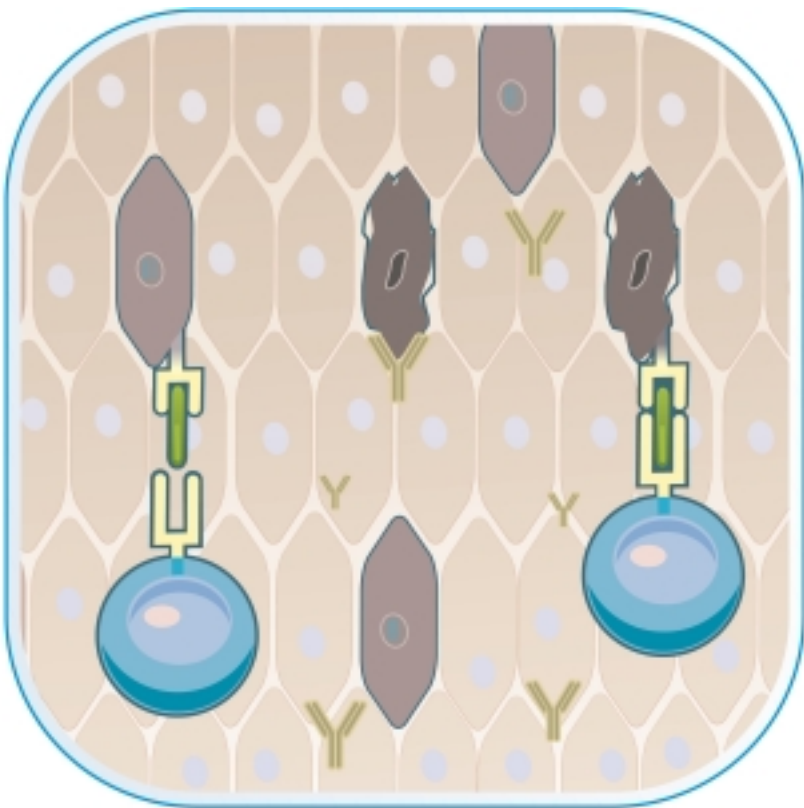


# AUTOLOGE TUMORVAKZINE BEIM NIERENZELLKARZINOM REDUKTION DES PROGRESSIONSRISIKOS



# EINFÜHRUNG: ADJUVANTE THERAPIE DES NIERENZELLKARZINOMS

Als Standardtherapie des lokal begrenzten Nierenzellkarzinoms (RCC) ist die radikale bzw. partielle Nephrektomie etabliert. Dieser Tumor ist gegenüber systemisch wirkender Chemotherapie (sowie lokaler Strahlentherapie) hochgradig resistent. Daher konnte bisher kein Zytostatikum oder eine Kombination aus Zytostatika für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten RCC als Standard definiert werden. Ebenso lagen trotz verschiedener geprüfter Protokolle bisher keine überzeugenden bzw. abgesicherten adjuvanten Therapieansätze vor (Motzer & Russo 2000).

Die Überlebensraten der Patienten nach radikaler Nephrektomie variieren für den Zeitraum des 5-Jahre-Überlebens für T2-Karzinome zwischen 57% und 92% und für T3-Karzinome zwischen 35% und 77% (Dinney et al. 1992, Störkel et al. 1989). Zisman et al. publizierten eine Risikogruppen-Abschätzung, die auf Basis des Tumorstadiums („tumor-node-metastasis stage“), des Tumorgradings (Fuhrman) und des ECOG-Performance-Status das Überleben von RCC-Patienten kalkulierte (Zisman et al. 2001).

Auf Basis dieses Modells weisen Patienten mit „low-grade“ T1-Karzinomen und gutem Performance-Status eine hohe Wahrscheinlichkeit von 94% auf, 5-Jahre zu überleben, während alle Patienten mit T2- (67%) oder T3-Karzinomen (39%) erwartungsgemäß eine geringere Chance für ein 5-Jahresüberleben aufweisen.

