

Tumorvakzinierung – Dilemma oder Durchbruch ?

PharmaForum Mainz 2010

PD Dr. med. Sigbert Jahn
(Medical Director, Merck Serono GmbH)

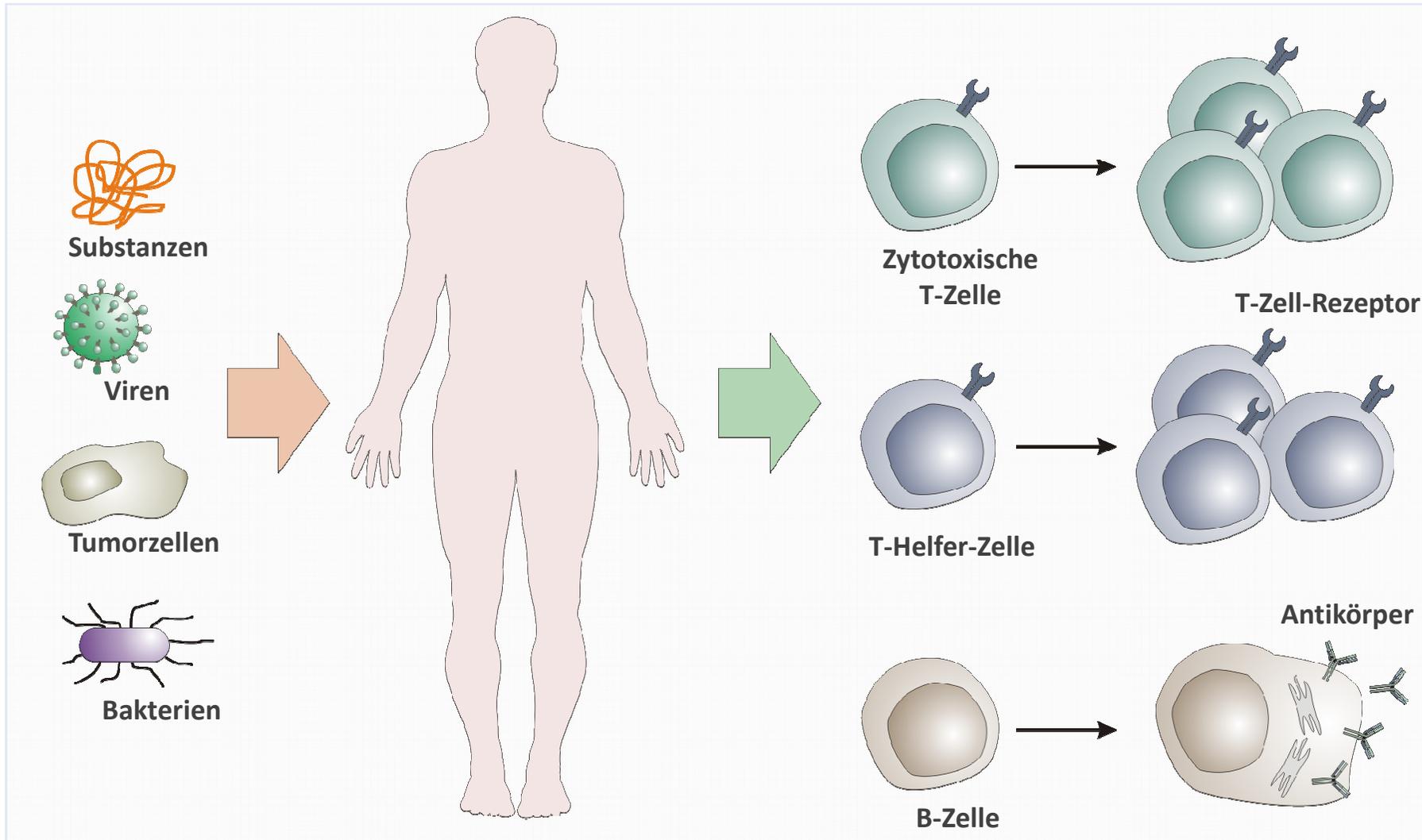


Ehrlich, P.: The partial function of cells: Nobel price adress given on 11 December, 1908 at Stockholm

Internat. Arch Allergy Appl Immunol (1965), 5:67-85



Menschliches Immunsystem



Das Immunsystem schützt den menschlichen Organismus vor fremden Eindringlingen (pathogenen Krankheits-Keimen) und entartetem „Selbst“ (Krebszellen).

Das Immunsystem erkennt auf dem eindringenden Fremdmaterial oder dem entarteten Selbst typische Moleküle (Antigene, Ag).

Das Immunsystem wehrt sich durch die Generierung von zellulären Abwehrmechanismen (T-Lymphozyten, NK-Zellen) und humoralen Faktoren (Antikörper gebildet von B-Lymphozyten).

Alle Immunmechanismen sind eng miteinander vernetzt und ergänzen/ersetzen sich gegenseitig.

