

# IMMUNOTERAPIA ONCOLOGICA: FOCUS SUI NUOVI ANTICORPI INIBITORI DI SECONDA E TERZA GENERAZIONE

*A cura del Dott. Luigi Iannone*

## INTRODUZIONE

Nelle ultime decadi, il trattamento sistemico per pazienti oncologici si è evoluto dalla chemioterapia fino ai più recenti agenti immunoterapici. Nuove prove del ruolo anti tumorale del sistema immune hanno portato ad una crescita di interesse in questo campo sovvertendo l'idea storica che i tumori fossero non immunogenici<sup>1</sup>.

L'immunoterapia sta ora emergendo come trattamento nel paziente oncologico focalizzandosi sullo sviluppo di inibitori o agenti co-stimolatori del sistema immune per potenziarne la risposta antitumorale<sup>2</sup>. Differenti approcci farmacologici che hanno come target i vari checkpoint immunitari si sono dimostrati promettenti in fase di sviluppo ed evidenze precliniche e cliniche stanno fornendo il razionale necessario per investigare la combinazione di costimolatori ed anticorpi inibitori per indurre una nuova risposta antitumorale o ristabilirne una preesistente<sup>3</sup>. Sotto la definizione di "*checkpoint immunitari*" rientrano multipli pathways, inibitori e stimolatori, che controllano alcuni punti cruciali dell'immunità innata ed adattativa per mantenere la tolleranza self e modulare o amplificare la risposta immunitaria<sup>4</sup>.

La prima generazione di inibitori dei checkpoint immunitari (anti CTLA4 e ANTI PD1/PDL1) ha portato a risultati senza precedenti in pazienti con patologie metastatiche in passato incurabili e potrebbe, nel prossimo futuro, diventare di prima linea in alcuni tipi di cancro in stadio avanzato<sup>5</sup>. Nonostante ciò, questi farmaci sono efficaci solo in una minoranza di pazienti<sup>6</sup> e nuove strategie sono necessarie per superare questo limite.

Comprendere come il sistema immunitario sia coinvolto nello sviluppo e nella progressione del cancro è una delle più grandi sfide dell'immunologia. È ora generalmente accettato come il sistema immune giochi un duplice ruolo nelle patologie oncologiche; non solo può sopprimerne la crescita distruggendo le cellule tumorali, ma può anche promuoverne la progressione sia selezionando le cellule più capaci di sopravvivere in un paziente immunocompetente sia creare condizioni microambientali che facilitano la crescita del tumore stesso ("*cancer immune-editing*")<sup>7</sup>. Per migliorare il *rate* di risposta in seguito ad immunoterapia e superare le resistenze<sup>6</sup>, nuovi farmaci immunoncologici di seconda e terza generazione sono in corso di sperimentazione in trial clinici di fase I, II e III (sia in monoterapia che in combinazione), inclusi nuovi composti inibitori agenti su vari pathway (TIM-3, B7-H3, LAG-3, IDO, KIR) ed anticorpi co-stimolatori recentemente sviluppati che agiscono su vari recettori (CD40, GITR, OX40, CD137, ICOS)<sup>8</sup>. Considerati i molteplici

meccanismi coinvolti ed il grande numero di farmaci in via di sperimentazione, in questo articolo ci si focalizzerà sui nuovi e più studiati anticorpi inibitori che agiscono sui pathway immuno modulatori del *Killer Immunoglobulin-like receptor (KIR)*, del **B7-H3** e dell'*indoleamina 2,3-diossigenasi (IDO)*, con trial di fase I, II o III già completati od in corso.

### **INIBITORI DEL PATHWAY B7-H3**

B7-H3 è un membro della superfamiglia dei ligandi immuno modulatori denominata B7<sup>9</sup>. Il ruolo di B7-H3 nella regolazione del sistema immunitario è controverso: alcuni studi lo hanno descritto come co-stimolatore mentre altri gli hanno assegnato un ruolo co-inibitorio. Comunque sia, B7-H3 è scarsamente espresso nei normali tessuti mentre ne è stata evidenziata una over espressione nel melanoma ed in numerosi carcinomi, che li protegge dagli effetti citotossici delle cellule NK e T. Nella maggioranza dei casi, la sua espressione è associata con *outcome* peggiori<sup>10</sup>.

