

## Workshop der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 6. April 2022

### **„Zellbasierte Therapien – Stand und Ausblick“**

Seite 1/7

Zellbasierte Therapien werden in den kommenden Jahren eine wachsende Rolle in der Behandlung schwerer Erkrankungen spielen. Und auch die Bedeutung der einschlägigen Entwicklungstätigkeit am Standort Deutschland wächst. Das wurde deutlich beim Workshop „Zellbasierte Therapien - Stand und Perspektiven“ der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 6. April 2022 in der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften in Berlin. Unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. Stefan Endres, Klinikum der Universität München, widmete sich dieser Workshop den aktuellen Entwicklungen auf dem Gebiet der Zelltherapien sowie zellbasierten Gentherapien und spannte dabei den Bogen von Grundlagenforschung über klinische Anwendung hin zu regulatorischen und technologischen Aspekten. Etwa 80 Personen nahmen vor Ort, über 200 weitere nahmen online teil.

#### **Kontakt:**

Dr. Rolf Hömke  
Telefon 030 20604-204  
rolf.hoemke@paul-  
martini-stiftung.de

Der erste Vortragsblock widmete sich den Grundlagen der Zelltherapeutika, die zusammen mit den Gentherapeutika (von denen einige wiederum zellbasiert sind) und den biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten von den Zulassungsbehörden zu den Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) gezählt werden. **Dr. Stefan Frank**, Bayer AG, gab zunächst einen Überblick über die verschiedenen Arten von zellbasierten Therapien (etwa autologe vs. allogene bzw. „Off-the-shelf“-Ansätze) und deren Geschichte. ATMP, so Frank, unterscheiden sich fundamental von den beiden etablierten Wirkstoffklassen Small Molecules und Biopharmazeutika: insbesondere sind sie noch komplexer in Aufbau, Produktion und therapeutischer Anwendung. Seit den Anfängen des Feldes mit Stammzelltherapien in den 1980er-Jahren wurden die Verfahren immer zielgerichteter. Ein jüngster Meilenstein sind hochwirksame Therapien für Patient:innen mit bestimmten hämatologischen Tumoren, die auf modifizierten Immunzellen beruhen, sogenannten chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (chimeric antigen receptor T cells, CAR-T-Zellen). Kontinuierliche Innovationen in den zugrunde liegenden Technologien ermöglichen die Entwicklung von zellbasierten Therapien in bisher nicht damit adressierten Indikationen wie Morbus Parkinson, Diabetes mellitus Typ 1 und bestimmten Erkrankungen des Auges. Mittlerweile laufen weltweit über 2.000 Studien im Bereich der Zelltherapie: weiterhin zum Großteil in den USA, doch nimmt

Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin  
www.paul-martini-stif-  
tung.de

der Studienstandort Europa allmählich Fahrt auf. Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA erwartet als Resultat dieser intensiven Aktivitäten ab 2025 zwischen zehn und zwanzig ATMP-Zulassungen inkl. zellbasierter Therapien pro Jahr. Motor dieser dynamischen Entwicklungen sind dabei gemeinsame Anstrengungen von akademischen Forschungseinrichtungen und der forschenden Industrie. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zellbasierte Therapien mittlerweile keine Nischentechnologie mehr darstellen, sondern im klinischen Alltag angekommen sind. Allerdings gehen mit den großen Chancen ebenso große Herausforderungen einher.