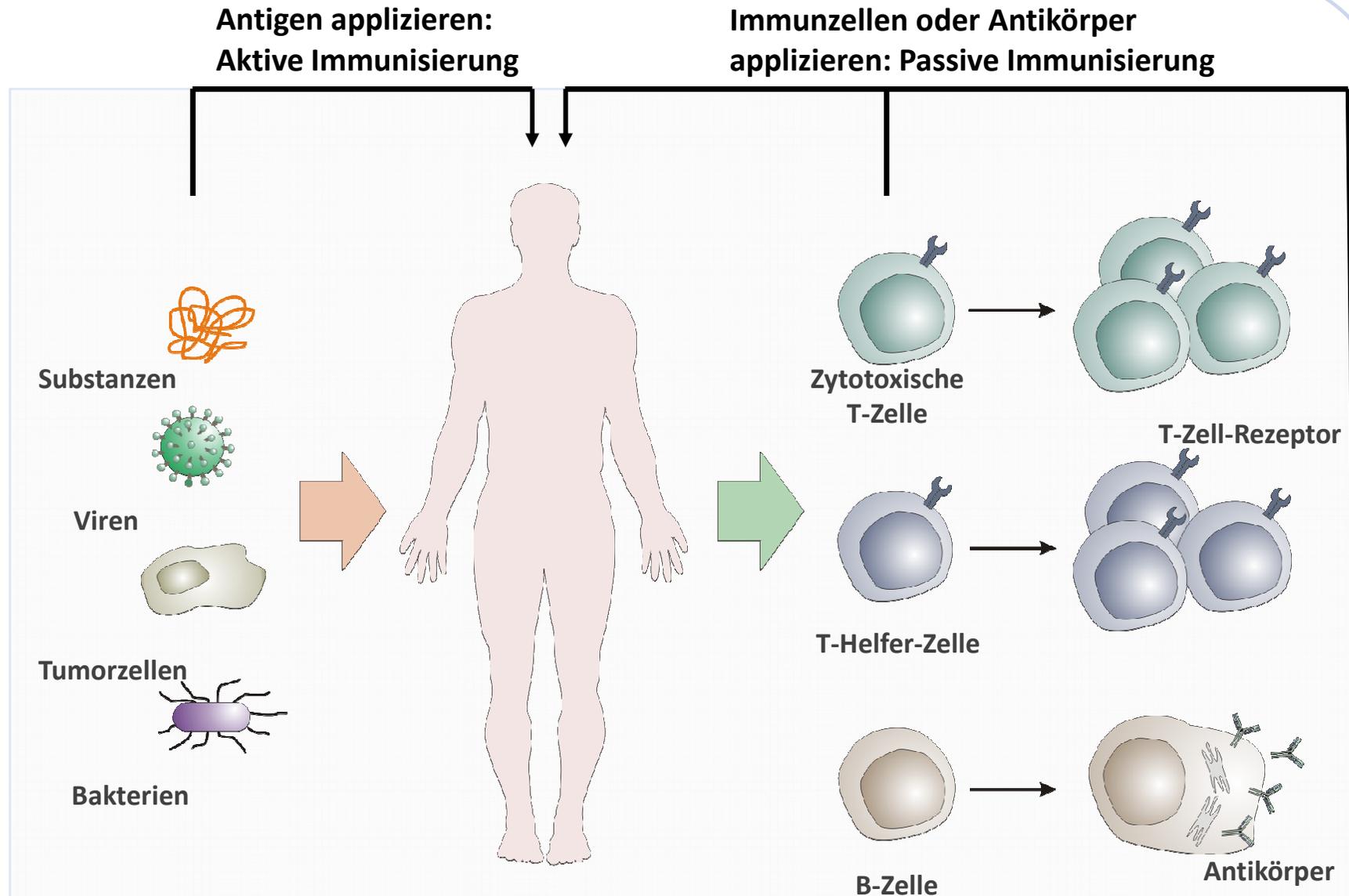
Die Ausgangs-Hypothese

**Wenn der Tumor wächst, dann hat das
Immunsystem versagt.**

... oder das Immunsystem hat nur geschlafen.

Wie weckt man ein Immunsystem?

Durch Impfen (Vakzinieren).



Krebsvakzinierung (Tumorvakzinierung)

Vorbeugend (z.B. Immunisierung gegen Krebs-induzierende Papillomaviren)

