

CAR T-Zellen bei Lymphomen

PD Dr. med. Urban NOVAK

Klinik für Medizinische Onkologie

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE

u^b

**UNIVERSITÄT
BERN**

UCI UNIVERSITY CANCER CENTER
INSELSPITAL
HÄMATO-ONKOLOGISCHES
ZENTRUM



16. World Lymphoma Awareness Day

Basel, 14.9.2019

Ich meine, keinen Interessenskonflikt zu haben...

...aber: die Offenlegung meiner möglichen Interessenskonflikte ist wichtig...

Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom

CAR-T-Zelltherapie – eine neue Behandlungsoption

Die Mehrzahl der Rückfälle beim diffusen grosszelligen B-Zell Lymphom (DLBCL) treten in den ersten 5 Jahren auf. Die Standardbehandlung besteht in einer Salvage- und einer konsolidierenden Hochdosis-Chemotherapie mit klar kurativem Ziel. Die Prognose ist bei einem Frührezidiv bzw. refraktärer Situation, und vor allem wenn eine Hochdosis-Therapie nicht durchgeführt werden kann, wesentlich ungünstiger. Die Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Zell Therapie stellt für diese PatientInnen eine Behandlungsoption dar, die in den USA seit Oktober 2017, und am 22.10.2018 auch in der Schweiz zugelassen ist. Diese Therapie ist in jeder Hinsicht und für alle Beteiligten Neuland.



Dr. med.
Barbara Jeker
Bern

Prof. Dr. med.
Thomas Pabst
Bern

PD D. med.
Urban Novak
Bern

+ **Interessenskonflikt:** Celgene hat sich finanziell am klinischen Vorbereitungsaufenthalt am Memorial Sloan Kettering von Frau Dr. B. Jeker beteiligt. Novartis hat Dr. B. Jeker und PD Dr. U. Novak die Teilnahme an einem CAR-T-Cell Workshop in Köln ermöglicht. Prof. T. Pabst hat an Advisory Boards von Gilead, Celgene und Novartis teilgenommen.



2018...

Novartis

Gilead

Workshop zu CAR-T Zellen in Köln
Nachtesen am ASH für zertifiz. Kymriah® Zentren in Europa
Beratungstätigkeit zu CAR-T Zellen

2019...

BAG

Celgene

Experte / Vertreter der Medizin. Onkologie
Beratungstätigkeit zu CAR-T Zellen

VIELFALT LYMPHOME: IHR TYP WIRD VIELLEICHT NICHT ERWÄHNT

...**behandelbar** & variabel

Follikuläres Lymphom

...**behandelbar** & wiederkehrend

Mantelzell-Lymphom

...**behandelbar** & antibiot. behandelbar

Marginalzonen-Lymphom

Onkologisches Denken: palliativ vs. kurativ...

Palliativ Spektrum zwischen warten bis aktive Therapie ohne Anspruch, die Krankheit zu eliminieren akzeptieren: indolente Lymphome sind nicht heil-, aber gut behandelbar; «Lebensqualität primär»

Lymphome = Teil des Immunsystems

Lymphome sind häufiger bei Immunschwäche

bei angeborenen Krankheiten (selten)

bei HIV: dank Medikamenten gegen das Virus aber andere Lymphome

Zelluläre Therapien in der Hämato-Onkologie

Eigene Stammzellen

Behandlung von chemo-sensitiven Erkrankungen

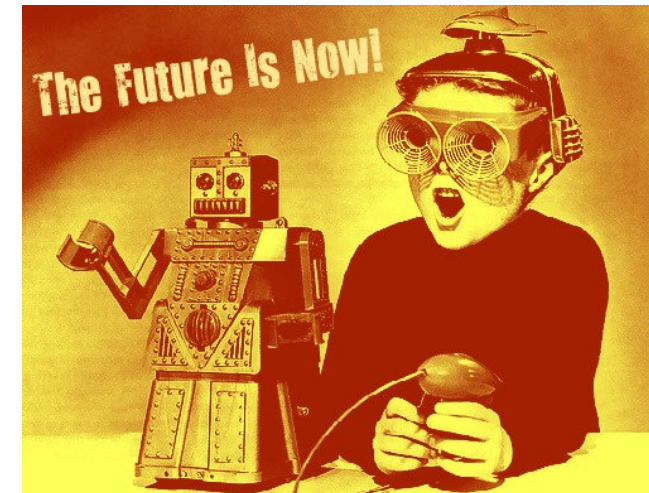
Hochdosis zur Therapieoptimierung

Stammzellen = Unterstützung des Knochenmarks

Fremde Stammzellen

auch bei wiederholten Rückfällen eingesetzt

«un-spezifische» Immuntherapie



→ manipulierte eigene Lymphozyten = CAR-T Zellen

Seit wann gibt es CAR-T Zellen ?



Erste Gentherapie wird in den USA zugelassen

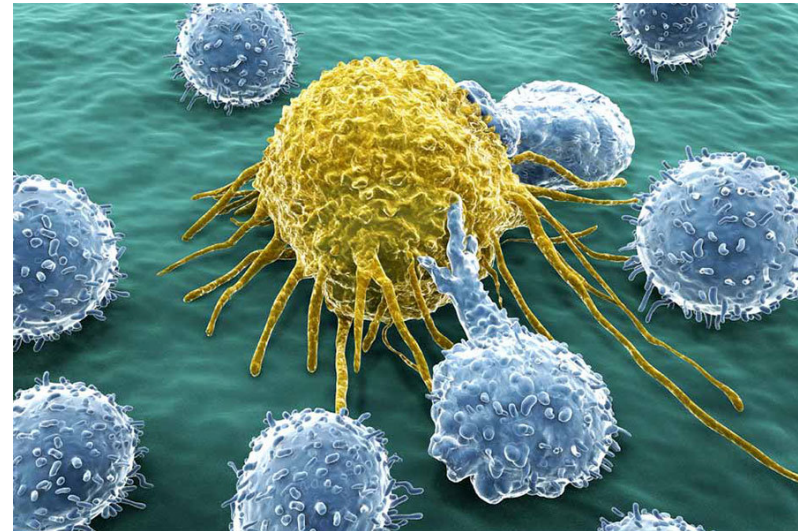
Erfolg für Novartis: Die US-Gesundheitsbehörde hat die erste Gentherapie zugelassen. Novartis bezeichnet dies als Durchbruch in der Krebstherapie.

Neue Zürcher Zeitung

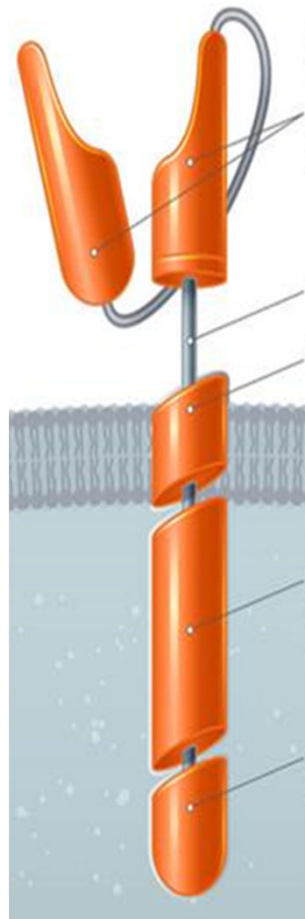
30.8.2017, 21:27 Uhr

Was heisst «CAR-T» ?

... chimeric antigen receptor T-cells !