L'**enoblituzumab** (MGA271), un anticorpo monoclonale che ha come target B7-H3, una volta legato inibisce il pathway ed induce una risposta citotossica cellulo-mediata contro il tumore. Sembra promettente nell'inibire la crescita soprattutto di carcinomi renali e della vescica ed è attualmente analizzato in almeno quattro trial di fase I<sup>10</sup>. Risultati preliminari del suo uso in monoterapia in pazienti con carcinoma della prostata, della vescica, del rene e nel melanoma (trial NCT01391143), hanno dimostrato una buona tollerabilità a tutti i dosaggi testati (fino a 15 mg/kg), con insorgenza di eventi avversi gravi solo nel 4% dei pazienti e riduzione della massa tumorale di 2-69% a 12 settimane. Inoltre, finora, non sono stati segnalati severi eventi avversi immunorelati e non sono stati osservati abbandoni della terapia correlati al farmaco.<sup>11</sup> Attualmente, l'enoblituzumab è anche in corso di valutazione in associazione con altri inibitori dei checkpoint, incluso l'ipilimumab (NCT02381314)<sup>12</sup> ed il pembrolizumab (NCT02475213)<sup>13</sup>, in pazienti con B7-H3 positivo nel melanoma, carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSLC) e carcinomi testa-collo. Un altro nuovo anticorpo inibitorio, **MGD009**, con doppia affinità su B7-H3 e CD3 è anch'esso in corso di valutazione in studi preclinici e trial di fase I<sup>14</sup>.

### **INIBITORI DEL PATHWAY KIR**

La famiglia del recettore "*killer Immunoglobulin-like*" (KIR) è composta da geni altamente polimorfici espressi sulla membrana delle cellule NK e su alcune cellule T, sia con funzione di inibizione che di attivazione. Le cellule NK usano vari recettori innati per percepire l'ambiente circostante e rispondere alle alterazioni indotte dalla trasformazione di cellule tumorali. In un processo noto come "*licensing*" gli NK usano i KIR per

mantenere uno stato di responsività e per distruggere le cellule aberranti (tra cui quelle tumorali) che hanno perso l'espressione di MHC-1/HLA-C I, una famiglia di recettori implicati nel meccanismo di riconoscimento self<sup>15</sup>. Molte patologie tumorali però, hanno la capacità di esprimere i recettori HLA-C I ingannando il sistema immune e limitando, tramite il legame con i recettori inibitori KIR2DL1-2 -3, la funzione delle cellule NK. Bloccare i recettori inibitori KIR2DL1/L2/L3 previene l'interazione con le molecole HLAC-I e facilita l'attivazione delle cellule NK e di alcuni tipi di cellule T che infine portano alla distruzione delle cellule tumorali<sup>16</sup>. Nonostante i promettenti risultati preclinici, un trial di fase 1 e 2, in cui si valutava l'efficacia dell'anticorpo **IPH2101**, inibitore di KIR2DL1 -2 e -3, ha mostrato assenza di risposta alla terapia. Un *follow up* correlato allo studio ha dimostrato come vi fosse una riduzione dell'attività citotossica delle NK che potrebbe spiegare il fallimento della terapia in questi pazienti<sup>17</sup>.

Un altro inibitore di KIR2DL1/2/3, il **lirilumab**, è attualmente il più avanzato anticorpo di questa classe investigato in vari trial di fase 1 e 2 in pazienti con tumori solidi ed ematologici in stadio avanzato, in combinazione con bloccanti di PD-1 o CTLA-4<sup>17</sup>. Risultati preliminari di questi studi hanno evidenziato un tasso di risposta alla terapia del 24% in pazienti con tumori testa-collo in stadio avanzato trattati con lirilumab in combinazione con nivolumab (trial NCT01714739)<sup>18</sup>. Sono in corso vari trial con lirilumab più nivolumab ed azacitidina per i pazienti con patologie mielodisplastiche (NCT02599649)<sup>19</sup>, lirilumab più azacitidina per pazienti con leucemia mieloide acuta (AML) (NCT02399917)<sup>20</sup> e lirilumab in combinazione con rituximab per pazienti con leucemia linfatica cronica (NCT02481297)<sup>21</sup>. Inoltre, il lirilumab è in corso di valutazione in un trial di fase II randomizzato in doppio cieco con placebo per analizzarne l'efficacia nel mantenimento della terapia somministrata in pazienti anziani con AML in prima remissione completa (**EFFIKIR trial**)<sup>22</sup>.

