



11.09.2017

Transkript

„Personalisierte Krebsimmuntherapie – ein zweischneidiges Schwert?“

Experten auf dem Podium

- ▶ **Prof. Dr. Hinrich Abken**
Professor für Genetik und Immunologie,
und Leiter des Labors für Tumorgenetik und Immunologie, Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln, und
Zentrum für Molekulare Medizin Köln (ZMMK) der Universität zu Köln
- ▶ **Prof. Dr. Uğur Şahin**
Professor für experimentelle Onkologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
und wissenschaftlicher Geschäftsführer, Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz gGmbH (TRON), Gründer CEO BioNTech, Mainz
- ▶ **Dr. Martina Schüssler-Lenz**
Stellvertretende Leiterin des Fachgebiets Arzneimittel für neuartige Therapien, Paul-Ehrlich-Institut (PEI),
Langen,
und Vorsitzende des Ausschusses für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies) der Euro-
päischen Arzneimittelagentur (EMA)
- ▶ **Volker Stollorz**
Redaktionsleiter, Science Media Center Germany,
und Moderator dieser Veranstaltung

Audio-Mitschnitt

- ▶ Einen Audiomitschnitt im .wav-Format finden Sie in der Dropbox des SMC unter:
<http://bit.ly/2jm2YSe>



press briefing

Transkript

Volker Stollorz: (0:00)

Guten Morgen. Mein Name ist Volker Stollorz. Ich bin Redaktionsleiter im SMC und begrüße sie zum SMC Press Briefing "Personalisierte Krebsimmuntherapie – ein zweischneidiges Schwert". Wir wollen heute über wissenschaftliche Erkenntnisse zu zwei personalisierten Krebsimmuntherapien diskutieren. Und die regulatorischen Herausforderungen ihrer Zulassung kennenlernen. Sie werden zunächst etwas über CAR-T-Cell-Therapien hören. Also chimäre Antigenrezeptor T-Zellen, quasi eine molekulare Kombination aus Killerzelle und Antikörper, als Spürhund der Immunabwehr. Personalisiert nennt man diese neue Therapieform, weil bei Patienten eigene Zellen aus dem Blut isoliert werden, invitro, dann per Gentherapie modifiziert und stimuliert werden und dann am Ende in dem Krebspatienten fundiert Krebszellen aufspüren soll. Faktisch werden dabei alle die anvisierte Zielstruktur tragenden Körperzellen zerstört. Die erste CAR-T-Therapie wurde Ende August von der FDA in den USA zugelassen. Für Patienten, die an wiederkehrenden und therapieresistenten, akuten B-Zellen-Leukämien leiden.

Als kompetenten Experten zum Thema CAR-T-Forschung haben wir heute Professor Doktor Hinrich Abken im SMC. Er leidet die Tumorgenetik und Immunologie an der Klinik Eins für innere Medizin der Uniklinik Köln und forscht am Zentrum für molekulare Medizin der Universität. Der CAR-T-Experte unterscheidet die erste, zweite, dritte und inzwischen sogar vierte Generation von CAR-T-Zellen und wird erläutern, was künftig von dieser Therapie an Nutzen und Risiken zu erwarten ist. Auch im Feld der soliden Tumoren. Herzlich Willkommen Hinrich Abken. Im SMC nehmen wir Interessenkonflikte sehr ernst und deswegen hier der Disclaimer, den er dazu geschickt hat. Er hat wissenschaftliche Beratung von folgenden Firmen unternommen: Melny Biotech; Aleta Biotherapeutics, Natick MA, USA; Humorigin, Taipei, Taiwan.

Die zweite personalisierte Krebsimmuntherapie, über die wir heute sprechen wollen, müsste eigentlich individualisierte Krebsimpfung heißen, denn dabei werden in Tumorproben des Patienten individuelle Zielscheiben für die Immunabwehr ermittelt. Also sogenannte Neoantigene auf Krebszellen aufgespürt, gegen die dann im Labor Impfstoffe designed und Krebspatienten verabreicht werden. So soll die Immunabwehr angestachelt und auch solide Tumoren zurückgedrängt werden. Ich freue mich, dass wir heute einen Pionier der neoantigenen Impfung gegen Krebszellen an Bord haben: Uğur Şahin ist Professor für experimentelle Onkologie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Er ist wissenschaftlicher Geschäftsführer translationaler Onkologie an der Universitätsmedizin Mainz sowie Gründer und CEO der Biotech Firma BioNtech in Mainz. In dieser Firma arbeiten inzwischen 600 Mitarbeiter daran, das Konzept der individualisierten Krebsimmuntherapie Wirklichkeit werden zu lassen für Krebspatienten. Auch bei soliden Tumoren. Auch er hat eine Declaration of Interest mir mitgegeben. Und hier geht's darum, dass Investor der BioNtech bisher die Strüngmann Family Office ist, MIG Fonds, Saliva GmbH und BioNtech hat Partner in der Pharmaindustrie, das sind Genentech, Sanofi, Lilly und Bayer und Genmab in verschiedenen Projekten.

Beide personalisierten Krebsimmuntherapien – also die CAR-T-Cell-Therapie und die neoantigenen Impfstoffe stellen Zulassungsbehörden vor neuartige Herausforderungen. Für ihre Fragen zur Zulassung dieser Krebsimmuntherapien haben wir eine Expertin aus dem Paul-Ehrlich-Institut dabei, dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel. Martina Schüssler-Lenz arbeitet dort in der Abteilung medizinische Biotechnologie und ist zudem Vorsitzende im Ausschuss für neuartige Therapien der europäischen Arzneimittelagentur. Also bei der EMA in London müssen sich CAR-T und neoantigene Impfstoffe um eine zentralisierte Zulassung bewerben. Frau Schüssler-Lenz wird einen kurzen Überblick über die regulatorischen Hürden geben. Sie kennt auch die aktuellen Zahlen der klinischen Prüfung in Europa und auch weltweit. Und sie hat auch die Pharmakovigilanz im Blick, also mit welchen Nebenwirkungen bei der Anwendung der neuartigen Therapien gerechnet werden muss. Das SMC-Briefing "personalisierte Krebsimmuntherapien – ein zweischneidiges Schwert" wird für Kollegen in den Redaktionen live auf der Website des SMC und bei Voice Republic übertragen. Wer online Fragen hat, schickt diese bitte an redaktion@siencemediacenter.de. So, damit würde ich auch schon weiter geben an Hinrich Abken. Vielleicht ganz kurz ein Statement zu Beginn, bitte nicht



länger als fünf Minuten. Nach der ersten Zulassung in den USA, wo steht die Forschung bei der CAR-T-Zellen aktuell?

Hinrich Abken: (04:56)

Ja, ich darf erst nochmal an das Konzept erinnern. Das Konzept ist: das Immunsystem des Patienten ist in der Lage den eigenen Tumor zu erkennen und zu eliminieren. Die wesentlichen Zellen, die so etwas machen sind T-Zellen, NK-Zellen, Makrophagen und so weiter. Die T-Zellen, die zytotoxischen T-Zellen, sind tödende T-Zellen. Und diese tödenden T-Zellen müssen jetzt die Tumorzelle erkennen. Dazu bedarf es eines Erkennungsmoleküls. Dieses Erkennungsmolekül ist normalerweise, physiologischerweise der T-Zell-Rezeptor. Der erkennt aber in dieser Situation die Tumorzelle nicht. Und deswegen haben sich Ende der Achtziger, Beginn der Neunziger viele Wissenschaftler die Frage gestellt, wie kann ich T-Zellen eine neue Spezifität verleihen – nämlich eine Spezifität für den Tumor. Und einer der Pioniere ist Zelig Eshhar vom Weizmann Institut in Israel. Er kam mit einem Papier 1993 heraus in die Fachwelt, in dem er sagte, man nehme zur Erkennung einen Antikörper, der die Tumorzelle erkennt und verknüpfe diesen Antikörper-Erkennungsmodul mit der Signalkette des T-Zell-Rezeptors, der die T-Zelle aktiviert. Dieses Molekül ist also ein Chimär zwischen Antikörper und Signalkette. Damals hieß es T-Body und viele andere Namen, Immunrezeptor, inzwischen hat sich der Name chimärer Antigen-Rezeptor durchgesetzt, ein CAR. Und dieser CAR wird jetzt durch Gentransfer in die T-Zelle gebracht. Die T-Zelle exprimiert diesen CAR auf der Oberfläche und kann jetzt die Tumorzelle erkennen. Nach Bindung an die Tumorzelle wird die T-Zelle aktiviert und dann tut sie ihren Job, wie sie ihn normalerweise tun soll, nämlich sie killt die Tumorzelle. Aber sie unterscheidet nicht, ob das eine gesunde Zelle ist oder eine Tumorzelle, sie sieht nur ihre Zielstruktur.

