

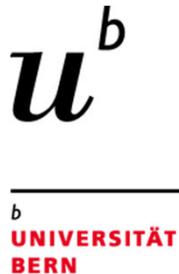
NEUE THERAPIEANSÄTZE BEI LYMPHOMEN

PD Dr. med. Urban NOVAK

Klinik für Medizinische Onkologie

 **INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL



Patientensymposium

Bern, 15.9.2018

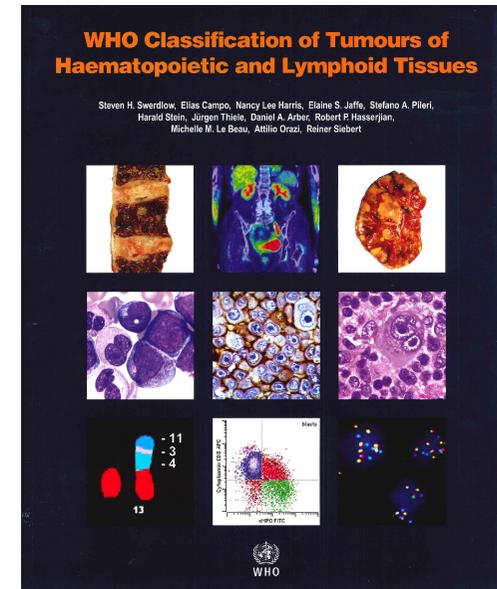
Ohne Interessenskonflikt

Das Wissen um Lymphome ermöglicht (neue) Therapien !

...und die Therapie beginnt mit einer

korrekten Diagnose, welche auf der...

- Grundlagenforschung
- & vielen intelligenten Beobachtungen basiert



2001 → 2008 → 2017



VIELFALT LYMPHOME: STECKBRIEFE

...**heilbar** mit Entzündungskomponente

M. Hodgkin

...**heilbar** & schnell wachsend

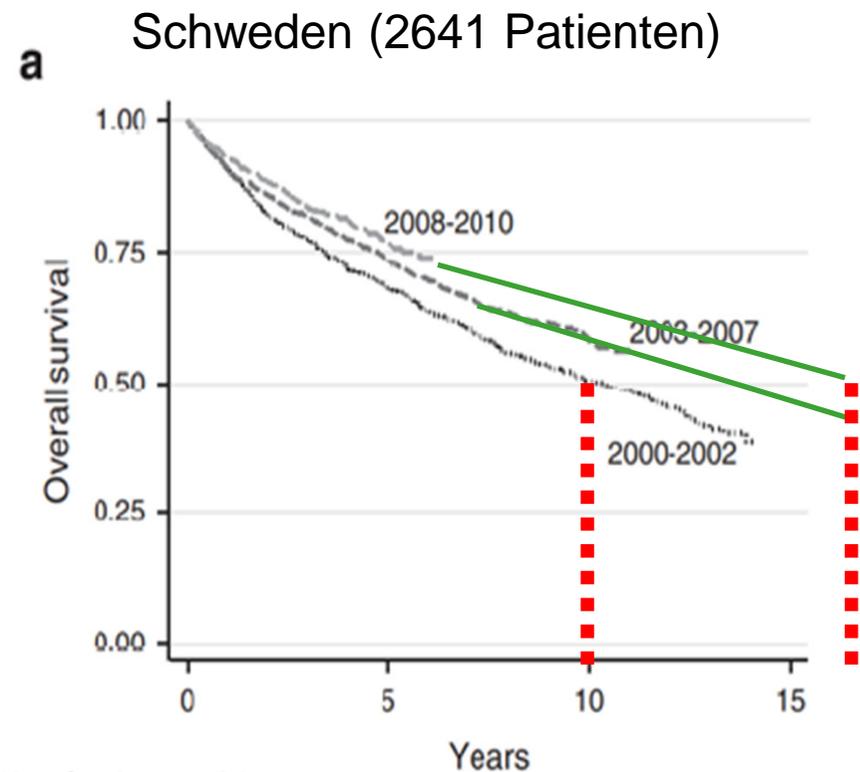
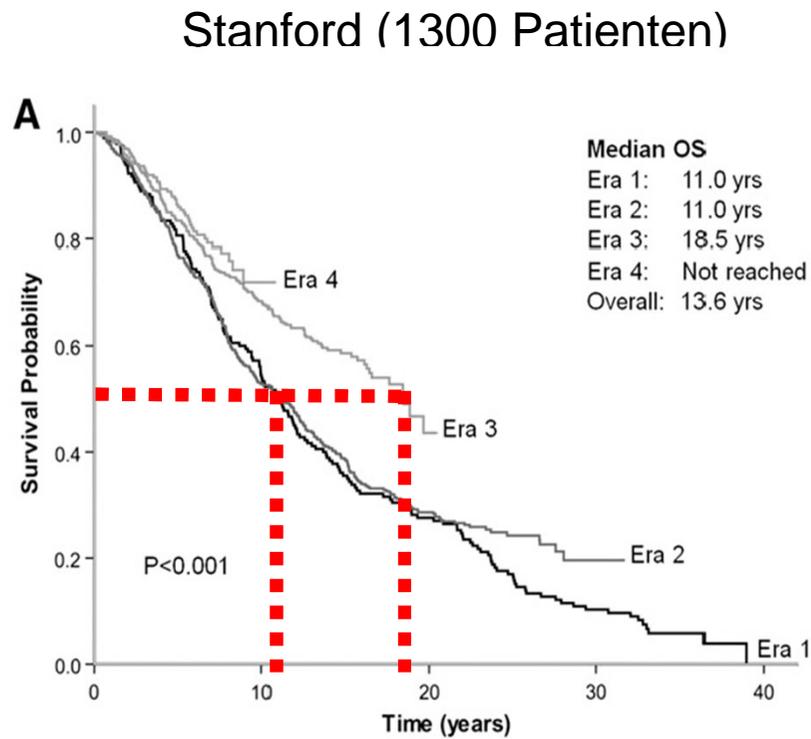
Diffuses grosszelliges & Burkitt-Lymphom

