

Ny optimism kring cancer- vacciner





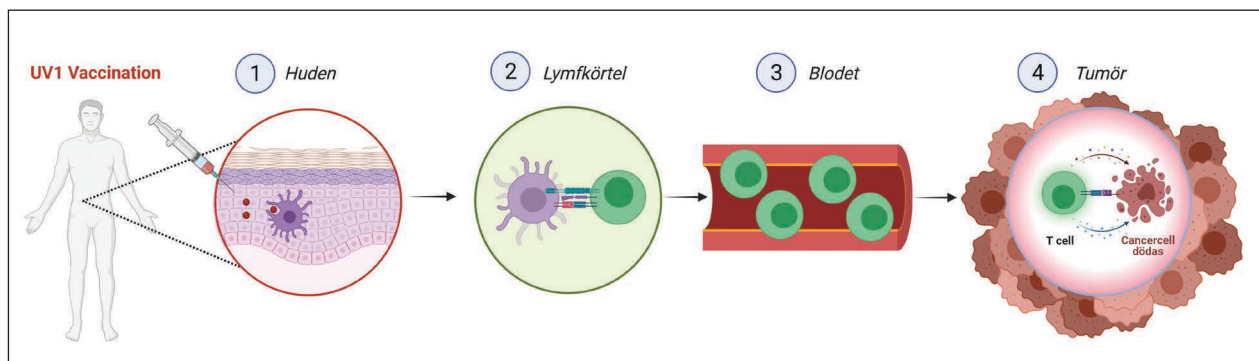
– framgång med kontrollpunktshämmare bakom spännande väntan på nya resultat

Nu börjar den samlade informationen av kliniska data från vacciner med syntetiska långa peptider i kombination med kontrollpunktshämmare att ge uppmuntrande resultat. Under 2023 och framåt väntas data från större kliniska studier med multipla kontrollarmar. ”Ihärdig forskning som pågått i 40 år kan snart bära frukt när kontrollpunktshämmarnas intåg i kliniken ger oss möjlighet att etablera effekten av cancer-vacciner”, skriver här **Sara Mangsbo**, universitetslektor vid Institutionen för farmaceutisk biovetenskap i Uppsala, och två forskande medarbetare.

I eran av framgångarna med kontrollpunktshämmare som nu är etablerad terapi vid flertalet indikationer lever fler och fler patienter – med tidigare obotbara maligniteter – med en mer kronisk sjukdom. Ibland blir patienter mot alla odds också botade, i den eran är det lätt att uppleva en optimism. Men fortsatt behöver vi förstå varför vissa individer samt specifika tumörformer svarar bättre på kontrollpunktshämmare än andra och just T-cellernas roll för klinisk respons är numera vedertagen.

Idén kring användning av cancertvacciner är inte ny, redan 1891 använde William Coley intratumoral injektioner av inaktiverade streptokockstammar (Coleys toxin) och kunde notera att det uppstod spontan remission för vissa patienter med sarkom. Kollegor var dock skeptiska och stra-

••• forskningsfronten



1. Vaccinet (UV1) injiceras i huden på patientens mage och innehållet i vaccinet (telomeraspeptider) tas upp av så kallade antigen-presenterande celler.
2. Dessa celler transporterar sedan peptiderna till lymfknutan där de aktiverar T-celler som då blir specifika mot just telomerasprotein.
3. T-celler kan ta sig till, och infiltrera tumören, via blodbanan.
4. T-celler som, genom vaccineringsen, känner igen telomeras som finns uttryckt i tumören, kan därmed döda tumörceller. Här kan kontrollpunktshämmarna öka effektiviteten hos T-celler och därmed förstärka T-cellernas kapacitet att döda tumörceller.

tegin vann inte mark, det var också svårt att statistiskt belägga effekten på grund av de mer anekdotiska och fåtal fynd som sågs kring tumörregression. Andra exempel på lokal immunaktivering vid en tumör är användningen av en levande tuberkulosstam (BCG) som används för behandling av lokaliserad blåscancer och är en standardbehandling för patienter med lokaliserad blåscancer, när tumören bedöms som högrisk av patologen.

