



Naiyer Rizvi est oncologue médical, spécialisé en oncologie thoracique et en développement de médicament d'immunothérapie. Le Dr Rizvi est titulaire de la chaire Price en recherche clinique en médecine translationnelle au Centre Medical de l'Université de Columbia (CUMC, NY, USA). Il est également le Directeur d'Oncologie Thoracique et Immunothérapies au CUMC. Il a obtenu son Doctorat de Médecine à l'Université de Médecine du Manitoba (Winnipeg, Canada) et s'est spécialisé en oncologie médicale à l'Hôpital Beth Israel/Harvard Medical School. Il a exercé au Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) en oncologie thoracique et développement de médicament en phase précoce de 2002 à 2014.

Durant les six dernières années passées au MSKCC, la recherche translationnelle menée par le Dr Rizvi s'est concentrée sur le développement de médicaments inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.

Les recherches menées par le Dr Rizvi ont joué un rôle central dans l'approbation de l'immunothérapie dans le cancer du poumon, incluant le nivolumab dans le cancer du poumon épidermoïde (Lancet Oncology 2015) et le pembrolizumab dans le cancer du poumon non à petites cellules (NEJM 2015). Sa publication dans Science en 2015 a présenté les données d'un essai marquant - il s'agit de la première étude à démontrer une corrélation significative entre les mutations et néo-antigènes et la durée du bénéfice découlant du blocage des points de contrôle immunitaires. Ses travaux actuels portent sur la sensibilité et la résistance à l'immunothérapie.

(Traduit de l'anglais par AD. Version originale ci-dessous)

Actuellement, pour les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), quelles sont les combinaisons qui semblent les plus prometteuses et pourquoi ?

Les combinaisons pour lesquelles nous avons le plus de données sont celles combinant un anticorps ciblant CTLA-4 avec des anticorps ciblant PD-1 ou PD-L1. Dans le CBNPC, des données prometteuses ont été publiées l'année dernière dans le Lancet Oncology (1), avec la combinaison de l'ipilimumab et du nivolumab montrant un taux de réponse relativement élevé, environ 47% pour des patients non-sélectionnés. Un autre essai a montré une activité prometteuse de la combinaison du durvalumab

(anti-PD-L1) et du tremelimumab (anti-CTLA-4) (2). Les résultats de l'étude MYSTIC, dans laquelle le durvalumab en monothérapie, la combinaison durvalumab/tremelimumab, et la chimiothérapie sont comparés, sont attendus également pour évaluer cette stratégie de double-immunothérapie.

Une seconde approche consiste à combiner l'immunothérapie avec une chimiothérapie, et cette approche fait l'objet d'une évaluation prioritaire par la FDA, à partir de données combinant le pembrolizumab (anti-PD-1) avec le pemetrexed/carboplatine dans le CBNPC (conclusions de la FDA attendues pour le 10 mai 2017). Les résultats d'une approche similaire, combinant

l'atezolizumab (anti-PD-L1) avec la chimiothérapie sont également attendus cette année. Enfin, quelques questions demeurent concernant cette combinaison entre l'immunothérapie et la chimiothérapie. Pour ma part, je suis moins confiant sur l'obtention d'une réponse durable.

D'autres combinaisons sont testées actuellement, par exemple ciblant IDO, mais restent moins avancées même si les données préliminaires sont porteuses d'espoir.

Pensez-vous qu'il soit préférable de combiner les immunothérapies de manière séquentielle ou concomitante ?

Si on se base sur les données disponibles à ce jour, je dirais qu'une administration concomitante semble donner les meilleurs résultats.

Un nombre significatif de biomarqueurs prédictifs de la réponse des patients à l'immunothérapie a déjà été décrit. Parmi ces biomarqueurs lesquels sont les plus prometteurs en clinique ?

Je pense que nous nous dirigeons vers une combinaison de biomarqueurs. Le premier biomarqueur évident était l'expression de PD-L1, avec un seuil d'expression de 50% requis pour l'utilisation du pembrolizumab. Ce seuil représente environ un tiers des patients qui pourraient être inclus. Dans une étude du durvalumab dans le CBNPC, la combinaison de PD-L1 et de l'interferon gamma a montré un haut degré de sélectivité. Enfin, il semble que l'un des marqueurs les plus prédictifs de la réponse aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire soit la charge mutationnelle.

