

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate in der Therapie von Krebserkrankungen

Prof. Dr. med. Thomas Wehler | Evangelisches Krankenhaus Hamm gGmbH |
Klinik für Hämatologie, Onkologie, Pneumologie und Palliativmedizin

VNR: 2760909008737640013
Gültigkeitsdauer: 15.07.2019 – 15.07.2020

1 Einleitung

Erste geschichtliche Dokumentationen zu Krebserkrankungen und deren Therapie lassen sich bis in die späte Antike zurückdatieren, doch damals kamen noch medizinische Kräuter und Heilpflanzen zum Einsatz [Papac 2001]. Das Zeitalter der modernen Tumorthherapie wurde in den 1940er Jahren mit der Entdeckung des zytostatischen Effekts von Stickstofflost und Folsäureanaloga (Aminopterin und Methotrexat) sowie deren Nutzen in der Tumorthherapie eingeleitet [Chabner und Roberts 2005]. Durch die Zulassung weiterer Chemotherapeutika und die Entwicklung verschiedener zytostatischer Kombinationstherapien erweiterten sich die Behandlungsoptionen in der Krebstherapie bis Anfang der 1990er stark. Aufgrund der fehlenden Spezifität und der systemischen Wirkung derzeitiger Chemotherapien können deren Toxizitäten starke Nebenwirkungen zur Folge haben. Die Krebsforschung der letzten Jahrzehnte erweiterte das Verständnis der Tumorbiologie drastisch und führte zur Entwicklung neuer zielgerichteter Tumorthérapien, wie *Small Molecules* und monoklonale Antikörper, deren Wirkmechanismus spezifisch in die veränderte Tumorbiologie eingreift. So können zielgerichtete Therapien im Vergleich

zu traditionellen Chemotherapien einen effektiven und nebenwirkungsärmeren Therapieansatz darstellen. Jedoch sind intrinsische oder erworbene Resistenzmechanismen, die zu einem Verlust der Wirksamkeit von zielgerichteten Therapien führen können, neue Herausforderungen in der Krebstherapie, vor allem bei einem fortgeschrittenen, nicht-kurativen Krankheitsverlauf. Eine relativ neue Wirkstoffklasse – Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (*Antibody Drug Conjugates*, ADC) – verbindet die Spezifität von Antikörpern mit der Toxizität von Zytostatika. Zytotoxische Wirkstoffe werden gezielt in Tumorzellen eingebracht und erreichen ausschließlich im Tumorgewebe eine hoch effektive Zytotoxizität. Aufgrund ihres Wirkmechanismus können ADC einen therapeutischen Beitrag zur Überwindung von Resistenzmechanismen leisten [Peters und Brown 2015].

Ziel der CME ist es, eine Einführung in das neue Therapiekonzept ADC sowie eine Übersicht zu aktuellen klinischen Anwendungen und potenziellen zukünftigen ADC zu geben.

2 Antikörper-Wirkstoff-Konjugate im Überblick

Ein ADC setzt sich aus drei Komponenten zusammen – (1) einem selektiven, tumorspezifischen Antikörper, (2) einem zytotoxischen Wirkstoff (Toxin) und (3) einem stabilen Linker, der den Wirkstoff kovalent an den Antikörper bindet (Abbildung 1, Seite 2). Der Antikörper

vermittelt dabei die Spezifität über die Interaktion mit einem tumorspezifischen oder tumorassoziierten Antigen und dient gleichzeitig als Vehikel, um den gebundenen Wirkstoff gezielt in die Tumorzellen einzubringen [Peters und Brown 2015].

1 Antikörper

- Hochaffiner, selektiver monoklonaler Antikörper: Bindung des Antikörpers an tumorspezifische oder -assoziierte Antigene
- Effiziente Internalisierung des ADC nach Antigenbindung
- Geringe Immunogenität

2 Wirkstoff

- Hocheffektiver zytotoxischer Wirkstoff: 100- bis 1.000-fach höhere Effektivität als reguläre Chemotherapeutika

3 Linker

- Hohe Stabilität im Blutkreislauf
- Freisetzung des gebundenen Toxins nur in der Zielzelle nach Internalisierung

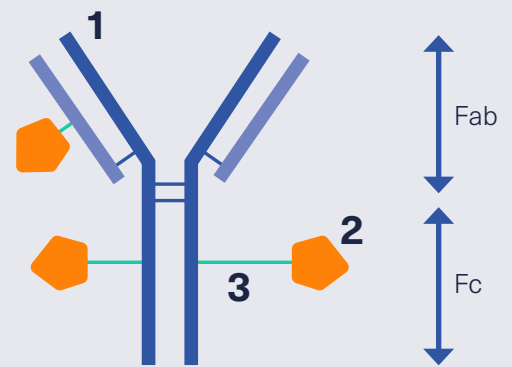


Abbildung 1: Struktur der Antikörper-Wirkstoff-Konjugate; modifiziert nach [Nagayama et al. 2017].

F_{ab}: Fab-Fragment/antigenbindendes Fragment des Antikörpers; Fc: kristallisierbare Fragmentregion/konstantes Fragment

2.1 Wirkmechanismus der Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

Die antitumorale Aktivität der ADC beruht auf der zytotoxischen Wirkung des in der Tumorzelle freigesetzten Wirkstoffs. Im Folgenden werden die Schritte von der Infusion bis zur Freisetzung des Toxins dargestellt (Abbildung 2).

Nach der Infusion zirkulieren ADC im Blutstrom bis zum Eindringen in das Tumorgewebe. Nach Bindung an das Zielantigen erfolgt die Rezeptor-vermittelte Endozytose des ADC, gefolgt von der Freisetzung des Toxins. Die Art der Freisetzung ist abhängig vom Linker-Typ. Spaltbare Linker

werden meist enzymatisch oder pH-Wert-abhängig gespalten. Nicht-spaltbare Linker hingegen werden durch lysosomale Degradation getrennt (siehe Kapitel 2.2). Freie Toxine diffundieren im Zellinneren zu ihrem Wirkort und inhibieren kritische zelluläre Prozesse, wie Tubulin-Polymerisation und DNA-Synthese, was letztendlich zur Apoptose der Zelle führt. Freie membranängige Toxine können durch Diffusion das umliegende Tumorgewebe infiltrieren und dabei durch den sogenannten *Bystander*-Effekt in weiteren Tumorzellen die Apoptose einleiten [Lambert und Berkenblit 2018].

- 1 Eindringen in das Tumorgewebe
- 2 Antikörper-Antigen-Interaktion und Rezeptor-vermittelte Endozytose
- 3.1 Freisetzung des Toxins durch Spaltung des Linkers
- 3.2 Freisetzung des Toxins durch lysosomale Degradation
- 4 Diffusion der Toxine zum Wirkort
- 5 Apoptose der Zelle
- 6 *Bystander*-Effekt

 Antikörper  Wirkstoff  Linker

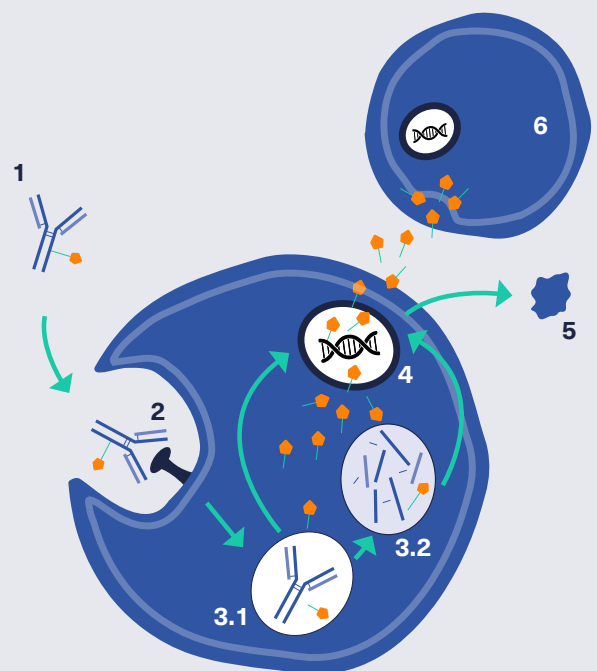


Abbildung 2: Wirkmechanismus der Antikörper-Wirkstoff-Konjugate; modifiziert nach [Lambert und Berkenblit 2018].

