

Projekt

Prospektive, offene, randomisierte, zweiarmige, kontrollierte, multizentrische klinische Prüfung der Phase I/IIa zur Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit einer adoptiven Immuntherapie mit peptid-stimulierten T-Zellen zur Prävention einer CMV bzw. EBV-Reaktivierung bei Patienten nach HLA identer Stammzelltransplantation

Projektleitung

Prof. Dr. med. Armin Gerbitz

Medizinische Klinik 5
Universität Erlangen
Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen

Tel: 0 91 31 / 85 – 4 31 11
Fax: 0 91 31 / 85 – 3 59 58

armin.gerbitz@uk-erlangen.de
www.medizin5.uk-erlangen.de



Projektfortschritt 2011

Die Vorbereitung der geplanten Studie zum adoptiven Transfer CMV- und EBV-spezifischer T-Zellen schließt derzeit die Fertigstellung des Studienprotokolls inkl. der ICH6 Harmonisierung ein, sowie den Beginn der Vorläufe zur Herstellung des T-Zell-Produkts aus G-CSF mobilisierten Stammzellen. In initialen Untersuchungen konnte seit Beginn der zweiten Förderperiode mit dem vorgesehenen Peptidcocktail bei HLA A2 positiven gesunden Spendern (ohne Mobilisierung) eine gute Stimulation mit bis zu 6,5% CMV (VLE, pp65) spezifischer T-Zellen, sowie eine geringe Stimulation und Anreicherung von EBV spezifischen T-Zellen (<1%, gemessen mit drei verschiedenen Multimeren im Kontext von HLA A2) aus PBMC's erreicht werden. Dabei wurden die Kulturbedingungen auf GMP Qualität ausgelegt und GMP geprüftes Material verwendet.

Um die Herstellung aus G-CSF mobilisierten Stammzellen, wie im Studienprotokoll vorgesehen, zu prüfen, wurde ein entsprechender Antrag bei der Ethikkommission Erlangen gestellt, welche es mit Genehmigung vom 16.2.2011 erlaubt, die für die Herstellung von CMV- und EBV-spezifischen T-Zellen notwendige Ausgangsmenge an PBMC (500 Mio.) dem Transplantat zu entnehmen.

Die bisher durchgeführten Vorläufe außerhalb des Reinraumes haben gezeigt, dass die Stimulation mit dem Peptidcocktail bei G-CSF stimulierten PBMC nicht die gleiche Effektivität besitzt und nicht die Expansionszahlen der Vergleichskulturen gesunder, nicht mobilisierter Spender im Beutel erreicht werden können. Der hohe Anteil an Monozyten im Präparat durch die Stimulation mit G-CSF führt zudem zu einem stark gesteigerten Verbrauch des Mediums, so dass die Kulturbedingungen in dieser Situation weiter optimiert werden müssen. Hierzu sind bereits Vorversuche durchgeführt worden.

Für die Beantragung der Herstellungsgenehmigung durch die Regierung von Oberbayern wird derzeit von den Mitarbeitern der BayImmuNet-Gruppe in Erlangen das IMPD sowie ein Site-Master-File für den Bereich der Herstellung vorbereitet. Die Fertigstellung beider Dokumente wird für Ende Mai 2011 erwartet. Parallel hierzu werden derzeit alle Arbeitsschritte der Herstellung, Reinigungsvorschriften für die Reinräume, Schleusenkonzepte, Bekleidungs-vorschriften etc. als SOP formuliert.

Für den klinischen Teil der Studie wird derzeit ein QM-Handbuch für den Bereich der Stammzelltransplantation erstellt. Der Aufbau einer Patientendatenbank für den Bereich der Stammzell-

transplantation ist weitgehend abgeschlossen, es steht lediglich eine Überprüfung der Synchronisierung mit der Datenbank der europäischen Dachvereinigung EBMT aus.

Diese Datenbank erlaubt das klinische Monitoring der allogenen stammzelltransplantierten Patienten und regelt die strukturierte Nachsorge, wie sie für die Durchführung der Studie notwendig sein wird. Die Datenbank wird nach Fertigstellung auf die Anforderungen der Studie angepasst und in vereinfachter Weise als Verlaufsdatenbank dienen.

April 2011