

Bericht über den Workshop der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 18. März 2015 in Berlin

„Immuntherapie von Tumoren: Erfolg für die Wissenschaft, Erfolg für den Patienten – und der wichtige Weg dazwischen“

Prof. Dr. Torsten Strohmeyer, Sprecher des Vorstandes der PMS, begrüßt die trotz des Pilotenstreiks gekommenen rund 100 Teilnehmer, stellt die Stiftung vor und führt in das Thema des gemeinsam von Prof. Dr. Stefan Endres (Universität München) und Dr. Dr. Kristian Löbner (Paul-Martini-Stiftung und MSD SHARP & DOHME), organisierten Workshops ein. Als Gründe für die Wahl des Themas führt er an:

- das rasant gewachsene Verständnis auf molekularbiologischer Ebene von Immunität, immunologischer Toleranz und Immunsuppression;
- die gute Position von akademischen Gruppen in Deutschland, die in Zusammenarbeit mit der Industrie neue Therapiemöglichkeiten wie bispezifische Antikörper, Tumor-Peptid-Impfstoffe und T-Zelltherapien entwickeln; und
- die Umsetzung dieser Erkenntnisse in erste Therapien, wie das 2011 gegen malignes Melanom zugelassene Ipilimumab, das gegen Tumorzellen gerichtete T-Zellen entfesselt. Weitere immunonkologisch wirksame Antikörper wie Blinatumumab, Pembrolizumab oder Nivolumab seien in der Entwicklung weit fortgeschritten und in einigen Ländern bereits zugelassen.

Immunsystem und Tumoren – wo ist der Link?

Prof. Dr. med. Stefan Endres, Universitätsklinikum München, verweist in seiner Einführung „Immunzelle gegen Tumorzelle im Wettlauf mit der Zeit“ auf die Zeitschrift ‚Science‘, die 2013 die Immuntherapie von Tumoren als „Breakthrough of the Year“ eingestuft hatte, und schildert die wechselvolle Geschichte dieser Therapierichtung: 1976 bis 1985 herrschte großer Enthusiasmus nach der Entdeckung der dendritischen Zellen (1973), gefolgt von einer skeptischen Phase von 1986 bis 1997 und schließlich einer Renaissance seit 1997, nachdem mit

Seite 1/10

Kontakt:

Dr. Siegfried Throm
Telefon 030 20604-301
info@paul-martini-stiftung.de

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
www.paul-martini-stiftung.de

dem 1987 entdeckten Checkpoint-Wirkprinzip erste Erfolge und seit 2011 erste Zulassungen erreicht wurden.

Anschließend erläutert er die Grundlagen der Tumor-Immunbiologie und Immunpharmakologie und vermittelt eine Übersicht über die dabei eingesetzten Therapien: Immunstimulantien; monoklonale Antikörper (klassische, bispezifische); Checkpoint-Inhibitoren (bisher stets in Gestalt von monoklonalen Antikörpern); therapeutische Vakzine (auf Basis von Peptiden oder Ganztumor-Lysaten) und zellbasierte Therapien (unter Verwendung von dendritischen Zellen oder T-Zellen, wobei letztere z.T. noch gentechnisch mit chimäre Antigen-Rezeptoren (CARs) ausgestattet werden). Schließlich stellt er eigene Forschungsergebnisse mit adoptiver T-Zell-Therapie vor. Folgende Strategien zur Erreichung einer T-Zell-Antwort gegen Tumorzellen werden verfolgt: die eigentlich gegen Virusinfektionen gerichtete Immunantwort auf Tumoren umwidmen: durch Triphosphat-siRNA das Immunsystem über den zytosolischen molekularen Virus-Sensor RIG-I aktivieren; transduzierte CD8-T-Zellen in Kontakt mit Tumorzellen bringen: bispezifische Antikörper; immunsuppressive Mechanismen der Tumorzellen ausschalten: chimärer PD-1-CD28-Rezeptor.