Der chimäre T-Zell-Rezeptor – künstliches Produkt

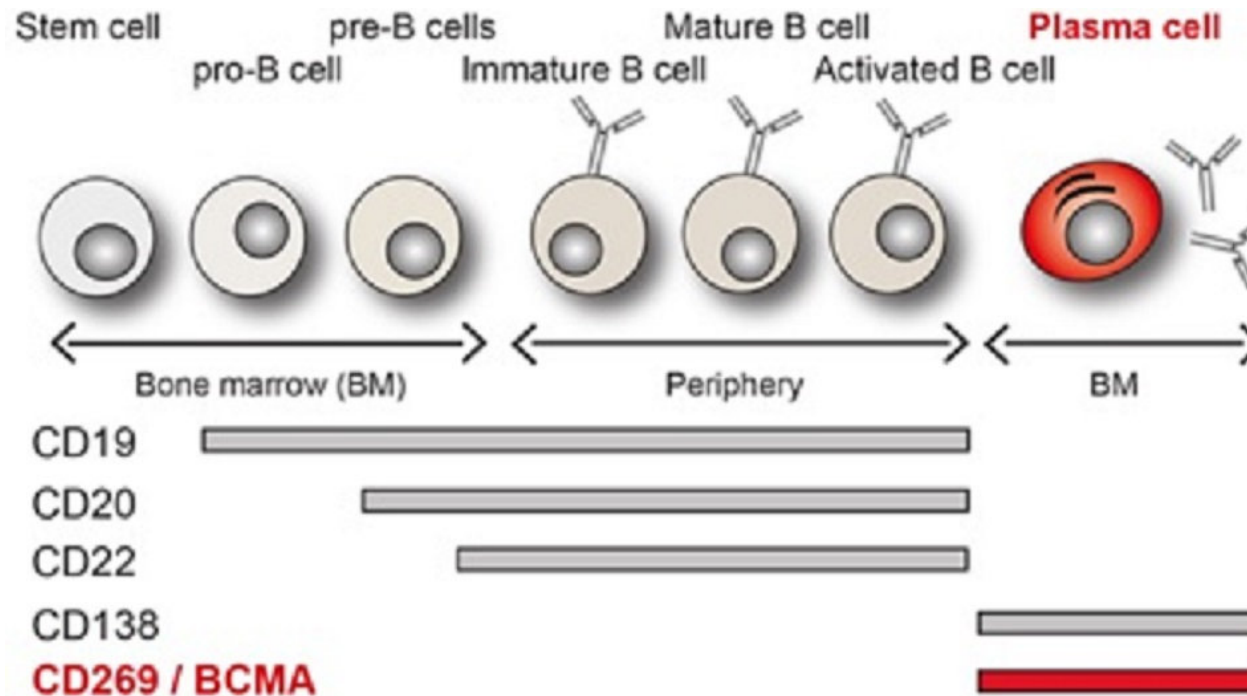


} Bindung an ein Oberflächenprotein
→ **Spezifität der CAR T-Zelle**

} Regulierung
→ **Aktivität & Überleben der Zelle**

} «T-Zell-Rezeptor-Komplex»
→ **Zellzerstörung**

Angriffspunkte für zelluläre Immuntherapien bei Lymphomen



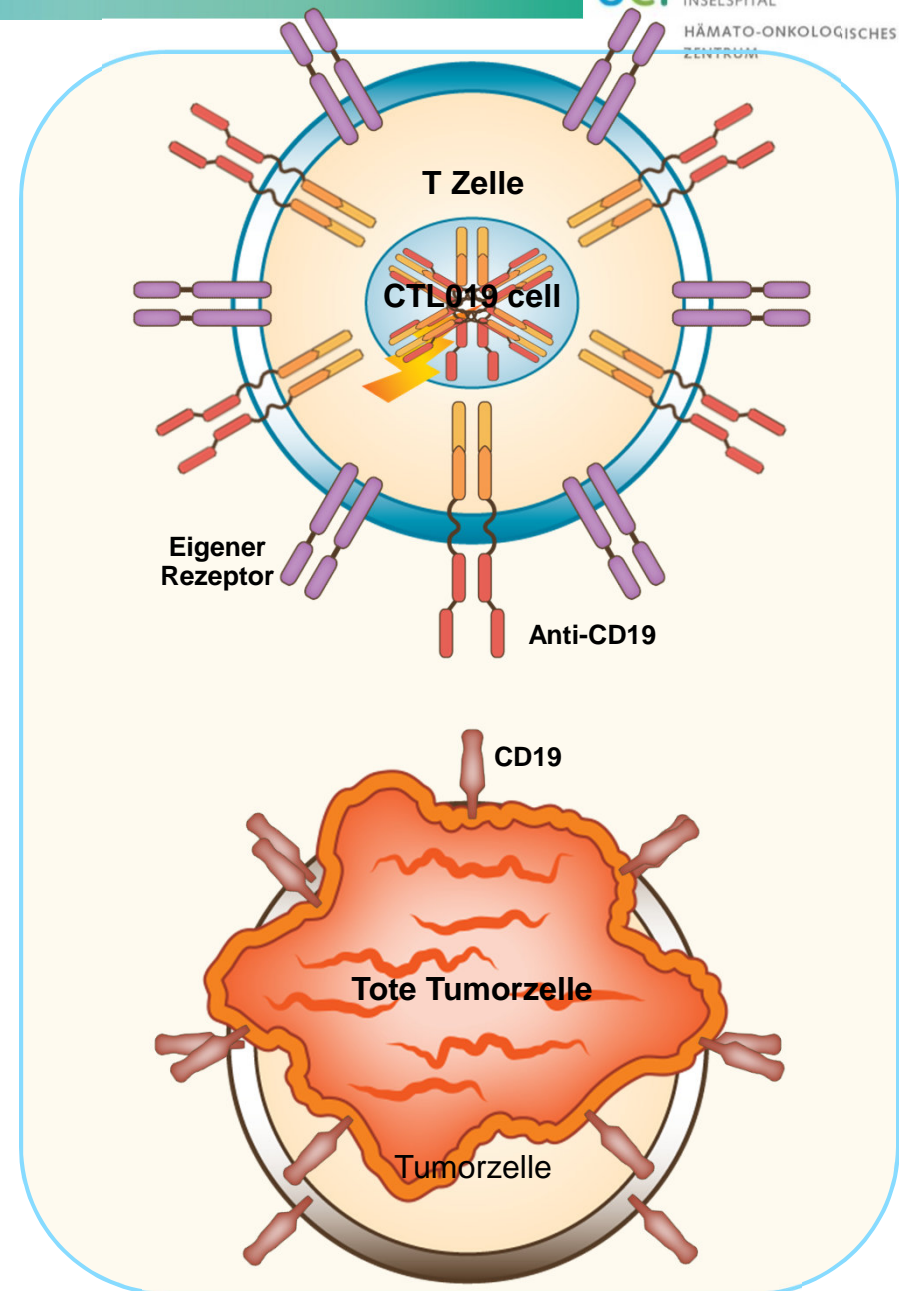
CD19 Neben den aggressiven Lymphomen
auch chronische, lymphatische Leukämie,
follikuläres & Mantelzell-Lymphome

BCMA Multiples Myelom

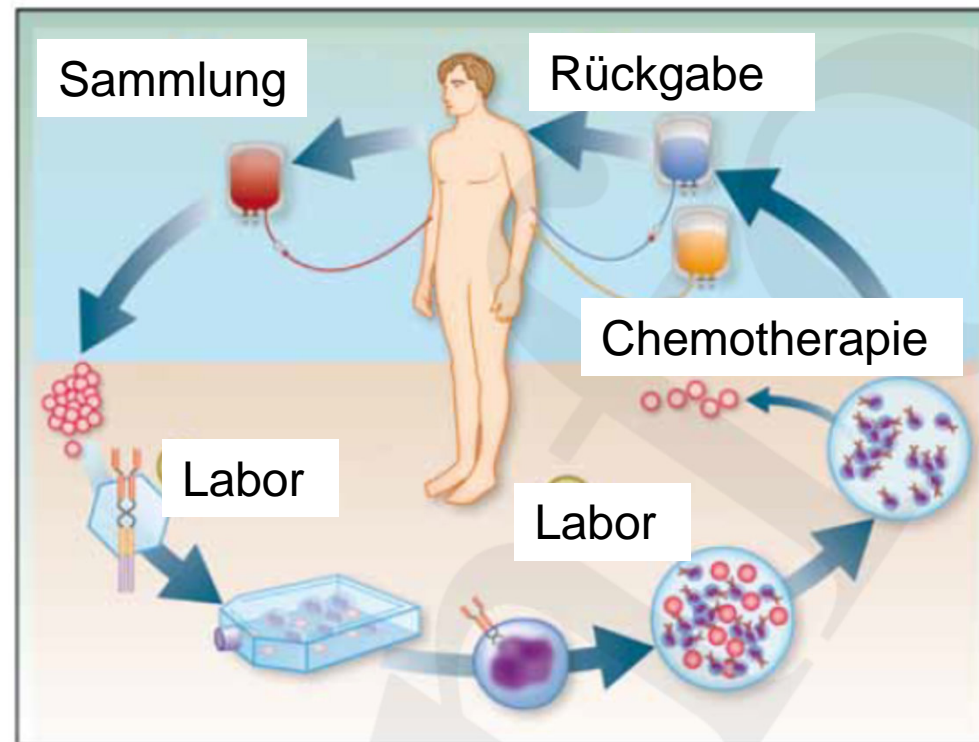
UMPROGRAMMIERUNG VON ABWEHRZELLEN DES PATIENTEN

1. Erkennung des Tumors
2. effiziente Zerstörung des Tumors

C. Renner (*adaptiert*)



CAR-T Zellen sind «lebende & persönliche» Medikamente



Sammlung der Lymphozyten
Neuprogrammierung
Vorbereitungsschemotherapie
Rückgabe, Nachbeobachtung

einige Stunden; ambulant
ca. 3 Wochen im Labor
3 Tage
2-3 Wochen } im Spital

Verschiedene chimäre T-Zell-Rezeptoren...

