

# Individuelle Krebstherapie – Fragen und Antworten



## Das IOZK begrüßt Sie

Wir freuen uns, dass Sie sich für das immunologische Behandlungsangebot unserer fachübergreifenden Expertengruppe interessieren.

Unsere Ärzte und Naturwissenschaftler beschäftigen sich bereits seit 1985 mit der Rolle des Immunsystems bei Krebs und chronischen Infektionskrankheiten. In den letzten Jahrzehnten ist das Gebiet der Tumorummunologie international intensiv beforscht worden, dieser Behandlungsansatz gewinnt zunehmend an Bedeutung.

Unsere Arbeitsgruppe ermöglichte die Translation des ersten in Europa zugelassenen patienteneigenen Tumorimpfstoffs in Kombination mit einem onkolytischen Virus – gemäß der Arzneimittelgesetzgebung für „neuartige Therapien“. Der Impfstoff besteht aus autologen dendritischen Zellen, die mit autologen Tumorantigenen beladen werden. Einzigartig ist hier die Kombination mit human gut verträglichen onkolytischen Viren, die das Immunsystem zusätzlich aktivieren. Es wird durch den Impfstoff zielgenau auf die Tumorantigene des eigenen Tumors gerichtet, um diesen anzugreifen.

An dieser Stelle möchten wir Ihnen vorab Antworten auf jene Fragen geben, die uns zu dieser speziellen Therapieform häufig gestellt werden. Weitere Fragestellungen beantworten wir Ihnen gerne in einem persönlichen Gespräch.

## Was ist das IOZK (Immunologisch-onkologisches Zentrum Köln)?

Das IOZK ist eine private medizinische Einrichtung, die über die notwendigen behördlichen Genehmigungen verfügt, um die Ergebnisse aus der Grundlagenforschung zu validieren und zeitnah in die klinische Praxis umzusetzen. Es ist daher eine sogenannte Translationseinrichtung. Das IOZK ist auf das Gebiet der immunologischen Onkologie spezialisiert.

## Was ist das Besondere an der Immuntherapie?

### Welche Vorteile hat sie gegenüber klassischen onkologischen Verfahren?

Bekanntermaßen schädigen Chirurgie, Chemo- und Radiotherapie in der Regel auch gesunde Körperzellen. Das kann zum Teil zu gravierenden Nebenwirkungen führen.

Da die Chemo- und Radiotherapie sich schnell teilende Zellen schädigt, bleibt sie gegen „ruhende“ Tumorstammzellen wirkungslos. Eine direkte Therapiewirkung ist daher nur für die Dauer der Anwendung anzunehmen: So wie z. B. nach Beendigung der Chemotherapie die Haare wieder nachwachsen, können auch Tumorzellen wieder nachwachsen.

Durch die Immuntherapie kann sich hingegen ein Immungedächtnis ausbilden, das einen länger anhaltenden Schutz vermittelt, wie man ihn von Impfungen kennt. Außerdem wirkt die Therapie spezifisch, das heißt, dass ausschließlich bösartige Zellen abgetötet werden. Dadurch ist die hier zugelassene Immuntherapie nahezu nebenwirkungsfrei.

# Ist die Behandlung am IOZK wissenschaftlich fundiert?

Formal galt die Immuntherapie vor einigen Jahren noch als experimentell. Sie beruht jedoch auf wissenschaftlichen Grundlagen und wird bereits seit vielen Jahren erfolgreich durchgeführt. Seit 2013 ist die Krebs-Immuntherapie allgemein anerkannt, dank des Erfolgs des ersten Checkpoint-Inhibitors (Ipilimumab). Dieser Antikörper belegte die Bedeutung des patienteneigenen Immunsystems für den Verlauf von Krebserkrankungen.

Das Team des IOZK arbeitet schon seit der Mitte der 90er Jahre auf diesem Gebiet. Dem Team gehören Universitätsprofessoren an, die international eine Vielzahl von wissenschaftlichen Artikeln veröffentlicht haben. Die Kombination der hier angewandten Verfahren basiert auf den Ergebnissen der Grundlagenforschung und wurde von uns in internationalen medizinischen Fachmedien publiziert.

Die Therapie im IOZK beruht auf langjähriger Erfahrung und wissenschaftlicher Evidenz. Unser Anspruch ist es, neue wissenschaftliche Erkenntnisse schon heute für unsere Patienten therapeutisch verfügbar zu machen.

