

Ny kunskap om **intratumoral behandling** för patienter med

Immunterapi har under de senaste åren revolutionerat behandlingen av cancer och idag är behandling med immunkontrollpunktshämmare rutin vid flera olika cancerformer. Trots den senast tidens framgångar är det dock fortfarande en stor andel patienter som inte svarar på immunterapi. Det är därför av stor vikt att området fortsätter att utvecklas så att en större andel av framtida patienter har nytta av immunterapi. Här beskriver **Sandra Irenaeus**, nyligen disputerad vid Uppsala universitet, ett forskningsspår där man på olika sätt försöker aktivera signalvägen CD40-CD40L.

I min avhandling "Intratumoral CD40 stimulating therapy in patients with advanced cancer" undersökte vi tre olika immunstimulerande behandlingar som aktiverar signalvägen CD40-CD40L (CD40 ligand). CD40 är ett kostimulatoriskt protein som bland annat uttrycks på antigenpresenterande celler; dendritiska celler, B-celler, makrofager och monocytter. CD40L är ett protein som uttrycks främst av aktiverade T- och B-celler. Bindning mellan CD40 och CD40L leder bland annat till aktivering av dendritiska celler så att de blir effektiva antigenpresenterande celler som i sin tur kan generera cytotoxiska T-celler samt stimulera NK-celler och makrofager¹.

MITAZALIMAB – EN AGONISTISK CD40-ANTIKROPP

Mitazalimab (ADC-1013, JNJ-64457107) är en human CD40-agonistisk antikropp som testades i en "första-i-människa" doseskalering multi-centerstudie (NCT02379741). Antikroppen gavs till 23 patienter med metastaserad cancer som erhållit all etablerad behandling. Majoriteten av patienterna (n=18) fick antikroppen genom en injektion direkt i en metastas (intratumoral injektion) medan fem patienter fick antikroppen genom intravenös injektion. För administrering genom intratumoral injektion utvärderades fyra olika dosnivåer: 22,5, 75, 200 och 400 µg/kg. Upprepade intratumoral injektioner i levermetastas gav mer

uttalade biverkningar relaterade till cytokinfrisättning jämfört med injektioner i ytliga metastaser såsom lymfkörtlar. Vid intratumoral administrering med den högsta dosen testad var antikroppen mätbar i blodet i patienter som fick injektionen i en levermetastas men inte i de patienter som injicerades i en yttlig metastas. En ökning av cytokiner i blodet sågs i huvudsak bland de patienter som fick intratumoral injektioner på de två högsta dosnivåerna. Dock sågs bland patienter på samtliga dosnivåer en uttalad minskning av B-celler i blodet efter behandling samt en ökning av aktiveringsmarkören CD86 på de B-celler som fanns kvar i blodet, något som även observerats vid behandling med andra CD40-agonistiska antikropp-

par. Fenomenet skulle kunna förklaras av att B-celler vandrar ut i vävnaden för att fungera som antigenpresenterande celler och därigenom kan bidra till en positiv behandlingseffekt². Ingen eskalering av dosen genomfördes för intravenösa injektioner (samtliga patienter fick 75 µg/kg). En mer utförlig utvärdering av intravenös administrering gjordes istället i en separat studie³.

