

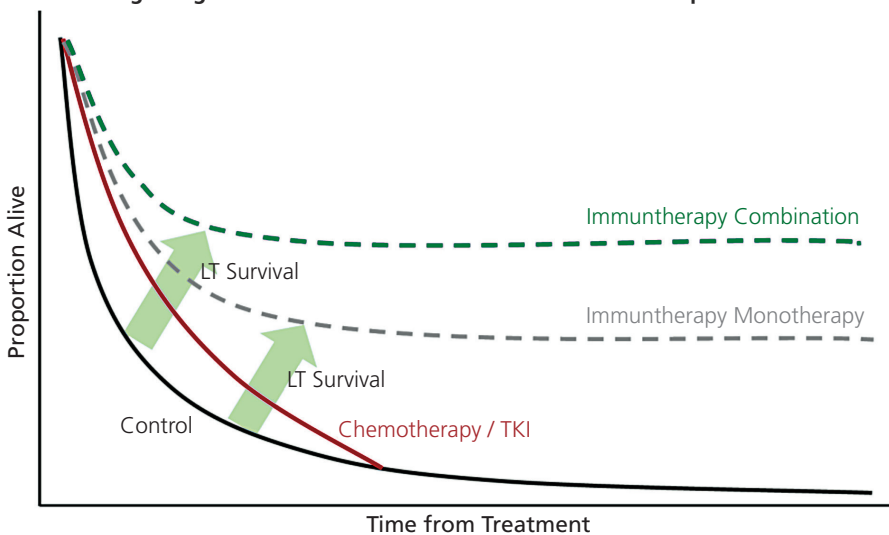
# Quantensprünge in der Krebstherapie

## Die Immunonkologie im Fokus der Investoren

Auf dem Gebiet der Onkologie zeichnet sich eine Revolution ab. Galt Krebs lange Zeit als tödliche Erkrankung, könnte es nun mit Hilfe immunonkologischer Ansätze gelingen, das Überleben von Krebspatienten im Vergleich zu aktuell verfügbaren Therapieoptionen signifikant zu verlängern und im Idealfall Krebs in eine chronische Erkrankung zu transformieren.

Von Mario Linimeier

Abb. 1: Langfristiger Überlebensvorteil durch Krebsimmuntherapie



Quelle: Citi Research, 2014

Die Krebsimmuntherapie nutzt das menschliche Immunsystem, um Krebs zu bekämpfen. Von zentraler Bedeutung sind dabei T-Zellen, die Krebszellen im menschlichen Körper gezielt auffindig machen und zerstören. Allerdings haben Tumorzellen Verteidigungsstrategien entwickelt, um dem Immunsystem zu entgehen und auf diese Weise ihr eigenes Überleben zu sichern.

Zum Beispiel produzieren Krebszellen inhibitorische Moleküle, die mit Oberflächen-Rezeptoren von T-Zellen interagieren und auf diese Weise deren Aktivität hemmen. Mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern (sogenannten Checkpoint-Inhibitoren) kann diese inhibitorische

Wechselwirkung unterbrochen und eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion gegen Tumorzellen induziert werden. Generell zielt die Krebsimmuntherapie darauf ab, das Immunsystem zu stimulieren sowie Abwehrmechanismen von Tumorzellen auszuschalten.

In klinischen Studien wurden sehr große Therapieerfolge erzielt. Das in Abb. 1 dargestellte Diagramm zeigt das Überleben von Krebspatienten im Zeitverlauf. Konventionelle Behandlungsoptionen wie die Chemotherapie erzielen nur kurzfristig einen Überlebensvorteil, da Tumorzellen mit zunehmender Behandlungsdauer aufgrund des Selektionsdrucks therapieresistent werden. Im Gegensatz dazu wird mit

der Krebsimmuntherapie im Idealfall ein langfristiger Überlebensvorteil erreicht. Grund hierfür ist das immunologische Gedächtnis: Hat das Immunsystem einmal gelernt, wie es Krebs bekämpft, setzt es den Kampf gegen Tumorzellen über einen langen Zeitraum fort.

