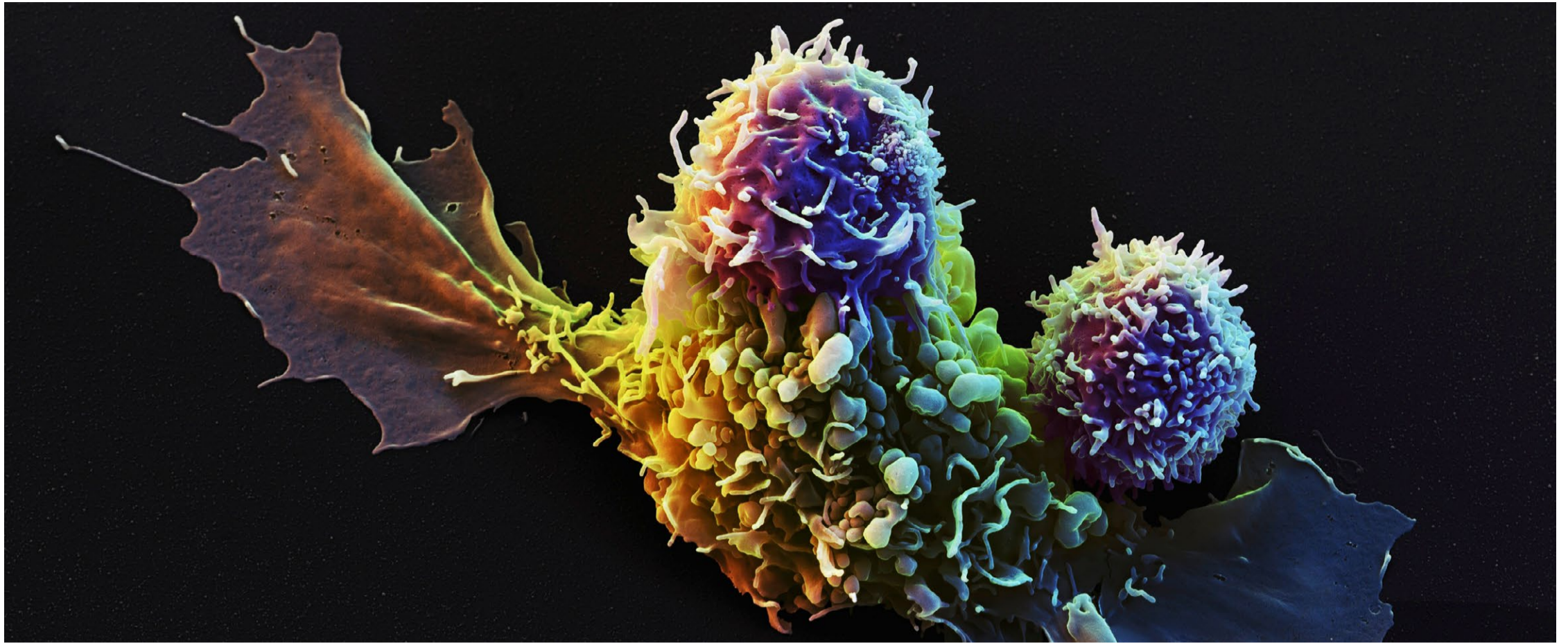


## Wissen



Zwei modifizierte T-Zellen (violett) attackieren eine Krebszelle (gelb-grün). Die neue Therapie soll den Anbietern Milliarden einbringen. Foto: Keystone, Science Photo Library

# Aus Blutzellen werden Krebskiller

Novartis bringt demnächst die erste Zelltherapie gegen Blutkrebs auf den Markt. Die Behandlung könnte die Therapie von Leukämien und Lymphomen revolutionieren - und Patienten vollständig heilen.

Nik Walter

Das Expertengremium war sich schnell einig. Mit zehn zu null Stimmen empfahl es Mitte Juli der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA, die neuartige Krebstherapie CTL019 von Novartis zur Zulassung. Solche Meldungen gibt es zwar immer wieder, doch diesmal verbirgt sich hinter der Empfehlung eine bahnbrechende Entwicklung. Sollte die FDA die Therapie tatsächlich erlauben - und davon ist auszugehen -, läutet das Schweizer Pharmaunternehmen eine neue Ära in der Krebsmedizin ein.

Und zwar gleich dreifach. Erstens ist CTL019 die erste offiziell zugelassene Gentherapie, die auf den Markt kommt. Zweitens handelt es sich um die erste wirklich individualisierte, also für jeden einzelnen Patienten massgeschneiderte Zelltherapie. Und drittens ist es auch eine Premiere, dass ein Pharmaunternehmen eine aufwendige, auf Zellen basierende Therapie auf den Markt bringt.

