



Trends in der präklinischen Entwicklung, Testung und Herstellung von Zell- und Gentherapien

Ulrike Köhl

21.11.2024

Zukunftsforum Biotechnologie

Fraunhofer Institute for Cell Therapy and Immunology Leipzig (IZI)
Institute of Clinical Immunology, University & Univ. Hospital Leipzig (UL/UKL)

Offenlegung

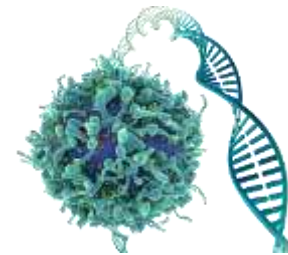
- Kooperation Herstellung:
Miltenyi Biotec (CD20-CAR-Time)
Novartis (CTL019 European study trial & Kymriah®)
Bristol-Myers Squibb (CAR T clinical investigational medicinal products)
T cell Tolerance
- Consulting:
AstraZeneca, Affimed, Glycostem, GammaDelta, Zelluna, NovoNordisk

Überblick

- GMP-konforme Herstellung und Translation von Zell- und Gentherapien (ZGT) mit besonderem Blick auf CAR-T-Zellen



- Technische und biologische Prozessoptimierung: Von KI und Robotik bis zu viralem und nicht-viralem Gentransfer



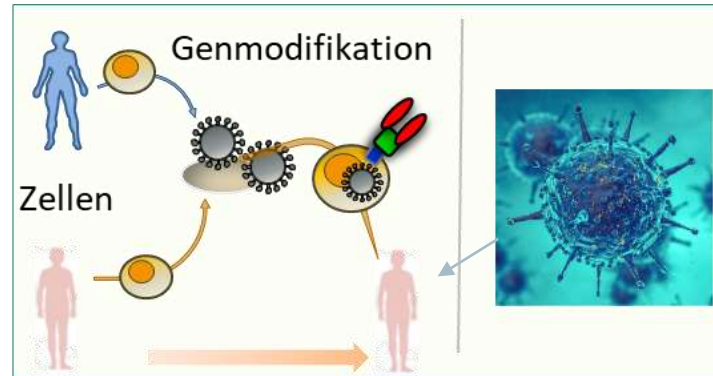
Präzisionsmedizin - die Medizin der Zukunft

Heute - Linderung



- Chemische Substanz
- Kontinuierliche Einnahme
- Linderung von Symptomen

Zell- und Gentherapien



- Ex vivo manipulierte Zellen
- In vivo-Therapien
Vektoren, mRNA

Heilung - Korrektur

Genomchirurgie & Gentherapie



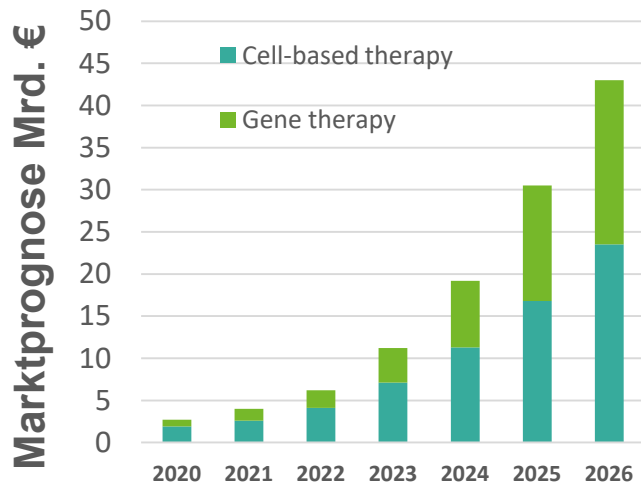
- Einmalige Behandlung
- Korrektur der Ursache
- Langanhaltende Wirkung

Heilung von Krebs-, Infektions-, Autoimmun-, Monogenetische Erkrankungen bis zu den großen Volkskrankheiten durch **zelluläre Gentherapie** sowie direkte **in vivo Gentherapie**

Überblick Marktentwicklung ZGT

Stabil wachsende Pipeline

Vorhersage: **40 Mrd. €** bis 2026

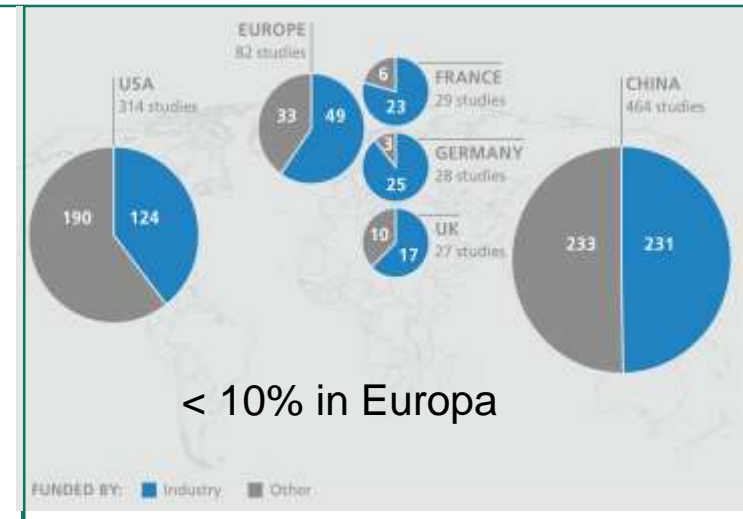
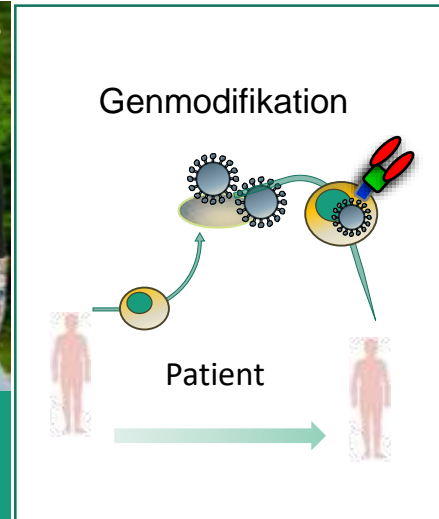