## **INIBITORI DEL PATHWAY IDO**

*L'indoleamina 2,3-diossigenasi (IDO)* è un enzima intracellulare espresso, presente in due isoforme IDO-1 -2 nel compartimento immune, dai macrofagi e dalle cellule dendritiche, dove catalizza il primo e cineticamente limitante stadio del catabolismo del triptofano convertendolo in chinurenina<sup>23</sup>. Attraverso questo processo, IDO influenza l'immunosorveglianza in due modi: tramite la deplezione di triptofano, altera la proliferazione delle cellule T a causa dell'insufficienza degli amminoacidi disponibili e secondariamente tramite l'induzione dell'apoptosi delle cellule Th1 e la differenziazione delle cellule T naive in regolatorie<sup>24</sup>. Numerose patologie tumorali hanno dimostrato di esprimere costitutivamente IDO e ciò è stato correlato con la diminuzione della sopravvivenza in numerosi studi clinici. È stato ipotizzato come alti livelli di IDO-1,2 durante il trattamento potrebbero anche essere correlati con *outcome* peggiori in seguito a chemio o radioterapia e contribuire alla resistenza alla terapia<sup>25</sup>. Inoltre, IDO è importante nello sviluppare

resistenza all'immunoterapia ed è stato ipotizzato abbia un ruolo nella resistenza all'ipilimumab. Numerosi studi preclinici hanno suggerito come gli inibitori di IDO possano far superare la resistenza ad agenti antineoplastici ed all'irradiazione e possano stimolare la risposta immune anti-tumorale. Diversi inibitori IDO1, 2 sono attualmente in un programma estensivo di sviluppo, tra di loro, **indoximod**, inibitore di IDO-2, ed **epacadostat**, inibitore di IDO-1 disponibile anche per somministrazione orale, e **GDC-0919**, sono già entrati in trial clinici di fase II e III. Il primo trial clinico nell'uomo di questa classe di anticorpi è stato realizzato utilizzando l'indoximod in 48 pazienti con patologie tumorali solide e refrattarie alle normali terapie (trial NCT00567931)<sup>26</sup>. L'indoximod orale è risultato ben tollerato fino alla dose di 2000 mg due volte al giorno, inoltre, in sette pazienti che hanno ricevuto 200 mg di indoximod al giorno, 5 pazienti hanno riportato un'obiettiva risposta o una stabilizzazione della malattia. In un altro trial clinico di fase I (NCT01191216)<sup>27</sup>, l'indoximod è stato valutato in combinazione con docetaxel in 27 pazienti con tumori solidi metastatici per determinare la massima dose tossica. I pazienti sono stati suddivisi per ricevere 300, 600, 1000, 1200 e 2000-mg di anticorpo *per os* 2 volte al giorno, in combinazione con 60 o 75 mg/m<sup>2</sup> di docetaxel ogni tre settimane. È risultato ben tollerato, il più comune evento avverso riportato è stato l'astenia (58.6%), seguita dall'anemia (51.7%), dall'iperglicemia (48.3%), dalle infezioni (44.8%), ed infine dalla nausea (41.4%). Su 22 pazienti valutabili, quattro hanno avuto risposta parziale e nove stabilizzazione di malattia. Attualmente, altri studi di fase 1 e 2 (NCT02077881 e NCT02073123)<sup>28,29</sup> stanno valutando l'indoximod in combinazione con gemcitabina e nab-paclitaxel in pazienti con carcinoma pancreatico metastatico mai trattati o dopo terapia di prima linea. Di 98 pazienti arruolati, 11 (37%) hanno dimostrato una risposta obiettiva valutata con i criteri RECIST, incluso un paziente con risposta completa confermata. Un solo evento avverso di significato immunologico, una colite, è stato osservato ed ha necessitato dell'interruzione del trattamento. Per quanto riguarda un altro inibitore di IDO, l'**epacadostat**, numerosi trial sono in corso. In uno studio (NCT01604889)<sup>30</sup>, di fase 1 e 2 in corso, randomizzato, in cieco e controllato con placebo, l'ipilimumab è stato valutato in combinazione con placebo o epacadostat in pazienti con melanoma metastatico o melanoma non resecabile. Nonostante il numero dei pazienti molto ridotto, solo 7 i pazienti valutati in combinazione con epacadostat 300mg due volte al giorno per os, è stata evidenziata, in sei pazienti, la stabilizzazione della patologia. Uno dei pazienti ha riportato epatotossicità ed ha interrotto la terapia. Infine, epacadostat è attualmente in corso di valutazione in numerosi trial di fase 1 e 3; in combinazione con pembrolizumab per il melanoma metastatico (NCT02752074)<sup>31</sup> con atezolizumab per l'NSCLC metastatico (ECHO-110 trial)<sup>31</sup>, con durvalumab (ECHO-203 trial)<sup>31</sup> e con nivolumab per vari tipi di tumori solidi ( ECHO-204 trial).