«Die Zulassungsempfehlung überrascht mich überhaupt nicht», sagt der Immunologe Burkhard Becher von der Universität Zürich. Die klinische Studie, die Novartis als Basis für den Zulassungsantrag diente, sei enorm erfolgreich gewesen. «Ich halte diese Technologie für extrem wichtig und spannend.»

Die neue Therapie wird - vorerst - nur für eine kleine Patientengruppe zugelassen: für Kinder und Jugendliche, die an Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL) leiden und bei denen die gängigen Therapien entweder nicht angeschlagen haben oder bei denen der Krebs zurückgekehrt ist. Etwa jedes fünfte an ALL erkrankte Kind zählt zu dieser Gruppe, der bislang allenfalls eine risikoreiche Stammzelltherapie noch helfen konnte. In den USA sind dies rund 500 junge Menschen pro Jahr, in der Schweiz kommen hochgerechnet rund ein Dutzend für eine CTL019-Therapie infrage.

## Mehrheit bis heute tumorfrei

Für ihre entscheidende Zulassungsstudie rekrutierten Forscher der University of Pennsylvania (Penn) und von Novartis 63 junge ALL-Patienten, die nicht konventionell geheilt werden konnten. Sie alle erhielten die neue von Penn-Forschern entwickelte und später von Novartis lizenzierte Zelltherapie. Bei 52 der jungen Patienten (83 Prozent) war der Blutkrebs nach der Therapie nicht mehr nachweisbar. «Das ist unzweifelhaft eine wirksame Therapie», sagt Jakob Passweg, Chefarzt Hämatologie am Universitätsspital Basel. Bei einigen kehrte der Krebs nach einem halben Jahr zurück,

doch die Mehrheit blieb bis heute tumorfrei. Langzeitdaten fehlen noch. Trotzdem sagt Passweg: «Möglicherweise ist die Therapie gar eine Heilung für gewisse Patienten.»

Eine Revolution in der Krebsbehandlung ist sie allemal. Denn anders als bei gängigen Therapien erhalten die Patienten keine Tabletten oder Spritzen, sondern werden mit ihren eigenen Zellen behandelt. Das funktioniert in etwa so: Ärzte entnehmen den Patienten bestimmte weisse Blutkörperchen, die sogenannten T-Lymphozyten oder T-Zellen. Diese werden eingefroren an ein spezialisiertes Labor geschickt, dort gentechnisch so verändert, dass sie die Krebszellen erkennen können, dann in Laborschalen vermehrt, ins Spital zurückgebracht und schliesslich dem Patienten wieder eingespritzt.

Das Verfahren trägt den Namen CAR-T, die Abkürzung für chimären Antigenrezeptor in T-Zellen. Der Name beschreibt die gentechnische Veränderung, welche aus den T-Zellen aggressive Tumorkiller macht. Auf ihrer Oberfläche erhalten die T-Zellen nämlich eine Art Antenne, mit denen sie Tumorzellen

aufspüren, an diese andocken und sie letztlich zerstören können. Das CAR-T-Verfahren nutzt dabei die Tatsache, dass Tumorzellen bestimmte Eiweisse auf ihrer Oberfläche tragen, welche die aufgemotzten T-Zellen über ihre künstliche Antenne nun erkennen können.

## Heftige Nebenwirkungen

So zielgerichtet und erfolgreich die Therapie ist, für die Patienten ist sie auch ziemlich belastend, mit teils schweren Nebenwirkungen. «Den Patienten geht es zuerst mal richtig schlecht», sagt Burkhard Becher, der selber an einer CAR-T-Therapie forscht. «Sie haben hohes Fieber, Schmerzen, Nieren- und Herzprobleme, der ganze Körper ist betroffen.» Häufig kommt es laut Becher auch zu neurologischen Schäden.

Der Grund dafür ist ein überschüssiges Immunsystem. Die CAR-T-Zellen töten viele Tumorzellen gleichzeitig, signalisieren dabei den anderen Immunzellen die Anwesenheit der Krebszellen und locken so eine ganze Armada von Helfern auf den Plan. Um miteinander zu kommunizieren, senden die Immunzellen als Botenstoffe sogenannte Zyto-

kine aus. Das Überdrehen führt dann zu einem wahren «Zytokinsturm», der im schlimmsten Fall tödlich enden kann. In mehreren experimentellen Studien mit CAR-T-Zellen sind Patienten deshalb gestorben. Mittlerweile haben die behandelnden Ärzte das Problem insofern im Griff, als sie mit der gleichzeitigen Abgabe von entzündungshemmenden Steroiden die überschüssige Immunreaktion abdämpfen können.

