

Tag der Offenen Tür

Comprehensive Cancer Center Zürich

Diagnose Krebs: Alle Antworten unter einem Dach

Samstag, 25. Januar 2020, 9.00 – 13.00 Uhr

Grosser Hörsaal OST, Foyer Dick and Davy, Universitätsspital Zürich

CAR T-Zellen:

Immuntherapie mit lebenden Zellen

Markus G. Manz

Director Department of Medical Oncology and Hematology

University Hospital Zurich

markus.manz@usz.ch

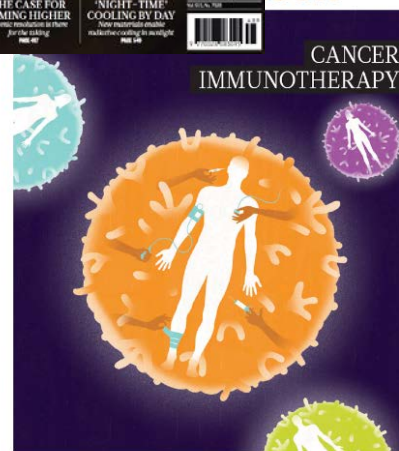
2000 + “Neues Zeitalter” der Tumor-Immuntherapie



Drilling into engine oil
antiviral films pp. 40 & 202



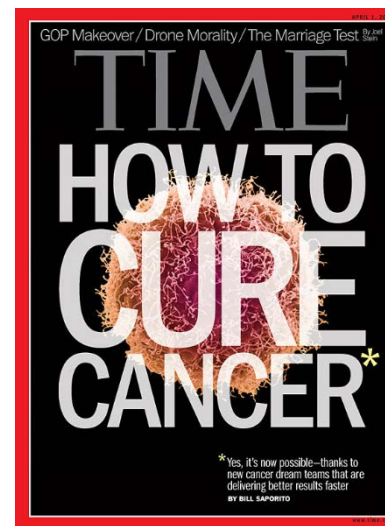
BOOK



Produced with support of a medical education grant from Bristol-Myers Squibb and with support of a grant from F. Hoffmann–La Roche Ltd and Merck & Co., Inc.

Dendreon

Enhancing natural defences



Immuntherapie

- **Generelle Prinzipien**
- **CAR T-Zell Therapie**

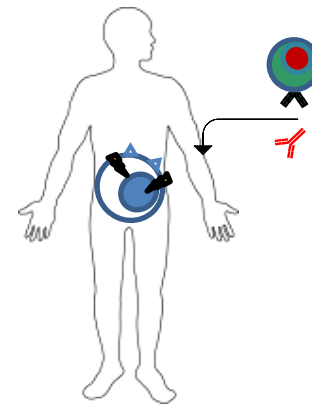
Mögliche Immuntherapien gegen Krebs

Mode of immune-action

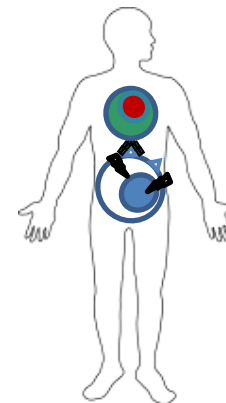
- Antibody mediated
- T-cell mediated
- NK-cell mediated
- Phagocyte mediated

