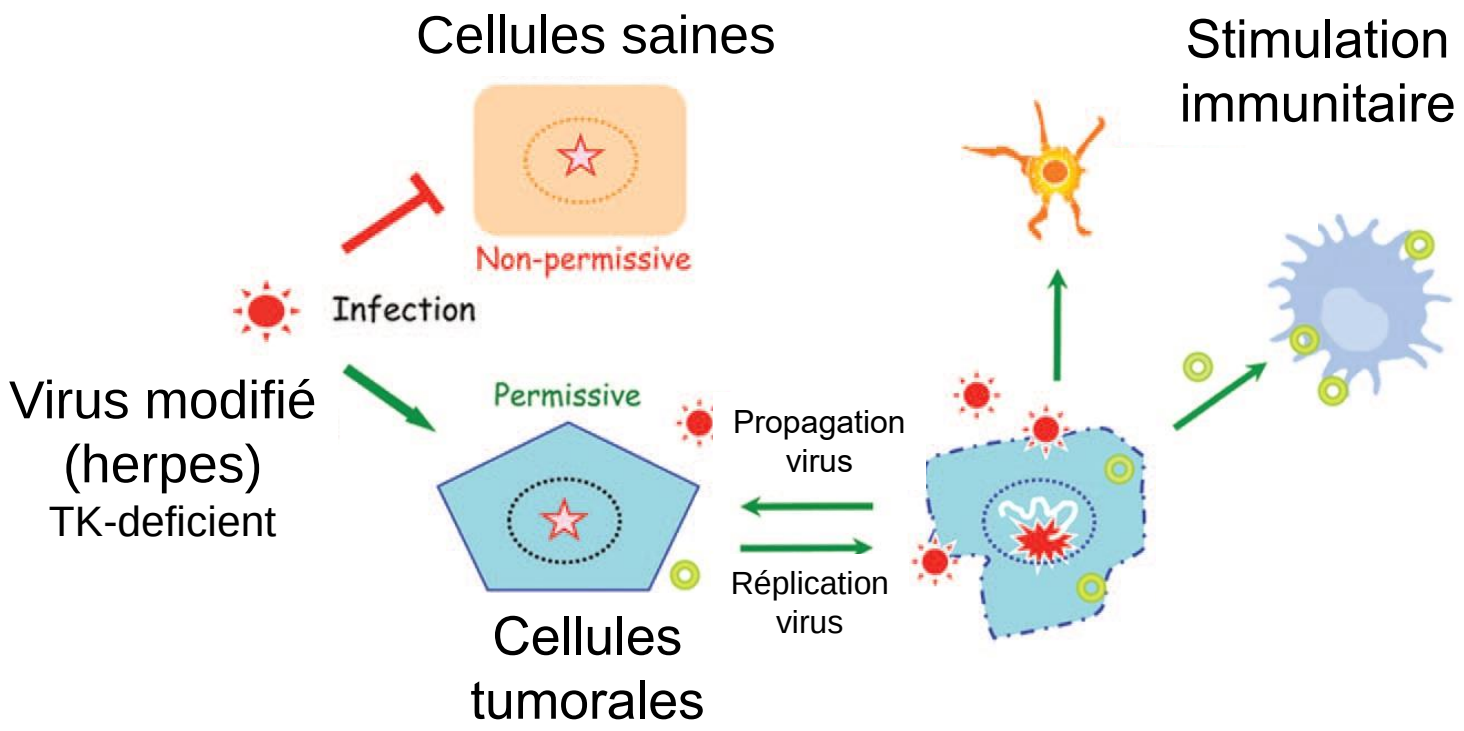
Pattern Recognition Receptor (PRR) en immunothérapie



