

Histologica 2019

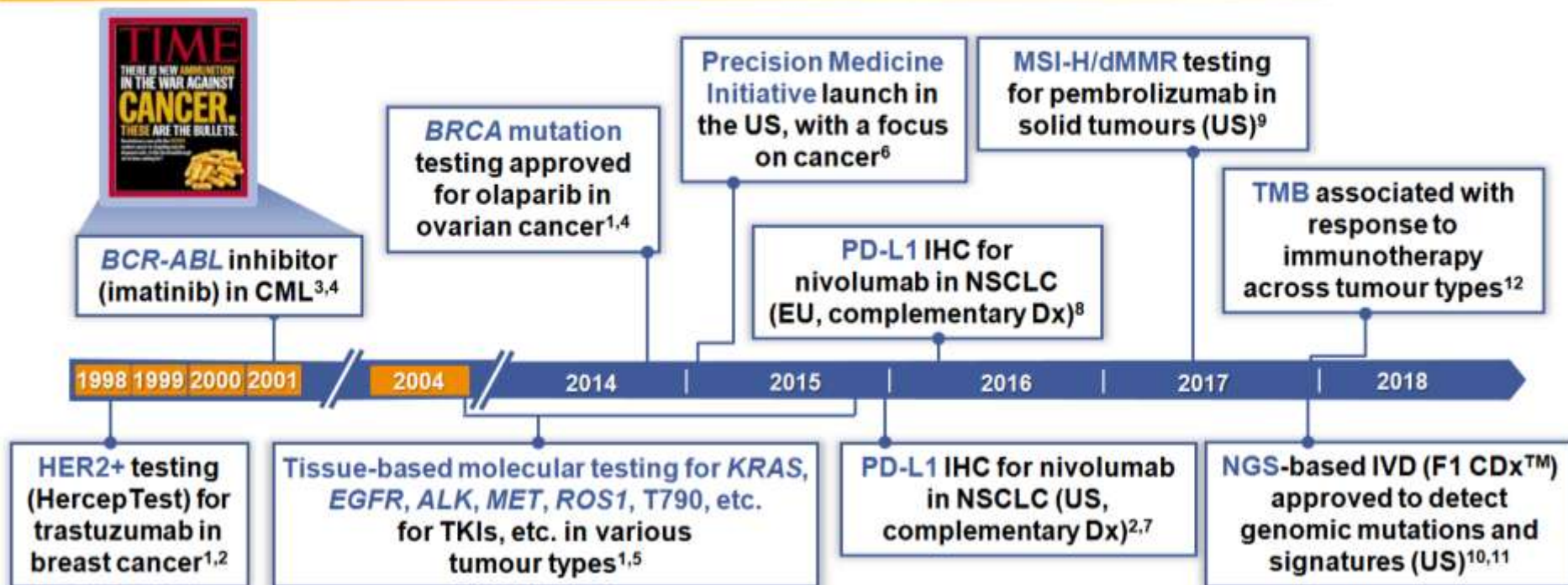
Quo vadis, PD-L1?

Till Braunschweig, Institut für Pathologie, Uniklinikum RWTH Aachen

CongressCentrum Oberhausen

24.-25.05.2019

In recent decades, seminal events have transformed the role of precision medicine in cancer



CDx=companion Dx; CML=chronic myeloid leukaemia; CRC=colorectal cancer; dMMR=deficient mismatch repair; Dx=diagnostic; EGFR=epidermal growth factor receptor; F1 CDx=FoundationOne CDx; FDA=US Food and Drug Administration; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; IHC=immunohistochemistry; IVD=in vitro diagnostic; MSI-H=microsatellite instability-high; NSCLC=non-small cell lung cancer; PD-L1=programmed death ligand 1; TKI=tyrosine kinase inhibitor.

1. Twomey JO et al. *Drug Resist Updat*. 2017;30:48-52. 2. Schaeffers H et al. *Clin Transl Sci*. 2017;10(2):84-92. 3. Cohen MH et al. *Oncologist*. 2002;7(6):390-392. 4. Hyman DM et al. *Cell*. 2017;168(4):584-598. 5. EGFR pharmDx [S5ED]. Caripinteria, CA: DakoCytomation/Calbiochem, Inc. 2004. 6. Collins FS, Varmus H. *N Engl J Med*. 2015;372(19):793-795. 7. Agilent [press release] October 9, 2016. <https://www.agilent.com/about/newsroom/pressreleases/2015/09/09-dx-15025.htm>. Accessed July 16, 2018. 8. Agilent [press release] April 6, 2016. <http://www.agilent.com/about/newsroom/pressreleases/2015/04/06-dx-15015.htm>. Accessed October 2, 2018. 9. FDA [press release] May 23, 2017. <https://www.fda.gov/drugs/infomation/ondugo/approval-drugs/2015/05/23-15025.htm>. Accessed July 16, 2018. 10. FDA [press release] November 30, 2017. <https://www.fda.gov/drugs/infomation/ondugo/approval-drugs/2017/11/30-17025.htm>. Accessed July 16, 2018. 11. FDA [press release] July 15, 2018. 12. Gaudreau AM et al. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(11):2596-2603.



Bristol-Myers Squibb

Quo vadis?

Wohin geht die Reise?

J Exp Med. 1995 Aug 1;182(2):459-65.

CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation.

Krummel MF¹, Allison JP.

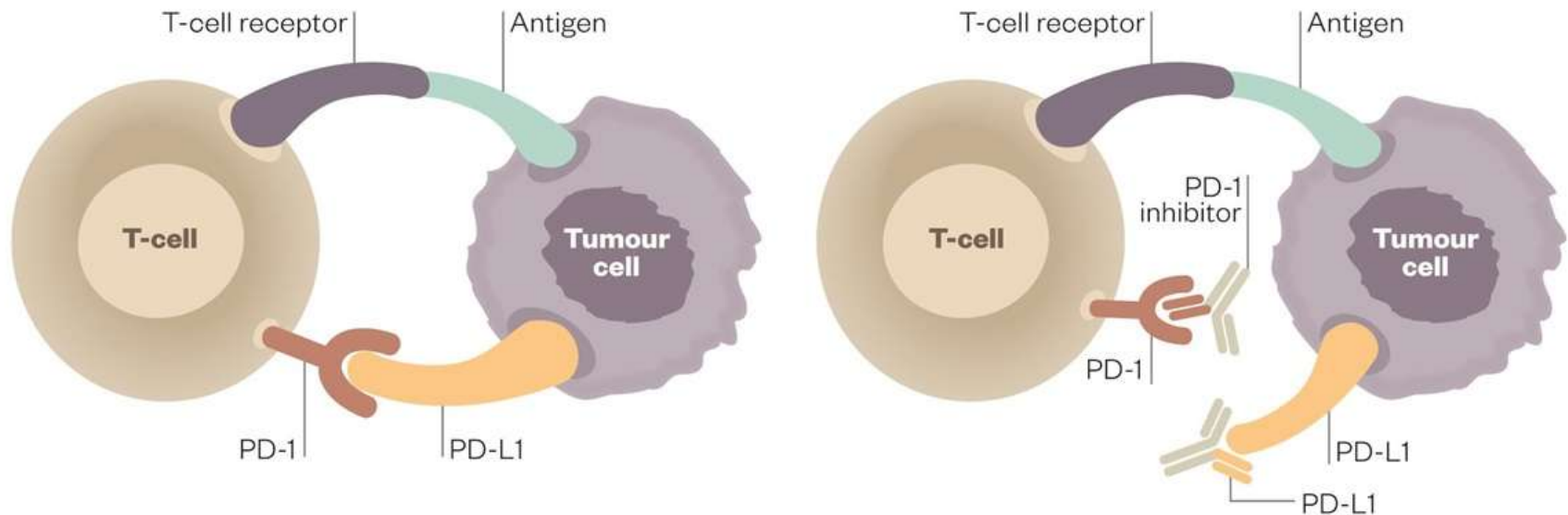
Author information

1 Department of Molecular and Cell Biology, University of California, Berkeley 94720, USA.

J Exp Med. 2000 Oct 2;192(7):1027-34.

Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation.

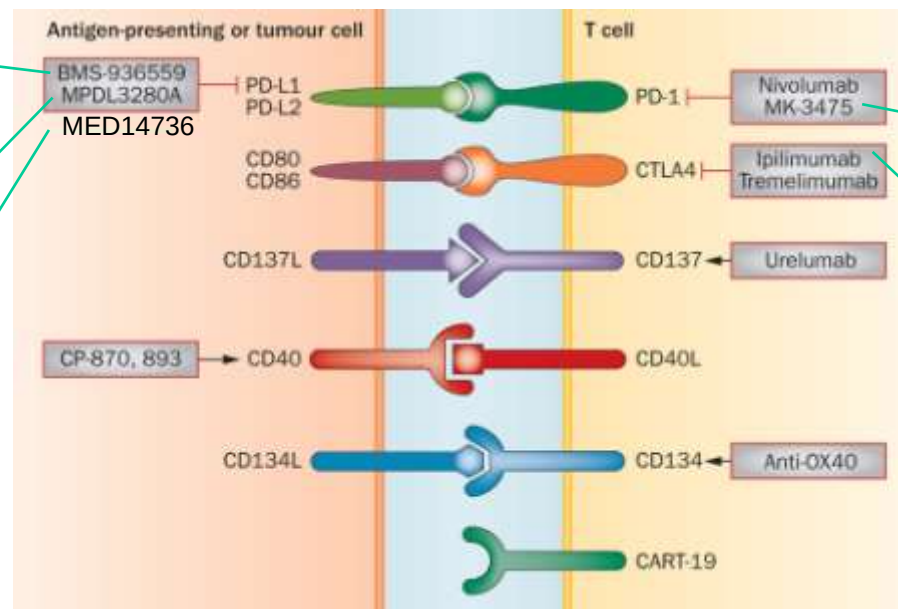
Freeman GJ¹, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, Fitz LJ, Malenkovich N, Okazaki T, Byrne MC, Horton HF, Fouser L, Carter L, Ling V, Bowman MR, Carreno BM, Collins M, Wood CR, Honjo T.