- Artificial, intelligent «*designer-immune*» mediated

Mode of application

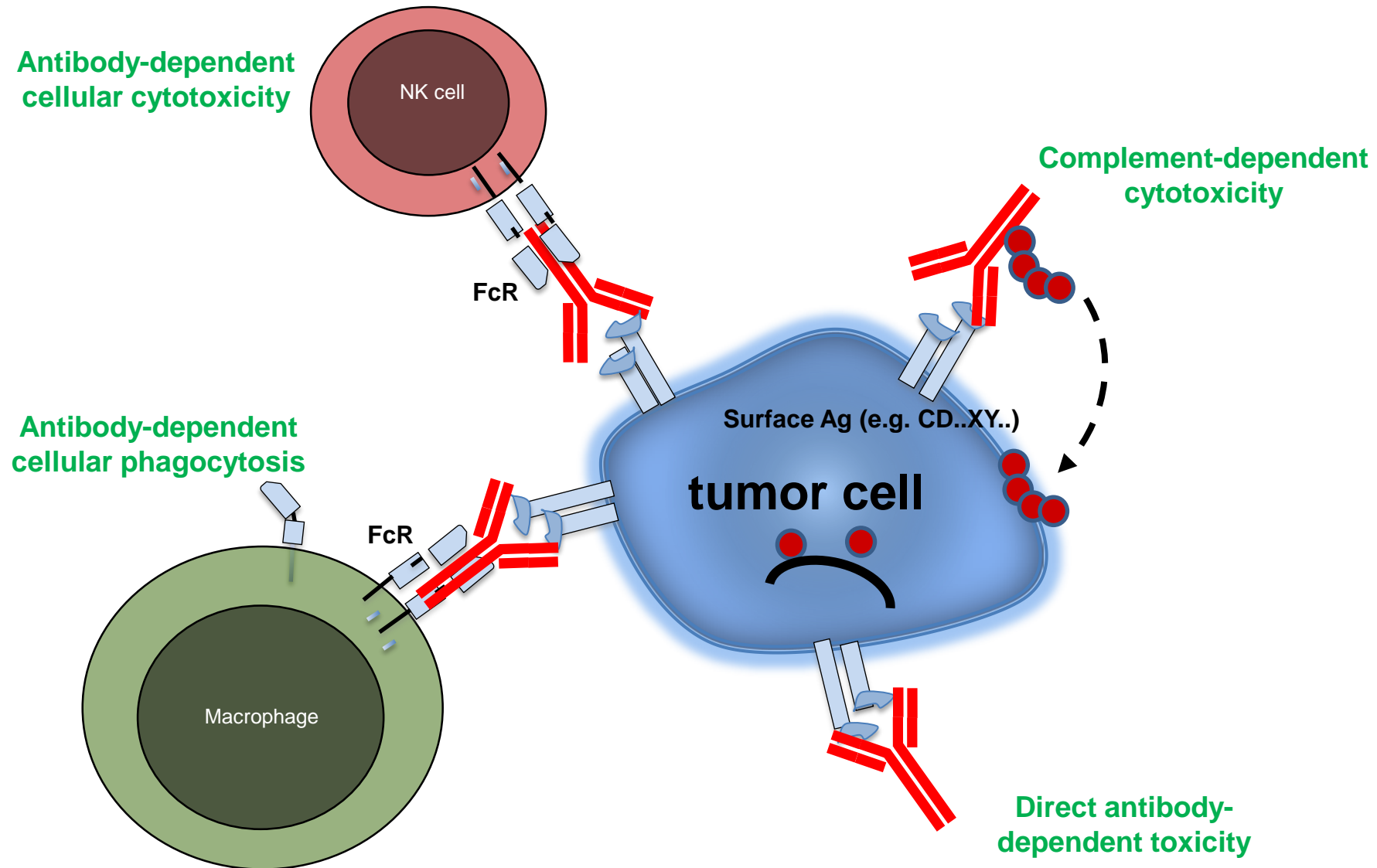