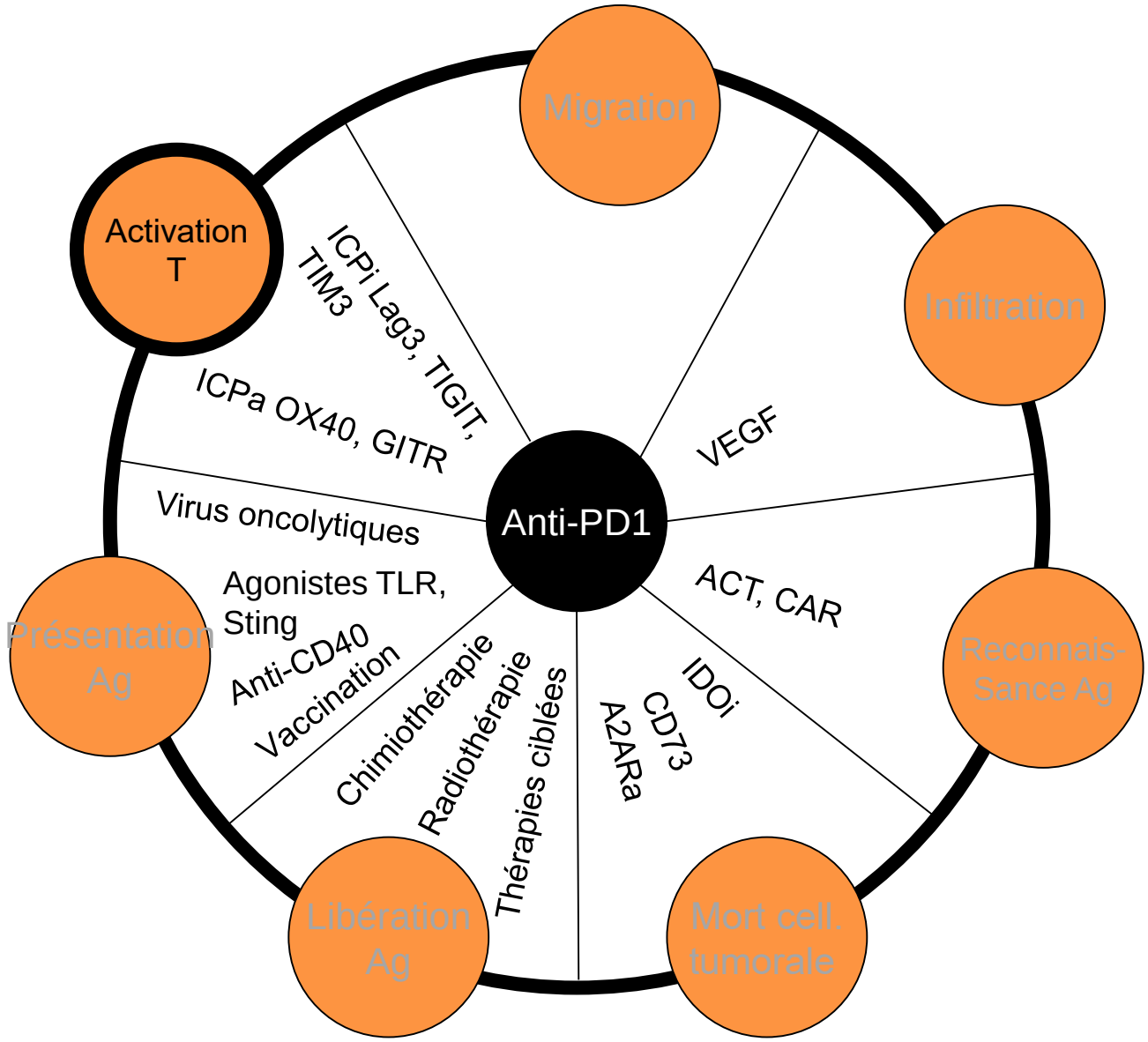
Activation immunitaire

Immunothérapie oncolytique

OncoVEX$^{GM\text{-}CSF}$ / T-VEC (AMGEN)



Combinaisons avec anti-PD1 selon le cycle cancer-immunité



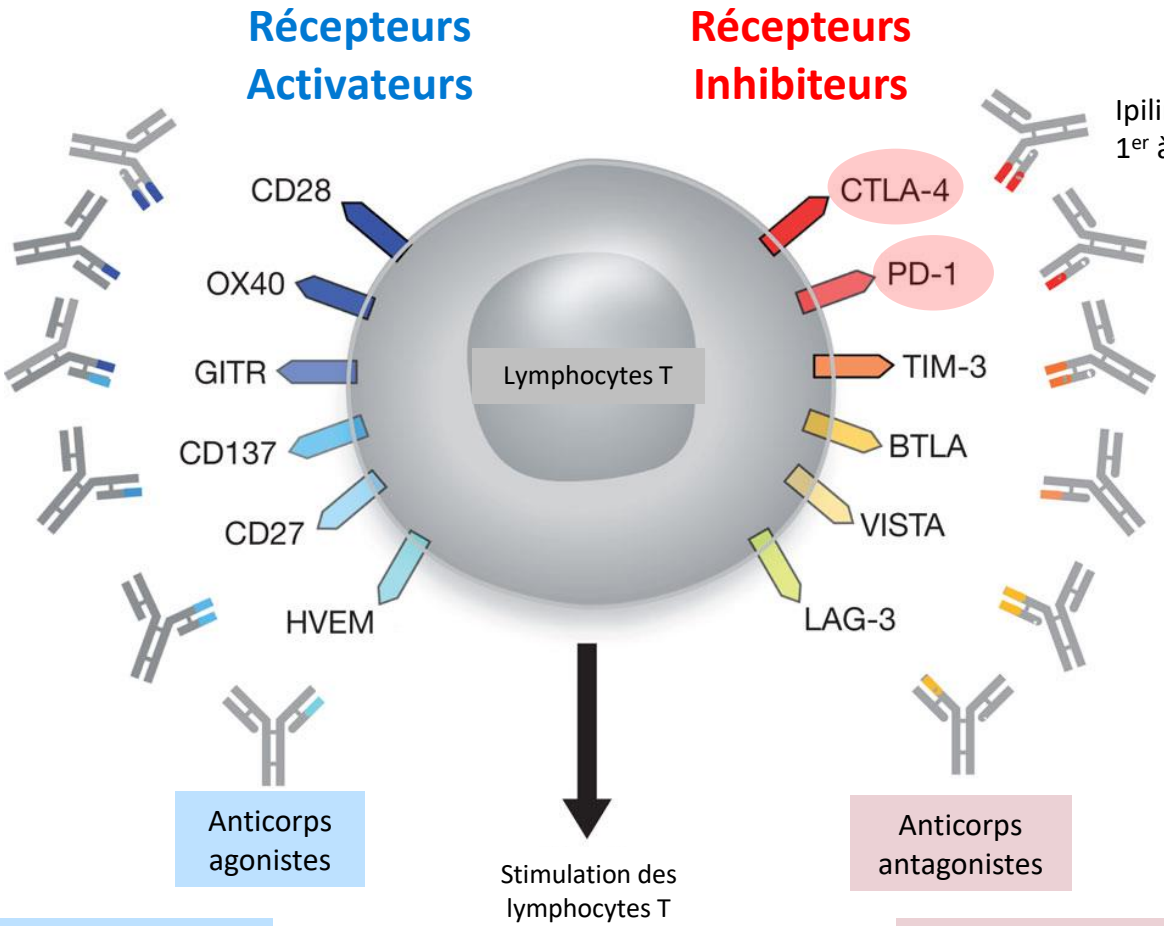
Combinaisons de ICP inhibiteurs et/ou activateurs

- Plusieurs possibilités:
  - Combinaison d'antagonistes de ICPinh:
    - ↑ activation d'un même lymphocyte T exprimant plusieurs ICPinh
    - Activer différents lymphocytes T exprimant différents ICPinh (hétérogeneité de l'expression)
  - Combinaison d'agonistes de ICPact of avec des antagonists d'ICPinh

➔Synergie

Limitation de la resistance

Les anticorps monoclonaux pour réactiver la réponse immunitaire en ciblant des récepteurs des lymphocytes T