Das IOZK verfügt als bisher einzige Institution in Europa über eine Herstellungserlaubnis für die Anwendung einer Impfung mit Dendritischen Zellen in Kombination mit Tumorantigenen und Newcastle Disease Virus, in Kurzform VOL-DC. VOL steht für Virales Onkolysat, DC für dendritische Zellen.

Die Kriterien für die Herstellungserlaubnis sind im europäischen und deutschen Arzneimittelgesetz streng geregelt.

## Was heißt eigentlich „Arzneimittel für neuartige Therapien“?

Unser Impfstoff VOL-DC gehört zu den Arzneimitteln für neuartige Therapien, kurz „ATMP“ genannt. Es ist der Überbegriff für drei Arzneimittel-Produktklassen: die somatischen Zelltherapeutika, die Gentherapeutika und die biotechnologisch bearbeiteten Gewebezubereitungen.

VOL-DC ist ein somatisches Zelltherapeutikum mit biotechnologisch bearbeitetem Gewebe (Tumorzellbestandteile) in Kombination mit einem onkolytischen Virus. Das Arzneimittel besteht aus Patienten-eigenen lebenden Zellen (Dendritische Zellen/DC) und viralem Onkolysat (VOL) und zeichnet sich durch eine hohe Komplexität aus. Die verwendeten Zellen werden aus den Blutproben des Patienten gewonnen, im Labor bearbeitet (in ihrer Funktion verändert) und anschließend dem Patienten wieder verabreicht.

ATMPs gelten häufig als Beispiele für „Personalisierte Medizin“ (siehe Anhang).

## Welche Bedeutung hat die Zulassung des Impfstoffs für mich als Patient?

Für den Patienten bedeutet die Herstellungserlaubnis für ein Arzneimittel in erster Linie Sicherheit: Die Behörden erheben im Rahmen der nationalen Arzneimittelüberwachung höchste Ansprüche an die Qualität von Herstellung und Sicherheit der Anwendung des Arzneimittels.

Bei Impfstoffen und biologischen Arzneimitteln trifft die zuständige Landesbehörde die Entscheidung, in Abstimmung mit der Bundesbehörde, dem Paul-Ehrlich-Institut. Dem geht ein umfassender Prüfungsvorgang voraus, der die Impfstoffherstellung und deren einzelne Bestandteile sowie die technischen Voraussetzungen des herstellenden Labors untersucht.

## Wie sieht der Therapieverlauf normalerweise aus? Wie hoch ist der Zeitaufwand?

Es handelt sich um eine personalisierte Therapie, die immer individuell geplant wird, abgestimmt auf den Krankheitsverlauf, die Möglichkeiten und Notwendigkeiten des einzelnen Patienten. Alle Untersuchungen und Behandlungen werden ambulant durchgeführt. Vor der Therapieplanung erfolgt eine umfangreiche Analyse des Immunsystems und des Tumors, sie bildet eine wesentliche Voraussetzung für die nachfolgende Therapie.

Vom Erstgespräch mit Blutabnahme bis zum Abschluss der Analysen und Erstellung einer Therapieempfehlung vergehen zwei Wochen oder auch mehr. Sind die Voraussetzungen für eine Immuntherapie gegeben, werden in der Regel zwei ein-wöchige Impfzyklen im Abstand von drei Wochen durchgeführt. Im Anschluss wird in Abständen der Therapieerfolg geprüft und bei Bedarf auch eine Auffrischungsimpfung (Boosterung) durchgeführt. Die Therapie kann über längere Zeiträume in Zyklen erfolgen, gegebenenfalls auch kombiniert mit konventionellen Verfahren.

## Hat die Therapie Nebenwirkungen? Und wenn ja, welche?

Unserer Erfahrung nach und laut wissenschaftlicher Studien ist die Immuntherapie gut verträglich und kann die Lebensqualität (oft im Gegensatz zu herkömmlichen Therapien) erhalten bzw. verbessern. Schwere Nebenwirkungen sind in unserem Zentrum in all den Jahren der Anwendung an hunderten von Patienten nicht festgestellt worden und sind auch in der wissenschaftlichen Literatur nicht beschrieben.

Eine regelmäßig auftretende Nebenwirkung ist die Entwicklung grippeähnlicher Symptome am Tag nach der ersten Gabe des Newcastle Disease Virus. Diese ist jedoch harmlos und leicht behandelbar.

