

Immuntherapie bei Lymphomen

Ein Update

Prof. Dr. med. Urban NOVAK

Universitätsklinik für Medizinische Onkologie

 **INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

u^b

**UNIVERSITÄT
BERN**

UCI UNIVERSITY CANCER CENTER
INSELSPITAL
HÄMATO-ONKOLOGISCHES
ZENTRUM



WLAD 2021

virtuell, 18. September 2021

Mögliche Interessenskonflikte

2018...

Novartis	Workshop für CAR-T Zellen in Köln
Gilead	Beratertätigkeit (<i>Yescarta</i> ®)

2019...

Celgene	Beratertätigkeit (<i>Liso-Cel</i>)
---------	--------------------------------------

2020...

Celgene/BMS	2. Europ. CAR-T Kongress (Barcelona)
Celgene/BMS	Beratertätigkeit (<i>Liso-Cel</i>)
Gilead	Beratertätigkeit (<i>Yescarta</i> ® & <i>Tecartus</i> ®)
Novartis	Zuweiser Symposium für <i>Kymriah</i> ®

2021...

Celgene/BMS	Moderator & Beratertätigkeit (<i>Liso-Cel</i> / <i>Breyanzi</i> ®)
Celgene/BMS	3. Europ. CAR-T Kongress (virtuell)
Gilead	Beratertätigkeit (<i>Yescarta</i> ®)



“Try this—I just bought a hundred shares.”

**«Versuchen Sie diese Tablette,
ich habe mir davon Aktien gekauft»**

VIELFALT LYMPHOME: IHR TYP WIRD VIELLEICHT NICHT ERWÄHNT

...**behandelbar** & variabel

Follikuläres Lymphom

...**behandelbar** & wiederkehrend

Mantelzell-Lymphom

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

Marginalzonen-Lymphom

...**heilbar** mit Entzündungskomponente

M. Hodgkin

...**heilbar** & schnell wachsend

Diffuses grosszelliges & Burkitt-Lymphom

Onkologisches Denken: palliativ vs. kurativ...

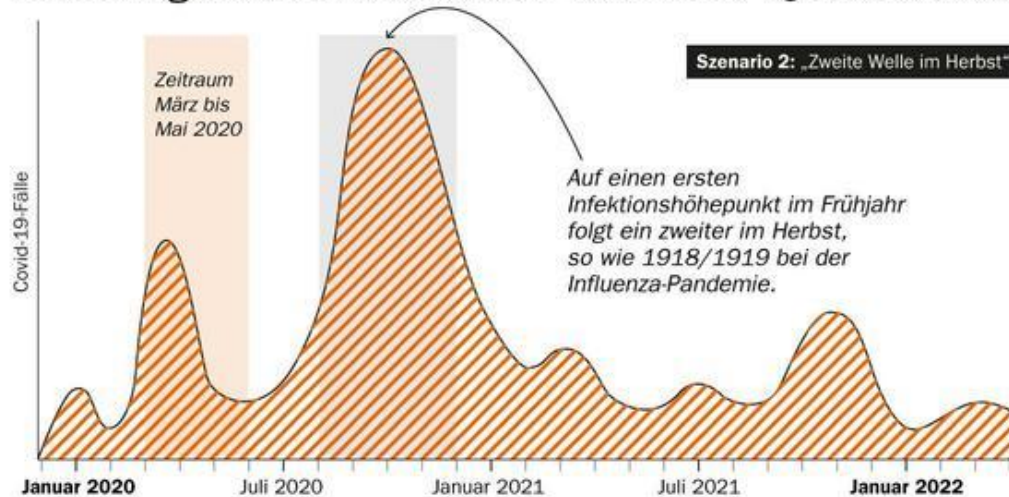
Palliativ Spektrum zwischen warten bis aktive Therapie ohne Anspruch, die Krankheit zu eliminieren akzeptieren: indolente Lymphome sind nicht heil-, aber gut behandelbar; «Lebensqualität primär»

Versus

Kurativ komplette Eliminierung der Erkrankung
«Nebenwirkungen sekundär»

CAR-T-Therapien & Covid-19 – geht das?

Drei mögliche Szenarien für die Covid-19-Pandemie



Das musste gehen!

Hohe Wirksamkeit (Heilung angestrebt)