Prof. Dr. med. Dirk Jäger, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg, erläutert „Zelluläre und molekulare Grundlagen der Immuntherapie von Tumoren“. In Maus-Experimenten konnten gezeigt werden, dass vitale Tumorzellen durch das Immunsystem (insbesondere T-Zellen) kontrolliert werden. Und auch bei Krebspatienten spielen infiltrierende T-Zellen eine wichtige Rolle: Je höher die T-Zell-Dichte im Tumor, desto besser ist die Prognose. Diesen Zusammenhang zeigt er anhand von Patienten mit kolorektalem Karzinom (CRC). Da der pathologischen Beurteilung von Tumoren bislang in der Therapieplanung eine zentrale Bedeutung zukommt, aber die Prognose hinsichtlich der Malignität bereits beim gleichen Pathologen je nach Präsentation des gleichen Biopsiematerials um 20 % abweichen kann, wurden Scanning-Technologien und automatisierte immunhistochemische Bewertungen von Tumorbiopsien entwickelt. Damit gelang es, aus der T-Zell-Dichte bei 86 % der Patienten zutreffend auf das Ansprechen auf eine Behandlung zu schließen. Die Immuntherapien von Tumoren bieten folgende Möglichkeiten: Verstärkung der Immunantworten durch Immunmodulation; gezielte Beeinflussung des Tumormilieus; Induktion neuer Immunantworten gegen Zielstrukturen im Tumor, Vermehrung und Aktivierung von Effektor-Immunzellen ex-vivo und Reinfusion sowie genetische Neuprogrammierung von Immunzellen. Dabei bewegt man sich, so Jäger, in einem Kontinuum von der Tumortoleranz (der Situation im unbehandelten Tumor) über Tumorimmunität (der therapeutisch erwünschten Situation) bis zur Autoimmunität (also der unerwünschten Induktion von Immunreaktionen gegen gesundes Gewebe). Wie sich zytotoxische T-Zellen innerhalb dieses Kontinuums verhalten, ist hochgradig abhängig von aktivierenden und inhibierenden Signalen, die die T-Zelle über verschiedene Oberflächen-Rezeptoren wahrnimmt; zu diesen zählen die Checkpoint-Moleküle PD-1, CTLA-4, B7-1 (CD80) und LAG-3. Checkpoint-Inhibitoren wie Ipilimumab, Nivolumab und

Pembrolizumab verhindern, dass die T-Zellen über diese Rezeptoren inaktiv „geschaltet“ werden können. Damit konnten in Studien bei einigen Tumorarten eindrucksvolle Ansprechraten und z.T. Langzeit-Überleben erzielt werden, insbesondere bei Patienten mit Melanom, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom und Nierenzellkarzinom. Abschließend zeigt Jäger erste klinische Erfolge mit Tumor-infiltrierenden Lymphozyten bei Melanom-Patienten und mit CAR (chimärer Antigen-Rezeptor) modifizierten T-Zellen bei Leukämie-Patienten. Anzustreben ist eine molekulare Diagnostik von Tumorpatienten incl. Genetik und Immunologie, wobei auf Basis der molekularen und immunologischen Daten jeweils eine optimale Therapie mit Targeted Drugs, Immunmodulation, Tumor-Vakzinen, zellbasierten Therapie bzw. Kombinationen davon erfolgt, und die durch sequentielle Biopsien überwacht wird.