Studien, Phase I

Atezolizumab (Roche)
Phase I und II

Durvalumab (AZ)
Phase I



Nivolumab, BMS

Pembrolizumab, MSD

bei Melanom im Einsatz

IMMUNIZATION AGAINST A LYMPHOID TUMOR
OF THE CHICKEN

1945

II. USE OF CENTRIFUGED MATERIAL*

By CARL OLSON, JR.

Department of Veterinary Science

Massachusetts Agricultural Experiment Station, Amherst, Mass.

1976: Verloes and Kanarek:

Tumour microenvironment studies open new perspectives for immunotherapy.

xenografts (Ehrlich Ascites) in mice and vaccination setting

Immuntherapie bei malignen Erkrankungen in den 1970er Jahren: z.B. per Diät

Bob
Marley

Malignes
Melanom



Diät-Therapie am Tegernsee als Immuntherapie

The diagram illustrates the relationship between different levels of biological organization and their effects on immune response and PD-L1 expression. It features three nested, overlapping ellipses: a blue outer ellipse labeled 'Organismus', a red middle ellipse labeled 'Tumorumgebung', and a green inner ellipse labeled 'Tumoreigenschaften'. Three black arrows point from these ellipses to the right: the top arrow from 'Tumorumgebung' points to 'T-Lymphozyten', the middle arrow from 'Tumoreigenschaften' points to 'PD-L1 Expression', and the bottom arrow from 'Organismus' points to a question mark '?'. A small inset image of a tumor is visible in the top right corner.

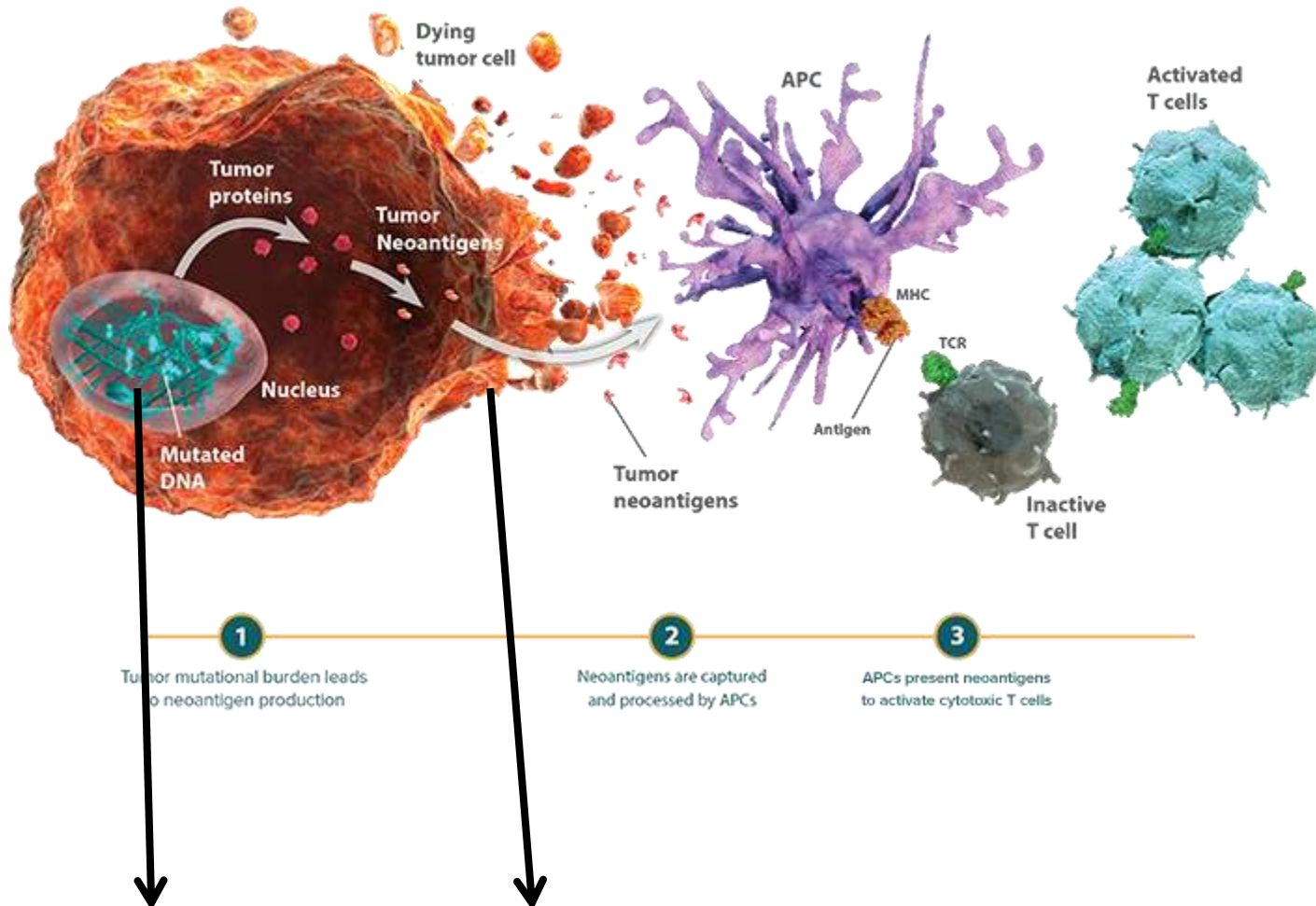
Tumorumgebung → T-Lymphozyten

Tumoreigenschaften → PD-L1 Expression

Organismus → ?

Seite 7

Tumoreigenschaften



<https://www.immunooncologyhcp.bmsinformation.com/antitumor-immunity/>

Mutationen

Oberflächeneigenschaften: Rezeptoren, Liganden

Tumorumgebung: Tumor-Mikromilieu

→ andere Zelltypen?

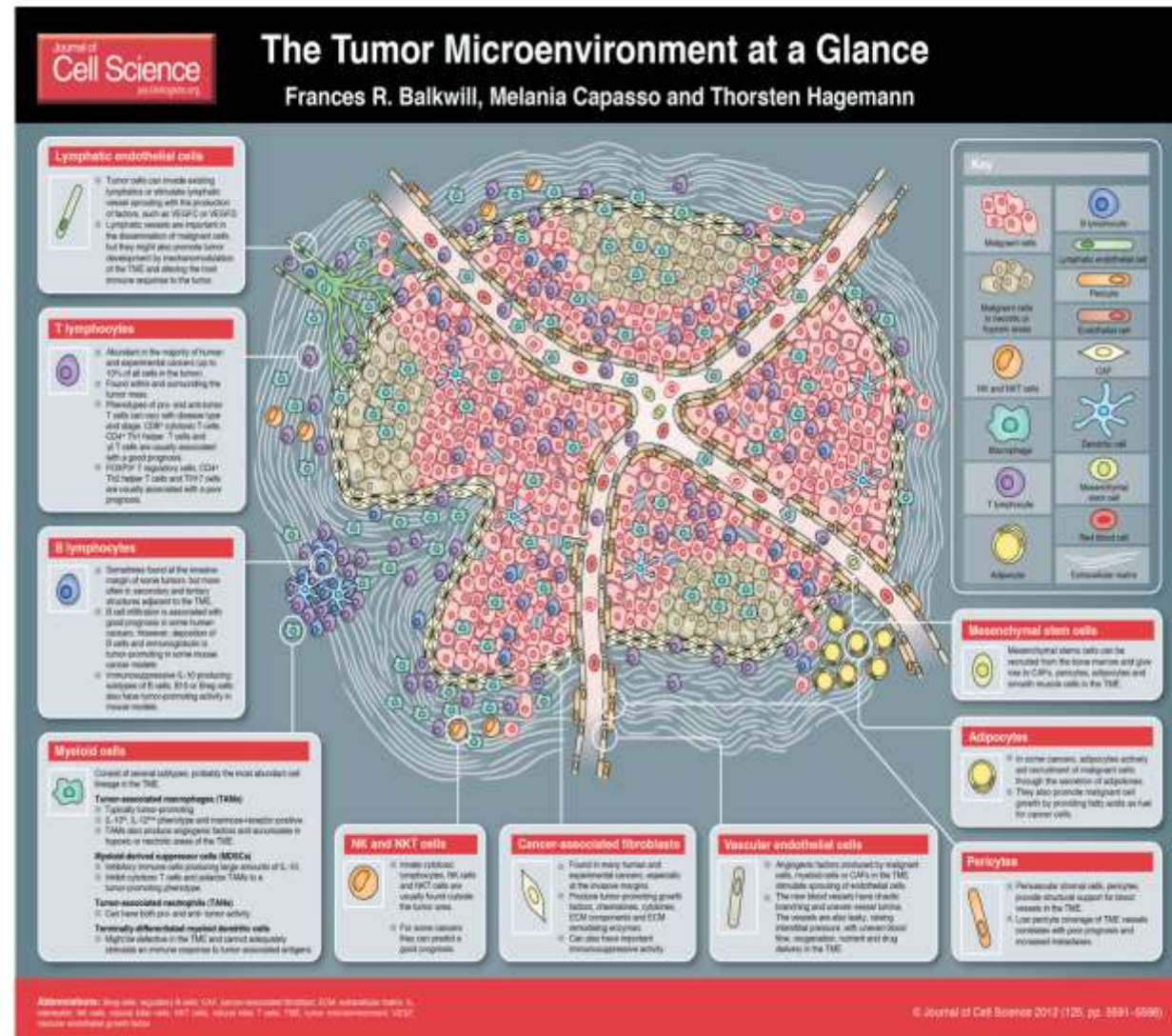
- Makrophagen (PD-L1)
- NK Zellen

→ andere Zellen (Marker)