2.2 Anforderungen an Antikörper, Linker und Wirkstoffe (Toxine)

Antikörper

Als Vermittler der Spezifität nimmt der Antikörper eine zentrale Rolle im Wirkmechanismus der ADC ein. So ist die Identifikation und Validierung von tumorspezifischen und tumorassoziierten Antigenen ein Schlüsselement der Entwicklung neuer ADC. Dabei sind bestimmte Charakteristika der Zielantigene von Bedeutung:

- Das Zielantigen sollte in Tumoren oder tumorassoziiertem Gewebe hoch und in gesundem Gewebe möglichst wenig oder nicht exprimiert sein, sodass *Off-target*-Effekte minimiert werden können.
- Eine Expression des Zielantigens an der Zelloberfläche der Tumorzellen ist essenziell für die Bindung des Antikörpers.
- Darüber hinaus sollte die Bindung des Antikörpers an das Zielantigen eine Internalisierung des ADC zur Folge haben, um den zytotoxischen Wirkstoff gezielt in die Tumorzelle einzubringen.
- Im Gegensatz zu monoklonalen Antikörpern muss der Antikörper des ADC nicht zwingend eine antitumorale Wirksamkeit aufweisen, da er nur für die Spezifität des ADC verantwortlich ist [Beck et al. 2017, Peters und Brown 2015].

Linker

Der verwendete Linker hat großen Einfluss auf Wirksamkeit, Spezifität und Sicherheit der ADC. Optimale Linker sollten eine hohe Stabilität während der Zirkulation im Blutkreislauf aufweisen und gleichzeitig eine effiziente Freisetzung des Wirkstoffes in der Zielzelle ermöglichen, sodass *Off-target*-Effekte durch eine frühzeitige Toxinfreisetzung vermieden werden und ausschließlich eine effiziente Freisetzung am Wirkort erfolgt. Es werden zwei Linker-Typen unterschieden: spaltbare und nicht-spaltbare Linker, welche sich bezüglich der Freisetzungsmechanismen der gebundenen Wirkstoffe unterscheiden [Beck et al. 2017, Peters und Brown 2015].

Optimale spaltbare Linker sind im Blutkreislauf stabil und werden erst nach Erreichen der Zielzelle aufgrund der dort herrschenden Bedingungen abgespalten. Es kommen drei unterschiedliche spaltbare Linker zum Einsatz:

- Säurelabile Linker, wie z. B. Hydrazon, werden erst durch saure Hydrolyse in den Lysosomen (niedriger pH-Wert) gespalten [Patil et al. 2012].
- Disulfid-Linker können durch die Reduktion von Disulfid-Bindungen mittels thiolhaltiger Moleküle (z. B. Glutathion) gespalten werden, welche gehäuft in Tumorzellen zu finden sind [Balendiran et al. 2004].
- Protease-sensitive Peptid-Linker hingegen setzen den Wirkstoff gezielt in der Zielzelle durch die Spaltung von Dipeptiden mittels zellulärer Proteasen frei [Sanderson et al. 2005].

Die Freisetzung des Wirkstoffs bei nicht-spaltbaren Linkern beruht auf der lysosomalen Degradation von Proteinen in der Zielzelle – in diesem Fall des ADC. Im Anschluss an die lysosomale Degradation erfolgt die Freisetzung des Aminosäure-Linker-Wirkstoff-Moleküls ins Zytoplasma [Erickson et al. 2006].

Wirkstoff (Toxin)

Auch die verwendeten Wirkstoffe (Toxine) müssen bestimmte Kriterien erfüllen, um eine optimale Wirksamkeit der ADC zu ermöglichen. Dazu gehören die anhaltende Aktivität nach Konjugation an den Linker, die Stabilität in wässrigen Lösungen und bei niedrigen pH-Werten (z. B. in Lysosomen) [Peters und Brown 2015]. Das Verhältnis von Wirkstoff zu Antikörper liegt durchschnittlich bei 3,5–4. Da insgesamt nur wenige Wirkstoffmoleküle die Zielzelle erreichen (<0,1 % der injizierten Dosis/g Tumor), ist der Einsatz von hocheffektiven Wirkstoffen essenziell für die Wirksamkeit der ADC. Die verwendeten Wirkstoffe sind meist 100- bis 1.000-fach wirksamer als traditionelle Chemotherapeutika und können aufgrund der hohen Toxizität häufig nicht als freie Einzelsubstanz eingesetzt werden [Nagayama et al. 2017]. Die zytotoxische Wirkung der meisten Toxine beruht auf der Inhibition der Tubulin-Polymerisation (Auristatin, Maytansinoid), der Inhibition der DNA-Synthese (Benzodiazepin, Calicheamicin, Camptothecin-Analoga, Doxorubicin, Duocarmycin-Analoga) und der Inhibition der DNA-Topoisomerase (Govitecan) [Donaghy 2016]. Ein Überblick über häufig verwendete Toxine gibt Tabelle 1 (Seite 4).

Tabelle 1: Übersicht häufig verwendeter Wirkstoffe in Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten; modifiziert nach [Beck et al. 2017, Donaghy 2016, Masters et al. 2018, Peters und Brown 2015].

Wirkstoffgruppe	Toxin	Wirkmechanismus	Häufige Nebenwirkungen der ADC mit den angegebenen Toxinen
Auristatin	Monomethyl-Auristatin E (MMAE)/Vedotin	Inhibition der Tubulin-Polymerisation	Periphere Neuropathie, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie
	Monomethyl-Auristatin F (MMAF)/Mafodotin		Thrombozytopenie, okulare Toxizität
Maytansinoid	DM1/Emtansin	Inhibition der Tubulin-Polymerisation	Thrombozytopenie, Neutropenie, gastrointestinale Nebenwirkungen, hepatische Toxizität
	DM4/Soravtansin		Okulare Toxizität, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie
Calicheamicin	Ozogamicin	Einführung von DNA-Strangbrüchen	Thrombozytopenie, hepatische Dysfunktion
Camptotecin-Analoga	Govitecan/SN-38	Inhibition der DNA-Topoisomerase I	Neutropenie

3 Entwicklung der Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

3.1 Herausforderungen in der Entwicklung

Frühe ADC waren trotz vielversprechender Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien in der klinischen Anwendung nicht erfolgreich. Gründe waren die hohe Immunogenität der verwendeten murinen Antikörper, die geringe Stabilität der Linker (systemische Toxizität, geringe Wirksamkeit), die ungenügende Freisetzung des Toxins in der Tumorzelle und die zu geringe Toxizität der verwendeten Wirkstoffe (Daunorubicin, Methotrexat, Vinca-Alkaloide) [Chari 1998]. Darunter waren wichtige Anpassungen der ersten ADC-Generation, wie z. B. dem ADC Gemtuzumab Ozogamicin (siehe Kapitel 4.3), die Verwendung eines humanisierten Antikörpers (geringere Immunogenität) und eines hocheffektiven Toxins (Calicheamicin). Der säurelabile Hydrazon-Linker des ADC Gemtuzumab Ozogamicin ist jedoch anfällig für Hydrolyse und unspezifische Freisetzung des Toxins, was *Off-target*-Effekte erklären kann. Aufgrund der Konjugation des Wirkstoffes über Lysinreste des Antikörpers ist nur die Hälfte der Antikörper mit durchschnittlich einem bis acht Toxinen beladen und die andere Hälfte der Antikörper besitzt kein konjugiertes Toxin, wodurch wirksame und unwirksame Antikörper um Epitope und Internalisierung kompetieren. Darüber hinaus kann die Konjugation von mehreren Toxinen zu einer Aggregation der ADC führen. Ein optimales Verhältnis von Wirkstoff zu Antikörper ist zwei bis

vier. Verbesserungen der zweiten ADC-Generation (z. B. Trastuzumab Emtansin [siehe Kapitel 4.4], Brentuximab Vedotin [siehe Kapitel 4.1]) betrafen hauptsächlich den Linker, die Konjugation des Linkers (+Toxin) sowie den Einsatz von neuen hochtoxischen Wirkstoffen (Auristatin, Maytansinoid). So kamen nicht-spaltbarer Linker sowie spaltbare Dipeptid- und Disulfid-Linker zum Einsatz, die über spezifische Aminosäurereste an den Antikörper konjugiert wurden. Auf diese Weise sollte zum einen eine unspezifische Freisetzung des Toxins reduziert werden und zum anderen eine gleichmäßige Konjugation der Toxine an den Antikörper erzielt werden. Die dritte Generation der ADC befindet sich aktuell noch in der klinischen Forschung und ist noch nicht zugelassen. Ziel bei der Entwicklung war es, die spezifische Freisetzung des Wirkstoffes in der Zielzelle weiter zu verbessern sowie die Menge des Wirkstoffes zu erhöhen, welcher tatsächlich in der Tumorzelle ankommt, um das therapeutische Fenster weiter zu vergrößern. Wichtige Kriterien bei der Entwicklung waren zusätzlich ein optimales Antikörper-Wirkstoff-Verhältnis (ca. zwei bis vier), eine Reduktion von unkonjugierten Antikörpern, eine verbesserte Stabilität und Pharmakokinetik sowie eine hohe Wirksamkeit gegen Tumorzellen mit niedriger Expression des Zielantigens [Beck et al. 2017].