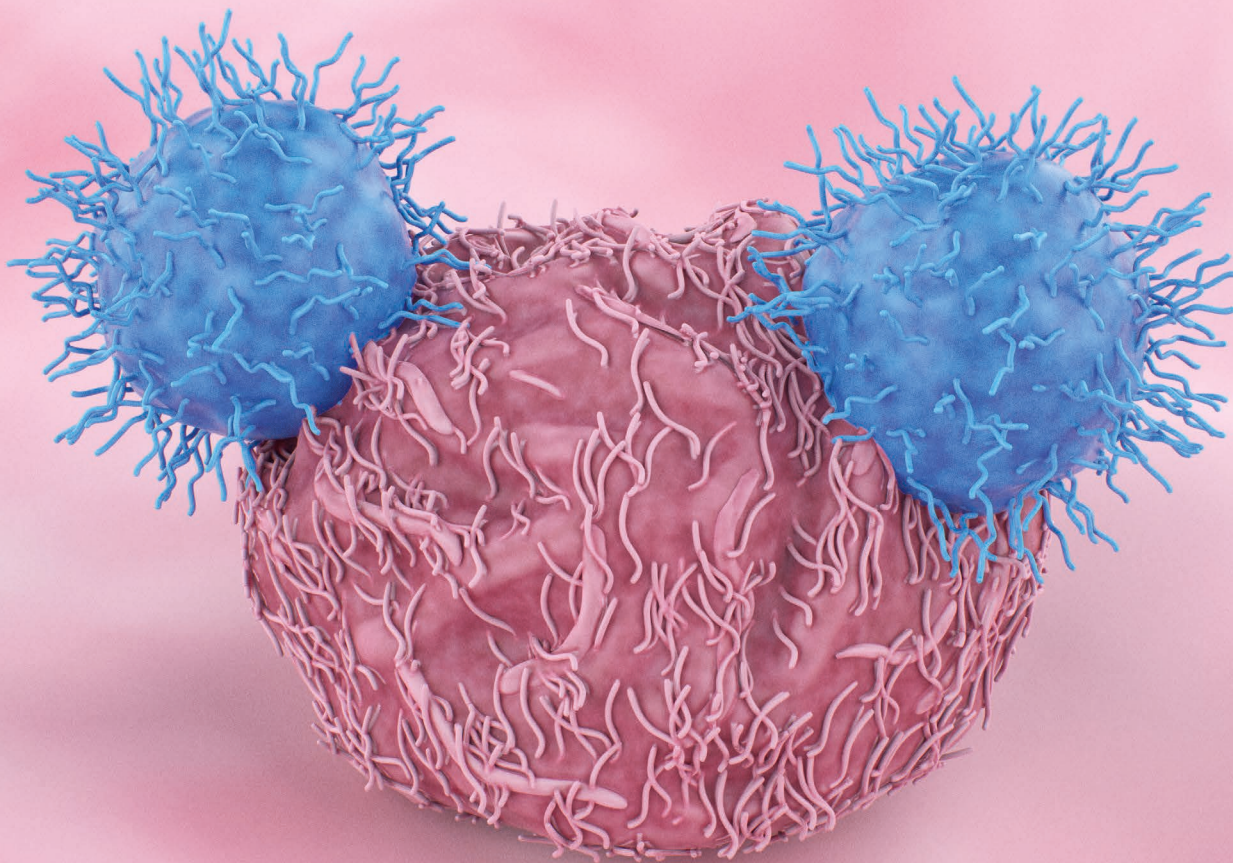
IMMUNSTIMULERANDE GENTERAPI

AdCD40L är en immunstimulerande genterapi, en replikationsdefekt adeno-virusvektor bär genen för CD40L.

AdCD40L kan infektera såväl cancer-celler som andra celler i en tumör såsom immunceller. I de infekterade cellerna kommer genen för CD40L läsas av och översättas till CD40L-proteinet som inkorporeras på cellytan. Huvudmekanismen för AdCD40L är att celler som infekterats och uttrycker CD40L kan aktivera dendritiska celler i tumören¹. AdCD40L har tidigare testats i en första-i-människa-studie i vilken patienter med urinblåsecancer behandlades med AdCD40L genom instillation direkt i urinblåsan och där antitumorala effekter observerades⁴. AdCD40L testades därefter i en fas I/IIa-studie

(NTC01455259). Studien omfattade totalt fyra patientkohorter och de två sista patientkohorterna ingick i avhandlingen. I första studiekohorten behandlades sex patienter med malignt melanom som erhållit all etablerad behandling med fyra intratumorala injektioner med AdCD40L. I kohort II fick nio patienter med malignt melanom AdCD40L med tillägg av lågdos cyklofosfamid innan den första och fjärde intratumorala injektionen. Ytterligare nio patienter med malignt melanom fick i kohort III även strålbehandling (8 Gy engångsfraktion) mot den metastas som valts ut för intratumoral be-

immunstimulerande metastaserad cancer



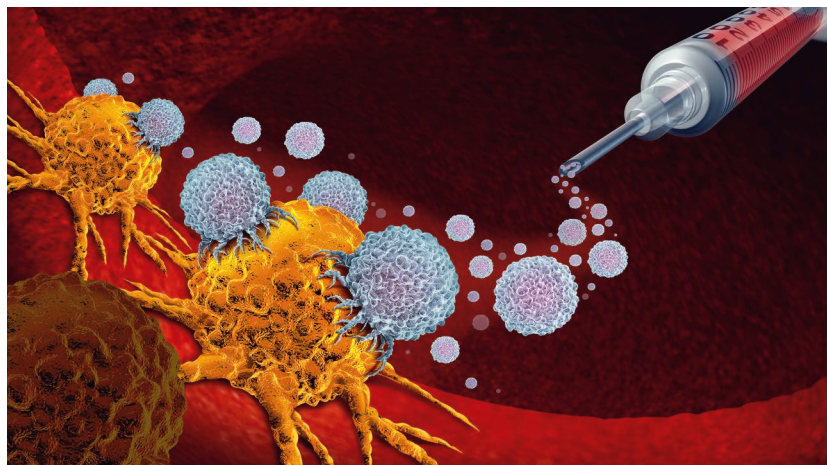
handling en vecka före första injektion av AdCD40L. Och slutligen, i kohort IV, fick sex patienter med annan refraktär solid cancer (ej malignt melanom) AdCD40L med tillägg av lågdos cyklofosfamid. Behandlingen var väl tolerabel och strålbehandling verkade inte öka risken för biverkningar. Resultaten av studien pekar på att lågdos cyklofosfamid förbättrade AdCD40L-behandlingen men någon ytterligare förbättring med tillägg av strålbehandling sågs ej⁵⁻⁸.