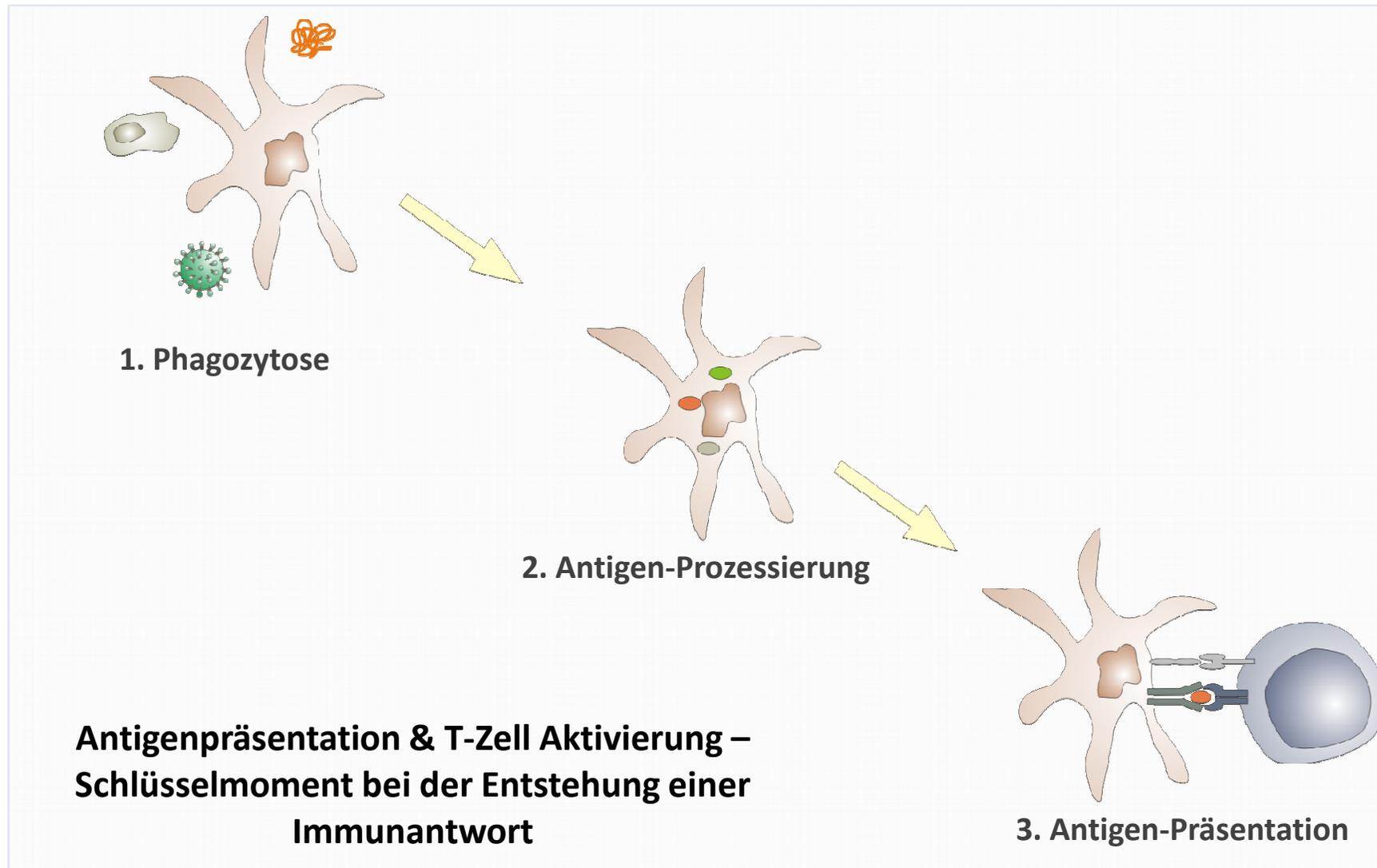
„Passive Immunisierung“ durch
Einsatz monoklonaler Antikörper
Einsatz von gegen Krebs gerichtete Immun- (T-) Zellen (sog. TILs)

„Aktive Immunisierung“ durch Gabe von Bestandteilen der Krebszellen (Tumorantigene)

Krebsvakzinierung – „Aktive Immunisierung“ gegen Bestandteile des Tumors

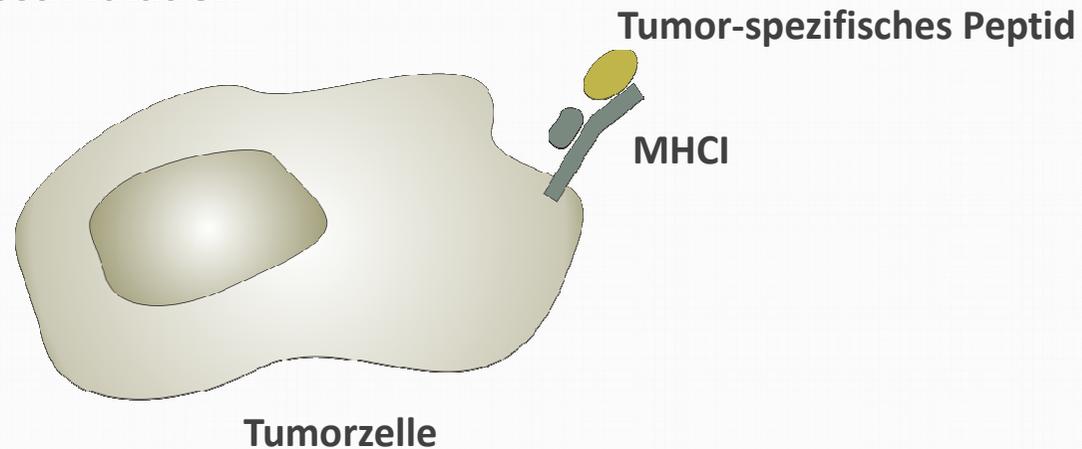
1. Vakzinierung mit Bestandteilen der Krebszelle (Antigenmoleküle, Peptide) bzw. ganzen, z.B. bestrahlten Krebszellen.
2. Vakzinierung mit genetisch modifizierten Tumorzellen (Transfektion mit Genen für ko-stimulatrice Moleküle, für Zytokine etc.)
3. Vakzinierung mit Unterstützung durch **dendritische Zellen (DC)**
 - DC in vitro in Kontakt mit Peptid/Protein/Tumorlysat
 - Gentransfer in DC (Gene, die Tumorantigen kodieren)
 - Fusion von DC mit Krebszellen (Tumorantigen wird exprimiert im Kontext mit ko-stimulatorischen Molekülen der DC)