Aufgrund dieser Risikoeinschätzung wird die Entwicklung einer adjuvanten Therapie des RCC als unbedingt nötig erachtet.

Mit der autologen Nierenzell-Tumorvakzine (aTL) gelingt es jetzt erstmals, bei lokal begrenzter Erkrankung nach radikaler Nephrektomie einen Patientennutzen (Verminderung des Risikos einer Progression) für diese Karzinomentität nachzuweisen (Jocham et al. 2004).

## Referenzen

Dinney CP, Awad SA, Gajewski JB, et al. Analysis of imaging modalities, staging systems, and prognosis indicators for renal cell carcinoma. Urology 1992; 39: 122-129 / Jocham D, Richter A, Hoffmann L, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. Lancet 2004; 363: 594-599 / Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. J Urol 2000; 163: 408-417 / Störkel S, Thoenes W, Jacobi GH, Lippold R. Prognostic parameters in renal cell carcinoma: a new approach. Eur Urol 1989; 16: 416-422 / Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol 2001; 19 (No 6): 1649-1657

# STUDIENFAKTEN PHASE-III-STUDIE ZUR ADJUVANTEN THERAPIE DES NIERENZELLKARZINOMS NACH RADIKALER NEPHREKTOMIE MIT AUTOLOGER TUMORVAKZINE

URO-ONKOLOGISCHE STUDIEN-  
GRUPPE UNTER BETEILIGUNG VON  
55 DEUTSCHEN UNIVESITÄTS- UND  
SCHWERPUNKTKLINIKEN

REKRUTIERUNG VON 558 PATIENTEN  
MIT VERDACHT AUF RCC  
IN 20 MONATEN

INTERIM ANALYSE 2001 (DESKRIPTIV),  
PRÄSENTATION AUF ASCO, 2002  
(MERIT AWARD)