Seite 3/10

Dr. Peter Mohr, Elbe Kliniken Buxtehude, beantwortet die Frage „Checkpoint Inhibitoren; Sprung in die Klinik: Welche haben es geschafft?“. Bei der Checkpoint-Modifikation handelt es sich um ein neues Tumor-Behandlungskonzept, bei dem die Fähigkeit des eigenen Immunsystems genutzt wird, um Krebs zu bekämpfen. Bei Patienten mit malignem Melanom im Stadium IV betragen die Heilungsraten bis 2011 lediglich 1-4 %; und die 1 Jahres-Überlebensrate 25 %. Mit Tyrosinkinase-Hemmern konnten erste Fortschritte erzielt werden; allerdings bilden die Tumoren zu einem größeren Teil Resistenzen. Mit dem seit 2011 zugelassenen Antikörper gegen CTLA-4, Ipilimumab, konnten erstmals Langzeitüberlebensraten über 5 Jahre bei rund 20 % der Patienten erzielt werden. Allerdings zeigt Ipilimumab ein langsames Ansprechen (3 – 5 Monate) und kann zu schweren, allerdings beherrschbaren, autoimmunen Nebenwirkungen führen. Mit Pembrolizumab und Nivolumab konnte bei stark vorbehandelten Melanom-Patienten das Ansprechen und Überleben deutlich verbessert werden, und das bei sehr guter Verträglichkeit. Durch Kombination von Nivolumab und Ipilimumab konnte das 1- bzw. 2-Jahres-Überleben in einer Phase I, II Studie sogar auf 85-94 % bzw. 79 – 88 % gesteigert werden, allerdings bei vergleichsweise höherer Nebenwirkungsrate. Mit den bisher schon zugelassenen und vielen weiteren Behandlungsoptionen werden die Therapie-Algorithmen immer komplexer. Inzwischen wurde Nivolumab in den USA auch zur Behandlung von Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom zugelassen, und PD1-Hemmer werden bei vielen weiteren Tumorarten geprüft. Zusammenfassend haben Checkpoint-Inhibitoren zu einem Durchbruch bei der Therapie von Patienten mit metastasiertem Melanom geführt und scheinen ein universelles Wirkprinzip gegen Krebs zu besitzen; bei einem Teil der Patienten führen sie zu Langzeitüberleben. Allerdings sind viele Fragen (Therapiedauer, Sequenz; Kombinationen; Nebenwirkungen) noch offen.

Klinische Studien in der Onkologie – regulatorische und ethische Herausforderungen

Prof. Dr. med. Christiane Woopen, Leiterin Forschungsstelle Ethik, Universität zu Köln, stellt in ihrem Impulsvortrag „Ethische Aspekte beim Studiendesign für Onkologika“ zunächst insbesondere die hohe Vulnerabilität, die meist starke Vorbehandlung und die existenzielle Betroffenheit von Krebspatienten heraus.

- I. Als ethische Maßstäbe für Therapieentscheidungen und die Planung klinischer Studien sieht sie
 1. das Wohl des Probanden/Patienten
 2. die Ressourcenverantwortung von Staat und Wirtschaft in der Forschung und der möglicherweise späteren klinischen Anwendung im Solidarsystem.Zu 1. gehört die Respektierung der Autonomie über den Studienverlauf hinweg, die Abwägung von Nutzenchancen, Schadensrisiken und Belastungen, die Auswahl der Endpunkte Lebenslänge und Lebensqualität (incl. Morbidität) sowie die Berücksichtigung der Patientenperspektive (PRO).
- II. Als Studiendesign-spezifische ethische Probleme nennt sie bei Phase-I- und -II-Studien therapeutische Missverständnisse (also eine Fehleinschätzung des Patienten darüber, ob ihm die Behandlung helfen wird) und die Gefahr, Patienten subtherapeutischen bzw. toxischen Dosierungen auszusetzen. Bei Phase-III-Studien sieht sie ethische Probleme in der Studienplanung hinsichtlich Equipoise (also hinsichtlich der Anforderung, dass kein Studienarm eine nach Stand der Erkenntnis eindeutig schlechtere Behandlung erfährt als der andere) und Designanpassungen nach Zwischenauswertungen sowie bei der Vergleichstherapie/Placebo. Entscheidend zur Vermeidung unnötiger Belastungen und Ressourcenverschwendungen sei eine sorgfältige Sachstandserhebung auf Grundlage einer Registrierungs- und Publikationspflicht von Studien sowie die Ausrichtung auf die Perspektive zukünftiger Patienten. Alle von der Krankheit betroffenen Patienten müssten grundsätzlich am Therapiefortschritt teilhaben können, auch wenn sie zu Teilpopulationen gehören, die meist in Studien unterrepräsentiert sind: ältere Patienten, komorbide Patienten, solche mit niedrigem sozioökonomischen Status, Patienten aus ethnischen Minderheiten und Frauen. Weitere Stichpunkte sind Auswahl der primären und sekundären Endpunkte, Beobachtungsdauer und Zwischenauswertungen.
- III. Lebensqualität als Endpunkt: Probleme gibt es sowohl in der Theorie als auch in der Praxis. So besteht bis heute keine Einigkeit, wie Lebensqualität zu definieren ist. Es gibt unter anderem die WHO-Definition von 1997, die Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität 2014 durch EMA/CHMP, das gegensätzliche Konzept der US-Centers of Disease Control and Prevention und das Konzept des IQWiG vom 18.04.2013. In diesem Bereich kritisiert sie vor allem das unklare Konzept, den zu engen Fokus, die Nicht-