Antigen-präsentierende Zellen (APC) - Dendritische Zellen



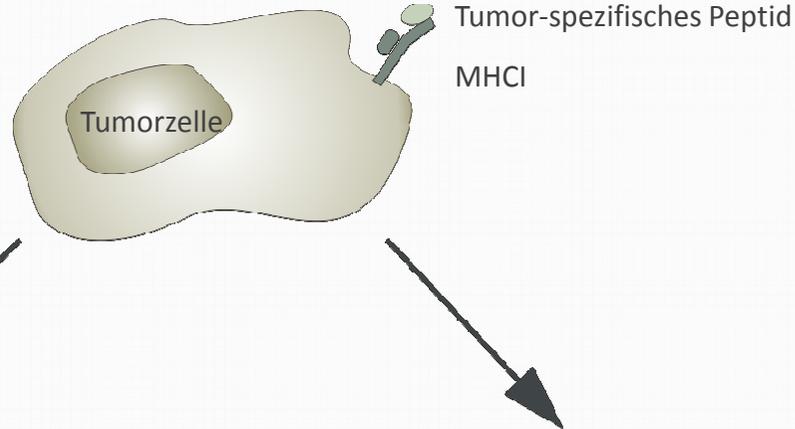
Die Tumorzelle selbst kann kein Antigen präsentieren.

Nicht immunogen:
Fehlen von Kostimulation

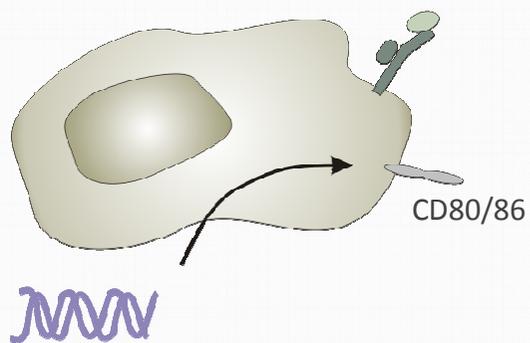


... aber man kann sie dazu bringen.

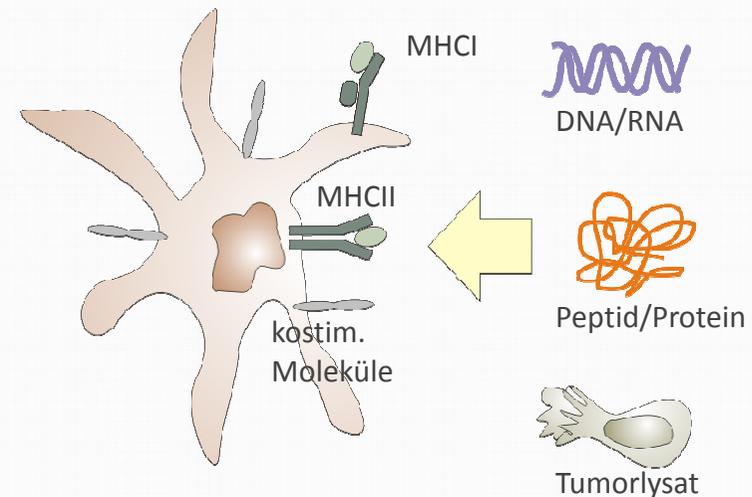
Nicht immunogen:
Fehlen von Kostimulation



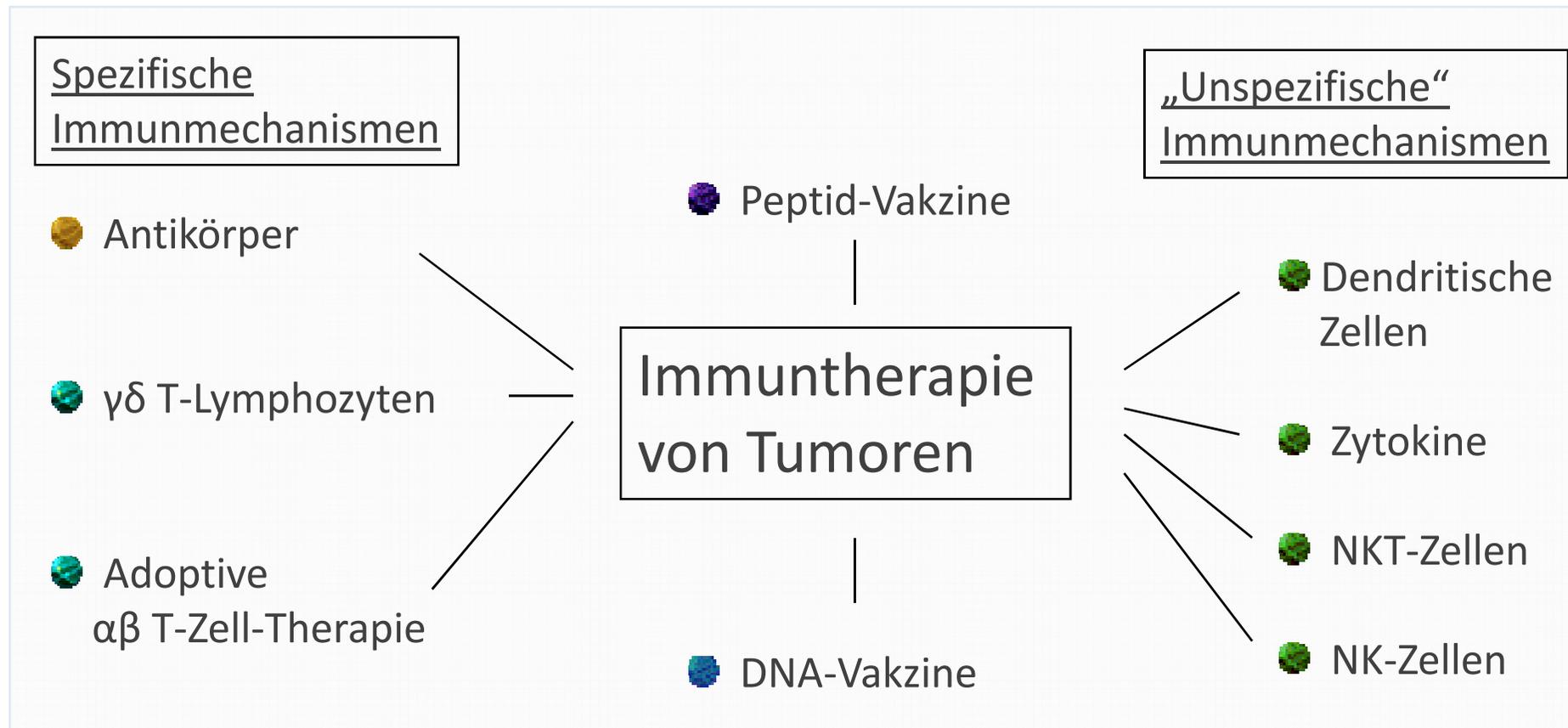
Genmodifikation: Expression von
Kostimulatorischen Molekülen / Zytokin