Onkologisches Denken: kurativ vs. palliativ...

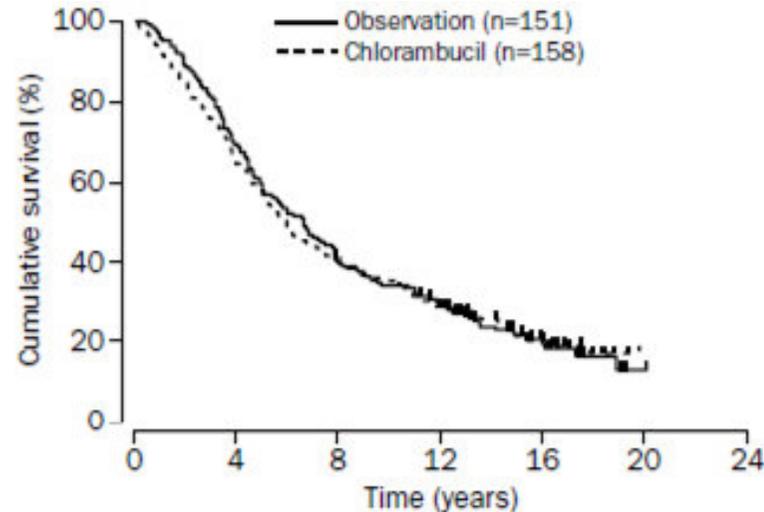
Kurativ komplette Eliminierung der Erkrankung
 «Nebenwirkungen sekundär»

versus

DAS FOLLIKULÄRE LYMPHOM IST NICHT HEILBAR, ABER PATIENTINNEN LEBEN HEUTE ~20 JAHRE



Warten, oder sofort behandeln?



Gesamtüberleben

Kein Überlebensvorteil durch rasche Therapie !

Zeit bis zur Behandlung: durchschnittlich 3 Jahre !

20 % benötigen auch nach 10 Jahren keine Therapie !

Young 1988; Brice 1997; Ardeschna, 2003

WANN SOLL EIN FOLLIKULÄRES LYMPHOM BEHANDELT WERDEN



Symptome wie Schwitzen oder Gewichtsverlust

Beschwerden durch vergrößerte Lymphknoten

Rasches Wachstum von Lymphknoten

Grosse Tumormassen

Mangel an roten Blutkörperchen oder Plättchen



Bargetzi et al., SMW 2018

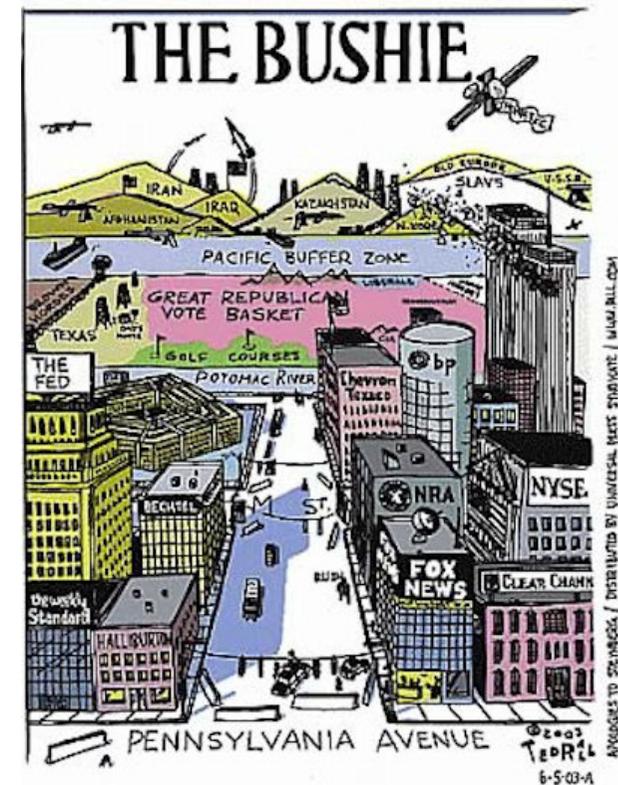
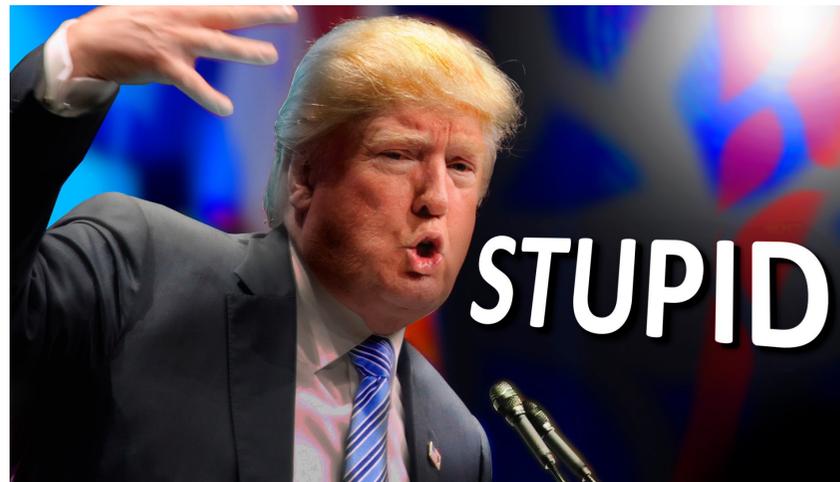
Mantelzell-Lymphom