Transfer of
immune
effectors

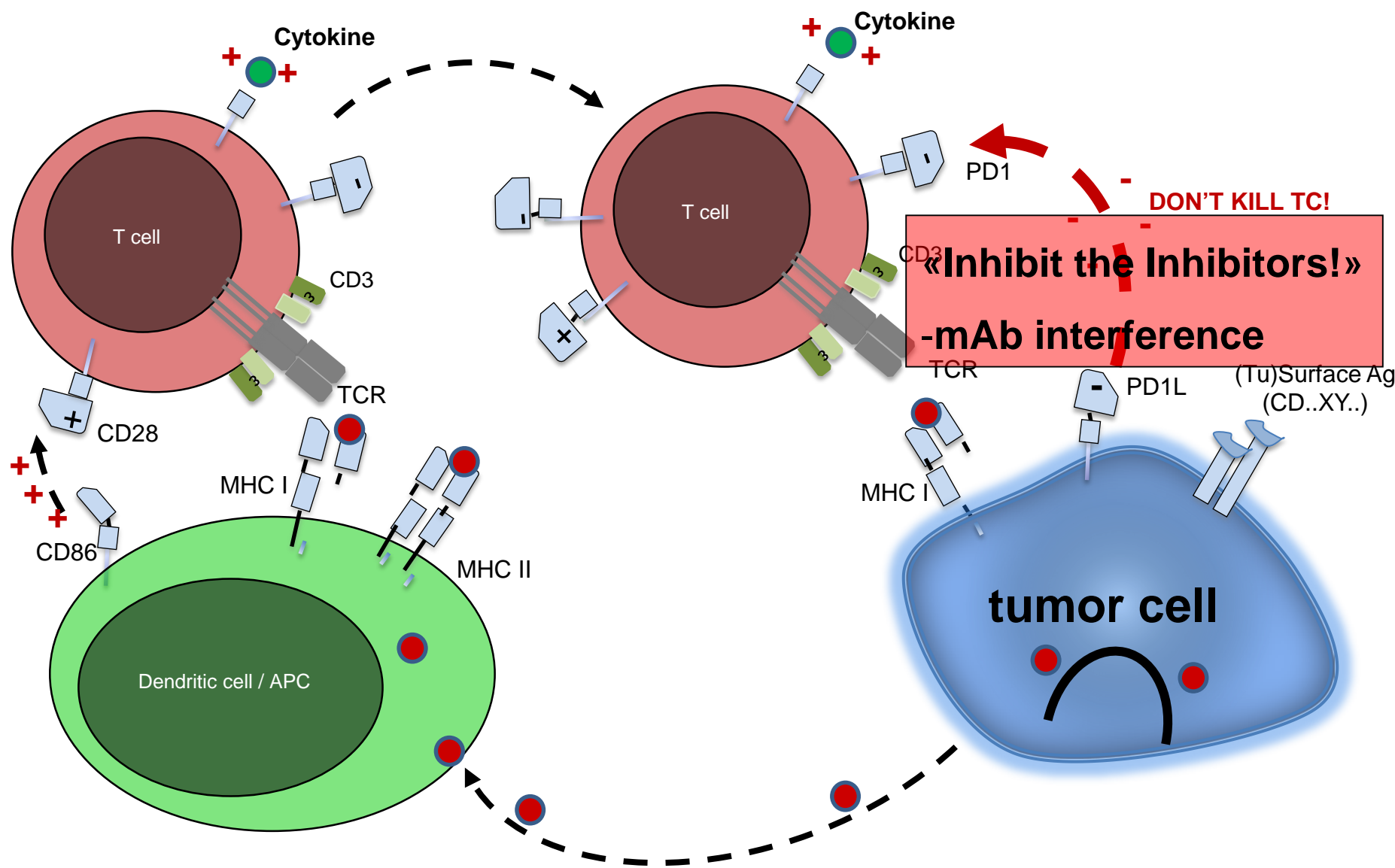


Activation of
endogenous