Therapien sollten durchgeführt / nicht verzögert werden

Wirksam, aber keine Heilung angestrebt

Therapien können ggf. verschoben / angepasst werden

Klass. Antikörper

Zelluläre Therapien

IMMUNTHERAPIE

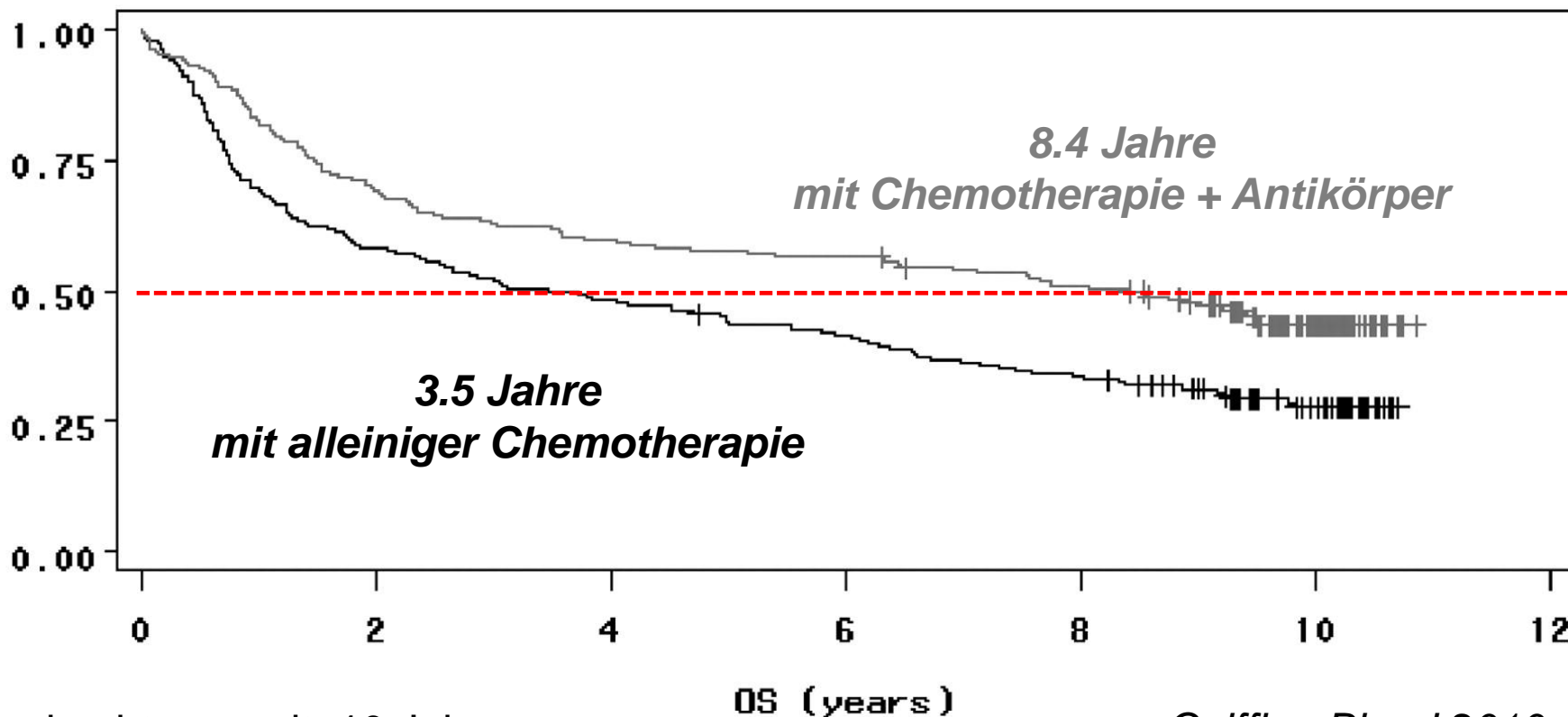
GEGEN LYMPHOME

**Neue Antikörper
(bispez. Antikörper)**

Immunmodulatoren

VERBESSERTE PROGNOSE DURCH ANTIKÖRPER

RITUXIMAB (Z. B. MABTHERA®)



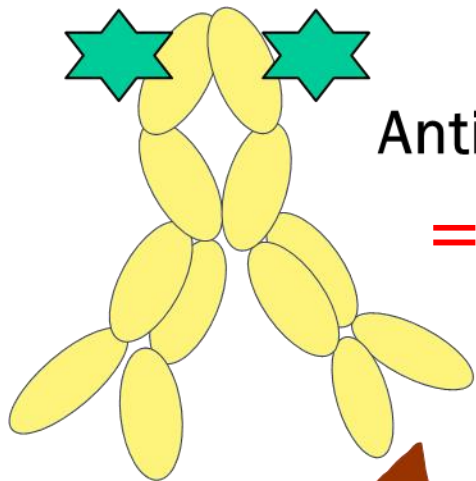
Beobachtungszeit: 10 Jahre

Coiffier, Blood 2010

BRENTUXIMAB * !

* Adcetris®

GUTE OPTION BEIM VORBEHANDELTEN HODGKIN



Antikörper + Zellgift
= Brentuximab



Hodgkin Zelle

CD30 Antigen



12/2014

Ersttherapie
(HD21)



05/2015



Zelluläre Therapien in der Hämato-Onkologie

Eigene Stammzellen (= autologe Transplantation)

Zur Behandlung von Rückfällen

Hohe Dosis zur Therapieoptimierung

Stammzellen = unterstützende Therapie

Fremde Stammzellen (= allogene Transplantation)

bisher bei hartnäckigen Erkrankungen

«un-spezifische» Immuntherapie



→ manipulierte eigene Lymphozyten !

Seit wann gibt es CAR-T Zellen ?



Erste Gentherapie wird in den USA zugelassen

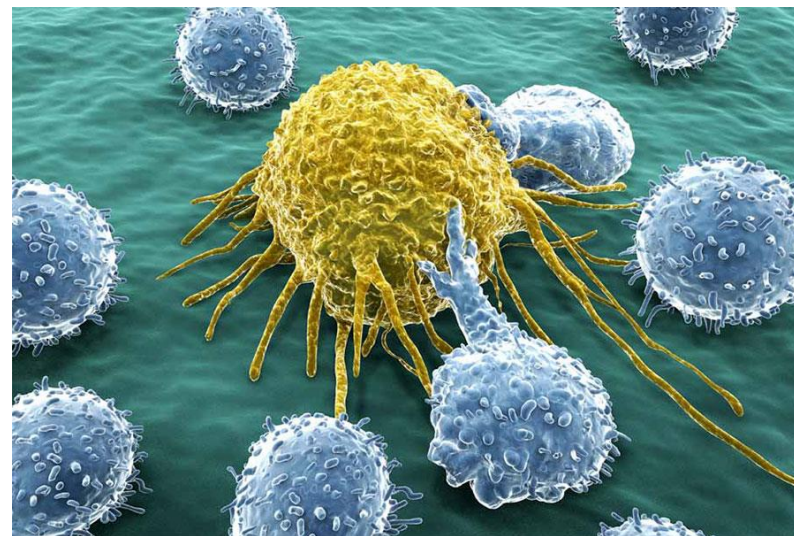
Erfolg für Novartis: Die US-Gesundheitsbehörde hat die erste Gentherapie zugelassen. Novartis bezeichnet dies als Durchbruch in der Krebstherapie.