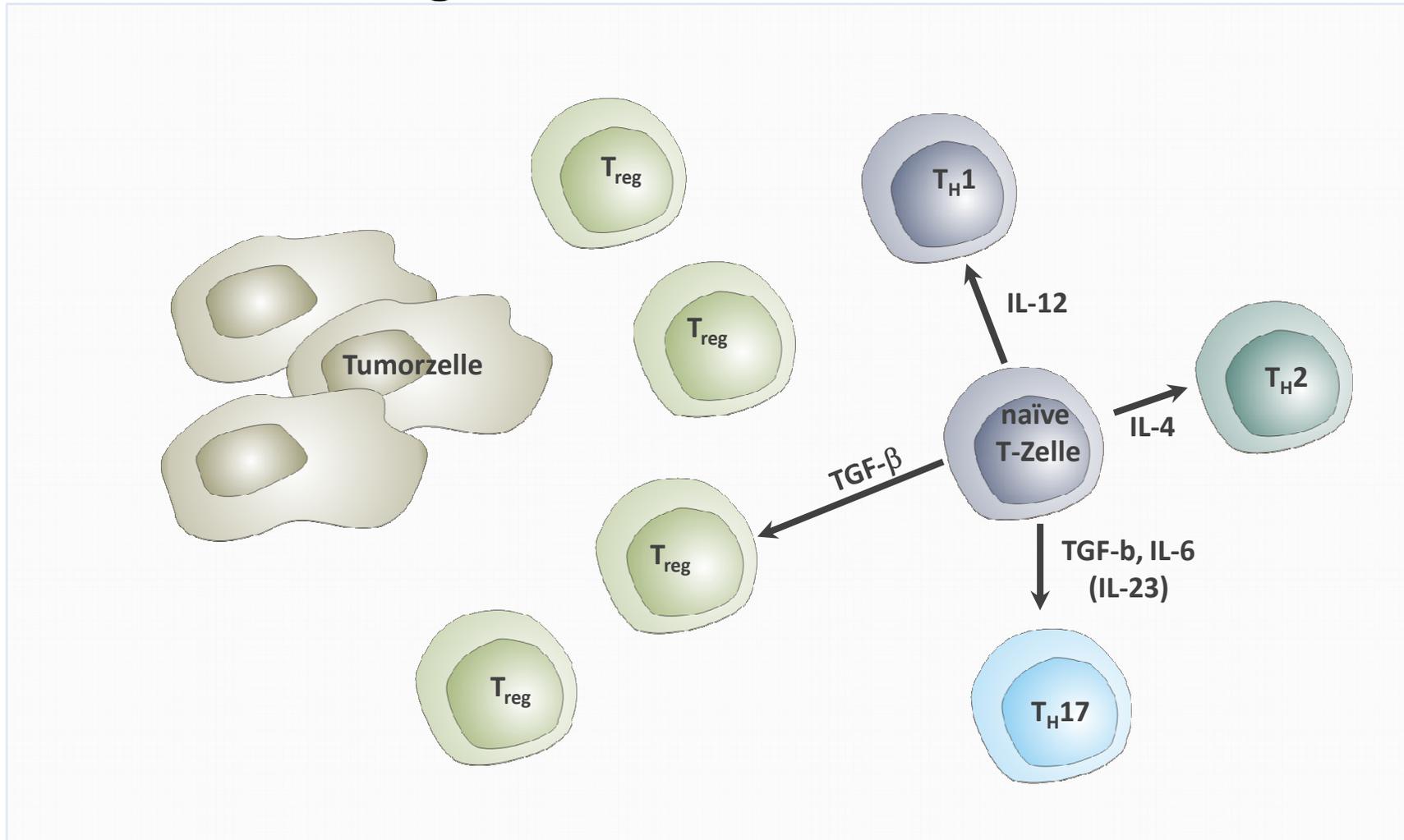
Präsentation von Tumorantigenen durch DC:
Genmodifikation / Antigenbeladung



Viele Wege führen nach...