Seite 2/7

**Dr. Martina Schüssler-Lenz** vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) leitet bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) den Ausschuss für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies, CAT), in dem die nationalen Zulassungsbehörden ihre ATMP-Kompetenz bündeln. Das CAT wirkt mit an der Bewertung von Zulassungsanträgen für ATMP. Martina Schüssler-Lenz erläuterte beim Workshop regulatorische Besonderheiten von Zelltherapeutika und anderen ATMP bei ihrer Prüfung und Zulassung. Zwar gelten für sie grundsätzlich die gleichen Anforderungen an Wirksamkeit, Sicherheit und pharmazeutische Qualität wie bei anderen Arzneimitteln, doch sind Besonderheiten zu berücksichtigen. Zu diesen zählt die geringe Zahl der teilnehmenden Patient:innen in der klinischen Prüfung und damit die Notwendigkeit von Alternativen zu randomisierten vergleichenden klinischen Prüfungen (RCT), aber auch, dass keine Studie die Gesamt-Wirkdauer ermitteln kann, weil diese im günstigen Fall viele Jahre bis Jahrzehnte betragen kann. Besonderheiten bringt auch der Produktionsprozess mit sich. So wird die überwiegende Zahl der in der EU verfügbaren ATMP vor und einige Zeit nach ihrer Zulassung in den USA – und damit außerhalb der EU – hergestellt. Zusätzlich zu der aufwendigen Prüfung der Produktionsstätte durch europäische Behörden kommen dadurch lange Wartezeiten „vein-to-vein“ während jeder Behandlungsmaßnahme (von der Zellentnahme bei den Patient:innen über die Produktion des Arzneimittels bis zur Verabreichung bei den Patient:innen) und eine insgesamt herausfordernde Logistik hinzu. Kommen weitere Produktionsstätten dazu, muss jeweils aufwendig geprüft werden, ob die während der klinischen Prüfung verwendeten und bei der Zulassung eingereichten Produktionsprozesse vergleichbar und repräsentativ für das finale Produkt sind. Für die Post-Zulassungsphase ist Schüssler-Lenz zufolge entscheidend, die Datenbasis zu vergrößern, insbesondere durch Beobachtungsdaten aus dem Behandlungsalltag (real world evidence, RWE). Allerdings sei die Leistungsfähigkeit von Registern in Bezug auf die Qualität der RWE-Daten noch nicht komplett sichergestellt. Dies könne für die Erstattung problematisch sein, da niedrige Evidenz zu Restriktionen für den Patient:innenzugang führen könne, zumal innovative, an ATMP angepasste Erstattungsmodelle noch fehlten. Um das Ziel einer bestmöglichen Patient:innen-Versorgung zu erreichen, müssten solche Hürden überwunden und die Translationskette insgesamt inkl. der Förderung akademischer Entwickler optimiert werden.

Neuen Strategien zum Engineering von T-Zellen für mehr Wirksamkeit und Sicherheit widmete sich **Prof. Dr. Stefan Endres** in seinem Vortrag. Aufgrund der Verknüpfung von zellulärem und humoralem Immunsystem stehen CAR-T-Zellen exemplarisch für die mit gezielter gentechnischer Veränderung erreichbaren Therapiedurchbrüche im Bereich der Zelltherapien. Dennoch sind bisher nur gegen CD19-positive Malignome gerichtete CAR-T-Zelltherapien zugelassen. Denn für ihren Einsatz auch bei soliden Tumoren müssen noch mehrere Hürden überwunden werden. So sollten die modifizierten T-Zellen den Tumor besser infiltrieren können, eine gesteigerte lytischen Aktivität zeigen, nicht durch lokale Immunsuppression inaktivierbar sein und auch dann wirksam sein, wenn Tumorzellen die von den CAR adressierten Antigene herunterregeln. Wünschenswert sei auch der Einbau von Sicherungsmechanismen („Ausschalter“) in die T-Zellen. Eine Möglichkeit, die Selektivität und Zytotoxizität der modifizierten T-Zellen gegen Pankreaskarzinome zu steigern, stellt etwa ihre Modifikation mit dem Chemokin-Rezeptor CXCR6 dar. Da dessen Ligand – CXCL16 – von den Pankreaskarzinomzellen sezerniert wird, werden diese T-Zellen vermehrt an den Tumor rekrutiert. Ein anderes Charakteristikum bestimmter solider Tumore macht sich ein Ansatz mit einem chimären Checkpoint-Rezeptor zu Nutze: Hierbei werden die T-Zellen mit einem Fusionsprotein ausgestattet: in seiner extrazellulären Domäne entspricht es dem Rezeptor PD-1 (der normalerweise die T-Zell-Aktivität supprimiert), doch in seiner intrazellulären Domäne dem Protein CD28 (über das T-Zellen aktiviert werden). Versuchen nun Tumorzellen die so veränderten T-Zellen mittels eines PD-1-Liganden zu supprimieren, resultiert das stattdessen in einer Aktivierung. Als drittes Projekt stellte Endres die Arbeiten seines Teams zur Kombination von bispezifischen Antikörpern und zytotoxischen T-Zellen vor, die über das modulare Adressieren verschiedener Tumorantigene zu einer weiteren Verbesserung der Sicherheit von T-Zell-basierten Therapien führen soll. Neben den CAR-T-Zellen stehen aktuell noch weitere Arten von T-Zell-basierten Therapeutika im Fokus der Forschung, etwa TCR-modifizierte T-Zell-Therapeutika. Auch auf natürlichen Killer-Zellen (NK-Zellen) basierende Zelltherapeutika könnten eine Alternativstrategie darstellen.