Komme ich zurück auf das, was jetzt die Fachwelt bewegt, die CAR CD19, spezifische CAR-T-Zellen. Da ist CD19 ein Oberflächenantigen auf B-Zellen und auf B-Zelllymphomen die Zielstruktur. Da sehen sie, dass was zweischneidig ist. Das CD19 ist auf gesunden B-Zellen, wie auch auf den Lymphomzellen. Die CAR-T-Zelle erkennt CD19 und beginnt jetzt alles zu töten, was CD19 hat: das Lymphom und die normale B-Zelle. Und sie sehen dann auch im Patienten die normalen B-Zellen verschwinden. Der Patient lebt ohne seine B-Zellen, ohne seine Antikörperproduktion. Nun die T-Zelle kann auch mit anderen CARs ausgestattet werden, wir haben eben einleitend gesagt über drei Generationen oder über vier Generationen inzwischen. Sie unterscheiden sich dadurch, ob die Signalkette des T-Zell-Rezeptors mit einer Co-Stelle verknüpft ist, das ist dann die zweite Generation. Wir waren da auch Pioniere in der Entwicklung der zweiten Generation. Die dritte Generation ist die Kombination von zwei Co-Stimuli. Die vierte Generation haben wir eingeführt, das ist ein Truck, nicht mehr ein CAR, es ist jetzt ein Truck. Eine CAR-T-Zelle, die etwas liefert, etwas vor Ort hin bringt, ein Protein dort hin bringt, ein Lastwagen, der seine Last dort ablädt. Ein Truck mit einer transgenen Expression eines Cytokins oder eines anderen Proteins. Und so entwickelt sich die Struktur immer weiter. Aber ich fasse nochmal zusammen, die Basisidee ist: Gebe einer cytotoxischen T-Zelle Spezifität für eine Zielstruktur und bitte T-Zelle eliminiere dann die Zelle, die du erkennst. Die ist bei Lymphomen jetzt sehr erfolgreich, bei Lymphom-Leukämie. Bei soliden Tumoren gibt es noch etliche andere Schwierigkeiten das Konzept umzusetzen, was an der Immunsuppression im Tumor liegt. Und die Entwicklung, die forschende Entwicklung geht jetzt dort hin auch diese Probleme bei soliden Tumoren zu klären.

Volker Stollorz: (09:09)

Könnten sie vielleicht kurz nochmal sagen, welche Zielscheiben man sozusagen mit Blick auf solide Tumoren überhaupt sinnvollerweise adressieren könnte?

Hinrich Abken: (09:17)

Ja, Zielscheiben sind Oberflächenantigene erst einmal. Durch CARs können nur Oberflächenantigene erkannt werden. Es gab jetzt zwei erfolgreiche Studien, die karzinoembryonales Antigen (CEA) als Zielscheibe hatten. Das CEA ist ein Antigen, das auf gastrointestinalen Tumoren exprimiert wird – also Colonkarzinomen, Darmkrebs, Pankreaskarzinom und so weiter. Diese Zielstruktur ist insofern recht sicher, weil sie auf diesen Tumorzellen erkannt wird und auch Normalgewebe luminal – also im Innenraum des Darm nur exprimiert wird, was



die T-Zelle normal nicht sehen kann. Das ist eine Zielstruktur. Jetzt sucht man natürlich nach weiteren, möglichst selektiven Zielstrukturen für solide Tumoren und da werden wir vielleicht gleich nochmal hören, wie so eine Suche wissenschaftlich, technologisch angegangen wird.

Volker Stollorz: (10:18)

Okay, vielen Dank. Das war überpünktlich. Dann würde ich jetzt gerne Uğur Şahin bitten, dass er mal kurz mit Blick auf die individualisierten Krebsimpfstoffe, die also Neoantigene auf Tumorzellen erkennen will und dann Krebszellen sozusagen durch eine Impfung vernichten helfen soll. Im Juli wurde eine First-in-Man-Studie in Nature veröffentlicht. Wie geht es nun weiter? Was waren die Ergebnisse und wie geht es da weiter?

Uğur Şahin: (10:44)

Also zunächst einmal vielleicht zur Motivation, warum wir überhaupt individualisierte, therapeutische Impfstoffe entwickeln, bei denen quasi jeder Patient sein eigenes, für ihn maßgeschneidertes Medikament bekommt. Die Motivation ist, dass Krebs eine Erkrankung ist, die durch genetische Mutation, durch Veränderung stattfindet. Jeder Krebspatient hat dutzende, teilweise bis zu tausende dieser Mutationen. Die Herausforderung ist, dass wenn man sich die Tumoren von zwei Patienten anschaut, dass die Überlappung dieser Mutationen sehr gering ist. Das heißt 95 bis 97 Prozent dieser Mutationen sind wirklich individuell. Und dementsprechend gibt es zwei Probleme. Das eine Problem ist die Individualität: Wie kann man Medikamente entwickeln, wenn Tumore so unterschiedlich sind, die auf alle Patienten passen? Das zweite Problem ist ein biologisches Problem: dass nicht nur jeder Tumor unterschiedlich ist, sondern jede Tumorzelle unterschiedlich ist. Die Krebszellen sammeln über die Zeit unterschiedliche Mutationen über zufällige Ereignisse. Das heißt, selbst wenn ein Medikament bei einem Patienten zunächst wirkt, kann es passieren, dass über die Zeit eben Krebszellen herauswachsen, die auf das Medikament nicht ansprechen. Das sind die zwei größten Probleme in der Krebsmedizin.

Und wie das üblicherweise angegangen wird ist, dass man in der Wissenschaft und auch in der pharmazeutischen Entwicklung nach Merkmalen sucht, die wirklich bei allen Patienten vorhanden sind und die gibt es eben so nicht. Es gibt keine universellen Tumormarker. Und man blendet aber bei diesem Vorgang eigentlich 97 Prozent aller Merkmale aus, die sonst im Krebs verfügbar waren. Und wir sind da einen anderen Ansatz gegangen. Wir haben die Frage gestellt warum schauen wir uns nicht einen Patienten wirklich mit der Gesamtheit seiner Merkmale an, untersuchen diese Merkmale, versuchen diese Merkmale zu identifizieren und entwickeln für diesen Patienten einen therapeutischen Krebsimpfstoff. Motiviert hat uns dabei der Hintergrund, dass Mutationen durch das Immunsystem erkannt werden können, spontan erkannt werden können. Das ist aber allerdings ein sehr ineffizienter Prozess. Krebs ist nicht dafür da Krebszellen zu erkennen. Und dementsprechend haben wir Krebsimpfstoffe entwickelt, die in der Lage sind das Immunsystem sehr stark zu stimulieren. Wir benutzen dafür Messenger-RNA. Dafür wird die Krebsprobe des Patienten untersucht. Wir nutzen dafür ein sehr schnelles Sequenzierverfahren – Next Generation Sequencing. Wir ermitteln die Mutationen und wir benutzen computerisierte Bioinformatik, um aus diesen Mutationen die Mutationen auszuwählen, die wirklich durch das Immunsystem erkannt werden können – sogenannte Neoantigene. Und stellen dann den Impfstoff in Echtzeit her. Das haben wir in der Nature-Arbeit publiziert, dass dieses Verfahren tatsächlich an dreizehn Patienten umsetzbar war, dass dieses Verfahren für drei Patienten mit einer sehr guten Verträglichkeit ausgegangen ist. Wir haben gezeigt, dass das Immunsystem dieser Patienten sehr stark auf diese Mutation reagiert. Wir haben gezeigt, dass die Immunantworten in der Lage sind Krebszellen zu erkennen. Und wir haben bei dieser kleinen Patientengruppe dann doch deutliche klinische Aktivität gesehen. Das ist eine Pilotstudie, die noch nicht beweist, dass dieser Ansatz wirksam ist. Als nächstes würden wir dann in größere klinische Studien gehen, wo wir diesen Ansatz eben in Gruppen bis zu hunderten Patienten vergleichend mit einem Vergleichstherapieansatz evaluieren würden. Und dabei eben feststellen möchten, ob dieser Ansatz tatsächlich wirksamer, das heißt eine höhere Heilungsrate und längere Responstrate als vergleichbare Ansätze haben.

Volker Stollorz: (15:02)

Das ist ja ein relativ komplizierter Prozess, wie lange dauert es denn von der Analyse einer Tumorbiopsie bis am Ende ein individualisierter Krebsimpfstoff der Patienten überhaupt verfügbar ist?



Uğur Şahin: (15:13)

Wir müssen diese Ansätze – also wenn man das für einen Mausexperiment machen würde, würde das circa zwei bis drei Wochen dauern. Wir müssten natürlich in einer klinischen Studie Arzneimittel regeln und Gesetze einhalten. Und dementsprechend ist jeder Schritt qualitätskontrolliert. Wir haben jetzt in der ersten Studie circa drei bis vier Monate bis zum Transfer des Impfstoffes benötigt. Und unser Ziel ist es, diesen Prozess durch Automatisierungen und Digitalisierungen auf weniger als vier Wochen zu reduzieren.

Volker Stollorz: (15:48)

Das wäre ja wichtig, weil wahrscheinlich die Patienten, die sie da behandeln wollen sind ja sozusagen schon im Rezidiv wahrscheinlich und extrem krank und gefährdet. Und wenn der Tumor einfach weiter fortschreitet, kommt man möglicherweise zu spät.

Uğur Şahin: (15:58)

Das ist die Motivation, das schnell zu machen. Und vier Wochen wäre im Prinzip auch der klinische Alltag, bei dem Patienten eben nach der Diagnose auf eine Therapie warten.

Volker Stollorz: (16:10)

Gut. Okay, erstmal vielen Dank für diese kurze Einleitung. Dann würde ich zur Regulatorin kommen, sage ich jetzt mal, Martina Schüssler-Lenz. Wann kommt denn die erste Zulassung in Europa für CAR-T ungefähr? Und wie viele klinische Studien laufen im Moment? Und wie kann man ihre Wirksamkeit überprüfen?

