

Die BaseTIL-Studie: Jedes Zellprodukt ein Unikat

Ein personalisierter Ansatz in der Immuntherapie gegen Hautkrebs eröffnet neue Perspektiven für Patienten und Forschende

Prof. Heinz Läubli, Leitender Arzt der medizinischen Onkologie am Universitätsspital Basel (USB) verfolgt mit seiner Forschungsgruppe einen innovativen Ansatz in der personalisierten Medizin: Autologe, Tumor-infiltrierende Lymphozyten (TIL) werden im Labor vermehrt und stimuliert, um nach Rückführung in den Körper des Patienten, dessen Melanome zu bekämpfen. Das Projekt mit dem Namen «BaseTIL» ist die erste Studie am USB mit einer zellulären Therapie für solide Tumore und verspricht den Melanompatientinnen und -patienten, welche die gängigen Therapieoptionen ausgeschöpft haben, neue Perspektiven.

Ein aussichtsreiches Projekt also, welches das interdisziplinäre Studienteam mit einer Reihe von Herausforderungen konfrontiert. Der Aufwand für Logistik, Produktion sowie Qualitätssicherung ist unvergleichlich. Denn im Gegensatz zu der Produktion von Medikamenten,

die einheitlich als Charge hergestellt werden, wird hier für jede Patientin und für jeden Patienten ein eigenes Zellprodukt entwickelt – ein Unikat, dessen Entwicklung und Einsatz das Departement Klinische Forschung in einzelnen Phasen begleiten konnte.

Eine Wende in der Melanomtherapie

Die Einführung und der Fortschritt der Immuntherapie hat beim schwarzen Hautkrebs in den letzten 10 bis 15 Jahren zu einer deutlichen Prognoseverbesserung geführt. So erwies sich der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren, die das Immunsystem medikamentös gegen das Melanom aktivieren, wirksam bei der Bekämpfung von metastasierten Melanomen. Daten, welche am National Institute of Health in Bethesda (USA) gesammelt wurden, zeigen wiederum, dass Immunzel-

len, die aus dem Tumor gewonnen werden, in der Zellkultur expandiert werden, bei 30-40 Prozent der Melanompatientinnen und -patienten eine Krebskontrolle bewirken. Hier setzt die BaseTIL-Studie von Heinz Läubli an, welche die Sicherheit und Durchführbarkeit eines Tumor-infiltrierenden Lymphozyten-Transfers untersucht. Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten mit metastasierten Melanomen, bei denen mit einer vorgängigen Immuntherapie kein Behandlungserfolg erzielt werden konnte. Aufgrund einer immunsuppressiven Mikroumgebung sprechen die Mehrheit dieser Patientinnen und Patienten nicht auf eine adoptive Zelltherapie an. Deshalb wird der TIL-Transfer mit der Zugabe des Immuncheckpoint-Inhibitors «Nivolumab» kombiniert.

«Wir können zeigen, dass wir die technischen Möglichkeiten haben, selbst zelluläre Therapien und Produkte herzustellen.» Heinz Läubli



«Diese Studie zeigt eindrücklich das enorme körpereigene Potenzial, welches in jedem Menschen schlummert.»

Reto Ritschard

Renate Huber-Wunderle, Jörg Willers und Claudia Becherer, Team Qualität & Regulatorik, DKF



«Das Zellprodukt soll schwer erkrankten Patienten helfen – dazu einen kleinen Beitrag leisten zu können, ist meine tägliche Motivation.»
Claudia Becherer

Das Zellprodukt als massgeschneidertes Heilmittel

Tumor-infiltrierende Lymphozyten gehören zu der Gruppe der weissen Blutkörperchen, deren Hauptaufgabe in der gezielten Abwehr von Fremdstoffen, aber auch mutierter körpereigener Zellen besteht, wie zum Beispiel Tumorzellen. Bei fortgeschrittener Krebserkrankung ist die Anti-Tumor-Reaktivität der TIL jedoch häufig gehemmt.