Neue Zürcher Zeitung

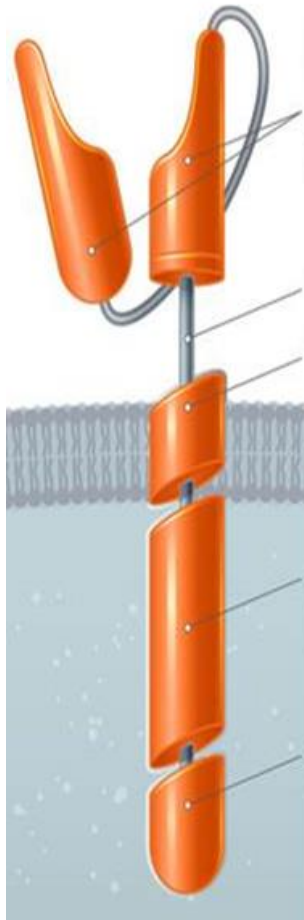
30.8.2017, 21:27 Uhr

Was heisst «CAR-T» ?

... chimeric antigen receptor T-cells !



Der chimäre T-Zell-Rezeptor – ein künstliches Produkt

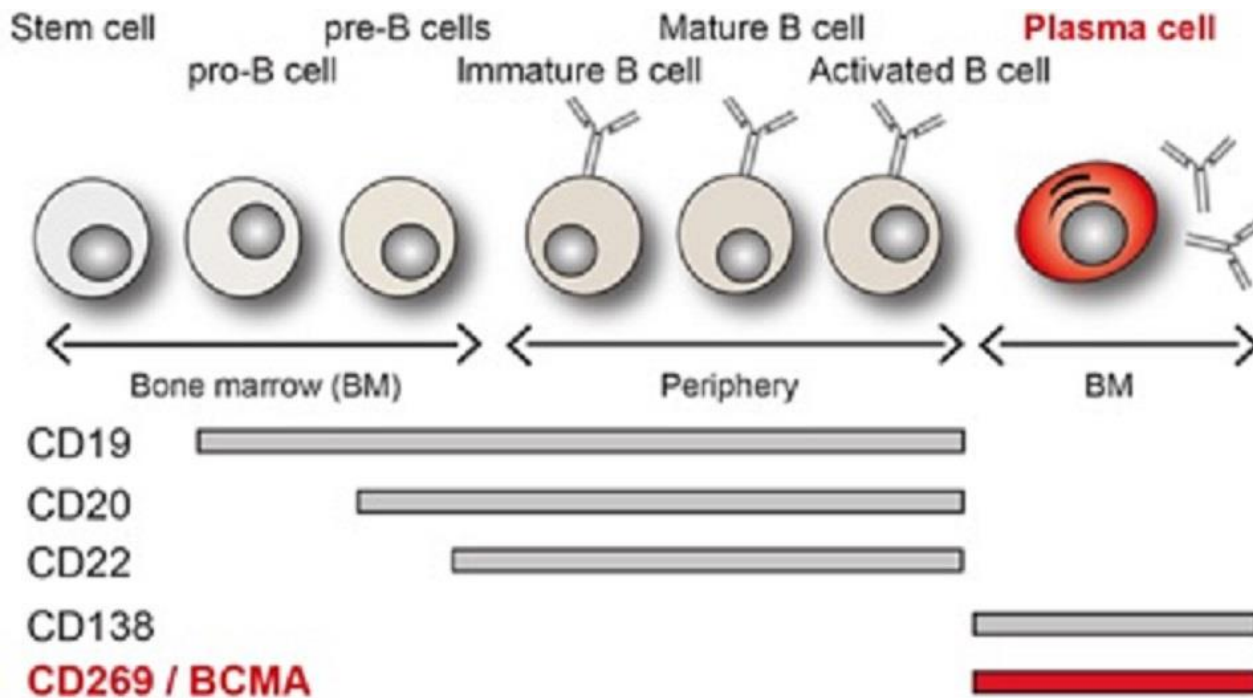


} Bindung an ein Oberflächeneiweiß
→ **Spezifität der CAR T-Zelle**

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

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

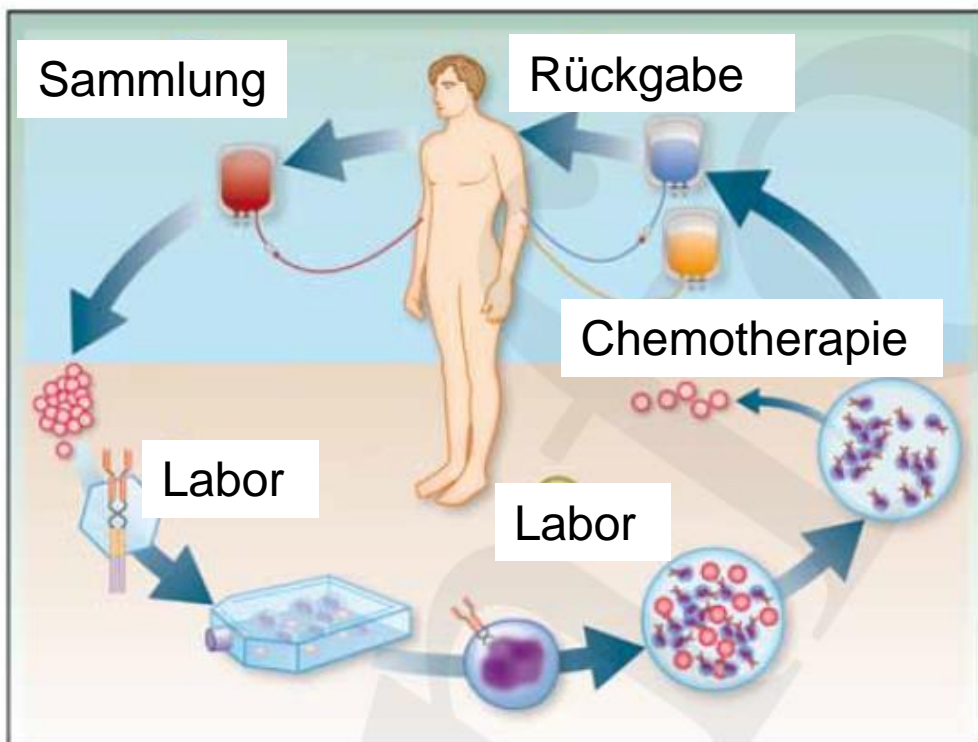
Angriffspunkte für zelluläre Immuntherapien bei Lymphomen