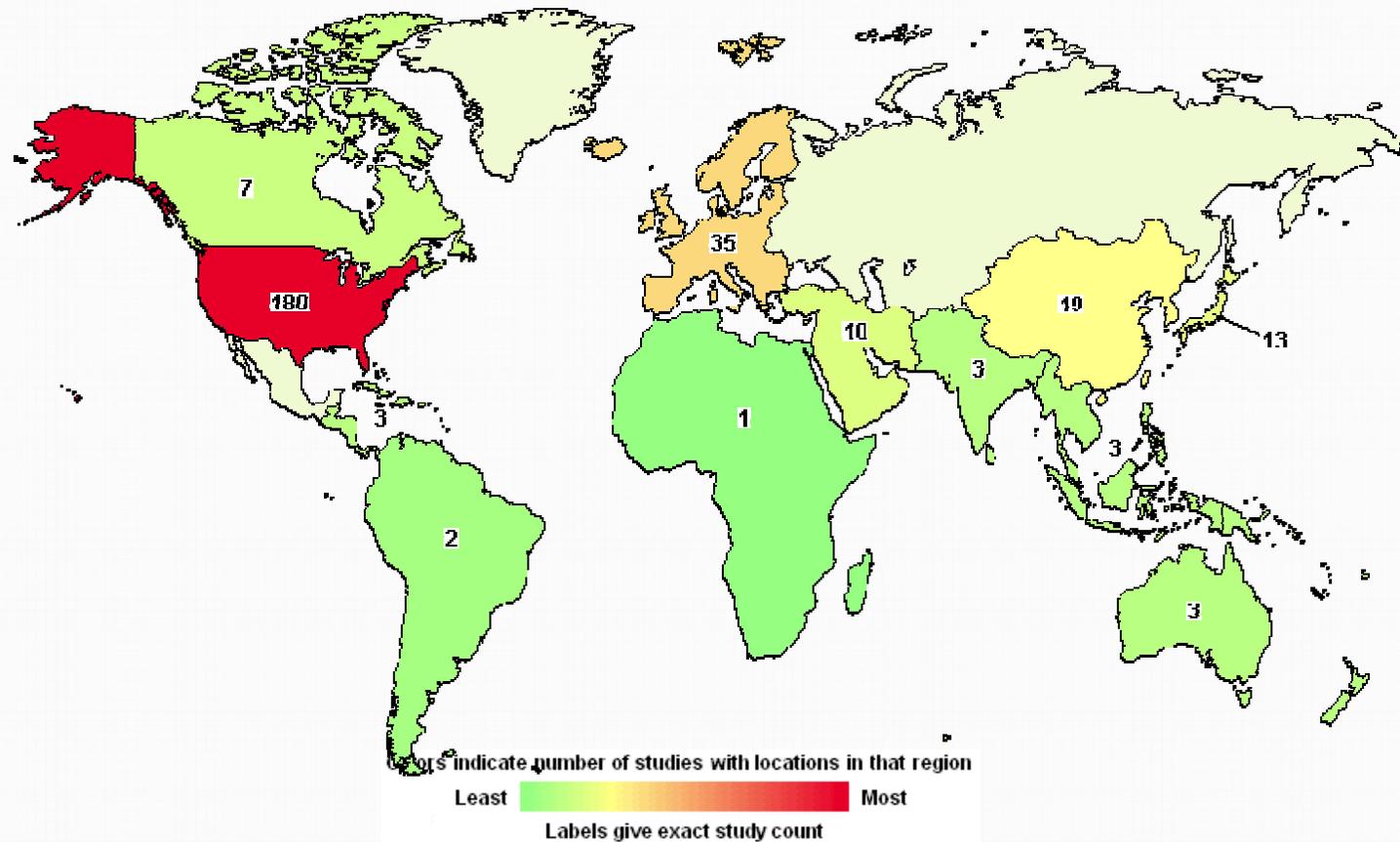
Regulatorische T-Lymphozyten „schützen“ Krebszellen vor dem Zugriff entzündlicher Immunzellen.



Geographische Verteilung von Klinischen Prüfungen mit dem Inhalt „Krebsvakzinierung“ weltweit

Map of 253 studies found by search of:

cancer AND vaccine OR "cancer vaccine" OR "tumor vaccines" | Open Studies | Interventional Studies | Phase I II III



Analyse der internationalen Datenbank clinicaltrials.gov zeigt 2010
222 Phase II- bzw. Phase III-Studien basierend auf unterschiedlichen Strategien der
 Krebsvakzinierung in unterschiedlichen Krebs-Entitäten

**Klinische Forschung zur
 Krebsvakzinierung in enger
 Kooperation der Akademia
 mit forschenden
 Arzneimittelherstellern**

Organsystem (Krebs)	Krebsvakzinierung in klinischer Prüfung Phase II oder III
<i>Blase</i>	4
<i>Cervix</i>	8
<i>Colorectal</i>	6
<i>Gliome/Glioblastome</i>	21
<i>Head/Neck (Kopf-Hals-Tumore)</i>	6
<i>Leber</i>	1
<i>Lymphome/Leukämien</i>	31
<i>Magen/Ösophagus</i>	5
<i>Mamma-Ca (Brustkrebs)</i>	26
<i>Melanom</i>	34
<i>Myelom</i>	12
<i>Niere</i>	6
<i>NSCLC (Bronchial-Ca, Lungenkrebs)</i>	23
<i>Ovarial-Ca (Eierstock-Krebs)</i>	11
<i>Pancreas (Bauchspeicheldrüse)</i>	12
<i>Prostata</i>	15
<i>SCLC (Bronchial-Ca, Lungenkrebs)</i>	1