Beispiele

Sichelzellanämie, Hämophilie B bis Metachromatische Leukodystrophie: **2-4 Mio € (einmalig)**
im Vergleich: bis zu 20 Mio € (lebenslang)

- > 4000 Gen-, Zell- & RNA-Therapien in Entwicklung
- > 2000 zell-basierte ZGT in klinischen Studien (inklusive CAR-T-Therapien)
- Wachsende Anzahl klinischer Studien
- Durchschnittliche Zeitspanne von Phase 1 bis zum Zulassungsantrag beträgt neun Jahre
- Weltweite Zulassungen:
 - **32 Gentherapien (inkl. genetisch mod. Zelltherapien)**
 - **68 Zelltherapien (nicht genetisch modifiziert)**
 - 34 RNA-Therapien

Personalisierte, autologe CAR-T-Zelltherapien



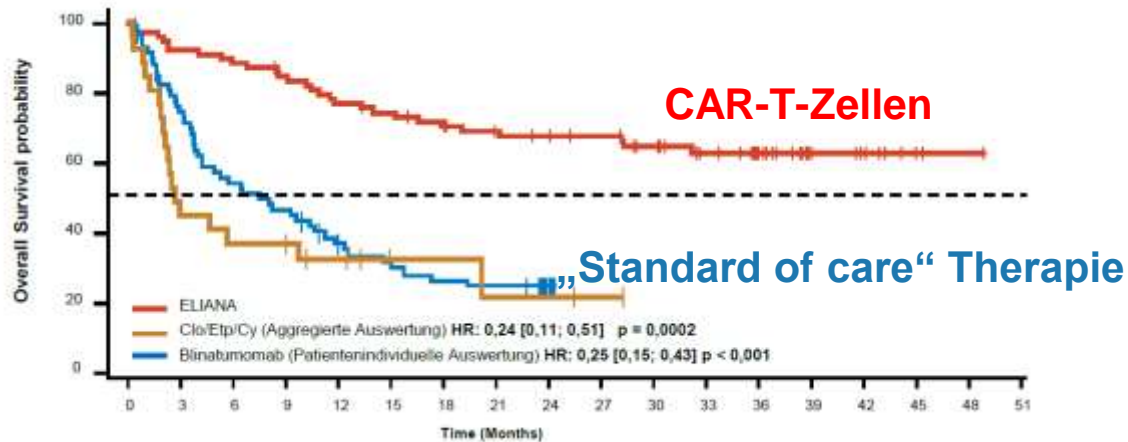
- Weltweit Erfolge bei den CD19+ ALL und DLBCL, gefolgt vom MM
- **6 Marktzulassungen:** Anti-CD19-, anti-BCMA-CAR-T-Zellen (> ¼ Mio € / Produkt)
- Inzwischen > **40.000 Patienten** behandelt^{1,2}
- > 1000 klinische Studien, 90% in USA & China, < 10% in Europa, ~ 5% in Deutschland³
- > 80 Studien mit allogenen (Fremdspender) CAR Effektor-Zellen (NK-, T-Zellen und Makrophagen)

Zulassungsstudien für CAR-T-Zellen

Beeindruckende Remissions- und Überlebensraten nach CAR-T-Zell-Therapie

Kinder und junge Erwachsene mit Hoch-Risiko r/r B-ALL

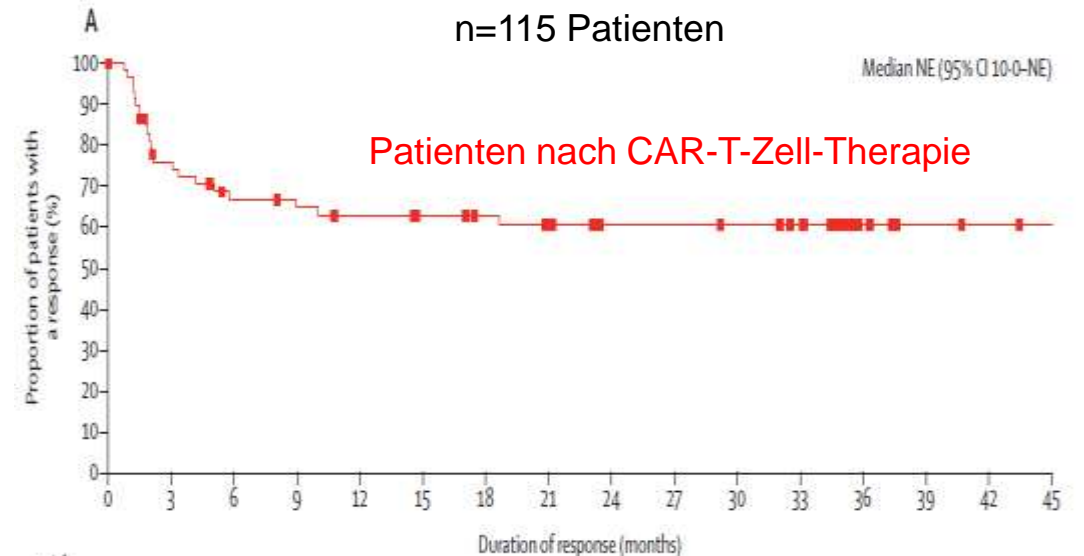
- > 3 Jahre: ~ ¾ der Patienten in Remission
- > 60% Gesamtüberleben



Novartis, Stellungnahme zur Nutzenbewertung Kymriah (ALL), 7/2020

Erwachsene mit r/r B-Zell-Lymphom:

- Über die Hälfte der Patienten in Remission
- >3 Jahre: Stabile Remission und Überlebensrate



CAR-T-Zellen: „Beyond“ hämatologischer Krebserkrankungen

Autoimmunerkrankungen und solide Tumore

Autoimmunerkrankungen

- 2021: Weltweit erste Behandlung bei SLE mit erfolgreicher Remission (Universitätsklinikum Erlangen)
- Langzeitremission
- Aktuell > 90 klinische Studien¹
SLE, Myositis, Syst. Sklerose ...