Trotz dieser heftigen Nebenwirkungen wird die FDA der neuen Zelltherapie von Novartis die Zulassung erteilen - und das hat vor allem mit der imposanten Wirksamkeit von CTL019 zu tun. Aber nicht nur. Denn die derzeit letzte Alternative bei austherapierten ALL-Patienten, eine Stammzelltherapie mit Zellen eines fremden Spenders, ist noch viel riskanter. «Die Sterberate liegt dabei bei bis zu 20 Prozent», sagt Passweg.

Dass Novartis als erster Pharmamulti eine Zelltherapie gegen Krebs auf den Markt bringt, hat mit dem beträchtlichen Potenzial von CTL019 zu tun. Denn das Eiweiss, das die CTL019-Zellen erkennt und attackiert, das sogenannte CD19-Protein, findet sich nicht nur bei jugend-

licher ALL, sondern bei allen Blutkrebsformen, die von sogenannten B-Zellen abstammen. Und das sind viele. «Etwa 80 Prozent aller lymphatischen Leukämien sind B-Zell-Leukämien, und 85 Prozent aller Lymphome sind B-Zell-Lymphome», sagt Passweg. In absoluten Zahlen: In der Schweiz erkranken laut Passweg jedes Jahr 300 bis 400 Menschen an einer Leukämie, 800 bis 1000 Menschen an einem Lymphom.

## Konkurrenz aus den USA

Angesichts des Potenzials überrascht es nicht, dass neben Novartis noch andere Firmen um den potenziell lukrativen Markt mit CAR-T-Therapien buhlen. Am weitesten ist die kalifornische Biotechfirma Kite Pharma, die noch dieses Jahr bei der FDA die Zulassung für die Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen beantragen will. In den Startlöchern sitzt auch Juno Therapeutics aus Seattle, die ebenfalls eine Therapie gegen B-Zell-Tumoren entwickelt und an Patienten testet. Weltweit laufen derzeit mehr als 200 klinische Versuche mit CAR-T-Zellen gegen B-Zell-Tumoren.

So vielversprechend die neuen CAR-T-Therapien wirken, so abschreckend ist der kolportierte, aber unbestätigte Preis für eine Behandlung. Die Schätzungen von Analysten gehen von 300 000 bis 500 000 Franken aus pro Patient. Man dürfe nicht vergessen, dass die CAR-T-Therapie sehr aufwendig sei, sagt Becher. «Aber 300 000 Franken erscheinen mir doch sehr hoch.» Pharmafirmen würden den Preis natürlich, so weit es geht, nach oben drücken. Becher glaubt aber, dass die Preise schon bald, wegen der Konkurrenz, unter 100 000 Franken pro Behandlung fallen werden. Ein Bombengeschäft wird es wohl allemal: Gemäss Bloomberg soll CTL019 schon in fünf Jahren einen Umsatz von über einer Milliarde Franken generieren.

Noch dieses Jahr will Novartis weitere Zulassungsanträge stellen. In den USA für die Behandlung von austherapierten Patienten mit einem diffus grosszelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), in Europa bei der European Medicines Agency EMA für die Behandlung von ALL und DLBCL, jeweils als Therapie der letzten Chance. In der Schweiz strebt Novartis laut Sprecherin Sileia Urech ebenfalls eine Zulassung an, es sei aber noch offen, für welche Indikationen. Zudem sollen alle Patienten, die die Therapie brauchten, diese erhalten. Daher strebe Novartis eine Vergütung durch die Krankenkassen an. Wann genau der erste Patient in der Schweiz mit einer CAR-T-Therapie behandelt wird, ist noch offen.

## So funktioniert die CAR-T-Krebstherapie

### Tod den Krebszellen

Im Körper des Patienten machen sich die modifizierten CAR-T-Zellen auf die Jagd nach all jenen Zellen, die das CD19-Eiweiss auf ihrer Oberfläche haben. Das sind meist die Krebszellen (aber auch gesunde B-Lymphozyten). Sie docken an diese Zellen an und initiieren damit das Absterben der Krebszellen.

### Zellinfusion

Die gentechnisch veränderten CAR-T-Zellen werden dem Patienten über eine Infusion zurückgegeben.

