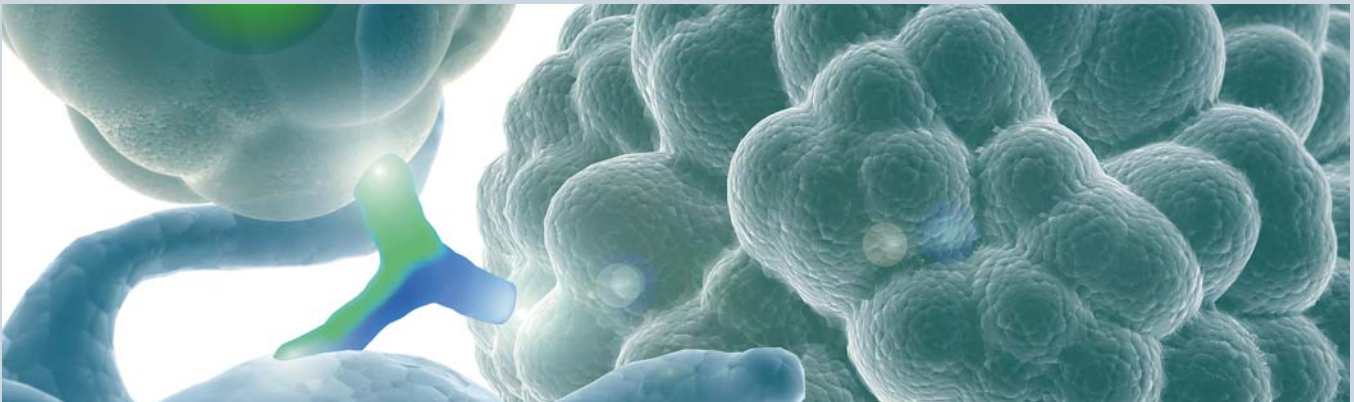


# Triomab®: Trifunktionale Antikörper gegen Krebs

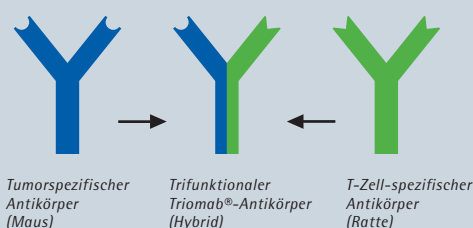


Eigentlich ist das menschliche Immunsystem bestens gerüstet, um kranke Zellen zu erkennen und zu vernichten. Krebszellen allerdings haben vielfältige Strategien entwickelt, um den Kontrollmechanismen der Immunabwehr zu entgehen. Nur deshalb können sie zu Tumoren heranwachsen und sich im Körper von Patienten ausbreiten.

Eine der ältesten Visionen von Ärzten und Wissenschaftlern ist es daher, ein Medikament zu entwickeln, das Krebszellen für die Immunabwehr wieder sichtbar macht. Die Triomab®-Antikörper von TRION leisten genau das. Mit Removab® (Catumaxomab) wurde 2009 der erste Vertreter der Triomab®-Familie in Europa zugelassen. Es ist weltweit der erste bispezifische, trifunktionale Antikörper am Markt.

## Struktur: Aus zwei Hälften zusammengesetzt

Herkömmliche Antikörper besitzen zwei identische spezifische Bindungsregionen, mit denen sie an Zielzellen andocken. Trifunktionale Antikörper setzen sich je zur Hälfte aus zwei solchen Antikörpern zusammen: einem Maus-Antikörper, der Krebszellen erkennt, und einem Ratte-Antikörper, der T-Zellen bindet. Anders als traditionelle Antikörper haben Triomab®-Antikörper deshalb zwei unterschiedliche spezifische Bindungsstellen.



Die Kombination verschiedener Antikörper-Spezies (Ratte und Maus) ermöglichte erst die Etablierung eines pharmazeutischen Herstellungsprozesses.<sup>1</sup> Damit hat TRION entscheidende Produktionshürden überwunden, an denen andere bispezifische Konstrukte

zuvor gescheitert waren. Das Unternehmen unterhält Produktionsanlagen im eigenen Haus, die internationalen GMP (Good Manufacturing Practice)-Standards entsprechen und den Weltmarkt bedienen können.