Seite 3/7

Der zweite Block widmete sich diversen Aspekten bereits angewandter T-Zell-basierter Therapien gegen Krebs- und Infektionserkrankungen. So berichtete **Prof. Dr. Ulrike Köhl**, Universität Leipzig und Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie, über die komplexen Herausforderungen bei Produktion und Logistik von ATMP mit einem Fokus auf CAR-T-Zell-Therapien. Prinzipiell kann zwischen zentraler und dezentraler Herstellung unterschieden werden. Bei ersterer werden die entnommenen patienteneigenen Zellen kryokonserviert aus der Klinik zur Produktionsstätte geschickt (oft interkontinental), wo die (meist gentechnische) Modifizierung und anschließende Expansion stattfindet. Abschließend werden die Zellen erneut eingefroren und für die Re-Infusion zurück zu den Kliniken transportiert. Während die

Herstellung im Labor im Median 12 Tage benötigt, müssen aufgrund der komplexen Logistik zwei bis sechs Wochen „vein-to-vein“ einkalkuliert werden. Deutlich schneller geht das bei dezentraler Herstellung in Patient:innen-nahen Kompetenzzentren, etwa an Unikliniken. In beiden Fällen sei die Qualifizierung des Personals ein Schlüsselfaktor, insbesondere für die hohe Qualität der Produkte. Immer geht die Herstellung zellbasierter Therapien mit hohem Geld-, Zeit- sowie Personalaufwand einher. Je öfter Zelltherapien angewendet werden sollen, desto gefragter sind Lösungen zur Aufwands- und Kostensenkung. Dies umfasst insbesondere die Einführung automatisierter, KI-gesteuerter und modularer Produktionstechnologien, welche voraussichtlich zu Effizienzgewinnen bei Prozessautomatisierung und -überwachung führen können. Auch neue molekularbiologische Techniken können helfen, diese Ziele zu erreichen. Dazu zählen etwa in Entwicklung befindliche Gentransfersysteme wie Gene Editing, mRNAs und Plasmide als Ersatz für die bisher hauptsächlich eingesetzten lentiviralen und AAV-basierten Systeme zur temporären Umprogrammierung der Zellen oder deren stabiler gentechnischer Veränderung. Wesentliche Vereinfachungen wären möglich, wenn es gelänge, allogene Zellen zu nutzen. Die Entwicklung und Umsetzung solcher Innovationen seien, resümierte Köhl, die Voraussetzung für eine technologische Souveränität Deutschlands auf dem Gebiet der Zelltherapien.