3.2 Vorteile der Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

ADC verbinden die Spezifität eines monoklonalen Antikörpers mit der Toxizität einer Chemotherapie. Daraus ergeben sich einige Vorteile für die Tumorthherapie mit ADC.

Chemotherapeutika wirken auf alle sich teilenden Zellen – Tumorzellen wie auch gesunde Zellen – wodurch schon geringe Dosen des Wirkstoffes eine erhebliche Toxizität erzielen können. Der therapeutische Index (maximal tolerierte Dosis/minimal effektive Dosis) von Chemotherapeutika ist demnach gering. ADC ermöglichen eine gezielte Freisetzung von hocheffektiven Wirkstoffen in der Zelle und können dadurch das therapeutische Fenster erweitern [Panowski et al. 2014].

Zielgerichtete Therapien wie monoklonale Antikörper oder *Small Molecules* greifen spezifisch in die Signaltransduktion der Tumoren ein und können so direkt oder indirekt Tumorzellen bekämpfen, indem sie das Wachstum hemmen und die Apoptose einleiten. Vorhandene oder erworbene Resistenzmechanismen gegenüber monoklonalen Antikörpern und *Small Molecules* begrenzen jedoch deren Einsatz in der Tumorthherapie. Zu den bisher beschriebenen Resistenzmechanismen zählen (1) Änderungen im Wirkstoffziel, (2) Aktivierung des Signaltransduktionsweges und (3) Aktivierung paralleler Signaltransduktionswege. Änderungen im Wirkstoffziel, die zu einer Resistenz gegen-

über einer zielgerichteten Therapie führen können, sind Mutationen und Spleißvarianten, welche die Konfirmation des Wirkstoffziels und damit die Bindung und Aktivität des Wirkstoffs beeinflussen, Amplifikationen eines resistenten Allels sowie eine reduzierte Expression des Wirkstoffziels. Typische Aktivierungen des Signaltransduktionswegs bei resistenten Tumoren werden durch eine Änderung des *Up- oder Downstream-Signaling* ausgelöst. Aktivierende Mutationen in Rezeptor-Tyrosin-Kinasen und Mutationen in *Downstream*-Komponenten, wie z. B. Kinasen und GTPasen, überwinden dabei die inhibierende Wirkung der zielgerichteten Therapie. Die Aktivierung paralleler Signaltransduktionswege zur Überwindung des inhibierenden Effektes zielgerichteter Therapien kann durch aktivierende Mutationen, Amplifikationen einzelner Gene und eine veränderte Expression einzelner Komponenten der Signaltransduktionswege herbeigeführt werden [Groenendijk und Bernards 2014].

Das Therapiekonzept der ADC bietet eine mögliche Strategie, solche Resistenzmechanismen zu überwinden. Für die Wirkung des ADC ist die antitumorale Wirksamkeit des Antikörpers irrelevant, da dieser nur die Spezifität vermittelt. Die Wirksamkeit wird über die Freisetzung des hocheffektiven Toxins in der Tumorzelle erreicht. Somit bieten ADC eine weitere Therapieoption bei Tumoren mit Resistenzen gegenüber zielgerichteten Therapien.

4 Antikörper-Wirkstoff-Konjugate in der klinischen Anwendung

Im Folgenden werden die vier von der *European Medicines Agency* (EMA) zugelassenen ADC – Brentuximab Vedotin, Gemtuzumab Ozogamicin, Inotuzumab Ozogamicin für

hämatologische Malignome und Trastuzumab Emtansin für solide Tumoren – in alphabetischer Reihenfolge vorgestellt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Überblick der in Kapitel 4 vorgestellten Antikörper-Wirkstoff-Konjugate; modifiziert nach [Beck et al. 2017, Lambert und Berkenblit 2018].

ADC	Zielantigen	Wirkstoff	Linker	Antikörper	Tumortyp	Status
Brentuximab Vedotin	CD30	Vedotin (MMAE)	Spaltbarer Dipeptid-Linker (Valin-Citrullin)	Chimäres IgG1	HL, sALCL, CTCL	Zulassung durch EMA/FDA
Gemtuzumab Ozogamicin	CD33	N-Acetyl-γ-Calicheamicin	Säurelabiler Hydrazon-Linker	Humanisiertes IgG4	AML	Zulassung durch EMA/FDA
Inotuzumab Ozogamicin	CD22	N-Acetyl-γ-Calicheamicin	Säurelabiler Hydrazon-Linker	Humanisiertes IgG4	CD22-positive ALL	Zulassung durch EMA/FDA
Trastuzumab Emtansin	HER2	Emtansin (DM1)	Nicht-spaltbarer Linker (SMCC)	Humanisiertes IgG1	HER2-positiver, metastasierter Brustkrebs	Zulassung durch EMA/FDA

AML: *Acute Myeloid Leukemia*, akute myeloische Leukämie; ALL: *Acute Lymphocytic Leukemia*, akute lymphatische Leukämie; CTCL: *Cutaneous T-Cell Lymphoma*, kutanes T-Zell-Lymphom; EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drug Administration*; HER2: *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*; HL: Hodgkin-Lymphom; sALCL: *systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma*, systemisches anaplastisch-großzelliges Lymphom; SMCC: Succinimidyl-4-(N-Maleimidomethyl)-Cyclohexan-1-Carboxylat

4.1 Brentuximab Vedotin

Brentuximab Vedotin ist ein monoklonaler Antikörper (rekombinantes chimäres Immunglobulin G1 [IgG1]) gegen das Oberflächenprotein CD30, an den der Wirkstoff Vedotin (MMAE) kovalent über einen Protease-sensitiven Peptid-Linker (Valin-Citrullin) gebunden ist [Senter und Sievers 2012]. CD30 ist ein Tumornekrosefaktor-Rezeptor mit hoher Expression in Hodgkin-Lymphomen (HL), systemischen anaplastisch-großzelligen Lymphomen (*systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma*, sALCL), kutanen T-Zell-Lymphomen und anderen lymphoiden Tumoren [Deutsch et al. 2011]. In gesundem Gewebe ist die Expression von CD30 hauptsächlich auf aktivierte T- und B-Zellen sowie aktivierte natürliche Killerzellen begrenzt [Chiarle et al. 1999]. Somit ist das Expressionsprofil von CD30 ein ideales Zielantigen für ADC-Therapien.

2012 erfolgte die erste Zulassung von Brentuximab Vedotin in der EU für das rezidivierende oder refraktäre HL/sALCL basierend auf den Ergebnissen zweier Phase-II-Studien (objektives Gesamtansprechen [*Objective Overall Response*, ORR]: HL 75 %, sALCL 86%; vollständige Remission [*Complete Remission*, CR]: HL 34 %, sALCL 57 %) [Pro et al. 2012, Younes et al. 2012]. AETHERA, eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, bestätigte die Ergebnisse der Studie zum HL. Das mediane progressionsfreie Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS) von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem HL im Brentuximab-Vedotin-Arm war mit 42,9 Monaten dem des Placebo-Arms mit 24,1 Monaten überlegen ($p = 0,0013$) [Moskowitz et al. 2015]. Eine weitere randomisierte, offene Phase-III-Studie ALCANZA lieferte überzeugende Ergebnisse für den Einsatz von

Brentuximab Vedotin bei vorbehandeltem CD30-positivem kutanem T-Zell-Lymphom. Gegenüber einer Monotherapie (Wahl des behandelnden Arztes) konnte mit Brentuximab Vedotin das mediane PFS verlängert werden (16,7 vs. 3,5 Monate, $p < 0,0001$) [Prince et al. 2017]. Häufigste unerwünschte Nebenwirkungen der Therapie waren Neuropathie (41–56 %), Übelkeit (35–40 %), Fatigue (19–38 %) sowie Neutropenie (19–35 %) [Moskowitz et al. 2015, Prince et al. 2017, Pro et al. 2012, Younes et al. 2012].