## Wann ist der beste Zeitpunkt für die Immuntherapie?

Die Immuntherapie kann zu jedem Zeitpunkt im Verlauf einer Tumorerkrankung durchgeführt werden. Sie ist grundsätzlich mit jeder konventionellen Therapie kombinierbar. Allerdings können immunsuppressive Therapien (z.B. durch Kortison) oder Strahlen- und Chemotherapie die Funktion des Immunsystems vorübergehend einschränken, so dass eine gute Abstimmung der verschiedenen Therapien wichtig ist.

Es gibt Hinweise, dass die Immuntherapie umso besser wirkt je geringer die Masse des Tumors ist. Allerdings sind auch Erfolge in Fällen mit einer fortgeschrittenen Erkrankung dokumentiert. Sollten sich die Tumorzellen gegen einen immunologischen Angriff wehren, kann eine adjuvante PD-1 Antikörpertherapie hilfreich sein, die im Sommer 2015 zugelassen wurde.

Optimal ist die erste Kontaktaufnahme vor einer geplanten operativen Tumorentfernung, da es für die DC-Impfung vorteilhaft ist, wenn patienteneigenes Tumormaterial für die Herstellung genutzt werden kann.

## Wie hoch sind die Kosten einer Therapie?

Die Kosten sind abhängig vom individuellen Aufwand der Impfstoffherstellung und vom Verlauf der Erkrankung. Grob geschätzt entstehen Labor- und Herstellungskosten von etwa 30.000€ bis 40.000€ für einen gesamten Impfyklus mit adjuvanter immunologischer Therapie.

## Übernehmen die Krankenkassen die Behandlungskosten?

Die Kosten für Diagnostik und Therapie werden häufig von den Privaten Krankenversicherungen (in Abhängigkeit vom abgeschlossenen Vertrag) und Berufsgenossenschaften übernommen. Gesetzliche Versicherungen können die Kosten in Einzelfallentscheidungen auf Antrag übernehmen, z. B. in besonderen Härtefällen, wenn keine kassenärztlichen Vertragstherapien mehr zur Verfügung stehen. Unsere Erfahrung zeigt, dass die Krankenkassen in der Regel gerichtlich zur Erstattung verurteilt werden müssen.

## Warum wird die Immuntherapie nicht in allen Fällen von den gesetzlichen Versicherungen bezahlt?

Die Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) ist gesetzlich geregelt. Bei diesen Regelungen müssen viele bürokratische Hürden genommen werden. Das dauert aufgrund der vielen beteiligten Instanzen und teilweise divergierenden Interessen (z. B. der Kostenträger oder der Pharmaindustrie) häufig sehr lange. Wenn eine Therapie nicht durch die GKV erstattet wird, bedeutet dies nicht, dass die Therapie nicht wirksam oder nicht wissenschaftlich belegt ist, sondern dass sie von den zuständigen Instanzen noch nicht ausreichend bewertet wurde.



## Gibt es die Immuntherapie auch an Universitäten oder in klinischen Studien?

Verschiedene Arten von Immuntherapie sind international in der klinischen Erprobung. Dabei werden zur Prüfung der Wirksamkeit in der Regel die Krankheitsverläufe von zwei Gruppen von Patienten verglichen: eine Teilnehmergruppe, die nur die konventionelle Behandlung erhält, und eine Gruppe, die zusätzlich eine Immuntherapie bekommt. Das bedeutet, dass Teilnehmer an einer (Doppelblind-) Studie nicht sicher sein können, dass sie tatsächlich eine Immuntherapie erhalten.

Nicht für jede Krankheit gibt es geeignete Studien und es gibt verschiedene Ausschlusskriterien für die Teilnahme. Eine Suche für geeignete Studien ermöglicht die Internetseite <https://clinicaltrials.gov/>

## Wie sieht die gesetzliche Grundlage der Immuntherapie aus?

Seit 2011 fallen die „ATMP“ unter das Arzneimittelgesetz für neuartige Therapien. Sie bedürfen einer behördlichen Zulassung und dürfen beim Menschen zur Anwendung kommen.

Einrichtungen und Personen, die bereits 2009 ein solches Arzneimittel befugt herstellten und dieses nach § 144 AMG angemeldet haben, dürfen das Arzneimittel weiterhin anwenden, wenn die Voraussetzungen gemäß §13 AMG für neuartige Therapien erfüllt sind. (§144 im Anhang)  
Dem IOZK wurde die Genehmigung zur Herstellung des Impfstoffes VOL-DC als Human-Arzneimittel und zusätzlich als Prüfpräparat zur Anwendung am Menschen erteilt.