CD19 Aggressive Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, folliculäres Lymphom, Mantelzell-Lymphom

BCMA Multiples Myelom

CAR-T Zellen sind «lebende & persönliche» Medikamente



**SPITAL + «PHARMA»:
PRODUKTIONSPARTNER**

Sammlung der Lymphozyten
Neuprogrammierung
Vorbereitungsschemotherapie
Rückgabe, Nachbeobachtung

ambulant, lokal
Labor; ca. 3 Wochen
Spital *; 3 Tage
Spital *; 2-3 Wochen

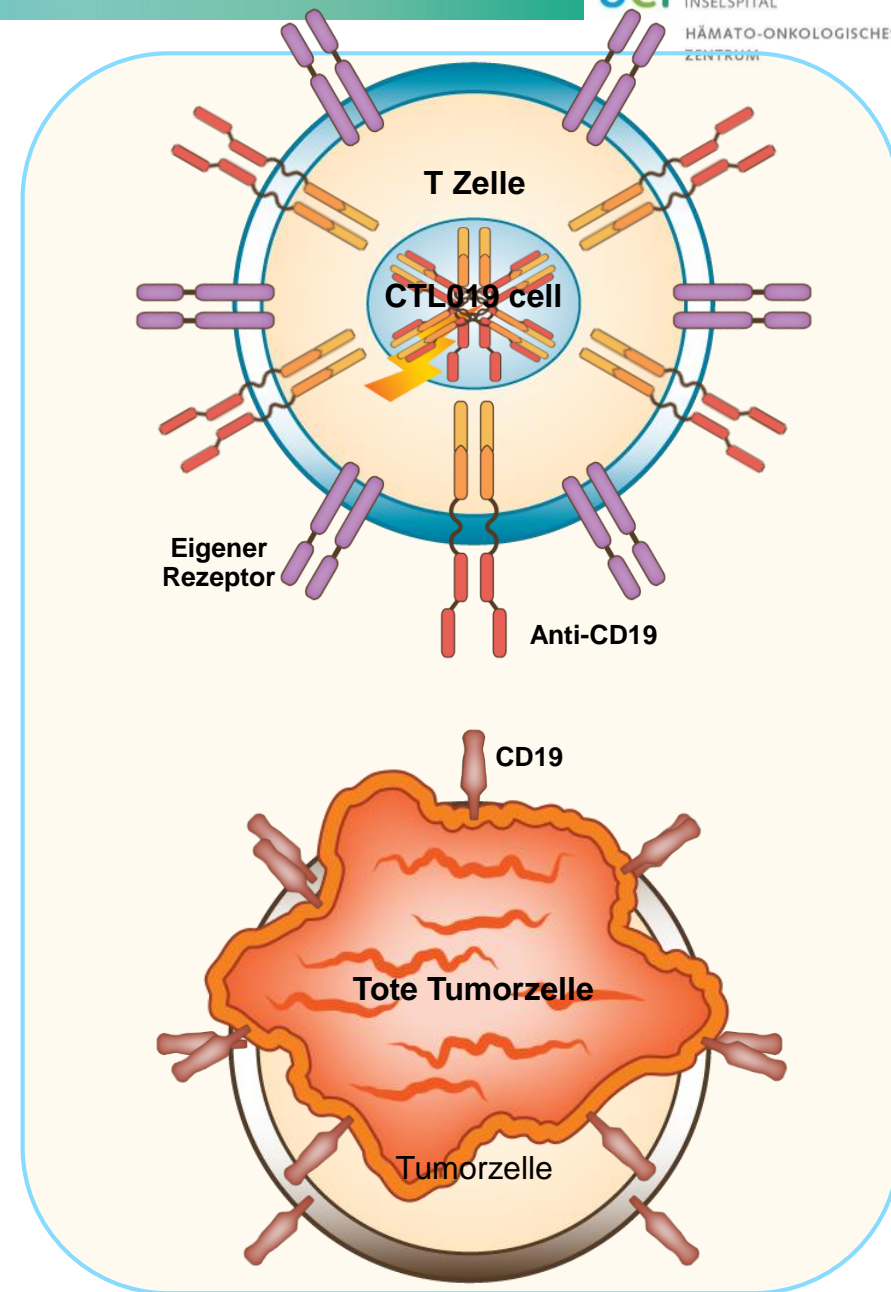
*** ambulant ?**

ABWEHRZELLEN DES PATIENTEN

WERDEN UMPROGRAMMIERT...

1. Erkennung des Tumors
2. effiziente Zerstörung des Tumors

Prof. C. Renner (*angepasst*)



Die Produkte unterscheiden sich...



Name Yescarta ®
Tecartus ®

Kymriah ®

(Breyanzi ®)

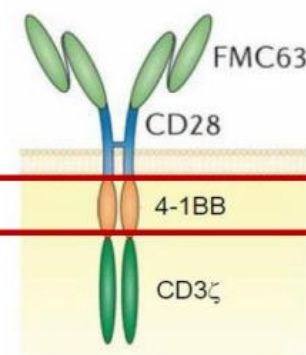
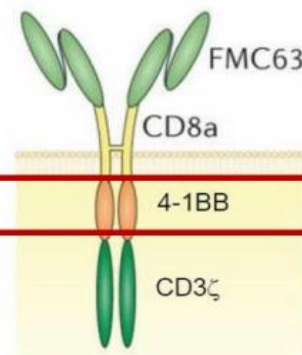
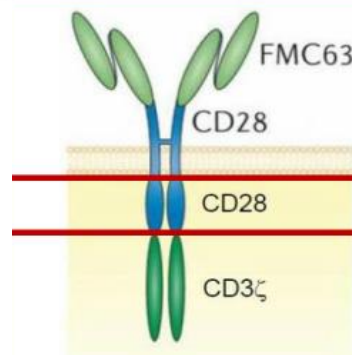
Wirkstoff