Berücksichtigung der Patientenperspektive sowie fehlende/un-
genügende Gewichtungen/Präferenzen. In der Praxis werde oftmals
auch de facto der allgemeine Gesundheitsstatus abgeprüft, wenn
nominell von einer Erfassung der Lebensqualität die Rede sei.

- IV. Equipoise-Kriterium (Unentschiedenheit bzgl. Überlegenheit eines
Studienarms): Neben konzeptionellen Problemen (geht es um die
Unentschiedenheit aus Sicht des individuellen Arztes, der eine Stu-
dienmitwirkung erwägt, oder um die Unentschiedenheit der Frage
in der ganzen Forschergemeinschaft?) gibt es hier Probleme, wer
nach welchen Kriterien wann bzgl. welcher Parameter unter Ein-
beziehung welchen Vorwissens entscheidet.

Seite 5/10

In ihrem Fazit fordert Woopen die primäre Orientierung am Patienten-
wohl nach deren eigenen Maßstäben; Erhebung von Patientenpräferen-
zen; (Weiter)Entwicklung geeigneter Messinstrumente für Lebensquali-
tät; Definition der Informationspflichten bei Zwischenergebnissen;
Vermeidung eines therapeutischen Missverständnisses (durch Überprü-
fung des Verständnisses der Aufklärung); eine Überprüfungsinstanz
mit Kompetenz für Verbesserungen am Studiendesign und eine Wei-
terentwicklung des Equipoise-Kriteriums.

Dr. Thomas Hinz, Fachgebietsleiter Therapeutische Impfstoffe am
Paul-Ehrlich-Institut (PEI), präsentiert in seinem Impulsvortrag „Regu-
latorische Aspekte bei der Entwicklung von Onkologika“ zunächst die
Aufgaben und Zuständigkeiten des PEI, gefolgt von den regulatori-
schen Prozeduren wie Herstellungserlaubnis der Landesüberwachungs-
behörde im Benehmen mit dem PEI, Genehmigung klinischer Studien
durch das PEI und die Genehmigung von sogenannten Krankenhaus-
ausnahmen für neuartige Therapien am Beispiel einer autologen Vakzi-
ne gegen Gliome mit dendritischen Zellen, die mit Tumorlysat beladen
wurden. Anschließend geht er kurz auf eine autologe, in der EU seit
Sept. 2013 zugelassene Vakzine gegen Prostata-Karzinom ein und er-
läutert weitere Entwicklungsprojekte für Tumorimpfstoffe mit Tumor-
assoziierten spezifischen Antigenen (gegen nicht-kleinzelliges Lungen-
karzinom, Melanom, Glioblastom), Muropeptid-Impfstoffe (Nierenzell-
karzinom) und individualisierte Immuntherapien. Letztere stellen die
Zulassungsbehörden wegen ihrer Variabilität vor besondere Herausfor-
derungen. Auch in Deutschland werden mutierte Tumorantigene kli-
nisch geprüft. Abschließend verweist er auf entsprechende Abschnitte
der CHMP-Leitlinie Evaluation of anticancer medicinal products in man;
diese enthält auch Hinweise für die nicht-klinische und klinische Ent-
wicklung von Tumorimpfstoffen. Zu bedenken ist, dass die Behandlung
von fortgeschrittenen Tumoren mittels aktiver Immunisierung schwie-
rig sein dürfte, während für frühe Stadien solche experimentellen An-
sätze schwer begründbar sind. Mögliche Indikationen sind z.B. nicht-
kleinzelliges Lungenkarzinom nach kompletter Remission oder - im
Rahmen einer adjuvanten Therapie - nach kompletter Resektion, eben-
so auch bei Melanom. Patienten können trotz Progression in Studien
bleiben, wenn diese langsam verläuft und wenn dies im Studienproto-