- 90% Genom komplex verändert
- Darmbefall; rasch Symptome
- Ungünstige Prognose

MANCHMAL IST EINE ALTE THERAPIE ABER EINFACH DIE BESTE...

R-CHOP-21 = Standard
beim diffusen, grosszelligen Lymphom

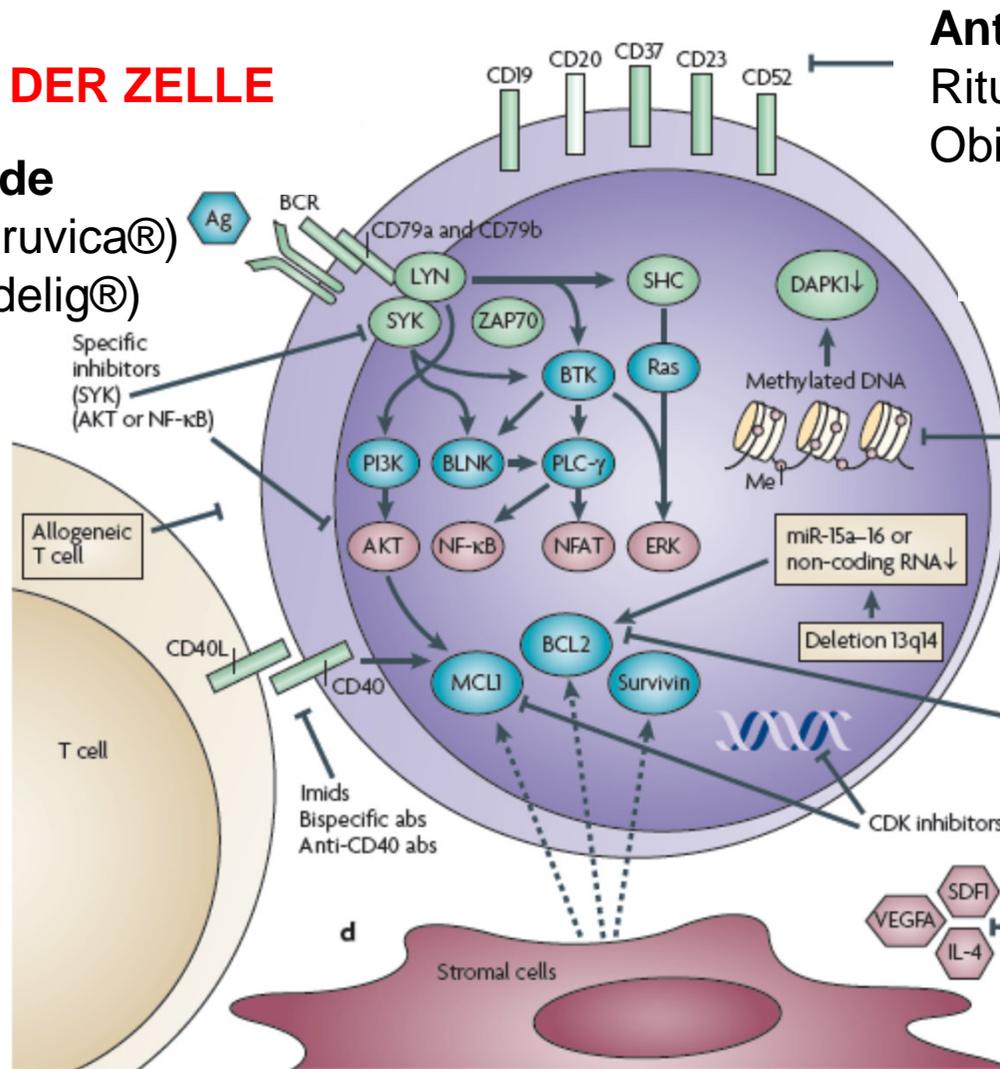


NEUE MEDIKAMENTE ZUR LYMPHOM BEHANDLUNG

WIRKEN IN DER ZELLE

Signalkaskade

Ibrutinib (Imbruvica®)
Idelalisib (Zydelig®)