Aktuell ist Brentuximab Vedotin von der EMA bei folgenden Indikationen zugelassen: (1) unbehandeltes CD30-positives HL im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin; (2) rezidivierendes oder refraktäres CD30-positives HL nach autologer Stammzelltransplantation (*Autologous Stem Cell Transplant*, ASCT), dem Versagen von zwei vorherigen Therapien oder einer Kontraindikation für ASCT; (3) rezidivierendes oder refraktäres sALCL; (4) CD30-positives kutanes T-Zell-Lymphom nach Versagen von mindestens einer vorherigen systemischen Therapie [EMA 2018a]. Weitere klinischen Studien untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Chemotherapien (ECHELON-1: NCT01712490, ECHELON-2: NCT01777152) und in Kombination mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab (CheckMate 812: NCT03138499). Aktuelle Ergebnisse der ECHELON-1-Studie zeigten, dass Brentuximab Vedotin in Kombination mit den Chemotherapeutika Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin bei Patienten mit fortgeschrittenem HL Stadium III oder IV bessere 2-Jahres-PFS-Raten erzielte als die Kombinationstherapie bestehend aus Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin (82,1 % vs. 77,2 %; $p = 0,04$) [Connors et al. 2018].

4.2 Gemtuzumab Ozogamicin

Gemtuzumab Ozogamicin ist ein humanisierter Antikörper (IgG4) gegen den Glykoprotein-Rezeptor CD33, an den der Wirkstoff Ozogamicin, ein aktiviertes Calicheamicin, mithilfe eines säurelabilen Hydrazon-Linkers kovalent gebunden ist [EMA 2018b, Lambert und Berkenblit 2018]. Das Expressionsprofil von CD33 macht das Protein zu einem idealen Zielantigen, da es spezifisch auf myeloischen Zellen exprimiert wird und bei ca. 90 % der Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) detektiert werden kann [Ehninger et al. 2014, Pierelli et al. 1993].

Gemtuzumab Ozogamicin erhielt als erstes ADC im Jahr 2000 die Zulassung durch die *Food and Drug Administration* (FDA) für Patienten mit rezidivierender AML (≥ 60 Jahren) [Bross et al. 2001]. Die Erstzulassung beruhte auf den Daten dreier Phase-II-Studien, in welcher die Patientensubgruppe ≥ 60 Jahre bei einer Dosierung von 9 mg/m² alle zwei Wochen eine ORR von 26 % aufwies. Häufigste unerwünschte Nebenwirkung war mit 31 % eine meistens

vorübergehende Hepatotoxizität. Des Weiteren deuten die Daten darauf hin, dass vor allem Patienten mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (*Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, HSCT) unter Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin durch eine venöse okklusive Leberkrankheit gefährdet sein könnten [Bross et al. 2001, Sievers et al. 2001]. In der folgenden randomisierten Phase-III-Studie konnten die Ergebnisse der Phase-II-Studien nicht bestätigt werden. Es gab keine signifikante Überlegenheit bezüglich der CR und der 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate im Gemtuzumab-Ozogamicin-Arm (plus Daunorubicin/Cytarabin) im Vergleich zum Kontrollarm (Daunorubicin/Cytarabin) (CR: 69 % vs. 70 %; 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate: 46 % vs. 50 %) [Petersdorf et al. 2013]. Der fehlende Vorteil einer Gemtuzumab-Ozogamicin-Therapie führte im Jahr 2010 zum Entzug der Zulassung in den USA [FDA 2017]. In der EU wurde der Zulassungsantrag aufgrund der negativen Beurteilung des *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) bezüglich der Daten zum

Wirksamkeitsnachweis von der EMA schon im Jahr 2008 abgewiesen [EMA 2008]. Eine weitere Phase-III-Studie mit einer fraktionierten Dosierung von Gemtuzumab Ozogamicin (3 mg/m², jeweils an Tag 1, 4, 7 eines 14-Tage-Zyklus) sowie eine Meta-Analyse mehrerer randomisierter Studien zeigten jedoch, dass Patienten von einer Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit einer Induk-

tionstherapie (Daunorubicin/Cytarabin) profitieren können [Castaigne et al. 2012, Hills et al. 2014]. Basierend auf den neuen Studiendaten wurde Gemtuzumab Ozogamicin im Jahr 2017 von der FDA und im Jahr 2018 von der EMA als Orphan-Arzneimittel in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin bei Patienten (> 15 Jahren) mit CD33-positiver AML zugelassen [EMA 2018b, FDA 2017].

4.3 Inotuzumab Ozogamicin

Inotuzumab Ozogamicin ist ein humanisierter Antikörper (IgG4) gegen das Oberflächenmolekül CD22, an den der Wirkstoff Ozogamicin, ein aktiviertes Calicheamicin, mithilfe eines säurelabilen Hydrazon-Linkers kovalent gebunden ist [EMA 2018c, Lambert und Berkenblit 2018]. Das Glykoprotein CD22 ist bei 90 % aller Patienten mit akuter lymphoblastischer B-Zell-Leukämie (*B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia*, BCP-ALL) an der Zelloberfläche der Tumorzellen exprimiert [Haso et al. 2013] und erlaubt somit eine spezifische Wirksamkeit des ADC.

Die randomisierte, offene Phase-III-Studie INO-VATE untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Inotuzumab Ozogamicin bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL). Patienten des Behandlungsarms erhielten eine Inotuzumab-Ozogamicin-Monotherapie und Patienten im Kontrollarm erhielten eine von drei möglichen Standard-Chemotherapien nach Wahl des behandelnden Arztes ([1] Fludarabin, Cytarabin, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor [G-CSF]; [2] Cytarabin, Mitoxantron; [3] hoch dosiertes Cytarabin). Eine *Intention-to-treat*-Analyse der Studien-

population zeigte, dass Patienten mit einer Inotuzumab-Ozogamicin-Monotherapie eine signifikant höhere CR aufwiesen als jene unter Standard-Chemotherapie (80,7 % vs. 29,4 %; $p < 0,001$). Auch das mediane PFS und das mediane Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) konnten durch die Gabe von Inotuzumab Ozogamicin signifikant verlängert werden (PFS: 5,0 vs. 1,8 Monate; $p < 0,001$; OS: 7,7 vs. 6,7 Monate; $p = 0,04$) [Kantarjian et al. 2016]. Zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen zählten Hepatotoxizität (51 %) [Kantarjian et al. 2017], Neutropenie (12 %) und die venöse okklusive Leberkrankheit (11 %) [Kantarjian et al. 2016]. Patienten mit HSCT sind sowohl unter Inotuzumab-Ozogamicin-Therapie als auch unter Gemtuzumab-Ozogamicin-Therapie (siehe Kapitel 4.2) besonders durch letztere gefährdet [Kantarjian et al. 2017]. Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass nicht die Antikörper, sondern das verwendete Toxin Auslöser der Hepatotoxizität ist.

Aktuell ist Inotuzumab Ozogamicin von der EMA als Monotherapie bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver ALL zugelassen [EMA 2018c].

4.4 Trastuzumab Emtansin

Trastuzumab Emtansin ist ein humanisierter Antikörper (IgG1) gegen das Oberflächenprotein HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*), an den der Wirkstoff Emtansin (DM1) über einen nicht-spaltbaren Linker (Succinimidyl-4-[N-Maleimidomethyl]-Cyclohexane-1-Carboxylat-Linker, SMCC) kovalent gebunden ist [Lambert und Chari 2014]. HER2 ist ein Protoonkogen, das bei 30 % der Brustkrebserkrankungen amplifiziert ist, was mit einer schlechten Prognose einhergeht [Slamon et al. 1987]. Der Antikörper Trastuzumab allein besitzt eine antitumorale Aktivität bei HER2-positivem Brustkrebs und wird unter anderem in Kombination mit Taxan als Erstlinientherapie bei metastasiertem Brustkrebs eingesetzt [EMA 2018d]. Jedoch kommt es in den meisten Fällen bei Patienten mit einem initial guten Ansprechen nach einem Jahr zu einer Progression der Erkrankung [Nahta und Esteva 2003]. Dabei exprimieren die Tumore der meisten Patienten weiterhin HER2 [Lambert und Chari 2014], sodass das Trastuzumab Emtansin in diesem Fall eine weitere Behandlungsoption darstellt.