FRAMGÅNG MED KONTROLLPUNKTSHÄMMARE

Flertalet kliniska studier startades sent 70-tal och i början på 80-talet och mätbar effekt har uteblivit från randomiserade studier. Den nya optimismen som infunnit sig under sent 2000-tal fram till nu är starkt kopplad till framgångarna med kontrollpunktshämmarna och då framförallt risk/nytta-effekten av PD1- och PDL1-blockering. Men förståelsen kring rollen av specifika T-celler för effekten av dessa kontrollpunktshämmare har också faciliterat intåget. Vi vet att en enskild T-cells-klon kan vara avgörande för att målsöka tumören i ett första skede, men vi vet också att detta kan leda till en spridning av immunsvaret och att nya T-cells-kloner kan uppstå i vad vi kallar "epitopspridning". Det gör att tron på just vacciner i kombination med kontrollpunktshämmare har stärkts. Kan vi skapa dessa potenta T-cells-kloner som känner igen tumören, kan vi också initiera, tända gnistan, för anti-tumörsvaret som sedan kan bibehållas med kontrollpunktshämmare.

Vidare kommer då vaccinplattformens utformning att spela en roll i arbetet med att bistå kroppen att skapa dessa T-celler. Både adjuvantet, den del som aktiverar immunsvaret, samt antigenet, den bit som representerar tumören och som vi ska träna upp T-celler att känna igen, är viktiga komponenter för att skapa ett effektivt vaccin. Genom pandemin har nya verktyg, så som mRNA-plattformarna, kliniskt validerats för att ta fram vaccin och lärdomar kring effektiviteten av dessa plattformar inom infektionsområdet kommer också att avspeglas inom tumörfältet. I tumörfältet där vi arbetar, med terapeutiska vacciner, måste vi dock fo-

kusera på just T-cells-aktiveringen och inte produktion av antikroppar. Det gör att fler och fler ser en nytta i att använda specifika delar av ett protein, en liten peptidsekvens, för att rikta in T-celler mot just den delen och det kan göras genom att leverera koden, mRNA:t för att producera peptider, eller leverera peptiden som en syntetiskt skapad peptidkedja.

MOT LÄNGRE PEPTIDSEKVENSER

Där vi under 80- och 90-talen framförallt jobbade med kombinationer av vad vi då kallade korta syntetiska peptider (9–10 aminosyror långa) går fältet idag mot användning av lite längre peptidsekvenser, så kallade syntetiska långa peptider (SLP som är ~15-40 aminosyror långa), som ett sätt att etablera ett immunsvaret mot en viss del av ett protein som tumören uttrycker. Skälet till att arbeta med SLPs är flera, de kan innehålla flera olika epitoper* som möjliggör aktivering av T-celler i fler heterogena individpopulationer. Eftersom just T-cells-aktivering är beroende av en presentation av peptider på de så kallade HLA**-molekylerna, som är de mest polymorfa generna hos ryggradsdjur, är just möjligheten att ha längre peptider en fördel. Däremot finns det också data som tyder på att använda sig av hela proteinerna inte är en fördel eftersom cellens processning av dessa proteiner inte alltid leder till en presentation av de peptidsekvenser som är immunogena. Därav har fokuset nu mer och mer hamnat på användning av just SLPs inom cancertvacciner. Oavsett formatet för produktionen av peptiderna (i en fabrik eller av kroppens celler) är just en central del av vaccinet valet av peptiderna. En annan central del, utöver peptiderna, är just plattformsteknologin för leverans av dessa peptider för effektiv presentation av antigen-presenterande celler i kroppen. Vidare är också valet av adjuvans, det som drar igång immunaktiviteten som förstärker immunsvaret, en viktig komponent. Här vet vi också att adjuvans som bidrar till effektiva vacciner inom infektionsmedicin inte är de adjuvans som vi föredrar att använda inom immunonkologi. Skälet är att just ett specifikt adjuvans kan styra im-