immune
effectors

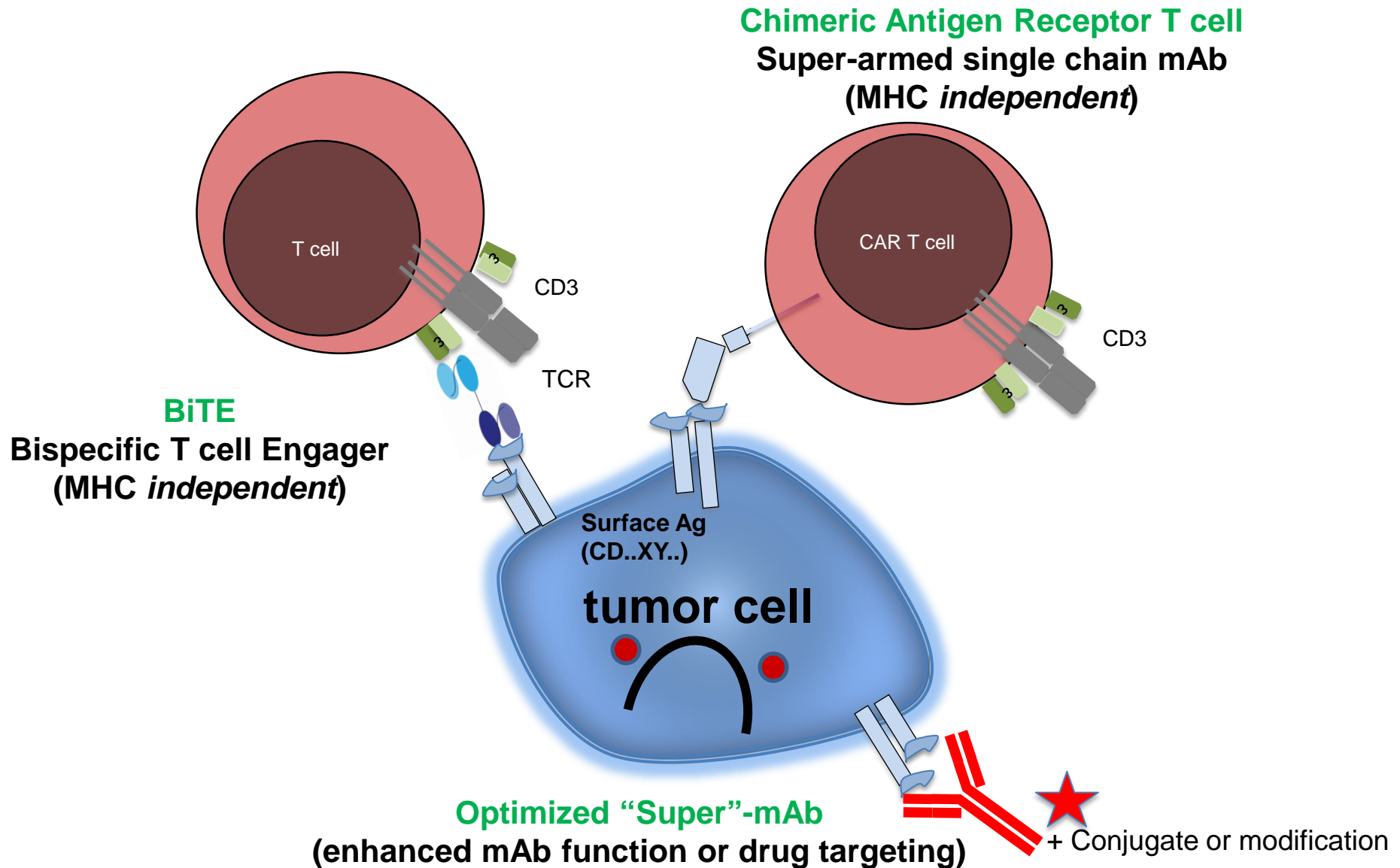
Immune-mechanisms: **Antibody-mediated killing**