Martina Schüssler-Lenz: (16:32)

Ja, zunächst möchte ich nochmal kurz darauf eingehen, wie die regulatorische Landschaft in Deutschland und in Europa aussieht. Wir haben ja hier ein zweigeteiltes System, sodass wir für die Genehmigung der klinischen Prüfungen die Zuständigkeit auf nationaler Ebene haben. Das heißt in dem Fall der CAR-T-Zellen oder der Tumorstimmzellen ist das das Paul-Ehrlich-Institut. Wenn es dann in Richtung Zulassung geht, da haben wir die Zuständigkeit der europäischen Arzneimittelagentur.

Ich hab nun durch meine Tätigkeit sowohl im Paul-Ehrlich-Institut als auch bei der europäischen Arzneimittelagentur die Möglichkeit gehabt mir einen recht guten Überblick zu verschaffen. Und wir haben uns in den letzten Jahren intensiv mit den CAR-T-Zellen auseinandergesetzt. Und zwar eben bedingt auch durch die Tatsache, dass wir vor Jahren schon gesehen haben, dass die Regulatoren bei der Genehmigung von klinischen Prüfungen mit CAR-T-Zellen vor Herausforderungen gestellt sind, bedingt dadurch, dass die Bewertung von Nutzen und Risiko speziell ist bei diesen Therapien. Sie sind wirksam, aber sie sind auch sehr nebenwirkungsreich. Und da zu einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung zu kommen ist eine Herausforderung.

Wir haben auch gesehen das es notwendig ist die vorwiegend akademischen Entwickler in diesem Bereich gut zu informieren über das deutsche und das europäische regulatorische System. Und deshalb haben wir schon seit einigen Jahren einen engen Informationsaustausch zwischen uns und den Entwicklern. Und dafür möchte ich gerade mal vier Beispiele nennen. Wir bieten für die Entwickler Beratungen an am Paul-Ehrlich-Institut.

Das ist eben für die akademischen Entwickler wichtig, aber auch für die Firmen, die aus USA kommen, wie Novartis oder Juno, Kite, die dann eben diese Entwicklungen nach Europa tragen möchten und sich dann mit den Spezifitäten des europäischen Systems auseinandersetzen haben. Und da sehen wir es als eine wichtige Aufgabe, sie darüber zu informieren. Wir haben als zweiten Punkt schon im Februar 2016 zum Thema CAR-T-Zellen einen Workshop am Paul-Ehrlich-Institut gehabt, wo wir eben die deutschen Entwickler informiert haben, welche Voraussetzungen zu erfüllen sind, damit sie dann, wenn sie eine klinische Prüfung einreichen, das wir dann auch diese klinische Prüfung genehmigen können. Und in diesem Zusammenhang eben bieten wir zum Beispiel dem deutschen Konsortium für translationale Krebsforschung – das ist ja ein Zusammenschluss von großen deutschen Krebszentren – die Möglichkeit der regulatorischen Unterstützung, weil wir eben erkannt haben, dass gerade hier akademische Entwickler an vorderster Front stehen, wenn es um die innovativen Arzneimittel geht und darum diese innovativen Arzneimittel von der Forschung in die erste klinische Prüfung zu bringen. Wir haben dann im November 2016 bei der europäischen Arzneimittelagentur ebenfalls zum Thema CAR-T-Zellen einen Workshop gehabt. Und das war dann ein internationaler Workshop. Da waren



auch Kollegen der FDA da. Es waren die entwickelnden Firmen da, es waren Akademiker da. Und das eben war auch wiederum eine gute Möglichkeit diesen Austausch, diesen Informationstransfer von den Regulatoren zu den Entwicklern, aber auch von den Entwicklern zu uns, zu lernen, was sind die Herausforderungen, welche Hürden sind zu nehmen, wie können wir auch unterstützend tätig sein um das zu fördern. Und letztendlich eben unsere Veröffentlichung vor kurzem im EMBO Journal, wo wir das zusammen mit den Forschern des Paul-Ehrlich-Institutes das Thema CAR-T-Zellen ausführlich abgehandelt haben.

Volker Stollorz: (21:11)

Genau. Vielleicht können sie nochmal kurz den Überblick geben, also die meisten klinischen Studien, soweit ich das verstanden habe, ich habe gerade noch einmal im clinicaltrials.gov nachgeschaut, laufen im Moment in den USA und China. In Europa habe ich 14 gefunden – also so CAR-T klinische Studien finde ich 14 – und in Deutschland sind das eigentlich nur drei, die alle mehr oder weniger von Novartis auch sozusagen finanziert werden. Und zwar an den Universitäten Würzburg, Frankfurt und der Uniklinik in Köln. Also wer sich dafür nochmal interessiert, das sind soweit ich das aus den clinicaltrials.gov nehmen konnte, und ich habe noch gefunden die Zahl, dass insgesamt bis 2016, also Stand Ende 2016 rund 450 Patienten behandelt wurden. Das habe ich jedenfalls ihrem EMBO Molecular Medicine Paper entnommen. Also insgesamt die Patientenbasis waren 450 Patienten bis Ende 2016, die über publizierte Daten sozusagen bekannt geworden sind.

Martina Schüssler-Lenz: (22:06)

Genau, aber dazu kann ich vielleicht noch ergänzen, es ist richtig, ja, wir haben die Mehrzahl der Studien in den USA. Das ist auch nicht erstaunlich, denn die Entwicklungen bis hin zur Klinik, die entscheidenden wurden eben an den großen translationalen Krebszentren in den USA durchgeführt. Wir sehen aber in Deutschland zum Beispiel, wenn wir die Zahlen betrachten der klinischen Studien, die bei uns eingereicht wurden, dann waren bis 2015 sieben, 2016 sieben und jetzt 2017 bis dato auch schon sieben, das heißt wir sehen in Deutschland und in Europa eine Zunahme dieser Aktivitäten, was eben sehr zu begrüßen ist. Und wir sehen natürlich auch, dass die Entwickler jetzt schon seit mehreren Jahren nicht nur uns am Paul-Ehrlich-Institut, sondern auch die europäische Arzneimittelagentur kontaktieren. Wir haben dort den Kontakt mit den Entwicklern, die eben vor Einreichung ihres Dossiers zur Zulassung zu uns kommen und was ich sagen kann, das ist öffentlich bekannt, es ist derzeit die erste europäische CAR-T-Zell-Entwicklung unter Evaluation am Paul-Ehrlich-Institut und weitere werden folgen. Also wir werden, um nochmal auf ihre Frage zurück zu kommen auch in absehbarer Zeit die erste Zulassung in Europa haben.

Volker Stollorz: (23:43)

Okay. Ich würde gerne eine Frage noch stellen, dann ist Feuer frei sozusagen für die Kollegen. Und zwar zu den Nebenwirkungen und zwar für beide dieser Therapieformen. Vielleicht erstmal an Herrn Abken. Also mit welchen schweren Nebenwirkungen, wir haben ja in einzelnen klinischen Studien auch Todesfälle gesehen. Oder jedenfalls wurden sie öffentlich bekannt gegeben. Einige klinische Studien deswegen auch gestoppt. Also ich habe ja sehr potente T-Zellen, die dann sozusagen sich im Körper vermehren und auch entsprechend radikal dann auch Cytokine ausschütten und und und. Womit muss man rechnen als Nebenwirkung bei solchen hochpotenten Therapien?

Hinrich Abken: (24:17)

Richtig, stellen wir uns mal vor wir haben jetzt eine T-Zelle, die erkennt eine Zielstruktur, wirkt aktiviert und beginnt ihren Job zu machen, zu killen, sich zu vermehren, andere Botenstoffe auszuschicken und eine Information loszutreten. (Volker Stollorz: Entzündung.) Eine Entzündung, genau. Jetzt können Sie sich vorstellen erst einmal die T-Zelle erkennt die Zielstruktur unabhängig davon, ob das nun eine gesunde Zelle oder eine Tumorzelle, eine Krebszelle ist. Bleiben wir bei dem Beispiel CD19. Sie erkennt eine B-Zelle, eliminiert diese B-Zelle bis alle B-Zellen weg sind. Die erkennt eine B-Lymphomzelle, eine B-Zelle abkömmlische Krebszelle, wird auch eliminiert, weil sie auch CD19 hat. So das erste Nebenwirkungen in diesem speziellen Beispiel wäre, der Patient hat nicht mehr die Möglichkeit selbst Antikörper zu produzieren. Das ist klinisch machbar. Der Patient bekommt in regelmäßigen Abständen Immunglobuli und erleidet keinerlei Nebenwirkungen weiterhin. Nur er muss substituiert werden.



Das zweite Problem ist, die Aktivierung der T-Zelle tritt sehr viele Botenstoffe frei, Cytokine. Und man spricht von einem sogenannten Cytokinsturm. Ein schnelles, hohes Anfluten von sehr vielen Cytokinen. Sie kennen das meinetwegen aus einer Influenza, eine Grippeerkrankung. Was Sie spüren ist einen riesigen Schüttelfrost und so weiter. Das ist vermittelt durch Cytokine. Das sind hochpotente, wirksame Stoffe. Die sind notwendig, um den anderen T-Zellen mitzuteilen hier ist was los. Ihr müsst auch aktiviert werden, alle. Das Immunsystem wird voll aktiviert. Im gewissen Maße ist das gewünscht. Möglichst viele Zellen auch zu rekrutieren, aber zu viel ist halt zu viel. Also der Cytokinsturm, Cytokinreleasesyndrom oder CRS, ist eine massive Nebenwirkung ungefähr bei 50 Prozent der Patienten, ist behandlungspflichtig, muss teilweise sogar auf Intensivstation behandelt werden, ist transierend, vorübergehend, flaut wieder ab. Mittlerweile kennt man ganz gute Schemata wie man das klinisch in den Griff bekommt. Und den Patienten durch diese Phase durch schickt. Weitere Nebenwirkungen sind diese üblichen Nebenwirkungen einer T-Zellaktivierung: Übelkeit, neurologische Nebenwirkungen, Angstzustände in ungefähr zehn Prozent der Patienten. Leichte Enzephalitis, Hirnentzündungen, auch transient, gehen auch vorüber, verschwinden anschließend wieder. Das wichtige ist, dass die Kliniker wissen, in welchem Ablauf kommen welche Nebenwirkungen zu erwarten und wie muss ich die händeln und dann kann man den Patienten da relativ gut durchführen.