munsvaret åt ett specifikt håll, till exempel skapa ett starkare och mer potent humoralt immunsvår, alltså antikroppar som skyddar mot en hotande infektion. Eller så väljer vi en adjuvans som snarare stärker vårt T-cells-svar och då framförallt en adjuvans som möjliggör etablering av T-celler som kan målsöka och döda tumörceller.

” Det intressanta med denna studie var att de kunde påvisa kliniska svar hos patienter som tidigare hade erhållit kontrollpunktshämmare, där dessa patienter med monoterapi inte hade uppvisat kliniskt mätbara svar. Det är en viktig observation som understryker rationalen för att vaccin kan skapa de nödvändiga T-celler som krävs för att initiera T-cells-medierad celldöd.

ETABLERA ÖKAD MÄNGD DATA

Här sker det en utveckling idag inom forskningen som vi kommer kunna skörda frukterna från om 5–15 år. Men i närtid kommer även vi kunna etablera mer och mer data kring hur dessa väl valda SLPs fungerar terapeutiskt i kombination av just kontrollpunktshämmare. Peptider som kommer från valda delar av till exempel telomerasenzymet (hTERT), indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase (IDO), PDL1, humant papillomvirus (HPV) samt helt individanpassade peptider som tagits fram med stöd från genetisk screening av tumören utvärderas nu i kliniken i fas I/II/III-studier där kontrollarmar utan vaccin men med kontrollpunktshämmare jämförs med vaccin plus kontrollpunktshämmare. Resultaten av dessa kommer att vara avgörande för den fortsatta utvecklingen av dessa SLPs med fokus på adjuvans och formuleringen för leverans av peptiderna.

Trots att vi såg svaga kliniska svar i studierna under 80- och 90-talen samt tidigt 2000-tal har man de senaste åren sett lovande effekter med cancervacciner när de kombineras med kontrollpunktshämmare. Ott och kollegor publicerade 2020 resultaten från en studie med skräddarsydda peptidvaccin i kombination med kontrollpunktshämmaren nivolumab¹. Forskarna kunde påvisa att det skräddarsydda can-

cervaccinet skapade T-celler som kunde målsöka och döda tumörceller och visade också att dessa kunde identifieras i patientens tumör efter vaccination. Samma år publicerade Sahin med kollegor resultaten från deras mRNA-baserade vaccin som avser att skapa T-celler mot flera tumör-associerade antigen². I denna fas 1-studie etablerade vaccinet starka immunsvår hos patienten och i kombination med kontrollpunktshämmaren pembrolizumab såg de kliniskt mätbara och långvariga svar hos patienter med malignt melanom (hudcancer).

KUNDE PÅVISA KLINISKA SVAR

Det intressanta med denna studie var att de kunde påvisa kliniska svar hos patienter som tidigare hade erhållit kontrollpunktshämmare, där dessa patienter med monoterapi inte hade uppvisat kliniskt mätbara svar. Det är en viktig observation som understryker rationalen för att vaccin kan skapa de nödvändiga T-celler som krävs för att initiera T-cells-medierad celldöd. En dansk forskargrupp publicerade också nyligen en pre-print³ som innehåller resultaten från ett cancervaccin där man fokuserar på att etablera immunsvår mot en mindre peptidsekvens från PDL1 och en från IDO, proteinerna PDL1 och IDO är en del av perifera reglermekanismer som håller immunförsvaret i schack och förhindrar onödig vävnadsskada. Dessa proteiner är ofta uppregerade i ett inflammatoriskt tumörområde och hämmar T-cellernas aktivering. I denna fas 1-studie inom anti-PD1-naiva malignt melanom-patienter observerades kliniska svar hos 80 procent av patienterna⁴.

