



International Year of Chemistry 2011

Popular Scientific Papers

Presented by the Division of Industrial Chemistry

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate – ein neues Zeitalter für die personalisierte Krebsbehandlung beginnt

Iwan Bertholjotti*

*Correspondence: I. Bertholjotti, Head of Business Team Conjugates, LCMC
Lonza AG, Rottenstrasse 6, CH-3930 Visp, Tel.: +41 27 948 5853
E-mail: iwan.bertholjotti@lonza.com

Zusammenfassung: Nachdem die Antikörper-Wirkstoff-Konjugate T-DM1 und SGN-035 in klinischen Studien ihre Wirksamkeit zur Behandlung von Krebs bewiesen haben, ist der Weg frei für eine vielversprechende neue therapeutische Wirkstoffklasse zur personalisierten Bekämpfung von Krebs. Welche Hoffnungen erfüllt werden können, muss die Zukunft noch weisen.

Keywords: Antibodies · Drug conjugate

1. Krebs

In industrialisierten Ländern stellt man eine Zunahme der Umweltbelastung, eine Abnahme an körperlicher Bewegung und eine stressbedingte, unausgewogene Ernährung fest. Diese Faktoren gepaart mit einer steigenden Alterserwartung der Bevölkerung führen zu einer höheren Wahrscheinlichkeit an Krebs zu erkranken.

Jährlich erkranken in der Schweiz ca. 35'000 Menschen an Krebs, womit oft ein langer und mühseliger Leidensweg beginnt. Mit der Diagnose Krebserkrankung beginnt ein Überlebenskampf, der trotz verbesserter Behandlungsmöglichkeiten für viele tödlich endet. Rund 15'000 Menschen sterben jährlich in der Schweiz an Krebs. Tabellen 1, 2 und 3 können auf der Internetseite der Krebsliga Schweiz eingesehen werden (<http://www.krebsliga.ch>).

Tabelle 1: Inzidenz, Mortalität und Prävalenz insgesamt (Schweiz), <http://www.krebsliga.ch>

	Männer	Frauen	Total
Anzahl Neuerkrankungen pro Jahr (Inzidenz)*	19'479 (54.2%)	16'432 (45.8%)	35'911 (100%)
Anzahl Sterbefälle pro Jahr (Mortalität)*	8'609 (55.2%)	6'982 (44.8%)	15'591 (100%)
5-Jahres-Prävalenz*	55'674	52'597	108'271

*alle Krebserkrankungen mit Ausnahme des nicht-melanotischen Hautkrebs

Tabelle 2: Die häufigsten Krebsarten (Inzidenz)

<http://www.krebsliga.ch>

	Männer	Frauen	
Prostatakrebs*	29.6%	Brustkrebs	31.9%
Lungenkrebs	12.5%	Dickdarmkrebs	11.1%
Dickdarmkrebs	11.3%	Lungenkrebs	7.6%
Schwarzer Hautkrebs (Malignes Melanom)	4.8%	Schwarzer Hautkrebs (Malignes Melanom)	5.8%
Blasenkrebs	4.6%	Gebärmutterkörperkrebs	5.4%

*Lesebeispiel: 29.6% aller Krebserkrankungen bei Männern betreffen die Prostata

2. Chemotherapie – hoch potent, aber unspezifisch

Neben der Prävention und Früherkennung sucht man im Bereich der Onkologie nach immer neuen Behandlungsmethoden. Die Behandlung mit hochpotenten chemisch hergestellten Stoffen in der klassischen Chemotherapie ist eine wichtige Methode, welche gute Erfolge vorweisen kann. Der Patient muss dabei intensive Nebenwirkungen in Kauf nehmen, welche die Lebensqualität massiv negativ beeinflussen. Die intensiven Nebenwirkungen entstehen durch die wenig zielgerichtete Wirkung.