### Lymphozyten-Depletion

Vor der eigentlichen Therapie werden bei den Patienten mit einer Chemotherapie möglichst viele T-Zellen zerstört. Die CAR-T-Zellen haben so eine bessere Startbasis.

### Qualitätscheck

Vor dem Verschicken der Zellen werden diese einem rigorosen Qualitätscheck unterzogen.

### Vermehrung

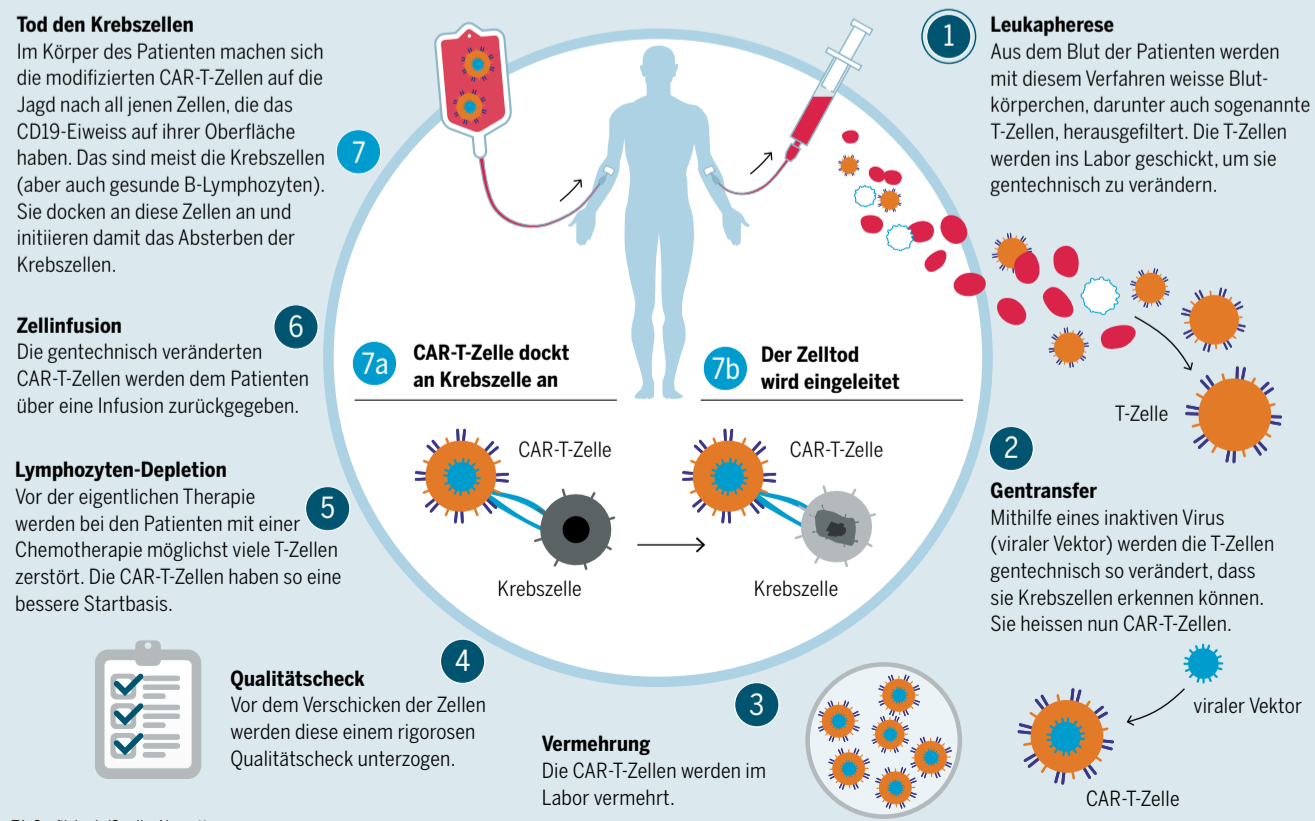
Die CAR-T-Zellen werden im Labor vermehrt.

### 1 Leukapherese

Aus dem Blut der Patienten werden mit diesem Verfahren weisse Blutkörperchen, darunter auch sogenannte T-Zellen, herausgefiltert. Die T-Zellen werden ins Labor geschickt, um sie gentechnisch zu verändern.

### 2 Gentransfer

Mithilfe eines inaktiven Virus (viraler Vektor) werden die T-Zellen gentechnisch so verändert, dass sie Krebszellen erkennen können. Sie heissen nun CAR-T-Zellen.



TA-Grafik kmh/Ouelle: Novartis