koll definiert ist. Besonderheiten kann es auch bei den Endpunkten geben. Zusammenfassend geht der Trend bei Tumorimpfstoffen zu Multi-Epitop-Impfstoffen und personalisierten Immuntherapien auf Basis Tumor-spezifischer Mutationen; solche Ansätze sind in klinischer Prüfung. Tumor-assoziierte Impfstoffe waren bisher nur mäßig erfolgreich; mRNA-Wirkstoffe sind im Kommen. Für Tumorimpfstoffe, die unter die Definition „neuartige Therapie“ fallen, kann in Deutschland die Krankenhausausnahme genutzt werden.

PD Dr. med. Stefan Lange, stellvertretender Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), erläutert in seinem Impulsvortrag „Nutzenbewertung von Onkologika“ die vom IQWiG verwendeten Definitionen von Nutzen (Patienten-relevanter Effekt) und Zusatznutzen (Nutzen gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie) sowie die hohe Bedeutung des Zulassungsstatus. Krebsmittel machten bisher knapp 30 % aller durchgeführten frühen Nutzenbewertungen gem. Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) aus; in allen Fällen ging es um ihren Einsatz in fortgeschrittene Stadien. Zum Stellenwert des Progressions-freien Überlebens (PFS) für die Nutzenbewertung verweist er auf die strengen Anforderungen der Fachgesellschaft DGHO. Statt das PFS zu betrachten, komme in manchen Fällen der „Surrogate Threshold Effekt“ für eine Nutzenbewertung in Betracht; so im Falle eines Melanomspräparats. Ein Cross-over oder ein Wechsel der Therapie innerhalb einer klinischen Studie schwäche natürlich die aus den Studienergebnissen zu gewinnende Evidenz, doch gebe es durchaus Möglichkeiten, in solchen Fällen einen Teil der Evidenz zu erhalten: So kann für ein Cross-over der Patienten mit Vergleichstherapie vorgesehen werden, dieses von Patienten-relevanten Ereignissen (etwa einer Krankheitsprogression) abhängig zu machen; die Power (Fallzahl) kann nach oben angepasst werden; zudem können Patienten-relevante Endpunkt wie Symptome, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse auch nach Behandlungswechsel weiter beobachtet werden. Abschließend präsentiert er die Gesamtbilanz der bisher 90 vom IQWiG gem. AMNOG bewerteten Medikamente (51 ohne Zusatznutzen; 9 mit erheblichem 16 mit beträchtlichem, 10 mit geringem und 4 mit nicht quantifizierbarem Zusatznutzen) im Vergleich zur wesentlich besseren Bewertung der bisher 25 Krebsmittel (8 ohne Zusatznutzen; 4 mit erheblichem, 9 mit beträchtlichem und 4 mit geringem Zusatznutzen).