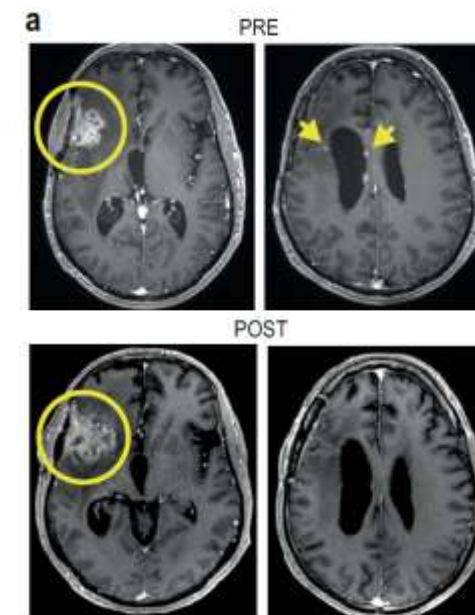


'It's all gone': CAR-T therapy forces autoimmune diseases into remission
[Heidi Ledford](#)
Nature 12-2023



Hochmaligne Gliome

- 2024: Erste klinische Erfolge mit CAR-T-Zellen gerichtet gegen EGFRvIII, IL-13Rα2...



➔ 100-fach mehr Patienten zu adressieren

Herstellung von ZGT unter GMP-Bedingungen

Reinräume „A in B“ Sicherheitsklasse S2



Herstellung: Dezentral und zentral

Eigene Erfahrungen zu CAR-T-Zellen und anderen Zell-/ Gentherapieprodukten

Insgesamt > 3.500 freigegebene Produkte:

- ~ 550 CAR-T-Zell-Produkte
 - ~ 430 Dendritische Zellprodukte
 - ~ 330 Stammzell-basierte gentechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte
 - ~ 1.400 allogene Zellprodukte
 - ~ 900 autologe Stammzellprodukte
-
- Facility No. 1: (410 m², 8 Reinräume, Grad A in B, S2)
 - Facility No. 2: (222 m², 5 Reinräume, Grad A in B, S2)
 - Facility No. 3: (350 m² *under construction für AAV Produktion*)



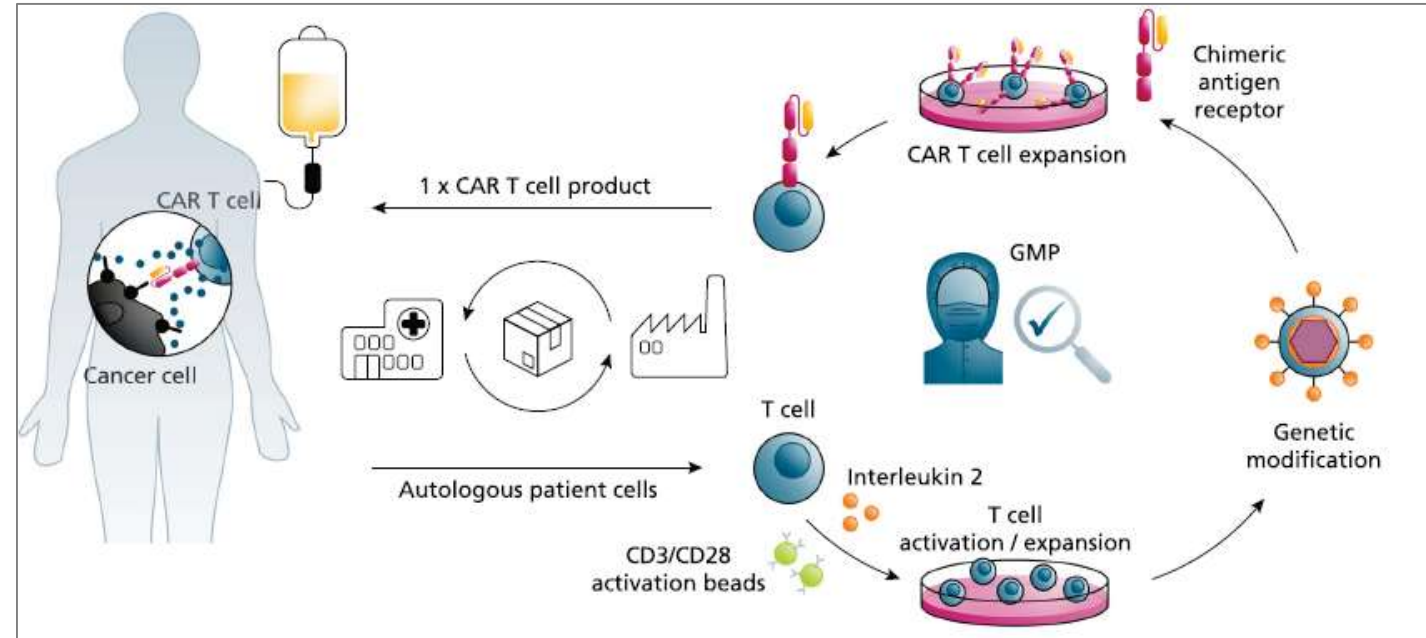
Herstellung von CAR-T-Zellen: Stand der Technik

Weltweit übliches Verfahren#:
Manuell bis teilautomatisiert

Prozessschritte:

1. Stimulation
2. Transduktion
3. Expansion
4. Formulierung

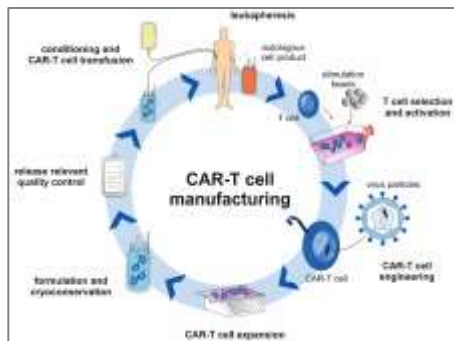
- Herstellung im Median **12 Tage (7-22)***
(Aktuell: Prozessverkürzungen; z.B. CliniMACS Prodigy/ Miltenyi 7 Tage T-Charge Prozess/ Novartis < 2 Tagen)
- **Komplexe Qualitätskontrolle**
Zellzahl, Vitalität, Reinheit, CAR-Expression ...
- **Hoher personeller Trainingsaufwand**
(Herausforderung für kleine akademische Einheiten)