Volker Stollorz: (27:12)

Uğur Şahin nochmal die Frage an Sie. Also bei Ihnen ist das ja ein bisschen anders. Sie versuchen ja sozusagen tumorspezifische Antigene zu identifizieren und dagegen dann eben Impfstoffe zu entwickeln. Und da ist ja eines der mutmaßlichen Probleme: Was ist, wenn ich da Autoimmunität sozusagen induziere, weil der Tumor natürlich möglicherweise Antigene exprimiert, die der Immunabwehr dann signalisieren, na gut, da schlage ich jetzt zu, aber dann möglicherweise auch andere Gewebe betroffen sind. Wie sieht's mit dem Nebenwirkungsprofil, bei den Erfahrungen die Sie bisher haben können natürlich, nur aus?

Uğur Şahin: (27:45)

Ja, konzeptionell sind diese Mutanome oder neoepitope Impfstoffe ideale Impfstoffe sind, weil wir sie an die Strukturen adressieren, die nur auf Krebszellen vorhanden sein sollten. Diese genetischen Veränderungen sind krebsspezifisch und entsprechend erwarten wir rein wissenschaftlich, dass Immunzellen, die diese Mutationen erkennen, keinen Schaden auf gesunde Zellen anrichten. Allerdings muss man immer auch unerwartete Nebenwirkungen in Betracht ziehen, dass nämlich der Impfstoff vielleicht nicht so funktioniert, wie man ihn intendiert hat. Dass der Impfstoff vielleicht auch gegen gesunde Strukturen Immunantworten induziert. Das prüfen wir. Wir sehen das die Impfstoffe tatsächlich sehr stark neoepitop-spezifisch sind, aber nicht hundertprozentig. Unsere kleine Phase-I-Studie hat gezeigt, dass die Patienten die Behandlung exzellent vertragen haben. Aber die Anzahl der Patienten ist erstmal klein und wir wollen in mindestens 200, 300 Patienten eben Verträglichkeitsdaten sammeln. Und dafür sind noch zwei bis drei Jahre Studien notwendig.

Volker Stollorz: (28:58)

Vielleicht noch eine Frage an das PEI. Mit Tiermodellen ist es ja bezogen auf diese Erforschung nicht ganz so easy, weil natürlich Mäuse keine Menschen sind. Wie sieht's da eigentlich aus? Also wie viele tierexperimentelle Vorversuche können überhaupt gemacht werden bei solchen Therapiekonzepten, die ja relativ spezifisch auch die menschliche Immunabwehr adressieren, die sich eben von anderen Tieren logischerweise unterscheidet. Also ist das ein strukturelles Problem möglicherweise auch bei der Abschätzung möglicher Nebenwirkungen oder nicht?

Martina Schüssler-Lenz: (29:29)

Es ist so, dass die Übertragbarkeit dessen, was an Tiermodellen passiert mit diesen CAR-T-Zellen zum Beispiel, zum Menschen limitiert ist. Obwohl wir ja heutzutage schon auch spezielle Tiermodelle haben, wie humanisierte Mäuse, wo man bestimmte Dinge testen kann, die man früher nicht testen konnte. Und es wird auch sehr stark an der Entwicklung neuer Modelle geforscht, die eine bessere Vorhersagbarkeit für den Menschen dann bedeuten soll. Wir kommen derzeit noch nicht ohne Tiermodelle aus, das heißt die pharmakodynamischen Effekte der Produkte kann man an Tiermodellen zeigen. Das heißt, da sie einen gewissen Wirkmechanismus haben. Man kann auch gewisse Informationen zur Verteilung der Prüfsubstanzen und auch gewisse



Effekte was die Toxizität betrifft schon ableiten, aber man ist da vor Überraschungen beim Menschen in den klinischen Prüfungen nicht sicher. Und wir haben deshalb sehr gute Strategien, wie man eine klinische Prüfung aufsetzt am Menschen, eine First-in-Man wie wir es nennen, eine erste klinische Prüfung am Menschen mit einer neuen Substanz oder mit einer neuen CAR-T-Zelle, um Toxizität zu vermeiden. Das heißt, wir schauen ist die Startdosis, mit der in den Patienten gegangen wird, ist die gut begründet, ist die niedrig genug? Gibt es Wartezeiten zwischen den einzelnen Patienten, dass man erstmal einen beobachtet und schaut was passiert in Punkto auf Nebenwirkungen, bevor ich den zweiten Patienten einschließe? Wir legen Wert, wenn wir uns die Unterlagen zu den klinischen Prüfungen anschauen auf ein sehr starkes Monitoring der Patienten im Krankenhaus. Also wir haben von uns, von Regulatorenmenseite aus gute Möglichkeiten zu prüfen, ob die klinische Prüfung dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht. Und auch eben die produktspezifischen Komponenten in diese klinische Prüfung eingearbeitet sind.

Volker Stollorz: (32:13)

Das ist ja auch eine Folge. Wir hatten ja diesen großen Unfall Tegenero, man erinnert sich, wo praktisch sechs Patienten parallel behandelt wurden und dann doch einige ernsthafte, sehr ernsthafte Nebenwirkungen entwickelt haben. Offensichtlich auch noch in einem Institut, was auf diese intensivmedizinischen Maßnahmen, die dann notwendig wurden nicht vorbereitet war. Das ist ja eine der Folge davon, dass auch da die regulatorischen Anstrengungen sich glaube ich weiterentwickelt haben.

Martina Schüssler-Lenz: (32:36)

Genau, auf dem Tegenero-Fall basierend haben wir Leitfaden, Guidelines wie wir sagen geschrieben, die europäisch gültig sind. Die jetzt auch grade wieder überarbeitet wurden. Um eben gerade das in der ersten klinischen Prüfung am Menschen zu adressieren und wir legen zum Beispiel bei den CAR-T-Zellen schauen wir auch immer, in welchen Zentren sollen diese Therapien durchgeführt werden. Sind diese Kliniken haben die die entsprechenden Möglichkeiten, Intensivstation, Erfahrung der Ärzte? Das ist ja ganz komplex. Haben sie auch vorrätig die Arzneimittel, um den Cytokinsturm effektiv zu behandeln? Das gehört alles zur regulatorischen, ja ich sage ungern Kontrolle, aber zu der regulatorischen Betrachtung. Deshalb sind wir da natürlich gefordert regulatorisch diesen Überblick zu haben und auch anzumahnen, was gemacht werden soll. Und auf der anderen Seite – und in diesem Spannungsfeld bewegen wir uns gerade mit den CAR-T-Zellen – die Entwicklung innovativer Arzneimittel in die Klinik und zur Zulassung nicht zu verhindern. Also das ist schon, gerade an dem Beispiel der CAR-T-Zellen ein spannendes Feld.

Volker Stollorz: (34:01)

So, liebe Kollegen, Feuer frei. Ihre Fragen. Ja, vielleicht den Namen nochmal kurz sagen für alle.

Veronika Hackenbroch: (34:13)

Veronika Hackenbroch vom Spiegel. Herr Professor Abken, wie genau gehen Sie vor bei der Antigenauswahl? Systematisch oder das was Ihnen als erstes einfällt? Versuchen Sie möglichst viele zu finden, probieren dann aus oder wie genau funktioniert das?