In der BaseTIL-Studie werden die ausser Gefecht gesetzten T-Lymphozyten wieder reaktiviert. Dabei wird für jede Patientin und jeden Patienten in gewissem Sinne ein individuelles Heilmittel geschaffen. Hierfür wird in einem ersten Schritt ein Stück des Tumors chirurgisch entfernt und unmittelbar danach in den GMP-Raum (Reinraum) des Departements Biomedizin am Universitätsspital Basel transportiert. Ein Pathologe identifiziert den Tumor und trennt diesen vom gesunden

Gewebe, um ihn anschliessend in eine Zellkulturschale mit Zellkulturmedium und einem bakteriziden Antibiotikum zu legen. Reto Ritschard gehört zum Kernteam von Heinz Läubli Forschungsgruppe und verantwortet die Produktion des Zellprodukts. Er beschreibt den weiteren Vorgang wie folgt:

«Wir isolieren die Tumor-infiltrierenden Lymphozyten, die potenzielle Tumorantigene erkennen und Tumorzellen eliminieren können. Die TILs werden in mehreren Expansionsphasen mit Zytokinen und ko-stimulierenden Molekülen aktiviert und zum Wachstum angeregt. Zuerst in einem ganz kleinen Volumen und dann zum Schluss in einem 5-Liter-Bioreaktor, wo eine Gesamtzellzahl von bis zu 2×10^{11} Zellen erreicht wird.»

Wertvolle Unterstützung in der Regulatorik

Laut der Forschungsgruppe ist die Technologie zur Expansion dieser Zellen im Forschungslabor bereits gut etabliert. Die grösste Herausforderung sehen sie darin, alle regulatorischen Auflagen und gesetzlichen Bestimmungen zu erfüllen. Dazu gehört die Einreichung detaillierter Informationen bei den zuständigen Behörden. Eine sehr anspruchsvolle Aufgabe, die von den Forschenden oft neben der täglichen Routine in

der Klinik geleistet wird. Die Unterstützung durch das Regulatorik & Qualität Team des DKF hat diesen Prozess für das Studienteam erheblich erleichtert.

«Die Studien mit Zellprodukten sind immer eine besondere Herausforderung, da diese nicht den klassischen Herstellungsprozess durchlaufen wie andere Heilmittel.», so Claudia Becherer, Teamleiterin Regulatorik & Qualität am DKF. «Speziell an dieser Studie ist der Umstand, dass ein nicht zugelassenes Heilmittel, das TIL-Produkt, in Kombination mit Nivolumab verwendet wird, das in dieser Anwendung ebenfalls nicht zugelassen ist. Es muss also die kombinierte Neuanwendung zweier Substanzen auf Verträglichkeit hin geprüft werden. Dies erfordert die Prüfung und Einreichung zahlreicher Unterlagen.»

Ein entscheidendes Dokument bei Studien mit Heilmitteln ist das «Investigator Medicinal Product Dossier», kurz IMPD, das unter anderem Angaben zu Qualität und Herstellung des Prüfproduktes enthält. Jörg Willers, PhD, Leiter Clinical Study Competence Center am DKF, war dem Studienteam beim Verfassen des Dossiers behilflich. Heinz Läubli und sein Team schätzen den Einsatz und die Zusammenarbeit mit dem DKF-Team: «Die beteiligten Personen haben sich das Know-How angeeignet, so dass

sie gewissermassen zu Experten auf dem Gebiet der Regulatorik für zelluläre Therapien geworden sind.»

Die eigene Zelle als Wirkstoff

Hat die Zellexpansion die geplante Anzahl Zellen hervorgebracht, sind diese für die autologe Infusion bereit. Selbst für das Studienteam, berichtet Reto Ritschard, sei es nach wie vor faszinierend, wie eine Handvoll vom Tumor kontrollierte und inaktivierte Immunzellen in so kurzer Zeit zu Milliarden vermehrt und dazu aktiviert werden können, den Tumor des Patienten erfolgreich zu bekämpfen. «Dies zeigt eindrücklich das enorme körpereigene Potenzial, welches in jedem Menschen schlummert.»

