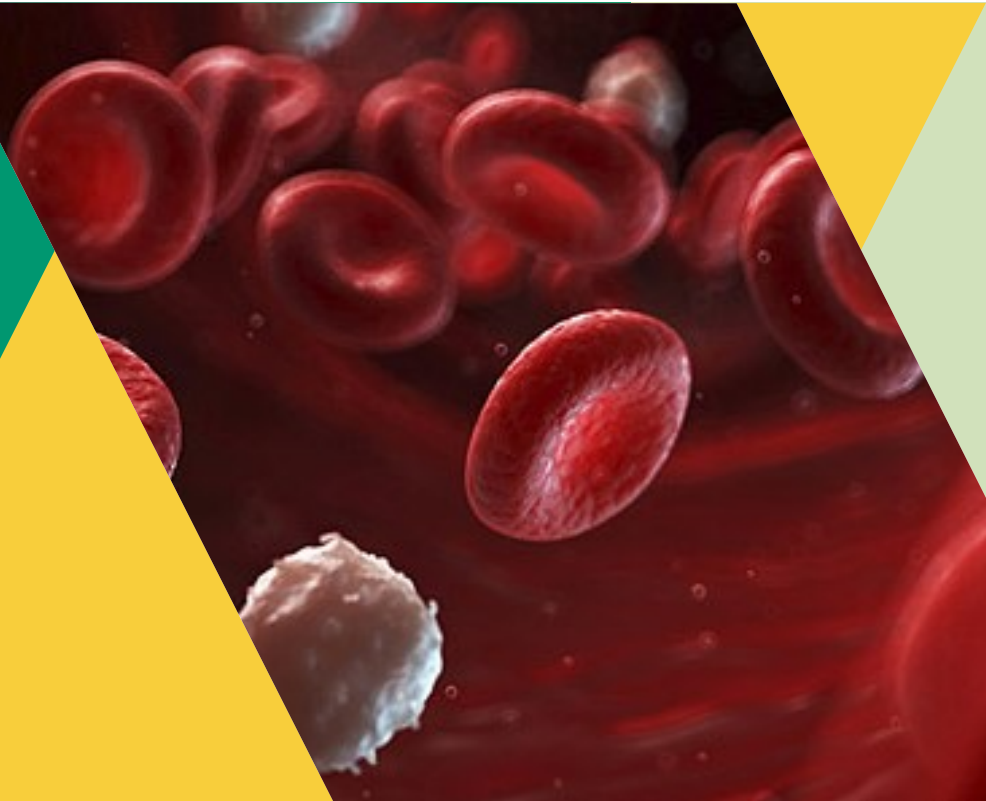


Immuntherapien in der (Hämato)- Onkologie

22. Schweizer Onkologiepflege Kongress
16. September 2020 – Barbara Jeker

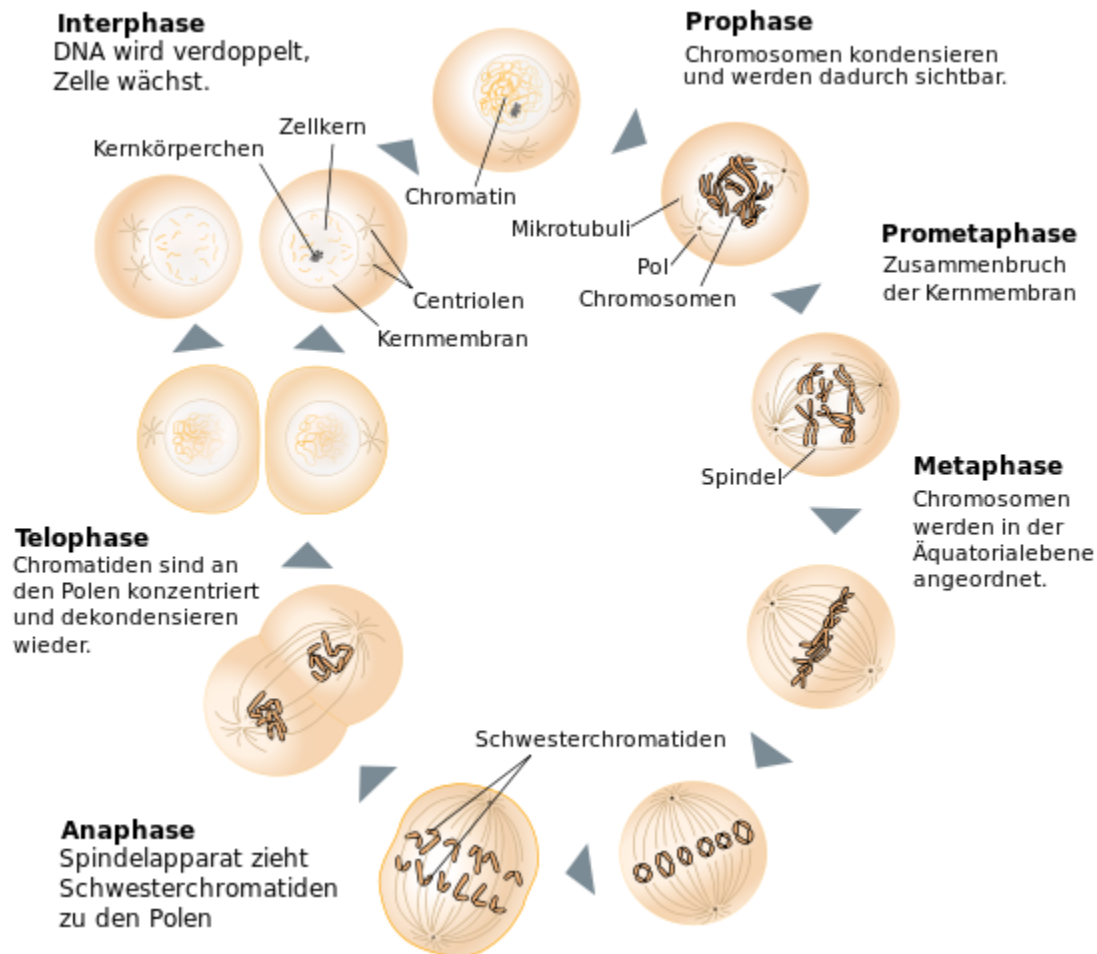


Klären von Begriffen

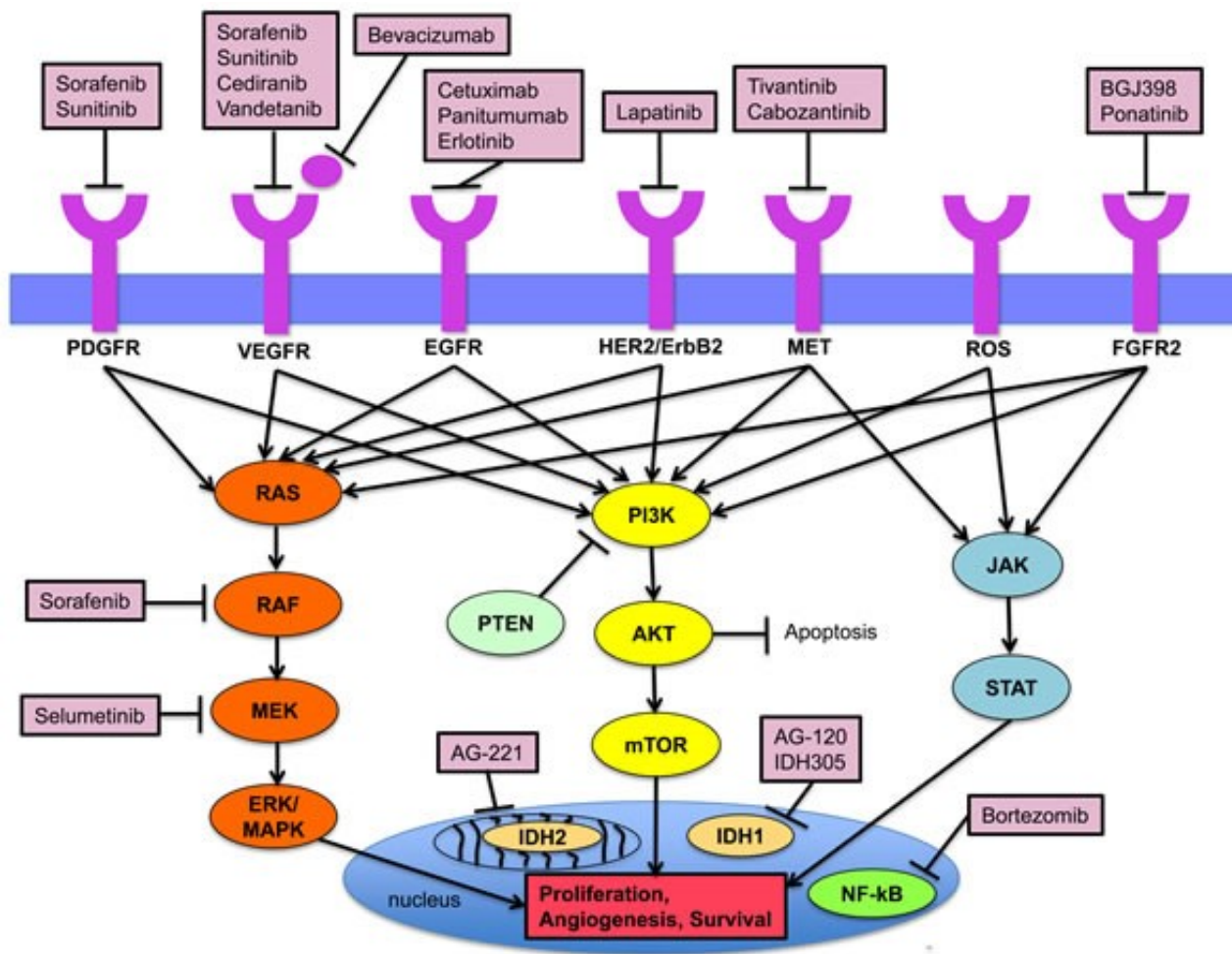


Copyright 2010 goegi / Photocase, all rights reserved.
Want to use this file? Visit <http://www.photocase.com/222760> to buy a licence.