Hinrich Abken: (34:33)

Gute Frage. Sagen wir historisch bedingt, und wir arbeiten schon über 20 Jahre an CAR-T seit Beginn, haben wir erst einmal wissenschaftliche Fragen in den Vordergrund gestellt. Eine T-Zelle erkennt jetzt über dieses neue Molekül neue Substanzklassen, die sie vorher nicht gesehen hat. Geht das überhaupt? Also normalerweise erkennt eine T-Zelle Peptidantigene im MHC und ist darauf restringiert und sieht nur diese Welt. Mit einem Antikörper konnten wir auf einmal jetzt Zuckermoleküle sehen, Carbohydrate, wie arbeitet dann eine T-Zelle? Das haben wir alles systematisch abgearbeitet und daraus Antigene abgeleitet. Es sind jetzt nicht zufällig Antigene gewesen, sondern es sind Antigene gewesen, die Carbohydrat-Antigene in der Klinik eine Rolle spielen. Sagen wir CA TAG-72, CA 19/9 und so weiter, das sind alle Antigene die bekannt sind für gastrointestinale Tumore, Magendarm-Tumore, als Marker-Antigene. Der nächste Schritt ist natürlich zu zeigen, funktionieren diese Prinzipien für eine Verschiedenheit von Tumoren? Dann picken Sie sich Antigene heraus, die die



Verschiedenheit der Tumore demonstrieren. Und erst im letzten Schritt, und das ist der Schritt der heute aktuell ist, ist das, was wir jetzt sehen, wie transplantieren wir das in die Klinik und welches Antigen ist ein sicheres Antigen. Das stand bisher gar nicht im Vordergrund, also ein sicheres Antigen. Komme ich nochmal zurück auf CD19. CD19 B-Zelllymphom – ein wunderbar sicheres Antigen, weil der Patient auf die normalen B-Zellen verzichten kann, wenn man mit Immunglobulin substituiert. CD20 ist auch ein Antigen, auch auf B-Zellen, eliminiert auch B-Zelllymphome und auch die gesunden B-Zellen. Ist quasi gleiches Profil wie CD19. Dann haben wir uns gefragt, der für die chronisch lymphatische Leukämie, eine B-zellabkömmliche Leukämie, gibt es CD19, gibt es Studien. Gibt es ein alternatives Antigen? Dort haben wir eins beschrieben, das heißt Tosu oder IgM-Rezeptor, das ist selektiv höher exprimiert auf CLL-Zellen als auf normalen B-Zellen. Dann wäre die Hoffnung, dass die Tumorzellen erkannt werden und die normalen B-Zellen in Ruhe gelassen werden. Das ist jetzt die Entwicklung, wo man hinget, differenziell exprimierte, oder wie Herr Şahin sagte, neu exprimierte Antigene als Ziel-Antigene zu nehmen. Das ist der derzeitige Schritt in der weiteren Entwicklung.

Volker Stollorz: (37:13)

Ja, ihr Name?

Michael Lange: (37:16)

Michael Lange, WDR. Ich habe eine Frage: Ist eine Weiterentwicklung der CAR-T-Zelltherapie auch in Richtung Personalisierung denkbar? Sie können ja dann sozusagen aussuchen, wogegen die Antikörper gerichtet sind. Da könnten sie jetzt sozusagen das auch für den Patienten maßschneidern, dann würden nicht eine ganze Reihe auch Zellen, die man gar nicht treffen will, sondern könnte dann, jetzt vom Prinzip her, gezielt treffen. Da ist ja auch eine personalisierte Therapie auf dem Wege denkbar.

Hinrich Abken: (37:44)

Völlig richtig, spinnen wir das Konzept mal weiter. Herr Şahin pickt ein Neoantigen, ein neues Antigen heraus, das auf der Oberfläche der Tumorzelle ist und nicht auf Normal-Zellen. Dann würden wir sagen, wir bauen jetzt einen CAR, einen Antigenrezeptor mit einer Bindedomäne gegen dieses Neoantigen und lassen dann die T-Zelle gegen nur dieses Antigen laufen. Das wäre ein perfekter Zustand.

Michael Lange: (38:11)

Aber noch konjunktiv?

Hinrich Abken: (38:12)

Wir haben es noch nicht im Detail durchgegangen. Es ist konjunktiv, es ist technisch machbar – Das ist das Wesentliche. Und es ist natürlich personalisiert in dem Sinne, dass dieses Antigen für diesen Patienten ist. Im anderen Sinne des Wortes personalisiert ist die CAR-T-Zelltherapie ohnehin, denn Sie nehmen die T-Zellen des Patienten und modifizieren sie mit einem CAR. So jeder Patient bekommt seine eigene T-Zelle zurück, nur mit einer neuen Spezifität gegen den Tumor. Insofern das ist das zwei Worte personalisiert.

Volker Stollorz: (38:47)

Vielleicht würde ich da auch gerne Uğur Şahin nochmal hören. Sie machen jetzt sozusagen Impfstoffe gegen Neoantigene und die CAR-T-Leute wollen vielleicht auch gegen diese selben, die Sie identifizieren, wie wirkt sich das aus? Also was ist da sozusagen aus Ihrer Sicht ein sinnvoller Ansatz?

Uğur Şahin: (39:01)

Also eine Möglichkeit zu personalisieren ist, dass man anstatt einem CAR-Rezeptor, so einem chimären Antigen-Rezeptor einen sogenannten T-Zell-Rezeptor nimmt. Und T-Zellen erkennen normalerweise Antigene über den T-Zell-Rezeptor und wir haben festgestellt, dass die Immunantworten, die wir induzieren und die T-Zellen, die wir bekommen, dass wir aus diesen T-Zellen dann auch wieder T-Zell-Rezeptoren rausholen können. Und wenn wir diese T-Zell-Rezeptoren in andere T-Zellen geben, dann können die plötzlich auch Neoantigene erkennen. Und ein Ansatz, der sicherlich in den nächsten fünf bis zehn Jahren kommen wird, ist eben dieser individualisierte T-Zell-Rezeptor-Therapieansatz, bei dem mutationsspezifische, neoantigenspezifische



T-Zell-Rezeptoren benutzt werden. Das sind keine CARs, die erkennen also nicht die Oberflächenantigene, sondern erkennen sogenannte HLA-Peptid-Komplexe, die aber auch auf der Oberfläche präsentiert werden. Das ist ein Ansatz, der momentan durch die Komplexität limitiert wird. Wir haben das mal durchkalkuliert. Wir brauchen ungefähr jetzt sechs Monate, um so einen Ansatz zu entwickeln, aber wir können durch technologische Fortschritte annehmen, dass man das in Zukunft auch in kürzerer Zeit hinbekommen kann.

Volker Stollorz: (40:24)

So, next.

Martin Winkelheide: (40:27)

Martin Winkelheide für Deutschlandfunk Köln. Ich würde schon gerne nochmal wissen, wie das vom Konzept her, welchen Stellenwert Immunisierungstherapien haben könnten. Wenn ich das richtig verstanden habe, Herr Şahin, ist ja der erste Schritt in einem anderen Bereich der personalisierten Medizin ähnlich, also das man erstmal die Tumore durch sequenziert und dann guckt, was sind Treiber-Mutationen, also welche Mutationen braucht ein Tumor unbedingt um zu überleben. Da wäre die Frage gibt es da Schnittmengen? Das ist das eine.

Sie haben gesagt das Problem bei diesem Ansatz ist ja, dass sehr schnell Resistenzen auftauchen, aber auch da denkt man ja auch schon weiter, dass man sagt, man kann es vielleicht so machen wie in der Infektiologie, also dass man mehrere Wirkstoffe miteinander kombiniert, um das Resistenzproblem in den Griff zu bekommen. Der Effekt da ist, man hat dann eine chronische Krankheit, die unter Kontrolle gebracht wird. Also das unterscheidet sich wahrscheinlich auch grundsätzlich von Ihren Ansätzen. Die Frage: Wie lange hält so eine Impfung auch? Also hält die ähnlich lange wie man das von Impfungen gegen Infektionskrankheiten kennt?

Uğur Şahin: (41:38)

Das waren jetzt drei Fragen. Also die erste Frage: Treibermutationen, das sind die Mutationen die im Prinzip nicht nur zufällig Narben hinterlassen, sondern die Tumorzelle so verändern, dass sie Wachstumsvorteile zum Beispiel hat. Und diese Treibermutationen haben eine Eigenschaft, dass sie nämlich in fast allen Tumorzellen zu finden sind und dementsprechend sind diese Zielstrukturen besonders gut geeignet auch für eine Immuntherapie. Und wir können bei der Sequenzierung des Tumors sehr gut sehen, ob das sogenannte klonale Mutationen sind – also Mutationen die auf allen Tumorzellen sind. Und wir integrieren in unseren Impfstoff bevorzugt derartige Mutationen, die tatsächlich klonal sind und Treibermutationseigenschaften haben.

Die zweite Frage ist, kann man mehrere Mutationen gleichzeitig adressieren. Das ist tatsächlich unser Ziel. Wir haben in unserer ersten klinischen Studie für jeden Patienten gleichzeitig zehn Tumorantigene ausgewählt und haben uns dabei auch angeschaut, wie diese zehn Antigene verteilt sind. Wir haben dabei zwei Komponenten des Immunsystems adressiert – das sind sogenannte CD8-Zellen, die können Tumorzellen direkt erkennen und sogenannte CD4-Zellen oder Helferzellen, die sind mehr so wie Dirigenten des Immunsystems. Und die können zum Beispiel auch bedingen, dass neue Mutationen, die gar nicht im Impfstoff drin sind, durch das Immunsystem erkannt werden, das nennt man antigen-spread also ein weiterer Mechanismus, der tatsächlich auch aktiv ist in diesem Patienten. Und das besondere an dem Immunsystem ist, dass wir durch solche Immunisierungen eben nicht nur einen ad hoc Effekt haben, sondern es gibt sogenannte Gedächtniszellen. Und diese Gedächtniszellen, wenn einmal T-Zellen induziert sind, bleiben über längere Zeit. Wir haben jetzt in der Studie nachweisen können, dass die Immunantworten teilweise auch ein Jahr nach der Impfung nachweisbar sind. Und dementsprechend ist eine Wächterfunktion auch von diesen Zellen zu erwarten, dass wenn der Tumor zur Rückbildung gebracht worden ist, dass diese Zellen im Blut zirkulieren und wenn der Tumor dann wieder wächst aktiviert werden. Und konzeptionell ergibt sich dadurch die Möglichkeit, dass der Tumor nicht nur zur Rückbildung gebracht werden kann, sondern letztendlich auch dauerhaft supprimiert werden kann. Ob das jetzt chronisch ist oder eine Heilung ist, das wird sich erst in fünf bis zehn Jahren zeigen, wenn wir längere Beobachtungsdaten haben.