FINAL REPORT 2003

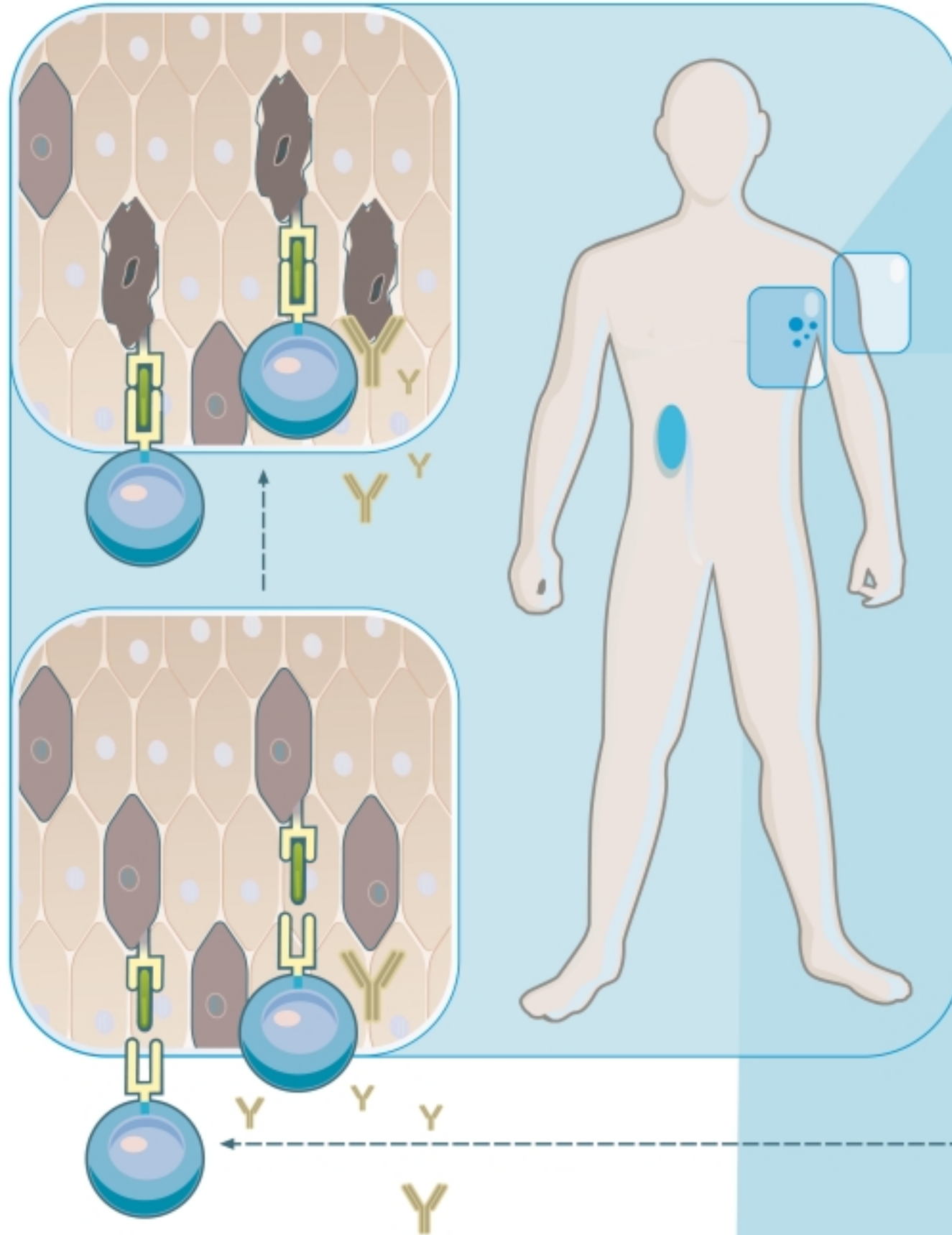
PRÄSENTATION DER ENDERGEBNISSE,  
DGHO, BASEL 2003