Chemotherapie

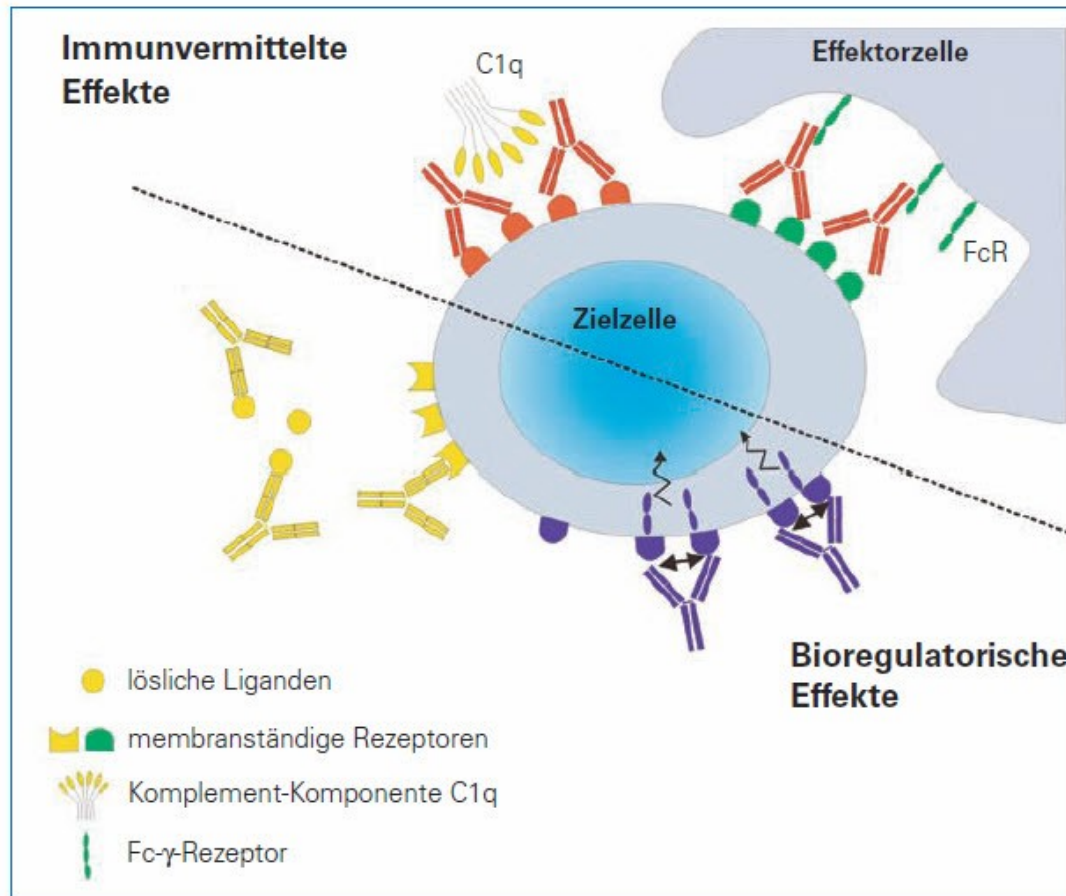


Targeted therapy



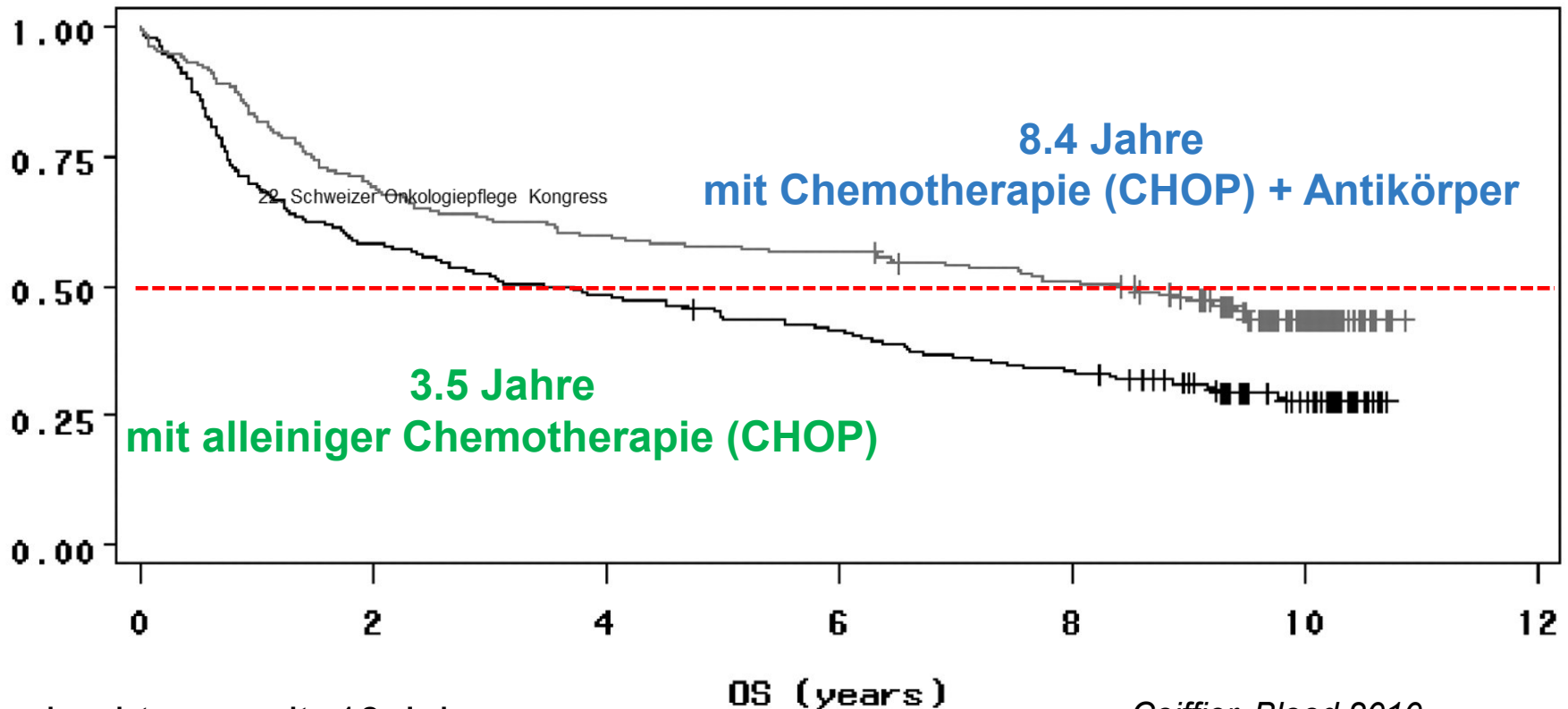
Chong et al, Oncotarget. 2016; 7:46750-46767