Volker Stollorz: (44:28)



Ich habe hier eine Frage sozusagen online von einer freien Wissenschaftsjournalistin, Edda Grabar. Und die bezieht sich darauf, dass in einer Studie der Firma Juno fünf Menschen verstorben sind von 38 die an der klinischen Studie teilgenommen haben. Und zwar an einer Hirnschwellung. Also einem Hirnödem. Und sie fragt, wenn das jemand beantworten kann, kennt man inzwischen die Ursache? Können Sie dazu was sagen?

Martina Schüssler-Lenz: (44:52)

Ich kann dazu was sagen und man kennt die genaue Ursache noch nicht, man nähert sich der Sache aber an. Also die Fälle sind uns ja sehr bekannt, auch durch den engen Austausch mit den Kollegen von der FDA. Es gab Untersuchungen dazu seitens der Firma Juno, die dann gesehen haben, dass sowohl patientenspezifische Faktoren, als auch Produkt- also CAR-T-spezifische Faktoren bei diesen Hirntoxizitäten eine Rolle gespielt haben. Patientenspezifische Faktoren waren zum Beispiel, dass es junge Patienten gewesen sind, die sehr aktive Lymphozyten hatten, die dann, wenn sie nach der genetischen Veränderung dem Patienten zurückgegeben wurden, sich sehr schnell und überschießend vermehrt haben. Und das war ein Grund weshalb es zu dieser ZNS-Toxizität kam. Also man hat einige Dinge eingegrenzt, sowohl Produkt als auch patientenspezifisch, die aber wahrscheinlich nicht auf andere CAR-T-Zellen übertragbar sind. Das ist was man derzeit dazu sagen kann.

Volker Stollorz: (46:19)

Da gibt es noch eine Nachfrage von ihr, sie hat nämlich gesagt, die FDA hätte diesen Versuch relativ spät abgebrochen und ließ ihn dann auch wenige Tage später sozusagen wieder weiterlaufen. Und danach kam es dann zu weiteren Todesfällen. Welche Lehren sind denn daraus gezogen worden bisher – aus regulatorischer Sicht aus diesem speziellen Fall? Und hat sich die FDA da möglicherweise zu passiv verhalten aus Ihrer Sicht?

Martina Schüssler-Lenz: (46:40)

Man hat in der Rocket-Studie nach den ersten drei Todesfällen hat die FDA die Studie angehalten und die Firma hat dann ein Dossier vorgelegt, das gezeigt hat, dass die Chemotherapie dieses Lymphodepletionsregimes, was verabreicht wird, bevor die CAR-T-Zellen gegeben werden, Mitverursacher von diesen Toxizitäten gewesen ist. Dieser Argumentation ist die FDA gefolgt, obwohl zu diesem Zeitpunkt schon klar war, dass dieses Lymphodepletionsregime in anderen Studien auch angewendet wird und nicht zu diesen Toxizitäten geführt hat. Die FDA hat dann zusammen mit der Firma gefordert, dass dieses Lymphodepletionsregime geändert wird. Und nach Änderung wurde die Studie wiederaufgenommen und dann kam es wieder zu Todesfällen bei zwei Patienten. Und das hat eben dann gezeigt, dass die Argumentationslinie falsch war. Ich denke ich kann jetzt hier nicht für die FDA sprechen. Es zeigt einfach, dass man auch von regulatorischer Seite, wir als Ärzte und Wissenschaftler, in dem Fall am Paul-Ehrlich-Institut, uns sehr intensiv nicht nur damit beschäftigen müssen, sondern einfach auch Detailkenntnisse haben müssen – wissenschaftliche Detailkenntnisse, regulatorische Detailkenntnisse, aber eben auch klinische – um in der Gesamtschau genau diese Dinge zu bewerten, damit so etwas nicht passiert.

Volker Stollorz: (48:28)

Vielleicht nochmal eine Frage an Herr Abken, Sie sind ja Grundlagenforscher. Jetzt ist ja da sehr viel Geld und Hype im Spiel, also Gilead hat gerade eine Firma gekauft Kite für zwölf Milliarden Dollar, was ja auch keine kleine Summe ist. Kurz vor der Zulassung oder nach der Zulassung, ich weiß nicht mehr genau wie es war chronologisch. Jetzt als Forscher, ist da nach Ihrer Einsicht, sind ja viele Grundfragen, die geklärt werden mussten, die weiterhin geklärt werden müssen. Und ist da jetzt zu viel Hype und Geld im Spiel, dass man möglicherweise da zu forschen voranschreitet? Oder glauben Sie, dass das alles im Moment noch im Rahmen dessen ist, was man im Rahmen von einer frühen Phase einer klinischen Entwicklung zu erwarten hat?

Hinrich Abken: (49:06)

Erstmal kann ich nur aus der Perspektive eines armen Wissenschaftlers reden. Die Marktanalysen kann ich nicht beurteilen. Aber machen wir uns nichts vor, wir haben jetzt mit dem CD19 CAR-Studie zum ersten Mal ein Instrument in der Hand Patienten zu helfen, denen wir vorher nicht helfen konnten, definitiv nicht. Die Überlebenschance beim Lymphom, beim pädiatrischen Leukämie ALL nach fünf Jahren ist unter zehn Prozent.



Jetzt haben wir eine Komplettremission um die 80 Prozent mit dieser Therapie. Das sollten wir in der Diskussion nicht vergessen. Nun, es ist eine begründete Hoffnung. Weitere Studien, das ist völlig richtig, werden erst zeigen, in wie weit diese Hoffnung Substanz über viele Zentren, über viele Patienten haben wird. Und insofern ist der Hype berechtigt. Und als Wissenschaftler ist man immer vorsichtig. Denn viele Fragen sind noch nicht beantwortet. Wie kann man den Cytokinsturm auf Dauer sehr solide unterdrücken oder im Griff behalten? Wie kann man die neurologischen Nebenwirkungen im Griff behalten? Wie kann vermeiden, dass die B-Zellen eliminiert werden? Und was wir als wichtige Frage für die Zukunft sehen: Wie kann man von der B-Zell-Leukämie als Tumorerkrankung jetzt zu den großen, anderen Tumorerkrankungen kommen? Das ist Brustkarzinom, Prostatakarzinom, Ovarial-, Lungenkarzinom und so weiter. Alles das, die soliden Tumore, das wird noch beantwortet werden müssen. Insofern ja, es ist ein Hype. Hype ist auch immer gut, um neu nachzudenken, wo gehen wir hin? Was haben wir jetzt wirklich gelöst? Und haben wir unsere großen Fragen gelöst? Es gibt noch große Fragen, gibt jetzt begründete Hoffnung, dass wir in die großen Fragen eintauchen können.

Volker Stollorz: (51:16)

Zu den soliden Tumoren kommen wir gleich nochmal, jetzt erstmal die nächste Frage.

Martin Winkelheide: (51:20)

Ja, Martin Winkelheide für den Deutschlandfunk. Es gibt ja andere Erkrankungen, wo es auch zum Cytokinsturm kommt, zum Beispiel bei der Sepsis, kann man bei dem Management davon lernen? Und wo liegen die Unterschiede? Denn bei der Sepsis weiß man ja, dass dann wirklich auch Organsysteme bedroht sind, also erst die Niere, dann die Leber.

Hinrich Abken: (51:44)

Also die Körperantwort nach CAR-T und Sepsis sind ziemlich ähnlich und man kann daraus lernen und man hat auch daraus gelernt. Zum Beispiel ist CRS bei CAR-T-Zelltherapie bekommt man gut in den Griff, indem man den IL6 Signalweg blockiert. Indem man das IL6 wegfängt, also durch einen blockierenden Anti-IL6-Rezeptor-Antikörper, der für ganz andere Dinge entwickelt worden ist. Und wenn man diesen Antikörper gibt, kriegt man die CRS sehr gut in den Griff. Man kopiert die Erfahrung aus der Sepsis in die Situation des CAR-T-Zell-Managements, völlig richtig, ja.

Volker Stollorz: (52:25)

Ich würde gerne nochmal eine Frage an die Wirksamkeit und vor allem, dass auch der Nachweis der Wirksamkeit. Wir haben es eben gesagt, es gibt diese Studie ja auch von Novartis. Da war das 83 Prozent glaube ich Ansprechrate nach vier Wochen. Aber vier Wochen sind ja erstmal vier Wochen. Also das war ja auch keine Placebo-kontrollierte klinische Studie, insofern ist für Außenstehende, also für mich auch jetzt nicht ganz gut zu erkennen, wie dauerhaft diese Remission jetzt nun wirklich sind. Also gibt es da schon neuere Erkenntnisse zu? Oder generell auch mit Blick auf die Krebsimmun-Impfstoffe. Sie haben ja auch schon einige Patienten behandelt, sind das dauerhafte Remissionen oder kehrt irgendwann der Tumor doch wieder und hat man noch nicht ganz den Trick gefunden, wie das sozusagen ausgeschaltet werden kann. Sie hatten ja glaube ich, Herr Şahin, auch in ihrer Studie zwei Patienten, wo praktisch ein Gen abgeschaltet wurde oder Proteine abgeschaltet wurden, was sozusagen für die Erkennung der Tumorzelle gegen die Neoantigene wiederum wichtig gewesen wäre. Vielleicht mal an alle drei die Frage also erstens, wie wirksam ist eigentlich bisher diese Therapieform und wie viel Erfahrung müssen wir da noch sammeln? Zweitens, wie kann man sie überhaupt wirksam so prüfen, dass wir auch evidenzbasiert sagen können ja, das sind Therapien, die wirklich nachhaltige Therapieerfolge zeigen, und Remission. Und eben dann noch mal an Herr Şahin die Frage wie sieht das bei den Krebsimmunstoffen aus? Vielleicht fangen wir mit Herrn Abken an.