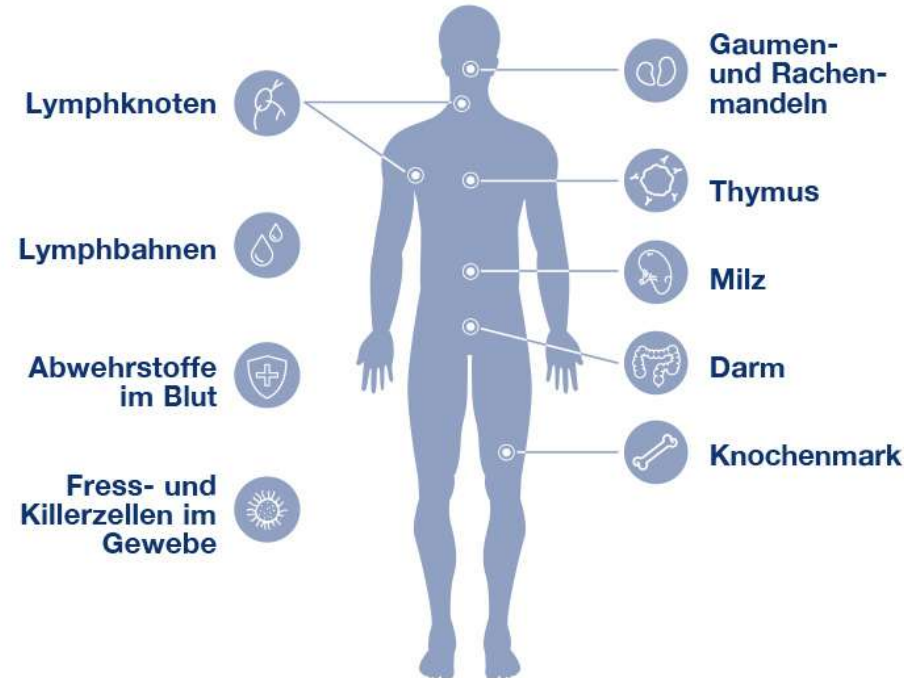
- CD3 (allg TZ)
- CD8 (zytotox. TZ)
- FoxP3 (regul. TZ)

→ Gefäße

→ Bindegewebe



Das Immunsystem des Menschen



<https://www.orthomol.com/de-de/produkte/immunsystem>

Details des Status schwierig zu erfassen

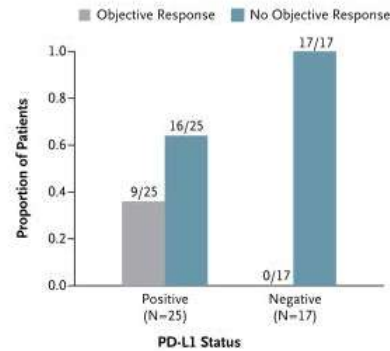
- Leukozytentypen im Blut
- (physiologische) Flora (Bakterien/Pilze) in Atemwegen, Haut, Darm, Mikrobiom

Basket Studien, Phase I Studien, Übersichtsstudien

Sammelstudien zur Testung eines neuen Krebsmedikaments bei vielen Tumorarten

Ergebnisse erster Studien, Beispiel Nivolumab, Pembrolizumab

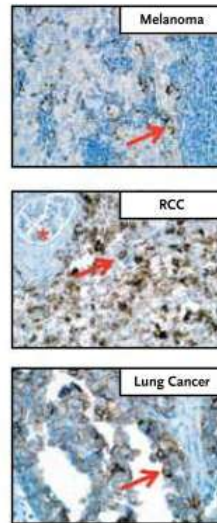
B



Association between Pretreatment Tumor PD-L1 Expression and Clinical Response

Response Status	PD-L1-Positive	PD-L1-Negative	Total
	number (percent)	number (percent)	
Objective response	9 (36)	0	9 (21)
No objective response	16 (64)	17 (100)	33 (79)
All	25	17	42