Laut Expertenschätzungen beträgt das Umsatzpotenzial der Krebsimmuntherapie im Jahr 2025 mehr als 35 Mrd. USD (Abb. 2). Die aus kommerzieller Sicht bedeutendsten Indikationen sind Lungen-, Blasen-, Nieren- und Hautkrebs. Die Gründe für das große Marktpotenzial liegen u.a. in der sehr hohen Wirksamkeit und der breiten Anwendbarkeit von immunonkologischen Präparaten. Voraussichtlich werden Immunonkologika den künftigen Therapie-Eckpfeiler zur Behandlung von ungefähr 60% der Krebsarten bilden und



ZUM AUTOR

Mario Linimeier ist seit 2013 bei **Medical Strategy** als Healthcare Analyst tätig. Zuvor arbeitete er bei KPMG Europe LLP in der strategischen Transaktionsberatung für internationale Industrieunternehmen und Private-Equity-Mandanten.

die Chemotherapie aufgrund der besseren Verträglichkeit teilweise verdrängen. Zudem sind aufgrund des hohen Innovationsgrads der Krebsimmuntherapie hohe Preise durchsetzbar.

### Adoptive Zelltherapie

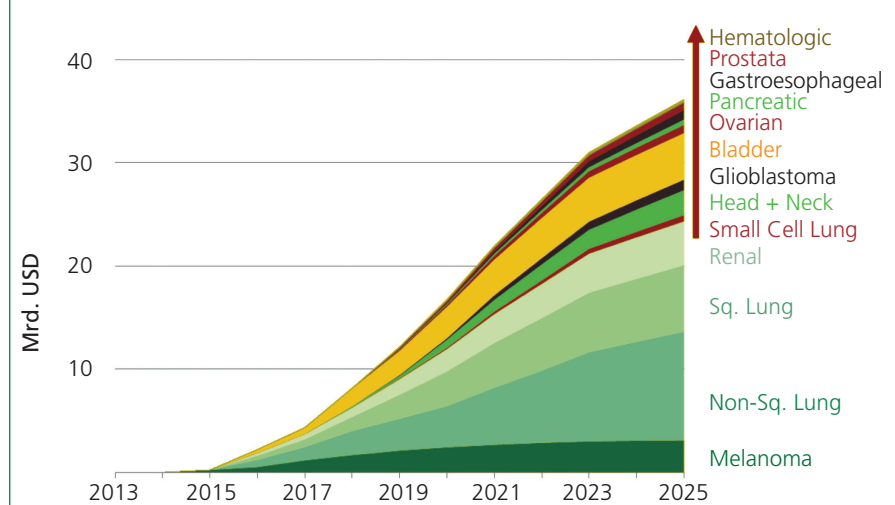
Neben den bereits erwähnten Checkpoint-Inhibitoren könnte der adoptive T-Zell-Transfer die Krebstherapie revolutionieren. Ein Beispiel hierfür ist die CAR-T-Technologie. In einem ersten Schritt werden aus dem Blut eines Krebspatienten T-Zellen gewonnen. Anschließend werden die T-Zellen genetisch modifiziert, sodass sie auf ihrer Oberfläche tumorspezifische Rezeptoren (Chimäre Antigen-Rezeptoren, CARs) exprimieren. Nachdem die gentechnisch veränderten Immunzellen dem Krebspatienten reinfundiert wurden, erkennen die T-Zellen Tumorzellen und zerstören diese. Nach der Immunreaktion persistiert ein Teil der tumorspezifischen T-Zell-Population als Gedächtniszellen im Körper des Patienten, um ein etwaiges Tumornewachstum zu unterbinden.

Im CAR-T-Segment herrscht eine hohe Wettbewerbsintensität. Zu den Marktteilnehmern zählen das Pharmaunternehmen Novartis sowie Biotechnologie-Werte wie Juno Therapeutics, Kite Pharma oder Ziopharm Oncology. Die Entwicklungsbemühungen konzentrieren sich primär auf die Therapie von Blutkrebsarten.