Sieben Tage vor dem Transfer erhält die Patientin oder der Patient, der oder dem das Ausgangsmaterial 4-6 Wochen zuvor entnommen wurde, eine Vorbehandlung in Form einer Chemotherapie, die gezielt die Lymphozyten entfernt. Speziell an dieser Art der Chemotherapie ist, dass nicht die Tumorzellen, sondern die körpereigenen Immunzellen eliminiert werden, wodurch in gewissem Sinne Platz für die zu übertragenden aktivierten Lymphozyten aus dem Labor geschaffen wird.

Am Tag nach der letzten Chemotherapie erfolgt die intravenöse Infusion

DIE BASETIL-STUDIE

«A Phase I Study of Adoptive Tumor-infiltrating Lymphocyte Transfer in Combination with Nivolumab in Patients with Advanced Melanoma»

Durchführung

Tumor-infiltrierende Lymphozyten (TIL) werden aus resezierten Melanom-Proben expandiert und demselben Patienten nach einer nicht-myeloablativen Chemotherapie mit Cyclophosphamid und Fludarabin transfertiert. Der TIL-Transfer wird mit einer Interleukin-2- und Nivolumab-Behandlung kombiniert.

Anzahl Patienten

9 Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem inoperablem oder metastatischem Melanom. Zudem haben sie mindestens eine gezielte Immuncheckpoint-Therapie und BRAF-Inhibition bei BRAF-Mutationsmelanom abgeschlossen.

Studiendauer

30 Monate, Start Q2/Q3 2020

Investigators

Prof. Heinz Läubli, Prof. Alfred Zippelius, Prof. Frank Stenner, Medizinische Onkologie und Labor Tumorimmunologie Universitätsspital Basel



«Ich finde es wichtig, dass neuartige Therapiekonzepte auch im akademischen Umfeld entwickelt und umgesetzt werden.»

Alexandra Schulz

Prof. Heinz Läubli (1978) ist Leitender Arzt der Medizinischen Onkologie und Mitglied des Tumorzentrums am Universitätsspital Basel. Per 1. April 2020 hat er die auf fünf Jahre befristete Assistenzprofessur für Zelluläre Immuntherapie an der Medizinischen Fakultät Basel angetreten. Als Forschungsgruppenleiter am Departement Biomedizin sowie am Departement Klinische Forschung der Universität Basel beschäftigt er sich schwerpunktmässig mit Translationaler Forschung zur Verbesserung von Immuntherapien bei Krebserkrankungen. Daraus resultiert auch die Erforschung zellulärer Therapien. Weiter beschäftigt er sich mit korrelativen Analysen von Patienten, die mit einer Immuntherapie behandelt wurden, sowie klinische Interventionsstudien wie die hier vorgestellte BaseTIL-Studie.

der expandierten Tumor-infiltrierenden Lymphozyten sowie eine erste Verabreichung des Zytokins Interleukin-2. Dieses unterstützt das Wachstum der Immunzellen beziehungsweise T-Lymphozyten und fördert deren Aktivität. Nach einer zweiwöchigen Therapie mit Interleukin-2 folgt die langfristige Behandlung mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab.

Die gleichzeitige Verabreichung von Interleukin-2 ist ein wichtiger Bestandteil der TIL-Behandlung. Doch können sowohl das Zytokin als auch der Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab ernste Nebenwirkungen verursachen. Die unerwünschten Wirkungen können so schwerwiegend sein, dass eine intensivmedizinische Behandlung notwendig wird. Hier gilt es, die Behandlungsabläufe gut zu planen, um die Risiken bestmöglich abzufangen, erklärt Heinz Läubli.