Die Biotechnologie konnte in den letzten Jahren mit sogenannten monoklonalen Antikörpern Erfolge feiern. Diese in Säugetierzellen biotechnologisch hergestellten Stoffe sind industriell herstellbar und werden neben der Behandlung anderer Krankheiten speziell in der Onkologie mit unterschiedlichen Mechanismen eingesetzt. Diese Stoffe sind viel weniger toxisch mit den sich daraus ergebenden Vor- und Nachteilen. Im Gegensatz zu den traditionell chemisch hergestellten Wirkstoffen sind monoklonale Antikörper in der Lage, sich spezifisch an ein Antigen zu binden. Dabei wird das Zellwachstum von Tumorzellen negativ beeinflusst, was in geeigneter Kombination mit traditionellen Chemotherapeutika zu verbesserten Behandlungsergebnissen führt.

3. Personalisierte und zielgerichtete Wirkstoffe

Bei der personalisierten Medizin wird mit molekularer und genetischer Diagnostik eine optimale und individuell auf den Patienten abgestimmte Therapie gesucht. Vorreiter in diesem Bereich ist die Onkologie, wo in den letzten Jahren einige Antikörper grossen Erfolg feierten. Leider haben diese Therapien auch ihren Preis und so wird das Kosten-Nutzen-Verhältnis

Tabelle 3: Die Krebsarten mit der grössten Sterblichkeit (Mortalität),

<http://www.krebsliga.ch>

	Männer	Frauen	
Lungenkrebs*	23.1%	Brustkrebs	19.1%
Prostatakrebs	14.9%	Lungenkrebs	12.9%
Dickdarmkrebs	10.1%	Dickdarmkrebs	10.6%
Krebs der Bauchspeicheldrüse (Pankreaskarzinom)	5.3%	Krebs der Bauchspeicheldrüse (Pankreaskarzinom)	7.1%
Leberkrebs	4.5%	Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom)	6.3%

*Lesebeispiel: 23.1% aller Männer, die infolge von Krebs sterben, sterben an Lungenkrebs

durchaus kontrovers diskutiert. Eine Weiterentwicklung von Antikörpern zur weiteren Verbesserung der Wirkung drängt sich daher auf. Die Zusammenführung von unterschiedlichen Wirkstoffeigenschaften in einem zielgerichteten Wirkstoffpräparat kann ein Lösungsansatz sein. Dieser Ansatz ist durchaus nicht neu, wird doch seit 30 Jahren daran gearbeitet, dass man eine spezifische Krebsbehandlung mit Antikörpern erzielen kann. Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern führt nur bedingt zum Ziel. Es ist naheliegend, dass man seit längerer Zeit versucht die Eigenschaften der zelltoxischen Wirkung von z. B. Kleinmolekülen und Radioisotopen mit denjenigen von monoklonalen Antikörpern zu verbinden.^[1]

4. Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs)

Die Kombination von zelltoxischen Kleinmolekülen mit monoklonalen Antikörpern war in der Vergangenheit nicht sehr erfolgreich. So schaffte es lediglich Pfizer, das Produkt Mylotarg[®] (acute myeloid leukemia) im Jahr 2000 auf den Markt zu bringen. Mylotarg[®] ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das ursprünglich von Wyeth entwickelt wurde und durch die Wyeth-Übernahme durch Pfizer 2009 in die Pfizer-Pipeline aufgenommen wurde. Mylotarg[®] wurde aufgrund von zusätzlichen Tests, welche die ursprünglich erwartete Wirkung nicht erreichten sowie zusätzlich aufgetretenen Nebeneffekten 2010 vom US-Markt zurückgezogen. Pfizer glaubt aber weiterhin an ADCs und hat mit CMC-544 (nonHodgkin Lymphoma) ein Konjugat mit demselben Cytotoxin wie Mylotarg[®], jedoch einem anderen Antikörper in der klinischen Phase III. Zusätzlich hat Pfizer bei Seattle Genetics eine Lizenz erworben zur Anwendung der von Seattle Genetics entwickelten Linker-Technologie.