Infine, il **GDC-0919**, un altro inibitore di IDO, è in corso di valutazione in uno studio di fase 1 (NCT02048709), come monoterapia in pazienti con tumori solidi in fase avanzata<sup>32</sup>.

## **CONCLUSIONI**

La tossicità e l'efficacia di questi nuovi composti necessita di essere ulteriormente determinata, in particolare nelle strategie di combinazione, nei quali è aumentato il rischio di effetti collaterali autoimmuni. Mentre molti di questi agenti potrebbero non trovare un posto nel crescente armamentario dei farmaci antitumorali, i percorsi investigativi sono così numerosi e i primi dati così promettenti che è probabile che emergeranno diverse nuove strategie di trattamento veramente efficaci.

## **PUNTI CHIAVE**

- *L'immunoterapia sta ora emergendo come trattamento nel paziente oncologico, con lo sviluppo di inibitori o agenti co-stimolatori del sistema immunitario per potenziare la risposta anti tumorale*
- *Comprendere come il sistema immune sia coinvolto nello sviluppo e nella progressione del cancro è una delle più grandi sfide dell'immunologia*
- *I nuovi e più studiati farmaci che agiscono sui pathway immunomodulatori sono anticorpi inibitori del KIR, del B7-H3 e dell'IDO*
- *Il lirilumab, l'enoblituzumab, l'indoximod e l'epacadostat sono attualmente i farmaci più promettenti in questo ambito.*

## BIBLIOGRAFIA

1. McCune J. S. Rapid Advances in Immunotherapy to Treat Cancer. *Clin. Pharmacol. Ther.* **103**, 540–544 (2018).
2. McCune J. S. Immunotherapy to Treat Cancer. *Clin. Pharmacol. Ther.* **100**, 198–203 (2016).
3. Sharma P. & Allison J. P. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell* **161**, 205–14 (2015).
4. Pardoll, D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer* **12**, 252–264 (2012).
5. Topalian, S. L. *et al.* Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N. Engl. J. Med.* **366**, 2443–2454 (2012).
6. Sharma, P., *et al.* Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell* **168**, 707–723 (2017).
7. Ostrand-Rosenberg, S. Immune surveillance: a balance between protumor and antitumor immunity. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **18**, 11–18 (2008).
8. Burugu S. *et al.* Emerging targets in cancer immunotherapy. *Semin. Cancer Biol.* 0–1 (2017). doi:10.1016/j.semcancer.2017.10.001
9. Chapoval A. I. *et al.* B7-H3: a costimulatory molecule for T cell activation and IFN-gamma production. *Nat. Immunol.* **2**, 269–74 (2001).
10. Picarda, E., *et al.* Molecular Pathways: Targeting B7-H3 (CD276) for Human Cancer Immunotherapy. *Clin. Cancer Res.* **22**, 3425–3431 (2016).
11. Powderly, J. *et al.* Interim results of an ongoing Phase I, dose escalation study of MGA271 (Fc-optimized humanized anti-B7-H3 monoclonal antibody) in patients with refractory B7-H3-expressing neoplasms or neoplasms whose vasculature expresses B7-H3. *J. Immunother. Cancer* **3**, O8 (2015).
12. Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Ipilimumab in Refractory Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02381314>. (Accessed: 14th March 2018)
13. Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475213>. (Accessed: 14th March 2018)
14. Loo, D. *et al.* Abstract 1201: Anti-B7-H3 antibody-drug conjugates as potential therapeutics for solid cancer. *Cancer Res.* **76**, 1201–1201 (2016).
15. Romagné, F. & Vivier, E. Natural killer cell-based therapies. *F1000 Med. Rep.* **3**, 9 (2011).
16. Thielens A. *et al.* NK cell MHC class I specific receptors (KIR): from biology to clinical intervention. *Curr. Opin. Immunol.* **24**, 239–45 (2012).
17. Carlsten, M. *et al.* Checkpoint Inhibition of KIR2D with the Monoclonal Antibody IPH2101 Induces Contraction and Hyporesponsiveness of NK Cells in Patients with Myeloma. *Clin. Cancer Res.* **22**, 5211–5222 (2016).
18. EBSCOhost | 123661036 | Immunotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Review of Current and Emerging Therapeutic Options. Available at: <http://web.a.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=108371>