Blache U, Popp G, Dünkel A, Koehl U & Fricke S. Nature Communication 2022

➡ **Komplex, zeitaufwendig & kostenintensiv**

Von der manuellen Produktion zur automatischen, KI-gesteuerten und digital kontrollierbaren modularen Produktionsstraße



Manuelle Fertigung



CliniMACS Prodigy®
Miltenyi Biotec



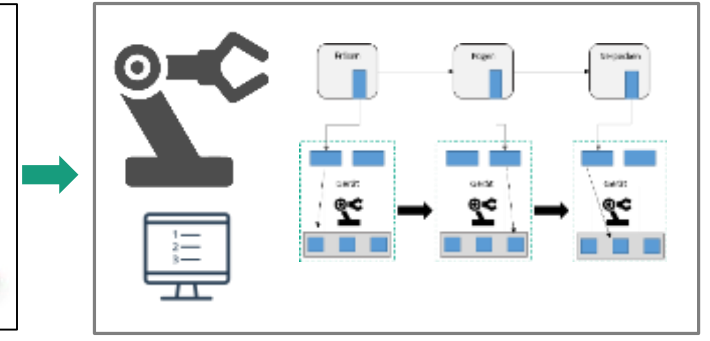
Cocoon® Platform
Lonza



Sefia Cell Processing
Cytiva



ADVA X3™
ADVA Biotechnology



Produktionsstrassen

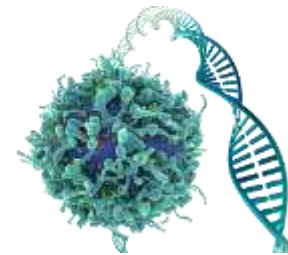
✓ Step 1: Halb-automatisch zu vollautomatisch

Aber: Es fehlen noch Konzepte um 100-fach mehr Patienten zu adressieren
(notwendig: Von hämatologischen zu onkologischen und anderen Erkrankungen)

- Robotic/ Modular / Skalierbar: **Konzept Industrie 4.0**

Überblick

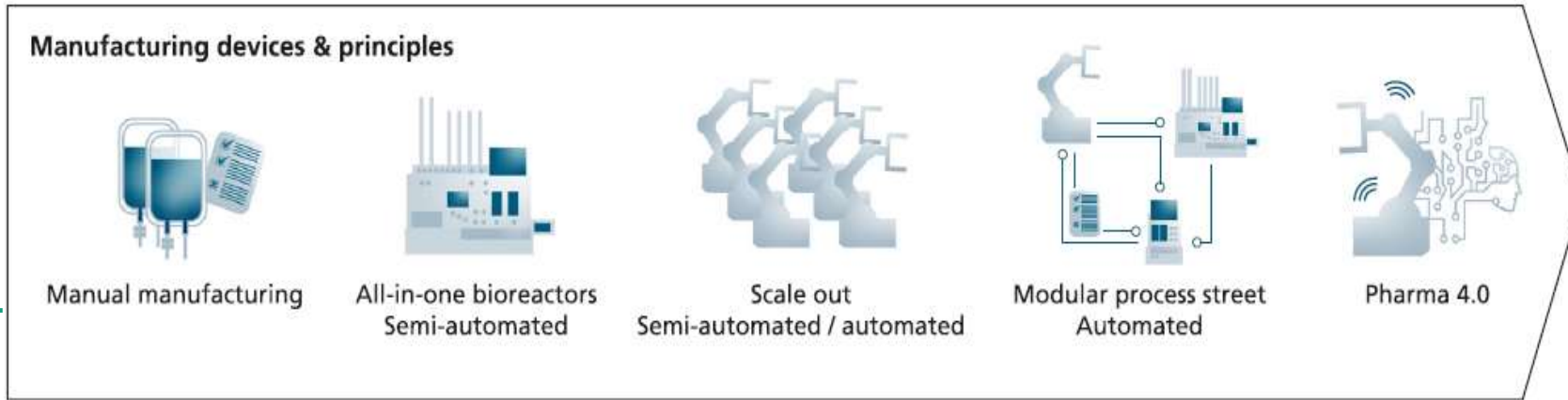
- GMP-konforme Herstellung und Translation von Zell- und Gentherapien (ZGT) mit besonderem Blick auf CAR-T-Zellen
- Technische und biologische Prozessoptimierung: Von KI und Robotik bis zu viralem und nicht-viralem Gentransfer



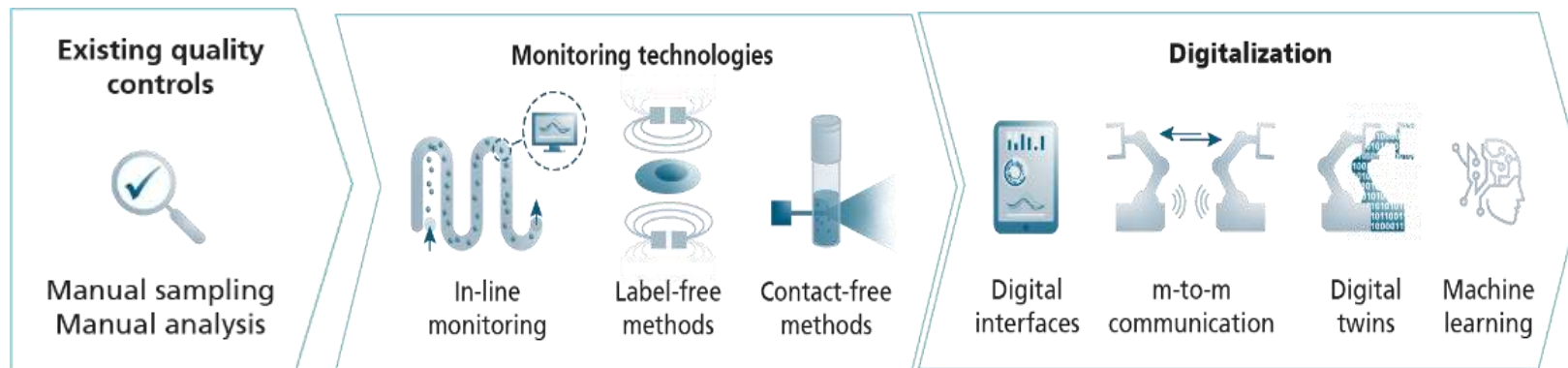
Zukunftsfähige Konzepte für die Herstellung und Qualitätskontrolle (QK)