Neuartige Therapien dürfen in spezialisierten medizinischen Einrichtungen außerhalb von klinischen Studien zur Anwendung kommen.

## Warum kennen viele Menschen, sogar manche Ärzte die Behandlung nicht?

Selbst für Experten ist es schwierig, den Überblick über alle aktuellen Entwicklungen zu behalten. Dazu kommt, dass die konventionelle Medizin sehr traditionsverhaftet ist. Neue Therapieansätze brauchen in der Regel Jahrzehnte, bis sie anerkannt und allgemein verfügbar sind. Das gilt insbesondere, wenn eine grundlegend neue Idee umgesetzt wird: bei herkömmlichen Verfahren versucht der Arzt mit Hilfe von Chemotherapie, Operation oder Bestrahlung, „den Krebs zu besiegen“. Bei der Immuntherapie hingegen soll der Patient in die Lage versetzt werden, sich selbst mit Hilfe des eigenen Immunsystems gegen die Krankheit zu stellen.

Die Immun-onkologischen Therapien sind eine sehr junge Wissenschaft. Das Gebiet erfordert stets aktualisiertes Fachwissen. Es ist zwar komplex, bietet aber Möglichkeiten, die auf die individuelle Situation des Patienten und Tumors zugeschnitten werden müssen. Die Erfolge der Immun-onkologischen Therapie ergänzen und verändern bisherige Therapieverfahren. Für einen breiteren Erfolg müssen in Zukunft derartige personalisierte Therapien generell in der Praxis umgesetzt werden. Dafür müssen aber zunächst geeignete Strukturen und Voraussetzungen geschaffen werden. Das erfordert einen entsprechenden zeitlichen Rahmen.

## Wie viele Patienten wurden bisher behandelt? Wie sind die Ergebnisse?

In den letzten Jahren konnten wir im IOZK mehr als 1.000 Patientinnen und Patienten mit vielen verschiedenen Tumorarten behandeln. Dabei wurde die Behandlung optimal an die individuellen Bedingungen des Patienten angepasst.

Der hohe Grad der Personalisierung erschwert die Vergleichbarkeit von Verläufen und Patientendaten. Statistische Daten zur Wirksamkeit können wir nicht ableiten, da wir keine vergleichenden klinischen Studien durchführen. Weltweit herrscht jedoch intensive Forschungstätigkeit zur Immuntherapie, da die bisherigen Ergebnisse sehr ermutigend sind.

Auf Grund der Erkenntnisse, dass Tumore sehr unterschiedlich und somit nicht einfach vergleichbar sind, werden traditionelle Studien immer schwieriger in der Durchführung. Die neuartigen Therapien sind personalisierte Therapiemethoden, die nicht nach herkömmlichen klinischen Studien untersucht werden können. Das IOZK erarbeitet stattdessen ein Register und wird nach der Auswertung die Ergebnisse in Netzwerken zur Verfügung stellen.

## Personalisierte Medizin / Kritik

Der methodische Ansatz in der Forschung und in der Praxis fokussiert den möglichst passgenauen Zuschnitt auf die physiologischen Zusammenhänge der Patienten. Das ist der Kern eines Lösungsansatzes. Hingegen wird völlig negiert, dass bereits heute die Organisation der stationären und auch der ambulanten Behandlung und Pflege mit formalen Kontrollanforderungen zugeschüttet wird, ohne den ausführenden Personen für das konsequente Umsetzen und Verfolgen eines optimalen Ablaufs eine angemessene Hilfestellung zu geben. Insbesondere erfolgt in der meist hierarchischen Kontrollsystematik kein Kommunizieren der individuell zugeschnittenen Behandlungspläne vor deren Ausführung bis an das Patientenbett. Nach derzeitigen Forschungsausschreibungen in Deutschland bleibt diese Anforderung jenseits der Pharmakologie ohne spezielle Budgetierung.

In einem herkömmlich ausgestatteten Klinikum obliegt es weitgehend dem behandelnden Arzt, das Ausführen des speziellen Therapieansatzes durch die beteiligten Fachpfleger zu steuern und zu überwachen, ohne dass es dazu eine hinreichende informationstechnische Unterstützung gibt. Es ist zu erwarten, dass die theoretisch möglichen verbesserten Ergebnisse einer personalisierten Medizin wegen schwerer organisatorischer Mängel in der mitlaufenden Ablaufsteuerung nicht erreicht werden.