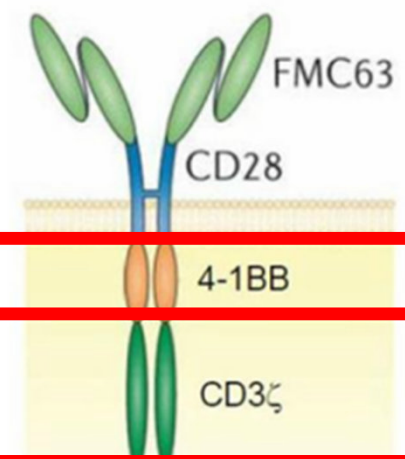
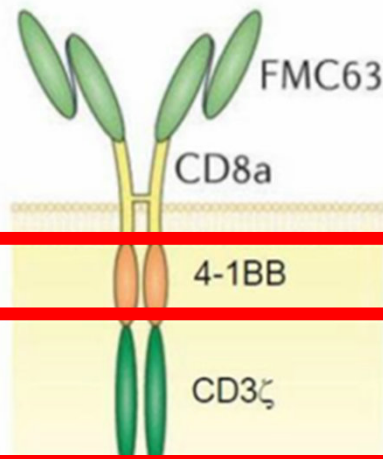
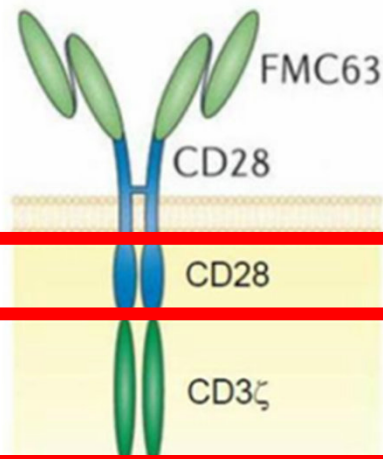


Axi-cel

Tisagenlecleucel

Liso-cel

Bindung (**CD19**)



Regulation

Virus

Retrovirus

Lentivirus

Lentivirus

Van der Steegen, Nat Rev Drug Discov 2015

...geben auch verschiedene «Medikamente»

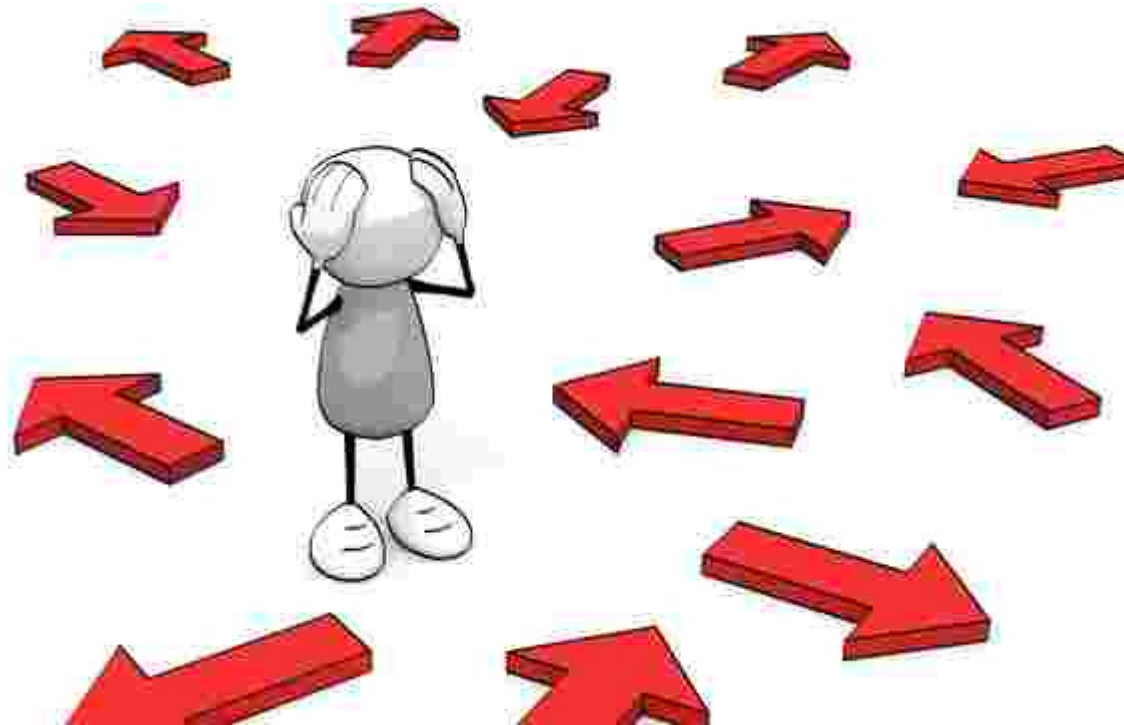
CAR-T ≠ CAR-T

Sammlung

Celgene & ↑

Gilead

Endprodukt



= unterschiedliche Prozesse im Spital

PARTNER BEI DER MEDIKAMENTEN-PRODUKTION



Spital

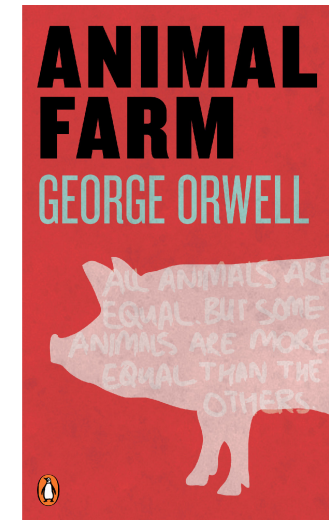
Entscheid Swissmedic 10 / 2018:

- *ex vivo* Gentherapieprodukt zur autologen Transplantation (=Transplantatprodukt)
- gemäss Transplantationsgesetz den **Arzneimitteln** gleichgestellt



Pharma

ERFAHRUNG MIT KOMMERZIELLEN CAR-T-ZELLEN AM INSELSPITAL (NEBEN DEN CELGENE-STUDIEN)



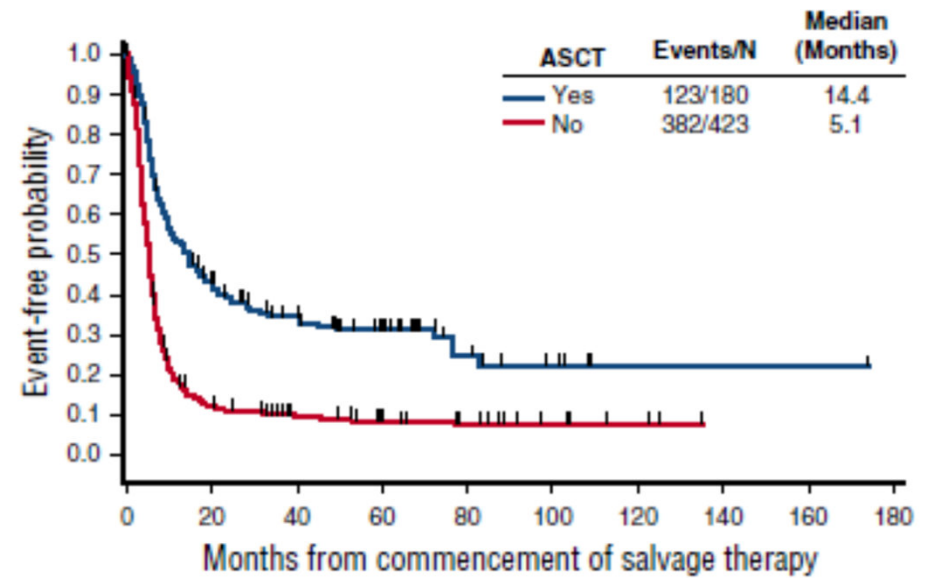
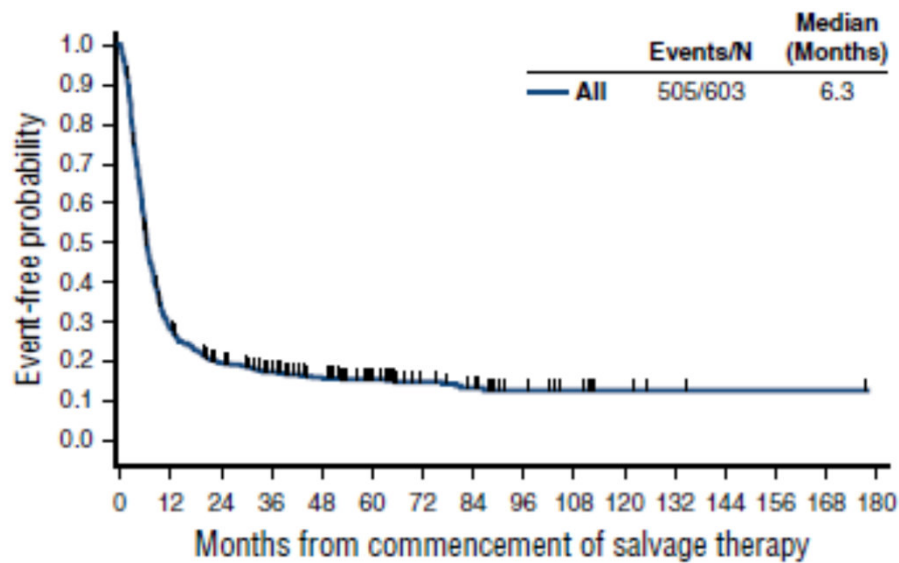
Kymriah® (Novartis)