Adressieren großer Patientenzahlen und Kosteneinsparung

Herstellung



Technologien für die Qualitätskontrolle



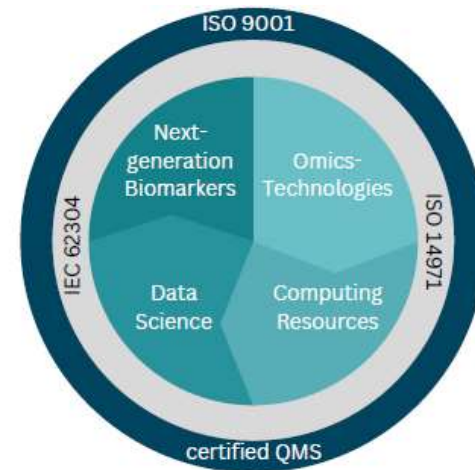
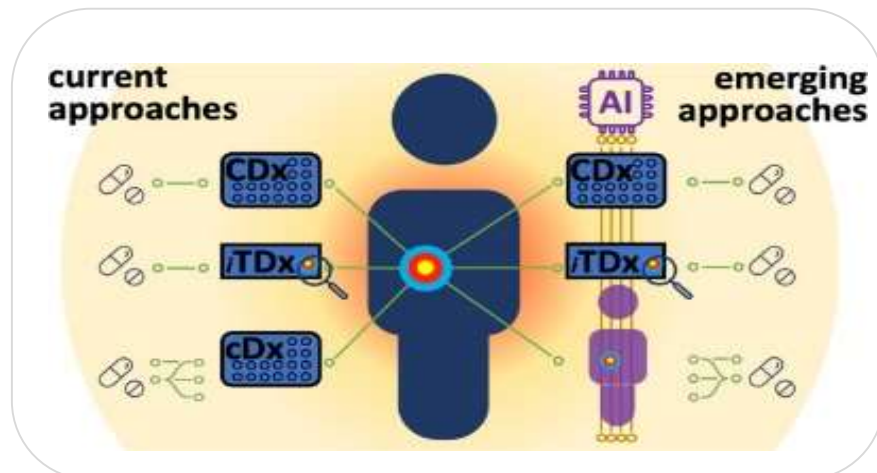
KI-vermittelte Industrie 4.0

- Digital kontrollierte modulare Produktionsstraßen & Robotik
- Automatisierte Überwachung
- Echtzeitüberwachung (nicht-invasiv, kontaktfrei, kennzeichnungsfrei)
- Digitale Kommunikation & KI, adaptiver Prozessstrategien
- Inline-Sensoren
- Machine Learning

Bedeutung KI-basierter Ansätze für hoch personalisierte Therapien

Weshalb sind Biomarker und prädiktive Berechnungsmodelle für Planung und Durchführung wichtig?

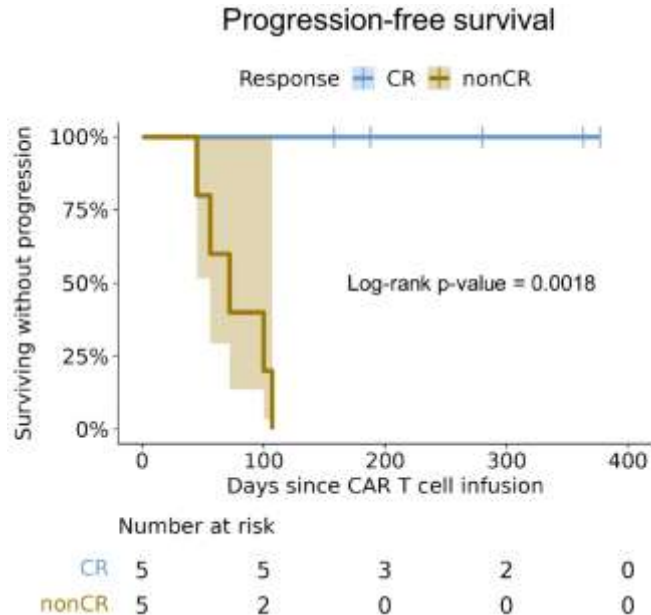
- Optimierung der Patientenauswahl
- Unterstützung Therapiemanagement
- Vorhersageparameter für
 - (i) Therapieansprechen,
 - (ii) unerwünschter Nebenwirkungen und
 - (iii) Auftreten von sekundären Malignitäten



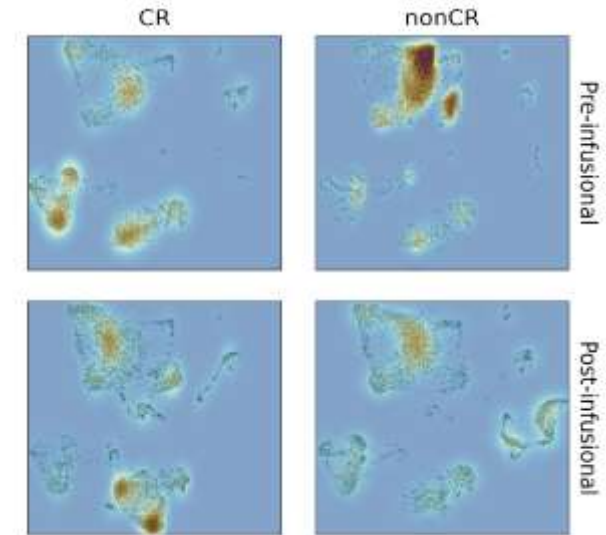
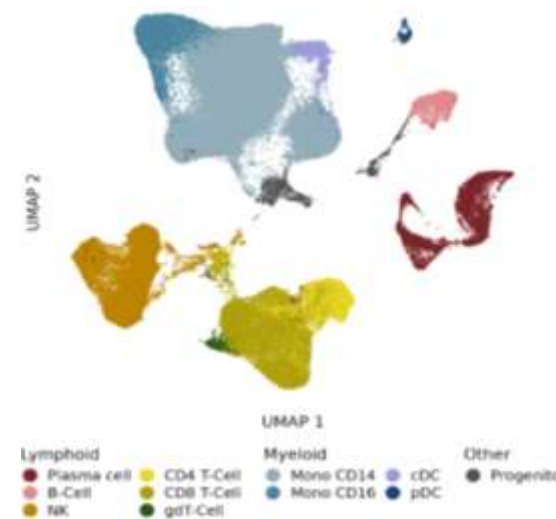
Multomics-Analysen für prädiktive Marker zum Therapieansprechen