Seite 6/10

In der anschließenden, von Strohmeier moderierten Diskussionsrunde „Klinische Studien in der Onkologie – regulatorische und ethische Herausforderungen“ mit **Hinz, Lange, Woopen** sowie **Jan Geißler**, Direktor der Europäischen Patientenakademie zu Therapeutischen Innovationen EUPATI, **Prof. Dr. Joerg Hasford**, Vorsitzender des Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen in der Bundesrepublik Deutschland, **Dr. Dr. Kristian Löbner**, PMS-Vorstandsmitglied und Geschäftsführer/Medizinischer Direktor MSD SHARP & DOHME GMBH sowie **Prof. Dr. med. Mathias Freund**, Vorstand der Deutschen Ge-

sellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) werden insbesondere folgende Aspekte angesprochen: Patienten an Studiendesigns beteiligen; mehr und bessere Evidenz gewinnen; Wagnis- statt Risiko-Eindämmungskultur; Cross-over /Wechsel der Behandlungsgruppe: Spagat zwischen Evidenzgenerierung und Patientenwünschen; Auswirkungen des „Adaptive pathway-Konzepts“ – Werden nach der Erstzulassung weitere gute Studien durchgeführt?: Krebsregister (erst im Aufbau; dauert)? Über KV-Daten? Zugang zu Nutzen-bewerteten Arzneimitteln? AMNOG hat diesen nicht verbessert. Stellenwert von Heilversuchen (Dokumentationspflicht fehlt) und Compassionate Use-Programme. Zulassung auf Basis Mechanismus statt Organ-bezogen sinnvoll? Funktioniert nicht immer.

Versprechen und Wirklichkeit: Klinischer Ausblick: Was ist am Horizont?

Prof. Dr. Claudia Rössig, Universitätsklinikum Münster, präsentiert „Zell-basierte Therapien mit chimären Antigen-Rezeptoren (CAR)“. Das Konzept von CAR T-Zellen war 1989 erstmals in ‚PNAS‘ publiziert worden; 2011, mehr als 20 Jahre später, wurden erste eindrucksvolle klinische Erfolge mit CD19-spezifischen CAR T-Zellen bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie erzielt. 2013 folgten überzeugende Ergebnisse früher klinischer Studien bei Erwachsenen und Kindern mit Chemotherapie-refraktärer akuter lymphoblastischer Leukämie. Bisher wurden in Studien insgesamt über 100 Patienten behandelt. Eine erste Multicenter-Studie in Europa mit chimären T-Zellen zur Behandlung von Kindern mit Tumoren, CD19 TPALL, wurde nach präklinischen Arbeiten der Kinderklinik Münster gemeinsam mit europäischen Kooperationspartnern im Rahmen des 6. EU-Forschungsrahmenprogramms entwickelt. Die präklinische Entwicklung von der Idee im Jahr 2000 bis zum ersten Studienprotokollentwurf hatte 6 Jahre gedauert. Wegen Problemen mit der Finanzierung und Übernahme der Sponsorfunktion nach Arzneimittelgesetz konnte aber erst 2011 die Genehmigung eingeholt und 2012 die Studie gestartet werden. Erste Erfahrungen in CD19 CAR T-Zell-Studien haben zu folgenden Erkenntnissen geführt:

Optimale Ansprechraten erfordern eine Kurzzeit-Kultivierung der T-Zellen, eine stabile genetische Modifikation mit Retro- oder Lentiviren, eine vorausgehende in vivo Lymphdepletion sowie die Anwesenheit kostimulatorischer Signale bei der CAR T-Zell-Aktivierung. Toxizitäten waren Zytokinstürme (beherrschbar mit IL-6 Rezeptorantagonisierung), reversible Neurotoxizitäten und on-target off-tumor-Depletion normaler B-Zellen (Kompensation durch Gabe von Immunglobulinen). Leukämieerzidive können auch bei Persistenz der CAR T-Zellen durch Antigen-negative „escape“-Klone entstehen. Vorteile der CAR T-Zellen gegenüber bispezifischen Antikörpern liegen in deren ZNS-Gängigkeit und in vivo-Persistenz. Die Rolle der CAR T-Zelltherapie bei der Behandlung von CD19+ Leukämien ist noch nicht

geklärt: Zur Überbrückung der Zeit bis zu einer Stammzelltransplantation? Eigenständige Therapie oder Alternative zur Stammzelltransplantation? Oder sogar Frontline-Therapie?