Antikörpertherapie



A. Ochsenbein Schweiz Med Forum 2008;8(8):140–143

Verbesserte Prognose durch Antikörper **RITUXIMAB**



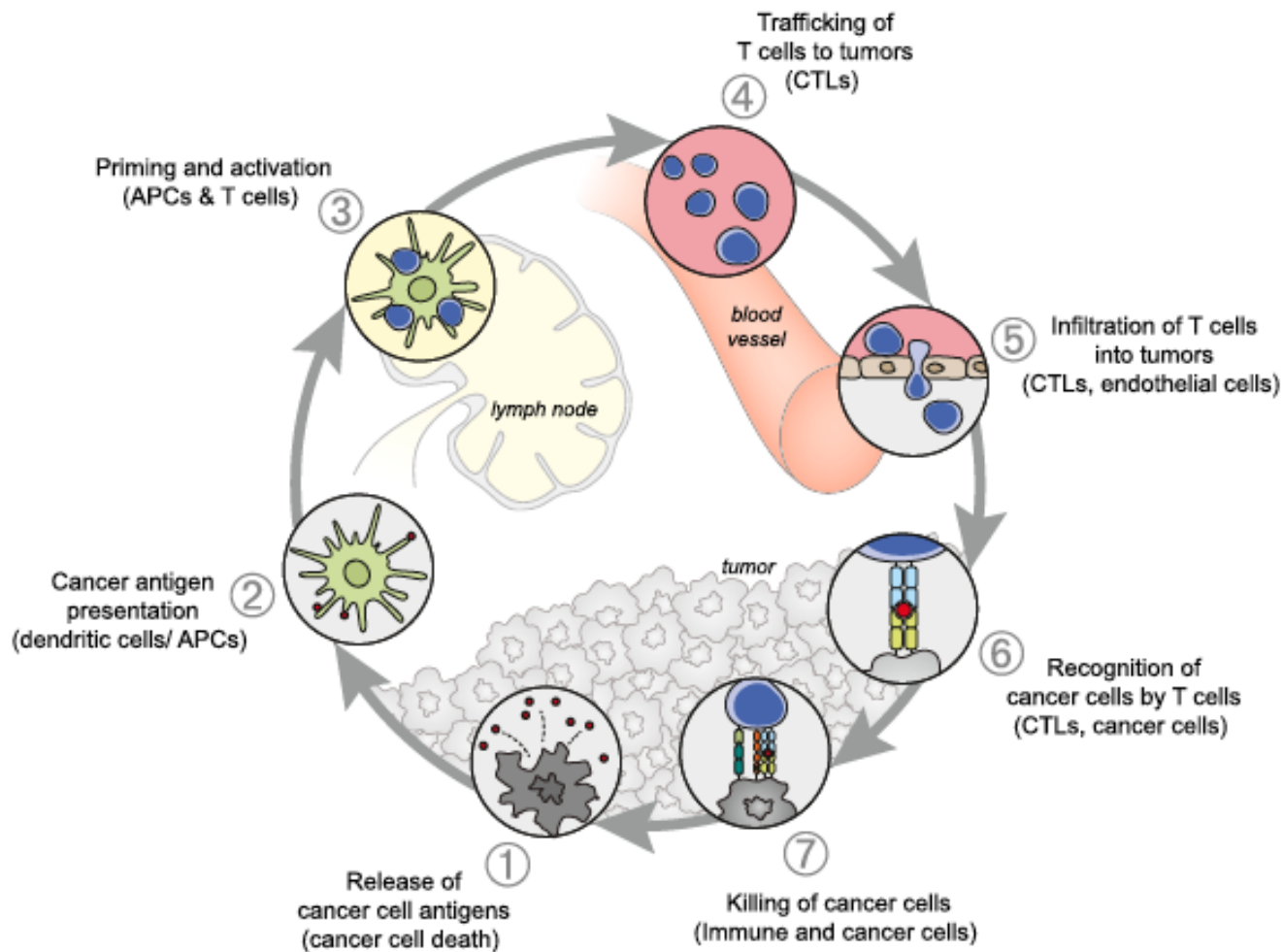
Beobachtungszeit: 10 Jahre

*Coiffier, Blood 2010
Slide adaptiert von PD U.Novak*

Immuntherapie (im eigentlichen Sinne)

- Impfungen
- Checkpoint-Hemmer
- Zytokintherapie (Immunhormone)
 - Beispiel: Interleukin-2
- Immunzelltherapie
 - Beispiel: CAR-T-Zell-Therapie

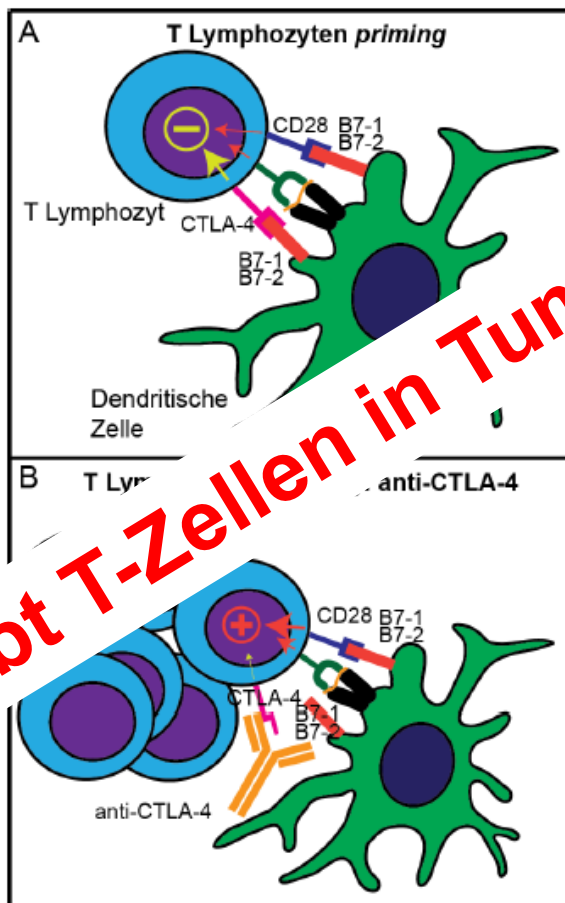
Checkpoint-Hemmer



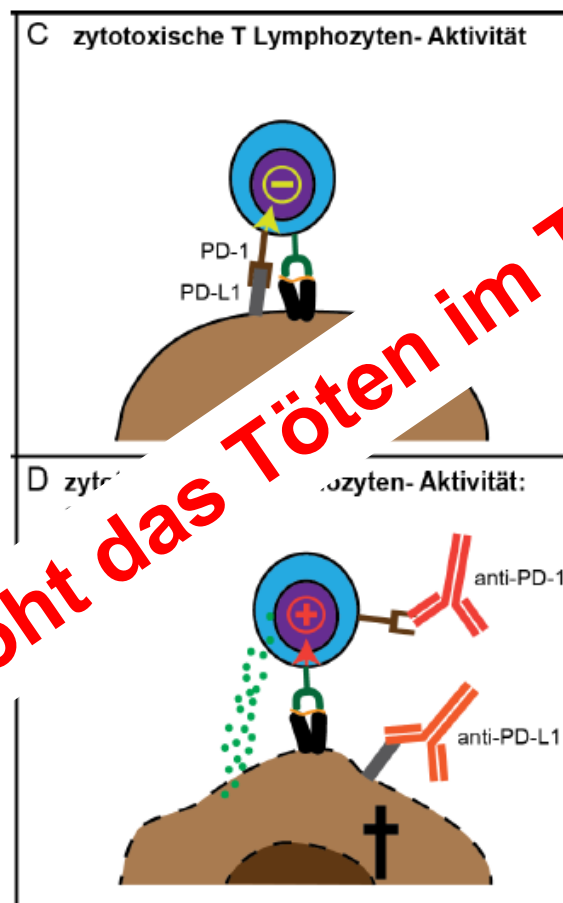
Mellman et al, Immunity 39, Juli 25, 2013

Tumorspezifische, T-Zell-vermittelte Immunantwort

Antikörper unterbrechen negative Signale



Anti-CTLA4: Ipilimumab (Yervoy®)