Axi-cel

Tisagenlecleucel

Liso-cel

CD19 Antikörper



Stimulationsdomäne

=
≠

Ausgangsprodukt

warm

gefroren

warm

Aufwand (Zentrum/Labor)

klein

gross

klein

Zeitpunkt Kostendeckung

früh

flexibler

früh

Endprodukt

Zellen in 68 ml

Zellen 1-3 Beutel

Fixe Zellzahl

Zulassung

Aggr. Lymphome; MCL Div. Lymphome; B-ALL (Diverse Lymphome)

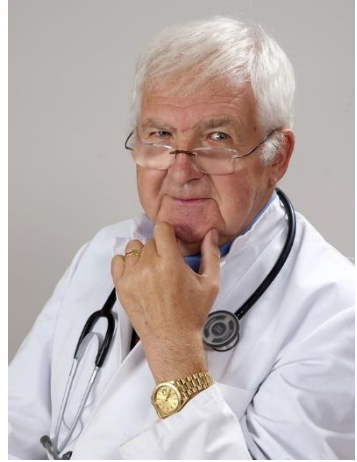
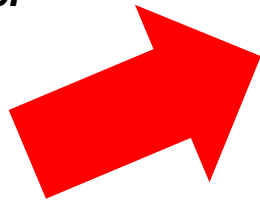
Kosten & Verfügbarkeit



Bearbeitet in 34 Tagen
(1 - 70, median 21)

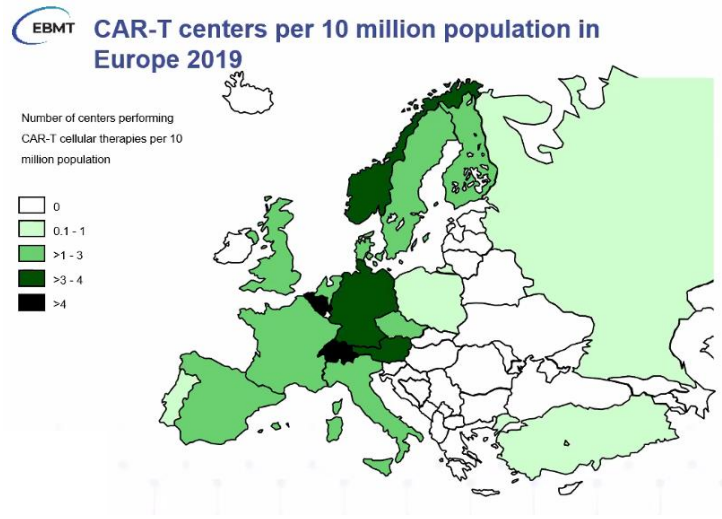
Dissertation Saxer

Verordnung des EDI über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV)
Änderung vom 6. Dezember 2019



In Evaluation.
Kostenübernahme nur auf vorgängige besondere Gutsprache des Versicherers, der die Empfehlung des Vertrauensarztes oder der Vertrauensärztin berücksichtigt.

1.1.2020 bis 31.12.2022



Verschiedene Herausforderungen & eine einmalige Erfahrung

Wir müssen uns die Expertise zur Anwendung dieser neuen Therapie aneignen

Kymriah® am 22.10.18 zugelassen; erste Patientin am 8.1.2019 am Inseelspital

Vergütung war zu Beginn ein Problem / ist es gelegentlich immer noch

Risiken und Nebenwirkungen

Eigene Erfahrung basiert auf aktuell ca. 85 Patient:innen (~50% der CH Pat.)

Interdisziplinäres Team nötig

Erfahrungen nach Zulassung hilfreich (Wirksamkeit der Steroide, Anwendung bei Älteren)

Hocheffektive neue Therapieoption

Neue Perspektive für alle Beteiligten

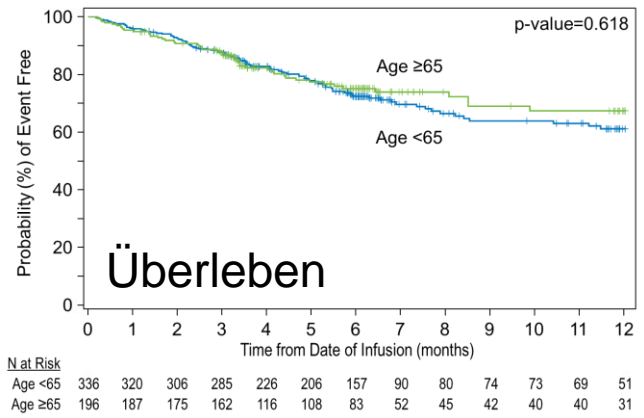
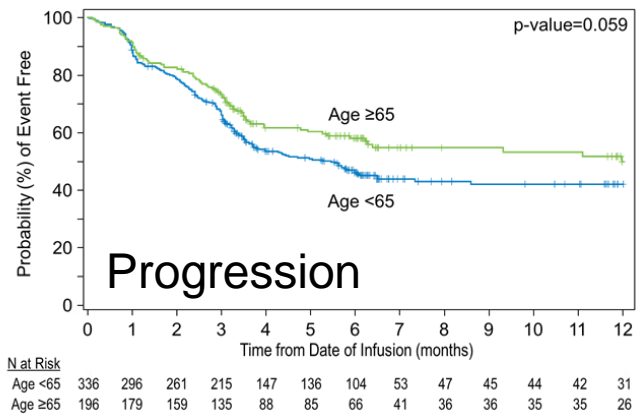
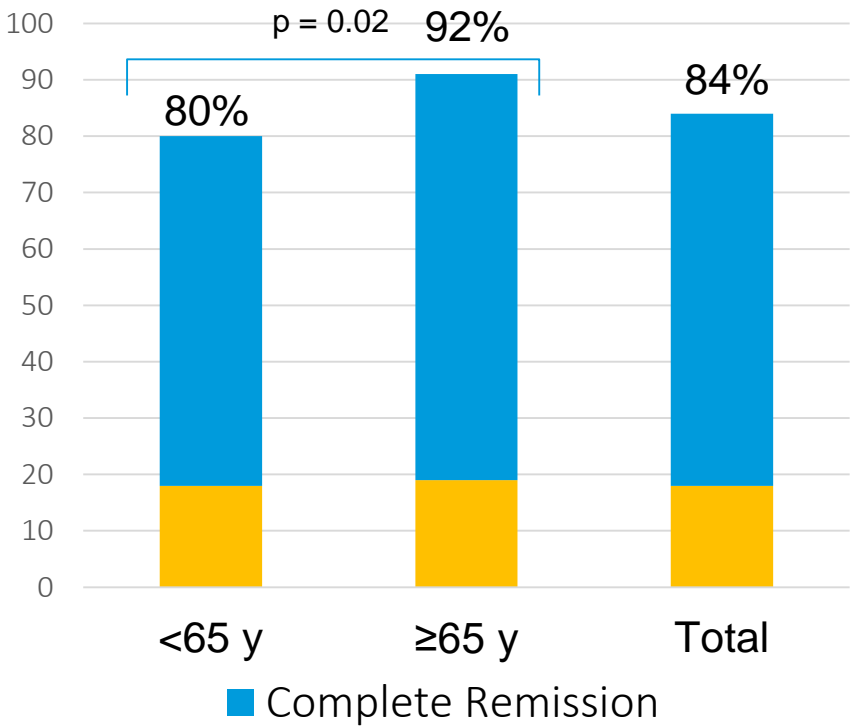
Anpassungen der Behandlungen (auch für die verschiedenen Produkte)