P=0.006 for association by Fisher's exact test

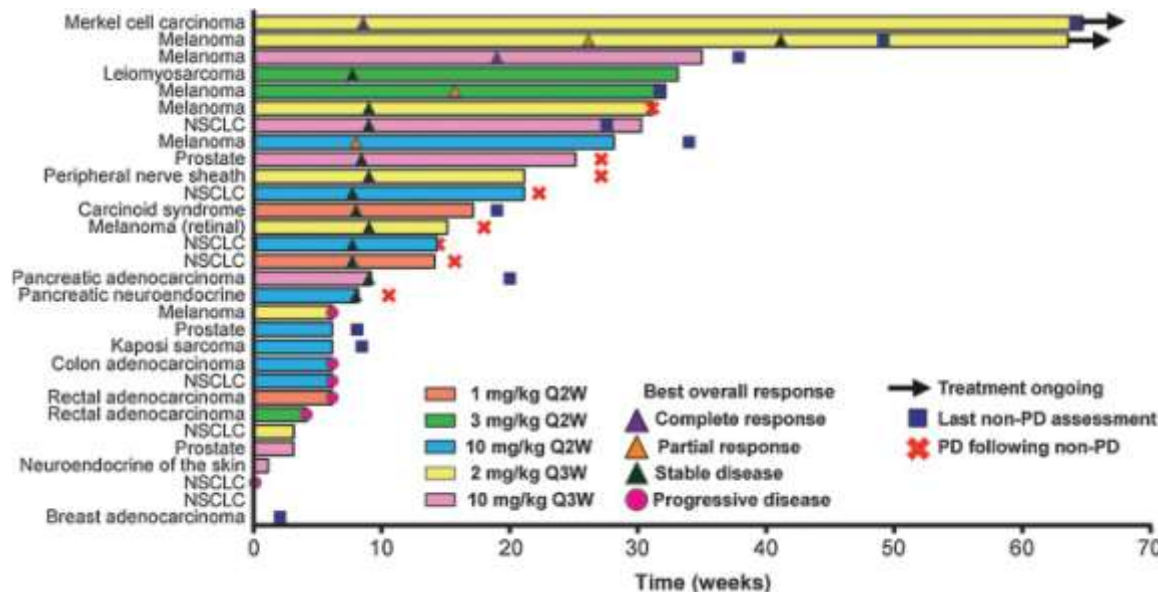


Nivolumab

Topalian et al., 2012

Brahmer et al., 2012

Lunge, Colon, Melanom, Niere, Ovar, Pankreas, Magen, Brust, Prostata



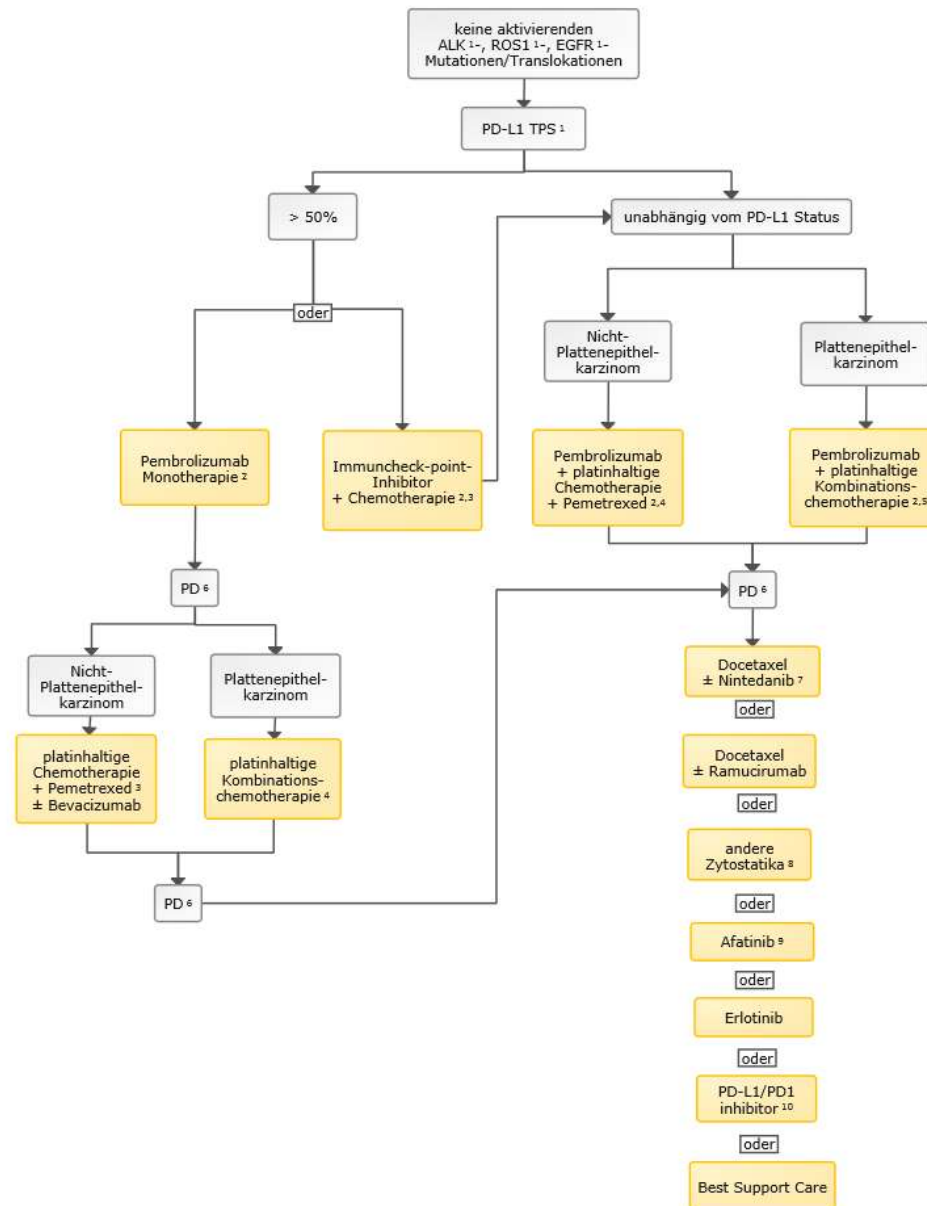
Pembrolizumab

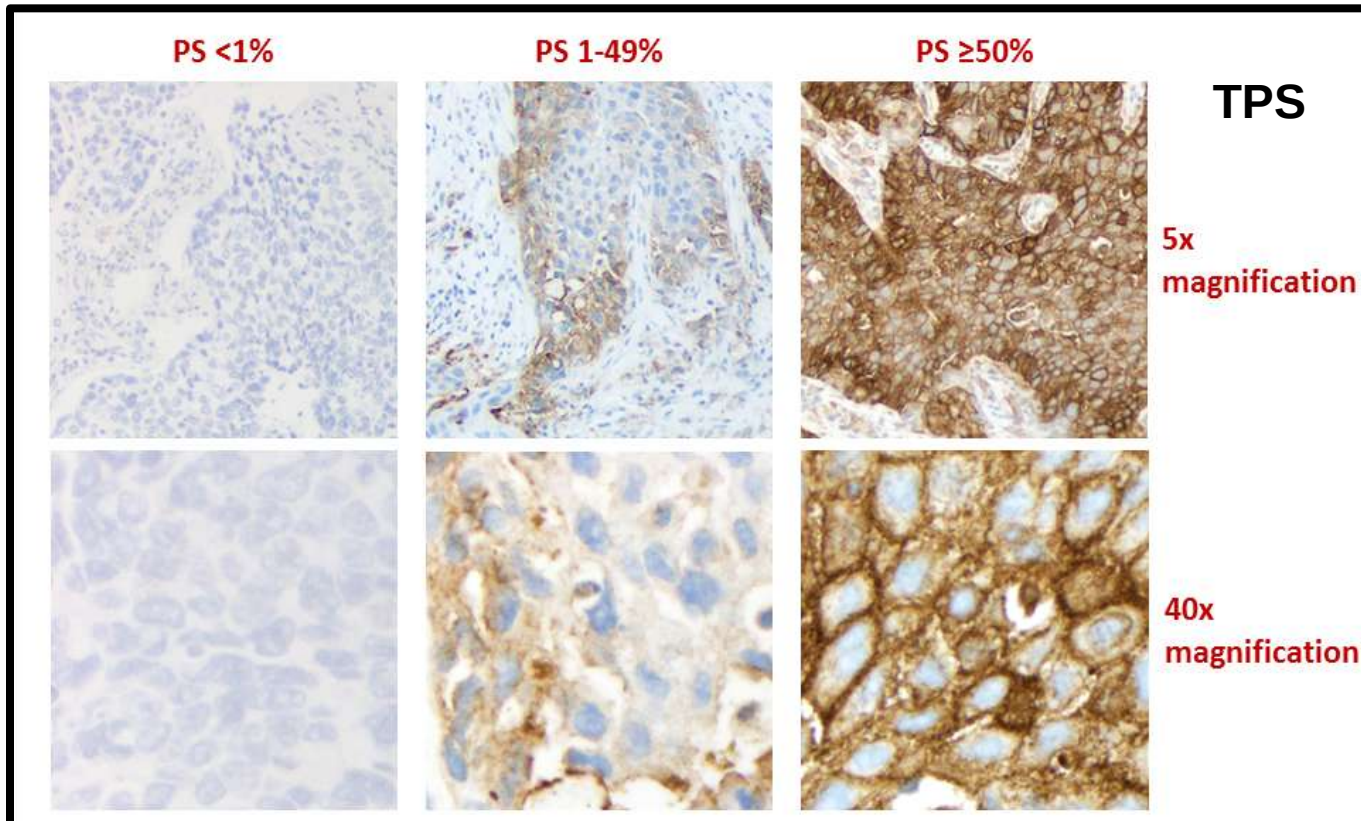
Patnaik et al., 2015

	MM primär	NSCLC primär	MM sekundär	NSCLC sekundär
Nivolumab Opdivo	zugelassen keine Expr	keine Zulassung	zugelassen keine Expr.	zugelassen nur für PLE Ca
Pembrolizumab Keytruda	zugelassen keine Expr	Zulassung beantragt mit Expression	zugelassen keine Expr.	Zulassung beantragt mit Expression (1%)
Atezolizumab	kein Antrag	kein Antrag	kein Antrag	kein Antrag
BMS-936559				
Durvalumab	kein Antrag	kein Antrag	kein Antrag	kein Antrag

Zulassungsspektrum Stand Anfang 2019					
MM,	Nivolumab Opdivo	Pembrolizumab Keytruda	Atezolizumab Tecentriq	Durvalumab Imfinzi	Avelumab Bavencio
NSCLC, 1st	Studie mit TMB	mit IHC,TC≥50%			
NSCLC,1st Kombi		ohne IHC PD-L1			
NSCLC, 2nd	ohne IHC PD-L1	mit IHC, TC≥1%	ohne IHC PD-L1		
TCC, 1st		CPS>10, ung Pt	ohne IHC, ung Pt		
TCC, 2nd	ohne IHC PD-L1	ohne IHC PD-L1	ohne IHC PD-L1	ohne IHC PD-L1	ohne IHC PD-L1
MM,1+2, mon	ohne IHC PD-L1	ohne IHC PD-L1			
MM,1+2, combi	ohne IHC PD-L1	ohne IHC PD-L1			
MM, Adjuvanz	ohne IHC PD-L1	ohne IHC PD-L1			
RCC,1st, combi	ohne IHC PD-L1	ohne IHC PD-L1			
RCC, 2nd	ohne IHC PD-L1				
Hodgkin, 4rd	ohne IHC PD-L1	ohne IHC PD-L1			
HNSCC, 2nd	ohne IHC PD-L1, (PD unter Pt)	mit IHC, TPS>50%			
MSI-TU		ohne IHC PD-L1			
Merkelzell-Ca					ohne IHC PD-L1
HCC	ohne IHC PD-L1				
Magen-Ca,3rd	ohne IHC PD-L1	mit IHC,TC+IC, CPS			
CRC, MSI	ohne IHC PD-L1				
Ausstehend	SCLC	Mamma,TN,CPS			
	FDA+EMA	FDA	mit/ohne IHC	Zulassung erwartet	