61 Patienten behandelt mit anti-BCMA-CAR-T-Zellen

Überlebenskurve



PB/ KM zum Zeitpunkt der Leukapherese und 30 Tage nach CAR-T-Zelltherapie



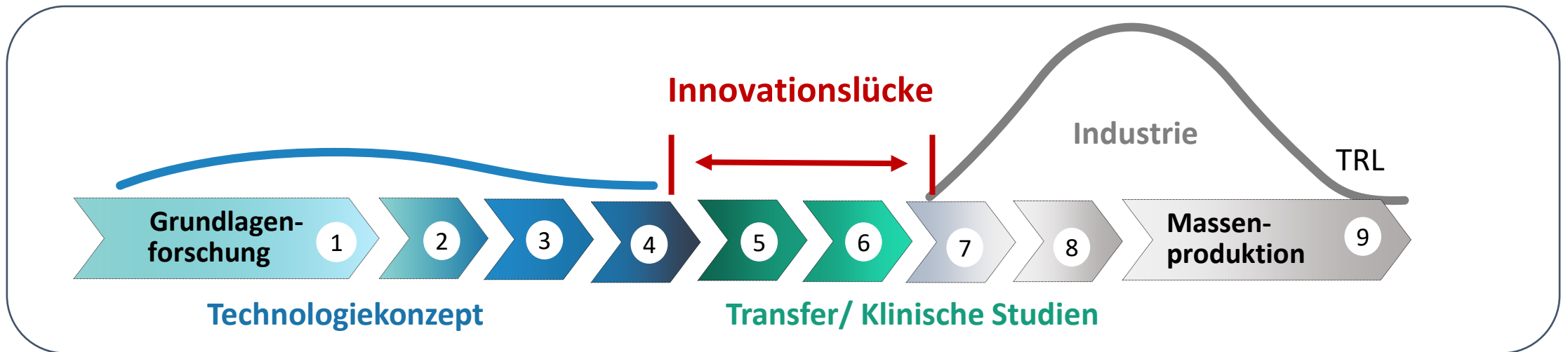
➔ Unterschiede zwischen Patienten mit **CR** und **nonCR** konnten schon **zum Zeitpunkt der Leukapherese** vorhergesagt werden

Translationslücke schließen in starken Netzwerken

- **Starke Netzwerke:**

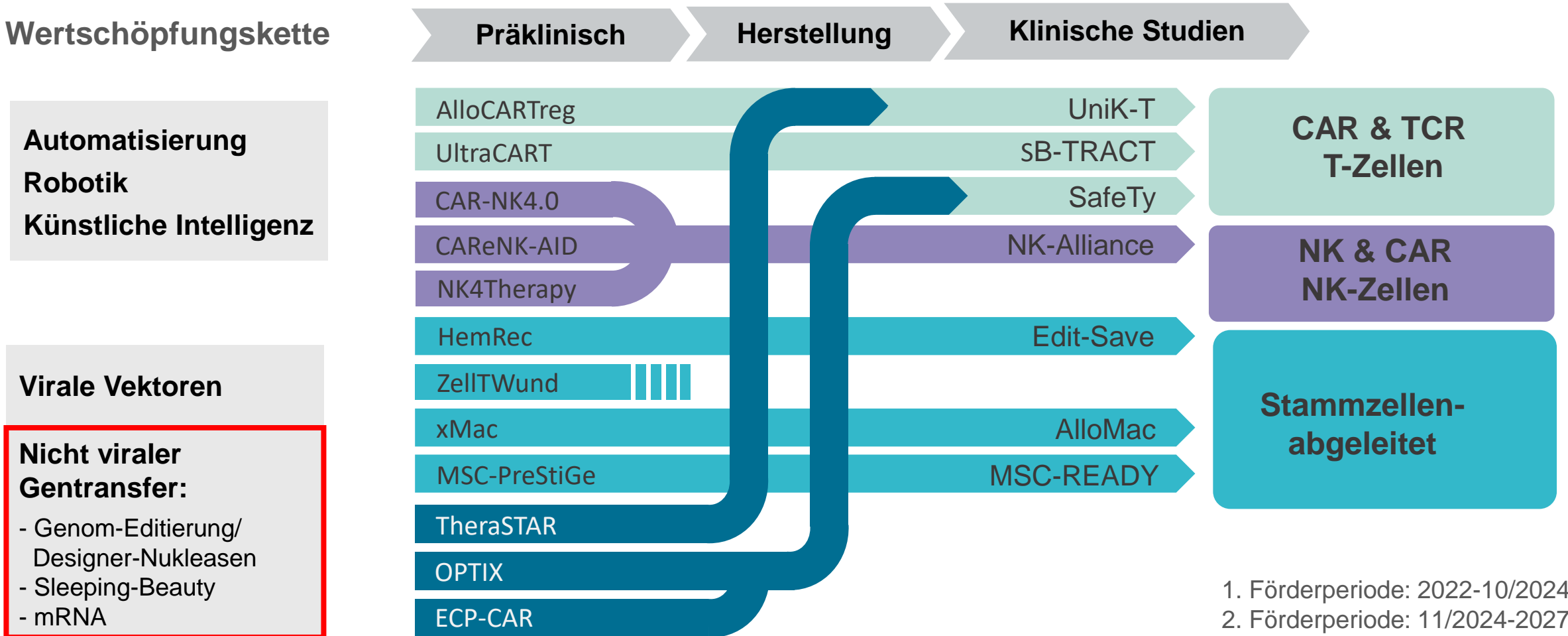
Universitäten & außeruniversitäre Forschungseinrichtungen