PUBLIKATION DER ENDERGEBNISSE  
IN "THE LANCET", 2004

# WIRKMECHANISMUS

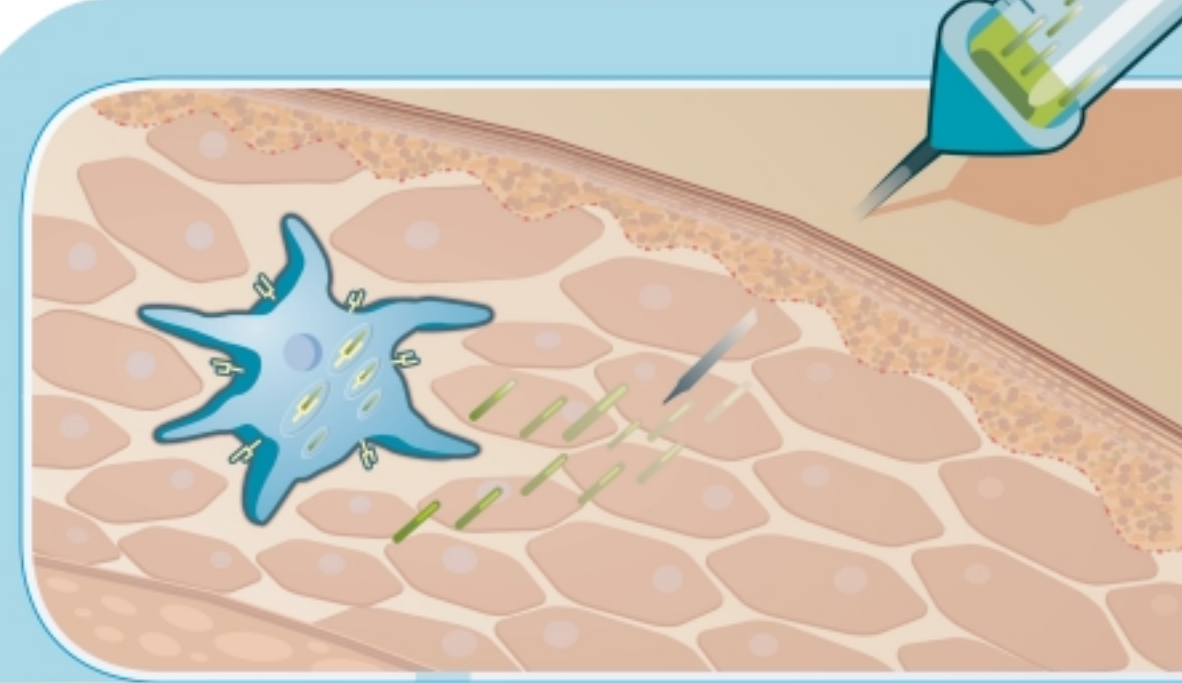
03

Die aktivierten Lymphozyten wandern in sämtliche Organe des Körpers aus. Ihr Ziel ist es, dort lokalisierte einzelne Karzinomzellen oder -verbände (Mikrometastasen) zu identifizieren und diese direkt oder durch Antikörper-vermittelte Mechanismen abzutöten. So sollen sie den erneuten Ausbruch der Krebserkrankung verhindern.



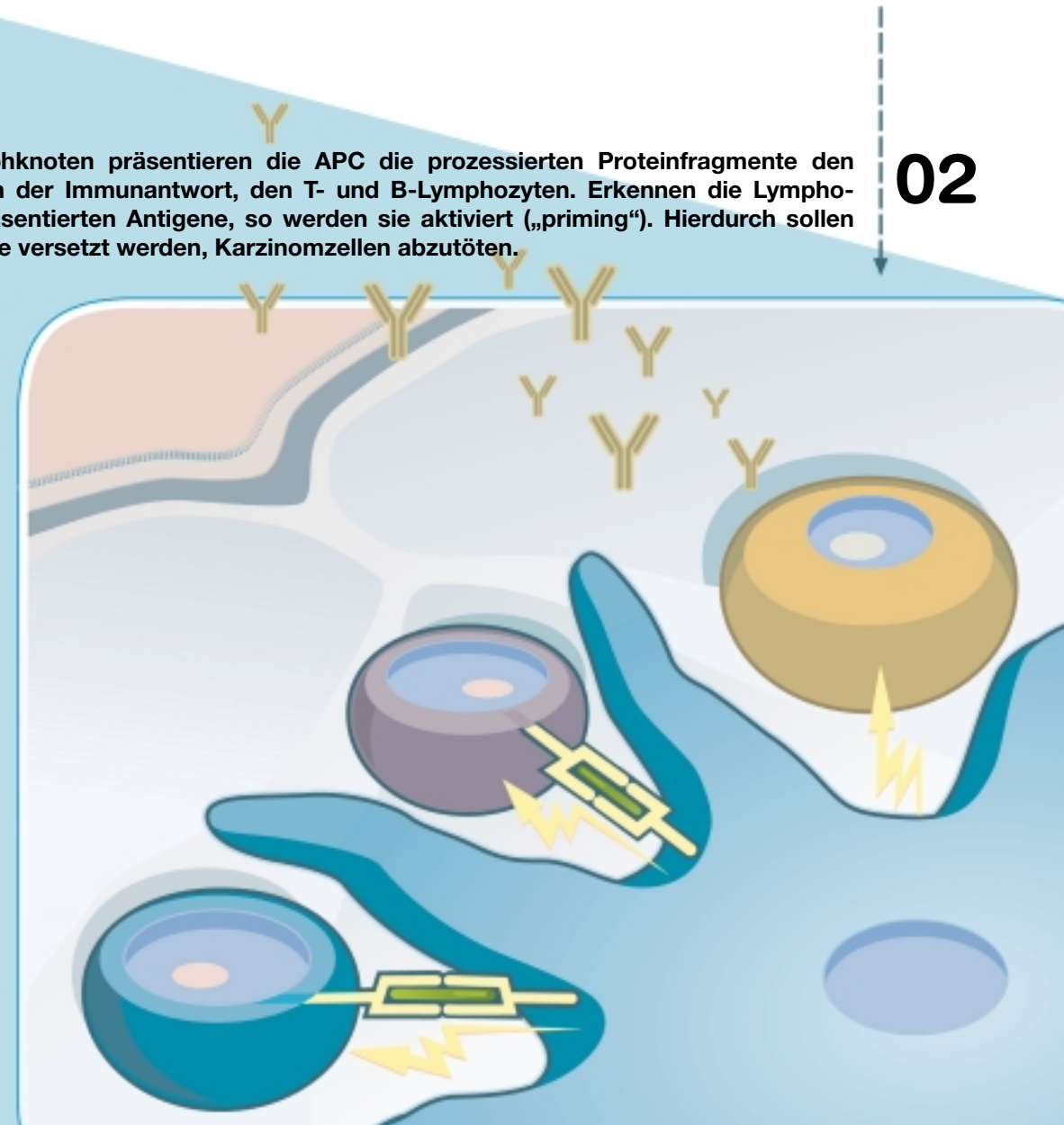
Das Vakzine aTL wird intradermal injiziert. Daraufhin nehmen lokale antigenpräsentierende Zellen (APC), z.B. dendritische Zellen, die darin enthaltenen Proteinfragmente des Tumorzell-Lysats aTL auf. Während der anschließenden Wanderung der APC in die drainierenden regionalen Lymphknoten werden die Fragmente intrazellulär prozessiert und als Antigene erkennbar.