Seattle Genetics ist neben Immunogen einer der führenden Technologielieferanten für die kovalente Bindung von Zytotoxinen an Antikörper. Eine Vielzahl von Wirkstoff-Kandidaten befinden sich derzeit in der klinischen Testphase. Die bisher veröffentlichten Ergebnisse sind dabei so erfolgversprechend, dass das Erreichen der Marktreife lediglich eine Frage der Zeit zu sein scheint. SGN-035 zur Behandlung von Hodgkin Lymphoma und ALCL (anaplastic large cell lymphoma) wurde im August 2011 von der FDA zugelassen. Ein weiteres Produkt mit vielversprechenden Resultaten in der klinischen Phase III ist T-DM1 zur Behandlung von Brustkrebs.

5. SGN-035 und T-DM1 mit beeindruckenden klinischen Resultaten

Brentuximab vedotin (SGN-035) ist ein Wirkstoff, der von Seattle Genetics zur Behandlung von Hodgkin Lymphoma und ALCL entwickelt wurde. Die Anwendung in dieser Anwendungsnische ist sicherlich eine gute Strategie und so wurde SGN-035 im August 2011 von der amerikanischen Behörde FDA zugelassen. Für Seattle Genetics als bisherigen Technologielieferanten wird die Zulassung ihres Wirkstoffs ein wichtiger Schritt in der Entwicklung zur Pharmafirma sein.

T-DM1 basiert auf einer Linker-Technologie, welche von Immunogen entwickelt wurde. Roche hat dafür eine Lizenz erworben. Diese Technologie nutzt im Gegensatz zu Aurostatinen, welche für Seattle Genetics verwendet werden, Maytansionide als Zytotoxin. T-DM1 basiert auf jenem Antikörper, der für das erfolgreiche Medikament Herceptin[®] verwendet wird. Roche generiert mit Herceptin[®] einen jährlichen Umsatz von über CHF 4 Mrd. T-DM1 hat dabei durchaus das Potential, Herceptin[®] mit der Zeit abzulösen, wodurch ersichtlich ist, dass dieser Wirkstoff ein riesiges Marktpotential hat. Ein Antrag für ein beschleunigtes Zulassungsverfahren basierend auf Phase-II-Resultaten wurde



Potent-Compound-Produktion bei der Lonza AG am Standort Visp.
© Lonza Ltd., Basel, 2007

von der amerikanischen Behörde im Jahr 2010 nicht genehmigt, wodurch die Resultate der Phase III abgewartet werden müssen und somit eine Zulassung voraussichtlich erst im Jahr 2013 erfolgen wird.

6. Innovation

Es gibt noch viele offene Fragen und Möglichkeiten, Zytotoxine mit Antikörpern zu verbinden.^[2] Seattle Genetics und Immunogen sind dabei zwei wichtige Innovationsführer, die aber nicht alleine dieses Innovationsfeld besetzen werden. Es ist anzunehmen, dass die Pharmaindustrie dieses Innovationsfeld weiter erkunden wird und dass Start-up-Firmen wie etwa Syntarga oder Heidelberg Pharma mit neuen Ideen aufwarten werden.

Ein Produkt auf den Markt zu bringen, welches auf einer neuen Technologie basiert, ist sicherlich ein langer und beschwerlicher Innovationsweg, bei dem nur einige das Ziel erreichen werden. Um in diesem hochkomplexen Umfeld erfolgreich zu sein, braucht es neben den richtigen Ideen auch die richtigen Partner.

7. Komplexe Herstellung von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (ADCs)

Da die Herstellung von ADCs sehr komplex ist, braucht es eine Fokussierung und Bündelung von Erfahrung. Die Herstellung von Antikörpern sowie Zytotoxinen ist sicherlich bereits eine enorme Herausforderung, welche nur wenige Firmen unter einem Dach anbieten können.

Es braucht bei der Konjugation – bei der man diese beiden Teile chemisch zusammenführt – viel Wissen im Bereich der Prozessentwicklung, Qualitätskontrolle und Produktion, damit man in einem Biopharma-Umfeld Chemie mit hochpotenten Wirkstoffen sicher und mit einer hohen Zuverlässigkeit durchführen kann. Die Abfüllung in die finale Darreichungsform kann durch die hochpotente Wirkung des ADCs nur durch spezialisierte Firmen durchgeführt werden. Die logistischen Abläufe für diese oft bei tiefen Temperaturen gelagerten Zwischenprodukte und Produkte müssen definiert und eingehalten werden.