Historiquement, nous savons que les types de cancers dans lesquels l'immunothérapie a eu le plus de succès sont ceux avec la plus grande charge mutationnelle, par exemple le mélanome ou le cancer du poumon. Cela a été démontré également dans un essai de phase II de l'atezolizumab (4). Au congrès annuel de l'AACR 2017, une mise à jour de l'essai CheckMate-026 a montré des résultats intéressants. CheckMate-026 est une étude dont le résultat était négatif, ne montrant pas de supériorité en termes de survie sans progression du traitement par nivolumab en première ligne de traitement dans le CBNPC avancé par rapport à la chimiothérapie. Le séquençage d'environ la moitié des patients a permis d'analyser à nouveau les résultats et a montré que les patients avec la plus forte charge mutationnelle présentaient une médiane de survie sans progression d'environ 10 mois, et d'environ 6 mois pour les autres. L'émergence de la charge mutationnelle comme le marqueur, peut-être, le plus prédictif concernant la réponse à l'immunothérapie est donc intéressante et ne nécessiterait peut-être même pas le séquençage de l'exome mais pourrait être extrapolé à partir de l'analyse d'un panel de gènes sélectionnés.

Pensez-vous que les vaccins personnalisés basés sur les néoépitopes identifiés par séquençage à haut débit sont une approche prometteuse ?

Je crois beaucoup en l'immunothérapie personnalisée. Actuellement, l'immunothérapie permet l'expansion d'une multitude de populations clonales de cellules T, spécifiques d'antigènes multiples, incluant les antigènes du soi et donc menant potentiellement aux toxicités dysimmunitaires que l'on observe parfois. De plus, cette approche dilue en quelque sorte l'efficacité du traitement, en stimulant des populations non-spécifiques de la tumeur. C'est pourquoi il serait particulièrement intéressant d'utiliser des néoantigènes et des vaccins qui stimulent des lymphocytes T ciblés. Cependant, avant de pouvoir mettre en œuvre ce type d'approche, deux défis techniques devront être relevés et sont actuellement adressés. Le premier est de pouvoir prédire les néo-antigènes et le second est de pouvoir les injecter de manière immunogène pour une réponse la plus efficace possible.

Version originale :

Naiyer A. Rizvi is a medical oncologist with specific expertise in thoracic oncology and immunotherapy drug development. Dr. Rizvi is the Price Chair of Clinical Translational Medicine at Columbia University Medical Center (CUMC). He is also the Director of Thoracic Oncology and Immunotherapeutics at CUMC. He obtained his M.D. at University of Manitoba in Winnipeg, Canada and went on to complete a fellowship in medical oncology at Beth Israel Hospital/Harvard Medical School. He was an attending physician in thoracic oncology and early drug development from 2002-2014 at Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). During his last six years at MSKCC, Rizvi's translational research was focused on immune-checkpoint blockade drug development. His research studies were integral to the approval of immune-checkpoint blockade in lung cancer including approval of nivolumab in squamous lung cancer (Lancet Oncology 2015)



and pembrolizumab in non-small cell lung cancer (NEJM, 2015). His first-author publication in Science (2015) presented data from a landmark trial - the first study to demonstrate a statistically significant correlation between mutations and neo-antigens with durable benefit to immune-checkpoint blockade. His ongoing work is to understand mechanisms of sensitivity and resistance to immunotherapy.

At the present time and for patients with Non-Small Cell Lung Cancer, which combination(s) appear(s) to be the most promising and why ?

The combinations for which we have the more data are certainly the anti-CTLA-4 antibodies combined with anti-PD-1 or -PD-L1 antibodies. In NSCLC, promising data with a combination of ipilimumab and nivolumab were published in the Lancet Oncology (1) and showed a relatively high response rate, around 47%, in non-selected patients. Other promising data showed activity for the combination of durvalumab (anti-PD-L1) and tremelimumab (anti-CTLA-4) (2). Results from the MYSTIC study, in which durvalumab, the combination durvalumab/tremelimumab, and chemotherapy are compared, are expected as well to evaluate the strategy of dual immunotherapy.