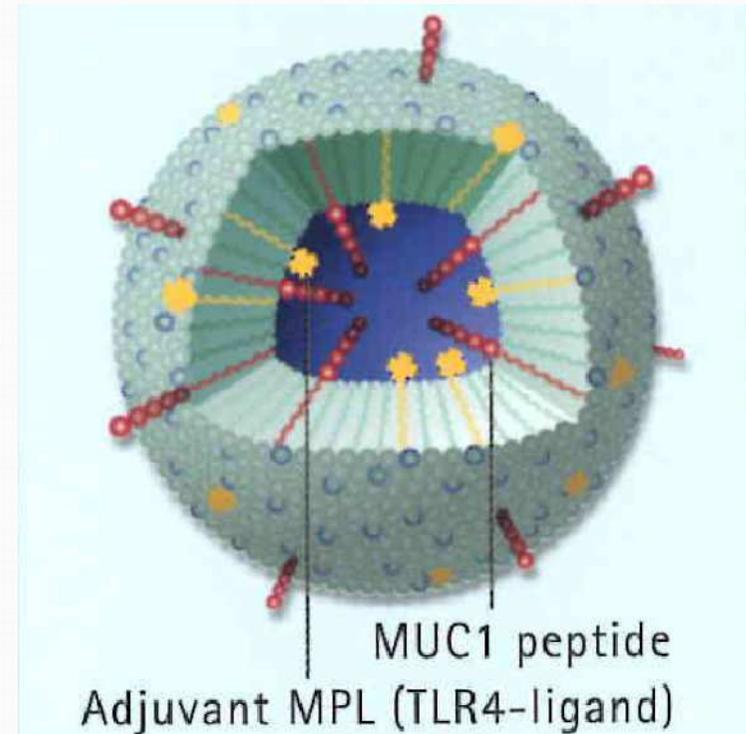
Analyse der 222 Phase II- bzw. -III-Studien in der internationalen Datenbank clinicaltrials.gov 2010 hinsichtlich der unterschiedlichen Strategien der Krebsvakzinierung

Strategie der Krebsvakzinierung	Zahl klinischer Prüfungen Phase II oder III
<i>Tumorzellen, Zell-Lysate, Tumorantigen-Peptide, mit/ohne Adjuvans</i>	78
<i>Tumorantigen mit Chemotherapie und/oder Kinasehemmern</i>	37
<i>Tumorantigen mit Immunmodulatoren, monoklonalen Antikörpern</i>	31
<i>Krebsvakzinierung, begleitet/gefolgt von chirurgischen Maßnahmen oder/und Bestrahlung</i>	8
<i>Antigen-beladene /gepulste dendritische Zellen</i>	42
<i>Virus-transfizierte Tumorzellen</i>	12
<i>DNS-Vakzine</i>	14

Stimuvax

- Peptid (Muc-1), Protein (Mucin)
- In 90% der Tumore in den folgenden Indikationsgebieten überexprimiert
- Epitheliale Tumore, Adenokarzinome, Lymphome, Myelome

→ **Aktivierung des Immunsystems gegen Tumore**



Therapeutische Krebsvakzine in später Phase klinischer Entwicklung (EU und USA)

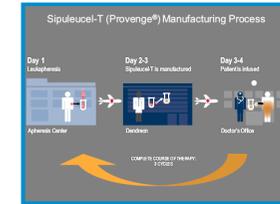
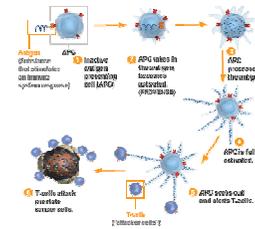
Firma	Phase klin. Prüfung	Wirkmechanismus	Vakzine-Typ
Abagovomab (Menarini)	Ovarial-Karzinom	muriner anti-Idiotyp-IgG1 mAb mit Ag-Motiven MUC-16	Antigen-spezifisch
Allovectin-7 (Vical)	Metastasiertes Melanom	DNA-Plasmid-Lipid-Komplex, kodiert MHC1-Antigen	Antigen-spezifisch
Belagenpumatucel-L (NovaRx)	NSCLC (Lunge)	Allogene NSCLC-Zellen, transfiziert mit TGFβ2 Antisense Transgen	Polyvalent
BLP-25 (Merck Serono)	NSCLC (Lunge)	In Liposomen eingekapseltes MUC-1 Antigen	Antigen-spezifisch
BiovaXID (Biovest/Accentia)	NSCLC (Lunge)	Patienten-spezifischer Anti-Id	Antigen-spezifisch
GSK1572932A (GlaxoSmithKline)	Melanom + NSCLC	Melanom - assoziiertes Antigen 3	Antigen-spezifisch
MDX-1379 (Medarex/Bristol-MyersSquibb)	Melanom	Gp100 Melanom-Peptid	Antigen-spezifisch
M-Vax (AVAX Technologie)	Metastasiertes Melanom	Autologe, bestrahlte Melanomzellen, modifiziert durch das Hapten DNP	Polyvalent
Oncophage (Antigenics)	Nierenzellkarzinom	Autologe Hitze-Schock-Proteine (HSP)	Polyvalent
PR1 leukaemia peptide vaccine (The Vaccine Company)	AML (Leukämie)	A9-HLA-A2-restringiertes Peptid von Proteinase 3	Antigen-spezifisch
Sipuleucel-T (Dendreon)	Prostata-Karzinom	Dendritische Zellen, beladen mit Prostata-spezifischer Phosphatase	dendritische Zellen
TroVax (Oxford Biomedica)	Nierenzellkarzinom	Rekombinanter modifizierter <i>Vaccinia ankara</i> Vektor, kodierend für 5T4 onkofetales Trophoblasten-Glykoprotein	Antigen-spezifisch

