

## Klinische Entwicklung eines neuen monoklonalen anti-HER3-Antikörpers mit gesteigerter Immuneffektor-Funktion

M. Weisser, M. Pickl, B. Bossenmaier, M. Hasmann, Roche, Penzberg.

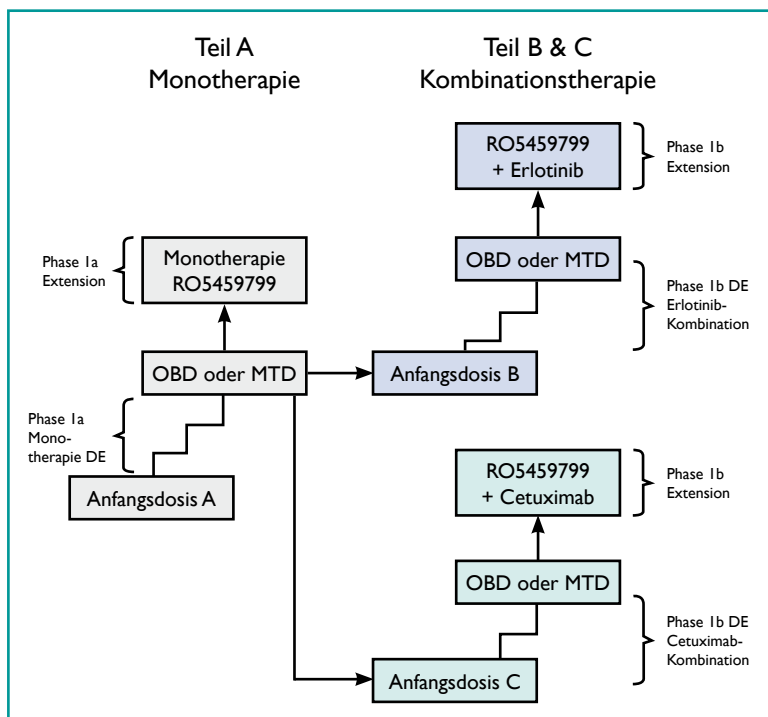
**Im Dezember 2011 wurde der erste Patient mit einem neuartigen monoklonalen Antikörper (GE-huMAb-HER3) gegen den Wachstumsfaktor-Rezeptor HER3 behandelt, der von Roche am Standort Penzberg entwickelt wurde.**

HER3 gehört zur Familie der "humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren" (HER). Über diese Rezeptoren werden multiple Signaltransduktionskaskaden innerhalb der Zelle aktiviert, die ein komplexes biologisches Netzwerk bilden und für die Differenzierung, Migration, Proliferation und das Überleben der Zellen eine wichtige Rolle spielen [1, 2]. Die Dysregulation der HER-Expression und -Signaltransduktion ist mit Tumorgenese und Proliferation assoziiert. Diese Erkenntnis hat zur Entwicklung und Zulassung verschiedener zielgerichteter Medikamente geführt, wie z.B. Cetuximab, Erlotinib (HER1/EGFR-Inhibition) und Trastuzumab (HER2-Inhibition) [1-4]. Trotz signifikanter Therapieerfolge entwickeln die meisten Patienten im Verlauf der Therapie eine Resistenz, bei der u.a. die Aktivierung von HER3 eine entscheidende Rolle spielt [5-7]. HER3 besitzt keine eigene Kinase-Aktivität, wirkt jedoch über die Heterodimerisierung mit anderen Rezeptoren aus der HER-Familie als Signalverstärker. Eine Überexpression

von HER3 ist in diversen Tumortypen mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass HER3-Heterodimere in multiplen Tumoren an der Tumorgenese und Tumorprogression beteiligt sind [3].

Bei GE-huMAb-HER3 handelt es sich um einen humanisierten IgG1-Antikörper mit einem dualen Wirkmechanismus. Erstens wird durch die hoch affine Bindung des Antikörpers an den HER3-Rezeptor der natürliche Ligand Heregulin verdrängt, die Heterodimerisierung mit anderen HER-Rezeptoren und die HER3-Phosphorylierung unterbunden und somit die Signaltransduktion in die Zelle inhibiert. Zweitens besitzt GE-huMAb-HER3 eine gesteigerte Immuneffektorfunktion. Durch Veränderungen einiger Zuckermoleküle im Fc-Bereich des Antikörpers (Glycoengineering) wurde die Affinität des Fc-Teils zum Fc-gamma-IIIa-Rezeptor, den NK-Zellen und Makrophagen erhöht. Diese Immuneffektorzellen werden dadurch effizienter zum Tumor rekrutiert und können ihn gezielt zerstören. Diese zusätzliche Wirkungsweise des Antikörpers wird als Antikörper-vermittelte Zytotoxizität (ADCC) bezeichnet.