Zertifiziertes Zentrum zur kommerziellen Anwendung (Lymphome, Leukämie 18-25 Jahre)

Erfahrung ALL-Patientin am 08.01.2019 (erste Pat. in CH)

(per 9.9.19) Im Programm: 30 Pat., 25 Sammlungen, behandelt 15 (inkl. ALL Pat.)

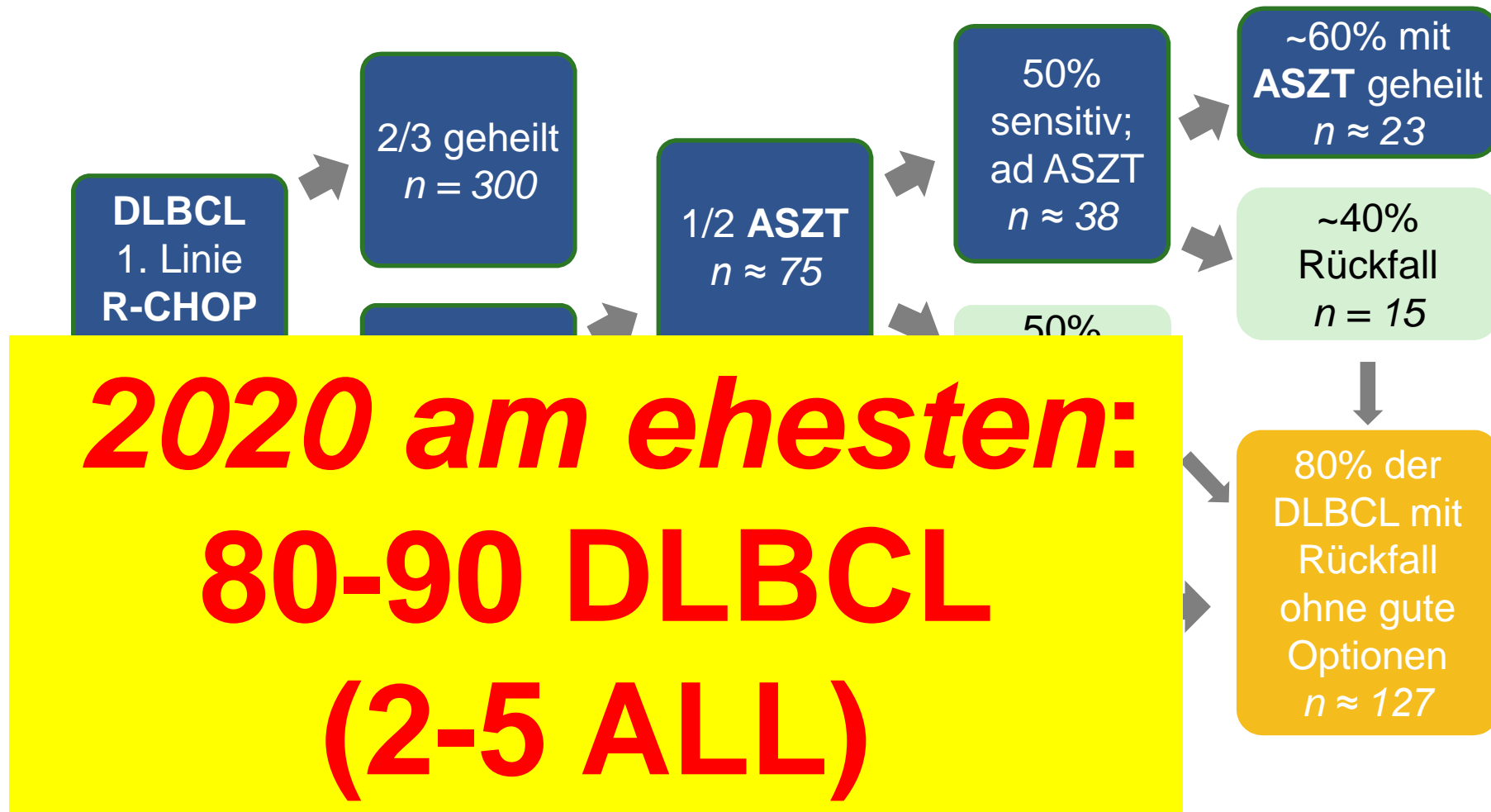
Bedandlungsbedarf



Untersuchung basierend von Daten von 636 Patienten aus drei grossen Studien
Crump, Blood 2017

BEHANDLUNGSBEDARF

Inzidenz DLBCL in der Schweiz: 5/100'000/Jahr = ca. 450/Jahr



Wirksamkeit von CAR-T-Zellen bei aggr. Lymphomen

Anzahl PatientInnen	100-150 (in den Studien)
Beteiligte Zentren	6 (nur USA) bis 27 (weltweit, Logistik!)
Vorbehandlungen	Hochdosis (autolog) 20-50 %
	Fremdspende (allogen) bis 5 %
Wirksamkeit	Rückgang/Verschwinden in 50 – 80 %
Ambulant	in bis zu 25 %
Produktionsversagen	10 - 33 %

JULIET (Novartis)

New England J Med 2017

ZUMA-1 (Gilead)

New England J Med 2017

TRANSCEND (Celgene)

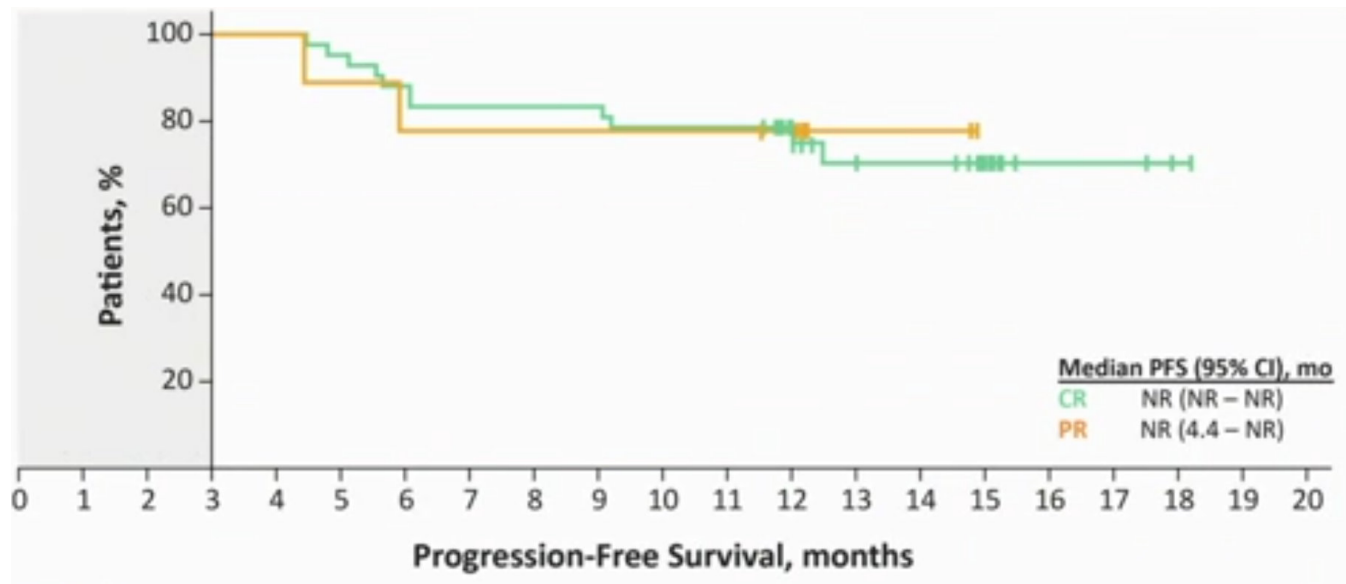
ASH 2018 & ASCO 2019

WAS BEI DER ALL NACH 1 MONAT...