Industrie-Akademie Partnerschaften



38 wissenschaftliche PIs und 23 Industriepartner

Wertschöpfungskette



Strategien zur genetischen Modifikation

Vom viralen zum nicht viralen Gentransfer

Virale Vektoren

Lentiviral/
retrovirale Vektoren



genomische Integration
stabile Expression

Adeno- ssoziierte
Viren (AAV)



extra chromosomal/ episomal
transiente Expression

Nicht viraler Gentransfer

CRISPR-Cas,
Sleeping Beauty



Plasmide
DNA/RNA



Risiko für Genotoxizität

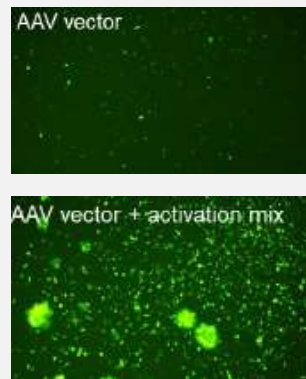
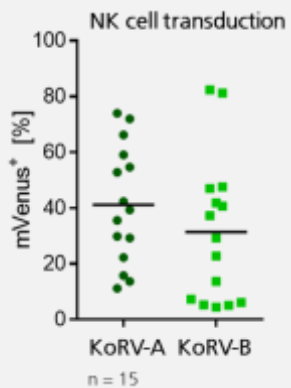
Herstellungskosten

Plattform für virale und nicht virale Gentransfermethoden

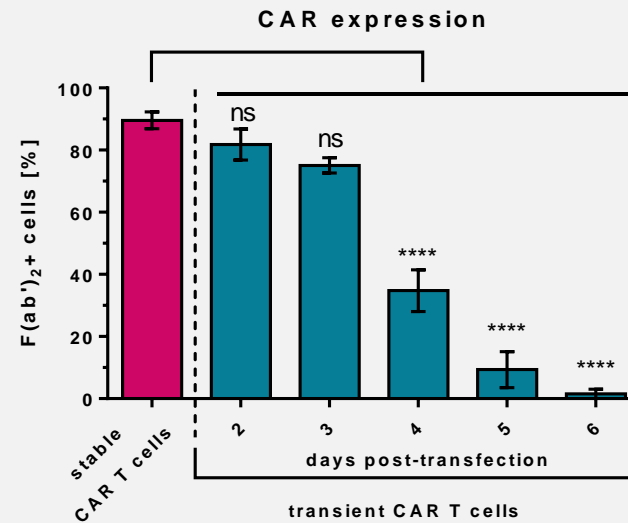
Stabile und transiente CAR-Expression in verschiedenen Effektorzellen

Plattform allogener CAR-NK-Zellen

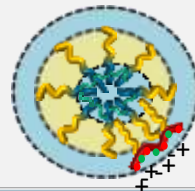
- KoRV-pseudotypisierte Lentiviren ermöglichen die Transduktion von **sich nicht-teilender** Zellen¹
- AAV-basierte CARs; Mittels Aktivierungsmix stabiles Expressionslevel auf ~80%. → **unabhängig vom Spender**²



mRNA-basierte CAR-T-Zellen³



Maßgeschneiderte Nanocarrier



Selbstreplizierende mRNA und Stabilisierung über LNPs

Sleeping Beauty Technologie

- Nächste Generation von Sleeping Beauty Technologien (Patent)⁴
- Novel CRISPR/Cas9 safety switch



Proof of Concept Studie⁵ ROR1/ ROR2 SB CAR-T-Zellen

Validierung abgeschlossen
Herstellungserlaubnis liegt vor
Studie bewilligt (10 Mio €)

¹ Patent: PCT/EP2022/081009 (D. Schmiedel, IZI)

² H. Büning, MHH – C. Fabian, Fh IZI

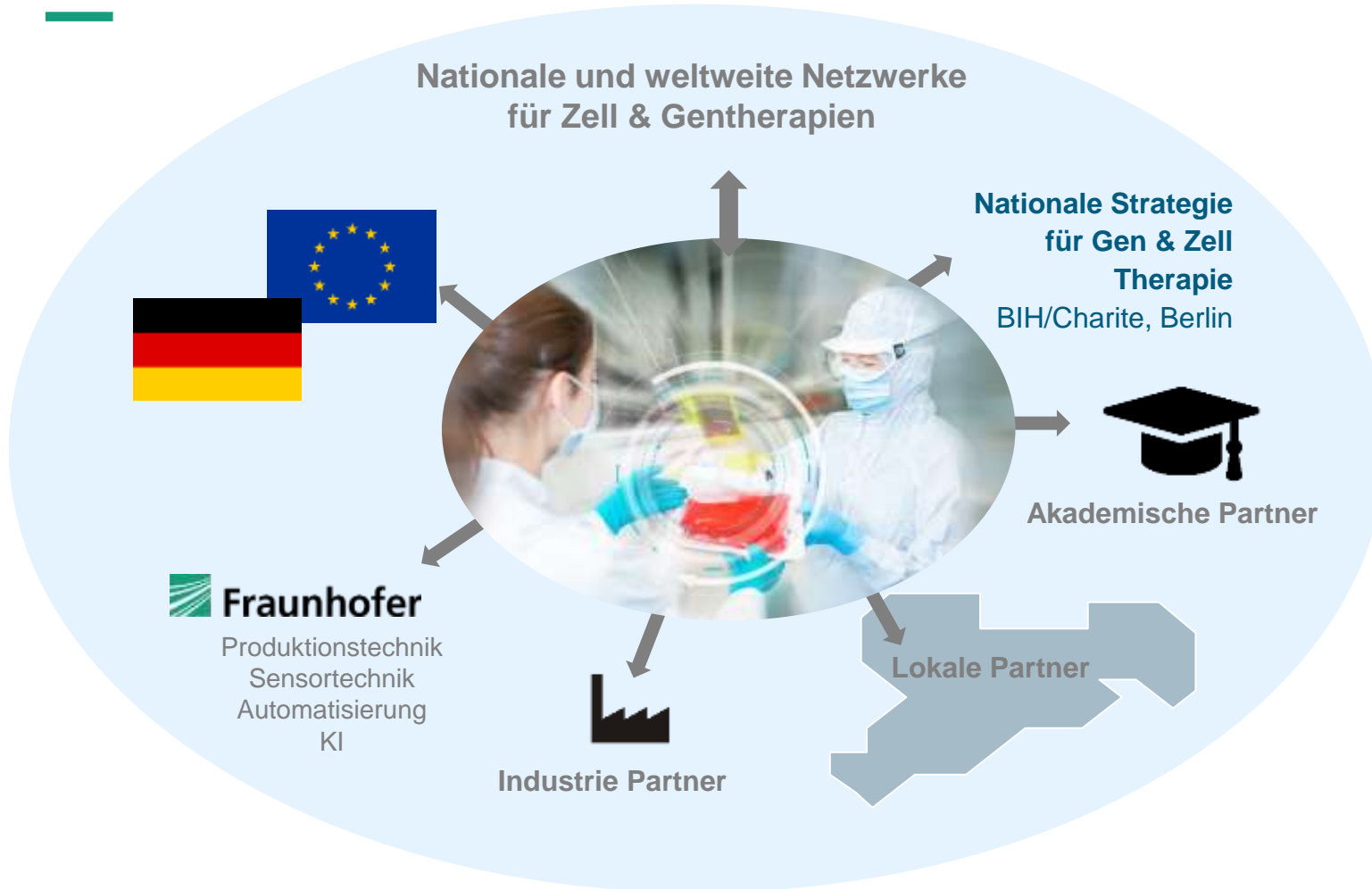
³ S. Tretbar, U. Blache
R. Kitte, Fh IZI








