

Nr. 05c2

5. Februar 2016 (AM)

## **DKTK: Neuartige Immuntherapie im Fokus: Workshop bringt Zulassungsbehörde und Wissenschaftler an einen Tisch**

**Modifizierte Immunzellen, sogenannte CAR- und TCR-T-Zellen, sind vielversprechende neue Werkzeuge der Immuntherapie. Insbesondere bei Leukämien lieferten diese Therapeutika bereits eindrucksvolle Behandlungserfolge. Die hochkomplexen Arzneimittel stellen sowohl Wissenschaftler als auch Zulassungsbehörden jedoch vor besondere Herausforderungen. Mit einem gemeinsamen Workshop brachten das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) 100 Wissenschaftler, Vertreter von Landesbehörden und Zulassungsexperten zusammen, um sich zu regulatorischen Aspekten von CAR- und TCR-T-Zell Therapeutika auszutauschen. Im DKTK haben sich das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg und sieben universitäre Partnerstandorte langfristig mit dem Ziel zusammengeschlossen, die Ergebnisse der Grundlagenforschung möglichst rasch in neue Ansätze zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Krebserkrankungen zu übertragen.**

Krebszellen sind für das Immunsystem häufig unsichtbar und können sich deshalb ungestört vermehren. Daher arbeiten Wissenschaftler weltweit an Methoden, Immunzellen des Patienten so zu verändern, dass sie gezielt die Krebszellen ins Visier nehmen und abtöten. Sogenannte CAR- („chimeric antigen receptor“) und TCR („T-cell receptor“) T-Zellen sind gentechnisch so verändert, dass sie sich gezielt gegen den Tumor richten, ohne die körpereigenen Zellen zu schädigen (siehe Infobox).

Therapeutische T-Zellen befinden sich derzeit weltweit in der klinischen Erprobung und erzielten bereits beeindruckende Ergebnisse: Teilweise führten sie zur vollständigen Rückbildung der Leukämie bei Patienten, bei denen andere Therapien versagt hatten. Je nach Art der eingesetzten Zellen war die Behandlung jedoch auch mit starken Nebenwirkungen verbunden, es gab sogar vereinzelt Todesfälle. Deshalb sind dringend weitere klinische Studien notwendig, die die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Arzneimittel prüfen.

Die technischen und formellen Anforderungen, um CAR- und TCR-Zell basierte Arzneimittel am Menschen erproben zu können, sind jedoch hoch. Die Arzneimittel werden in Form einer Zelltherapie/Gentherapie-Kombination eingesetzt und sind hochkomplex. Wissenschaftler müssen deshalb die Kriterien für zwei Medikamentenkategorien erfüllen, wenn sie diese Medizinprodukte in die klinische Anwendung bringen wollen.

Mit dem Ziel, Wissenschaftlern die „Translation“ der Ergebnisse vom Labor in die Klinik zu erleichtern, setzen sich das DKTK und das PEI für die enge Zusammenarbeit zwischen Zulassungsbehörden, Ärzten und Wissenschaftlern ein. Bereits zum dritten Mal fand am 2. Februar 2016 ein gemeinsamer Workshop im Paul-Ehrlich-Institut (PEI) statt. Etwa 80 DKTK Wissenschaftler tauschten sich mit den Zulassungsexperten des PEI und den Vertretern der Landesbehörden zu aktuellen wissenschaftlichen und regulatorischen Aspekten der T-Zelltherapie aus. „Für die Ärzte und Wissenschaftler des DKTK ist das Paul-Ehrlich-Institut mit seiner Expertise ein sehr wichtiger Partner, um zukunftsweisende Immuntherapien schneller in die klinische Praxis überführen zu können. Innovative Behandlungsmethoden

können unsere Wissenschaftler nur dann zügig entwickeln, wenn sie mit den Regulatoren intensiv zusammenarbeiten“, erläutert Dirk Nettelbeck, wissenschaftlicher Koordinator des DKTK. Intensiv verfolgt wird die Entwicklung neuartiger Immuntherapien im Rahmen des DKTK Forschungsprogramms „Advanced Cellular Therapeutics“.