Hinrich Abken: (53:45)

Also erst einmal die Wirksamkeit, nicht jeder Patient zeigt eine Wirksamkeit. Es sind die Wirksamkeiten bei gut 80 Prozent der Patienten. 20 Prozent zeigen keine Wirksamkeit. Woran liegt das? Was man bisher weiß ist, wenn man die CAR-T-Zelle in den Patienten gibt, muss sie sich vermehren, eine Amplifikation der CAR-T-



Zelle innerhalb der ersten Woche, was dann Ursache für das Cytokine Release Syndrom ist. Aus verschiedensten Gründen vermehren sich bei einigen Patienten die CAR-T-Zellen nicht hinreichend. Es gibt ein leichtes Ansteigen der Zellzahlen und sinken sehr schnell wieder ab. Das sind sogenannte Therapieversager. Die Forschung geht jetzt dorthin, wie kann ich dieses verhindern? Wie kann ich die Vermehrung der T-Zellen mehr steuern? Wie kann ich das mehr puschen? Oder sind die Zellen des Patienten einfach so ausgebrannt, dass sie nicht mehr sehr viel machen? Also es ist wirksam, aber nicht bei hundert Prozent. Was auch nicht zu erwarten ist. Welches Medikament wirkt schon hundert Prozent der Patienten?

Das zweite ist, wie anhaltend ist es? Es ist eine große Zahl von Patienten zeigt tatsächlich eine anhaltende Remission, komplette molekulare Remission der Erkrankung. Das berühmte Beispiel ist die Emily, ein Kind mit akuter Leukämie, die jetzt schon über mehrere Jahre tumorfrei ist mit einer Behandlung der CAR-T-Zellen. Wir gehen davon aus, es ist begründete Hoffnung, dass die Therapie anhaltend ist, wo sie denn eine komplette Remission gemacht hat. Es gibt allerdings auch Relapse, eine Remission der Erkrankungen. Bei den Relapse hat man dann nachgeschaut, wenn man mit CD19-CAR-T-Zellen behandelt hat, und der Patient erhält ein Rezidiv. Die Erkrankung ist wieder da. Dann hat man zwei Szenarien bisher gefunden. Einmal die CAR-T-Zellen sind weg. Aber viel häufiger ist noch das CD19 ist nicht mehr drauf. Der Tumor ist zurückgekommen und hat nicht mehr das CD19 exprimiert. Die CAR-T-Zelle kann diese Tumorzelle nicht mehr sehen. Die Konsequenz war, man gebe eine zweite CAR-T-Zelle mit einem anderen Antigen, CD20 stünde noch in zweiter Reihe genauso gut da. Und die jetzige Forschung geht wirklich in die Richtung, mache ein CAR, der nicht nur ein Antigen erkennt, sondern zwei – 19 und 20 – sogenannte bispezifische CARs. Alternativ man mache zwei CARs in eine T-Zelle oder man gebe ein T-Zell-Gemisch und jede hat einen verschiedenen CAR und so weiter. Man kann das auf dem Papier immer weiterspinnen. Die Forschung ist zurzeit dabei, wie kann ich verhindern, dass ein Relapse kommt durch Antigen-Verlust? Und der dritte Punkt ist, warum kann eine CAR-T-Zelltherapie anhaltend sein? Einmal ist es, die T-Zellen persistieren über lange Zeit, werden immer wieder restimuliert und machen schön ihren Job. Und das Besondere der T-Zelle ist, dass sie Gedächtniszellen ausbilden kann, sogenannte Memory-Zellen. Und das scheint in der Tat so der Fall zu sein, dass ein immunologisches Gedächtnis aufgebaut wird, für dieses spezifische Antigen. Zumindest in Modellen sehen wir das sehr gut. Und es scheint für die langzeit-tumorfreen Patienten tatsächlich so zu sein, dass sie ein immunologisches Gedächtnis gegen ihren Tumor ausgebildet haben.

Volker Stollorz: (52:27)

Erstmal noch die Frage an Herrn Şahin. Wie sieht das bei den Krebsimmunvakzinen aus sozusagen? Wie wollen Sie, wenn Sie einen individualisierten Impfstoff herstellen, gegen bestimmte Neoantigene des Patienten die Wirksamkeit sozusagen in klinischen Studien genau nachweisen? Sie können ja nicht kontrollierte Experimente machen, weil jeder Patient ist ja ein Individuum im wahrsten Sinne des Wortes.

Uğur Şahin: (57:50)

Man kann aber das Behandlungsprinzip testen, indem man zwei Patientengruppen hat, die im Prinzip eine Gruppe wird individuell behandelt und die andere Gruppe wird eben nach Standard behandelt. Und dann kann man die Frage stellen, ob die individualisiert behandelte Gruppe sich prognostisch und therapeutisch besser verhält. Aber tatsächlich ist es so, dass wir natürlich bei den individualisierten Ansätzen auch weitere Möglichkeiten haben und weitere Nachweiskriterien im Auge haben. Zum Beispiel gibt es Merkmale, die im Blut nachweisbar sind bei Patienten, die eben eine Krebsbelastung zeigen, sogenannte Tumormarker. Das kann man genetisch messen. Und es wäre auch vorstellbar, dass man an die Behörden herantritt und die Frage stellt: Würde man als Wirksamkeitsnachweis akzeptieren, dass wenn eine signifikante Anzahl von Patienten ohne eine Kontrollgruppe einfach von einem tumorbelasteten Markerprofil in ein tumorfreies Markerprofil wechseln können. Genauso wie ein Asthmapatient zum Beispiel weniger Asthmaanfänge hat nach einer Medikation. Und derartige Studienkonzepte sind denkbar, aber das bedingt auch einen Dialog mit den Behörden.

Volker Stollorz: (59:26)

Genau, dann vielleicht nochmal die Sicht der Behörde kurz. Wirksamkeitsnachweis, was werden wir da erwarten dürfen? Phase-III-Studien?



Martina Schüssler-Lenz: (59:33)

Wir erwarten Wirksamkeit, dass das Spektrum der Studiendesigns, der Anzahl an Patienten, die in klinische Prüfungen eingeschlossen werden variiert sehr stark. Und wir haben einmal in der Onkologie das Konzept der randomisiert-kontrollierten Studie, wo das Prüfфарzneimittel gegen die Standardtherapie geprüft wird, das kennen wir von den monoklonalen Antikörpern zum Beispiel und von den Chemotherapien. Wenn wir aber die Situation haben, wie jetzt im Fall der akuten lymphatischen Leukämie oder des großzelligen B-Zelllymphoms, dass solche Patienten behandelt werden, für die keine Standardtherapie mehr zur Verfügung steht, stellt sich natürlich dann die Frage, gegen was soll das Prüfфарzneimittel geprüft werden. In der Situation ist es auch möglich und aus regulatorischer Sicht vollkommen akzeptabel, dass die Studie nicht kontrolliert ist. Wir nennen das dann eine einarmige Studie. Aber auch von dieser einarmigen Studie wird natürlich Wirksamkeitsnachweis gefordert. Jetzt im Falle der akuten lymphatischen Leukämie sehen wir, dass der Wirksamkeitsnachweis nach drei Monaten erbracht wird. Damit sind wir oft nicht hundertprozentig zufrieden. Diese Dreimonats-Daten, die vorgelegt wurden, die der FDA vorgelegt wurden, werden allerdings unterstützt durch Informationen, dass viele dieser Patienten auch schon länger tumorfrei sind. Das sind dann unterstützende Daten, die diesen primären Endpunkt, wie wir es nennen, unterstützen. Insgesamt fordern wir dann, dass auch längerfristige Daten vorgelegt werden. Das heißt einarmige Studie ist möglich unter bestimmten Voraussetzungen. Idealerweise hätten wir gerne Überlebensdaten, aber bei sehr wirksamen Therapien kann eine Zulassung auch ohne Überlebensdaten, sondern mit anderen Endpunkten erfolgen.

Volker Stollorz: (1:02:07)

Gut, jetzt habe ich noch drei Fragen dann müssen wir auch Schluss machen. Wir haben jetzt eine Stunde rum. Fünf Minuten überziehe ich gerne. Bitte.

Manfred Bölk: (1:02:13)

Manfred Bölk für den SWR. In welchem Stadium einer Tumorerkrankung sind denn diese beiden Therapien sinnvoll? Erst wenn es schon weit fortgeschritten ist oder sobald man das detektiert hat?

Martina Schüssler-Lenz: (1:02:26)

Also aus meiner Sicht sehen wir hier zwischen den Tumorstadien und den CAR-T-Zellen große Unterschiede. Die CAR-T-Zellen, so wie sie derzeit geprüft werden, werden in den fortgeschrittensten Tumorstadien geprüft, eben dann wenn keine andere zugelassene Therapie mehr zur Verfügung steht. Und das macht auch Sinn, weil wir ja gesehen haben, dass die CAR-T-Zellen auch solche Patienten, die eine relativ große Tumormasse haben, dass man damit effektiv behandeln kann. Bei den Tumorstadien sehen wir häufig ein anderes Konzept. Ein Konzept, wo eher Patienten mit geringerer Tumormasse eingeschlossen werden, weil wir inzwischen gelernt haben, dass da die Möglichkeit auf eine Tumorstadien, eine in gewisser Form mildere und über längere Zeit sich erstreckende Wirksamkeit günstiger ist. Also diese beiden Studienkonzepte, die Prüfkonzepte für die Tumorstadien und die CAR-T-Zellen sind sehr unterschiedlich.