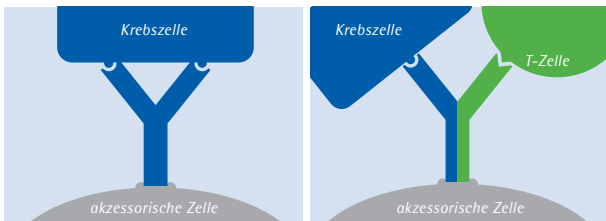
## Wirkprinzip: Dreifache Bindung, vielfache Wirkung

Durch ihre besondere Struktur können Triomab®-Antikörper drei verschiedene Zellen gleichzeitig binden: eine Krebszelle, eine T-Killer-Zelle und mittels spezifischem Fc-Teil eine Abwehrzelle, die zur angeborenen Immunabwehr gehört. Dadurch wird das Immunsystem auf mehreren Ebenen gezielt stimuliert:

- T-Zellen, die potentesten Killerzellen des Immunsystems, schütten toxische Substanzen aus, die Krebszellen zerstören, und lösen das Selbstmordprogramm (Apoptose) in Krebszellen aus. Außerdem aktivieren sie typische nekrotische Prozesse der Krebszellvernichtung (Verformung, Schwellung, Zerstörung).
- Fresszellen der angeborenen Immunabwehr, z.B. Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen vernichten Krebszellen durch Phagozytose oder Apoptose. Außerdem setzen sie Botenstoffe frei, die T-Zellen zusätzlich stimulieren.
- Fresszellen können eine langfristige Immunität gegenüber Krebs induzieren, indem sie dem Immunsystem Bruchstücke zerstörter Tumorzellen präsentieren.

Aufgrund dieses einzigartigen, trifunktionalen Wirkprinzips sind Triomab®-Antikörper mindestens 1.000-fach effizienter in der Vernichtung von Krebszellen als herkömmliche Antikörper. Während letztere in Dosierungen von einigen Milligramm oder Gramm verabreicht werden, wirken Triomab®-Antikörper schon

im Mikrogramm-Bereich. Sie können deshalb auch in wesentlich kleineren Produktionsanlagen hergestellt werden.

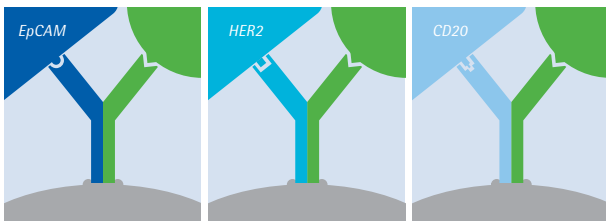


Herkömmliche Antikörper können nur Abwehrzellen der angeborenen Immunabwehr (akzessorische Zellen) aktivieren

Trifunktionale Antikörper können zusätzlich die besonders potenten T-Killer-Zellen aktivieren

## Plattform: Baukastenprinzip

Die Triomab®-Technologie ist vielseitig einsetzbar: Durch Austausch der tumorspezifischen Antikörperhälfte können trifunktionale Antikörper recht einfach umgebaut werden, so dass sie unterschiedliche Arten von Krebszellen erkennen. Bisher wurden bereits Triomab®-Antikörper für die Zielstrukturen EpCAM, HER2 und CD20 realisiert. Prinzipiell könnte mit der Triomab®-Technologie nahezu jeder konventionelle therapeutische Antikörper am Markt in ein trifunktionales Format mit erhöhter Wirksamkeit überführt werden.



Zielstruktur EpCAM

Zielstruktur HER2

Zielstruktur CD20

## Vorteile: Eine neue Qualität in der Krebstherapie

Im Vergleich zu herkömmlichen Antikörpern bieten Triomab®-Antikörper viele Vorteile. Sie:

- Aktivieren mehrere Immunabwehrmechanismen simultan und gezielt gegen Krebs.
- Nutzen Abwehrzellen der angeborenen Immunabwehr (wie auch herkömmliche Antikörper) und zusätzlich die besonders potenten T-Killer-Zellen (was herkömmliche Antikörper nicht können).
- Sind deshalb mindestens 1.000-fach wirksamer in der Vernichtung von Krebszellen.
- Können außerdem eine langfristige Immunität gegen Krebs induzieren, ähnlich wie Impfstoffe.
- Können in vergleichsweise kleinen Produktionsanlagen hergestellt werden.
- Können durch Austausch der tumorspezifischen Hälfte leicht adaptiert und für viele verschiedene Krebsarten eingesetzt werden.