Anti-PD1: Nivolumab/Pembrolizumab
Anti-PD-L1: Durvalumab/Atezolizumab

Treibt T-Zellen in Tumore

Erhöht das Töten im Tumor

Immunantwort-Checkpoint-Inhibitoren

Tab. 1 In der Klinik eingesetzte Immun-Checkpoint-Inhibitoren

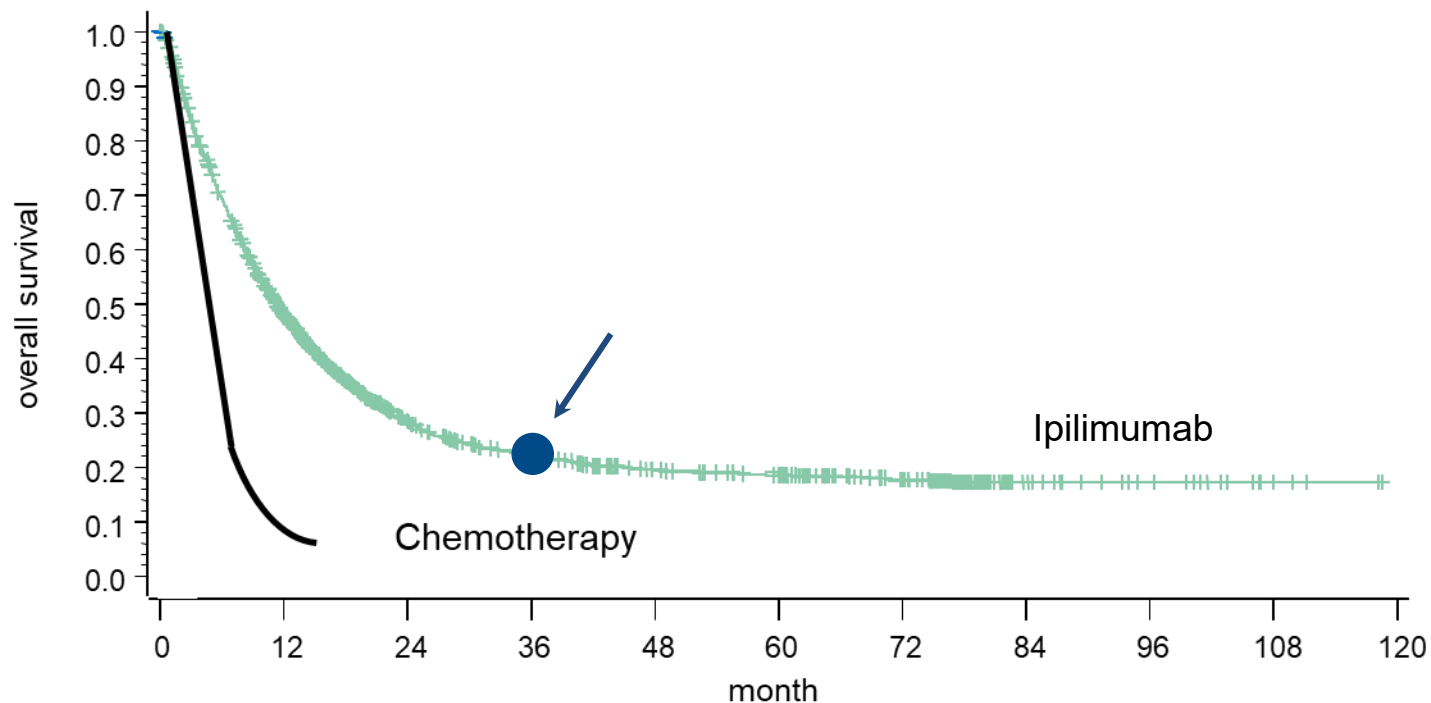
Wirkstoff	Handelsname	Target	Klasse
Ipilimumab	Yervoy [®]	CTLA4	humaner IgG1 Antikörper
Nivolumab	Opdivo [®]	PD1	humaner IgG4 Antikörper
Pembrolizumab	Keytruda [®]	PD1	humaner IgG4 Antikörper
Cemiplimab	Liptayo	PD1	humaner IgG4 Antikörper
Atezolizumab	Tecentriq [®]	PD-L1	humaner IgG1 Antikörper
Durvalumab	Imfinzi [®]	PD-L1	humaner IgG1 Antikörper
Avelumab	Bavencio [®]	PD-L1	humaner IgG1 Antikörper

CTLA4 Cytotoxic T-Lymphocyte associated protein 4, PD1 Programmed cell death protein 1, PD-L1 Programmed cell death protein ligand 1

... es begann beim metastasierten Melanom

Erstlinientherapie mit Ipilimumab

Longterm data of 1.861 patients



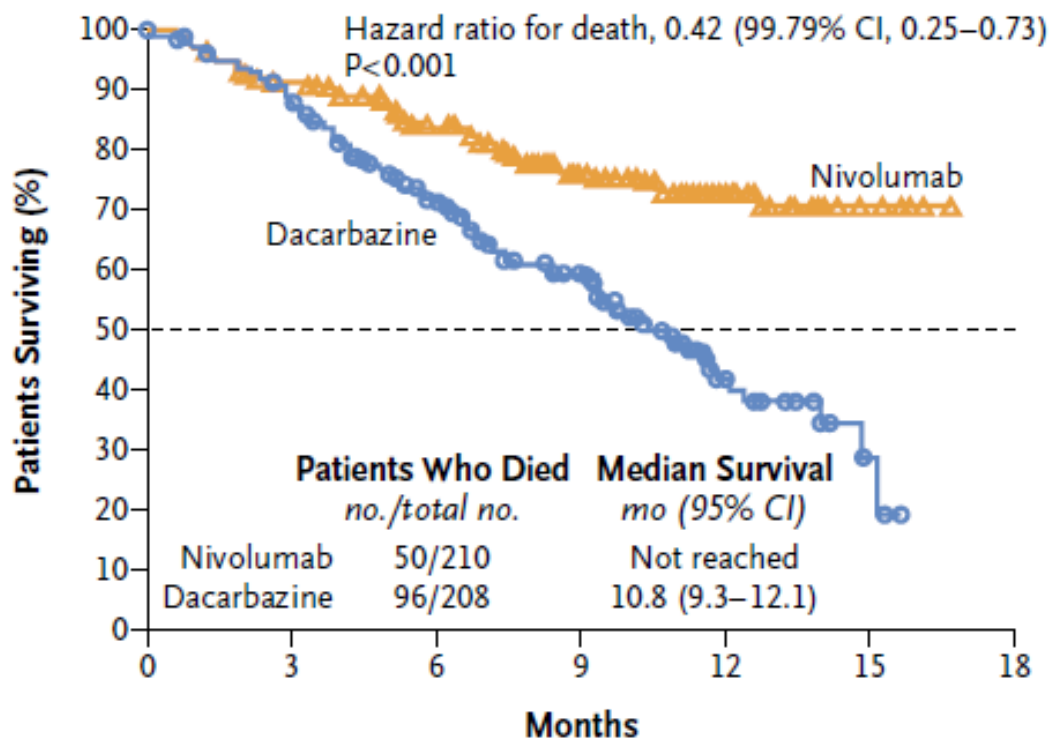
Patients at risk

Time (month)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Ipilimumab	1.861	839	370	254	192	170	120	26	15	5	0

Schadendorf, JCO 2015

... es begann beim metastasierten Melanom

Erstlinientherapie mit Nivolumab



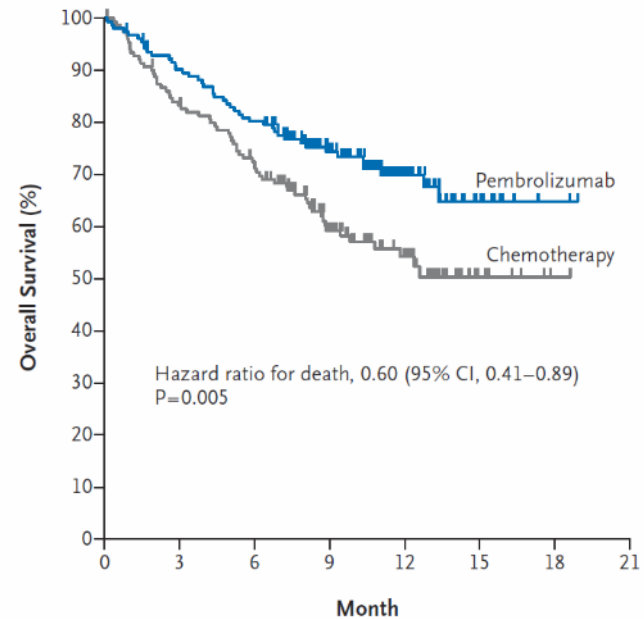
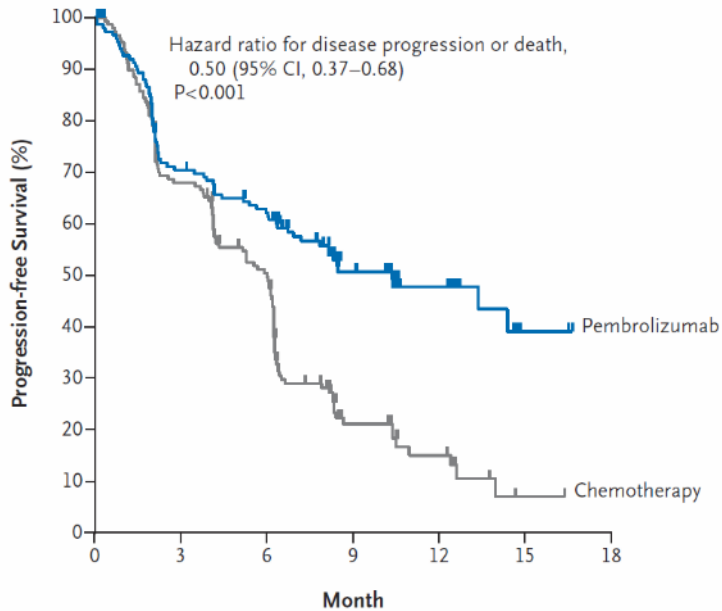
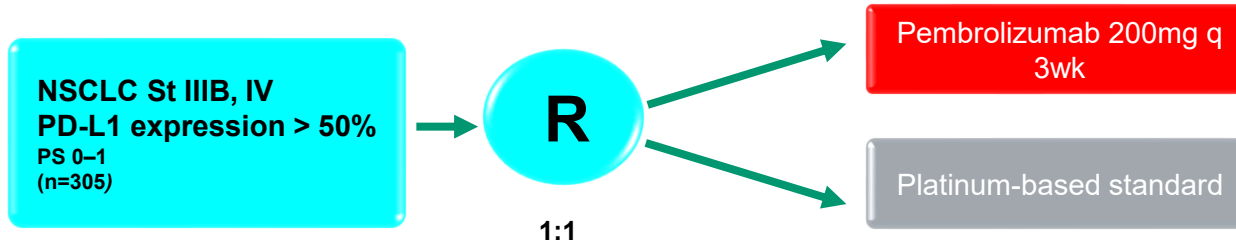
No. at Risk

Nivolumab	210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazine	208	177	123	82	22	3	0