LOAD703 – ETT ONKOLYTISKT VIRUS

LOAD703 är en vidareutveckling av AdCD40L. Det är ett onkolytiskt virus som bär två immunstimulerande gener: trimeriserat CD40L och 4-1BBL. 4-1BBL skyddar NK-celler och makrofager mot aktiveringsinducerad apoptos⁹. Upprepade intratumorala injektioner med LOAD703 givet tillsammans med cytostatika testas för närvarande i en pågående fas I/II-studie (LOKON002-studien, NCT03225989). I avhandlingen ingick de preliminära resultaten av den doseskalering delen av studien. Nio patienter (pankreascancer n = 3, ovarialcancer n= 2 och kolorektalcancer n=4) behandlades med maximalt åtta intratumorala injektioner med LOAD703. Tre dosnivåer utvärderades: 5×10^{10} viruspartiklar (VP), 1×10^{11} VP och 5×10^{11} VP. En patient med nydiagnostiserad pankreascancer fick cytostatikabehandling med nabpaklitaxel och gemcitabin. Övriga patienter hade fått tidigare behandling och fick konditionering med gemcitabin. Behandlingen var vältolerabel och de flesta biverkningar milda och snabbt övergående. Ingen dosbegränsande toxicitet rapporterades och den högsta dosen som testades fastställdes som maximalt tolererbar dos och utvärderas för närvarande.

FRAMTIDEN

Sammantaget bedömdes alla tre behandlingar som väl tolerabla. Några patienter bedömdes ha nytta av behandlingarna vilket är uppmuntrande då alla patienter förutom en hade fått all etablerad behandling. AdCD40L kommer ej att testas i ytterligare



studier. Intravenös administrering av mitazalimab har undersökts i en senare studie som inkluderade 95 patienter med solid cancer där doseskalering till 1200 µg/kg utan förbehandling med steroider och till 2000 µg/kg med steroider var möjlig¹⁰. En pågående studie, OPTIMIZE-1, kommer att studera kombinationen mitazalimab och trippelkemoterapi med FOLFIRINOX vid metastaserad pankreascancer (clinicaltrials.gov). LOAD703 undersöks för närvarande i tre pågående studier (clinicaltrials.gov). I LOKON001 behandlas patienter med avancerad pankreascancer med LOAD703 i kombination med nabpaklitaxel och gemcitabin. Även effekten av tillägg med PD-L1-hämmare (atezolizumab) undersöks i LOKON001. I LOKON003 testas för närvarande LOAD703 i kombination med atezolizumab vid behandlingsrefraktärt malignt melanom. Det kommer att bli spännande att se resultaten av dessa pågående studier!

REFERENSER

1. Ullenhag, G. and A.S.I. Loskog, AdCD40L—Crossing the Valley of Death? International Reviews of Immunology, 2012. 31(4): p. 289-298.
2. Khalil, M. and R.H. Vonderheide, Anti-CD40 agonist antibodies: preclinical and clinical experience. Update Cancer Ther, 2007. 2(2): p. 61-65.
3. Irenaeus, S.M.M., et al., First-in-human study with intratumoral administration of a CD40 agonistic antibody, ADC-1013, in advanced solid malignancies. Int J Cancer, 2019. 145(5): p. 1189-1199.

4. Malmstrom, P.U., et al., AdCD40L immunogene therapy for bladder carcinoma—the first phase I/IIa trial. Clin Cancer Res, 2010. 16(12): p. 3279-87.

5. Loskog, A., et al., Immunostimulatory AdCD40L gene therapy combined with low-dose cyclophosphamide in metastatic melanoma patients. Br J Cancer, 2016. 114(8): p. 872-80.

6. Schiza, A., et al., Adenovirus-mediated CD40L gene transfer increases Teffector/Tregulatory cell ratio and upregulates death receptors in metastatic melanoma patients. J Transl Med, 2017. 15(1): p. 79.

7. Irenaeus, S., et al., Local irradiation does not enhance the effect of immunostimulatory AdCD40L gene therapy combined with low dose cyclophosphamide in melanoma patients. Oncotarget, 2017. 8(45): p. 78573-78587.

8. Irenaeus, S., et al., Intratumoral immunostimulatory AdCD40L gene therapy in patients with advanced solid tumors. Cancer Gene Ther, 2020.

9. Eriksson, E., et al., Shaping the Tumor Stroma and Sparking Immune Activation by CD40 and 4-1BB Signaling Induced by an Armed Oncolytic Virus. Clin Cancer Res, 2017. 23(19): p. 5846-5857.

10. Calvo, E., et al., A phase I study to assess safety, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of JNJ-64457107, a CD40 agonistic monoclonal antibody, in patients (pts) with advanced solid tumors. Journal of Clinical Oncology, 2019. 37(15_suppl): p. 2527-2527.

SANDRA IRENAEUS, FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, EXPERIMENTELL OCH KLINISK ONKOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, SANDRA.IRENAEUS@RCCMELLAN.SE