Ipilimumab
1er à obtenir l'AMM en 2011

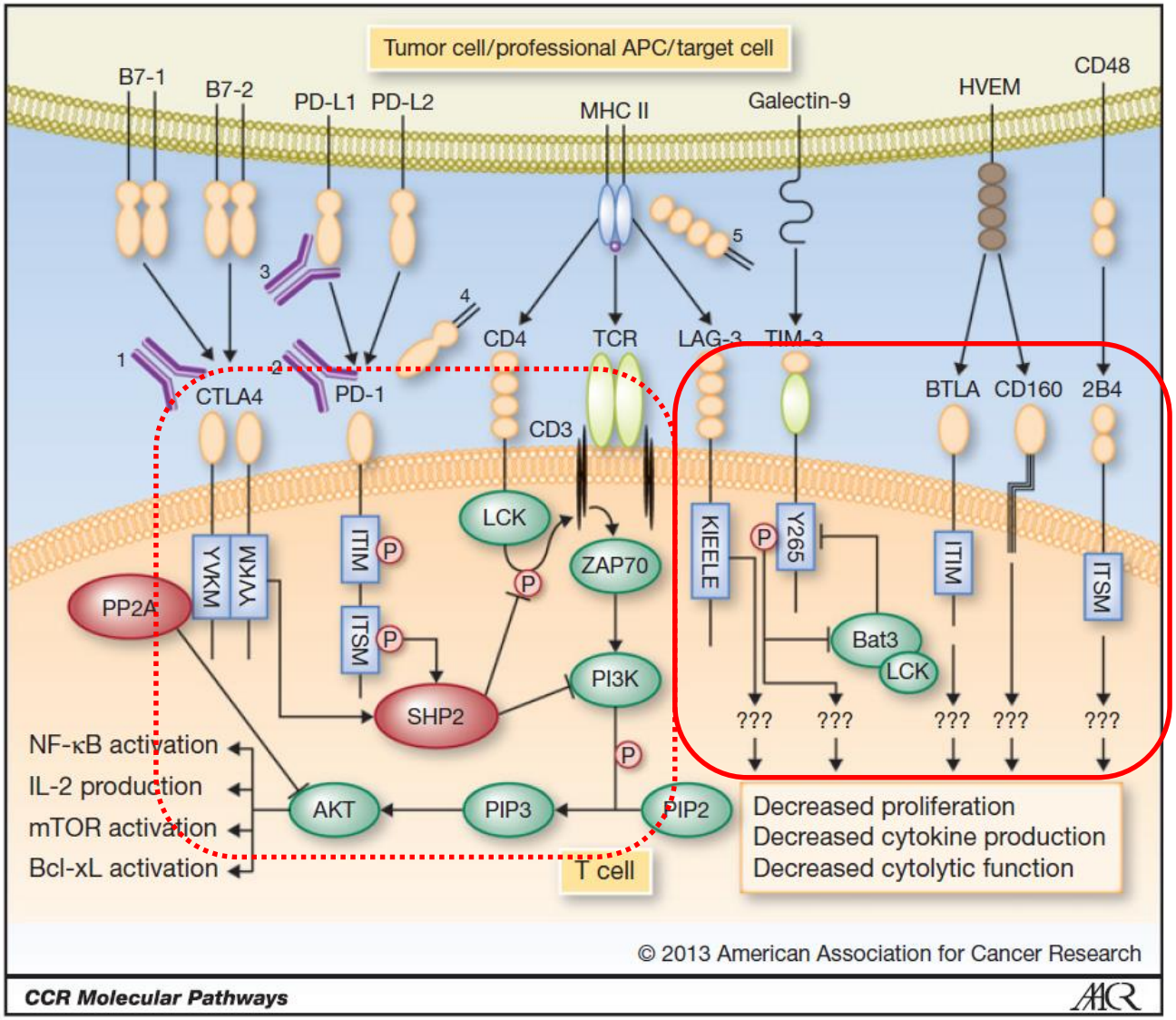
Nivolumab
Pembrolizumab

Anticorps activant les récepteurs activateurs (ex. Ac anti-OX40, GITR, …)

Anticorps bloquant les récepteurs inhibiteurs = immune checkpoints blockers
(ex. Ac anti-CTLA4, PD1/PDL1)

I Mellman *et al. Nature* **480**, 480-489 (2011) doi:10.1038/nature10673
Callahan MK, Wolchok JD, J Leukoc Biol 2013 (review)

Mécanismes intracellulaires d'action des récepteurs inhibiteurs



ITIM domain : V/I/LxYxxL
ITSM domain : TxYxxL

Combo anti-CTLA4 and anti-PD1 (nivolumab) dans mélanome non traité (CheckMate 067)