Nyligen har en randomiserad fas 3-studie initierats för att utvärdera effekt av vaccinet i kombination med kontrollpunktshämmare i patienter med malignt melanom. I Norge finns det data där den initialt använda kontrollpunktshämmaren ipilimumab gavs till patienter i form av en nationell fas 4-studie för patienter med malignt melanom. Parallellt utvärderades också ett cancervaccin, UV1, som bygger på peptidsekvenser från det katalytiska sitet av enzymet hTERT. hTERT är aktivt i tumörceller för att tumören ska kunna förlänga telomererna och därmed undvika celldöd. Telomerasaktivitet är påslaget i 85–90 procent av alla cancerformer och kan därför ses som ett möjligt universellt mål om det designas för att också möjliggöra aktivering av T-celler oavsett HLA**profil. 12 patienter från denna fas 4-studie fick UV1 i tillägg till ipilimumab. Datan från de två separata studierna som pågick parallellt och som nu är publicerade^{5,6} visar att de som fick vaccin i kombination med ipilimumab hade markant längre tid till progression och död än de som fick ipilimumab som monoterapi.

DATA STYRKER EFFEKTEN

Överlevnadstiden (medianvärdet) med ipilimumab var 12.1 månader och kombinationsbehandlings-överlevnadstid har inte uppnåtts under en 5-årig uppföljningstid. Trots att detta inte är en formell randomiserad studie och att ipilimumab nu som monoterapi inte är relevant i kliniskt bruk på grund av införandet av anti-PD1/PDL1-behandlingsmöjligheter styrker datan effekten av cancervacciner när de kombineras med kontrollpunktshämmare. I en enarmad studie med

UV1-vaccinet i kombination med pembrolizumab i avancerad malignt melanom med 30 patienter (ej tidigare behandlade med kontrollpunktshämmare) har ett komplett svar setts hos 30 procent av patienterna vilket har lett till att UV1 nu utvärderas i fyra olika fas 2-studier för att kunna dokumentera effekten av vaccinet i kombination med kontrollpunktshämmare i ovarialcancer, malignt melanom, mesoteliom samt huvudhals-cancer. Inom ovarialcancer, som är en trearmad studie, kombineras också vaccinet med olaparib i tillägg till kontrollpunktshämmare med målet om att förstärka immunsvaret samt effekten av olaparib. Patienterna i denna studie har inte BRCA-mutation och därmed är effekten av olaparib som monoterapi begränsad. Målet är således att undersöka om immunterapi med UV1-vaccination kan förstärka effekten hos patienter med wildtyps BRCA. Även om detta nu testas i ovarialcancer har resultaten en möjlighet att leda till expansion av studier in i andra typer av cancerformer där olaparib och kontrollpunktshämmare utvärderas.

Syntetiska långa peptider (SLPs) har också utvecklats från olika typer av virala onkogener så som proteinerna E6 och E7, för att tackla existerande tumörer som uppkommit på grund av en tidigare infektion av HPV. Här blir det också tydligt att vacciner som utvecklas för att tackla en redan infekterad och transformerad cell behöver etablera ett riktat T-cells-svar mot ett specifikt protein från viruset som driver tumörtillväxten medan ett profylaktiskt vaccin mot ett patogen fokuserar på att etablera neutraliserande antikroppar mot ytproteiner från viruset, ytproteiner som står för virusets möjlighet att infektera en cell (som gardasil är utformat som är ett profylaktiskt vaccin). Här har läkemedelskandidaten ISA101 som består av peptider från proteinerna E6 och E7 studerats som monoterapi och är nu även i en randomiserad studie i kombination med kontrollpunktshämmare eller singelarmsstudie med kemoterapi eller kemoterapi i kombination med kontrollpunktshämmare. Som monoterapi har kliniska svar i form av avsaknad av patologisk vävnad, avsaknad av virus-DNA samt etablering av komplett svar hos patienter korrelerat med styrkan av uppmätt immunsvaret mot peptiderna i vaccinet ISA101 efter 2 och 4 vaccindoser⁷.