Volker Stollorz: (1:03:38)

Vielleicht Uğur Şahin nochmal kurz sagen wo fangen Sie an? Also welche Tumore adressieren Sie im Moment und in welchem Stadium?

Uğur Sahin: (1:03:44)

Also wir haben ja unsere erste Studie bei Melanomen gemacht und die weiteren Studien sind in einer Vielzahl von Indikationen geplant. Und wir möchten erstmal sehen, ob es grundsätzliche Unterschiede für diese verschiedenen Tumoren gibt und dann entscheiden, wo wir in eine Zulassungsstudie gehen.

Volker Stollorz: (1:04:02)

Noch eine kurze Nachfrage.

Manfred Bölk: (1:04:04)



press briefing

Weg von der Theorie, ich kenne eine Person, die hat ALL. Gibt es eine Chance konkret bei Ihnen behandelt zu werden?

Hinrich Abken: (11:4:14)

Bei mir persönlich nicht. Wir sind ein Forschungsinstitut. Sie müssen sich an die klinischen Zentren wenden, die eine Anti-CD19-CAR-T-Zelle in einer Studie haben.

Manfred Bölk: (1:04:26)

Wo wäre das im Moment?

Volker Stollorz: (1:04:27)

Das ist das, was ich meinte: Würzburg, Frankfurt und Köln sind klinische Studienzentren. In einer Studie, zumindest der Firma Novartis, die ich bei clinicaltrials.gov gefunden habe. Ich kann ihnen gerne nochmal genau zeigen, wie sie die finden. Dann können Sie weiter schauen. Veronika, du hattest noch eine Frage und dann hier vorne noch Martin Winkelheide.

Veronika Hackenbroch: (1:04:43)

Ich würde gerne nochmal auf die soliden Tumoren zu sprechen kommen. Nehmen wir mal an, da drüben ist ihr Startpunkt gewesen von ihrer Forschung und da drüben ist die Zulassung. Wo würden Sie beide sagen, stehen sie im Moment? Zwischen Start der Forschung und Zulassung. Und wo würden Sie sagen, stehen andere Ansätze, wie zum Beispiel Checkpoint-Inhibitoren in Kombination mit Substanzen die das Microenvironment verändern oder andere Ideen.

Ugur Sahin: (1:05:16)

Das Feld ist momentan sehr, sehr aktiv. Nicht nur in der präklinischen Forschung, sondern in der klinischen Forschung. Ich glaube, es gibt momentan mehr als 2000 Studien mit Kombinationspartnern. Und es ist zu erwarten, dass in den nächsten Jahren eigentlich ständig neue Kombinationstherapien zugelassen werden. Man muss sehen, dass derartige Entwicklungen normalerweise so 10 bis 15 Jahre mindestens Vorlaufzeit haben. Wir haben bei unseren Ansätzen jetzt über zehn Jahre Vorlaufzeit. Wenn alles gut klappt, wollen wir in vier bis fünf Jahren diese Therapieform auch in der allgemeinen klinischen Praxis haben.

Veronika Hackenbroch: (1:05:58)

Also ungefähr da stehen sie, bei zwei Drittel würden Sie sagen?

Ugur Sahin: (1:06:02)

Ja. Ein bisschen mehr als zwei Drittel.

Veronika Hackenbroch: (1:06:04)

Und Sie?

Hinrich Abken: (1:06:05)

Würde ich auch sagen. Ein bisschen mehr als zwei Drittel. In der zweiten Hälfte auf jeden Fall.

Veronika Hackenbroch: (1:06:09)

Okay.

Volker Stollorz: (1:06:10)

Okay, letzte Frage, Martin Winkelheide. Dann sind die Experten auch noch hier, also Sie können auch noch weiterhin individuelle Fragen natürlich stellen, das ist klar.

Martin Winkelheide: (1:06:16)

Ich habe noch eine Frage an Herrn Professor Abken. Sie haben gesagt, dadurch dass CD19 als Zielstruktur genommen wird, werden auch die normalen, gesunden B-Zellen abgeräumt. Durch die Blutbildung kommen ja



Zellen immer noch mit CD19. Das heißt, da ist ein ständiger Stimulus. Trägt das mit dazu bei zu den 80 Prozent Wirksamkeit? Und könnte das ein Problem sein bei soliden Tumoren, dass es diesen Stimulus nicht gibt?

Hinrich Abken: (1:06:50)

Also es gibt Konzepte, die davon ausgehen, dass dieser kontinuierliche Stimulus zur Wirksamkeit beiträgt, auf jeden Fall. Die T-Zelle bleibt immer heiß, weil immer normale B-Zellen immer nachkommen. Bei soliden Tumoren könnte man sich aber auch Antigene raussuchen, die ständig da sind. Wir sprachen vorhin über das CEA, Carzinoembryonale Antigen. Das ist ein normales Antigen, was aber auch in gewissen Mengen immer von normalen Zellen angeboten wird. Auch da wäre ein kontinuierlicher Stimulus geben. Nicht in dem Ausmaß wie gerade durch die B-Zellen. Umgekehrt gibt es Entwicklungen, ob man nicht den Patienten eine zweite Substanz, sagen wir ein Antikörper, ein Smallmolecule oder was auch immer anbietet, der die T-Zelle immer wieder neu stimuliert, sodass man das nachmacht diesen kontinuierlichen Stimulus. Aber ich gebe Ihnen vollkommen recht, diese Restimulation durch das normale Compartment ist sicherlich einer der treibenden Kräfte, die das ganze zur Wirksamkeit bringen.

Volker Stollorz:(1:07:56)

Ich kriege noch eine Onlinefrage rein, die werde ich noch schnell los. Vielleicht an Uğur Şahin die Frage, weil er ja auch selber welche entwickelt. Die Kosten der Therapien, also wir haben ja jetzt schon gehört Novartis 475.000 Dollar pro Patient, der nach vier Wochen auf die Therapie anspricht. Wo wird das enden? Auch bezogen auf ihre individualisierten Krebsimpfstoffe. Ist das gerechtfertigt?

Uğur Şahin: (1:08:18)

Also zunächst einmal kann ich nicht die Kosten für die Novartis Therapie kommentieren. Aber letztendlich ist individualisierte Therapie in der Entwicklung natürlich kostenintensiv. Wir müssen für jeden Patienten den gesamten Prozess durchführen. Auf der anderen Seite ist es so, dass wir durch Automatisierung dieser Prozessen, Digitalisierung jetzt schon von unserem Ausgangspunkt, wo wir gestartet sind auf 50 Prozent Kostenreduktion gekommen sind. Und ich gehe davon aus, dass wenn derartige Therapien wirksam sind, dass sie in der Entwicklung und in den klinischen Studien und auch in der Marktversorgung nicht teurer sein werden als ganz normale Biologicals. Und unsere Zielsetzung ist wirklich bezahlbare individualisierte Therapien zu entwickeln. Und ich halte das nicht für eine Utopie, sondern einfach eine technologische Herausforderung.

Volker Stollorz: (1:09:16)

Okay, vielen Dank. Dann würde ich sagen das war es jetzt für das Press Briefing zum Thema „Krebsimmuntherapien - ein zweischneidiges Schwert?“ Ich danke erstmal den Referenten. Und ich danke Ihnen, dass Sie hier waren. Und wenn Sie jetzt noch weitere Fragen haben, wir haben das so ein bisschen arrangiert, dann können Sie in den Räumen noch Interviews durchführen. Vielen Dank.



press briefing

Ansprechpartner in der Redaktion

Volker Stollorz

Redaktionsleiter und Redakteur für Medizin und Lebenswissenschaften

Telefon +49 221 8888 25-0

E-Mail redaktion@sciencemediacenter.de

Impressum

Die Science Media Center Germany gGmbH (SMC) liefert Journalisten schnellen Zugang zu Stellungnahmen und Bewertungen von Experten aus der Wissenschaft – vor allem dann, wenn neuartige, ambivalente oder umstrittene Erkenntnisse aus der Wissenschaft Schlagzeilen machen oder wissenschaftliches Wissen helfen kann, aktuelle Ereignisse einzuordnen. Die Gründung geht auf eine Initiative der Wissenschafts-Pressekonferenz e.V. zurück und wurde möglich durch eine Förderzusage der Klaus Tschira Stiftung gGmbH.

Nähere Informationen: www.sciencemediacenter.de

Diensteanbieter im Sinne RStV/TMG

Science Media Center Germany gGmbH
Schloss-Wolfsbrunnenweg 33
69118 Heidelberg
Amtsgericht Mannheim
HRB 335493

Redaktionssitz

Science Media Center Germany gGmbH
Rosenstr. 42–44
50678 Köln

Vertretungsberechtigte Geschäftsführer

Mirko Meurer, Beate Spiegel, Volker Stollorz

Verantwortlich für das redaktionelle Angebot (Webmaster) im Sinne des §55 Abs.2 RStV

Mirko Meurer, Volker Stollorz



science
media center
germany