Die Zulassung von Trastuzumab Emtansin in der EU erfolgte im Jahr 2013 durch die EMA basierend auf den Daten der randomisierten, offenen Phase-III-Studie EMILIA. Ihr Ziel war die Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib/Capecitabin bei Patienten mit HER2-positivem fortgeschrittenem Brustkrebs nach vorherigem Therapieversagen der Kombinationstherapie Trastuzumab/Taxan zu untersuchen. Das mediane PFS konnte durch Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib/Capecitabin signifikant verlängert werden (PFS: 9,6 vs. 6,4 Monate; $p < 0,001$) [Verma et al. 2012]. Auch das mediane OS verlängerte sich durch die Therapie mit Trastuzumab Emtansin auf 29,9 Monate (vs. 25,9 Monate unter Lapatinib/Capecitabin) [Dieras et al. 2017]. Häufigste Nebenwirkungen der Trastuzumab-Emtansin-Therapie waren Diarrhö (79,9 %), palmar-plantare Erythrodysesthesie (58,0 %), Erbrechen (29,3 %) und Neutropenie (8,6 %) [Verma et al. 2012]. Die randomisierte, offene Phase-III-Studie TH3Resa bestätigte

die Ergebnisse der EMILIA-Studie. Auch Patienten mit progressivem HER2-positivem Brustkrebs und mindestens zwei Vorbehandlungen profitierten von einer Therapie mit Trastuzumab Emtansin im Vergleich zum Kontrollarm (Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes) bezüglich des medianen PFS (6,2 vs. 3,3 Monate; $p < 0,001$) und des medianen OS (22,7 vs. 15,8 Monate; $p = 0,0007$) [Krop et al. 2014, Krop et al. 2017]. In einem direkten Vergleich (MARIANNE-Studie) mit der Erstlinientherapie Trastuzumab/Taxan konnte jedoch keine Überlegenheit von Trastuzumab Emtansin (mit oder ohne Pertuzumab) bezüglich der Wirksamkeit gezeigt werden. Die ORR lag

in allen drei Studienarmen zwischen 60–68 % und das mediane PFS war in den Trastuzumab-Emtansin-Armen mit dem des Trastuzumab/Taxan-Arms vergleichbar (PFS: 15,2 [Trastuzumab Emtansin/Pertuzumab] vs. 14,1 [Trastuzumab Emtansin] vs. 13,7 Monate [Trastuzumab Taxan], nicht signifikant) [Perez et al. 2017].

Basierend auf den aktuellen Studiendaten ist der Einsatz von Trastuzumab Emtansin als Monotherapie bei Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach vorheriger Therapie mit Trastuzumab/Taxan von der EMA zugelassen [EMA 2018d].

5 Ausblick in die Zukunft – Antikörper-Wirkstoff-Konjugate zur Therapie von soliden Tumoren in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung

Bisher ist nur ein ADC – Trastuzumab Emtansin – zur Therapie von soliden Tumoren zugelassen. Dies könnte sich jedoch in naher Zukunft ändern. Ein Blick auf die aktuelle klinische Forschung zeigt, dass sich weitere ADC zur Therapie von soliden Tumoren in der Entwicklung befinden [Beck et al. 2017].

Im folgenden Kapitel liegt der Fokus auf laufenden Phase-II- und Phase-III-Studien, die die Behandlung von soliden Tumoren mit ADC untersuchen. Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der ADC Labetuzumab Govitecan, PSMA-ADC, Rovalpituzumab Tesirin, Sacitu-

zumab Govitecan sowie Tisotumab Vedotin werden in alphabetischer Reihenfolge vorgestellt (Tabelle 3).

Weitere ADC zur Behandlung von soliden Tumoren, wie Depatuzumab Mafodotin (NCT02343406, NCT02573324), Glematumumab Vedotin (NCT01997333), Lorvotuzumab Mertansin (NCT01237678) sowie TAK-264 (MLN0264; NCT02785900), wurden ebenfalls in Phase-II- und Phase-III-Studien untersucht. Die Studien wurden jedoch meist aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder Sicherheit vorzeitig beendet [AbbVie 2019, NIH 2019].

Tabelle 3: Überblick über die in Kapitel 5 vorgestellten Antikörper-Wirkstoff-Konjugate sowie weitere Antikörper-Wirkstoff-Konjugate in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung (ab Phase-II-Studien) ohne aktuell verfügbare Studiendaten; modifiziert nach [Beck et al. 2017, Lambert und Berkenblit 2018].

ADC	Zielantigen	Wirkstoff	Linker	Antikörper	Tumortyp	Status	Neuerung im Vergleich zur ersten ADC-Generation
ADC in fortgeschrittener klinischer Entwicklung (Phase-II-, Phase-III-Studien)							
Labetuzumab Govitecan	CEA-CAM5	Govitecan (SN-38)	Linker unbekannt; Firmeneigentum	Humanisiertes IgG1	Kolorektalkarzinom	NCT01605318 (Phase-I/II-Studie)	Einsatz von Govitecan
PSMA-ADC	PSMA	Vedotin (MMAE)	Spaltbarer Dipeptid-Linker (Valin-Citrullin)	Humanisiertes IgG1	Prostatakarzinom	NCT01695044 (Phase-I/II-Studie)	Einsatz von MMAE und eines spaltbaren Dipeptid-Linkers
Rovalpituzumab Tesirin	DLL3	Tesirin (Pyrrolobenzodiazepin-Dimer)	Spaltbarer Dipeptid-Linker (Valin-Alanin)	Humanisiertes IgG1	SCLC	NCT02674568 (Phase-II-Studie) NCT03033511, NCT03061812 (Phase-III-Studien)	Einsatz von Tesirin und eines spaltbaren Dipeptid-Linkers
Sacituzumab Govitecan	TROP-2	Govitecan (SN-38)	pH-sensitiver Linker	Humanisiertes IgG1	TNBC, NSCLC	NCT01631552, NCT01631552 (Phase-II-Studie)	Einsatz von Govitecan
Tisotumab Vedotin	TF	Vedotin (MMAE)	Spaltbarer Dipeptid-Linker (Valin-Citrullin)	Humanisiertes IgG1	Verschiedene solide Tumore	NCT02001623 (Phase-I/II-Studie)	Einsatz von MMAE und eines spaltbaren Dipeptid-Linkers
ADC in fortgeschrittener klinischer Entwicklung (bisher keine Studiendaten verfügbar)							
AGS-16C3F	ENPP3	Mafodotin (MMAF)	Nicht-spaltbarer Maleimido-proyl-Linker	Humanisiertes IgG1	Nierenzellkarzinom	NCT02639182 (Phase-II-Studie)	Einsatz von MMAF und eines nicht-spaltbaren Linkers
Mirvetuximab Soravtansin	FOLR1 (FR α)	Soravtansin (DM4)	Spaltbarer Disulfid-Linker (SPDB)	Humanisiertes IgG1	Ovarialkarzinom	NCT02631876 (Phase-III-Studie)	Einsatz von Soravtansin und eines spaltbaren Disulfid-Linkers
SAR566658	CA6	Soravtansin (DM4)	Spaltbarer Disulfid-Linker (SPDB)	Humanisiertes IgG1	CA6-positiver TNBC	NCT02984683 (Phase-II-Studie)	Einsatz von Soravtansin und eines spaltbaren Disulfid-Linkers
Telisotuzumab Vedotin	c-Met (HGFR)	Vedotin (MMAE)	Spaltbarer Dipeptid-Linker (Valin-Citrullin)	Humanisiertes IgG1	NSCLC	NCT03539536 (Phase-II-Studie)	Einsatz von MMAE und eines spaltbaren Dipeptid-Linkers

CEACAM5: Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule 5; DLL3: Delta-Like 3; ENPP3: Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase Family Member 3; FOLR1: Folate Receptor 1; HGFR: Met/Hepatocyte Growth Factor Receptor; HL: Hodgkin-Lymphom; MMAE: Monomethyl-Auristatin E; MMAF: Monomethyl-Auristatin F; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; PSMA: Prostate-Specific Membrane Antigen; SCLC: Small Cell Lung Cancer, kleinzelliger Lungenkrebs; SPDB: N-Succinimidyl-4-(2-Pyridylthio)Butyrat; TF: Tissue Factor; TNBC: Triple Negative Breast Cancer, dreifach negativer Brustkrebs; TROP-2: Trophoblast Cell Surface Antigen 2

5.1 Labetuzumab Govitecan

Labetuzumab Govitecan bindet an das Oberflächenprotein *Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule 5* (CEACAM5), das auf vielen soliden Tumoren stark exprimiert wird [Dotan et al. 2017]. So ist die Expression von CEACAM5 z. B. in Kolorektalkarzinomen im Vergleich zum gesunden Gewebe um das Siebenfache erhöht [Tiernan et al. 2013]. Der Wirkstoff Govitecan (SN-38) ist über einen Linker (unbekannt; Firmeneigentum) kovalent an den Antikörper gebunden [Dotan et al. 2017].