Anti-CD20-Antikörper

Rituximab (Mabthera®)

Obinutuzumab (Gazyvaro®)

WIRKEN AUF DER ZELLOBERFLÄCHE

BCL2-Hemmer

Venetoclax (Venclyxto®)

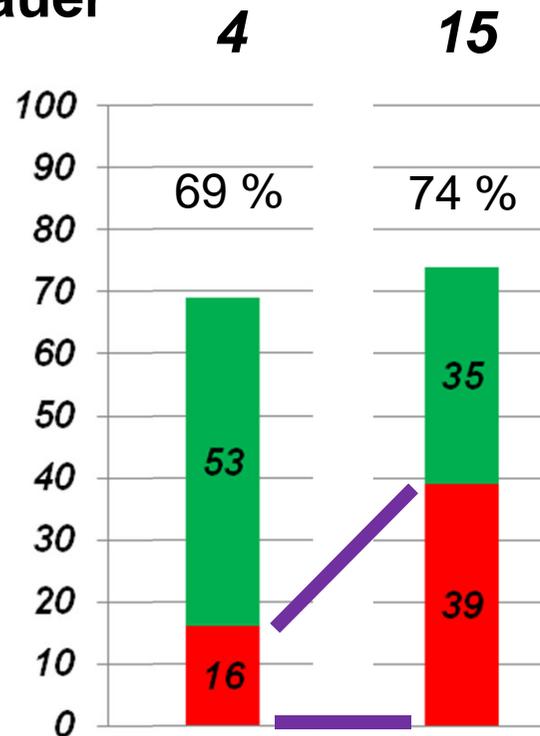
Stroma-Modifikation

Lenalidomid (Revlimid®)

WIRKT AUF DAS GEWEBE ZWISCHEN ZELLEN

IBRUTINIB WIRKT BEIM MANTELZELL-LYMPHOM

Therapiedauer
(Monate)



Rückgang der Krankheit

- teilweise
- komplett



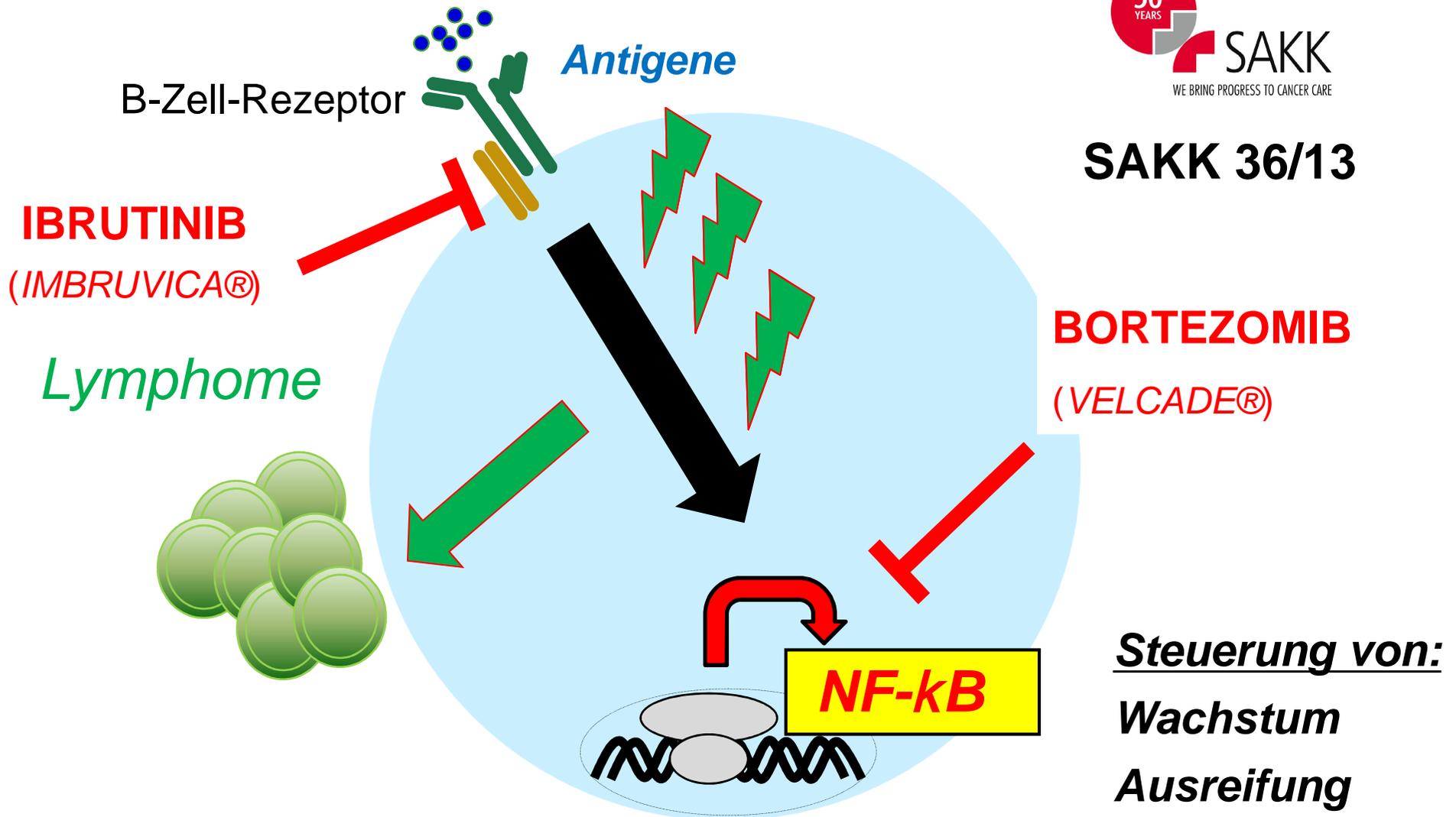
Kann die Wirkung von Ibrutinib (Imbruvica®) **weiter** verbessert werden ?