01



In den Lymphknoten präsentieren die APC die prozessierten Proteinfragmente den Effektorzellen der Immunantwort, den T- und B-Lymphozyten. Erkennen die Lymphozyten die präsentierten Antigene, so werden sie aktiviert („priming“). Hierdurch sollen sie in die Lage versetzt werden, Karzinomzellen abzutöten.

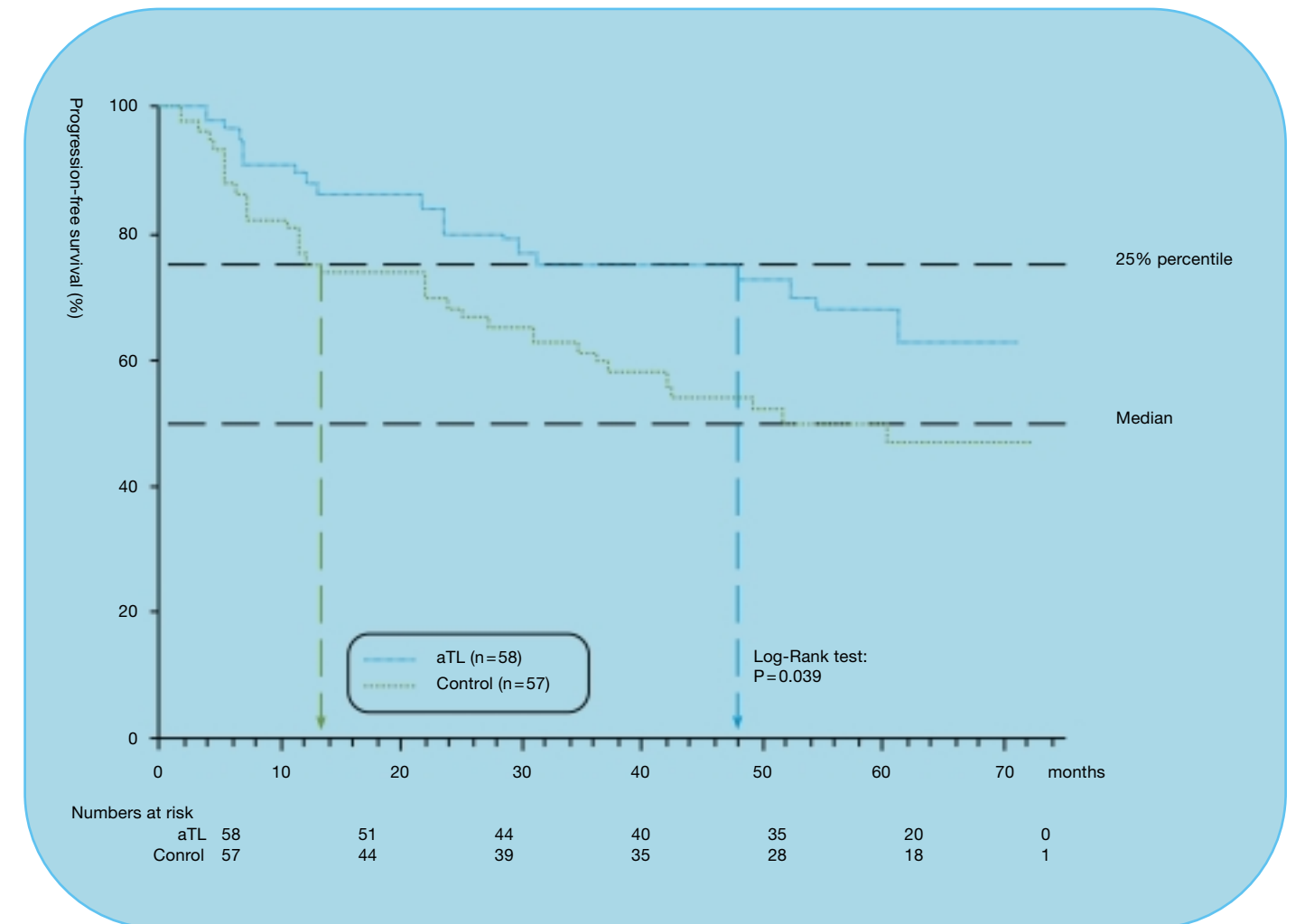
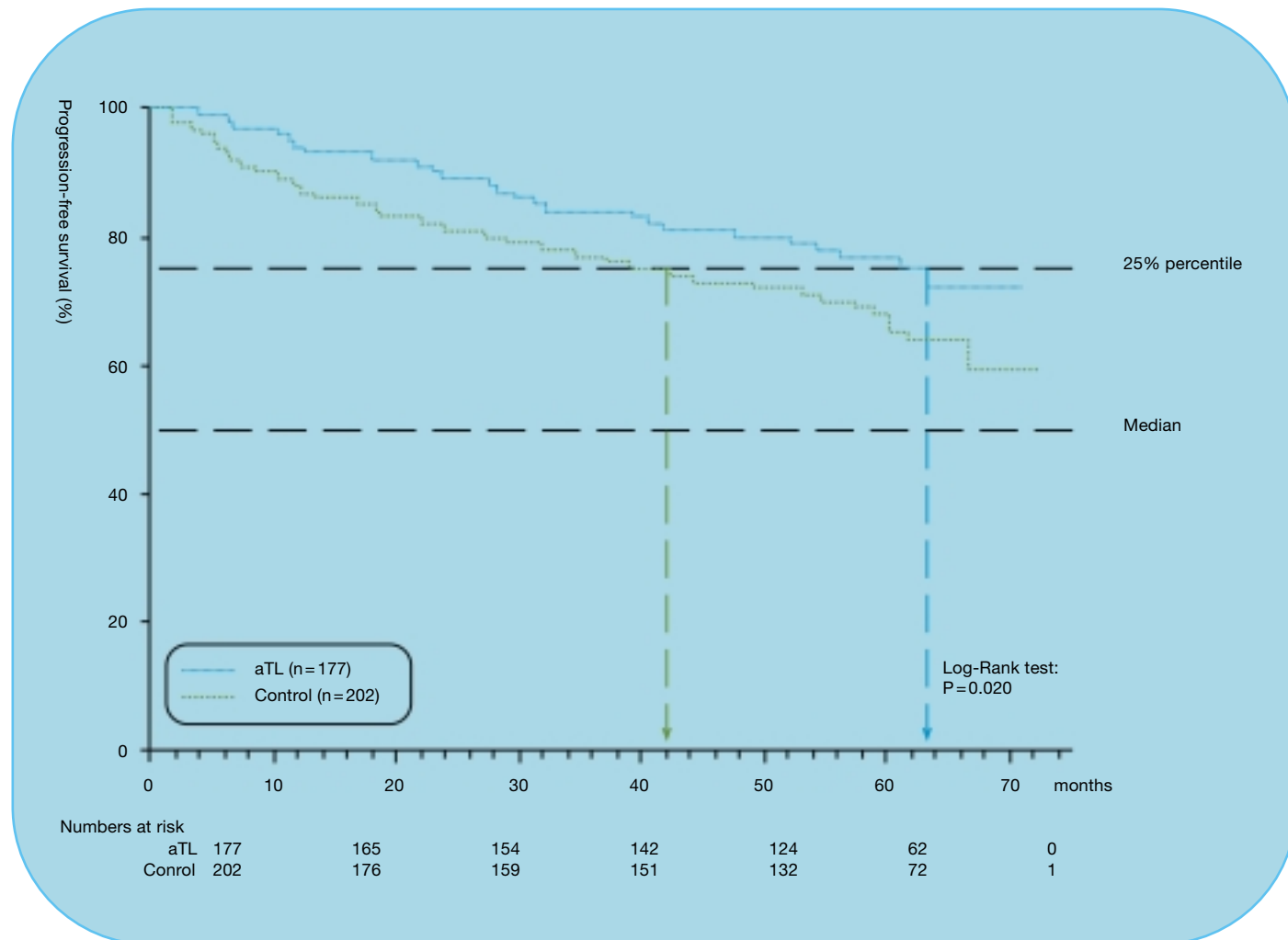
02



# PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN ALLE PATIENTEN (ITT)

# PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN PATIENTEN MIT T3 TUMOREN (ITT)

The Lancet, 21 February, 2004, Vol. 363, No. 9409, p. 597  
(beide Tabellen)



Anmerkung: Zu beachten ist, dass sich die TNM-Klassifikation für das Nierenzellkarzinom seit Beginn der Phase-III-Studie zweimal geändert hat.

Es wurden alle Patienten mit RCC der Stadien pT2-3b pN0-3 M0 gemäß der UICC-Klassifikation von 1993 in die Studie aufgenommen. Bei den Modifikationen ist der wichtigste Unterschied die Extension der oberen Grenze für T1-Tumore von 2,5 cm auf 7,0 cm (Klassifikation 1997). In der modifizierten Klassifikation des Jahres 2003 wurden die pT1-Karzinome unterteilt in pT1a (Durchmesser < 4 cm) und pT1b (Durchmesser 4-7 cm).

Daraus läßt sich ableiten, dass nach derzeitiger Klassifikation in der vorgelegten Studie Patienten mit den RCC-Stadien pT1a oder pT1b behandelt worden sind. Übersetzt für die vorgelegte Phase-III-Studie bedeutet dies, dass für die Anwendung der aTL-Vakzine Patienten mit einem RCC von mehr als 2,5 cm im Durchmesser in Frage kommen.