## Triomab®-Produkte

Mehrere Triomab®-Antikörper befinden sich momentan in der Entwicklung:

- Removab® (Catumaxomab), spezifisch für EpCAM, ist in der EU zugelassen zur Behandlung von malignem Aszites bei Patienten mit EpCAM-positiven Karzinomen. Außerdem laufen Phase II Studien bei Eierstock- und Magenkrebs.
- Rexomun® (Ertumaxomab), spezifisch für HER2, befindet sich in Phase II Studien zur Behandlung von metastasiertem Brustkrebs.
- Lymphomun™ (FBTA05), spezifisch für CD20, befindet sich in Entwicklung zur Behandlung von B-Zell Lymphomen.
- Weitere Kandidaten sind in präklinischer Entwicklung, u.a. Ektomun™ zur Behandlung von Melanomen.

## Triomab®-Daten

Triomab®-Antikörper und ihr Wirkmechanismus wurden in Laborexperimenten und in einer Reihe von klinischen Studien mit bislang über 500 Patienten ausgiebig untersucht. Dabei hat TRION gezeigt, dass Triomab®-Antikörper

- Wirksam verschiedene Kaskaden der Immunabwehr auslösen.
- Sowohl T-Lymphozyten als auch akzessorische Zellen zur Produktion immunmodulierender Zytokine anregen (IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-12, TNF alpha, interferon gamma, GM-CSF, und DC-CK1).<sup>2</sup>
- Sowohl die typischen nekrotischen Prozesse der Krebszell-Vernichtung als auch Phagozytose auslösen.<sup>3,4</sup>
- Eine langfristige Immunantwort induzieren können.<sup>5</sup>

In gemeinsam mit Fresenius Biotech durchgeführten klinischen Studien wurde gezeigt, dass Triomab®-Antikörper

- Sicher und gut verträglich sind.<sup>6,8</sup>
- Klinische Aktivität schon bei einer Dosis zeigen, die 1.000fach unterhalb der für herkömmliche Antikörper üblichen Dosis liegt.<sup>6,7,8</sup>
- In einer Phase I Studie zur Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei 5 von 15 evaluierbaren Patientinnen eine Wirksamkeit gegen Krebs zeigten.<sup>6</sup>
- In einer Phase I/II Studie zur Behandlung von malignem Aszites das Verhältnis von Immunzellen zu Krebszellen vollständig umgekehrt haben, so dass 22 von 23 Patienten am Ende der Behandlung frei von Aszites waren.<sup>8,9</sup>
- In einer Phase II/III Studie an 258 Patienten mit malignem Aszites im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe eine wesentlich längere punktionsfreie Zeit (77 Tage in der mit Triomab® behandelten Gruppe im Vergleich zu 13 Tagen in der Kontrollgruppe;  $p < 0.0001$ ) sowie verlängertes punktionsfreies Überleben (46 versus 11 Tage;  $p < 0.0001$ ) erzielten.<sup>10</sup>

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde Removab® (Catumaxomab) in Europa für die Behandlung von malignem Aszites bei Patienten mit EpCAM-positiven Karzinomen zugelassen.

TRION Pharma GmbH  
Frankfurter Ring 193a  
D-80807 München  
Tel. +49(0)89-32 42 66 0  
Fax +49(0)89-32 42 66 199  
mail@trionpharma.de  
www.trionpharma.de

<sup>1</sup> Lindhofer et al., J Immunol, 155: 219-225, 1995

<sup>2</sup> Zeidler R. et al., J Immunol, 163: 1246-1252, 1999

<sup>3</sup> Zeidler R. et al., Br J Cancer 83: 261-266, 2000

<sup>4</sup> Riesenberger R. et al., J Histochem Cytochem, 49: 911-918, 2001

<sup>5</sup> Ruf P. and H. Lindhofer, Blood, 98: 2526-2534, 2001

<sup>6</sup> Kiewe P. et al., Clin Cancer Res, 12: 3085-3091, 2006

<sup>7</sup> Heiss M. M. et al., Int J Cancer, 117: 435-443, 2005

<sup>8</sup> Burges A. et al., Clin Cancer Res, 13: 3899-3905, 2007

<sup>9</sup> Jaeger M. et al., J Clin Oncol, 22: 2504 (2004 ASCO Annual Meeting Proceedings), 2004

<sup>10</sup> Parsons S. L. et al., J Clin Oncol, 26: 3000 (2008 ASCO Annual Meeting Proceedings), 2008