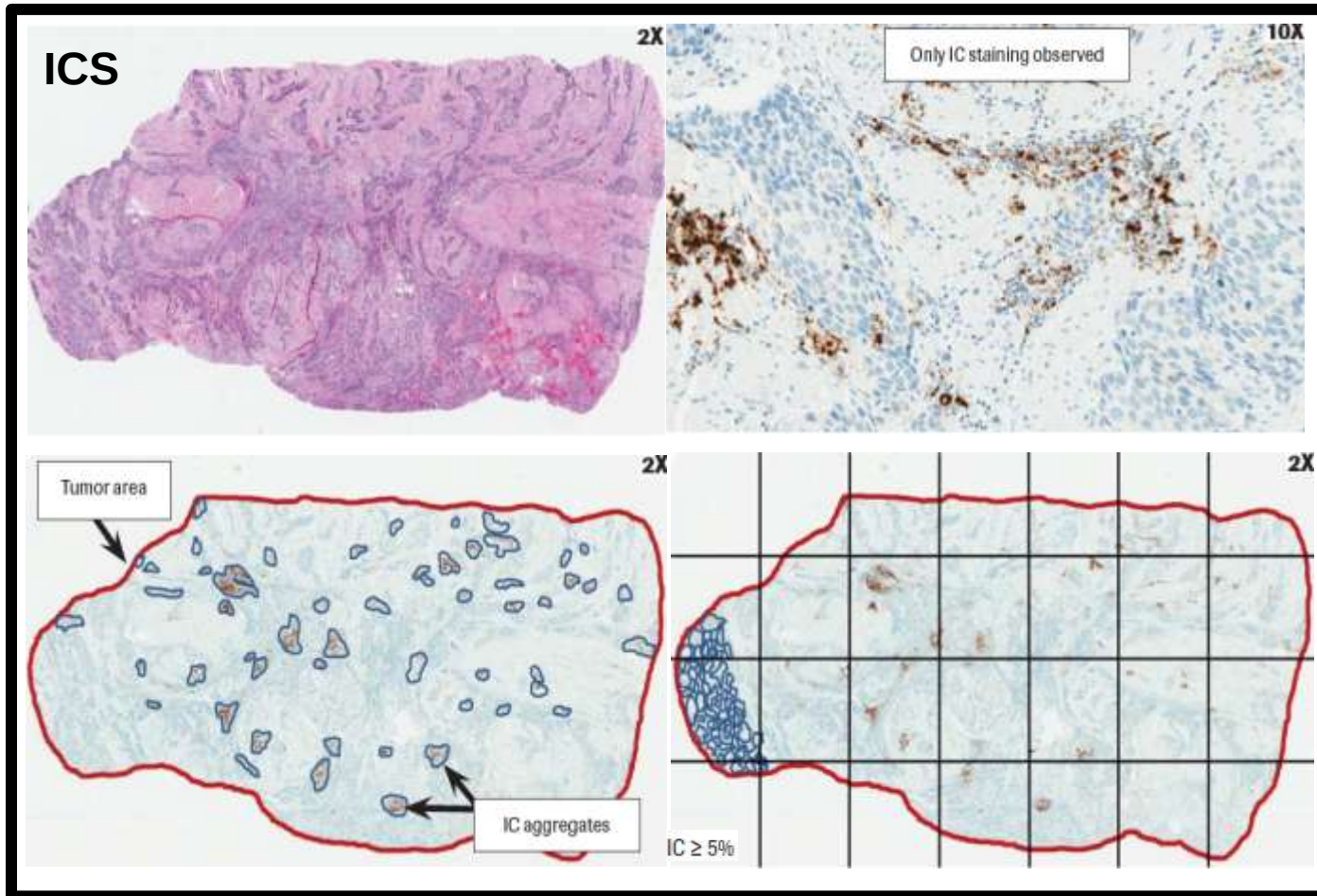
Aktuelle Leitlinie Adenokarzinom der Lunge





http://www.dako.com/us/29109_pd-l1-ihc-22c3-interpretation-manual.pdf

%-Anteil angefärbte Tumorzellen



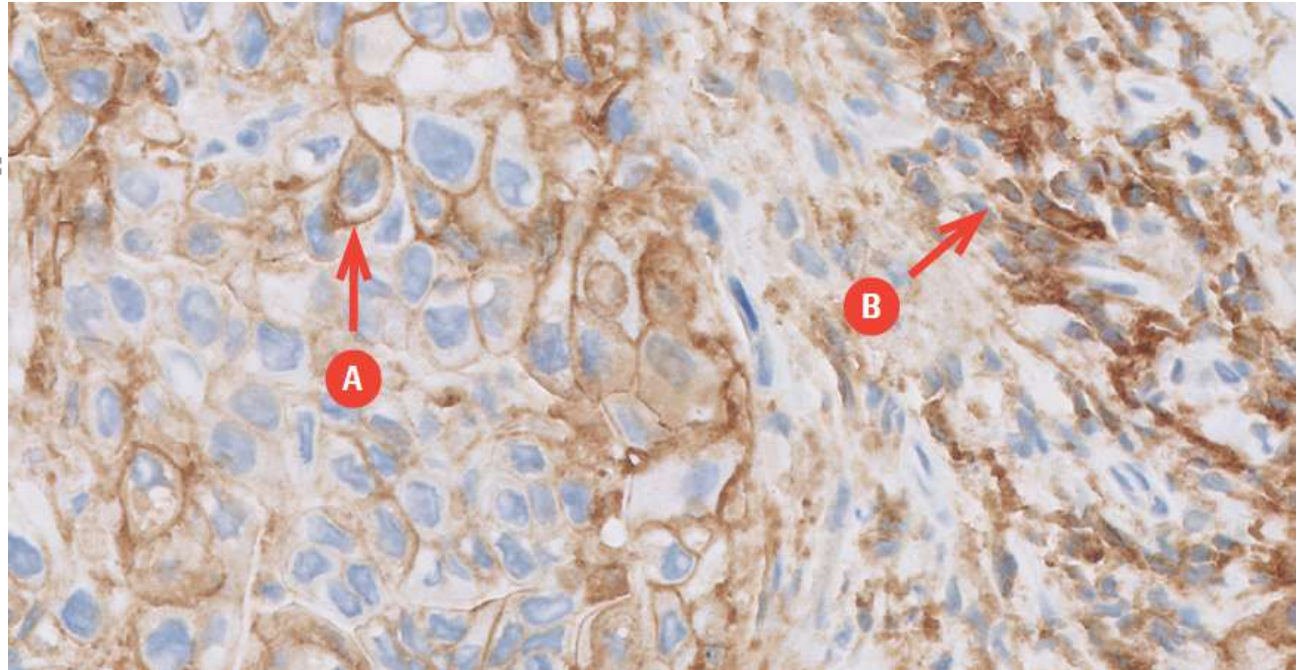
VENTANA PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide for Urothelial Carcinoma

% Flächenanteil gefärbter Immunzellen / Tumorfläche

CPS

Assessment: CPS of area with staining:

$$\text{CPS} = \frac{\# \text{PD-L1 staining cells}^*}{\text{Total \# viable tumor cells}} \times 100 =$$



A = tumor cell

B = mononuclear tumor-associated inflammatory immune cells (MIC's)

Dako Denmark A/S, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, Interpretation Manual, Urothelial Carcinoma, Version 05.09.2017