Seite 4/7

**Prof. Dr. Michael von Bergwelt**, Klinikum der Universität München, gab einen praxisnahen Einblick in den Behandlungsalltag mit CAR-T-Zelltherapien. Ihm zufolge haben mehrere Studien Unterschiede beim Therapieerfolg zwischen den USA und Deutschland aufgezeigt. Als Gründe wurden eine unterschiedlich strenge Patient:innen-Selektion, andere Qualifikationsanforderungen an das behandelnde Personal, andere CAR-T-Zell-Produkte sowie die längere „vein-to-vein“-Zeit ausgemacht. Die Studien zeigten auch, dass bei bis zu 60% der Patient:innen eine Hämatotoxizität infolge der CAR-T-Zell-Behandlung auftritt, nach Schwere in drei Typen einteilbar. Hauptursache für Mortalität im Zusammenhang mit der CAR-Immuntherapie seien jedoch Infektionen. Auch wenn CAR-T-Zelltherapien zukünftig etwa 3% des Antineoplastikabudgets ausmachen werden, stehen sie in ihren jeweiligen Indikationen unter Berücksichtigung der Quality-adjusted Life Years (QUALY) jedoch gut dar. Für solche Auswertungen seien klinische Register elementar. Nach von Bergwelt sind interdisziplinäre medizinische Teams entscheidend für den Erfolg einer CAR-T-Zelltherapie, etwa um die Brücke von intensivmedizinischer zu allgemein-stationärer und ambulanter Versorgung zu schlagen.

Dass adoptive T-Zell-Therapien auch gegen Infektionskrankheiten einsetzbar sind, berichtete **Prof. Dr. Dirk Busch**, TU München. In den vergangenen Jahren wurde große klinische Erfahrung damit gesammelt. Insbesondere Cytomegaloviren, Epstein-Barr-Viren und Adenoviren standen dabei im Fokus, doch eröffnen sich auch Möglichkeiten für Erreger wie HIV oder SARS-CoV-2. Zur Anwendung können dabei

verschiedene T-Zell-Arten (primär – autolog, HLA-matched; engineered – CAR- und TCR-T-Zellen, iPSC-derived cells, universal donor cells) kommen. Dabei liefern autologe zellbasierte Verfahren sehr gute Ergebnisse in Bezug auf die Mortalität und bereits geringe Dosierungen (wenige tausend Zellen pro kg Körpergewicht) zeigen therapeutische Effekte. Die Variabilität der Antigene sowohl der Erreger selbst, aber auch der infizierten Zellen, erschwert derzeit noch die Identifizierung der potentesten Antigene und der korrespondierenden T-Zellen. Eine zentrale Herausforderung der Forschung und Entwicklung bei adoptiven T-Zelltherapien ist deshalb die Verfügbarkeit von Techniken zur Markierung Antigen-spezifischer Zellen. Als weitere Möglichkeit stellte Busch einen Engineering Approach zur Generierung stammzellartiger erregerspezifischer T-Zellen vor, der auf einer Kombination aus Einzelzell-TCR-Sequenzierung und nicht-viralen Gentransfertechnologien beruht. Auch Busch hofft auf eine Überwindung derzeitiger Limitationen durch künftige allogene einsetzbare zellbasierte Therapien („Off-the-shelf“-Produkte), die sogar durch den Einbau mehrerer Rezeptoren spezifisch für verschiedene Virusantigene gemacht werden können.