Robert, NEJM 2015

... weitergeführt beim NSCLC (nicht kleinzelliges Bronchuskarzinom)

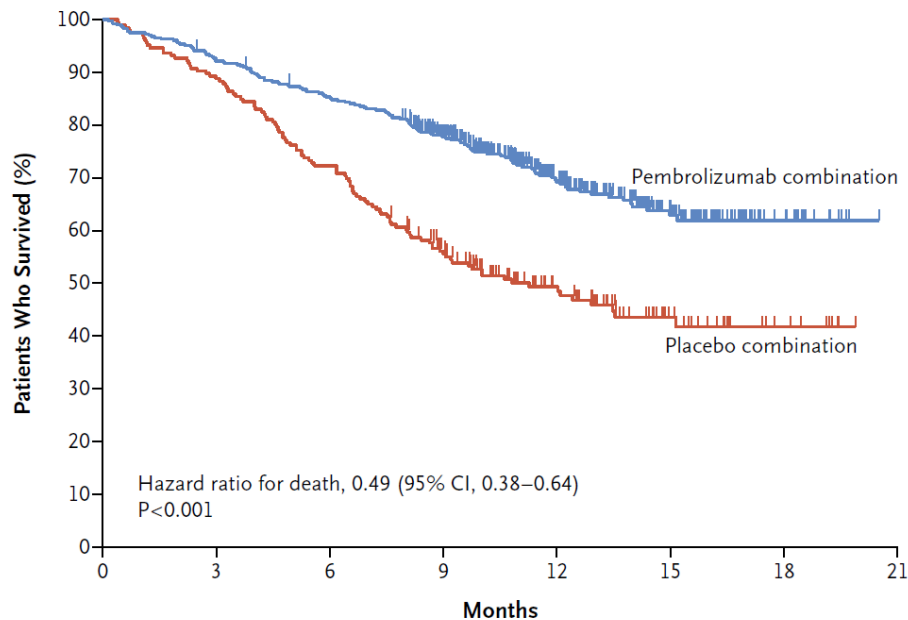
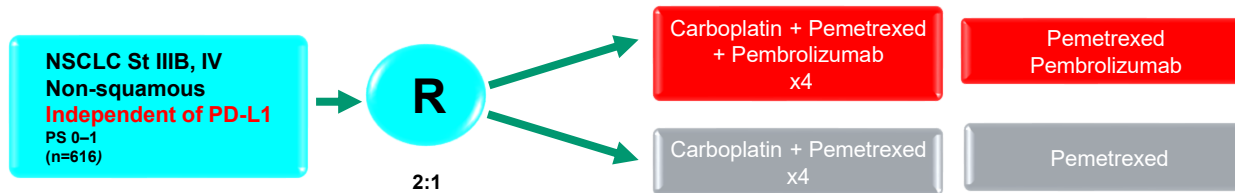
Pembrolizumab vs. Chemotherapie



Reck, NEJM 2016 (Keynote 024)

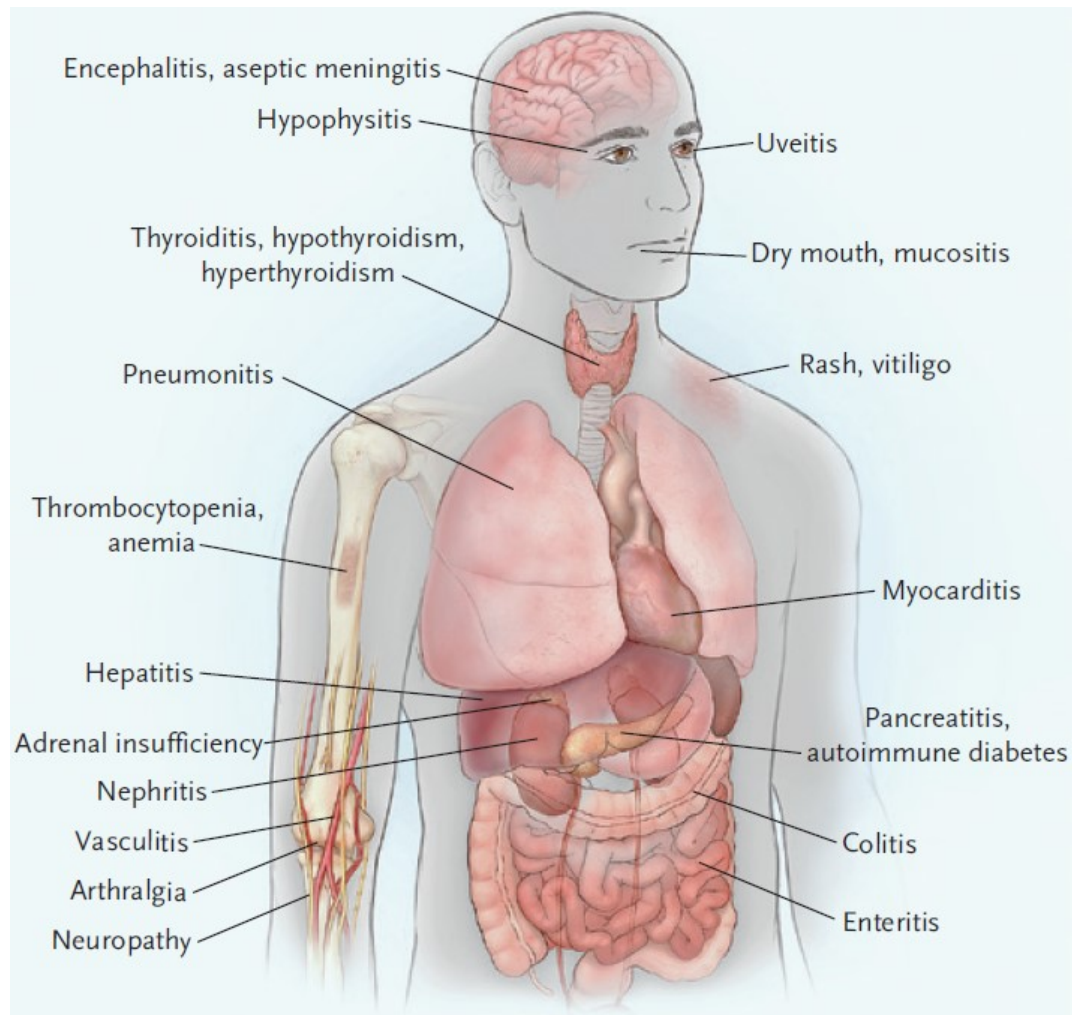
... weitergeführt beim NSCLC

Pembrolizumab UND Chemotherapie



Gandhi, NEJM 2018 (Keynote 189)

Nebenwirkungen der Immuncheckpoint-Therapie

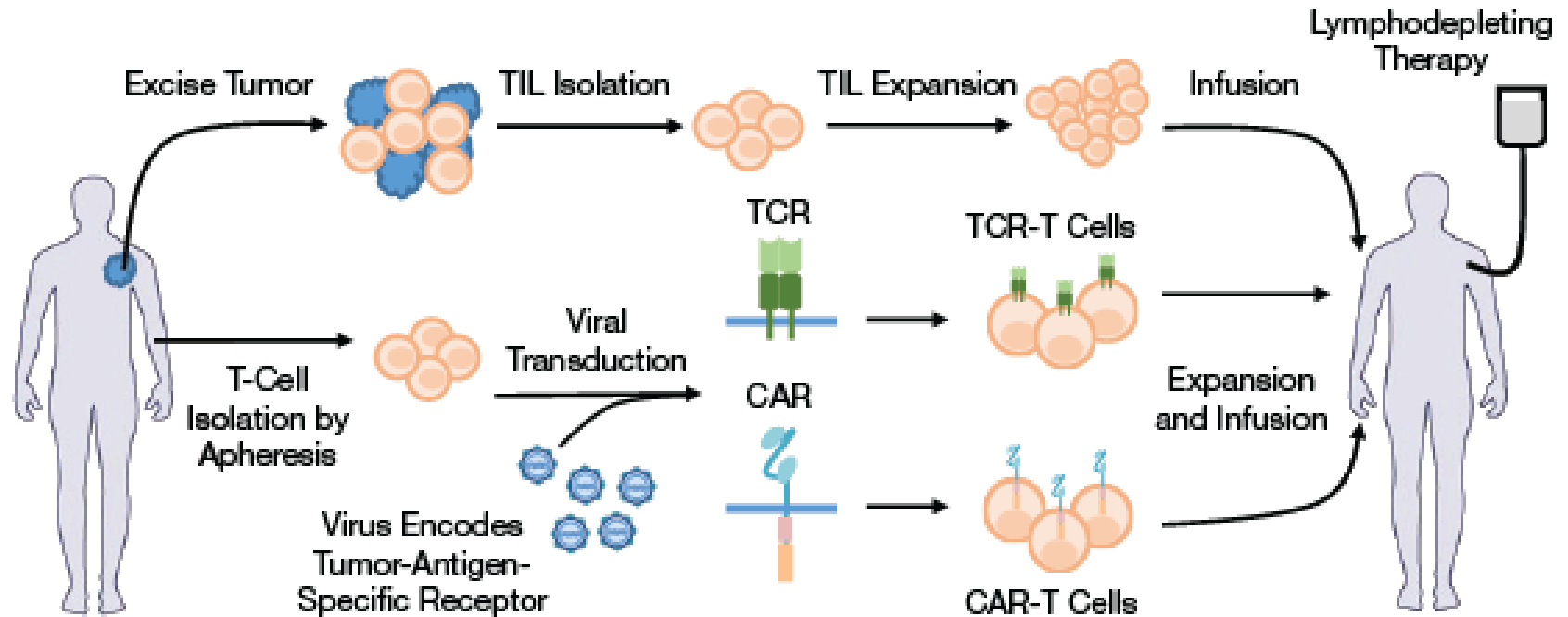


Autoimmunität

«-itis»