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), das in Deutschland für die Genehmigung von klinischen Prüfungen mit biomedizinischen Arzneimitteln zuständig ist, bietet mit seinem Innovationsbüro eine frühe wissenschaftliche Beratung für Entwickler an, um dazu beizutragen, dass potenziell wirksame Substanzen zügig den Weg in die klinische Erprobung nehmen. Zudem ist das PEI strategischer Partner des DKTK. „Wir freuen uns sehr, dass sich auch Vertreter der Länderbehörden aktiv an der Veranstaltung beteiligt haben. Sie sind unter anderem für die Erteilung der Herstellungserlaubnis für diese neuartigen Arzneimittel zuständig und ein frühzeitiger Dialog hilft, Fallstricke zu vermeiden“, erläutert Martina Schüßler-Lenz vom PEI, die den Workshop mitorganisierte. Als Fachbereichsleiterin für neuartige Therapien und Gewebezubereitungen bietet sie in „Kick Off Meetings“ eine Frühberatung für DKTK Wissenschaftler an, deren Produkt sich in der vorklinischen Phase befindet.

Derzeit finden in den USA rund zehn Mal mehr klinische Prüfungen mit CAR- und TCR-T-Substanzen statt als in Europa. Auch in Deutschland ist der Zuwachs klinischer Studien mit CAR- und TCR-T-Zellen vergleichsweise gering. „In ersten klinischen Prüfungen haben sich diese neuen Therapien bereits als sehr erfolgreich erwiesen. Wichtig ist es, diese Wirkstoffe weiterzuentwickeln und in klinischen Prüfungen zu untersuchen, welche Patienten davon profitieren können. Hierfür müssen dringend die Rahmenbedingungen in Deutschland verbessert werden, denn häufig können klinische Studien wegen fehlender finanzieller Mittel nicht durchgeführt werden“, betont Klaus Cichutek, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts.

## **HINTERGRUND/ INFOBOX**

### **Adoptive Immuntherapie mit CAR- und TCR-T-Zellen**

Bei der CAR- und TCR-T-Zell Therapie werden dem Patienten bestimmte Immunzellen (T-Zellen) entnommen, im Labor auf gentechnischem Weg mit einem tumorspezifischen T-Zellrezeptor (CAR-/TCR-T-Zellen) oder mit einem chimären Antigenrezeptor (CAR) ausgestattet, und dann dem Patienten wieder zurückinfundiert. Das CAR-Molekül besteht aus drei Komponenten: einem Antikörperfragment, das auf der Oberfläche der T-Zelle sitzt und das die Zielstruktur auf der Tumorzelle erkennt und bindet; einem Transmembranteil, der den CAR in der Membran der T-Zelle verankert, und einem intrazellulären Teil, der ein aktivierendes Signal in das Innere der T-Zelle weiterleitet, sobald das Antikörperfragment an eine Tumorzelle gebunden hat. Diese so veränderten Zellen werden dem Patienten verabreicht mit dem Ziel, im Körper die Krebszellen aufzuspüren und gezielt abzutöten. Auch andere Immunzellen wie natürliche Killerzellen (NK) können beispielsweise mit CAR ausgestattet werden (siehe Abbildung).

Nach der Infusion der genetisch veränderten T-Zellen vermehren sie sich im Körper des Krebspatienten, spüren die Tumorzellen auf und zerstören sie. Dabei treten unterschiedlich schwere Nebenwirkungen auf, die häufig eine zeitweise intensivmedizinische Betreuung des Patienten notwendig machen. Ursache sind u.a. eine durch die T-Zell-Angriffe massiv freigesetzte körpereigene Botenstoffe (Zytokinsturm, cytokine-release syndrome) und bestimmte aktivierte Immunzellen (Makrophagen, macrophage activation syndrome), was zu hohem Fieber und lebensbedrohlichen Organschäden führen kann. Eine weitere mögliche Nebenwirkung ist das Tumorlysesyndrom, bei dem die zerstörten Tumorzellen ihre Zellinhalte freisetzen mit entsprechenden Nebenwirkungen. Auch können toxische, sogenannte Off-tumor/on-target-Effekte auftreten, falls das Tumorantigen nicht nur auf Tumorzellen, sondern auch auf gesunden Zellen vorkommt.

Diese neuen Therapeutika werden regulatorisch als Gen- und Zelltherapien eingestuft und sind in der Europäischen Union im rechtlichen Rahmen der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien zusammengefasst.

**Ansprechpartner für die Presse:**

Dr. Stefanie Seltmann  
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg  
Tel.: +49 6221 42-2854  
Fax: +49 6221 42-2968  
E-Mail: S.Seltmann@dkfz.de  
[www.dkfz.de](http://www.dkfz.de)

Dr. Alexandra Moosmann  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg  
Phone: +49 6221 42 1662  
Email: a.moosmann@dkfz-heidelberg.de  
[www.dkfz.de/de/dktk](http://www.dkfz.de/de/dktk)