Immune-mechanisms: T-cell mediated killing

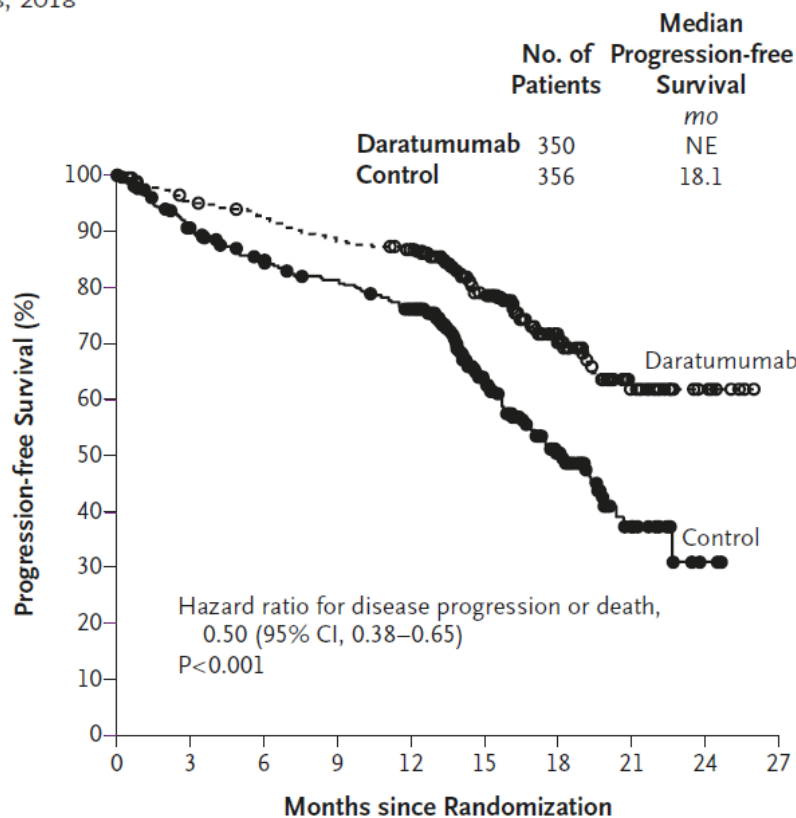


Immune-mechanisms: **artificial designer (immune) killing**



Typischer Erfolg der Antikörperbehandlung (MM)

N ENGL J MED 378;6 NEJM.ORG FEBRUARY 8, 2018



No. at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Daratumumab	350	322	312	298	285	179	93	35	10	0	0
Control	356	303	276	261	231	127	61	18	2	0	0

Patients with newly diagnosed multiple myeloma, ineligible for stem cell transplantation, daratumumab combined with bortezomib, melphalan, and prednisone resulted in a lower risk of disease progression or death than the same regimen without daratumumab.

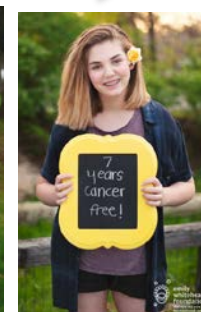
The daratumumab-containing regimen was associated with more grade 3 or 4 infections (pneumonia).

Die (R)Evolution: CAR T-Zellen

2012 - - - - -> NY Times 2012 - - - - -> 2013 - - - - -> 2019



Emma in April 2012



The New York Times
In Girl's Last Hope,
Altered Immune Cells Beat Leukemia



Zulassung für die Therapie




- **Aktuell 2 Produkte**

- **Kymriah und Yescarta zugelassen für:**

- Erwachsene Patienten mit rezidiviertem/refraktärem diffuse-grosszelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach ≥ 2 Linien Systemtherapie.
- Kymriah zudem für refraktäre B-ALL <25 Jahre
- Yescarte zudem für primär mediastinale B-Zell Lymphome

PLAY **SRF** TV Radio

Startseite Live Sendungen Themen



03:26 / 51:28

DOK, 27.06.2019, 20:10 Uhr

Profit oder Leben? – Wenn das Gesundheitswesen an die Grenze geht

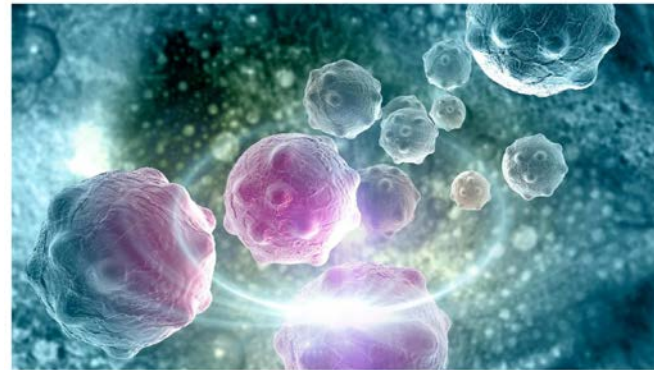
Wie viel ist ein Menschenleben wert? Die Frage stellt sich, seit Novartis eine Genterapie für 370'000 Franken auf den Schweizer Markt gebracht hat. Wie kommt ein solcher Preis zustande? «DOK» folgt den Spuren der Krebskillerzellen: ein Pharmakrimi, der aufzeigt, wie die Branche funktioniert.