Erste Ergebnisse einer einarmigen, offenen Phase-I/II-Studie (NCT01605318) zeigten, dass Labetuzumab

Govitecan bei Patienten mit mehrfach vorbehandeltem Kolorektalkarzinom eine therapeutische Aktivität mit einem überschaubaren Sicherheitsprofil besitzt. Bei 48 % der Patienten stabilisierte sich die Erkrankung und ein Patient erzielte eine partielle Remission für mindestens zwei Jahre. Das mediane PFS betrug 3,6 Monate und das mediane OS 6,9 Monate. Häufigste Nebenwirkungen waren Übelkeit, Fatigue, Erbrechen, Diarrhö, Neutropenie und Anämie [Dotan et al. 2017]. Es besteht weiterhin ein Bedarf an zusätzlichen klinischen Studien, um die antitumorale Aktivität von Labetuzumab Govitecan als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Therapien zu bestätigen.

5.2 PSMA-ADC

PSMA-ADC ist ein humanisierter Antikörper gegen das Membranprotein *Prostate-Specific Membrane Antigen* (PSMA), an den der Wirkstoff Vedotin (MMAE) kovalent über einen spaltbaren Dipeptid-Linker (Valin-Citrullin) gebunden ist [Petrylak et al. 2014, Petrylak et al. 2015]. PSMA ist in den Zellen des Prostatakarzinoms exprimiert. In gesundem Gewebe konnte PSMA nur im Prostataepithelium, in Nephronen, im Duodenum und im Kolon detektiert werden [Silver et al. 1997].

Eine einarmige, offene Phase-II-Studie (NCT01695044) evaluierte die Wirksamkeit und Sicherheit von PSMA-ADC bei der Behandlung von metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Patienten erhielten zuvor Taxan und Abirateron und/oder Ezulutamid oder waren Chemotherapie-naiv. Die Wirksamkeit von PSMA-ADC

wurde durch den PSA (*Prostate Specific Antigen*)-Wert, die Anzahl der zirkulierenden Tumorzellen (*Circulating Tumor Cells*, CTC) und Bildgebung bestimmt. Eine antitumorale Aktivität von PSMA-ADC konnte bei stark vorbehandelten wie auch Chemotherapie-naiven Patienten gezeigt werden. Durch die Therapie mit PSMA-ADC reduzierten sich die CTC bei 78 % der Patienten um mehr als die Hälfte und 47 % der Patienten hatten CTC-Werte von < 5 Zellen/7,5 ml Blut. Bei 30 % der Patienten sanken die PSA-Werte um mindestens 30 % und bei 14 % der Patienten sogar um die Hälfte. Mittels Bildgebung konnte bei vier Patienten eine partielle Remission, bei 18 Patienten eine stabile Erkrankung und bei acht Patienten eine Progression detektiert werden. Häufigste auftretende Nebenwirkungen waren Neutropenie, Fatigue, Elektrolytungleichgewicht, Anämie und Neuropathie [Petrylak et al. 2015].

5.3 Rovalpituzumab Tesirin

Rovalpituzumab Tesirin besteht aus einem humanisierten Antikörper gegen *Delta-Like 3 Protein* (DLL3) und einem Pyrrollobenzodiazepin-Dimer (Tesirin), welches über einen spaltbaren Dipeptid-Linker (Valin-Alanin) kovalent gebunden ist [Lambert und Berkenblit 2018]. DLL3 ist ein ideales ADC-Zielantigen, da seine Expression in Tumoren, wie z. B. kleinzelligem Lungenkrebs (*Small Cell Lung Cancer*, SCLC) und großzelligem neuroendokrinen Karzinom (*Large Cell Neuroendocrine Carcinoma*, LCNEC), mehr als 100-fach erhöht ist [Saunders et al. 2015].

TRINITY (NCT02674568), eine einarmige, offene Phase-II-Studie, evaluierte die Wirksamkeit und Sicherheit von Rovalpituzumab Tesirin bei mehrfach vorbehandelten Patienten mit SCLC. Vor allem Patienten mit

hoher DLL3-Expression (Immunhistologie: DLL3-Nachweis in ≥ 75 % der Tumorzellen) profitieren von einer Therapie mit Rovalpituzumab Tesirin. Eine Interimsanalyse ergab für diese Patientengruppe ein medianes PFS von 3,8 und ein medianes OS von 5,7 Monaten bei einer Krankheitskontrollrate (komplette Remission, partielle Remission, stabile Erkrankung) von 72 % in der Drittlinie und 77 % in der Viertlinie. Häufig auftretende Nebenwirkungen der Therapie waren Fatigue, Photosensibilität, Pleura- und Perikardergüsse, periphere Ödeme und Thrombozytopenie [Carbone et al. 2018]. Eine weitere Phase-III-Studie (NCT03033511 [MERU]) untersucht aktuell die Wirksamkeit von Rovalpituzumab Tesirin als Erhaltungstherapie nach platinbasierter Chemotherapie bei SCLC.

5.4 Sacituzumab Govitecan

Sacituzumab Govitecan ist ein humanisierter Antikörper gegen TROP-2, ein transmembranes Glykoprotein, an den der Wirkstoff Govitecan (SN-38) kovalent über einen pH-sensitiven Linker gebunden ist [Nagayama et al. 2017]. TROP-2 ist in vielen Epitheltumoren überexprimiert und bietet sich somit als Zielantigen für ADC an [Cardillo et al. 2011, Trerotola et al. 2013].

Die Wirksamkeit von Sacituzumab Govitecan zur Behandlung von dreifach negativem Brustkrebs (*Triple-Negative Breast Cancer*, TNBC) und nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) wurde in zwei einarmigen, offenen Phase-II-Studien (NCT01631552 bzw. NCT01631552) untersucht. Unter einer Therapie mit

Sacituzumab Govitecan erzielten Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem metastasiertem TNBC eine ORR von 30 %, ein medianes PFS von 6 Monaten und ein medianes OS von 16,6 Monaten [Bardia et al. 2017]. Bei vorbehandelten Patienten mit metastasiertem NSCLC erzielte die Therapie mit Sacituzumab Govitecan basierend auf einer *Intention-to-treat*-Analyse eine ORR von 17 %, ein medianes PFS von 5,2 Monaten und ein medianes OS von 9,5 Monaten [Heist et al. 2017]. Häufigste Nebenwirkungen in beiden Studien waren Übelkeit, Neutropenie, Diarrhö und Anämie [Bardia et al. 2017, Heist et al. 2017].

Aufgrund der guten Wirksamkeit bei TNBC wird ASCENT (NCT02574455), eine zweiarmige, randomisierte, offene Phase-III-Studie, die Ergebnisse der Phase-II-Studie prüfen.

5.5 Tisotumab Vedotin

Tisotumab Vedotin besteht aus einem humanen Antikörper gegen das transmembrane Protein *Tissue Factor* (TF), der über einen Protease-sensitiven Linker (Valin-Citrullin) mit dem Wirkstoff Vedotin (MMAE) verbunden ist. TF spielt eine Rolle in der Entwicklung, Metastasierung und Angiogenese von Tumoren und ist darüber hinaus in vielen Tumoren, wie z. B. Gebärmutterhalskrebs, überexprimiert [Forster et al. 2006].

Erste Ergebnisse einer Subgruppenanalyse einer einarmigen, offenen Phase-I/II-Studie (NCT02001623) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tisotumab Vedotin bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Gebärmutterhalskrebs deuten auf ein gutes Therapieansprechen hin. 11 % der Patienten zeigten eine partielle Remission und das mediane PFS betrug 6,4 Monate. Das Nebenwirkungsprofil ist mit anderen Vedotin-basierten ADC vergleichbar [Vergote et al. 2017].

6 Fazit

ADC erweitern die zielgerichteten Tumorthérapien durch die Kombination der antikörperbasierten Selektivität und wirkstoffbasierten Zytotoxizität. ADC haben aufgrund der gezielten Toxizität das Potenzial für eine hohe Wirksamkeit und bieten weitere therapeutische Möglichkeiten vor allem bei nicht ausreichender Wirksamkeit von Rezeptor-Antagonisten und *Small Molecules*. Die Entwicklung von ADC ist jedoch weitaus komplexer als die der Therapiealternativen. Wichtige Voraussetzungen sind eine hohe Spezifität des Antikörpers für tumorspezifische oder tumorassoziierte Antigene, eine hohe Stabilität des ADC im Blutkreislauf, die gezielte Freisetzung des Wirkstoffs in der Zelle sowie der Einsatz eines hocheffizienten Toxins.