Kombination aus TPS und IC / Anzahl Tumorzellen

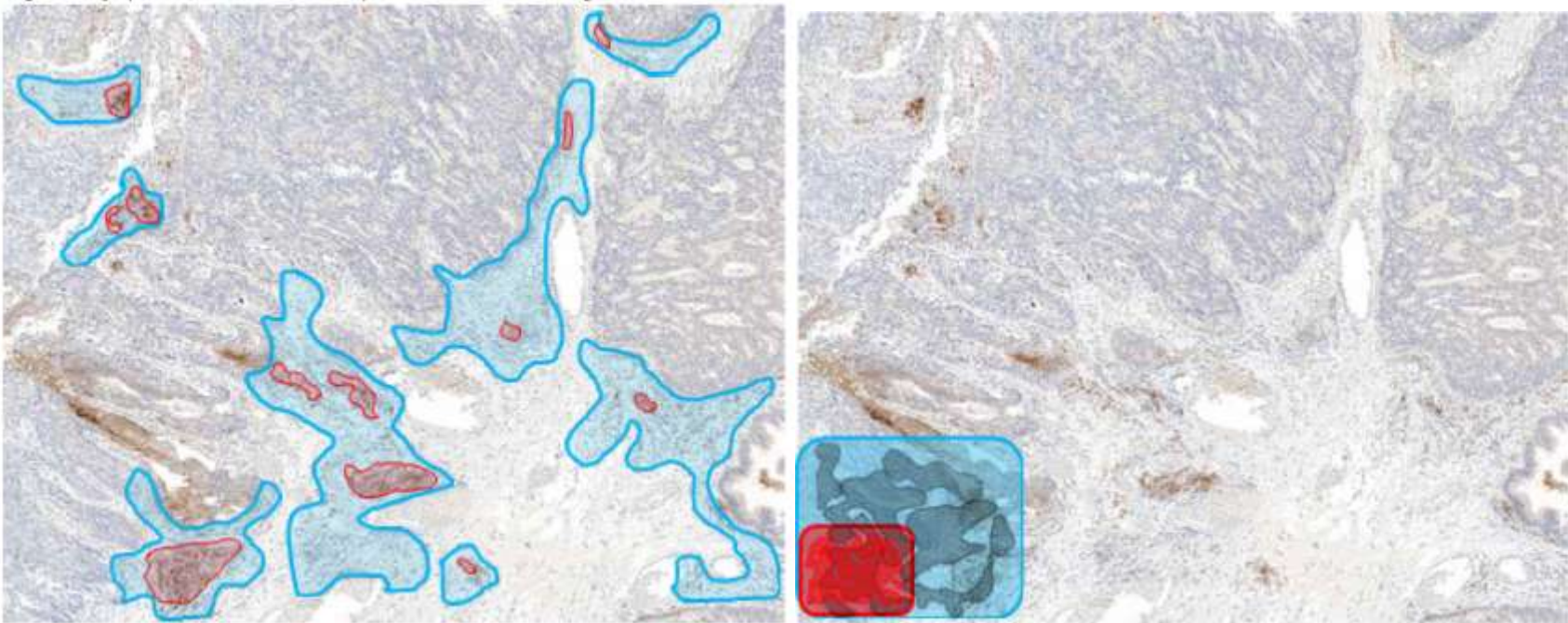
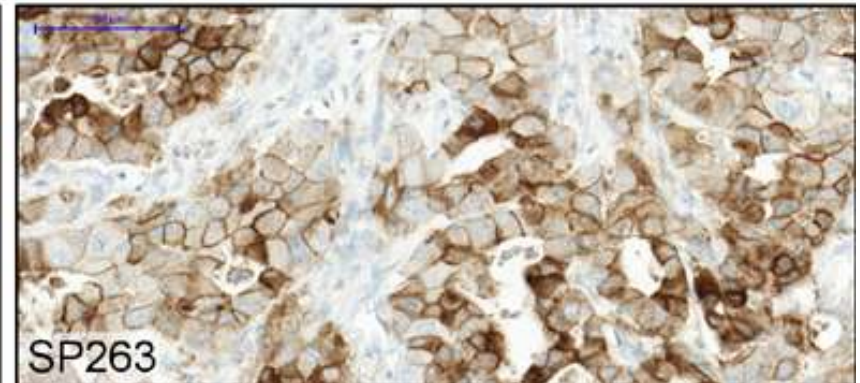
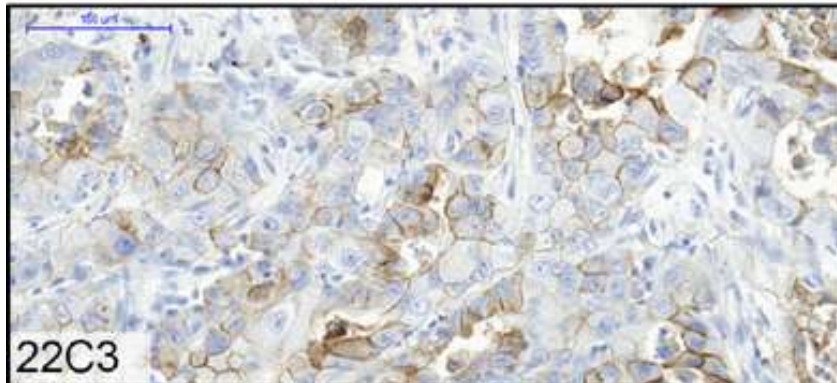
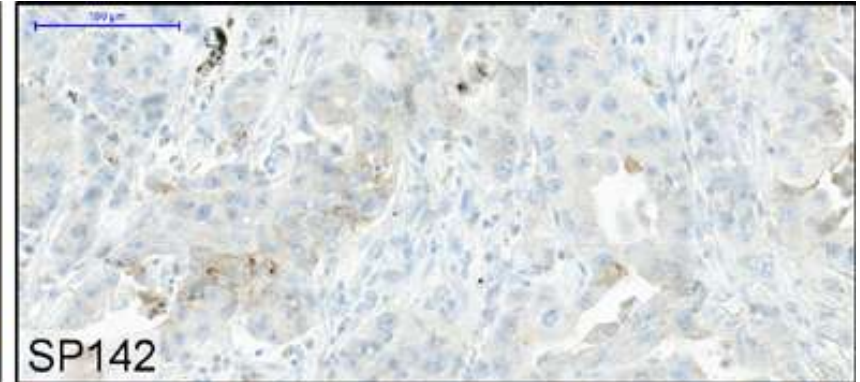
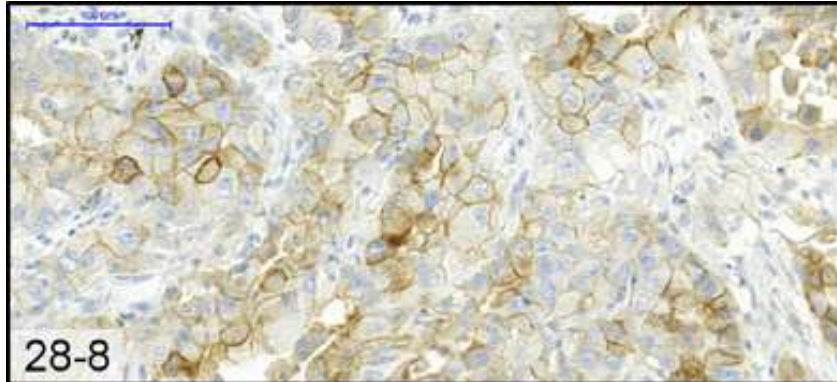


Table 4: VENTANA PD-L1 (SP263) Assay Scoring Algorithm for Urothelial Carcinoma

PD-L1 Interpretation	Staining Description
PD-L1 status is determined by the percentage of tumor cells with any membrane staining above background or by the percentage of tumor-associated immune cells with staining (IC+) at any intensity above background. Percent of tumor area occupied by any tumor-associated immune cells (ICP) is used to determine IC+, which is the percent area of ICP exhibiting PD-L1 positive immune cell staining.	
High	PD-L1 Status is considered high if any of the following are met: • $\geq 25\%$ of tumor cells exhibit membrane staining; or, • $ICP > 1\%$ and $IC+ \geq 25\%$; or, • $ICP = 1\%$ and $IC+ = 100\%$.
Low/negative	PD-L1 Status is considered low/negative if: • none of the criteria for PD-L1 High Status are met.

Verschiedene Therapeutika – verschiedene Marker?

	BMS	MSD	Roche	AZ	Pfizer
	Nivolumab „Opdivo“	Pembrolizumab „Keytruda“	Atezolizumab „Tecentriq“	Durvalumab „Imfinzi“	Avelumab „Bavencio“
AK Clon	28-8	22C3	SP142	SP263	C73-10
Firma	Dako	Dako	Ventana	Ventana	Dako
Cutoffs	Tu:	Tu:	Tu:	Tu:	Tu:
	≥1, ≥5, ≥10	≥1, ≥50	≥1, ≥10, ≥50	≥25	≥1
		CPS	IC:		
		>1, >10, >20	≥1, ≥5, ≥10		



Case 11	Pathologists								
	P1	P2	P3	P4	P5	P5	P7	P8	P9
28-8	3	0	3	2	2	1	1	1	3
22C3	2	0	3	1	1	1	1	1	2
SP142	1	0	0	1	0	0	0	0	0
SP263	3	0	4	3	4	2	1	1	3

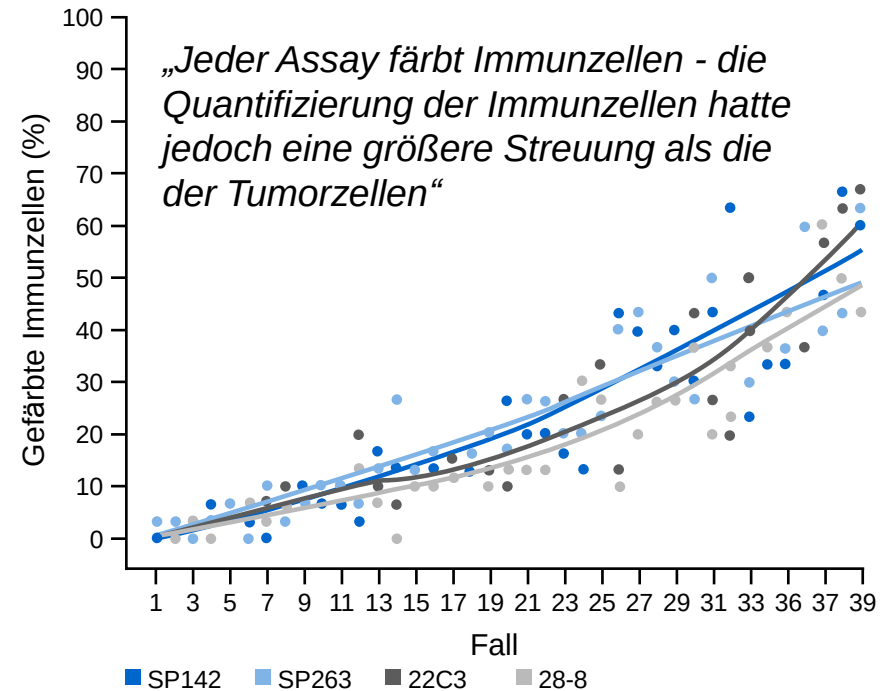
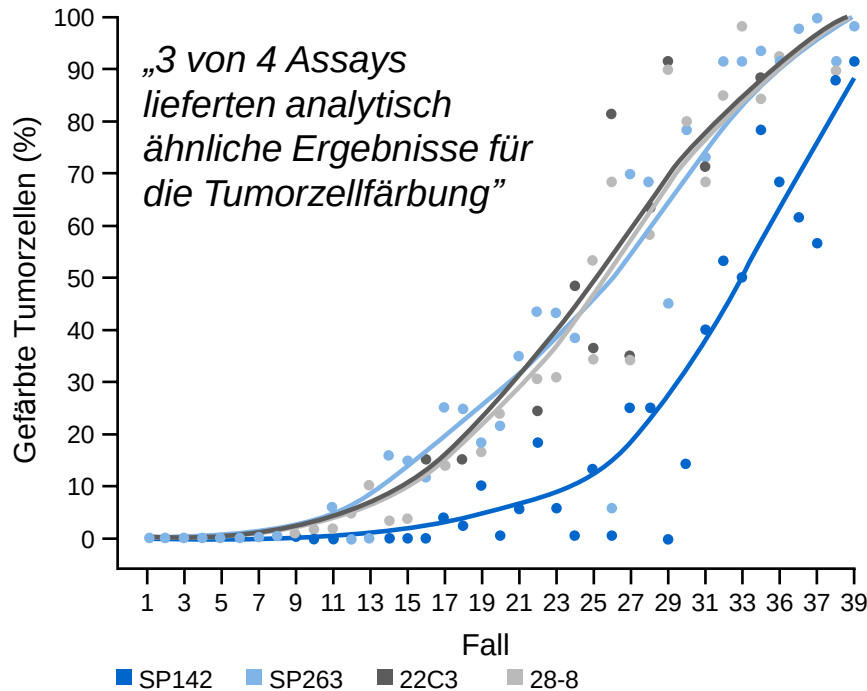
Färbebeispiele für einen
“herausfordernden“ Fall:
(Auswertung der
Tumorzellfärbung)