Verbesserungen in der retrospektiven medizinischen Dokumentation allein werden dieses verstärkt aufkommende Problem beim Umsetzen der Methoden in der klinischen Routine jenseits der besonderen Maßnahmen in klinischen Studien nicht lösen. Die bunte Kreativität der öffentlichen Kontrollinstanzen bei der Definition neuer formaler Kontrollanforderungen trägt zum Lösen dieses Problems nichts bei. Vielmehr bedarf es einer besseren mobilen Verfügbarkeit der Information über anstehende Verrichtungen.

(Quelle: Wikipedia)

# Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) §144

(1) Wer die in § 4b Absatz 1 genannten Arzneimittel für neuartige Therapien am 23. Juli 2009 befugt herstellt und bis zum 1. Januar 2010 eine Herstellungserlaubnis beantragt, darf diese Arzneimittel bis zur Entscheidung über den gestellten Antrag weiter herstellen.

(2) Wer die in § 4b Absatz 1 genannten Arzneimittel für neuartige Therapien mit Ausnahme von biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten am 23. Juli 2009 befugt in den Verkehr bringt und bis zum 1. August 2010 eine Genehmigung nach § 4b Absatz 3 Satz 1 beantragt, darf diese Arzneimittel bis zur Entscheidung über den gestellten Antrag weiter in den Verkehr bringen.

(3) Wer biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte im Sinne von § 4b Absatz 1 am 23. Juli 2009 befugt in den Verkehr bringt und bis zum 1. Januar 2011 eine Genehmigung nach § 4b Absatz 3 Satz 1 beantragt, darf diese Arzneimittel bis zur Entscheidung über den gestellten Antrag weiter in den Verkehr bringen.

(4) Eine Person, die am 23. Juli 2009 als sachkundige Person die Sachkenntnis nach § 15 Absatz 3a in der bis zu diesem Zeitpunkt geltenden Fassung besitzt, darf die Tätigkeit als sachkundige Person weiter ausüben.

(4a) Eine Person, die vor dem 23. Juli 2009 als sachkundige Person die Sachkenntnis nach § 15 Absatz 1 und 2 für Arzneimittel besaß, die durch die Neufassung von § 4 Absatz 3 in der ab dem 23. Juli 2009 geltenden Fassung Sera sind und einer Sachkenntnis nach § 15 Absatz 3 bedürfen, durfte die Tätigkeit als sachkundige Person vom 23. Juli 2009 bis zum 26. Oktober 2012 weiter ausüben. Dies gilt auch für eine Person, die ab dem 23. Juli 2009 als sachkundige Person die Sachkenntnis nach § 15 Absatz 1 und 2 für diese Arzneimittel besaß.

(5) Wer am 23. Juli 2009 für die Gewinnung oder die Laboruntersuchung von autologem Blut zur Herstellung von biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten eine Herstellungserlaubnis nach § 13 Absatz 1 besitzt, bedarf keiner neuen Erlaubnis nach § 20b Absatz 1 oder 2.

(6) Die Anzeigepflicht nach § 67 Absatz 5 besteht ab dem 1. Januar 2010 für Arzneimittel, die am 23. Juli 2009 bereits in den Verkehr gebracht werden.

(7) Wer am 23. Juli 2009 Arzneimittel nach § 4a Satz 1 Nummer 3 in der bis zum 23. Juli 2009 geltenden Fassung herstellt, muss dies der zuständigen Behörde nach § 67 bis zum 1. Februar 2010 anzeigen. Wer am 23. Juli 2009 eine Tätigkeit nach § 4a Satz 1 Nummer 3 in der bis zum 23. Juli 2009 geltenden Fassung ausübt, für die es einer Erlaubnis nach den §§ 13, 20b oder § 20c bedarf, und bis zum 1. August 2011 die Erlaubnis beantragt hat, darf diese Tätigkeit bis zur Entscheidung über den Antrag weiter ausüben.

IOZK GmbH & Co. KG  
Hohenstaufenring 30-32  
50674 Köln

Fon +49 (0)221 420399-25  
Fax +49 (0)221 420399-26  
info@iozk.de  
www.iozk.de

Stand: Juli 2016