Bisher wurden von der EMA vier ADC zugelassen – drei zur Behandlung von hämatopoetischen Malignitäten (Brentuximab Vedotin, Gemtuzumab Ozogamicin,

Inotuzumab Ozogamicin) und eines zur Behandlung von soliden Tumoren (Trastuzumab Emtansin). Zukünftig könnten jedoch weitere ADC die Therapielandschaft von soliden Tumoren erweitern: Labetuzumab Govitecan, PSMA-ADC, Rovalpituzumab Tesirin, Sacituzumab Govitecan und Tisotumab Vedotin befinden sich in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung. Erste Ergebnisse aus Studien zu diesen sechs ADC belegen deren antitumorale Aktivität sowie ein überschaubares Sicherheitsprofil in der Therapie verschiedener solider Tumoren.

ADC werden zukünftig zielgerichtete Tumorthérapien wie die Tyrosin-Kinase-Inhibitoren zwar nicht als Erstlinientherapie verdrängen. Jedoch könnten ADC vor allem bei vorhandenen oder erworbenen Resistenzen gegen zielgerichtete Therapien als *Salvage*-Therapie unter nicht-kurativen Bedingungen eine weitere Therapieoption sein.

7 Literatur

- AbbVie. News Center: AbbVie provides update on depatuxizumab mafodotin (Depatux-M), an investigational medicine for newly diagnosed glioblastoma, an aggressive form of brain cancer. 2019. <https://news.abbvie.com>, abgerufen am: 04.06.2019
- Balendiran GK, Dabur R, Fraser D. The role of glutathione in cancer. *Cell Biochem Funct* 2004;22(6):343–52
- Bardia A, Mayer IA, Diamond JR, et al. Efficacy and safety of anti-TROP-2 antibody drug conjugate sacituzumab govitecan (IMMU-132) in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(19):2141–8
- Beck A, Goetsch L, Dumontet C, et al. Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates. *Nat Rev Drug Discov* 2017;16(5):315–37
- Bross PF, Beitz J, Chen G, et al. Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2001;7(6):1490–6
- Carbone DP, Morgensztern D, Le Moulec S, et al. 8507: Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine in patients with DLL3-expressing, ≥3rd line small cell lung cancer: results from the phase 2 TRINITY study. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):8507; präsentiert auf dem ASCO 2018
- Cardillo TM, Govindan SV, Sharkey RM, et al. Humanized anti-Trop-2 IgG-SN-38 conjugate for effective treatment of diverse epithelial cancers: preclinical studies in human cancer xenograft models and monkeys. *Clin Cancer Res* 2011;17(10):3157–69
- Castaigne S, Pautas C, Terre C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012;379(9825):1508–16
- Chabner BA, Roberts TG, Jr. Timeline: chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer* 2005;5(1):65–72
- Chari RV. Targeted delivery of chemotherapeutics: tumor-activated prodrug therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 1998;31(1-2):89–104
- Chiarle R, Podda A, Prolla G, et al. CD30 in normal and neoplastic cells. *Clin Immunol* 1999;90(2):157–64
- Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378(4):331–44
- Deutsch YE, Tadmor T, Podack ER, et al. CD30: an important new target in hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* 2011;52(9):1641–54
- Dieras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(6):732–42
- Donaghy H. Effects of antibody, drug and linker on the preclinical and clinical toxicities of antibody-drug conjugates. *MAbs* 2016;8(4):659–71
- Dotan E, Cohen SJ, Starodub AN, et al. Phase I/II trial of labetuzumab govitecan (Anti-CEACAM5/SN-38 Antibody-Drug Conjugate) in patients with refractory or relapsing metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(29):3338–46
- Ehninger A, Kramer M, Rollig C, et al. Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 2014;4:218
- Erickson HK, Park PU, Widdison WC, et al. Antibody-maytansinoid conjugates are activated in targeted cancer cells by lysosomal degradation and linker-dependent intracellular processing. *Cancer Res* 2006;66(8):4426–33
- European Medicines Agency. Refusal assesment report (gemtuzumab ozogamicine). 2008. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mylotarg>, abgerufen am: 27.11.2018
- European Medicines Agency. Brentuximab Vedotin. 2018a. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcetris>, abgerufen am: 15.04.2019
- European Medicines Agency. Gemtuzumab Ozogamicin. 2018b. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mylotarg-0>, abgerufen am: 15.04.2019
- European Medicines Agency. Inotuzumab Ozogamicin. 2018c. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/besponsa>, abgerufen am: 15.04.2019
- European Medicines Agency. Trastuzumab Emtansin. 2018d. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kadcyla>, abgerufen am: 15.04.2019
- Food and Drug Administration. Approval gemtuzumab ozogamicine. 2017. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm574518.htm>, abgerufen am: 27.11.2018
- Forster Y, Meye A, Albrecht S, et al. Tissue factor and tumor: clinical and laboratory aspects. *Clin Chim Acta* 2006;364(1–2):12–21
- Gan HK, Burgess AW, Clayton AH, et al. Targeting of a conformationally exposed, tumor-specific epitope of EGFR as a strategy for cancer therapy. *Cancer Res* 2012;72(12):2924–30
- Groenendijk FH, Bernards R. Drug resistance to targeted therapies: deja vu all over again. *Mol Oncol* 2014;8(6):1067–83
- Haso W, Lee DW, Shah NN, et al. Anti-CD22-chimeric antigen receptors targeting B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2013;121(7):1165–74
- Heist RS, Guarino MJ, Masters G, et al. Therapy of advanced non-small-cell lung cancer with an SN-38-anti-Trop-2 drug conjugate, sacituzumab govitecan. *J Clin Oncol* 2017;35(24):2790–7
- Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2014;15(9):986–96
- Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Advani AS, et al. Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 INOVATE study. *Lancet Haematol* 2017;4(8):387–98
- Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375(8):740–53
- Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):689–99

- Krop IE, Kim SB, Martin AG, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(6):743–54
- Lambert JM, Berkenblit A. Antibody-drug conjugates for cancer treatment. *Annu Rev Med* 2018;69:191–207
- Lambert JM, Chari RV. Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate (ADC) for HER2-positive breast cancer. *J Med Chem* 2014;57(16):6949–64
- Masters JC, Nickens DJ, Xuan D, et al. Clinical toxicity of antibody drug conjugates: a meta-analysis of payloads. *Invest New Drugs* 2018;36(1):121–35
- Moskowitz CH, Nademane A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9980):1853–62
- Nagayama A, Ellisen LW, Chabner B, et al. Antibody-drug conjugates for the treatment of solid tumors: clinical experience and latest developments. *Target Oncol* 2017;12(6):719–39
- Nahta R, Esteva FJ. HER-2-targeted therapy: lessons learned and future directions. *Clin Cancer Res* 2003;9(14):5078–84
- NIH. ClinicalTrials.gov. 2019. www.clinicaltrials.gov, abgerufen am: 04.06.2019
- Panowski S, Bhakta S, Raab H, et al. Site-specific antibody drug conjugates for cancer therapy. *MAbs* 2014;6(1):34–45
- Papac RJ. Origins of cancer therapy. *Yale J Biol Med* 2001;74(6):391–8
- Patil R, Portilla-Arias J, Ding H, et al. Cellular delivery of doxorubicin via pH-controlled hydrazone linkage using multifunctional nano vehicle based on poly(beta-l-malic acid). *Int J Mol Sci* 2012;13(9):11681–93
- Perez EA, Barrios C, Eiermann W, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive, advanced breast cancer: primary results from the phase III MARIANNE study. *J Clin Oncol* 2017;35(2):141–8
- Peters C, Brown S. Antibody-drug conjugates as novel anti-cancer chemotherapeutics. *Biosci Rep* 2015;35(4)
- Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;121(24):4854–60
- Petrylak DP, Smith DC, Appleman LJ, et al. A phase II trial of prostate-specific membrane antigen antibody drug conjugate (PSMA ADC) in taxane-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2014;32(4_suppl):83
- Petrylak DP, Vogelzang NJ, Chatta GS, et al. A phase 2 study of prostate specific membrane antigen antibody drug conjugate (PSMA ADC) in patients (pts) with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) following abiraterone and/or enzalutamide (abi/enz). *J of Clin Oncol* 2015;33(7_suppl):144
- Pierelli L, Teofili L, Menichella G, et al. Further investigations on the expression of HLA-DR, CD33 and CD13 surface antigens in purified bone marrow and peripheral blood CD34+ haematopoietic progenitor cells. *Br J Haematol* 1993;84(1):24–30
- Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* 2017;390(10094):555–66
- Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2190–6
- Sanderson RJ, Hering MA, James SF, et al. In vivo drug-linker stability of an anti-CD30 dipeptide-linked auristatin immunoconjugate. *Clin Cancer Res* 2005;11(2 Pt 1):843–52
- Saunders LR, Bankovich AJ, Anderson WC, et al. A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo. *Sci Transl Med* 2015;7(302):302ra136
- Senter PD, Sievers EL. The discovery and development of brentuximab vedotin for use in relapsed Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Nat Biotechnol* 2012;30(7):631–7
- Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2001;19(13):3244–54
- Silver DA, Pellicer I, Fair WR, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res* 1997;3(1):81–5
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177–82
- Tiernan JP, Perry SL, Verghese ET, et al. Carcinoembryonic antigen is the preferred biomarker for in vivo colorectal cancer targeting. *Br J Cancer* 2013;108(3):662–7
- Trerotola M, Cantanelli P, Guerra E, et al. Upregulation of Trop-2 quantitatively stimulates human cancer growth. *Oncogene* 2013;32(2):222–33
- Vergote I, Dean E, Lassen U, et al. 9310 - A phase IIa study of tisotumab vedotin (HuMax®-TF-ADC) in patients with relapsed, recurrent and/or metastatic cervical cancer. *Ann Oncol* 2017;28 (suppl_5): 330–354
- Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783–91
- Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2183–9

Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche Wirkstoffklasse wird gegenwärtig **nicht** in der Krebstherapie eingesetzt?
 - a. Antikörper-Wirkstoff-Konjugate
 - b. Chemotherapeutika
 - c. Monoklonale Antikörper
 - d. *Small Molecules*
 - e. Heilpflanzen
2. Welche Aussage zur Struktur von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (*Antibody Drug Conjugate, ADC*) ist **richtig**?
 - a. ADC bestehen aus einem hochaffinen, tumorspezifischen Antikörper, einem zytotoxischen Wirkstoff und einem stabilen Linker, der Antikörper und Wirkstoff (Toxin) verbindet.
 - b. Anstelle von humanen oder humanisierten monoklonalen Antikörpern können auch Antikörper murinen Ursprungs eingesetzt werden.
 - c. Die Stabilität des Linkers im Blutkreislauf hat keinen Einfluss auf die Toxizität des ADC.
 - d. Es werden nur spaltbare Linker zur Konjugation des Wirkstoffs an den Antikörper verwendet.
 - e. Auch gering toxische Wirkstoffe können bei ADC eingesetzt werden.
3. Welche Aussage zum Wirkmechanismus von ADC ist **falsch**?
 - a. Der Antikörper vermittelt die Spezifität über die Interaktion mit einem tumorspezifischen oder tumorassoziierten Antigen.
 - b. Der Antikörper dient als Vehikel, um den gebundenen Wirkstoff gezielt in die Tumorzellen einzubringen.
 - c. Die Freisetzung des Toxins erfolgt zwingend vor der Rezeptor-vermittelten Endozytose des ADC.
 - d. Die antitumorale Aktivität von ADC beruht auf der zytotoxischen Wirkung des freien Toxins in der Tumorzelle, was letztendlich eine Apoptose einleitet.
 - e. Membrängängige Toxine können durch den sogenannten *Bystander*-Effekt ihre Wirkung auf umliegendes Tumorgewebe ausweiten.
4. Welche Aussage zu den Anforderungen an ADC ist **richtig**?
 - a. Die Expression der Zielantigene sollte in Tumorgewebe und in gesundem Gewebe gleich hoch sein.
 - b. Der Antikörper des ADC muss zwingend eine antitumorale Wirkung aufweisen.
 - c. Optimale Linker sollten eine hohe Stabilität während der Zirkulation im Blutkreislauf aufweisen und gleichzeitig eine effiziente Freisetzung des Toxins in der Zielzelle ermöglichen.
 - d. Das Verhältnis von Wirkstoff zu Antikörper sollte größer als acht sein.
 - e. Die verwendeten Wirkstoffe sind meist genauso toxisch wie traditionelle Chemotherapeutika.
5. Welche Wirkstoffe eignen sich **nicht** für den Einsatz bei ADC aufgrund der geringen Toxizität?
 - a. Vedotin, Mafodotin
 - b. Emtansin, Soravtansin
 - c. Ozogamicin
 - d. Govitecan
 - e. Daunorubicin, Methotrexat, Vinca-Alkaloide
6. Was ist aktuell **kein** Ziel bei der Entwicklung von ADC der dritten Generation?
 - a. Reduktion der Immunogenität
 - b. Verbesserung der spezifischen Freisetzung des Toxins in der Zielzelle
 - c. Erreichen eines optimalen Antikörper-Wirkstoff-Verhältnisses von zwei bis vier
 - d. Reduktion von unkonjugierten Antikörpern
 - e. Verbesserung der Stabilität und Pharmakokinetik

7. Was ist ein **Vorteil** von ADC gegenüber Chemotherapien und zielgerichteten Therapien?

- a. Ausschließliche Wirkung auf alle sich teilenden Zellen
- b. Immunität gegenüber Änderungen im Zielantigen
- c. Aktivierung paralleler Signaltransduktionswege
- d. Reduktion des therapeutischen Indexes
- e. Überwindung von Resistenzmechanismen

8. Für welche maligne hämatologische Erkrankung ist bisher **keine** ADC-Therapie verfügbar?

- a. Akute myeloische Leukämie (AML)
- b. Akute lymphatische Leukämie (ALL)
- c. Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)
- d. Hodgkin-Lymphom (HL)
- e. Systemisches anaplastisch-großzelliges Lymphom (sALCL)

9. Welche der zugelassenen ADC finden Einsatz in der Erstlinientherapie?

- a. Keines
- b. Brentuximab Vedotin und Trastuzumab Emtansin
- c. Inotuzumab Ozogamicin und Brentuximab Vedotin
- d. Gemtuzumab Ozogamicin
- e. Trastuzumab Emtansin

10. Für welchen soliden Tumor gibt es aktuell eine zugelassene ADC-Therapie?

- a. EGFR-amplifiziertes Glioblastom
- b. HER2-positiver, metastasierter Brustkrebs
- c. Prostatakarzinom
- d. Kleinzelliger Lungenkrebs
- e. Dreifach negativer Brustkrebs

IMPRESSUM

Autor

Prof. Dr. med. Thomas Wehler
Evangelisches Krankenhaus Hamm gGmbH
Klinik für Hämatologie, Onkologie, Pneumologie und Palliativmedizin

Redaktion

Dr. Corinna Speth
KW MEDIPOINT, Bonn

Satz

Lisa Sander
KW MEDIPOINT, Bonn

Veranstalter

CME MEDIPOINT, Neusäß

Sponsor

Mit freundlicher Unterstützung von AbbVie.

Diese Fortbildung wurde von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG mit insgesamt 11.999,00 € finanziell unterstützt.
Die Inhalte der Fortbildung werden durch den Sponsor nicht beeinflusst.

Diese Fortbildung ist auf www.cme-medipoint.de online verfügbar.
Die Transparenzinformationen sind dort einsehbar.

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate in der Therapie von Krebserkrankungen

VNR: 2760909008737640013 | Gültigkeitsdauer: 15.07.2019 – 15.07.2020

Vergabe eines Teilnahme-Zertifikates der Landesärztekammer Bayern:
Ab 7 richtig beantworteten Fragen erhalten Sie 4 Fortbildungspunkte.

Bitte die Angaben zur Person leserlich ausfüllen:

Frau Herr

Titel, Vorname, Name

Straße, Hausnummer

PLZ, Ort

Zusätzliche Daten (Angabe ist freiwillig):

niedergelassener Arzt
 angestellt – Klinik angestellt – sonstiger Arbeitgeber

Fachgebiet

Außendienst-Stempel

EFN-Nummer eintragen oder
Aufkleber aufkleben

Arzt-Stempel

Lernerfolgskontrolle					
▪	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Evaluation (freiwillig): Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja, sehr; 6 = gar nicht)						
	1	2	3	4	5	6
A						
B						
C						
D						
E						
F						
G						

Erklärung: Mit meiner Unterschrift versichere ich, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe. Der Zustellung der Teilnahmebescheinigung durch den Sponsor stimme ich zu.

Ort / Datum

Unterschrift

Datenschutz: Ihre Daten werden ausschließlich für die Auswertung der Antworten verwendet. Als Veranstalter sind wir verpflichtet ihre Ergebnisse für 10 Jahre zu speichern und auf Verlangen der zertifizierenden Ärztekammer vorzulegen. Es erfolgt keine Speicherung darüber hinaus. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Teilnahmebescheinigungen. Ihre Punkte werden über Ihre EFN-Nummer an den elektronischen Informationsverteiler (EIV) gemeldet, der die Punkte an die Ärztekammern weiterleitet.