

VAXIMM startet Phase-1/2-Studie mit der oralen T-Zell-Immuntherapie VXM01 in Kombination mit PD-L1 Antikörper Avelumab im Glioblastom

Basel (Schweiz) und Mannheim (Deutschland), 13. Dezember 2018 – VAXIMM AG, ein schweizerisch/deutsches Biotechnologieunternehmen, das auf die Entwicklung oraler T-Zell-Immuntherapien spezialisiert ist, gab heute die Behandlung des ersten Patienten in einer Phase 1/2-Studie bekannt, die die orale Immuntherapie VXM01 in Kombination mit Avelumab*, einem humanen anti-PD-L1 Antikörper zur Behandlung von Glioblastom, untersucht. Die Studie ist Teil einer Kollaboration mit Merck KGaA, Darmstadt, und Pfizer Inc.

Die Studie ist eine multizentrische, offene Phase-1/2-Studie (EudraCT #: 2017-003076-31, NCT03750071), die die Sicherheit und Wirksamkeit von VXM01 in Kombination mit Avelumab bei Patienten mit Glioblastom untersucht. Insgesamt sollen 30 Patienten an etwa acht Studienzentren in Europa in die Studie einbezogen werden. Die primären Endpunkte der Studie sind Sicherheit und Verträglichkeit von VXM01 in Kombination mit Avelumab. Zu den sekundären Endpunkten gehören progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.

Prof. Wolfgang Wick, MD, Ärztlicher Direktor der Abteilung Neurologie der Universitätsklinik Heidelberg und Hauptstudienleiter, kommentierte: „Wir haben bereits vielversprechende klinische Ergebnisse mit VXM01 als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit fortschreitendem Glioblastom gesehen. Es gibt eine starke wissenschaftliche Rationale dafür, diese orale Immuntherapie in Kombination mit einem PD-L1 Inhibitor zu untersuchen, da die Checkpoint-Hemmung die Aktivität des Impfstoffs erhöhen könnte. Es besteht ein dringender Bedarf an effektiveren Therapien, die dazu beitragen, das Fortschreiten dieser meistens tödlichen Form des Hirntumors zu verhindern. Wir sind auf die Ergebnisse dieser Kombinationsstudie sehr gespannt.“

Dr. Heinz Lubenau, Chief Operating Officer von VAXIMM, sagte: „Wir freuen uns sehr, dass diese wichtige Studie jetzt gestartet ist. Diese erste Kollaboration mit der Merck KGaA, Darmstadt, und Pfizer wird uns wertvolle Erkenntnisse zur potenziellen Wirksamkeit der Kombination dieser beiden Therapieoptionen geben, um Hirntumore behandeln zu können“.

*Avelumab befindet sich für die Behandlung von Glioblastom in Kombination mit VXM01 in der klinischen Prüfung. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Avelumab sind in dieser Indikation noch nicht belegt. Es gibt keine Garantie, dass Avelumab für die Behandlung von Glioblastom bei einer der weltweiten Gesundheitsbehörden zugelassen wird.

Über Glioblastom

Glioblastom ist eine tödliche Form des Gehirntumors. Die Behandlung dieser Krankheit kann sehr schwierig sein, weil die Tumore aus vielen unterschiedlichen Zelltypen bestehen. In der EU gab es 2018 schätzungsweise 49.000 neue Fälle von Tumoren des Gehirns und des Nervensystems und über 38.000 Todesfälle.¹ In den USA liegen für 2018 die Schätzungen bei 24.000 neuen Fällen und fast 17.000 Todesfällen.² Bestrahlung und Chemotherapie können dazu eingesetzt werden, das Wachstum von Glioblastoma zu verlangsamen, die nicht durch eine Operation entfernt werden können. Der American Association of Neurological Surgeons

zufolge sterben Patienten dennoch typischerweise in den ersten 15 Monaten nach der Diagnose. Daher besteht ein dringender Bedarf für effektivere Therapieoptionen.

Über VXM01

VXM01 ist eine orale T-Zell-Immuntherapie, die dazu entwickelt wurde, T-Zellen zu aktivieren, die die Tumervaskulatur angreifen und bei verschiedenen Tumorarten die Krebszellen direkt attackieren. Sie basiert auf einem abgeschwächten, sicheren, oral verabreichten bakteriellen Impfstamm, der so modifiziert wurde, dass er den Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (VEGFR2) als Zielgen trägt. VXM01 stimuliert das Immunsystem des Patienten zur Aktivierung VEGFR2-spezifischer, zytotoxischer T-Zellen (so genannter Killer-Zellen). Diese Killer-Zellen wiederum zerstören aktiv die Zellen des Tumor-Gefäßsystems, was zur verstärkten Infiltration verschiedener Immunzellen in den Tumor führt. In präklinischen Studien zeigte ein Maus-analoger VXM01 Impfstoff breite Anti-Tumoraktivität bei unterschiedlichen Tumorarten. Diese Aktivität war mit einer VEGFR-2-spezifischen T-Zell-Antwort verbunden und korrelierte mit der Zerstörung des Tumor-Gefäßsystems und einer erhöhten Immunzellinfiltration. Eine doppelt-verblindete, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-I-Studie mit 71 Patienten mit fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs bestätigte gute Sicherheit und Verträglichkeit von VXM01 und demonstrierte außerdem eine Aktivierung von VEGFR-2-spezifischen, zytotoxischen T-Zellen, was mit einer signifikant verbesserten Überlebensrate einherging. Bei wiederkehrendem Glioblastom wurde klinische Aktivität im Hinblick auf objektives Ansprechen und Überleben beobachtet.