Ungenügendes Ansprechens: Veränderungen in der NF-kB-Signalkaskade

WIE DIE IDEE ZU EINER STUDIE ENTSTEHT...



SAKK 36/13





FOLLIKULÄRES LYMPHOM:

CHEMOTHERAPIEFREIE THERAPIE !



Der CD20 Antikörper Rituximab (Mabthera®) alleine ist wirksam

«**SAKK**»-Therapie: optimal sind 4 wöchentliche + 4 weitere Gaben
→ erneute Behandlung gleich effektiv wie Dauertherapie

Kann dies noch verbessert werden?

SAKK 35/10 Rituximab + Revlimid

SAKK 35/14 Rituximab + Ibrutinib

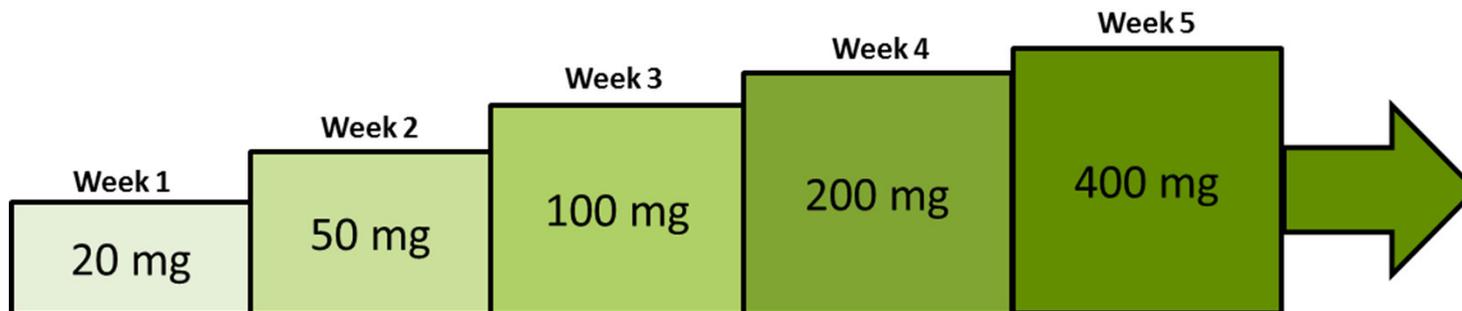
NEBENWIRKUNGEN VON IBRUTINIB (IMBRUVICA®)

Da meist gut vertragen, Einnahme solange es wirkt !

- Vorübergehende Zunahme der Lymphozyten im Blut
- Allgemeinsymptome (Müdigkeit, Husten und Fieber)
- Leichter Durchfall
- Infektneigung
- Bluthochdruck
- Blutungsneigung (meist mild, bis 50 %), *Störungen der Plättchenfunktion*
- Herzrhythmusstörungen (VHFLi, 5-20 %) → *Blutverdünnung*
- **Ibrutinib hat viele Wechselwirkungen: Informationsfluss!**

VENETOCLAX (VENCLYXTO®) WIRKT SO SCHNELL...

...dass es zu einer Überflutung des Körpers mit Zellbestandteilen kommt und die Nieren versagen (Tumorlyse)...



Roberts, NEJM 2016

Lymphome sind Teil des Immunsystems

Lymphome bei angeborener bzw. erworbener Immunschwäche häufiger

z. B. bei angeborenen Krankheiten (z. B. Ataxia teleangiectasia 15 %)

Bei HIV: früher 60-200-fach häufiger; heute seltener, andere Krankheiten

Nach Organtransplantationen ~10 % (**→ Medikamente reduzieren!**)