...ist beim diffusen, grosszelligen Lymphom nach 3 Monaten !

Krankheitskontrolle nach 3 Monaten (40-70%)

→ Effekt wird wahrscheinlich längerfristig anhalten



Beobachtungszeit:

15.4 Monate

Look ASCO 2018

WISSENSCHAFTLICHE DEBATE AM EUROPÄISCHEN KREBSKONGRESS 2018

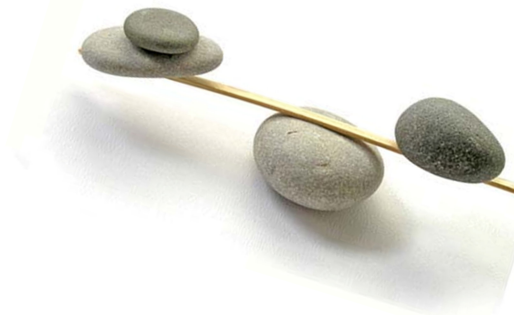
CAR-T ODER ALLOGENE KNOCHENMARKSTRANSPLANTATION ?

Ja! Marion Subklewe vs. **Nein!** Dolores Caballero

Freundschaftliche Debate unter Spezialisten, da
...die Rolle der Fremdspende bei Lymphome schlecht untersucht ist
...und kein direkter Vergleich gemacht wurde

Nutzen der Fremdspende = Risiko an dieser Therapie zu sterben

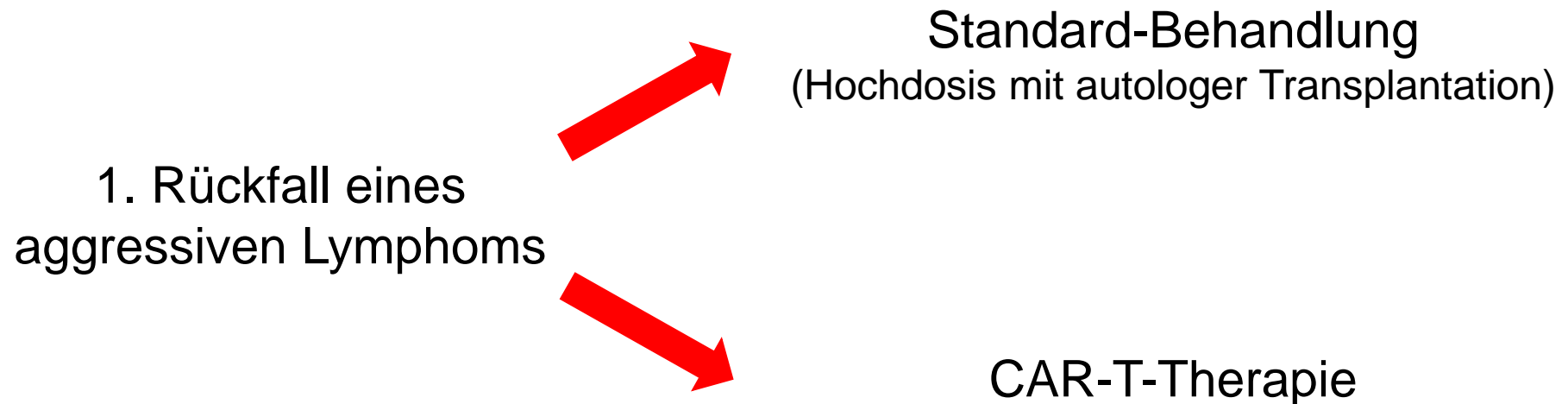
CAR-T



Fremdspende

Epperla, Hematol Oncol Stem Cell Transplant 2017

ABER: IST DAS DIE ENTSCHEIDENDE FRAGE...?



Gilead-Produkt

Lausanne, Bellinzona und Zürich

Novartis-Produkt

Zürich

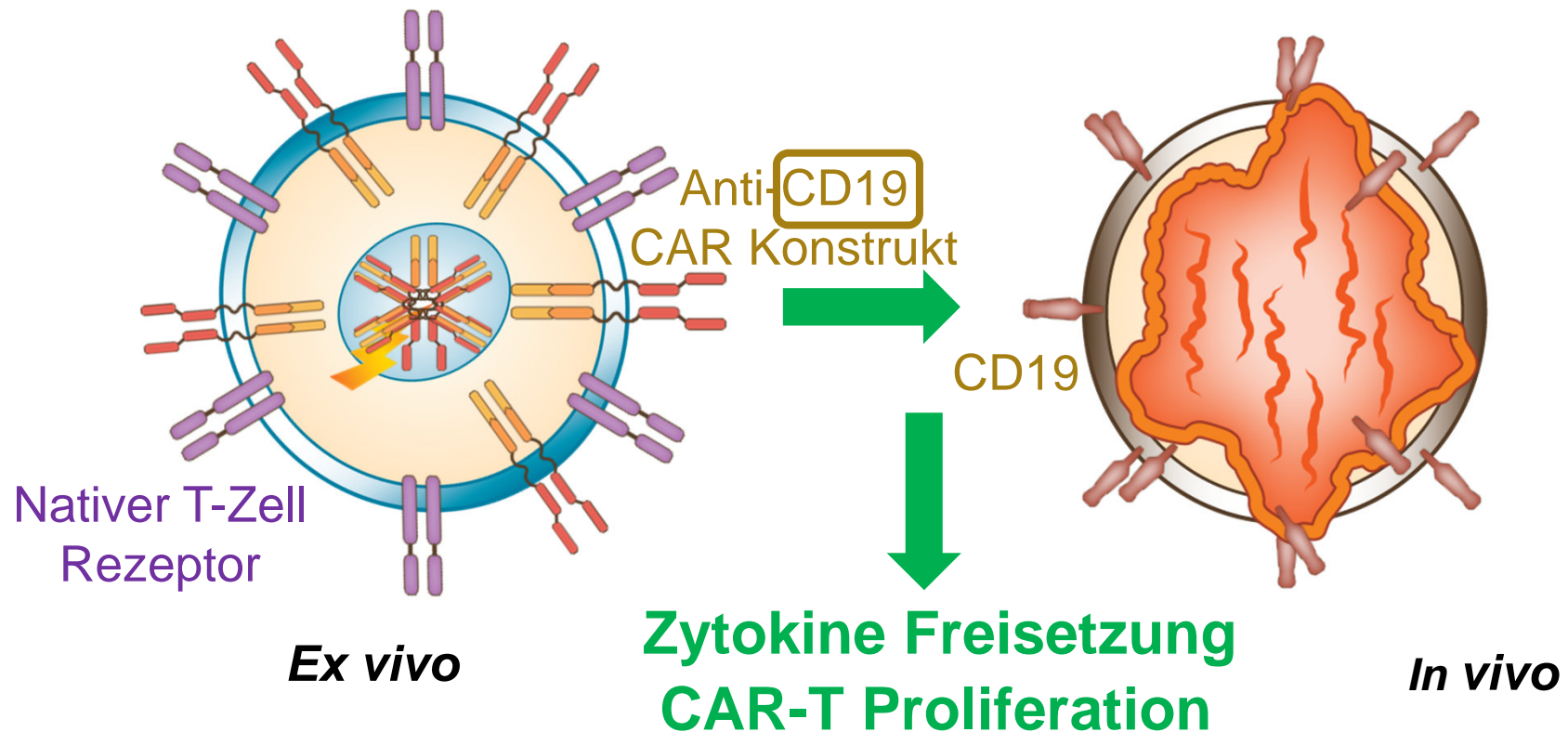
Celgene-Produkt

Bern (einziges Schweizer von 21 Europäischen Zentren)