Postow, *NEJM* 2018

Immunzelltherapien



<https://www.aiche.org/resources/publications/cep/2017/october/engineering-cancer-fighting-t-cells>

Zelluläre Therapien in der Hämato-Onkologie

Eigene Stammzellen (autolog)

Behandlung von chemo-sensitiven Erkrankungen

Hochdosis zur Therapieoptimierung

Stammzellen = Unterstützung des Knochenmarks

Fremde Stammzellen (allogen)

auch bei wiederholten Rückfällen eingesetzt

«un-spezifische» Immuntherapie

Zelluläre Therapien in der Hämato-Onkologie

Eigene Stammzellen (autolog)

Behandlung von chemo-sensitiven Erkrankungen

Hochdosis zur Therapieoptimierung

Stammzellen = Unterstützung des Knochenmarks

Fremde Stammzellen (allogen)

auch bei wiederholten Rückfällen eingesetzt

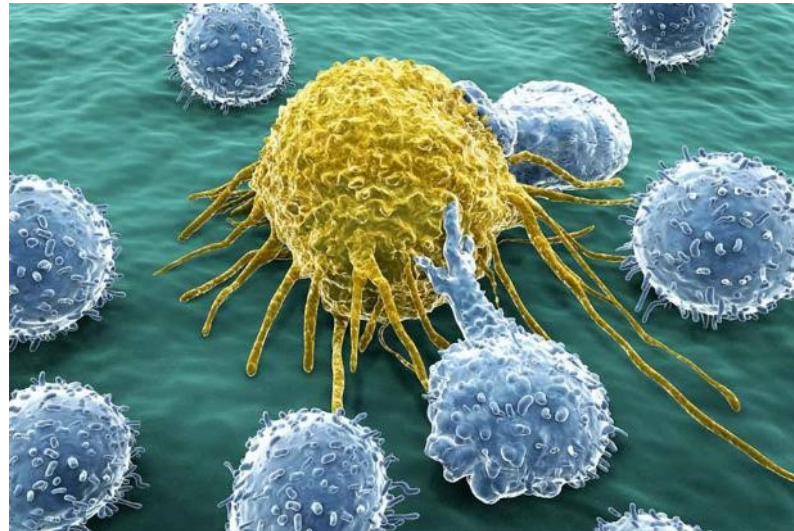
«un-spezifische» Immuntherapie



→ manipulierte eigene Lymphozyten = CAR-T Zellen

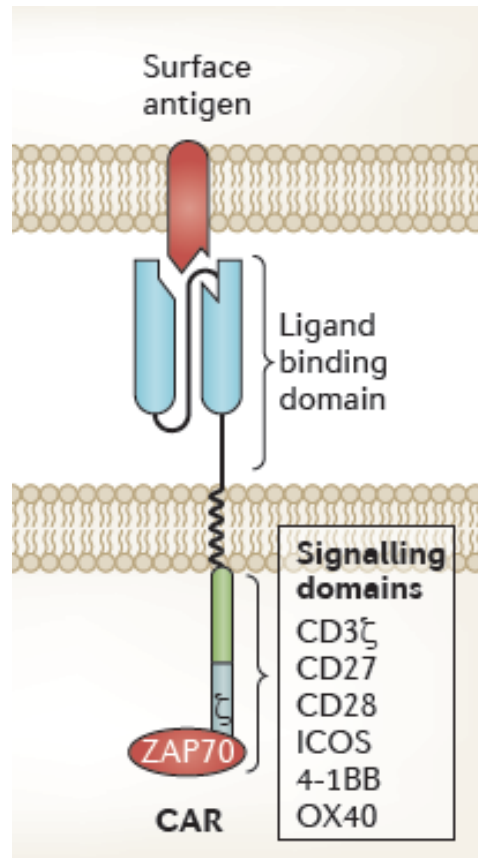
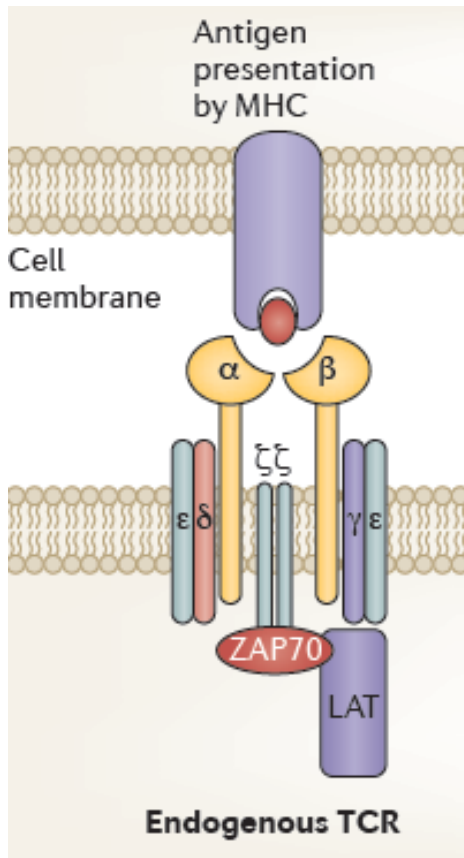
Was heisst «CAR-T»?

... chimeric antigen receptor T-cells



Der chimäre T-Zell Rezeptor – ein künstliches Produkt

«Mix» zwischen B- und Z-Zelle



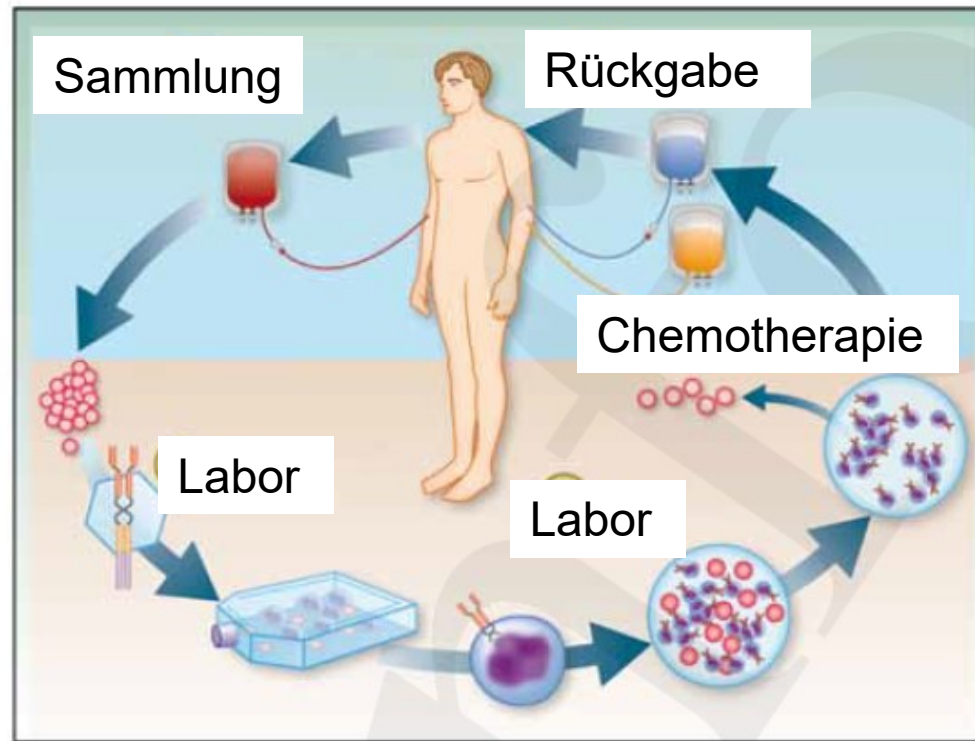
Bindung an ein Oberflächenweiss
→ **Spezifität der CAR T-Zelle**