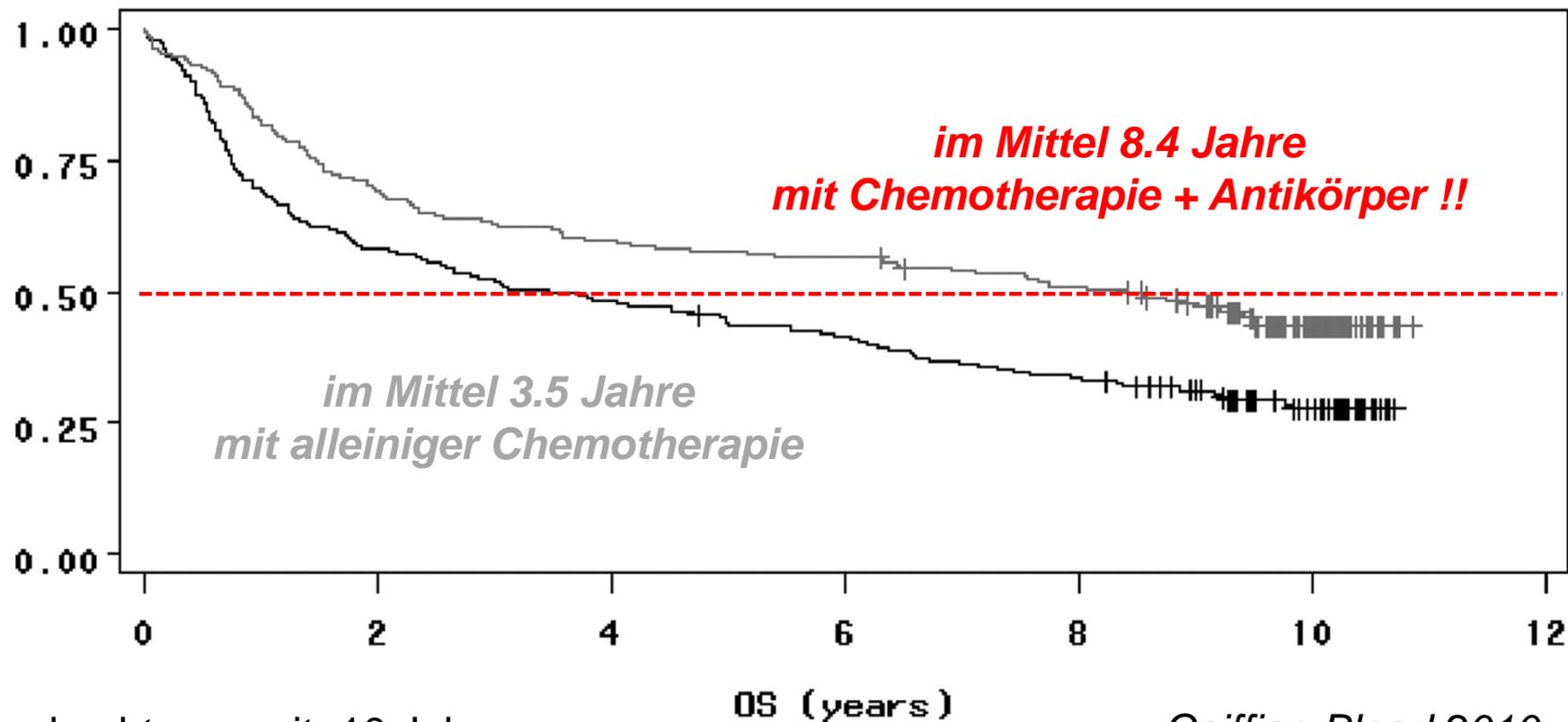
Immuntherapien: schon lange Teil der Lymphomtherapie

- Passive Immunisierung mit Antikörpern
- Immunmodulierende Medikamente

VERBESSERTE PROGNOSE DURCH ANTIKÖRPER

RITUXIMAB * !

* Mabthera® oder Rixathon®



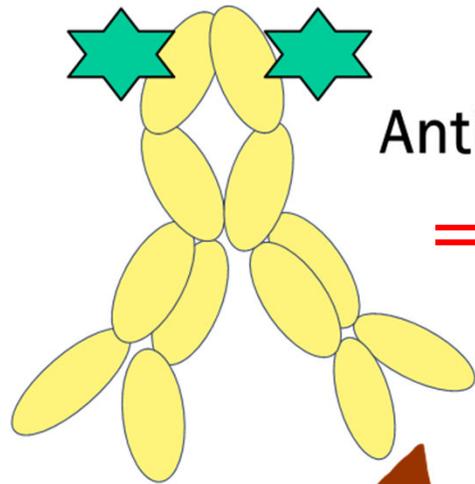
Beobachtungszeit: 10 Jahre

Coiffier, Blood 2010

BRENTUXIMAB * !