Konsensus-Score, Cologne Score nur Tumorzellen, TC-Score

	Primary Antibody	Cell Type	Negative	Low/Weak	Medium	High/Strong				
BMS / Nivolumab (α-PD1)	DAKO 28-8	Tumor	0-1%	1-5%	5-10%	≥10%				
MSD / Pembrolizumab (α-PD1)	DAKO 22C3	Tumor	0-1%	1-50%			≥50%			
Roche / Atezolizumab (α-PD-L1)	Ventana SP142	Tumor	0-1%	1-5%	5 - 50%		≥50%			
		Immune	0-1%	1-5%	5-10%	≥10%				
AstraZeneca / MEDI4736 (α-PD-L1)	Ventana SP263		(Not yet available)							
			Negative	Positive						
Consensus	Category		0	1	2	3	4	5	6	
	Cut-Off		< 1%	≥ 1%	≥ 5%	≥ 10%	≥ 25%	≥ 50%	≥ 75%	
	Intervall		0 - 1%	≥1% <5%	≥5% <10%	≥10% <25%	≥25% <50%	≥50% <75%	≥75%	

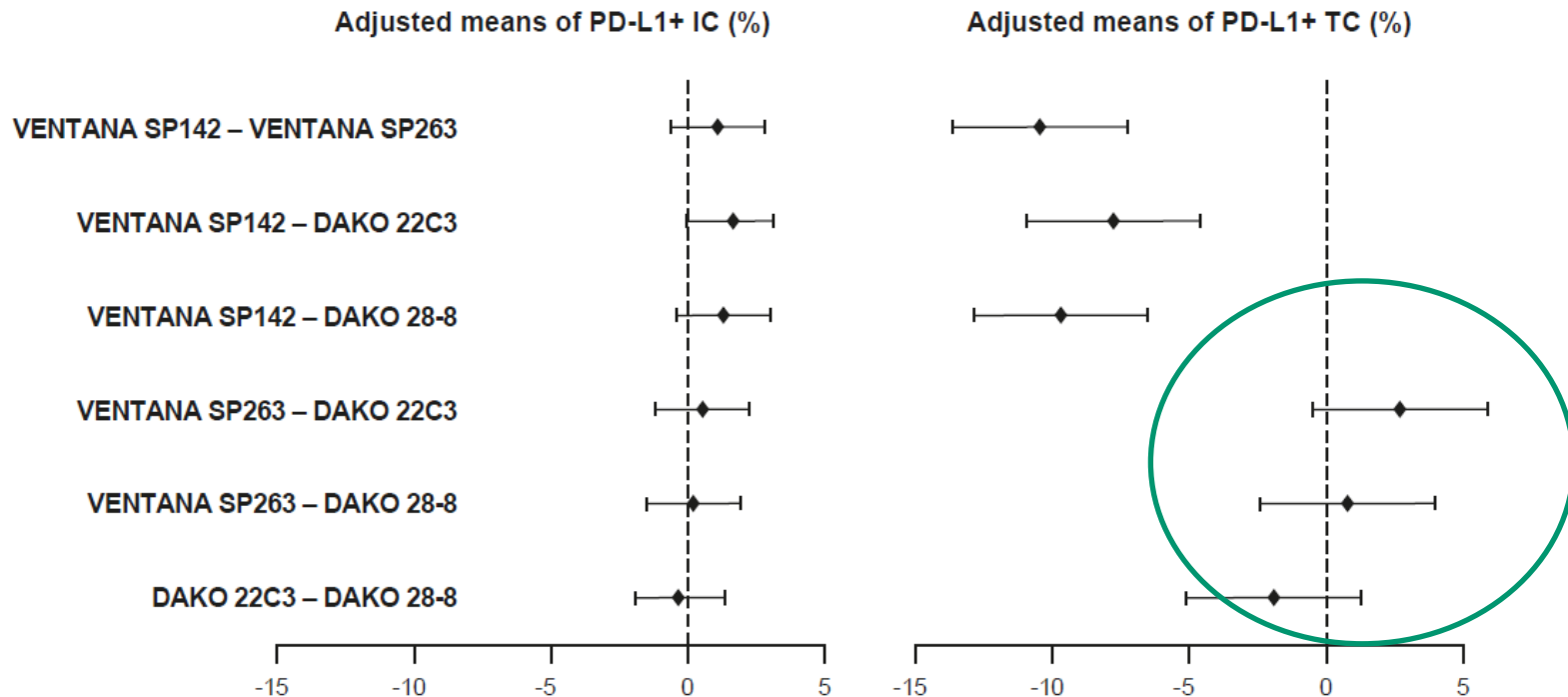
→ Ergebnis der Harmonisierungsstudie:
alle vier Marker ähnlich für TC, aber SP142 mit geringer Übereinstimmung

Blueprint-Studie – Auswertung prozentualer Tumorzell- und Immunzellfärbung



- Die Prozentzahl der gefärbten Tumorzellen (TPS) oder Immunzellen (ICPS) wurde Fall für Fall, für jeden Assay verglichen und der Mittelwert aus den Prozentzahlen der drei begutachtenden Pathologen gebildet.
 - Es wurde kein klinisch-diagnostischer Cut-off angewendet.
- Drei Assays ähnlich: 28.8, 22C3, SP263; SP142 färbt weniger TC

→ Beispiel für weitere Tumor-spezifische Harmonisierungsstudien



→ Drei Assays ähnlich: 28.8, 22C3, SP263; SP142 färbt weniger TC

CI, confidence interval; IC, immune cells; TC, tumor cells; PD-L1, programmed death-ligand 1

First open PD-L1 NSCLC Ring Trial: 2016

PD-L1 NSCLC

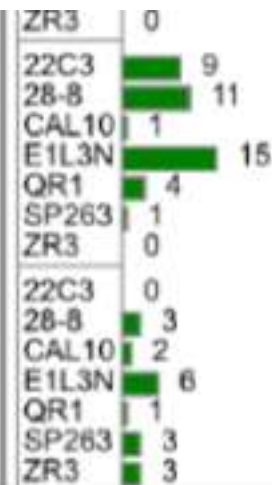
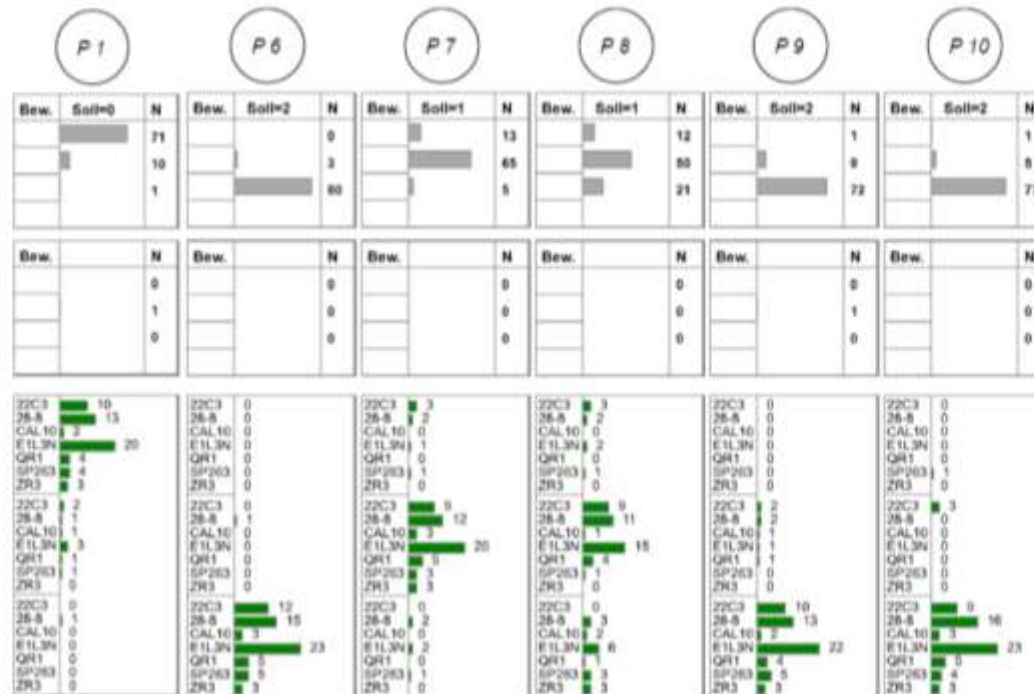
[Erfolgsquote 50/83 => 60,2 %]