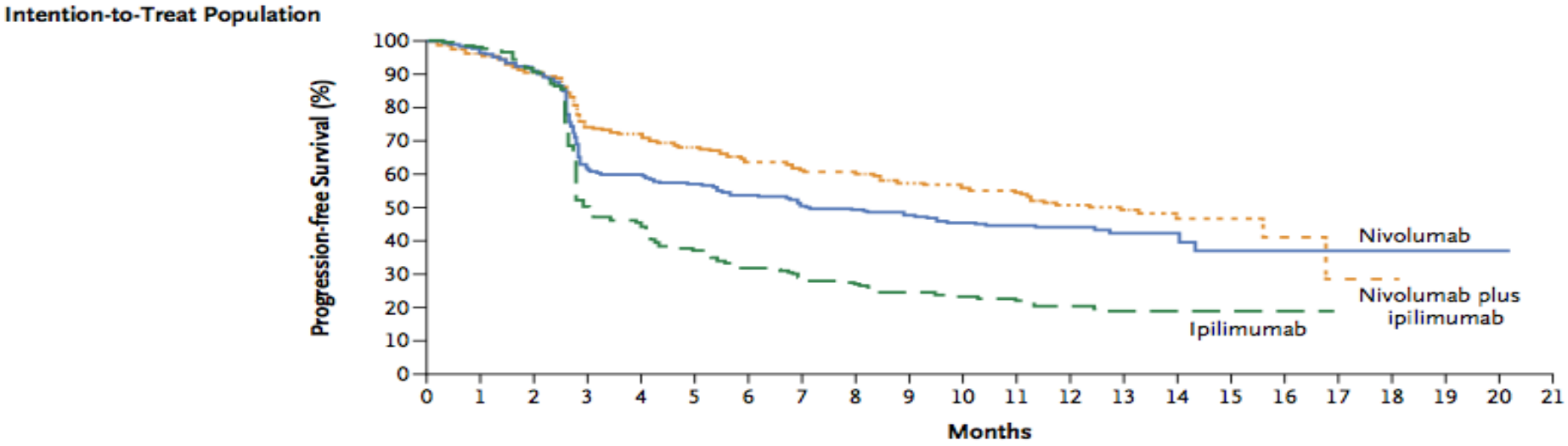
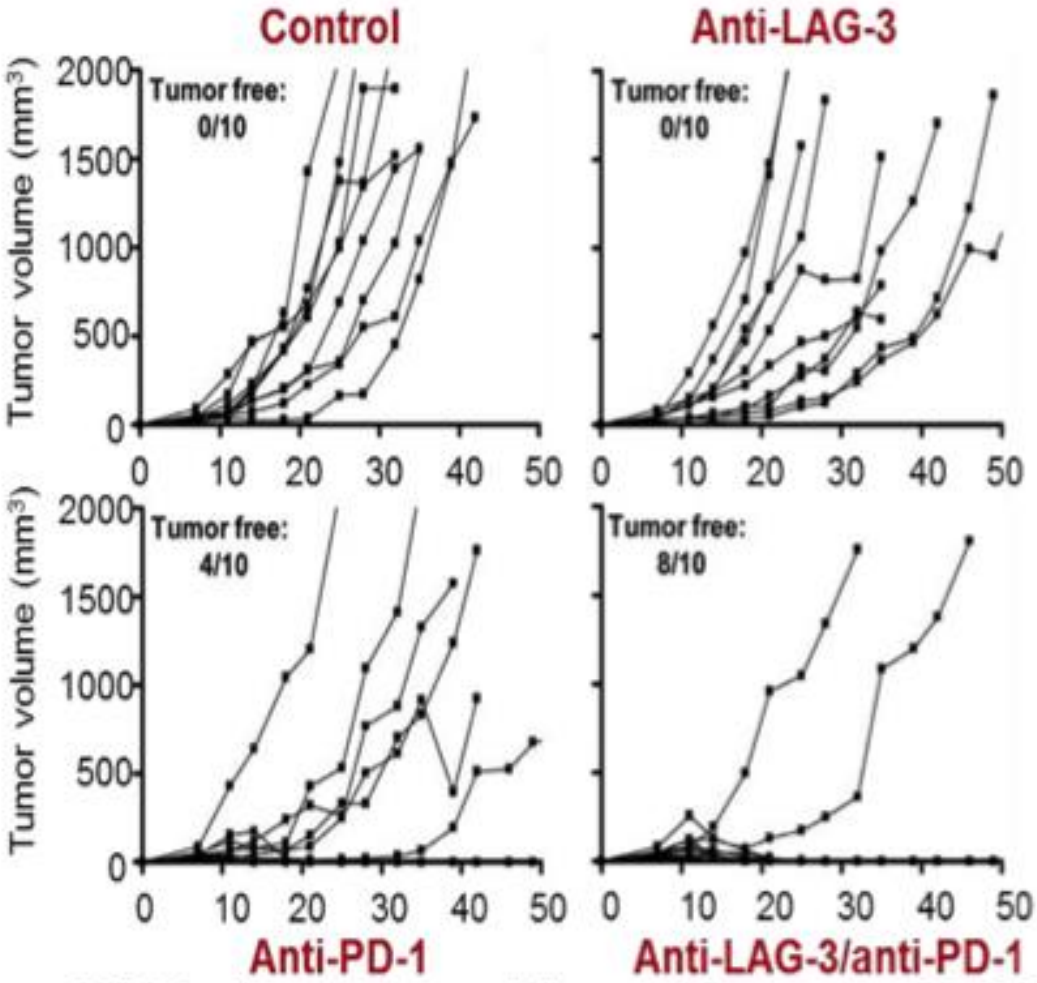


Table 2. Response to Treatment.

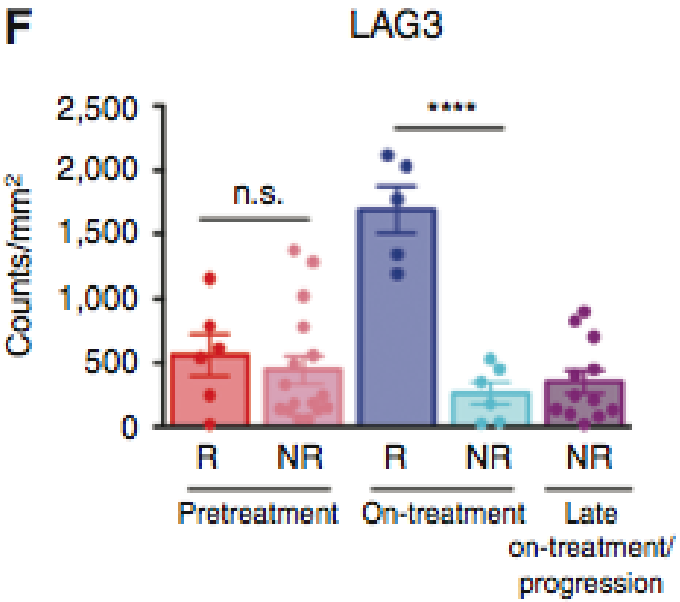
Variable		Nivolumab (N=316)		Nivolumab plus Ipilimumab (N=314)		Ipilimumab (N=315)
Best overall response — no. (%)*						
Complete response		28 (8.9)		36 (11.5)		7 (2.2)
Partial response	54.5 %	110 (34.8)	70.8 %	145 (46.2)	40.9 %	53 (16.8)
Stable disease		34 (10.8)		41 (13.1)		69 (21.9)
Progressive disease		119 (37.7)		71 (22.6)		154 (48.9)
Could not be determined		25 (7.9)		21 (6.7)		32 (10.2)