Regulierung
→ **Aktivität & Überleben der Zelle**

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

Adpotiert von Fesnak AD. Nat
Rev Cancer. 2016

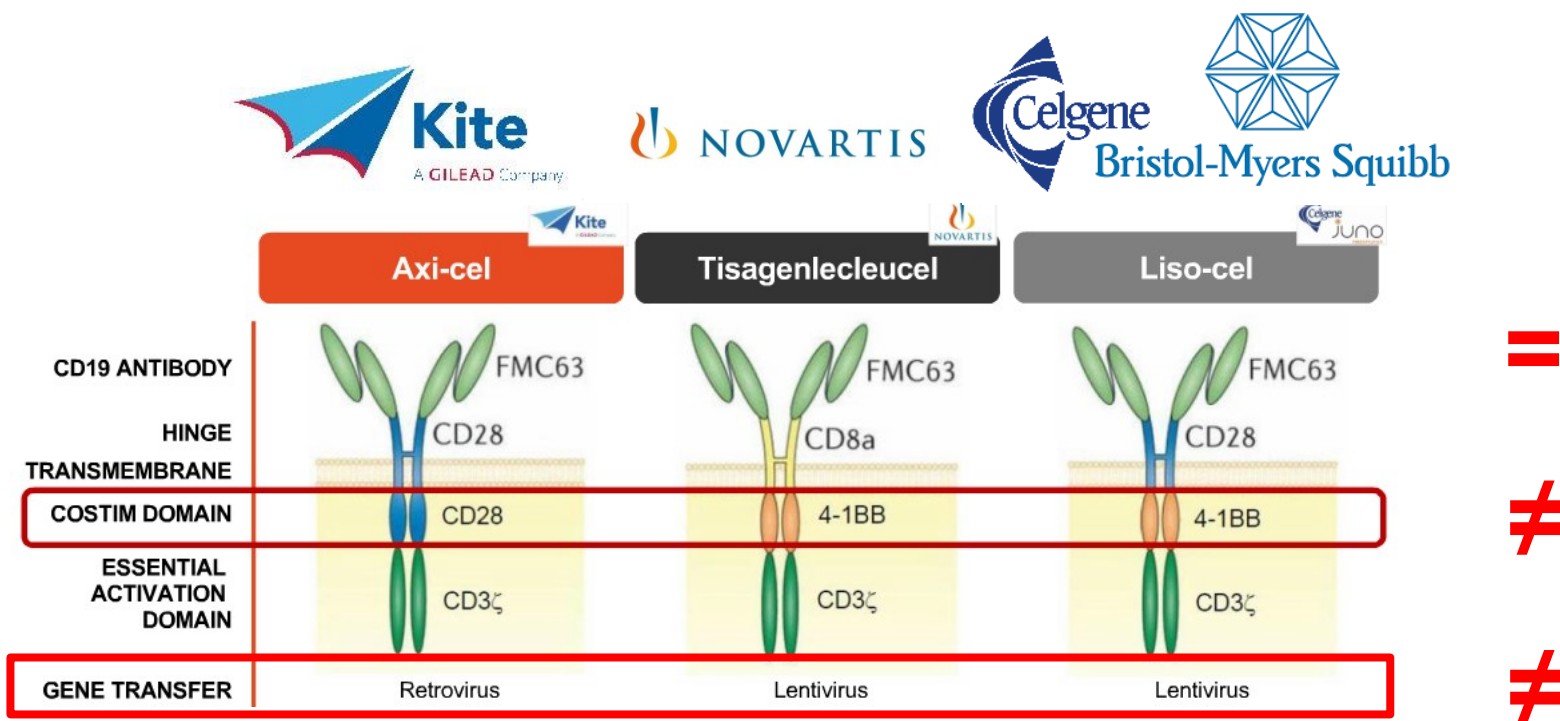
CAR-T Zellen sind «lebende & persönliche» Medikamente



Sammlung der Lymphozyten
Neuprogrammierung
Vorbereitungschemotherapie
Rückgabe, Nachbeobachtung

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

Verschiedene chimäre T-Zell-Rezeptoren...



Van der Steegen, Nat Rev Drug Disov 2015

...geben auch verschiedene «Produkte»

CAR-T ≠ CAR-T

Zielvolumen	Novartis	CD3 $\geq 1 \times 10^9$ oder 2-4-faches Blutvolumen
	Gilead	12-15 Liter totales Blutvolumen
	Celgene	7-12 Liter totales Blutvolumen
Apheresat	Novartis	Apheresat & Produkt gefroren
	Gilead & Celgene	Apheresat «warm», Produkt gefroren
Produkt	Kymriah®	0.6 - 6 x 10 ⁸ vitale Zellen, in 1-3 Beuteln
	Yescarta®	0.4 - 2 x 10 ⁸ vitale Zellen, fix in 68 ml
	Celgene	5 x 10 ⁷ CD8+ & 5 x 10 ⁷ CD4+ cells (<i>wenige ml</i>)

...geben auch verschiedene «Produkte»

CAR-T ≠ CAR-T



→ unterschiedliche Prozesse im Spital

Wirksamkeit von CAR-T-Zellen bei aggr. Lymphomen

Anzahl PatientInnen	100 - 269 (in den Studien)
Beteiligte Zentren	6 (nur USA) bis 27 (weltweit, Logistik!)
Vorbehandlungen	Hochdosis (autolog) 20 - 50 % Fremdspende (allogen) bis 5 %
Wirksamkeit	Remissionsraten 50 – 80 %
Ambulant	in bis zu 25 %
Produktionsversagen /keine Therapie	bis 33 %

JULIET (Novartis)

New England J Med 2017

ZUMA-1 (Gilead)

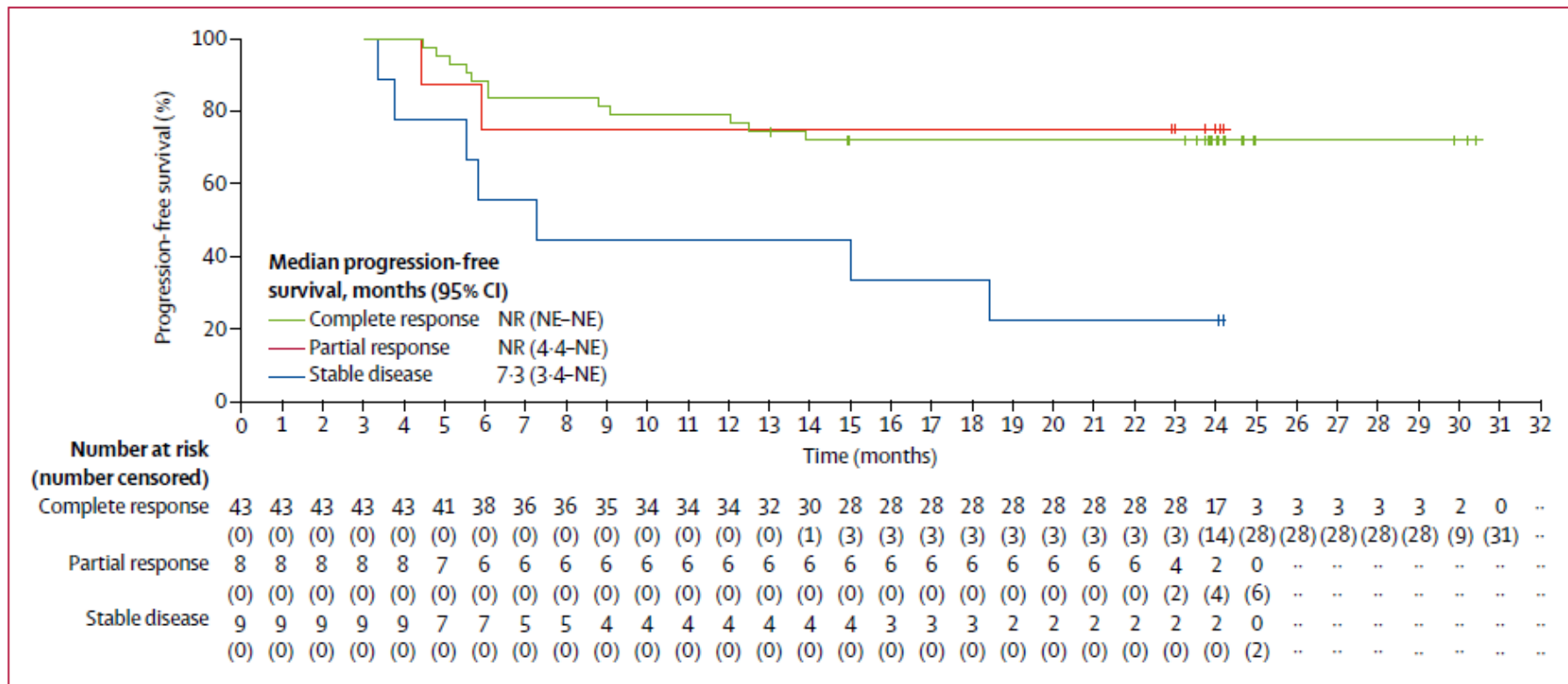
New England J Med 2017

TRANSCEND (Celgene)

ASH 2018 & ASCO 2019 & ASH 2019

Entscheidend bei DLBCL: Ansprechen nach 3 Monaten...