Über Avelumab

Avelumab ist ein humaner Antikörper, der gegen den programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) gerichtet ist. Präklinische Modelle haben gezeigt, dass Avelumab sowohl adaptive als auch angeborene Immunfunktionen beteiligt. Durch die Blockierung der Interaktion von PD-L1 mit PD-1-Rezeptoren hat Avelumab in präklinischen Modellen nachweislich die Unterdrückung der T-Zell-vermittelten Antitumor-Immunabwehr aufgehoben.³⁻⁵ Avelumab induzierte außerdem *in vitro* mittels Antikörper-abhängiger zellulärer Zytotoxizität (ADCC) die von natürlichen Killerzellen (NK) vermittelte direkte Lyse von Tumorzellen.⁵⁻⁷ Im November 2014 haben Merck, Darmstadt, Germany und Pfizer ihre strategische Allianz zur gemeinsamen Entwicklung und Vermarktung von Avelumab bekannt gegeben.

Zugelassene Indikationen

Avelumab (BAVENCIO®) wurde in den USA von der US amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA beschleunigt zugelassen für die Behandlung von i) Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (mMCC) sowie (ii) Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (UC), deren Tumorerkrankung unter oder nach platinhaltiger Chemotherapie bzw. innerhalb von 12 Monaten nach neoadjuvanter oder adjuvanter Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie fortgeschritten ist. Diese Indikationen sind im Rahmen der beschleunigten Zulassung auf Basis der Tumorsprechrates und der Ansprechdauer zugelassen. Die Aufrechterhaltung der Zulassung in diesen Indikationen kann vom Nachweis und der Beschreibung des klinischen Nutzens im Rahmen von konfirmatorischen Studien abhängig sein.

Avelumab ist derzeit für Patienten mit MCC in über 35 Ländern weltweit zugelassen. Bei den meisten dieser Zulassungen ist die Indikation breitgefasset und nicht auf eine bestimmte Therapielinie begrenzt.

Wichtige Sicherheitsinformationen aus der von der FDA zugelassenen Produktinformation

Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu Avelumab (BAVENCIO®) beinhalten immunvermittelte Nebenwirkungen (wie Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Endokrinopathien, Nephritis und Nierenfunktionsstörung sowie andere Nebenwirkungen), Infusionsreaktionen und Embryo-/Fetotoxizität.

Zu den häufigen (bei mindestens 20 % der Patienten berichteten) Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit BAVENCIO in den Indikationen mMCC bzw. lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes UC gehören Fatigue, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Diarrhoe, Übelkeit, Infusionsreaktionen, periphere Ödeme, verminderter Appetit/Hypophagie, Harnwegsinfektionen und Hautausschlag.

Die vollständigen Verschreibungsinformationen und die Medikationsanleitung für BAVENCIO finden Sie unter www.BAVENCIO.com.

Über VAXIMM

Die VAXIMM AG ist ein privates, schweizerisch/deutsches Biotechnologie-Unternehmen, das orale T-Zell-Vakzine als aktive Immuntherapien für Krebspatienten entwickelt. VAXIMMs Impfstoff-Plattform basiert auf abgeschwächten, sicheren und oral verabreichten Bakterien, die modifiziert zur Stimulation der patienteneigenen zytotoxischen T-Zellen eingesetzt werden, um tumor-spezifische Strukturen gezielt anzugreifen. Zur Pipeline des Unternehmens gehören komplementäre Produktkandidaten, die auf verschiedene Tumorstrukturen zielen. Der am weitesten fortgeschrittene Produktkandidat VXM01 aktiviert Killerzellen, die sich gegen das tumor-spezifische Gefäßsystem und bestimmte, die Immunantwort unterdrückende Zellen richten, und erhöht damit die Infiltration von Immunzellen in soliden Tumoren. VXM01 befindet sich in der klinischen Entwicklung für die Behandlung verschiedener Tumorarten, wie Bauchspeicheldrüsenkrebs, Darmkrebs und Hirntumoren. VAXIMM hat mit China Medical System Holdings (CMS) eine Kollaborationsvereinbarung geschlossen, die CMS die gesamten Rechte an den bestehenden Programmen von VAXIMM in China und weiteren asiatischen Ländern (exklusive Japan) gewährt. CMS hat sich an VAXIMM beteiligt. Zu den weiteren Investoren gehören BB Biotech Ventures, M Ventures, Sunstone Capital und BioMed Partners. Die VAXIMM AG hat ihren Hauptsitz in Basel, Schweiz. Die hundertprozentige Tochtergesellschaft VAXIMM GmbH mit Sitz in Mannheim ist für die operative Durchführung der Entwicklung verantwortlich. Für weitere Information besuchen Sie bitte: www.vaximm.com.

Kontakt:

VAXIMM AG
Dr. Heinz Lubenau
Tel.: +49 621 8359 687 0
E-Mail: info@vaximm.com

Medienanfragen:

MC Services AG
Katja Arnold, Kaja Skorka
Tel: +49 89 210228 0
E-Mail: vaximm@mc-services.eu

Referenzen

1. <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>
3. Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. *Cancer Control* 2014;21(3):231-7.
4. Dahan R, Segal E, Engelhardt J et al. FcγRs modulate the anti-tumor activity of antibodies targeting the PD-1/PD-L1 axis. *Cancer Cell* 2015;28(3):285-95.
5. Boyerinas B, Jochems C, Fantini M et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity activity of a novel anti-PD-L1 antibody avelumab (MSB0010718C) on human tumor cells. *Cancer Immunol Res* 2015;3(10):1148-57.
6. Kohrt HE, Houot R, Marabelle A et al. Combination strategies to enhance antitumor ADCC. *Immunotherapy* 2012;4(5):511-27.
7. Hamilton G, Rath B. Avelumab: combining immune checkpoint inhibition and antibody-dependent cytotoxicity. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(4):515-23.