Larkin NEJM 2015

Exemple combo PD-1/LAG3



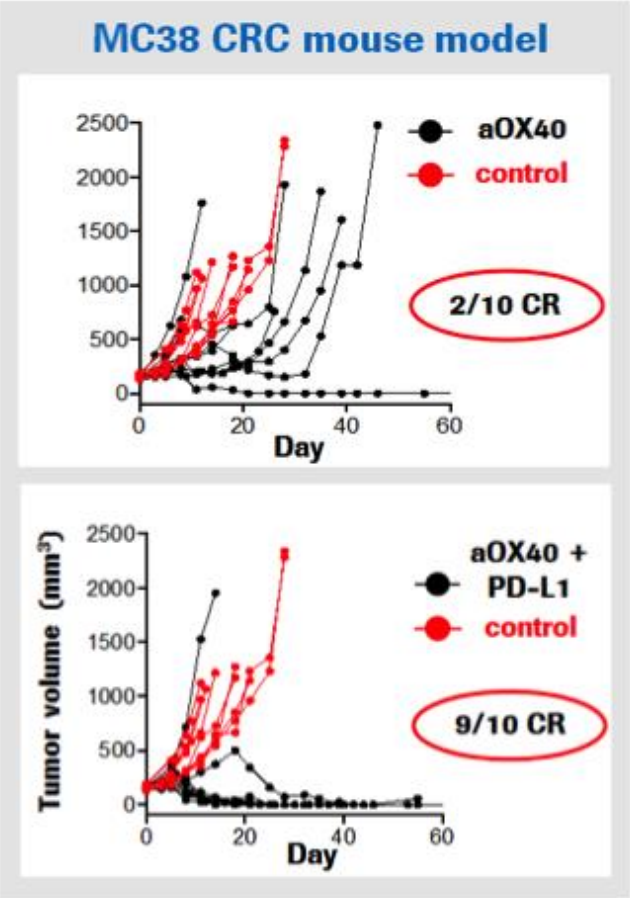
MC38 colon carcinoma; Woo et al *Cancer Res* 2012 72:917



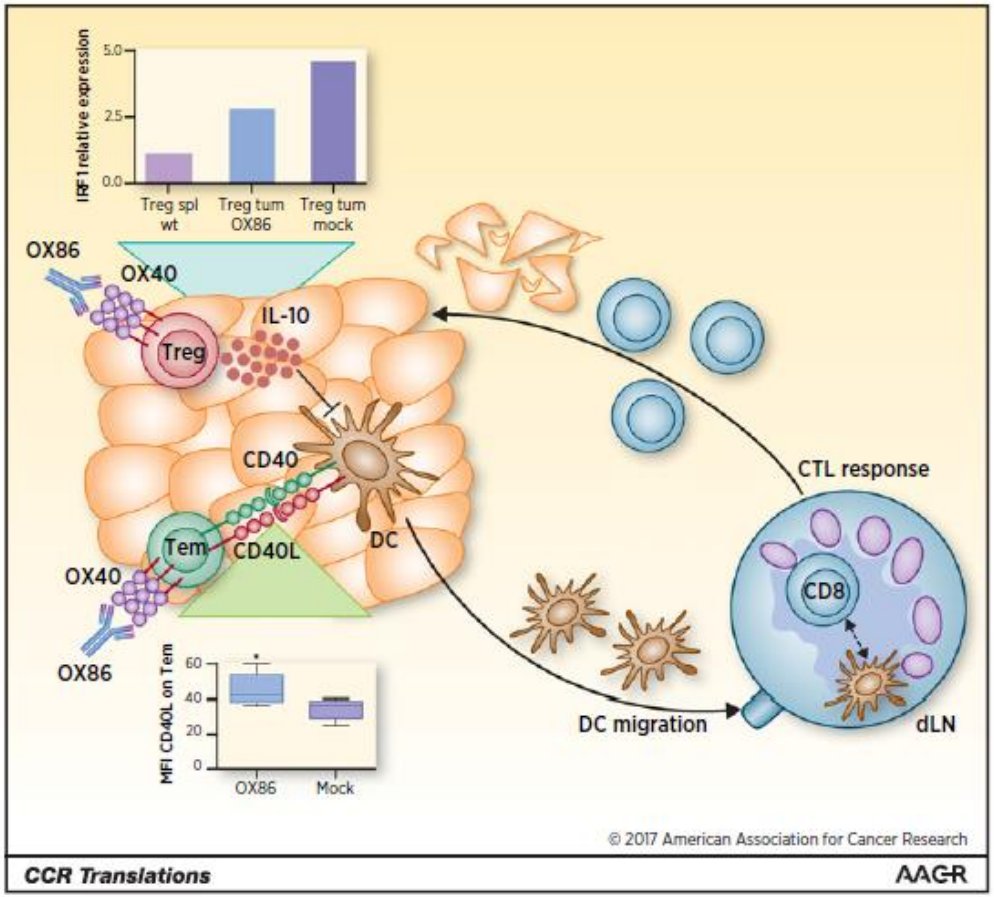
Pei-ling Chen et al. Cancer Discov 2016

Exemple combo OX40/PD-1

Administration <u>séquentielle</u> (1-Ac anti-OX40 et 2-Ac anti-PD1) plutôt que concomitante (Messenheimer *et al*, CCR 2017)