Another approach is combining immunotherapy with chemotherapy, and this is being reviewed in priority by the FDA based on data combining pembrolizumab (anti-PD-1) with pemetrexed/carboplatin in NSCLC (according to the FDA, review conclusions are scheduled for May 10th). Results of a somewhat similar approach, combining atezolizumab (anti-PD-L1) with chemotherapy, are also expected later this year. Finally, some questions remain on the combination of chemotherapy with immunotherapy, and especially I am less confident on the question of the durability of the response.

Other combinations are being studied, for example targeting IDO, but are less advanced even though the early data are promising.

Do you think that it would be better to treat a patient with two different immunotherapies simultaneously or sequentially ?

Based on currently available data, I would say that concurrent administration seems to yield better results.

A significant number of biomarkers that predict who will respond positively to cancer immunotherapy have already been reported. Among these biomarkers, which are the most promising in the clinical setting ?

I believe we are going towards a combination of biomarkers. The first obvious biomarker was PD-L1 expression, with a threshold of 50% required to use pembrolizumab. This threshold represents about a third of patients who could be included. In a durvalumab study in NSCLC, a combination of PD-L1 and IFN γ was used and showed a higher degree of selection (3). Finally, it seems that one of the best predictors of the response to immune checkpoint inhibitors is the mutational load.

We know that, historically, the tumor types in which immunotherapy has had the more success were the ones with the higher mutational load, for example melanoma and lung cancer. This was further shown in an atezolizumab Phase II study (4). Interestingly, at AACR annual meeting 2017, an update of the CheckMate-026 study has shown interesting results. The CheckMate-026 was a negative study, showing no superior PFS for patients treated with nivolumab as first-line therapy in advanced NSCLC compared to chemotherapy. Following sequencing of about half of the patients, the new analysis shows that patients with the highest mutational load have a PFS of about 10 months, compared to 6 months for the others. The emergence of mutational load as, perhaps, the most predictive biomarker regarding response to immunotherapy is therefore interesting and would not even require whole exome sequencing, but could be extrapolated from the analysis of a selected panel of genes.



Do you think that tailored vaccines based on neoepitopes identified by NGS are a promising approach?

I have high hopes for a tailored immunotherapy approach. With the current immunotherapy, you expand a broad pool of T cell clones, specific to several antigens, including self antigens and therefore leading to the immune-related adverse events described for these therapies. Moreover, you dilute the effectiveness of the immunotherapy with the effect on non-tumor specific T cells. Therefore, it would be really interesting to use neoantigens and vaccines to generate targeted T cells. However, before this approach can be done, two main technical challenges need to be solved, and are being explored at the moment. The first one is finding a way to predict neoantigens, and the second one is to deliver them effectively in an immunogenic fashion.

- (1) Hellmann, M. D., Rizvi, N. A., Goldman, J. W., Gettinger, S. N., Borghaei, H., Brahmer, J. R., ... Antonia, S. J. (2017). Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *The Lancet Oncology*, 18(1), 31-41. JOUR. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30624-6](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30624-6)
- (2) Antonia, S., Goldberg, S. B., Balmanoukian, A., Chaft, J. E., Sanborn, R. E., Gupta, A., ... Rizvi, N. A. (2017). Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. *The Lancet Oncology*, 17(3), 299-308. JOUR. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00544-6](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00544-6)
- (3) Higgs BW, Robbins PB, Blake-Haskins JA, et al. High tumoral IFN γ mRNA, PD-L1 protein, and combined IFN γ mRNA/PD-L1 protein expression associates with response to durvalumab (anti-PD-L1) monotherapy in NSCLC patients. 2015 European Cancer Congress. Abstract 15LBA. Presented on September 27, 2015
- (4) Rosenberg, J E, Petrylak, DB, Van Der Heijden, MS, Necchi, A, ...Powles, T. PD-L1 expression, Cancer Genome Atlas (TCGA) subtype, and mutational load as independent predictors of response to atezolizumab (atezo) in metastatic urothelial carcinoma (mUC; IMvigor210). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 104)