Jocham D, Richter A, Hoffmann L, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. Lancet 2004; 363: 594-599

# ABLAUFDIAGRAMM aTL

**LipoNova**

**Arzt**

**Klinik/Praxis**

**03**  
Spätestens 1 Tag vor OP:  
Info an LipoNova über  
Tumorgewebeabholung,  
Tel. 05 11/5 40 99-0

**04**  
LipoNova organisiert  
Abholung via Kurier

**11**  
Abholen der Versandbox  
am Übergabeort durch den  
von LipoNova bestellten  
Kurier

**12b**  
Herstellung, Qualitätskontrolle und Lagerung der  
Tumorvakzine bis Abruf  
durch die Lieferapotheke  
erfolgt

**13**  
Auslieferung binnen  
24 Stunden

**02**  
Festlegung  
OP in der Klinik/Praxis

**05**  
Ausfüllen der  
Begleitpapiere

**09**  
Verpacken der  
Versandbox

**10**  
Transport der Versandbox  
vom OP zum Übergabeort  
(z.B. Pforte) sichern

**12a**  
Meldung an LipoNova  
1. Histologischer Befund  
nach Erhalt  
2. Serologie\* (HIV, HepB)  
3. Adresse des  
behandelnden Arztes

**14**  
Tumorvakzine (aTL):  
Arzneimittel nach Erhalt  
bei -18°C (\*\*Gefrierfach,  
Kühlschrank oder Gefrier-  
schrank) gemäß beigefüg-  
ter Gebrauchsinformation  
bis zur Applikation lagern

**08**  
Inhalt: Transport-Medium,  
Begleitpapiere,  
Kühlsystem

**06**  
Intraoperative, sterile  
Gewebeentnahme  
(siehe Tumorentnahmetechnik)

**07**  
Steriles Einbringen  
des Tumors  
in Transport-Medium

Versand des Tumorgewebes  
an LipoNova zur Herstellung  
nach Rezeptur oder gemäß  
Auftrag zur Kryokonservierung  
von Tumorgewebe

\*Voraussetzung zur Freigabe nach GMP

# UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE (N=553) (SAFETY POPULATION)

Parameter	Total	aTL group	Control group
<b>Safety population</b>	<b>553</b>	<b>276</b>	<b>277</b>
-----			
<b>No. patients with adverse events (AEs)</b>			
<b>No. patients with AEs (%)</b>	<b>233 (42)</b>	<b>108 (39)</b>	<b>125 (45)</b>
<b>No. patients with drug-related AEs (%)</b>	<b>2 (&lt;1)</b>	<b>2 (1)</b>	<b>0</b>
<b>No. patients with serious AEs (%)</b>	<b>154 (28)</b>	<b>64 (23)</b>	<b>90 (32)</b>
-----			
<b>No. reported AEs</b>			
<b>No. AEs</b>	<b>462</b>	<b>215</b>	<b>247</b>
<b>No. drug-related AEs</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>0</b>
<b>No. serious AEs</b>	<b>264</b>	<b>106</b>	<b>158</b>
-----			
<b>AEs by frequency</b>			
<b>No. progression, surgical intervention (%)</b>	<b>106 (19)</b>	<b>45 (16)</b>	<b>61 (22)</b>
<b>No. general disorders (%)</b>	<b>59 (11)</b>	<b>33 (12)</b>	<b>26 (9)</b>
<b>No. neoplasm (%)</b>	<b>44 (8)</b>	<b>13 (5)</b>	<b>31 (11)</b>
<b>No. urinary system disorders (%)</b>	<b>28 (5)</b>	<b>15 (5)</b>	<b>13 (5)</b>
<b>No. gastrointestinal system disorders (%)</b>	<b>21 (4)</b>	<b>10 (4)</b>	<b>11 (4)</b>
<b>No. cardiovascular disorders (%)</b>	<b>14 (3)</b>	<b>5 (2)</b>	<b>9 (3)</b>
<b>No. metabolic and nutritional disorders (%)</b>	<b>15 (3)</b>	<b>9 (3)</b>	<b>6 (2)</b>
<b>No. musculo-skeletal system disorders (%)</b>	<b>15 (3)</b>	<b>8 (3)</b>	<b>7 (3)</b>