Anteil positiver Tumorzellen

< 1 % 0
1 - 49 % 1
≥ 50 % 2

Einschränkung der Beurteilbarkeit

Gewebe abgeschwommen
Färbung technisch fehlerhaft
kein repräsentatives Gewebe



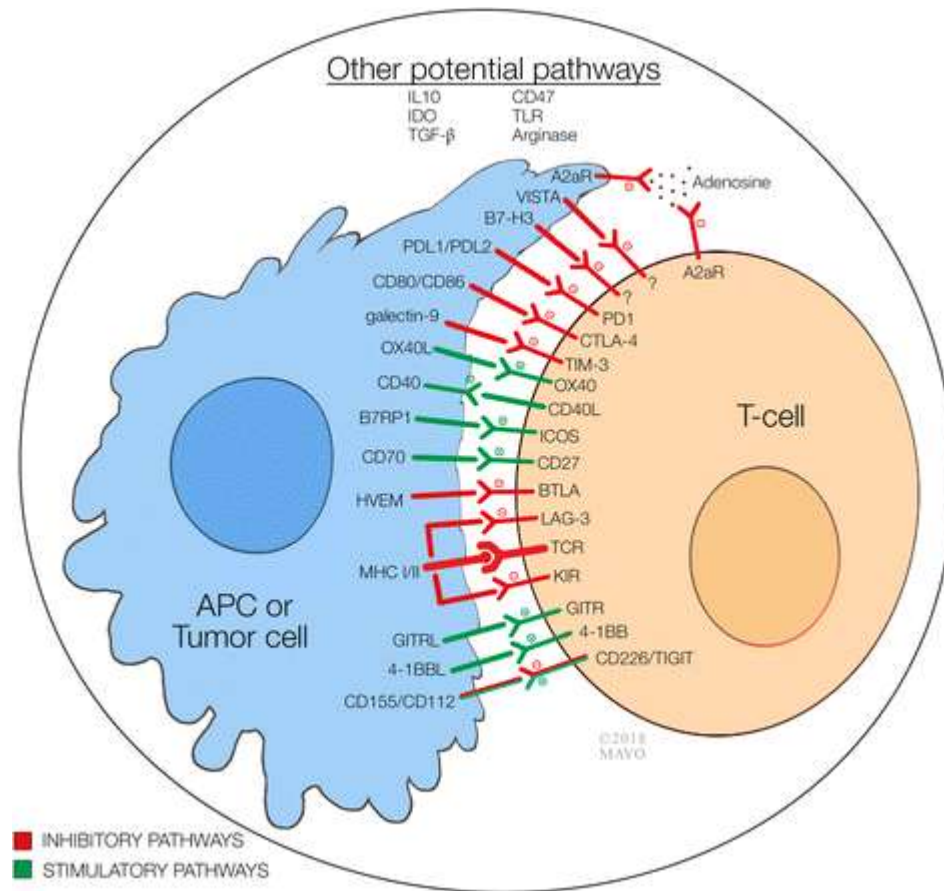
Slide courtesy of Dietel M.

NSCLC=non-small cell lung cancer; PD-L1=programmed death ligand 1.



Bristol-Myers Squibb

Neben der Inhibition
auch Ansätze der
Steigerung von
stimulierenden
Rezeptoraktivierungen

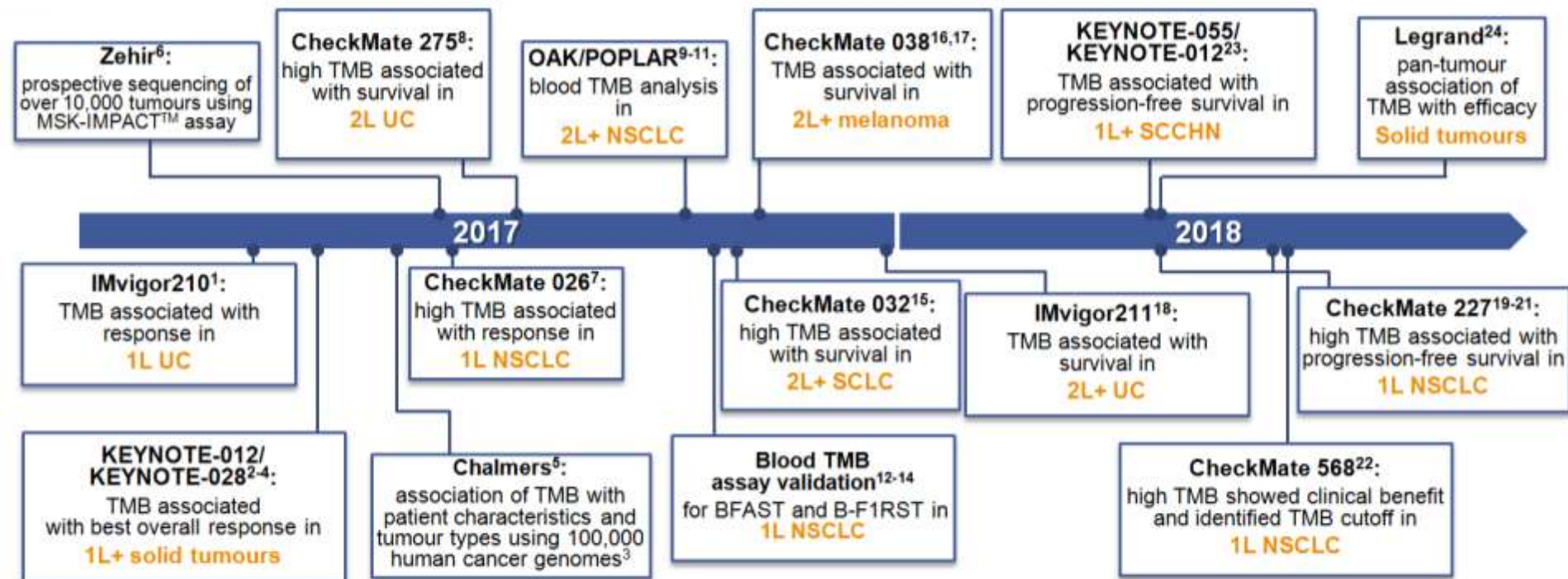


Zukünftige Angriffspunkte für Inhibition: LAG-3, TIM-3, TIGIT, VISTA, B7/H3

Zukünftige Angriffspunkte für Aktivierung: OX40, ICOS, GITR, 4-1BB, CD40

Tumoreigenschaften: Gesamtheit der Mutationen, Mutationslast (TMB, TumorMutationalBurden)

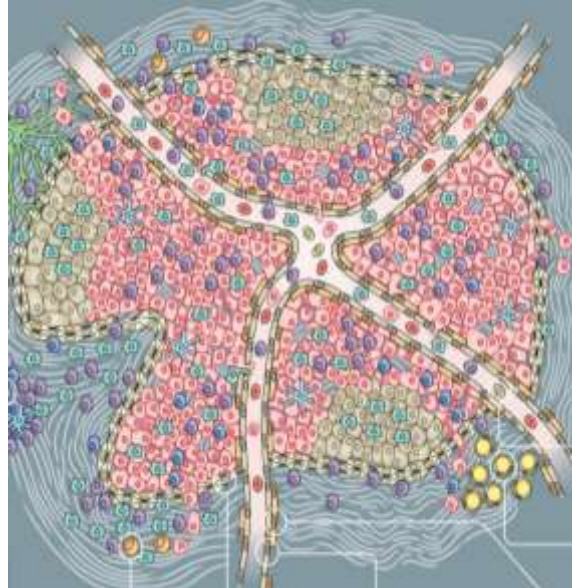
...has led to advances in the clinical setting



1L=first line; 2L=second line; CDx=companion diagnostic; IMPACT=Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets; ipi=ipilimumab; MSK=Memorial Sloan Kettering; NSCLC=non-small cell lung cancer; SCCHN=squamous cell carcinoma of the head and neck; SCLC=small cell lung cancer; TMB=tumour mutational burden; UC=urothelial carcinoma.
References in slide notes.

Gefäße

- Lymphgefäße:
→Metastasierung
- Blutgefäße
→Versorgung



Stroma, Bindegewebszellen

- Enzymgehalt, Fasergehalt
→Invasion
- Tumor-begünstigende Faktoren

Tumor infiltrierende Immunzellen und Makrophagen

- T-Lymphozyten:
 - pro-Tumor: Treg
 - anti-Tumor: Tcytotoxic

- APC (Antigen-präsentierende Zellen)
 - Stimulieren Immunantwort

- Makrophagen
 - Wachstumsfaktoren für Gefäßbildung

← Toll-like Rezeptoren

Quo Vadis PD-L1? Zusammenfassung

Tumoreigenschaften

- PD-L1 Immunhisto:
- Zulassungen bei weiteren Tumortypen
 - viele und zusätzliche Auswerteschemata
 - große Bandbreite an gut funktionierenden AK
 - viele und zusätzliche Harmonisierungsstudien

Weitere Checkpointsysteme: z.B. Inhib.: LAG-3, TIM-3, Aktiv.: OX40, CD40

Tumormutationslast, TumorMutationalBurden (Erfassung aller Mutationen)

Tumor Mikromilieu:

- bestimmte Subtypen von T-Zellen (zytotox., Treg)
- bestimmte Makrophagen
- Blutgefäßdichte, Bindegewebszellen

Organismus:

- Mikrobiom
- Bestimmung Leukozytenspektrum im Blut (z.B. Lymphozyten)

**Vielen Dank
für
Ihre
Aufmerksamkeit**