HOFFNUNG FÜR PATIENTEN

Diese neuen Therapien helfen gegen Krebs



► BILD erklärt, wie Sie an die Hoffnungsträger kommen, was die Kassen übernehmen



DER EINE VERLOR SEINE FRAU AN KREBS

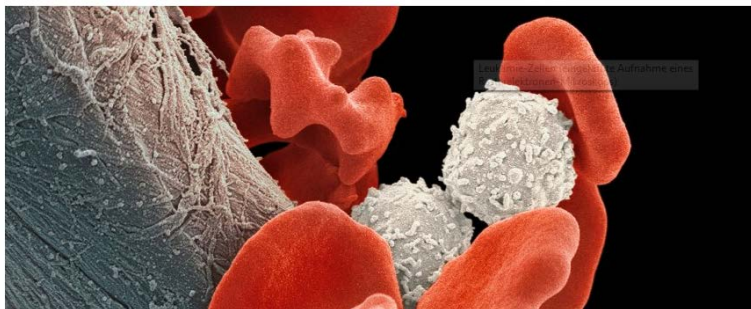
Diesen Forschern gelang das Wunder

Dr. Carl June von der Universität Pennsylvania hat die Car-T-Zelltherapie im Labor entwickelt. Dr. Stephan Grupp hat sie zum Einsatz gebracht.

Erste Genterapie gegen Krebs

"Eine neue Ära der Leukämiebehandlung"

Die erste Genterapie gegen Krebs steht kurz vor der Zulassung. Bei der Therapie attackieren eigene, manipulierte Immunzellen die Krebszellen im Körper - allerdings mit gefährlichen Nebenwirkungen.



Die unglaubliche Heilung des Peter Rohr




Eine neue Krebstherapie hat grosses Potenzial, birgt aber auch die Gefahr, das Gesundheitssystem zu sprengen

«80 Prozent des Tumors waren verschwunden, nach nur zehn bis zwölf Stunden. Diese Ballung, die ich am Hals hatte, war weg»