GE-huMAb-HER3 zeigte in verschiedenen Tumor-Xenograft-Modellen eine signifikante Inhibition des Tumorwachstums sowie in einigen Fällen eine komplette Tumorregression. Xenograft-Modelle demonstrieren jedoch meist nur einen Teil des therapeutischen Potentials eines Antikörpers. GE-huMAb-HER3 bindet den humanen Fc-gamma-IIIa-Rezeptor auf NK-Zellen und Makrophagen mit 50-fach höherer Affinität im Vergleich zu "normalen" IgG1-Antikörpern, was ein wesentliches Differenzierungsmerkmal zu anderen anti-HER3-Antikörpern, wie AMG 888 und MM-121, darstellt. Die gesteigerte ADCC-Kapazität von GE-huMAb-HER3 wurde in vitro und in vivo demonstriert. Gegenüber einer "non-glyco-engineered" Wildtyp-anti-HER3-Variante zeigte GE-huMAb-HER3 eine signifikant gesteigerte Fc-gamma-Rezeptor vermittelte Antitumoraktivität gegen rekombinante A549-Zellen (in vitro) sowie in einem orthotopen, immunkompetenten A549-Mausmodell (in vivo) [8].



**Abb. 1: Studiendesign der Phase-I-Studie zu GE-huMAb-HER3.**

OBD=Optimal Biologically Active Dose; MTD=Maximum Tolerated Dose; DE=Dosiseskalation.

Die Kombination aus einer effektiven Inhibition der HER3-Signaltransduktion und der gesteigerten ADCC macht GE-huMAb-HER3 zu einer hoch potenten zielgerichteten Therapie.

Derzeit wird dieser vielversprechende Antikörper in einer Phase-I-Studie klinisch getestet (clinicaltrials.gov identifier NCT01482377). Die primären Endpunkte der Studie sind die Sicherheit und Verträglichkeit des Medikaments sowie die Analyse des pharmakokinetischen Profils mittels Dosis-escalation. Ein weiteres Ziel ist die Definition der optimalen Dosis zur weiteren klinischen Entwicklung. Dazu werden diverse pharmakokinetische (PK) und pharmakodynamische (PD) Marker in Blut, Haut- und Tumorbiopsien seriell analysiert. Darüber hinaus ist es ein wesentliches Bestreben der Studie, bereits frühzeitig Patienten zu identifizieren, die von einer GE-huMAb-HER3-gerichteten Therapie profitieren. Daher werden bereits in der Phase I Patienten aufgrund molekularer Marker auf Tumorproben für die Studienteilnahme ausgewählt (Companion Diagnostics Program).

Das Studiendesign der Phase-I-Studie (Abb. 1) sieht weiterhin vor, die Sicherheit, Verträglichkeit und Aktivität von GE-huMAb-HER3 bereits frühzeitig in Kombination mit HER1-Inhibitoren wie Cetuximab und Erlotinib zu testen. Entsprechende Kombinationsarme werden ab einer Dosis mit entsprechendem PK- und PD-Profil initiiert. Seit Dezember 2011 ist die Phase-I-Studie in 3 niederländischen Zentren aktiv. Es ist geplant, 3 weitere Studienzentren in Dänemark und Spanien demnächst zu aktivieren.



**PD Dr. med. Martin Weisser**

**Translational Medicine Leader  
Pharma Research and  
Early Development (pRED)  
Nonnenwald 2  
82377 Penzberg**

**Tel: 08856/605822**

**E-Mail: martin.weisser@roche.com**

#### Literatur:

1. Sundaresan S, et al. The biology of human epidermal growth factor receptor 2. *Curr Oncol Rep.* 1999;1:16-22.
2. Yarden Y, et al. Untangling the ErbB signalling network. *Nature Rev Mol Cell Biol.* 2001;2:127-37.
3. Sithanandam G, et al. The ERBB3 receptor in cancer and cancer gene therapy. *Cancer Gene Ther.* 2008;15:413-448.
4. Hsieh AC, et al. Targeting HER proteins in cancer therapy and the role of the non-target HER3. *Br J Cancer.* 2007;97:453-457.
5. Sergina NV, et al. Escape from HER-family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER3. *Nature.* 2007;445:437-441.
6. Engelman JA, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science.* 2007;316:1039-1043.
7. Arteaga CL. HER3 and mutant EGFR meet MET. *Nature Med.* 2007;13:675-677.
8. Bossenmaier B, et al. GE-huMab-HER3, a novel humanized, glycoengineered HER3 antibody with enhanced ADCC and superior preclinical in vitro and in vivo efficacy. *AACR 2012 Abstract 2508*