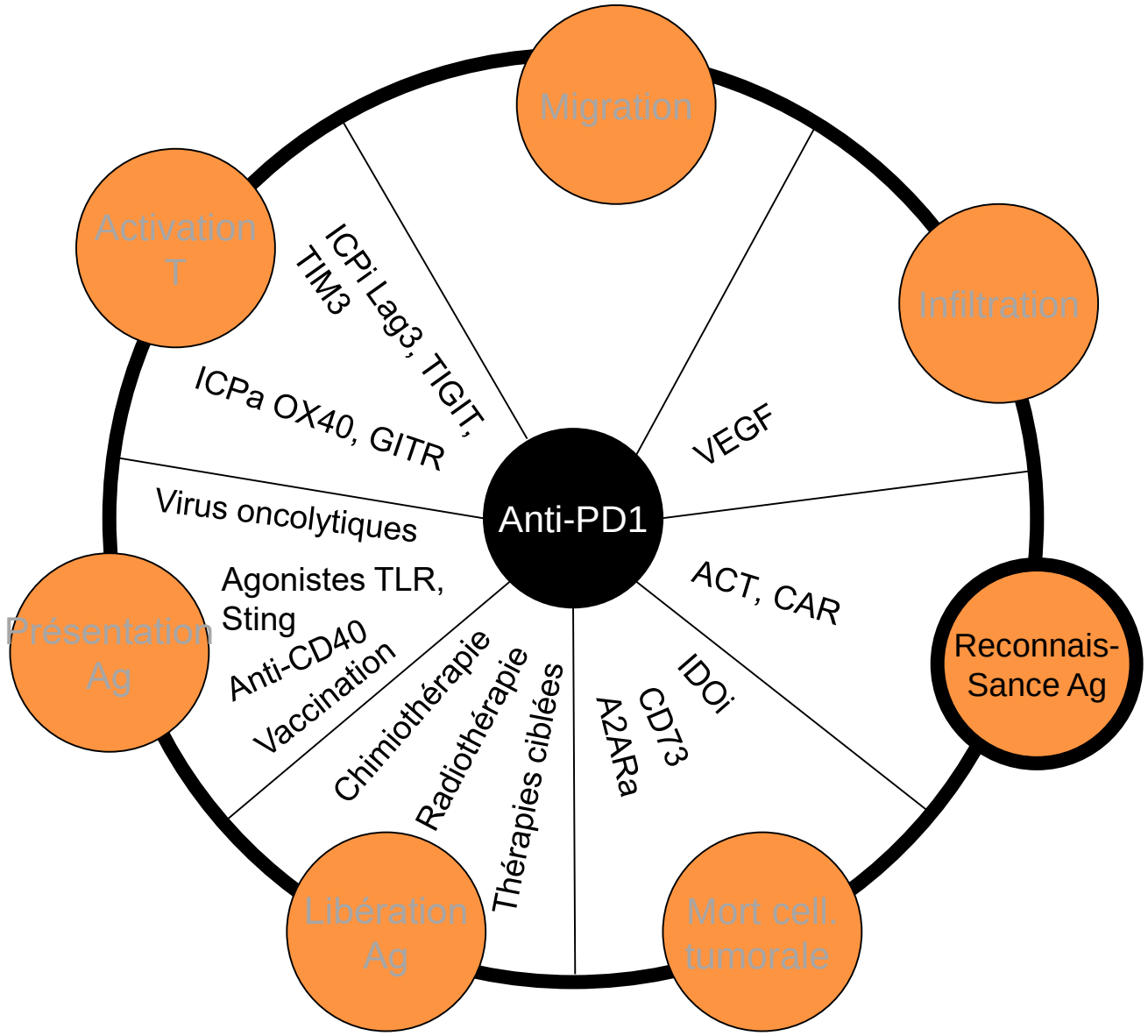


S Aspeslagh. EJC 2016

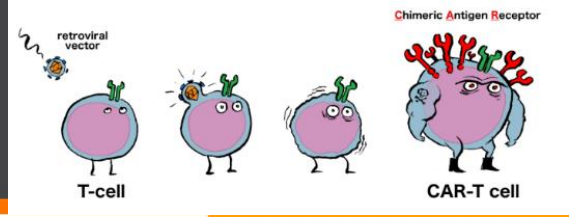


Colombo M, CCR 2017

Combinaisons avec anti-PD1 selon le cycle cancer-immunité

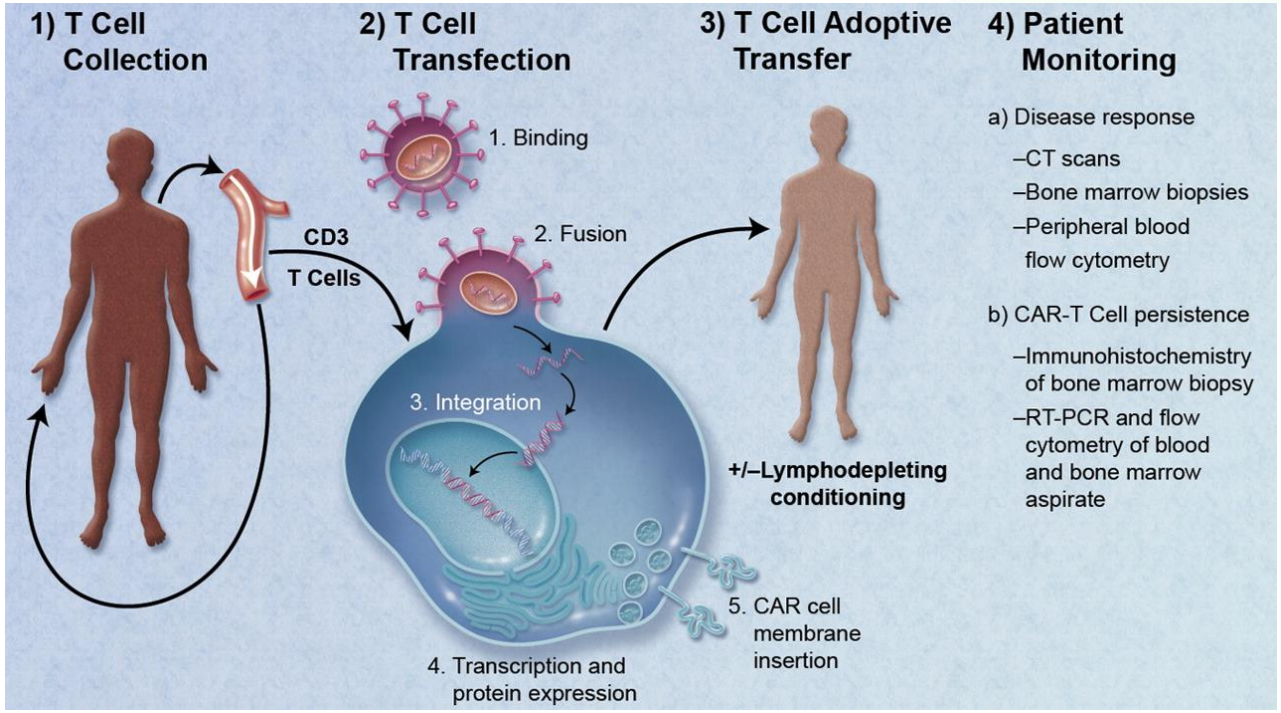


Les lymphocytes T à Récepteurs Antigéniques Chimériques (CAR T cells)