CAR-T = *lebendiges* Medikament, das sich gegen Oberflächen-Antigene von Krebszellen richtet

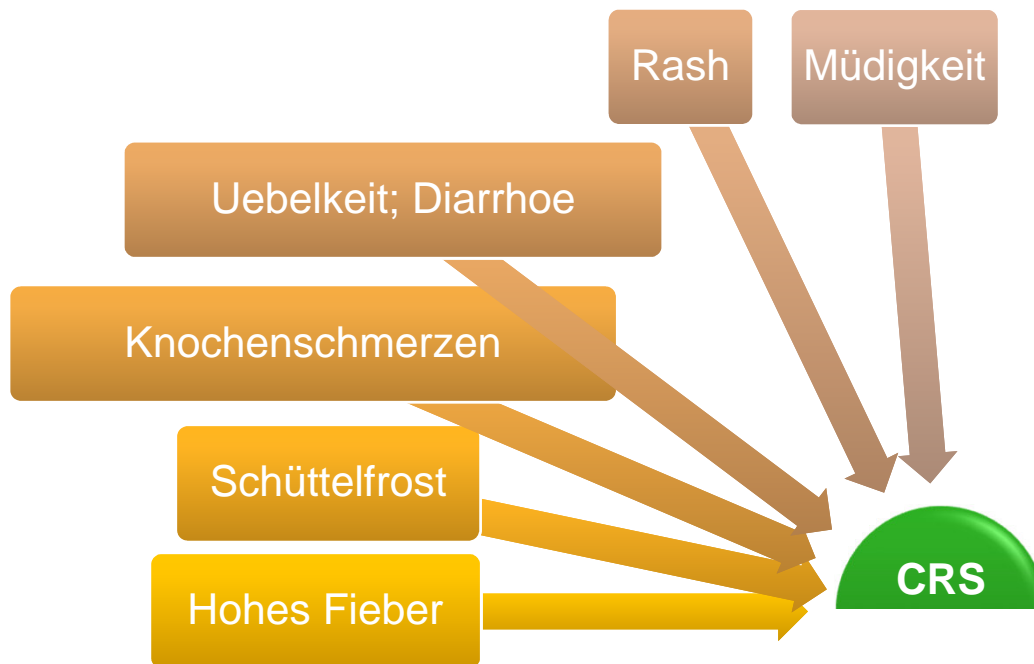
aktivierte T-Zellen des Patienten
= CAR-T Zellen

Tumorzelle
(CD19 positiv)



Nebenwirkungen von CAR-T Zellen

Cytokine release Syndrom (CRS)



UCI UNIVERSITY CANCER CENTER
INSELSPITAL

u^b
UNIVERSITÄT
BERN

CARTOX-10 Test bei Patienten unter CAR-T Therapien

Patient: _____ Geburtsdatum: _____

Tag: 23.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 10:30

Le personnel de cet hôpital est agréable et prévenant.

Tag: 25.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 20:20

Houweusement il semble que ce weekend la température va baisser

Tag: 26.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 3:00

Je ne sais pas quoi écrire aujourd'hui.

Tag: 26.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 10:00

J'aime observer le spectacle offert par un bel orage d'été.

Tag: 28.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 8:30

J'espère retrouver la forme rapidement.

Tag: 28.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 11:40

J'aimerais beaucoup retrouver la forme rapidement.

Tag: 29.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 00:00

Je n'aime pas courir.

Tag: 29.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 4:15

Il est très agréable de retrouver la forme rapidement.

Tag: 29.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 11:15

es 2003

Tag: 8.8.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 8:00

Aujourd'hui le jour de quitter l'hôpital est enfin arrivé

Tag: / / 20..... Standard-Satz schreiben:
Zeit: :

Tag: / / 20..... Standard-Satz schreiben:
Zeit: :

Tag: / / 20..... Standard-Satz schreiben:
Zeit: :

Tag: / / 20..... Standard-Satz schreiben:
Zeit: :

Tag: / / 20..... Standard-Satz schreiben:
Zeit: :

Tag: / / 20..... Standard-Satz schreiben:
Zeit: :

Tag: 30.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 18:00

Tag: 30.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 14:00

Tag: 30.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 8:00

Medizinische Onkologie Insepsital

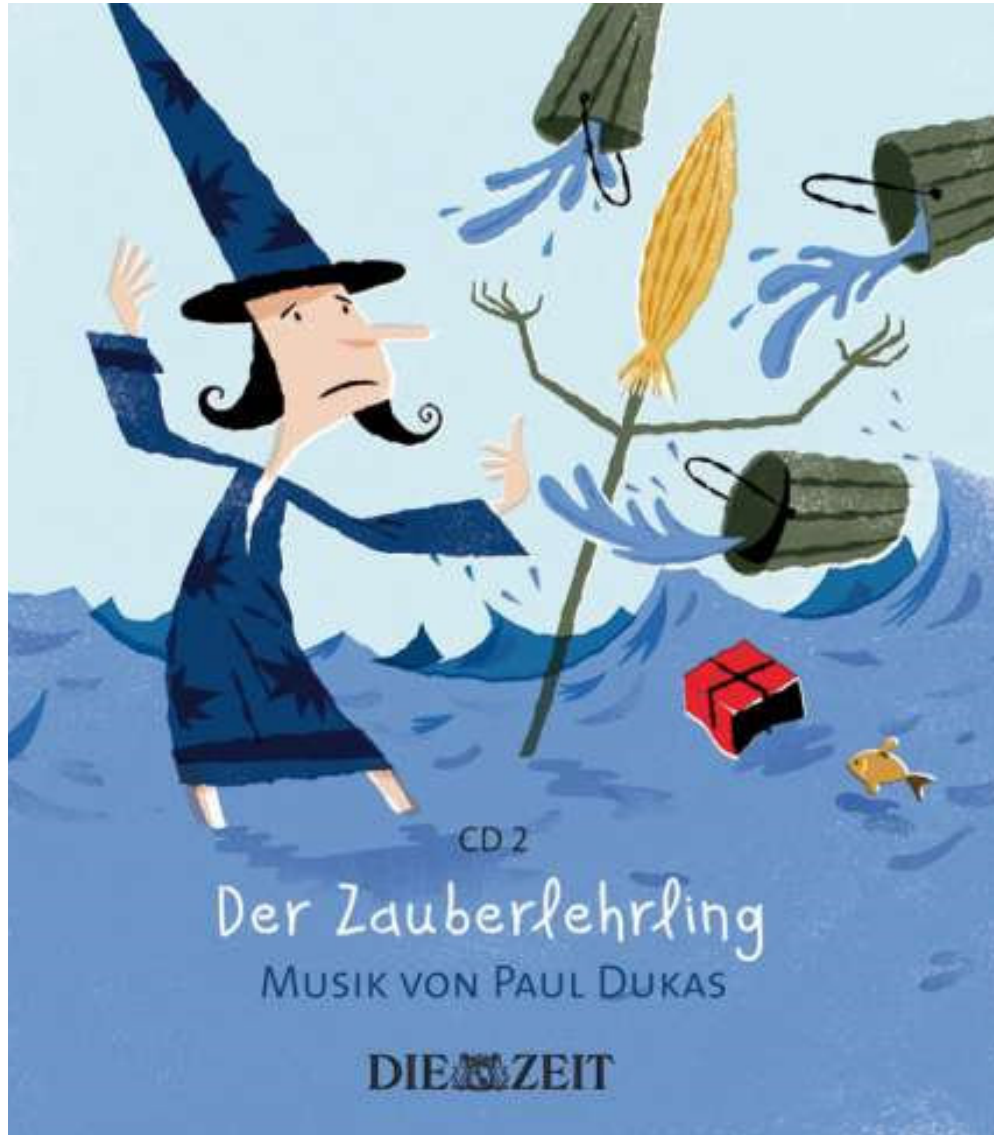
Version 1.0; 01.01.2019

freigegeben: Thomas Pabst

Tag: 30.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 14:00

Je me réjouis de me sentir mieux

CAR-T Zellen sind «lebende» Medikamente



Nach der Infusion...

Tag 0 CAR Bindung und Aktivität

Tag 1 CAR-T erreichen Lymphknoten

Tag 7 Teilung / (Neben)wirkungen

...