* Adcetris®

GUTE OPTION BEIM VORBEHANDELTEN HODGKIN



Antikörper + Zellgift
= *Brentuximab*

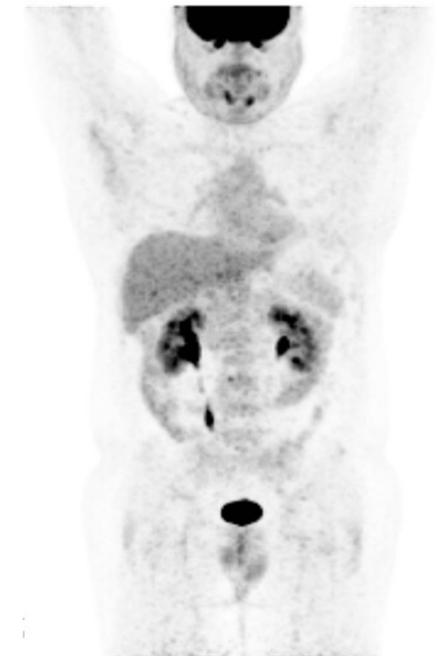


CD30 Antigen



12/2014

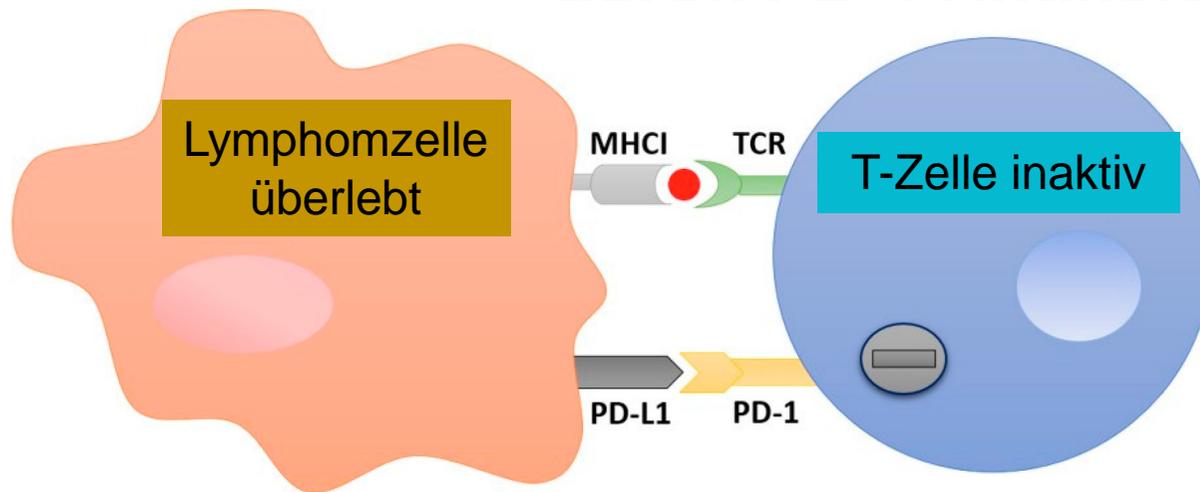
Ersttherapie
(HD21)