Seite 5/7

Neue Anwendungsfelder und Technologieplattformen für Zelltherapeutika standen im Mittelpunkt der letzten Session. Hier präsentierte **Prof. Dr. Stefan Bornstein**, TU Dresden, seine Forschungsergebnisse zur Inselzelltransplantation bei insulinpflichtigem Diabetes oder bei Patient:innen, deren Pankreas entfernt werden musste. Aufgrund der heterogenen Zellzusammensetzung handele es sich hier um eine „Miniorgan-Transplantation“. Anders als eine Pankreas-Transplantation stellt die Inselzelltransplantation einen minimalinvasiven Eingriff dar, der allerdings oft auch nur einen geringen therapeutischen Effekt erzielt. Da aber oft kein Spender-Pankreas zur Verfügung steht, ist eine Inselzelltransplantation dennoch eine wertvolle Therapieoption. Seit einigen Jahren wird als primäres Therapieziel die Erhaltung einer Inseln-funktion (unter basaler Insulintherapie) zur Verringerung des Hypoglykämie-Risikos und nicht mehr eine vollständige Therapie des Diabetes angestrebt. Inselzelltransplantationen nach (z.B. onkologisch begründeter) Pankreasentfernung erfolgen als Insel-Autotransplantation in die Leber, eine Immunsuppression ist nicht notwendig. Bornstein berichtete von der erfolgreichen Durchführung dieses Verfahrens bei einem elfjährigen Mädchen. Um zukünftig vollständig von Spenderorganen unabhängig zu sein, wird an alternativen Technologien zur Wiederherstellung funktionsfähiger Inseln gearbeitet. Dazu zählt der Einsatz von Stammzell-abgeleiteten Beta-Zellen, die bereits im Rahmen einer Industrie-Studie klinisch getestet werden. Ein anderer Ansatz beruht auf einem bioartificialen Pankreas. Gewebe wurde hier in eine semipermeable Kapsel eingebettet, um eine Abstoßung zu vermeiden bei gleichzeitiger Gewährleistung der Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr; für eine bessere Sauerstoffversorgung seien aber noch Lösungen erforderlich. Abschließend gab Bornstein Einblicke in Ergebnisse eines Xeno-Transplantationsprogramms in Kooperation mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), bei dem

Inselzellen aus Schweinen bei nicht-menschlichen Primaten transplantiert wurden.

**Dr. Christine Günther**, Evotec SE, stellte in ihrem Vortrag Forschungsergebnisse zur Anwendung von Therapien auf Basis von induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC) bei Diabetes mellitus Typ 2 vor. Die Erkrankung zählt zu den zehn häufigsten Todesursachen, weshalb hier ein großer medizinischer Bedarf besteht. Ein Ansatz, um bei den betroffenen Patient:innen wieder eine ausreichende Insulinproduktion zu erreichen, sind „Off-the-shelf“ iPSC, die zu Organoiden differenziert und dann transplantiert werden können. Solche Organoiden sind gut vergleichbar mit primären Inselzellaggregaten, insbesondere weisen sie deren typische Mikroheterogenität auf. Diese Mikroheterogenität der Aggregate ist notwendig für physiologische Funktion. Zudem könnten sie intravenös verabreicht werden, da sich die Zellen über den Blutstrom verteilen. Dies ermöglicht nicht nur einen Verzicht auf die Verkapselung, sondern auch eine individuelle Dosisanpassung. Entscheidend für das Gelingen dieses Verfahrens sind Technologien, um die Sicherheit der Zelltherapie zu steigern. Um etwa die obligatorische Immunsuppression zu vermeiden, können die iPSC durch das als „Cloaking“ bezeichnete gentechnische Ausschalten immunogener Merkmale (z.B. MHC-Komplexe, Rezeptoren für zytotoxische Zellen) getarnt werden. Als Herausforderungen dabei nannte Günther das mögliche Tumorrisiko durch die Verwendung von pluripotenten Zellen im Endprodukt, sowie das nötige kontinuierliche Monitoring der genetischen Integrität, um die hohe Qualität des Ausgangsmaterials zu sichern. Zudem betonte sie die Rolle von Innovationen wie Automatisierung und Vernetzung (Industrie 4.0) für die Realisierung einer Hochskalierung der Produktionsverfahren zur späteren Versorgung großer Patient:innenzahlen.

Seite 6/7

Im letzten Vortrag sprach **Prof. Dr. Hans-Dieter Volk**, Charité – Universitätsmedizin Berlin, über die Verknüpfung von Technologieplattformen mit der Entwicklung klinischer Pipelines der adoptiven T-Zelltherapie. Eingangs stellte er Ergebnisse einer europaweiten Umfrage zum Vorwissen und zur Bedeutung von regenerativen Therapien in der Bevölkerung vor, bei der sich zeigte, dass Gesundheit bei den Befragten als das Themenfeld mit der höchsten Priorität eingestuft wird. Zudem unterstützt eine Mehrheit der Befragten Forderungen nach einer verstärkten Förderung der Forschung und Entwicklung bei ATMP wie Gen- und Zelltherapien. Dass aktuell nur eine Handvoll ATMP die Zulassung erreicht haben, liegt an den komplexen Herausforderungen dieser „Living Drugs“ entlang des gesamten Entwicklungsprozesses. Als wichtigen Baustein für Lösungen sieht Volk ein geplantes „Ökosystem“ an, das die verschiedenen Stakeholder und Expertisen zusammenbringt. Denn nur durch die Kooperation verschiedener Disziplinen und Technologien wird eine erfolgreiche Translation in den Behandlungsalltag ermöglicht. Hier können Technologieplattformen ansetzen, die als Hubs