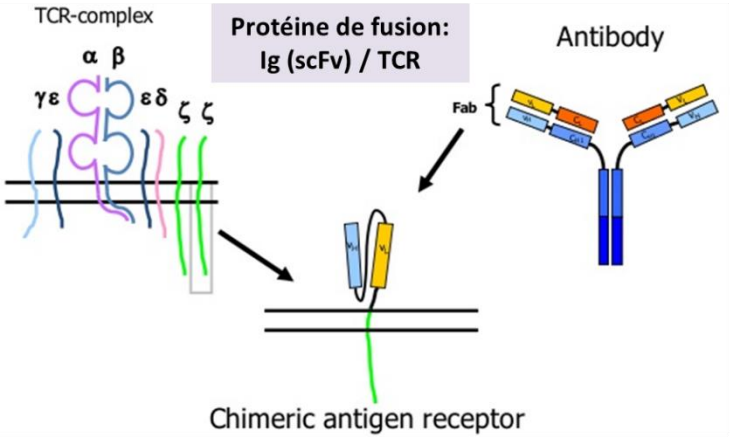


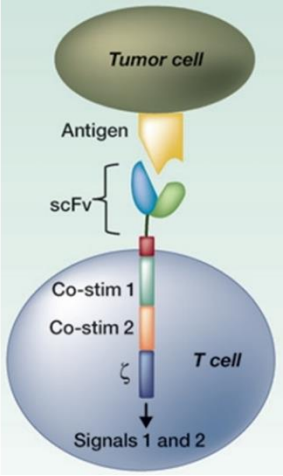
-LT génétiquement modifiés avec un CAR

-CAR: fragment variable d'un Ac avec la partie intracellulaire de molecules de costimulation

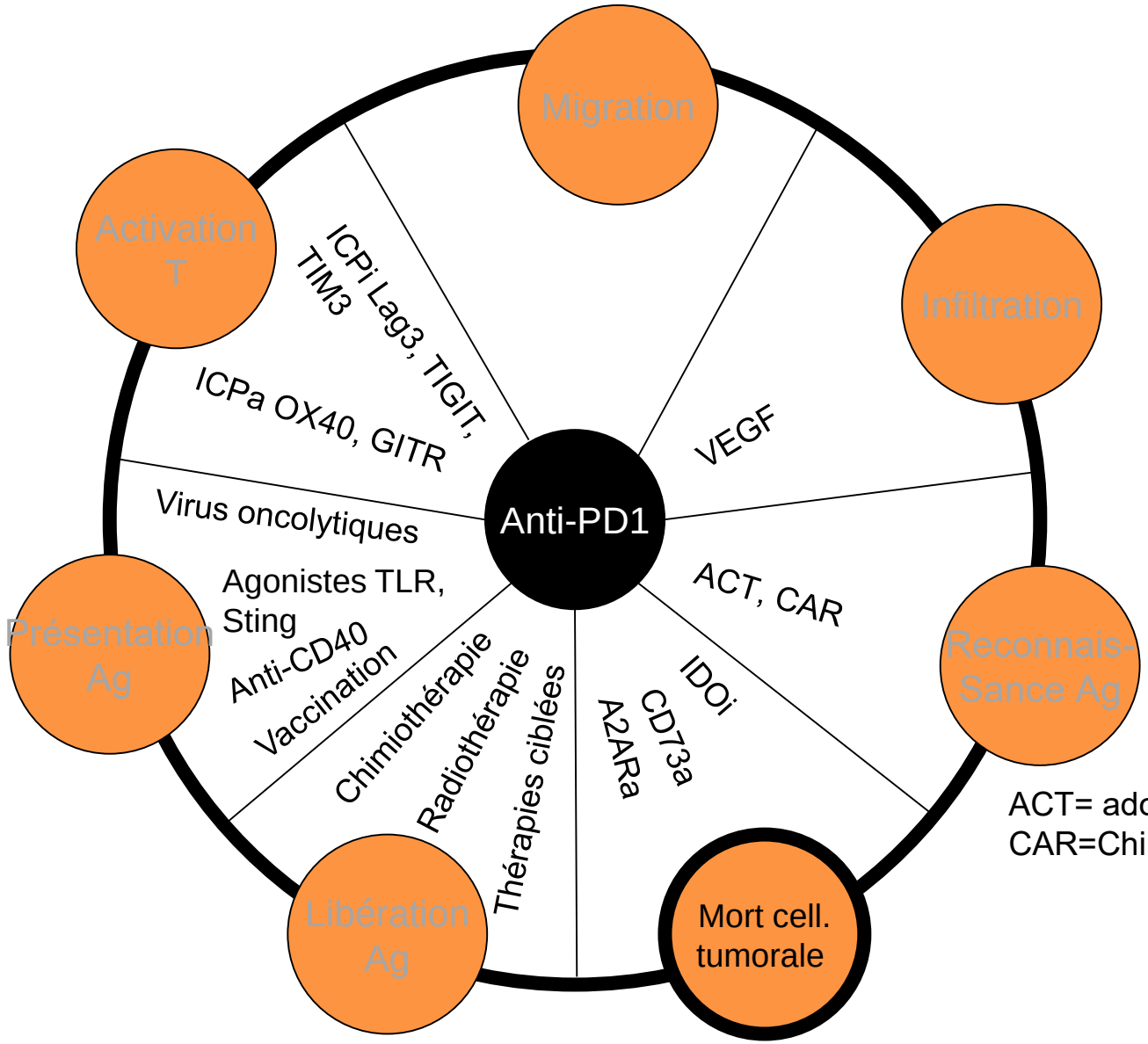


-combine la reconnaissance d'un antigène tumoral par des anticorps avec la signalisation du TCR