Beim Einsatz gegen solide Tumoren sind weitere Hürden zu überwinden (geeignete, sichere Antigene? Zugang zu den Tumorzellen? Umgehen der lokalen Tumor-Immunabwehr? Optimale Kombinationspartner?)

Eine enge Zusammenarbeit von Akademie und Industrie ist anzustreben, da dies die Möglichkeiten der Translation verbessert.

Prof. Dr. med. Max Schnurr, Ludwig-Maximilians-Universität München, erläutert „Tumorimmuntherapie mit immunaktiver RNA“, beginnend mit der Tumor-induzierten Immunsuppression und den entsprechenden vielfältigen therapeutischen Strategien wie monoklonale Antikörper, Bestrahlung, Vakzine und Zell-Therapien, bestimmte Chemotherapeutika und Inhibitoren sowie RLR-Liganden. Letztlich soll damit die eigentlich gegen Viren gerichtete Immunantwort gegen Tumorzellen umgelenkt werden. Eine wichtige Rolle hierbei spielen RIG I und MDA 5, die im Zytosol gebildet werden und die Interferon-Synthese sowie Apoptose induzieren. Beide werden von Pankreastumoren exprimiert. In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung von MDA 5 die T-Zell-Aktivierung wieder herstellt. Angriffsmöglichkeiten gegen Tumoren bieten die Modulation des Tumormilieus, das funktionelle Reprogrammieren von Myeloid-abgeleiteten Suppressor-Zellen (MDSC) sowie Kombinationstherapien: bifunktionelle Triphosphat-siRNAs, Checkpoint-Inhibitoren, Chemo- und Radioimmuntherapie). Hierzu stellt Schnurr die jeweilige Rationale vor. Abschließend fasst er zusammen:

RLH (RIG I ähnliche Helikasen) werden von vielen Tumoren exprimiert. Sie induzieren eine Interferon-Antwort, Apoptose und immunogenen Zelltod. Triphosphat-siRNAs kombinieren eine RIG-I-Aktivierung mit RNAi von Zielgenen. Kombinationen von RLH-Liganden mit Checkpoint-Inhibitoren erscheinen vielversprechend.

Dr. Harpreet Singh, immatics biotechnologies GmbH, referiert über „Neue Zielstrukturen für die personalisierte Immuntherapie von Krebs“. Zunächst stellt er kurz die 2000 von ihm und u.a. Hans-Georg Rammensee aus der Universität Tübingen heraus gegründete Firma vor, die mit über 80 Mitarbeitern Immuntherapien gegen Krebs, insbesondere Impfstoffe, entwickelt. Grundlage hierfür ist eine Technologieplattform, die auf dem Mapping des humanen Immunpeptidoms beruht. Dabei werden quantitative Daten von humanen normalen Zellen und Tumorzellen gewonnen (keine Zelllinien, keine Algorithmen). Daraus können Targets für Impfstoffe, adoptive Zelltherapien, monoklonale Antikörper und lösliche T-Zell-Rezeptoren abgeleitet werden. Anschließend stellt Singh die ersten klinischen Ergebnisse eines Impfstoffs gegen Nierenzellkarzinom sowie Beispiele für neue Targets vor. Zur Eignung eines Targets ist es wichtig, ob das entsprechende Protein auch in normalen Geweben vorkommt, da hieraus starke Nebenwir-

kungen resultieren können. In einigen Fällen konnten Tumor-assoziierte Splicing-Varianten als Targets identifiziert werden. Bei personalisierten Immuntherapien ist zwischen einer Stratifizierung (vorherige Tumortestung zur Entscheidung ob ein bestimmtes Krebsmittel geeignet ist) sowie einer passiven (Tumoreigenschaften nicht bekannt, Probieren verschiedenen Krebsmittel) und aktiven Personalisierung zu unterscheiden. Bei letzterer stellt er eine im Rahmen des 7. EU-Forschungsprogramms entwickelte, aktive, personalisierte Vakzinierung von Glioblastom-Patienten vor, die seit Herbst 2014 klinisch geprüft wird. An diesem Projekt sind 14 Partner aus mehreren EU-Ländern sowie aus Israel beteiligt. Dabei wird entweder aus einem Fundus von vorgefertigten Peptiden (Warehouse peptides) ein individueller, auf die jeweiligen Antigene/mRNA-Expression abgestimmter Krebsimpfstoff mit 5 bis 10 Peptiden hergestellt oder nach Sequenzierung des Tumors ein Krebsimpfstoff mit bis zu zwei individuellen, eigens hergestellten Peptiden gefertigt. Über Vakzine hinaus gibt es noch viele weitere Therapiemöglichkeiten wie die adoptive Zelltherapie mit endogenen oder gentechnisch veränderten T-Zellen.