Tag 131... bis 5 zu Jahren nachweisbar

...theoretische Gefahr der...

unkontrollierten Vermehrung &

Schädigung von gesundem Gewebe

→ EBMT Register (15 Jahre)

Aktuelle Studienfragen

- Vergleich mit **Standard** Hochdosis-Chemotherapie
- Wirksamkeit von Endprodukten mit (kleinen) **Produktionsfehlern**
- **Kombination mit** anderen **immunstimulierenden** Antikörpern
- Wirksamkeit bei **anderen Lymphomen** (follikuläre & Mantelzell-Lymphome)
- Wirksamkeit beim Versagen der **Ersttherapie** ?

Offene Fragen & Zukunft

siteminsel



- **Produktion**sengepässe ↔ Indikationsausweitung
 - **Lokale** Produktion ?
 - Produktionsdauer (z. B. Novartis: 3 Wochen, Gilead & Celgene ?)
- **Kosten**frage (Kombinationen!) muss **politisch** gelöst werden
- **Vergütungsprozess** muss geregelt und professionell sein (Inselspital: ~81 Tage)
- Dauer bis zur **Zertifizierung** (6 Monate bei Novartis, Gilead?); Kosten ↔ Nutzen
- **Hochspezialisierte** Medizin limitieren: **mutige Politik** ist gefragt !
- CAR T-cells = «Medikament» von Firmen: **vergleichende** Studien ?
- Weitere **technische Entwicklungen** (Aktivitätssteuerung, duale & «3rd party» CARs)

CAR T-Zell Therapien: Aktuelle Zulassungen

Firma	Markenname Name	Anwendung
Novartis	Kymriah® Tisagenlecleucel	1. Rückfälle akuter Leukämien <25 Jahre 2. Rückfälle aggr. Lymphome
Gilead	Yescarta® Axicabtagene ciloleucel (<i>auch mediastinale Lymphome</i>)	1. Rückfälle aggr. Lymphome

Zulassungen

USA	Kymriah®	akute Leukämie	seit Aug. 2017
		aggr. ymphome	seit Mai 2018
	Yescarta®	aggr. Lymphome	seit Oktober 2017
EMA (Europa)		Beide Medikamente	seit 27.8.2018

Krebstherapien: Universitäten greifen Pharma an

Die Universitätsspitäler schliessen sich zusammen, um Patienten bald mit eigenen, billigeren Zelltherapien zu behandeln.
Laurina Waltersperger, Theres Lüthi, Daniel Friedli

Etwa 300 000 Franken kostet eine Zelltherapie gegen Krebs, wie sie Pharmafirmen anbieten. Dabei werden die Patienten mit ihren eigenen Zellen behandelt. Der hohe Preis sorgt seit Monaten für hitzige Debatten. Nun schalten sich die Universitätsspitäler ein: «Wir sind überzeugt, dass solche Krebstherapien mit deutlich geringeren Kosten realisiert werden können», sagt Roger von Moos, der Präsident der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung und Chefarzt am Kantonsspital Chur.

Darum haben die Universitäten nun eine gemeinsame Plattform

gegründet. Ihr Ziel ist es, die Therapie für 150 000 bis 200 000 Franken anzubieten – also rund einen Drittel günstiger als die Pharmaindustrie. «Mit dem Wissen und der Infrastruktur der hiesigen Unikliniken kann die Schweiz zu einem akademischen Kompetenzzentrum für die Zelltherapie werden», sagt Thomas Cerny, der Präsident der Krebsforschung Schweiz und emeritierter Onkologie-Professor.

Erste Projekte wurden in Lausanne und Bern bereits gestartet. «Wir sind fest davon überzeugt, dass die Zukunft der Krebsbekämpfung in der Zelltherapie liegt», sagt George Coukos, Professor und Direktor des Onkologie-Zentrums am Unispital Lausanne, im Interview mit dieser Zeitung. «Die Ergebnisse, die bis jetzt vorliegen, sind vielversprechend.» Die Strategie sei bei allen Arten von Krebs anwendbar, sagt Coukos. Die Universität Basel

beginnt im Herbst, Zürich ist in der Planungsphase.

Die Politik begrüsst das Engagement der Hochschulen. «Die Zelltherapien der Unispitäler werden helfen, den Druck auf die Preise zu erhöhen und mehr Kostentransparenz zu schaffen», sagt SP-Nationalrätin Bea Heim. Beides sei für eine faire Vergütung nötig. Einen Schritt weiter geht CVP-Nationalrätin Ruth Humbel. Sie fordert eine klare Regelung für die Therapie. Der Bund müsse einen Preis festsetzen, wie er dies sonst bei Medikamenten tue. «Es kann nicht sein, dass er sich aus der Verantwortung stiehlt und die Höhe der Vergütung den Krankenkassen überlässt.» Auch Santésuisse und Curafutura, die Branchenverbände der Krankenkassen, unterstützen die Pläne der Universitätsspitäler für günstigere Therapien.

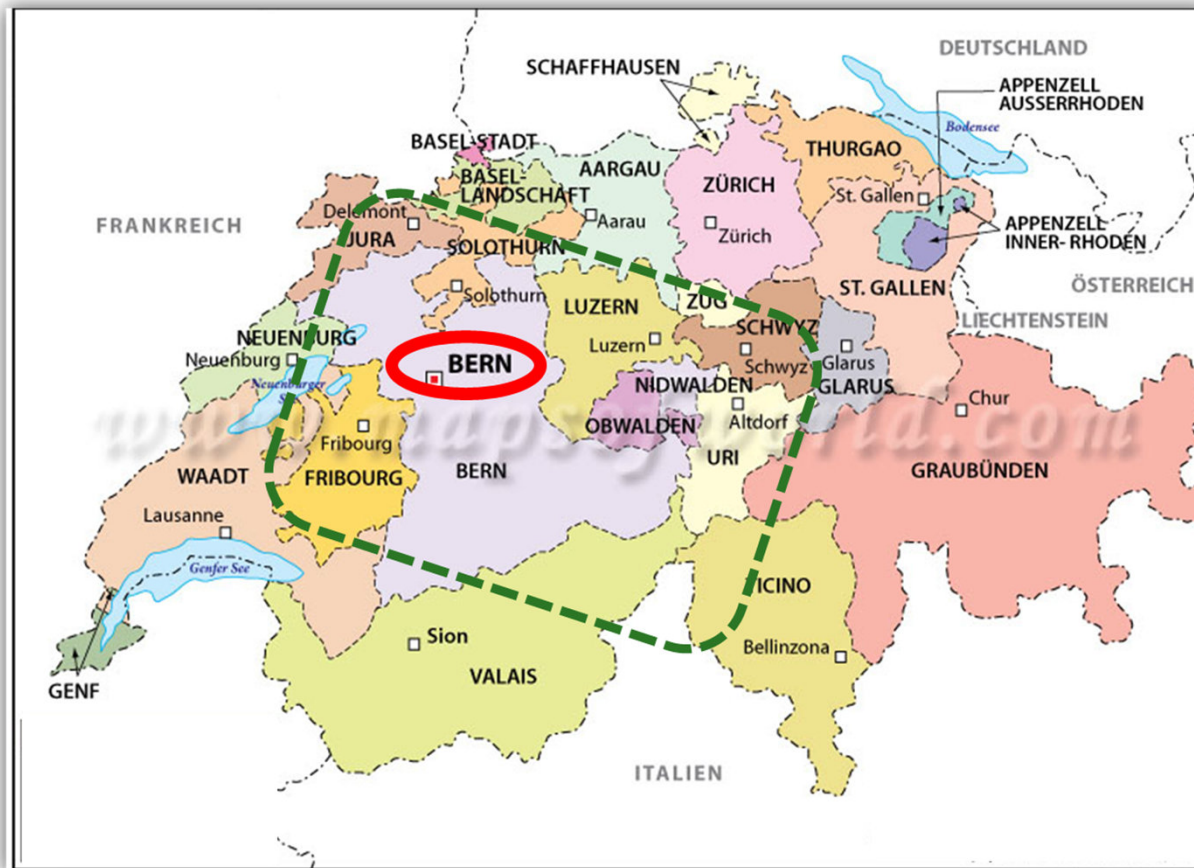
Seite 37



NZZ am Sonntag

28. Juli 2019 | Nr. 30 | NZZa.ch | Fr. 6.50 | € 6.50

DIE WAHL DES INSELSPITALS ERFOLGTE AUFGRUND...