Beispiel Axi-Cel (ZUMA-1 Studie)



Median follow up: 27.1 Monate

Locke, Lancet Onc 2019

Zusammenfassung der «real-life data»

Basierend auf CIBMTR Datenbanken *

Yescarta® 764 Pat. (19 - 86 Jahre), med. Beobachtungszeit 6 Monate

Kymriah® 70 Pat. (15 - 89 Jahre), med. Beobachtungszeit 5.8 Monate

Obwohl mehr ältere PatientInnen mit ↑ Risiko für Tx-Versagen und NW behandelt wurden:

- Effektivität der Therapien in der Praxis \cong klinischen Zulassungsstudien
- Tendenziell weniger schwere Toxizität als in Studien
- früherer Einsatz von Tocilizumab & Steroide
- Wirksamer bei weniger Tumorlast, Einsatz nicht erst als „last option“

* **ASH 2019**

Axi-Cel (Yescarta®) Pasquini et al.; Abstract 764

Tisa-Cel (Kymriah®) Jaglowski et al; Abstract 766

Riedell et al.; Abstract 1599

Neben Aplasie und Lymphom: Nebenwirkungen

Cytokine release syndrome (CRS)

Häufigste klinische Symptome

- Fieber
- Hypotension (Blutdruck syst <90 mmHg)
- Dyspnoe und Hypoxämie

2-14 Tage nach CAR; fulminant bis hämophag. Lymphohistiozytose

Grading (gemäss 2018 ASBMT Consensus Grading, Lee et al)

- **Grad I:** Fieber
- **Grad II:** Fieber und Hypotension ohne Bedarf für Vasopressoren und/oder Hypoxämie mit low-flow Sauerstoff (Nasenkanüle)
- **Grad III:** Fieber und Hypotension mit Bedarf für 1 Vasopressor (mit oder ohne Vasopressin) und/oder Hypoxämie mit high-flow Sauerstoff (≥ 6 L/min)
- **Grad IV:** Fieber und Hypotension mit Bedarf für >1 Vasopressor und/oder Hypoxämie mit Bedarf für positiven Luftwegsdruck (bspw. CPAP, BiPAP, intubation)
- **Grad V:** tot

Neben Aplasie und Lymphom: Nebenwirkungen

Cytokine release syndrome (CRS)

Therapie

- Fiebersenkung
- Supportiv (O₂, Hydrierung)
- Tocilizumab (Actemra®) (+/- Steroide)
- Hypotonie Grad 2 & kein Ansprechen auf Hydrierung
→ Vasopressoren & Beatmung

Neben Aplasie und Lymphom: Nebenwirkungen

Neurotoxizität (Cytokine Release Encephalopathy Syndrom (CRES))

Grading CRES (nach Neelapu SS et al: Nat Rev Clin Oncol 1-16, 2017)

Symptom	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
CARTOX-10-Score*	7-9 (mild impairment)	3-6 (moderate impairment)	0-2 (severe impairment)	Patient in critical condition, and/or obtunded and cannot perform assessment of tasks
Raised intracranial pressure	NA	NA	Stage 1–2 papilloedema, or CSF opening pressure <20 mmHg	Stage 3–5 papilloedema, or CSF opening pressure ≥20 mmHg, or cerebral oedema
Epileptische Anfälle oder motorische Ausfälle	NA	NA	Partial seizure, or non-convulsive seizures on EEG with response to benzodiazepine	Generalized seizures, or convulsive or non-convulsive status epilepticus, or new motor weakness

Tag nach Infusion

u^b

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 quoi écrire 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, mais j'aimerais pouvoir le faire.

Tag: 29. / 7. / 2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 9:45

J'ai eu un petit problème avec mon ordinateur hier.

Tag: 29. / 7. / 2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 10:15

es a été

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. / 07 / 2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 08:00

Tag: 30. / 07 / 2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 09:00

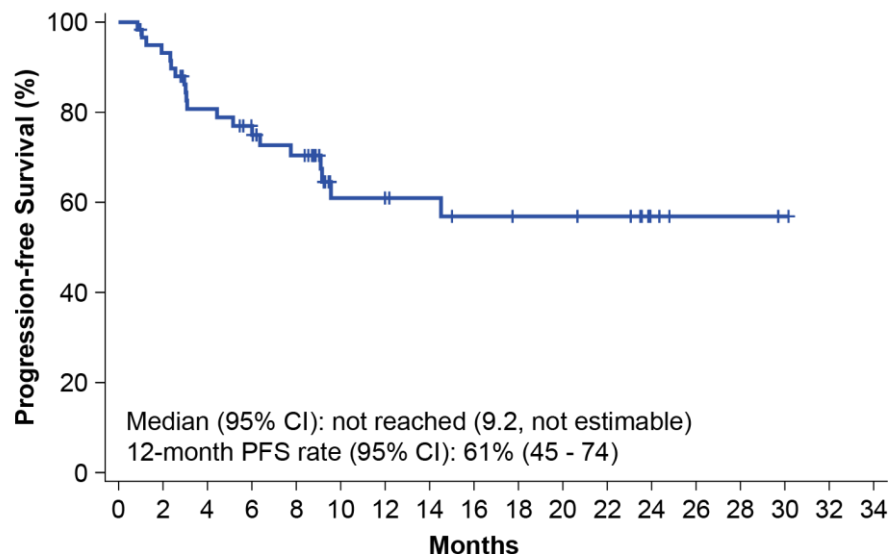
Tag: 30. / 7. / 2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 8:00

Medizinische Onkologie Inselspital 10

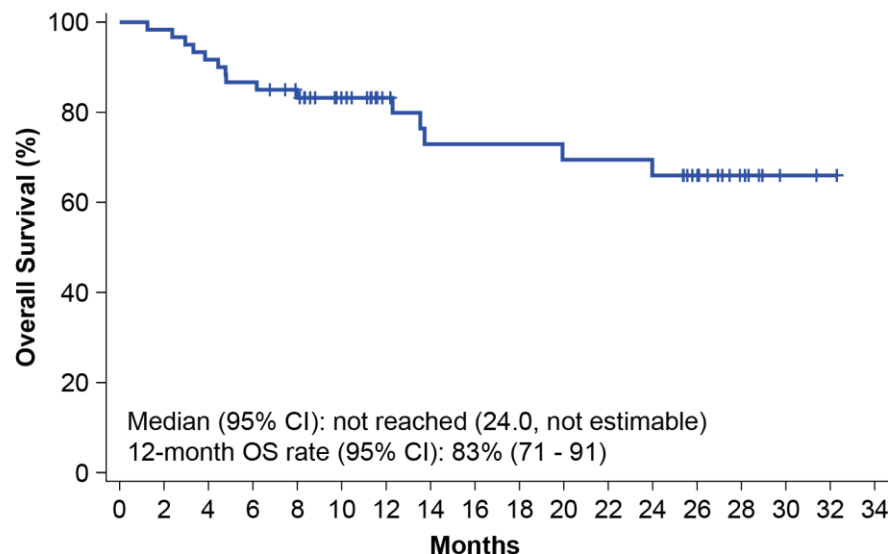
Tag: 30. / 7. / 2019 Standard-Satz schreiben:
Zeit: 14:00

Daten beim Mantelzell-Lymphom (ZUMA-2)

- Ansprechrate (bei mehrfach vorbehandelten 74 PatientInnen): 93%, komplett in 67%
- Medianes PFS und OS nach medianem FU von 12.3 Mon. nicht erreicht
- Erwartete Toxizität (G3 Infekte in 32 %, CRS in 15 %, CRES in 31 %, 2 Todesfälle)



Patients at risk
60 54 43 38 31 17 16 15 13 12 12 11 4 2 2 1 0



Patients at risk
60 59 55 52 46 36 27 21 21 21 20 20 19 15 7 2 1 0

Zulassung wird mit diesen Daten angestrebt

Wang et al.
N Engl J Med 2020

Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

Noopur Raje, M.D., Jesus Berdeja, M.D., Yi Lin, M.D., Ph.D.,
David Siegel, M.D., Ph.D., Sundar Jagannath, M.D., Deepu Madduri, M.D.,
Michaela Liedtke, M.D., Jacalyn Rosenblatt, M.D., Marcela V. Maus, M.D., Ph.D.,
Ashley Turka, Lyh-Ping Lam, Pharm.D., Richard A. Morgan, Ph.D.,
Kevin Friedman, Ph.D., Monica Massaro, M.P.H., Julie Wang, Pharm.D., Ph.D.,
Greg Russotti, Ph.D., Zhihong Yang, Ph.D., Timothy Campbell, M.D., Ph.D.,
Kristen Hege, M.D., Fabio Petrocca, M.D., M. Travis Quigley, M.S.,
Nikhil Munshi, M.D., and James N. Kochenderfer, M.D.

N Engl J Med 2019;380:1726-37.

DOI: 10.1056/NEJMoa1817226

Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society.

KarMMa-3 ab Q3 2020:
3rd line triplet vs. bb2121
CH = Inselspital

Phase 1 Studie, 33 Pat., median 7 (3-14) Vortherapien inkl. anti-CD38 Antikörper

Resultate

Nebenwirkungen

- Hämatotox \geq G3: Neutropenie (85%), Anämie (45%), Thrombozytopenie (45%)
- CRS in 76%, meist \leq G2 und nach bereits 2 Tagen, mediane Dauer 5 Tage
- Neuro-Tox in 42%, meist \leq G2

Wirksamkeit

- Ansprechrate 85 %, med. PFS 11.8 Monate

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