Seite 9/10

Prof. Dr. Patrick A. Baeuerle, Amgen Research (Munich) GmbH, beleuchtet „Bispezifische Antikörper zur Krebstherapie“. T-Zellen sind die effektivsten Killerzellen im Organismus: sie sind sehr mobil, suchen und zerstören sich teilende und ruhende Krebszellen und vermehren sich bei ihrer Tätigkeit. Ihre Anwesenheit in einem Tumor korreliert stark mit einer besseren Prognose, und sie können Tumoren im späten Stadium angehen. T-zell-aktivierende Wirkstoffe sowie monoklonale Antikörper gegen CTLA-4 (Ipilimumab) gegen PD-1 (Nivolumab und Pembrolizumab) sowie gegen PD-L1 haben ihre Wirksamkeit insbesondere bei Melanom-Patienten gezeigt und werden bei vielen anderen Krebsarten geprüft. Der CD19/CD3-bispezifische Antikörper Blinatumomab und CD19-spezifische CAR T-Zellen werden bei Rückfällen von Leukämie- und Lymphom-Patienten eingesetzt. Krebszellen haben viele Strategien entwickelt, um sich vor T-Zell-Attacken zu schützen: Verlust/Änderungen von pMHC-Komplexen auf der Zelloberfläche, Sekretion von gegen T-Zellen gerichteten Zytokinen (z.B. TGF β), Expression von hemmenden Liganden (PD-L1), Tryptophan-Entzug von T-Zellen oder Immunsuppression durch regulierende T-Zellen. Um solche „Escape“-Strategien zu umgehen, wurde aus einem Tumorzell-spezifischen und einem T-Zell-spezifischen monoklonalen Antikörper gezielt ein bispezifischer Antikörper (Blinatumomab) entwickelt, der die jeweiligen Bindungsdomänen über einen Linker zusammenhält. Dieser bispezifische T-Zell Engager (BiTE) ermöglicht eine polyklonale T-Zell-Antwort, indem er T-Zellen direkt ohne weitere Aktivierungs-mechanismen mit Krebszellen verknüpft. BiTE fördert die Bildung von zytolytischen Synapsen und die Ausschüttung von Toxinen sowie die T-Zell-Vermehrung.

Anschließend stellt Baeuerle die klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und Non Hodgkin Lymphom vor; in den USA ist die Zulassung von

Blinatumomab für ALL kürzlich erfolgt. Die Anwendung erfolgt als Dauerinfusion über 4 Wochen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Blinatumomab als Monotherapie schon in geringer Dosierung wirksam ist, sowohl sich teilende als auch ruhende Krebszellen eliminiert (möglicherweise auch schlafende Krebsstammzellen), in vielen verschiedenen Geweben wirksam ist, wie auch bei austherapierten Patienten, Älteren und Kindern sowie bei schwer immungeschwächten Patienten. Weitere klinische Studien mit Blinatumomab sowie anderen bispezifischen Antikörpern laufen.

In seinem **Schlusswort** dankt Endres den Referenten für ihre Vorträge, den Mitwirkenden bei der Roundtable-Diskussion sowie den Teilnehmenden für ihre regen Beiträge und der PMS-Geschäftsstelle für die gute Vorbereitung, Durchführung und Kommunikation (Pressemitteilung) dieses Workshops.

Seite 10/10

Berlin, 31. März 2015