inhaltlich getriebene Projektteams (Forschung, Translation, klinische Entwicklung) vernetzen. Mögliche Schwerpunkte solcher Technologieplattformen können Biomarker-Entwicklung und -Validierung, präklinische Forschung, aber auch Alternativtechnologien zu Tierversuchen (etwa iPSC-basierte Organ-on-a-Chip-Modelle) sein. Dass solche Hubs die Translation gerade im Bereich der ATMP vorantreiben können, zeigte Volk anhand von zwei Beispielen aus dem Berlin Center for Advanced Therapies (BeCAT). In einem Projekt wurden regulatorische T-Zellen (Tregs) als zellbasierte Therapie zur Wiederherstellung der immunologischen Balance bei Organtransplantationen untersucht. Durch Nutzung des Gene Editing-Systems CRISPR/Cas wurden die Tregs zudem resistent gegen Tacrolimus gemacht, ohne dass es zu Off-target-Effekten kam. Insgesamt wurden sowohl in Hinblick auf Produktions- und Biomarkeretablierung als auch auf das Therapieansprechen (Unterdrückung der T-Zell-Aktivierung) vielversprechende Ergebnisse erzielt. Allerdings war zumindest zeitweise eine zusätzliche Immunsuppression notwendig. In einem zweiten Projekt wurde am BeCAT eine Gene Editing Plattform für Virus-freie Knock-ins großer Konstrukte wie CAR- oder T-Zell-Rezeptoren für adoptive Therapien aufgebaut. Durch gleichzeitigen Knock-out des endogenen T-Zell-Rezeptors kann zudem die Sicherheit der Zelltherapie gesteigert werden. Auf diese Weise modifizierte T-Zellen zeigten in präklinischen Studien bei Leukämien eine gute Wirksamkeit. Eine Besonderheit der Plattform sind dabei Technologien, um multiple Gene gleichzeitig einzubauen bzw. zu verändern und dabei gleichzeitig das Risiko von unerwünschten Veränderungen auf genomischer Ebene wie Translokationen zu minimieren.

Seite 7/7

**Zusammenfassend** waren sich die Referent:innen des Workshops einig, dass zellbasierte Therapien keine futuristische Technologie mehr darstellen und sich zunehmend in den Behandlungsalltag integrieren. Dabei fokussieren sich diese auf schwere, chronische Erkrankungen wie Krebs, Infektions- und Stoffwechselkrankheiten. Als wichtige Vertreter der regenerativen Therapien eröffnen Zelltherapien in vielen Fällen sogar Möglichkeiten zur kausalen Behandlung. Einem noch breiteren Einsatz stehen zurzeit jedoch noch mehrere Hürden im Weg, etwa bei der Sicherheit, langfristigen Wirksamkeit und der Skalierung dieser momentan noch hochindividualisierten Therapien für größere Patient:innenzahlen. Insbesondere technologische Innovationen in den Bereichen Produktion/Automatisierung, Gentransfersysteme und induzierte pluripotente Stammzellen sowie eine weitere Intensivierung der interdisziplinären Zusammenarbeit können helfen, diese Herausforderungen bei zellbasierten Therapien zu überwinden. Gelingt es Deutschland bei diesen Punkten entscheidende Beiträge zu leisten, bietet sich für den Standort die Chance, zu den führenden Nationen auf dem Gebiet der Zelltherapien aufzuholen.