SUMMERING

Där man tidigare har sett anekdotiska effekter med terapeutiska cancertvacciner börjar nu den samlade information av kliniska data från vacciner med syntetiska långa peptider i kombination med kontrollpunktshämmare att ge uppmuntrande resultat. Det kvarstår ett bevisa effekten i större kliniska studier med kontrollarmar, och data från dessa studier väntas under 2023 och framåt. Vi går således framtiden tillmötes med stöd från ihärdig forskning som pågått i 40 år och som nu kan skörda frukt när kontrollpunktshämmarnas intåg i kliniken ger oss möjlighet att etablera effekten av cancertvacciner.

Conflict of interest: EE, JB och SM är anställda av Ultimovacs ASA och Ultimovacs AB och äger aktier i Ultimovacs ASA.

*epitop=den del av ett antigen som en antikropp eller en T-cellsreceptor känner igen

**HLA=human leukocytantigen som också benämns MHC som en mer generell terminologi

1. Ott PA, Hu-Lieskovan S, Chmielowski B, Govindan R, Naing A, Bhardwaj N, et al. A Phase Ib Trial of Personalized Neoantigen Therapy Plus Anti-PD-1 in Patients with Advanced Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, or Bladder Cancer. *Cell* (2020) 183(2):347-62 e24. Epub 2020/10/17. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.053. PubMed PMID: 33064988.
2. Sahin U, Oehm P, Derhovanessian E, Jabulowsky RA, Vormehr M, Gold M, et al. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature* (2020) 585(7823):107-12. Epub 2020/07/31. doi: 10.1038/s41586-020-2537-9. PubMed PMID: 32728218.
3. Kjeldsen J, Lorentzen C, Martinenaite E, Ellebaek E, Donia M, Holmstroem R, et al. (2021). doi: 10.21203/rs.3.rs-257411/v1.
4. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* (2019) 381(16):1535-46. Epub 2019/09/29. doi: 10.1056/NEJMoa1910836. PubMed PMID: 31562797.
5. Aamdal E, Inderberg EM, Ellingsen EB, Rasch W, Brunsvig PF, Aamdal S, et al. Combining a Universal Telomerase Based Cancer Vaccine With Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma - Five-Year Follow Up of a Phase I/IIa Trial. *Front Immunol* (2021) 12:663865. Epub 2021/05/29. doi: 10.3389/fimmu.2021.663865. PubMed PMID: 34046035; PubMed Central PMCID: PMC8147687.
6. Aamdal E, Jacobsen KD, Straume O, Kersten C, Herlofsen O, Karlsson J, et al. Ipilimumab in a real-world population: A prospective Phase IV trial with long-term follow-up. *Int J Cancer* (2021). Epub 2021/08/28. doi: 10.1002/ijc.33768. PubMed PMID: 34449877.
7. van Poelgeest MIE, Welters MJP, Vermeij R, Stynenbosch LFM, Loof NM, Berends-van der Meer DMA, et al. Vaccination against Oncoproteins of HPV16 for Noninvasive Vulvar/Vaginal Lesions: Lesion Clearance Is Related to the Strength of the T-Cell Response. *Clinical Cancer Research* (2016) 22(10):2342. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2594.

ESPEN ELLINGSEN, ULTIMOVACS ASA, OSLO, NORGE



JENS BJØRHEIM, ULTIMOVACS ASA, OSLO, NORGE



SARA MANGSBO, ULTIMOVACS AB, UPPSALA, SVERIGE,
INSTITUTIONEN FÖR FARMACI, UPPSALA UNIVERSITET
SARA.MANGSBO@FARMBIO.UU.SE