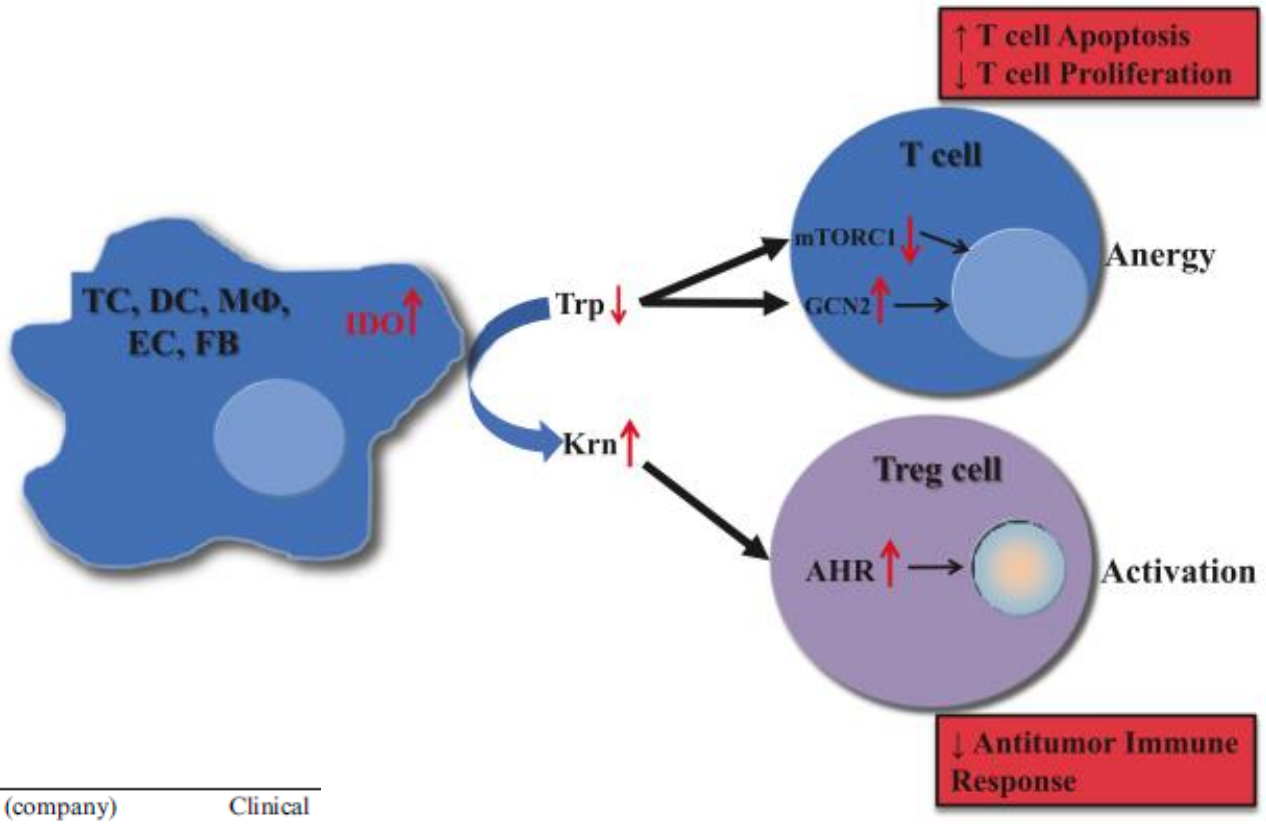


Combinaisons avec anti-PD1 selon le cycle cancer-immunité



ACT= adoptive cell transfer
CAR=Chimeric Ag receptor T cell

Inhibiteurs d'IDO



Target	Drug (company)	Clinical phase
IDO-1,2	Indoximod	II
	(NewLink Genetics)	I
	GDC-0919 (Genentech)	III
	Epacadostat (Incyte)	

Moon et al. J Immunother Cancer 2015

Vers un algorithme de traitements?

Tumeurs avec une réponse immunitaire pré-existante (« inflamée/chaude »)
➔ Lever les freins

Infiltrat T +++, souvent associé à une forte charge mutationnelle mais:

- expression de ICPinh : utilisation d'antagonistes d'ICPinh, combo adaptées au profil de la tumeur
- Presence de cellules ou facteurs immunosuppresseurs: utilisation d'inhibiteurs spécifiques (ex: anti-CSF-1R, anti-IDO, …)
- Considérer les combo avec d'autres therapies pour réduire la charge tumorale et la selection de clones resistants

Tumeurs sans réponse immunitaire pré-existante (« non-inflamée/froide »)
➔ Induire une réponse immunitaire

Pas d'infiltrat T, souvent associées avec une faible charge mutationnelle

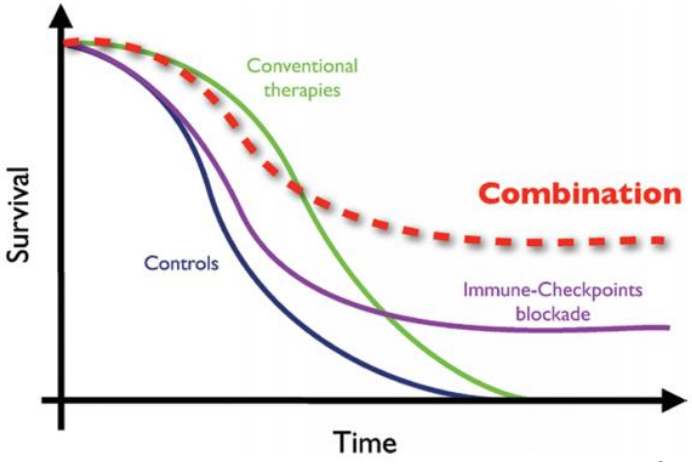
- vaccinationIn situ : agonistes PRR, virus oncolytiques, agonistes CD40, …
- Antibodies bispécifiques engageant les T ou cellules NK
- Vaccins anti-cancer
- Combo avec d'autres thérapies (chimio, RT, …) qui peuvent contribuer à l'induction d'une réponse immunitaire
- Anti-VEGF (sous-type « immune excluded » ?)

➔ Ensuite lever les freins…

Futur de l'immunothérapie

- Comprendre **les mécanismes d'action** anti-tumoraux et inflammatoires
- **Suivis immunologiques** prospectifs et longitudinaux (tumeurs/TIL, cellules du sang, sérum)
- **Rechercher des marqueurs prédictifs de réponse** => amélioration balance efficacité/toxicité et efficacité/coût (SNP, whole exome sequencing) - Snyder A, NEJM Nov 2014)
- **Combiner les thérapies conventionnelles** (Chimiothérapie (concept de mort immunogène -> anthracyclines, cyclophosphamide, oxaliplatine, bortezomib), Radiothérapie, Thérapeutiques ciblées) **et immunothérapies**

  = **approches complémentaires**, voire même **synergiques**, pour induire une réponse immunitaire spécifique et durable
- Définir les **meilleures séquences thérapeutiques**
- Essai sur des **stades précoces** (faible charge tumorale)



Merci pour votre attention

WANTED !

Nous recherchons un interne en anapath pour son année recherche (Master 2) de nov. 2018 à oct. 2019 ou après !

Lien possible avec le master 2 cancérologie « biologie du cancer » de l'université LYON 1

Contact :

Nathalie.bendriss-vermare@lyon.unicancer.fr

Equipe Caux, Dept Immuno, CRCL, Centre Léon Bérard, LYON

CRCL
CENTRE DE RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE DE LYON