In frühen klinischen Studien zur Behandlung von bestimmten chemotherapie-resistenten hämatologischen Malignomen erzielte die CAR-T-Technologie eine bislang unerreichte Wirksamkeit. Bei einigen Patienten kam es zu einer kompletten Remission – die Tumoren waren mit den zur Verfügung stehenden diagnostischen Mitteln nicht mehr nachweisbar. Sollte CAR-T bei soliden Tumoren eine ähnlich hohe Wirksamkeit wie zur Therapie von manchen hämatologischen Malignomen erreichen, wäre der adressierbare Markt deutlich größer. Eine Möglichkeit, um die Wirksamkeit weiter zu erhöhen, ist die Kombination von CAR-T-Zellen mit Checkpoint-Inhibitoren (zum Beispiel anti-PD-1).

Bei der CAR-T-Monotherapie kam es jedoch in manchen Fällen zu schweren Nebenwirkungen, etwa in Form von Neurotoxizität und lebensbedrohlichen überschießenden Immunreaktionen, ein Phänomen, das als Cytokine Release Syndrome bezeichnet wird. Ursache hierfür ist ver-

Abb. 2: Marktpotenzial immunonkologischer Therapeutika



Quelle: Leerink, 2014

mutlich eine ausufernde T-Zell-Aktivierung. Eine vielversprechende Strategie, um die Verträglichkeit der Zelltherapie zu verbessern, ist die Implementierung eines „Suicide Switch“, der es im Notfall erlaubt, durch externe Zugabe eines Wirkstoffs CAR-T-Zellen in den programmierten Zelltod zu schicken und dadurch unerwünschte Immunreaktionen zu stoppen. Das Biotechnologie-Unternehmen Bellicum Pharmaceuticals hat in diesem Bereich eine Vorreiter-Rolle eingenommen.

Die überwiegende Mehrheit der CAR-T-Wettbewerber verfolgt einen personalisierten Therapieansatz, der auf patienteneigenen T-Zellen basiert. Dementsprechend müssen für jeden Krebspatienten in einem aufwändigen Verfahren individualisierte T-Zell-Therapeutika hergestellt werden. Die Produktions- und Logistikkosten sind folglich sehr hoch. Aus diesem Grund verfolgen manche Biotech-Unternehmen wie Cellectis das Ziel, einen nicht-personalisierten Ansatz zu entwickeln, der nicht an den jeweiligen Patienten angepasst werden muss („Off-the-Shelf“-Produkte). Dadurch könnten die Therapiekosten signifikant gesenkt werden.

### Alternative TCR-Technologie

Eine weitere Form des adoptiven T-Zell-Transfers ist die TCR-Technologie, die prinzipiell der zuvor beschriebenen CAR-Therapie stark ähnelt. Jedoch werden die aus dem Blut eines Krebspatienten gewonnenen T-Zellen mit einem modifizierten T-Zell-Rezeptor (TCR) anstelle

eines Chimären Antigen-Rezeptors ausgestattet. Im Gegensatz zu CARs erkennen TCRs ein viel breiteres Spektrum an Zielstrukturen, die nicht bloß auf extrazelluläre Proteine beschränkt sind, sondern auch intrazelluläre Antigene umfassen. Nachteilig ist aber, dass TCRs nur Tumor-Antigene erkennen, die an MHC-Moleküle gebunden sind. Folglich ist der TCR-Ansatz bei jenen Tumorzellen wirkungslos, die die MHC-Expression gesenkt haben, um dem Immunsystem zu entgehen. Wichtige Player auf dem Gebiet der TCR-Therapie sind u.a. Adaptimmune und Medigene.

### Ausblick

Die Immunonkologie könnte einen Paradigmenwechsel bei der Krebstherapie einläuten. Im Investorenfokus stehen derzeit neben den Checkpoint-Inhibitoren adoptive T-Zell-Therapien. Um größere Patientengruppen zu erschließen, besteht trotz des transformativen Potenzials bei der CAR-T-Technologie allerdings noch weiterer Optimierungsbedarf. Zusätzliche Verbesserungen der Wirksamkeit könnten die Ansprechraten bei schwer zu behandelnden Tumortypen erhöhen und die Remissionsdauer verlängern. Außerdem müssen unerwünschte Nebenwirkungen reduziert sowie das Problem der hohen Herstellungs- und Logistikkosten adressiert werden. Durch diese Optimierungsschritte können CAR-T-Anbieter ihr Wettbewerbsprofil schärfen und sich von der Konkurrenz differenzieren. ■