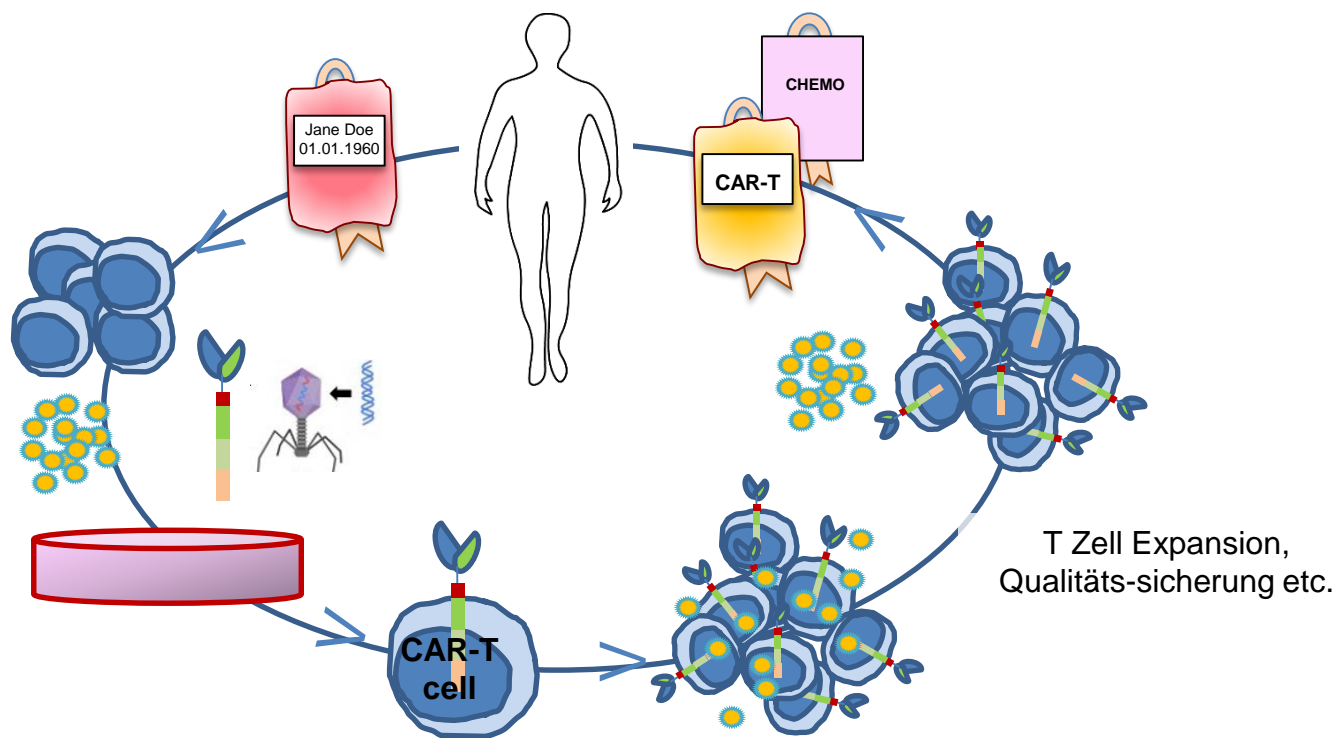
«Einige Patienten wie Peter Rohr haben fantastisch auf die Therapie angesprochen, andere aber nicht»

Die behandelnde Ärztin
Antonia Müller

Der Patient Peter Rohr

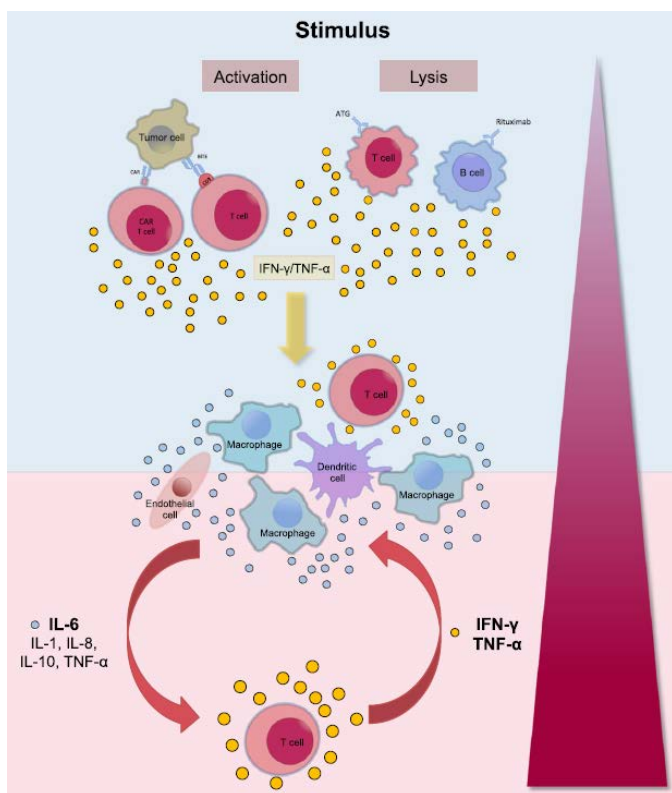
Wie werden die CAR T-Zellen generiert?