Erste FDA-Zulassung für eine thrapeutische Tumorstoffe

The screenshot shows the Dendreon website with the following content:

- Header:** Dendreon logo with tagline "Targeting Cancer, Transforming Lives®". Navigation links: Site Map, Contact Us, Search.
- Navigation Bar:** ABOUT US, PRODUCTS, PATIENT RESOURCES, RESEARCH AND DEVELOPMENT, INVESTORS AND NEWSROOM, CAREERS.
- Main Content Area:**
 - PROVENGE® (sipuleucel-T) Now FDA Approved**
 - Text: "On April 29, 2010, the U.S. Food and Drug Administration approved PROVENGE for the treatment of men with asymptomatic or minimally symptomatic metastatic, castrate resistant (hormone refractory) prostate cancer..."
 - Buttons: "Read Full Press Release >>", "Learn More About PROVENGE >>"
 - Links: "PROVENGE Full Prescribing Information", "Important Safety Information", "Visit PROVENGE.com >>"
- Image and Quote:** A photograph of an elderly man with glasses. A text box contains the quote: "Patients First. 'What keeps me going is - I want to keep living. I have a great family.'" Below the quote is a button: "READ RAY'S STORY >>".
- Footer/Bottom Section:**
 - NEWS & EVENTS**
 - June 08, 2010: Dendreon Announces Webcast Presentations at Upcoming Investor Conferences
 - June 02, 2010: Dendreon Announces Election of Dr. David C.
 - Our Commitment to Patients**
 - Text: "With every step of this journey, patients have been our inspiration..."
 - Button: "Read more >>"
 - A decorative graphic element consisting of a dashed line forming a step-like shape.

Zu früh gefreut...?



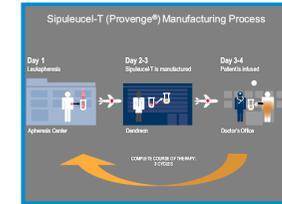
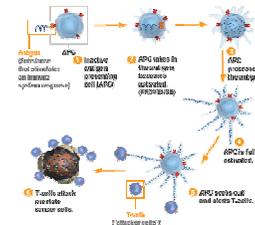
Autologe dendritische Zellen werden nach 3x Leukapherese gewonnen (nicht standardisiertes Zellgemisch).

Dendritische Zellen werden mit einem Fusionsprodukt aus Prostata-spezifischer Phosphatase (Antigen) und GM-CSF (Immunmodulator) in vitro inkubiert.

Das fertige Produkt sind gepulste autologe dendritische Zellen und diese heißen „Provenge“.

Die Behandlung wird ca. 90.000 \$ kosten.

Zu früh gefreut...?



Nature Biotechnology – Editorial (Vol. 28, 2010, 529)

Thus, every Provenge treatment is slightly different from the next. It is personalized medicine in its worst sense.

... Provenge is less a product and more a service – and a logistically awkward, multistep, difficult-to-control service at that.

The approval of Provenge is remarkable. It represents a triumph of esotericism over the scientific method; ...; a success for clinical and manufacturing brawn over molecular precision.

Krebsvakzinierung – „Medical Need“

Im Jahr 2000: 10 Mio neu diagnostizierte Krebserkrankungen, 7 Mio Krebs-Tote weltweit.

Im Jahr 2020 (Prognose): 15 Mio neu diagnostizierte Krebserkrankungen und 12 Mio Krebs-Tote pro Jahr*.

In Deutschland lt. Krebsregister 2006 neue Krebs-Erkrankte 426.800, Krebstote 211.000. Prognose 2010: 450.000 Neuerkrankungen Krebs.

In Deutschland leben 1.4 Millionen Krebspatienten.

Trotz:

- Fortschritten in der Krebs-Chirurgie (technische Grenzen)
- Modernerer Chemotherapie (Nebenwirkungen, Tumor-Resistenz)
- Modernerer Methoden der Strahlentherapie (Nebenwirkungen, technische Grenzen)



* Modifiziert nach:

L.A. Emens (2008) Cancer vaccines: on the threshold of success. Expert Opin. Emerging Drugs 13:295-308.

Trotz weltweit intensivster Forschungs- und Entwicklungsbemühungen und einem massiven Investitionseinsatz gibt es bisher erst eine zugelassene Krebsvakzine (FDA), aber etliche weitere Projekte sind kurz vor dem Ziel. (In der Veterinärmedizin gibt es eine Zulassung)

Gründe dafür liegen vor allem in der ungeheuren Komplexität des menschlichen Immunsystems. Ansätze personalisierter Medizin werden benötigt und umgesetzt.

Die bewährte Kooperation in der klinischen Forschung von Akademia und forschenden Arzneimittelherstellern ist die Basis für kommende Innovationen auf dem Gebiet der Krebsvakzine.

Tumorvakzinierung – Dilemma oder Durchbruch ?

PharmaForum Mainz 2010

PD Dr. med. Sigbert Jahn
(Medical Director, Merck)

Dankeschön für Ihre Aufmerksamkeit !