Damit die Herstellung effizient abgewickelt werden kann, braucht es Investitionen in Infrastruktur und Anlagen. Nur durch eine geeignete Infrastruktur und gut ausgebildetes Personal können die hohen Qualitäts- und Sicherheitsanforderungen erfüllt werden. Es ist dabei für Pharmafirmen interessant, mit einem Partner zusammenzuarbeiten, der bereit ist, finanzielle Risiken

mit zu tragen und die anstehenden Aufgaben gemäss den Anforderungen an Qualität, Sicherheit, Kosten und Zeit mit hoher Zuverlässigkeit zu erfüllen.

Die Lonza AG ist einer der wenigen Lohnhersteller, die sich diesen Herausforderungen stellt und die notwendigen Investitionen tätigt. 25 Jahre Erfahrung bei der Lohnherstellung von biotechnologisch und chemisch hergestellten Wirkstoffen, gepaart mit der notwendigen finanziellen Stabilität und regulatorischen Erfahrung bilden dabei die notwendige Grundlage.

8. Viel Hoffnung für die Zukunft

Es ist schwierig vorauszusehen, welche offenen Bedürfnisse Antikörper-Wirkstoff-Konjugate bei der Behandlung von Krebs decken können. Es ist aufgrund der bisherigen klinischen Resultate und der Vielzahl an ADC-Kandidaten anzunehmen, dass zumindest einige ADCs die Marktreife erreichen werden. Die Zulassung der ersten Medikamente wird eine hohe Beachtung erhalten und dadurch die Weiterentwicklung weiter fördern.^[3]

Es ist für alle Beteiligten wichtig, dass das Nutzen-Kosten-Verhältnis positiv beurteilt werden kann. Den beteiligten Firmen soll der notwendige Gewinn in gesundem Mass gegönnt sein, damit weiter Geld zur Erarbeitung neuer innovativer Wirkstoffe eingesetzt werden kann. Die Patienten werden hoffentlich bald Zugriff auf eine besser verträgliche und individuell besser abgestimmte Behandlung haben, welche idealerweise die Kosten im Gesundheitswesen nicht noch stärker strapaziert.

Received: July 13, 2011

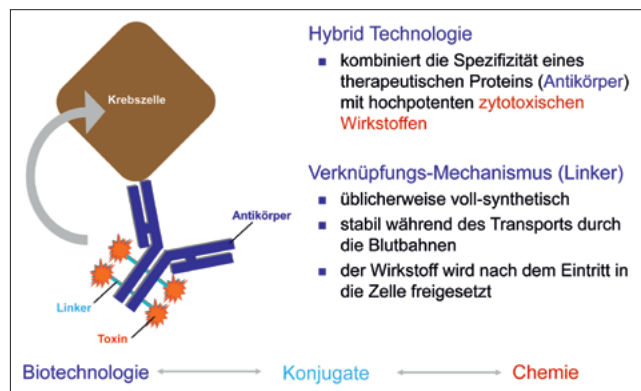
[1] P. Carter, *Nat. Rev. Cancer* **2001**, *1*, 118.

[2] L. Ducry, B. Stump, *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 5.

[3] 'The Business & Medicine Report, Making the case for Antibody-Drug-Conjugates', Dec. **2010**.

Was sind Antikörper-Wirkstoff-Konjugate – (Antibody Drug Conjugates / ADCs)

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate bestehen aus drei wichtigen Teilen mit unterschiedlichen Aufgaben. Der Antikörper übernimmt dabei die Aufgabe des Transports des ADCs zur Zielzelle und dessen Anbindung an ein bestimmtes Antigen. Der Linker stellt sicher, dass der Wirkstoff in der Blutbahn stabil ist und die zelltoxische Substanz nicht am falschen Ort freigesetzt wird. Das Toxin ist schliesslich dazu da, um am Zielort seine toxische Wirkung abzugeben – mit der gewünschten Wirkung auf die Ziel-Zelle.



Mit Hilfe des Antikörpers wird der hochpotente Wirkstoff direkt zur Krebszelle transportiert.