- 59&AN=123661036&h=4J21DnhZZAGbeE3pp9JI061%2FhxnZqK%2FQo2ouxrXCWgZRFtrJlz85I3mfvISM9hCn1yArvFG9VtoGbWTQUsHilg%3D%3D&crl=c&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal. (Accessed: 13th March 2018)
19. Lirilumab and Nivolumab With 5-Azacididine in Patients With Myelodysplastic Syndromes (MDS) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02599649>. (Accessed: 14th March 2018)
  20. An Open-label Study of Lirilumab (BMS-986015) in Combination With 5-azacytidine (Vidaza) for the Treatment of Patients With Refractory/ Relapsed Acute Myeloid Leukemia - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02399917>. (Accessed: 14th March 2018)
  21. Lirilumab With Rituximab for Relapsed, Refractory or High-risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02481297>. (Accessed: 14th March 2018)
  22. Paper: Randomized Phase 2 Trial of Lirilumab (anti-KIR monoclonal antibody, mAb) As Maintenance Treatment in Elderly Patients (pts) with Acute Myeloid Leukemia (AML): Results of the Effikir Trial. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper99795.html>. (Accessed: 13th March 2018)
  23. Higuchi, K. & Hayaishi, O. ENZYMATIC FORMATION OF D-KYNURENINE. (1963).
  24. Mellor, A. L. et al. Cells expressing indoleamine 2,3-dioxygenase inhibit T cell responses. *J. Immunol.* **168**, 3771–6 (2002).
  25. Yamazaki, F. et al. Human indolylamine 2,3-dioxygenase. Its tissue distribution, and characterization of the placental enzyme. *Biochem. J.* **230**, 635–8 (1985).
  26. Soliman, H. et al. A phase I study of indoximod in patients with advanced malignancies. *Oncotarget* **7**, 22928–38 (2016).
  27. 1-Methyl-D-Tryptophan and Docetaxel in Treating Patients With Metastatic Solid Tumors - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01191216>. (Accessed: 13th March 2018)
  28. Study of IDO Inhibitor in Combination With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02077881>. (Accessed: 13th March 2018)
  29. Bahary, N. et al. Results of the phase Ib portion of a phase I/II trial of the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway (IDO) inhibitor indoximod plus gemcitabine/nab-paclitaxel for the treatment of metastatic pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* **34**, 452–452 (2016).
  30. Beatty, G. L. et al. First-in-Human Phase I Study of the Oral Inhibitor of Indoleamine 2,3-Dioxygenase-1 Epacadostat (INCB024360) in Patients with Advanced Solid Malignancies. *Clin. Cancer Res.* **23**, 3269–3276 (2017).
  31. A Phase 3 Study of Pembrolizumab + Epacadostat or Placebo in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 / ECHO-301) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02752074>. (Accessed: 13th March 2018).
  32. Indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO) Inhibitor in Advanced Solid Tumors - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02048709>. (Accessed: 13th March 2018).