Wir müssen besser werden in der Voraussage von Wirkung und Nebenwirkungen

Gesundheitskosten und Belastung der Infrastruktur (neue Antikörper!)

Axi-Cel: auch / speziell bei Älteren wirksam

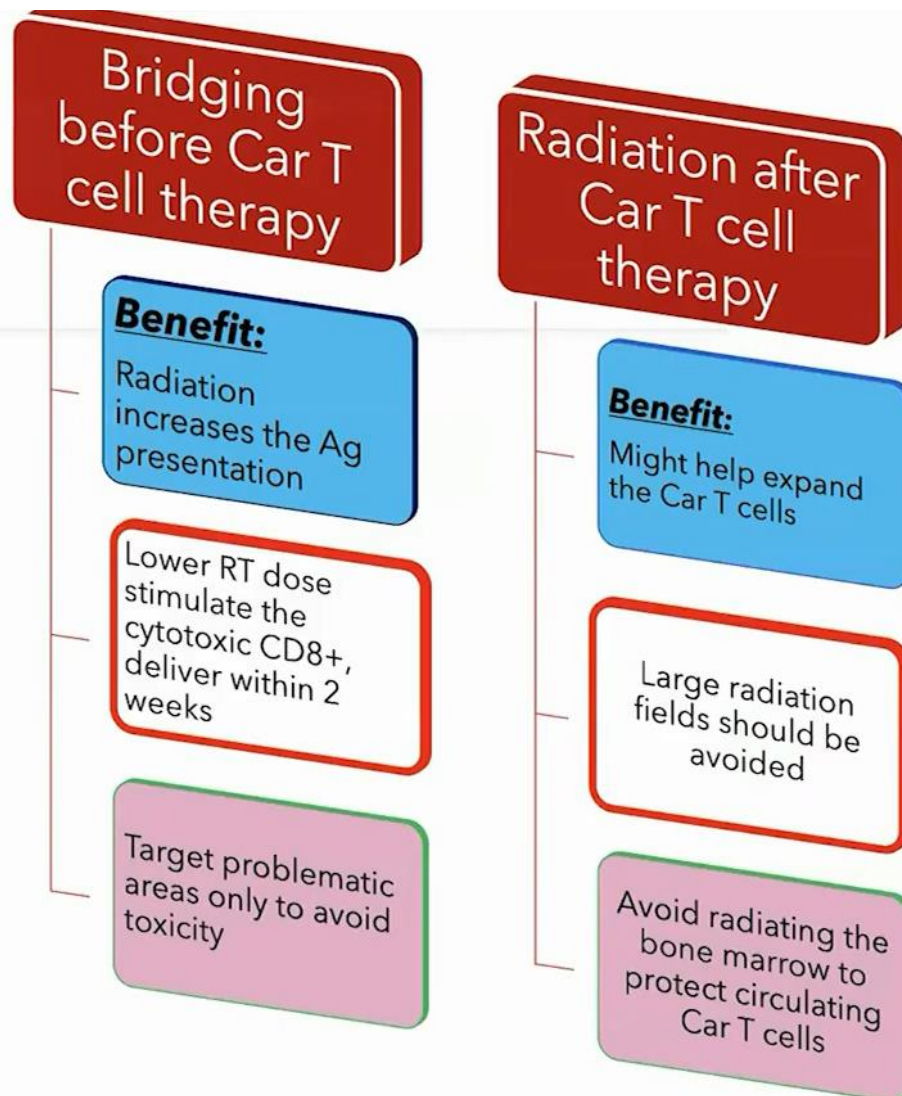
326 Patient:innen



Zur Verfügung gestellt P. Borchmann

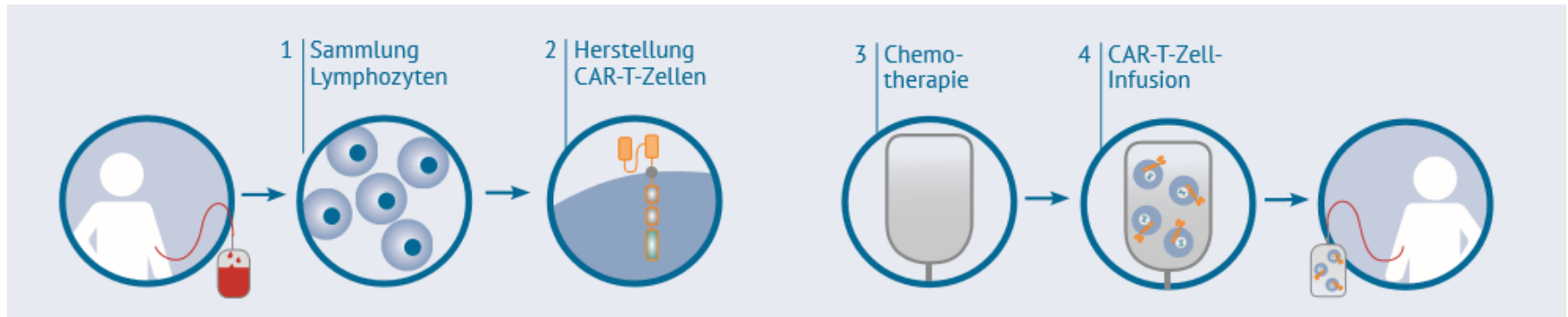
ZUMA-1; Neelapu Blood 2020

Neue Rolle der Radiotherapie bei Lymphomen durch CARs



**Lymphomkongress
Lugano 2021**

Herausforderungen während der CAR-T-Zell-Therapie



Vorbereitungs-Phase:
Ambulante & kurze stationäre Phasen

Stationäre Phase: 3 Wochen

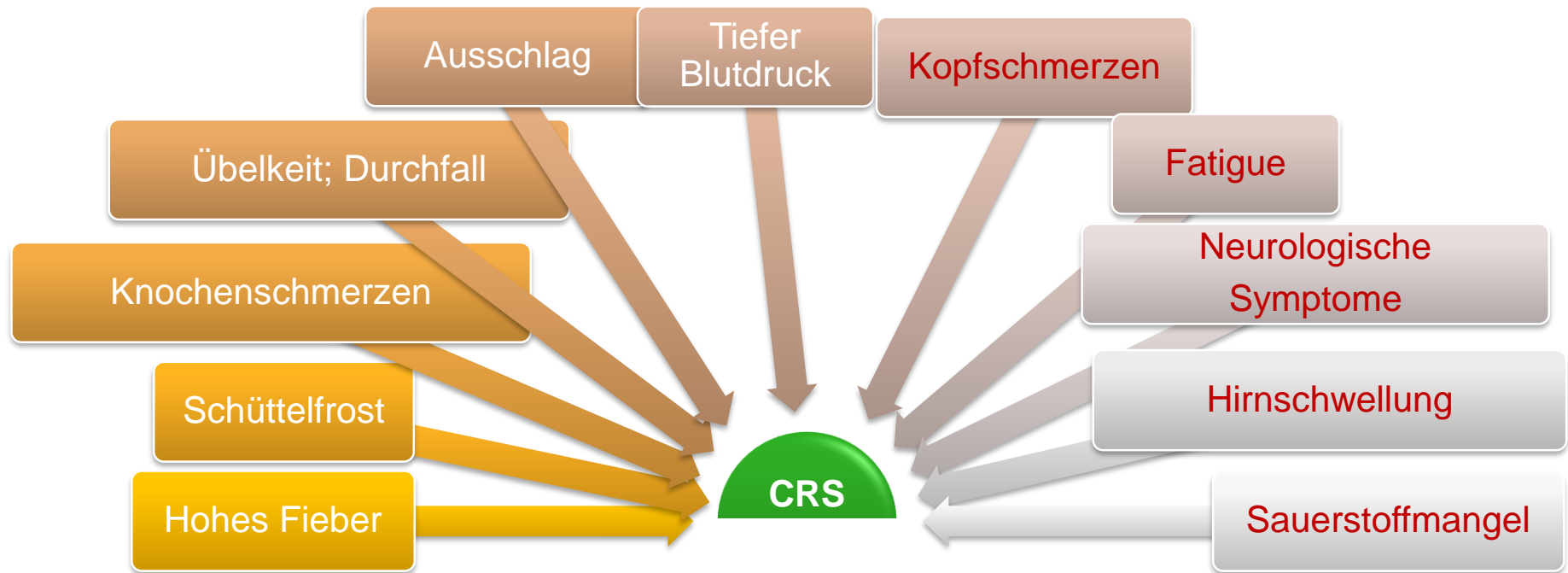


ca. 4 Wochen Wartezeit bis zur CAR Lieferung
Allenfalls Überbrückende Chemotherapien

Zentrale Rolle der APN Stammzell-Therapie (S. Stamm, C. Haslebacher, M. Schletti)

Nebenwirkungen von CAR-T Zellen

Cytokine release Syndrom (CRS), 5-14 Tage nach Infusion



Langzeitfolgen ? → **Register**

Cytokine Release Encephalopathy Syndrom (CRES)

Tag nach Infusion

UCI UNIVERSITY CANCER CENTER INSELSPITAL

u^b UNIVERSITÄT BASEL

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: 16:20

Heureusement, il semble que ce weekend la température va baisser.

Tag: 26.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 18:00

Je ne sais pas quel écriture aujourd'hui.

Tag: 26.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 18:00

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

Tag: 28.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 18:00

7

J'espère retrouver la forme rapidement.

Tag: 28.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 19:40

J'aimerais beaucoup retrouver la forme rapidement.

Tag: 29.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 08:00

9

Je n'aime pas courir, j'aime marcher.

Tag: 29.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 9:45

J'ai un peu de fatigue, mais je m'en remettrai.

Tag: 29.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 10:15

es + 00

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

18

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: ____ : ____

10

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

Tag: 30.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 08:00

Tag: 30.7.2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 11:00

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

Medizinische Onkologie Inselspital

10

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

31

13.11.2019

J'espère être nombreux au jour de l'arrivée.

C'est très agréable en tant que patient de se sentir bien.

Je me réjouis de me sentir mieux.