...unserer Expertise mit > 1/3 der autologen Transplantationen in der Schweiz

2014-2016: 416 autolog. Transplantationen (*inkl. 62 DLBCL, 26 MCL, & 20 T-Zell Lymphome*)

FIRMEN-NEUTRALE ZENTRENAUSWAHL

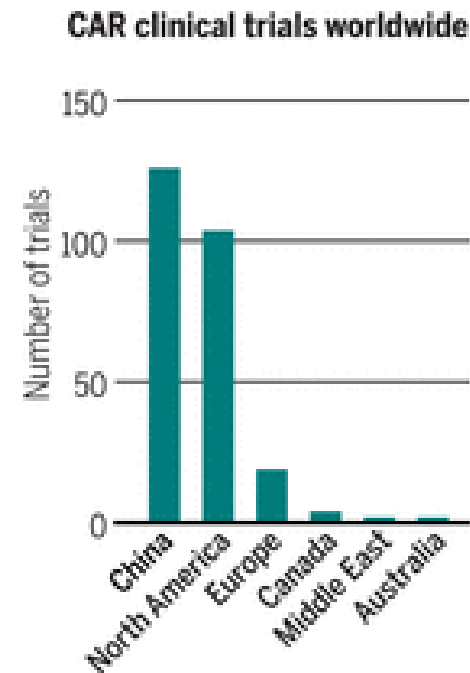
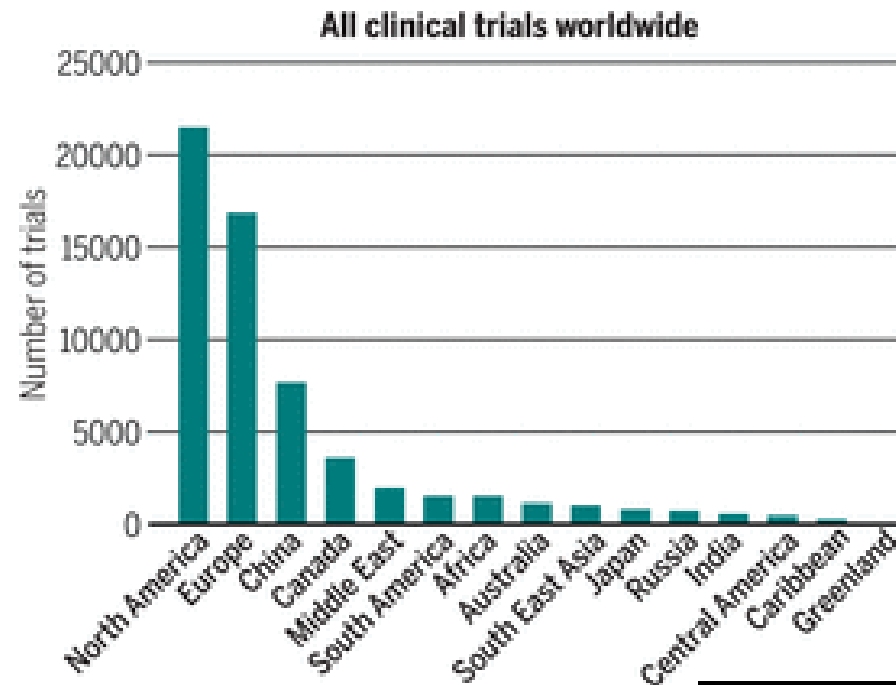


- Fachspez. Kompetenz in der Lymphomtherapie
- Zelltherapeut. Kompetenz im Umgang mit genmodifizierten, autologen Zellen
- Intensivmed. Kompetenz in der Behandlung schwerer Komplikationen
- Zunächst nur an begrenzter Anzahl qualifizierter Institutionen
- Surrogat für Erfahrung: ≥ 120 allogene Transplantationen innerhalb der 3 letzten Jahre
- Indikation an interdisziplinärer Tumorkonferenz



- Erfahrung in hämatologischen Stammzelltransplantationen (auto- oder allo)
- Apherese, Intensivstation, Schockraum, MRI, neurolog. Abteilung & GMO-Bewilligung
- Multidisziplinäre Teams mit Ausbildung zu CAR-T

...und besonders in China...



June
Science 2018



Erkrankungen	Beschreibung	Intervention/CAR T	NCT Nummer
DLBCL, FLG3, PMBCL, T/HRBCL, aggr. Lymphome	Tisagenlecleucel vs. Hochdosis-Therapie, Ph III (BELINDA)	Tisagenlecleucel, CTL019	NCT03570892
ALL, Rezidive	Tisagenlecleucel vs Blinatumomab oder Inotuzumab, > 18 Jahre, Ph III (OBERON)	Tisagenlecleucel, CTL019	NCT03628053
ALL, Erste Linie	Tisagenlecleucel für Hoch-Risiko B-ALL MRD+ nach Induktion, < 25 Jahre; Ph II (CASSIOPEIA)	Tisagenlecleucel, CTL019	NCT03876769
DLBCL & ALL	CTL019 "out of specification"; für ALL oder DLBCL Patienten	Tisagenlecleucel, CTL019	NCT03601442
DLBCL, Rezidive	Tisagenlecleucel + Pembrolizumab, DLBCL > 2 Linien, Phase I (PORTIA)	Tisagenlecleucel, CTL019 + Pembrolizumab	NCT03630159
FL, Rezidive	Tisagenlecleucel, FL Rezidive, Phase II (ELARA)	Tisagenlecleucel, CTL019	NCT03568461
CLL/SLL, DLBCL, Rezidive	CD19-CARs mit neuem Produktionsprozess, Rezidive von CLL & DLBCL, Phase I	YTB323 und ibrutinib	NCT03960840
Multiples Myelom	CART-BCMA +/- huCART19, bei Ansprechen nach Erst- oder 2. Linie bei Hoch-Risiko	BCMA CART + CART19	NCT03549442 Sponsor = UPENN
DLBCL & ALL, Rezidive	Langzeit-Überwachung	CD19 CARs	NCT02445222



Adaptiert durch U. Novak
Stand Juni 2019

Pipeline Overview

Status	CAR Produkt und Beschreibung	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Axicabtagene Ciloleucel				
Aktiv	ZUMA-5 indolente Lymphome, > 2. Linie, > 18 Jahre			
Rekrutiert	ZUMA-6 + Atezolizumab, für refraktäre DLBCL > 18 Jahre			
Rekrutiert	ZUMA-7 vs. Hochdosis (Standard), für DLBCL im 1. Rezidiv			
Rekrutiert	ZUMA-11 + Utolimumab (anti 4-1BB-Ak), r/r DLBCL			
Rekrutiert	ZUMA-12 DLBCL mit PET+ nach 2 Zyklen R-CHOP			
KTE-X19				
Rekrutiert	ZUMA-2 Rezidive von MCL			
Rekrutiert	ZUMA-3 Rezidive von ALL, > 18 Jahre			
Rekrutiert	ZUMA-4 Rezidive von ALL, 2-21 Jahre			
Rekrutiert	ZUMA-8 CLL > als 2. Linie, > 18 Jahre			
T Zell Receptor (TCR)				
Rekrutiert	KITE-718 (MAGE A3/A6) Fortgeschrittener Krebs bei HLA-DPB1*04:01			



Adaptiert durch U. Novak
Stand Juni 2019

CAR-T = Costs-And-Reimbursement-Troubles

Bonmot von



Zusatzentgelte (Tocilizumab)

Ungeklärt: DRG, Hospitalisation: 14 Tage

Vorübergehend «treat-now-pay-later» Prinzip

Neuartige Tarifverträge

Preispoker in Pharmabranche

Umstrittener Geheimvertrag für teure Krebstherapie

Von wegen Kostentransparenz im Gesundheitswesen: Krankenkassen und Novartis haben einen nationalen Vertrag mit Geheimrabatt verhandelt.

Karin Bauer
Montag, 17.06.2019, 21:38 Uhr



Dieser Artikel wurde 12-mal geteilt.

Die Gentherapie Kymriah wurde letzten Herbst zugelassen – es handelt sich um genmanipulierte Krebskillerzellen. Schwer kranke Krebspatienten bekommen sie im Spital mit einer einmaligen Infusion. Kymriah soll die Lebenszeit substantiell verlängern. Novartis legte den Listenpreis für die Infusion auf 370'000 Franken.

Es handelt sich allerdings um einen Schaufensterpreis. In anderen Ländern