Ein DSMB für die Sicherheit der Patienten

Um die grösstmögliche Sicherheit der Patientinnen und Patienten zu gewährleisten, wurde das DKF beauftragt, ein Data Safety Monitoring Board (DSMB) einzuberufen. Das DSMB ist eine Kontrollinstanz meist studienunabhängiger Ärzte aus dem entsprechenden Fachgebiet, die den Studienablauf, die Sicherheitsdaten sowie kritische Endpunkte der klinischen Studie in regelmässigen Abständen evaluiert. Alexandra Schulz, wissenschaftliche Mitarbeiterin Beratung & Projektmanagement am DKF, verantwortet dessen Organisation und verfasst gemeinsam mit Heinz Läubli die Charta, ein Dokument, das den Einsatz des DSMB regelt. Sie selbst ergänzt das Board als beratendes Mitglied und übernimmt die administrativen Aufgaben.

Brückenschlag zwischen Labor und Klinik

Zusätzlich zu den Endpunkten bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit sieht das Forschungsprojekt die translationale Analyse mutmasslicher prädiaktiver Marker für das Therapieansprechen sowie der Abwehrmechanismen vor. Hierfür werden sieben Tage nach dem TIL-Transfer Proben aus den Tumorkläsionen entnommen, um die Menge der trans-

ferierten TILs, welche die metastatischen Läsionen infiltriert haben, sowie ihre Vermehrung im Tumor und ihren Aktivierungsstatus zu untersuchen.

Therapien mit TILs können prinzipiell wie andere Immuntherapien bei vielen Krebsformen angewendet werden. Die Voraussetzung ist, dass Lymphozyten vorkommen, die den Krebs erkennen und bekämpfen. Die Möglichkeit die Zellen selber isolieren, expandieren und manipulieren zu können, erlaubt dem Studienteam, weitere wissenschaftliche Studien mit neuartigen Zellprodukten durchzuführen.

Heinz Läubli sieht dies als einen weiteren Schritt, die Tradition von zellulären Therapien, welche mit der allogenen Stammzellentransplantation am USB eingeleitet wurde, weiterzuführen: «Wir haben durch unsere langjährige Erfahrung unter anderem in der Hämatologie eine Chance, zu einem führenden Zentrum für zelluläre Tumorthérapien in der Schweiz zu werden.» Das Forschungsteam von Heinz Läubli wird uns mit weiteren bahnbrechenden Therapieansätzen verblüffen: Eine Nachfolgestudie mit TILs bei Patientinnen und Patienten mit Virus-assoziierten Krebserkrankungen ist bereits in Planung.

«Die Herstellung von zellulären Therapien für klinische Studien funktioniert nur im interdisziplinären Zusammenspiel der verschiedenen Abteilungen und der Nutzung des vorhandenen Know-hows»

Heinz Läubli

Zum Kernteam der Forschungsgruppe von Prof. Heinz Läubli gehören der Leiter der Produktion, Reto Ritschard sowie Dr. Natalia Rodrigues Mantuano und Dr. Julia Manzetti, die die Qualitätssicherung verantworten. Vom Blutspendezentrum beider Basel beziehen sie humane Ausgangsmaterialien, welche sie für die Expansion der Immunzellen benötigen.

In der Klinik sind aus der Onkologie am USB Prof. Alfred Zippelius und Prof. Frank Stenner involviert. Sie arbeiten auch eng mit den Kollegen der Hämatologie zusammen, dazu gehören Prof. Jakob Passweg, Prof. Dimitrios Tsakiris, Prof. Andreas Buser, PD Dr. Andreas Holbro und Dr. Astrid Tschan-Plessl. In der Labormedizin charakterisiert das FACS Team (Fluorescence Activated Cell Sorting Einrichtung, Biozentrum Basel) von Dr. Jan Dirks das TIL-Produkt.

Seitens DKF sind Claudia Becherer, Renate Huber-Wunderle und Jörg Willers, PhD (Regulatorik & Qualität) involviert sowie Gilles Dutilh, PhD (Data Analyses/Statistik), Inessa Kraft, MSc, Marielle Rutquist, MA (Data Management) und Alexandra Schulz, Dipl.-Biol. (Beratung & Projektmanagement, DSMB)