T Zellaktivierung
und Transduktion



Ca. 4 Wochen

Potentielle Nebenwirkungen



Shimabukuro-Vornhagen et al. Journal for Immuno Therapy of Cancer (2018) 6:56

Grad 1

- Fieber
- Konstitutionelle Symptome

Grad 2

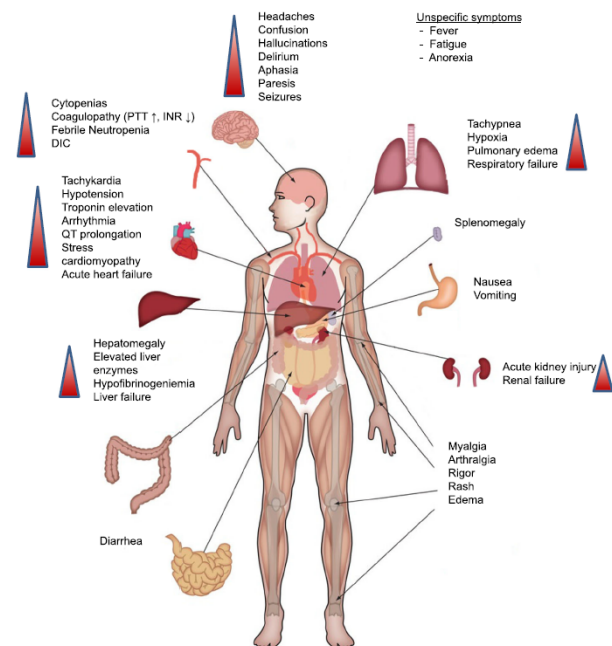
- Hypotonie (auf Volumen oder niedrig dosierte kreislaufstützende Medikamente ansprechend)
- ° 2 Organschädigung

Grad 3

- Schock (→ hohe Dosen Vasopressoren)
- ° 3 Organschädigung

Grad 4

- Mechanische Beatmung
- ° 4 Organschädigungen



Gründe für Therapie-Versagen

- CAR-T Zellen sind ein lebendiges Medikament mit individueller biologischer Dynamik und Lebensdauer
- Produkte sind nicht standardisiert, Qualitätskriterien nicht sicher definiert, da nicht genau bekannt (Rolle der Vortherapien u.ä.)
- Expansion und Persistenz *in vivo* kann derzeit weder beeinflusst noch adäquat monitorisiert werden
- Gewisse Dauer an Persistenz vermutlich für Heilung erforderlich. Dauer unbekannt
- Tumor-Antigen Escape: CD19-negative Rezidive

CAR T-Zell Therapie: Viele Fragen

- **Wer profitiert von dieser aufwändigen Therapie?**
 - Patient selection
 - Biomarker
 - Immunstatus vor Therapie
 - Krankheitsentitäten
- **Kombinationstherapien, z.B. Bestrahlung?**
- **Vorgehen im Fall von inkomplettem Ansprechen oder bei Rezidiv?**
 - in vivo Modulation? Lenalidomid? Checkpoint-inhibition? IFN?

CAR T-Zell Therapie: Aktuell

- Hoffnungsschimmer und “proof of principle”
- erste klinische Generation → noch viele Mängel
- CAR-Engineering wird manche Mängel beheben können
- Bei so vielen verschiedenen CAR-Ts und immunmodulatorischen Substanzen in der Pipeline wird es Jahre dauern, bis die optimalen Konstrukte und Kombinationen identifiziert sind für jeweilige Indikationen
- Allogene CAR-T Zellen könnten Therapieform deutlich günstiger und leichter verfügbar machen

Zusammenfassung

Immuntherapien

- **Verschiedene Ansätze werden verfolgt**
 - Aktivierung des patienteneigenen Immunsystem
 - Zuführung externer Immunwirkstoffe
- **Versch. Tumorarten werden unterschiedlich therapiert**
- **CAR T-Zellen sind ein neuartiger, individualisierter Ansatz**
 - Bisher bei wenigen Tumoren (lymphatische Leukämie, Lymphome)
 - Aufwändig, kostenintensiv

Danke für die Aufmerksamkeit

→ FRAGEN ?