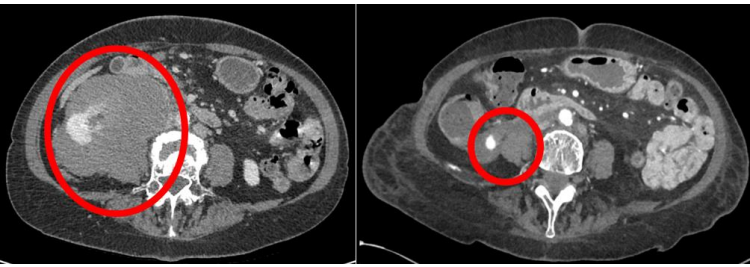
Version 1.0; 01.01.2019

freigegeben: Thomas Palst

Fragen in aktuellen Studien

- Vergleich mit **Standardtherapie** (*Hochdosis-Tx*) in der 2. Linie
- Wirksamkeit von «**out-of specification**» Produkten
- **Kombinationen** mit **Immunmodulatoren**
- Wirksamkeit bei **anderen Lymphomen** (follikuläre und ZNS-Lymphome)
bei **anderen Patient:innen** (Hochdosis-Therapie nicht möglich)
- Wirksamkeit, falls die **erste Therapie nicht wirkt**

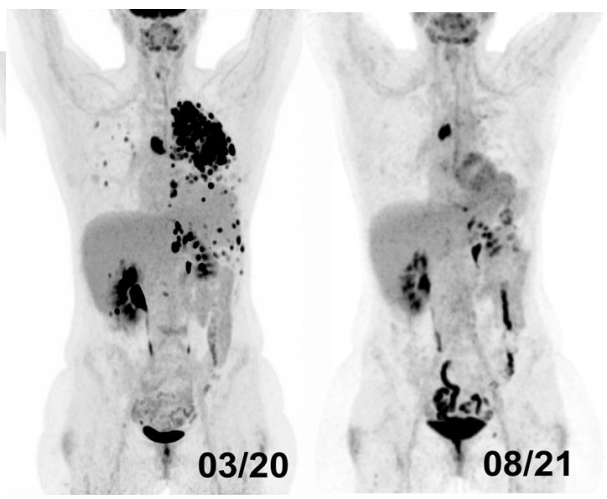
Wirksamkeit bei einzelnen PatientInnen



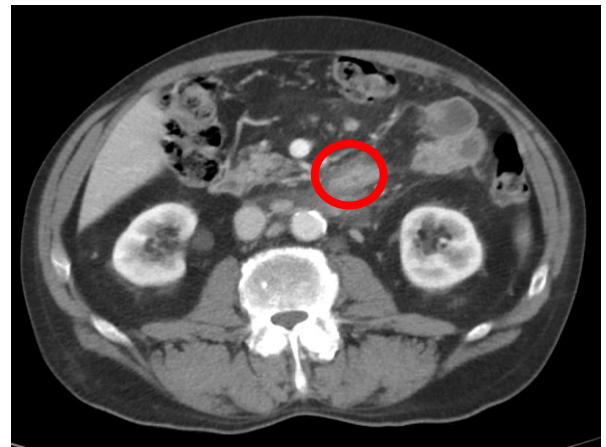
72-jähriger ♂, 3 Monate nach CARs



72-jähriger ♂, 5 Monate nach CARs



38-jährige ♀, bisher kein Therapieansprechen
Ansprechen anhaltend (1.5 Jahre)



Nach 3 Zyklen Glofitamab

Eine Vielzahl von neuen Antikörpern zur Lymphombehandlung...

Monoklonale Antikörper

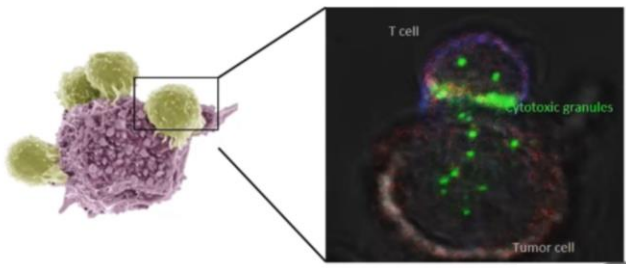
Category	Target	Potential Agents
Anti-CD20, type I	CD20	Rituximab, Ofatumumab Veltuzumab Ocaralizumab Ublituximab
Anti-CD20, type II	CD20	Obinutuzumab
Other targets	CD19	Tafasitamab
	CD22	Epratuzumab
	CD74	Milatuzumab
	CD80	Galiximab
	CD37	Otlertuzumab
	HLA-DR	IMMU-114



Antikörper Konjugate

Target	Toxin	Potential Agents
CD19	MMAF DM4 PBD-dimer	Denintuzumab Mafodotin Coltuximab Ravtansine Loncastuximab Tesirine
CD22	Calicheamycin	Inotuzumab ozogamycin
CD25	PBD-dimer	Camidanlumab tesirine
CD30	MMAE	Brentuximab Vedotin
CD37	DM1 MMAE	Naratuximab emtansine AGS67E
CD74	Doxorubicin	Milatuzumab doxorubicin
CD79b	MMAE	Polatuzumab Vedotin

Bispezifische Antikörper: Alternative zu CAR-T-Zellen?



Interaktion von Tumorzellen mit T-Zellen
→ immunologische Verknüpfung

REGN1979 – Odronextamab i.v.

Mosunetuzumab i.v.

Beispiele für solche Antikörper

Duobody GEN3013 – Epcoritamab s.c.

Verabreichung unter die Haut !

CD20-TCB – Glofitamab i.v.

keine Dauerinfusion nötig !

Alle Antikörper richten sich gegen CD20



American Society of Hematology
Helping hematologists conquer blood diseases worldwide

Current results with BITEs and Bispecific Antibodies in Lymphoid malignancies

ASH Scientific Workshop on Tumor Immune Interactions
in Lymphoid Malignancies 2.Dec 2020

Max S. Topp
Universitätsklinikum , Würzburg, Germany

Amerikanischer Krebskongress 2020



American Society of Hematology
Helping hematologists conquer blood diseases worldwide

Current Results with CAR T-cells in Lymphoid Malignancies

Jeremy S. Abramson, MD, MMSc
Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School

Was ist besser?

Vorgehen?

Sequenz?

Zusammenfassung zelluläre Therapien

- CARs = **lebende & persönliche** Medikamente
- Standardtherapie für Lymphome, in spezialisierten Zentren
- Es werden nicht alle Patient:innen davon profitieren:
→ *Voraussage („Antibiogramm“)* bisher in beschränktem Masse möglich
- CARs: innovative neue Optionen für Krebspatient:innen