⁴ Z. Ivics, IZI

⁴ Z. Izsvák, MDC

^{4,5} M. Hudecek, UMW and IZI

... eingebettet in EU-Netzwerke



	CAR T safety assessment
	Next generation CAR T
	ATMP production with AI
	iPS-deriv. cardiomyocytes
Certanty	Digital Twins and ATMPs
Creatic	GMP Training
	New ATMPs
	Designer NK cells
	Automated manufacturing

Unsere EU und lokalen Cluster

Zusammenfassung und Ausblick

- **Steigende Studien- und Patientenzahlen** bei **ZGT**, als Beispiel **CAR-T-Zelltherapien** → neben der Hauptindikation **Krebs**, gewinnt Behandlung **anderer Erkrankungen** (z.B. Autoimmunerkrankungen) zunehmend an Bedeutung
- Technologische Souveränität: **Komplexe Herstellung** erfordert Forschung in **Prozessverkürzung, KI, Automatisierung**, um **viele Patienten adressieren** zu können
- **KI für Vorhersage** von Therapieerfolg und Therapiesteuerung
- Biologische Optimierung mit **viralem und nicht viralem** Gentransfer
- **Interdisziplinäre** Forschung in **großen Netzwerken** stärken → **Überwinden von Innovationslücken** → Klinische Anwendung



Danke

Fraunhofer IZI, Leipzig

G. Schmiedeknecht, K. Kebbel,
Z. Ivics, J. Lehmann, A. Quaiser,
S. Ulbert, D. Kuhlmeier, T. Grunwald,
K. Reiche, S. Fricke, P. Franz,
A. Dünkel, U. Blache, D. Schmiedel,
S. Tretbar, C. Fabian, M. Hudecek

Cellular Therapeutics, MHH Hannover

L. Arseniev, K. Aleksandrova, S. Klöss,
J. Leise, R. Esser, W. Glienke,

Clinical Immunology, Univers. Leipzig

U. Sack, A. Boldt, S. Hauschildt,
R. Weiss, M. Friedrich, A. Granert

TU Dresden

M. Bornhäuser, F. Buchholz,
E. Bonifazio

Pediatric Hematol / Oncol., Frankfurt

E. Ullrich, S. Hünecke, JH. Klusmann

Kantons-Spital Basel

J. Passweg

Experimental Haematology, MHH

A. Schambach, M. Morgan, H. Büning

BSD Hessen/BW und BSD Ost

H. Bönig, C. Seidl, T. Tonn

Tumorimmunology, Regensburg

H. Abken

Internal Medicine, UKW Würzburg

H. Einsele, M. Hudecek

Fh Cluster

IESE, IPA, IPT, ITEM, IZI-BB

Hematology & Cell Therapy, UKL, Leipzig

U. Platzbecker, V. Vucinic, M. Merz,
C. Engeland, K. Metzeler, M. Herling

University Cancer Center Leipzig

F. Lordick, U. Hacker

Haematol. /Oncol./ SCT, MHH

F. Heidel, M. Eder, C. Könecke

Transfusion Med., UKL, Leipzig

R. Henschler

Paediatric Dep, UKL Leipzig

C. Klemann

Pharmacology, UKL Leipzig

J. Meiler, C. Schöder

Oslo University

K. Malmberg, J. Olweus

Hebrew Univerisity, Jerusalem

O. Mandelboim

Georg Speyer House Frankfurt

W. Wels

Med III, LMU Munich

M. v. Bergwelt

Int. Med. University Hospital, Cologne

P. Borchermann, R. Stripecke

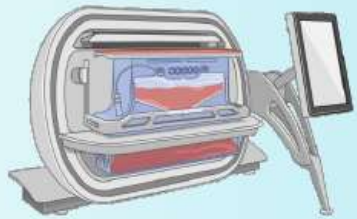
MDC Berlin

Z. Ivics



Danke für Ihre Aufmerksamkeit

Automatisierung und technische Verbesserungen



GMP-in-a-box System



Modulare Lösungen



Robotik

Sichere & hohe Qualität ZGT-Produktion



Frühzeitiger Dialog mit den Aufsichtsbehörden

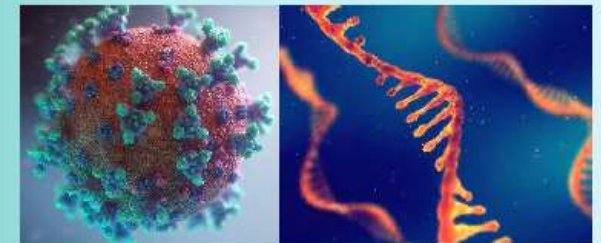
Biologische Optimierung und Prozessgestaltung



Kürzere Prozessdauer



Allogene ZGT



Smarte genetische Modifikation