05/2015

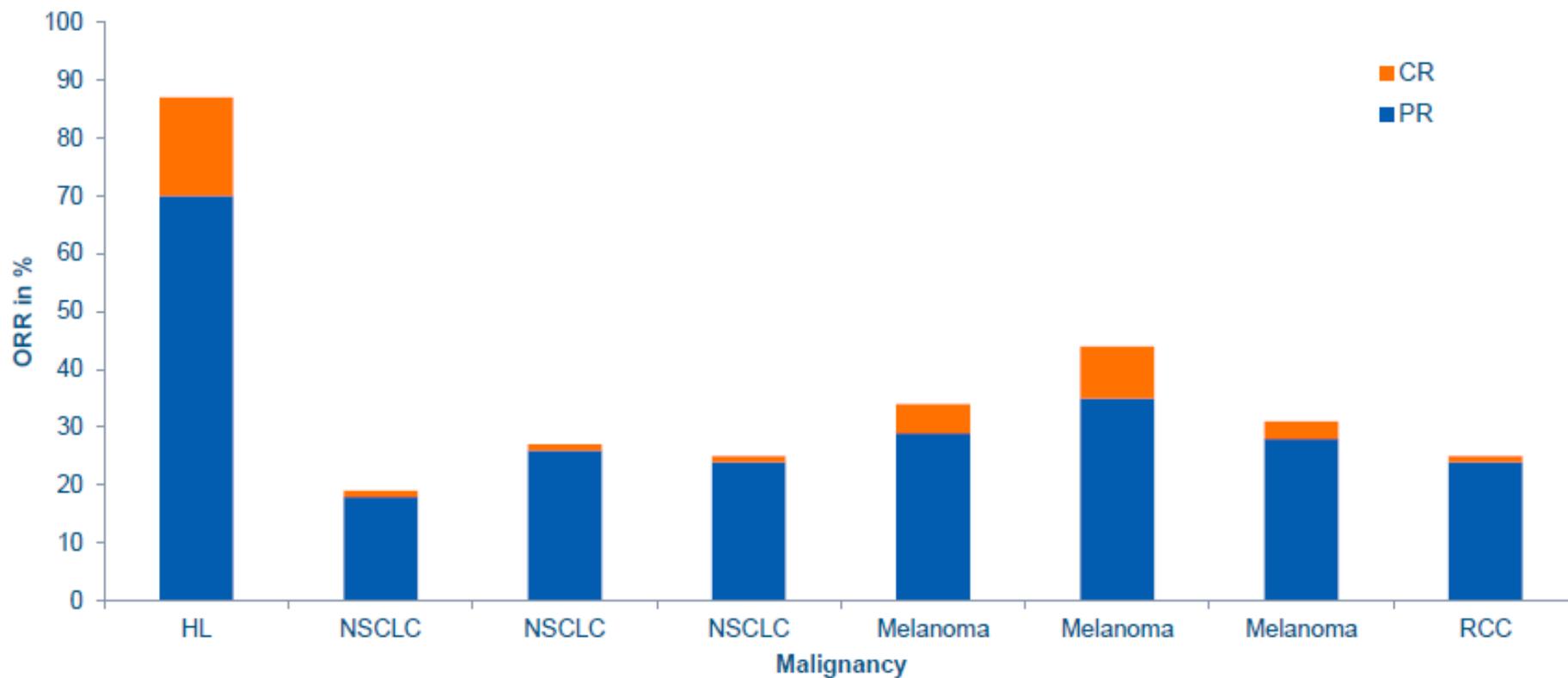


Überwindung des unterdrückten Immunsystems durch PD-1 Antikörper



GENETISCH BEGRÜNDET:

WIRKSAMKEIT VON ANTI-PD-1 BEIM HODGKIN-LYMPHOM



Forme

Eig

- Eigenes Immun
- Chemotherapie
- Dosis ↑ um alle
- Knochenmark a
- Eigene Stammz



tation



em

lliche Erkrankung

apie zweitrangig

upteffekt zerstört

= Immuntherapie*

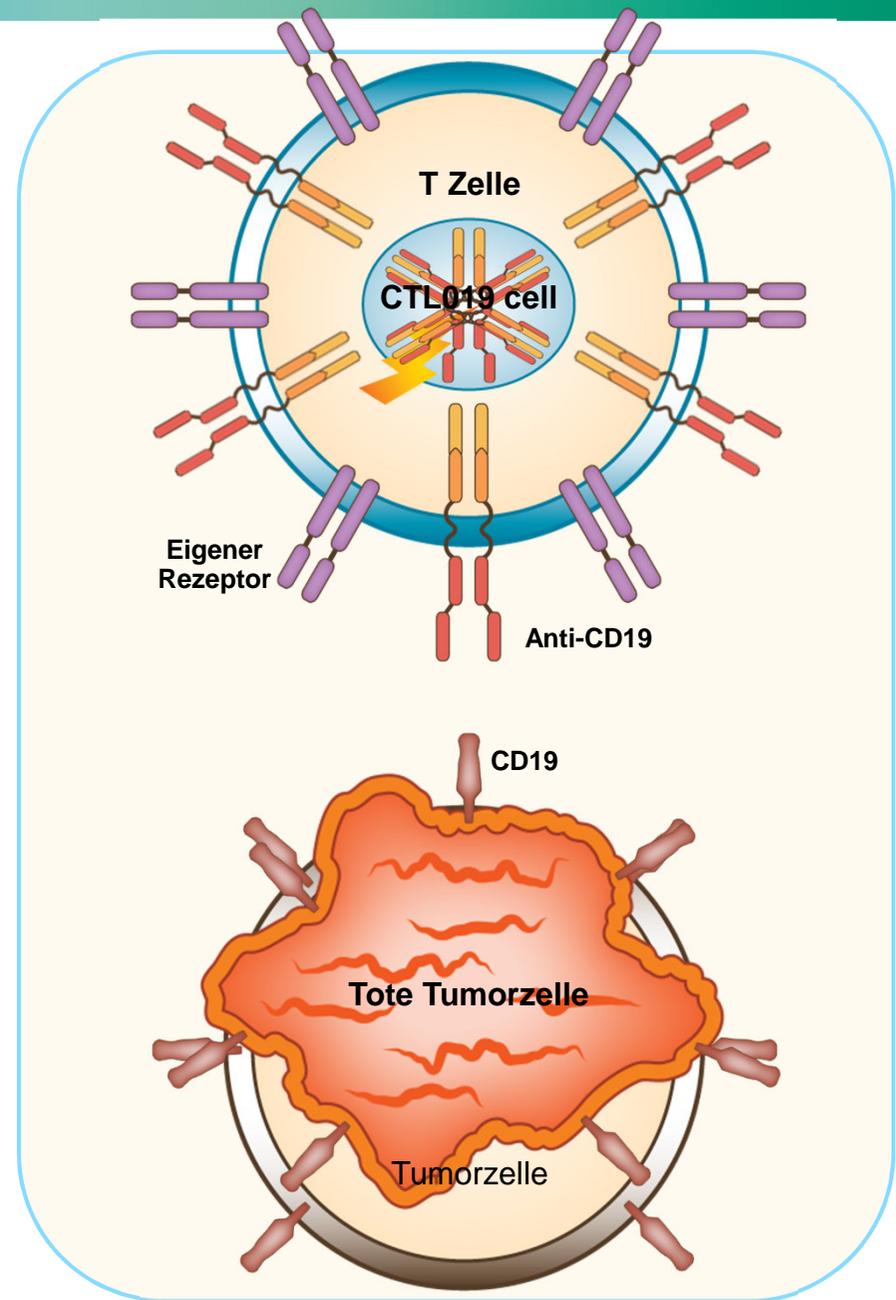
→ manipulierte eigene Lymphozyten !

ABWEHRZELLEN DES PATIENTEN

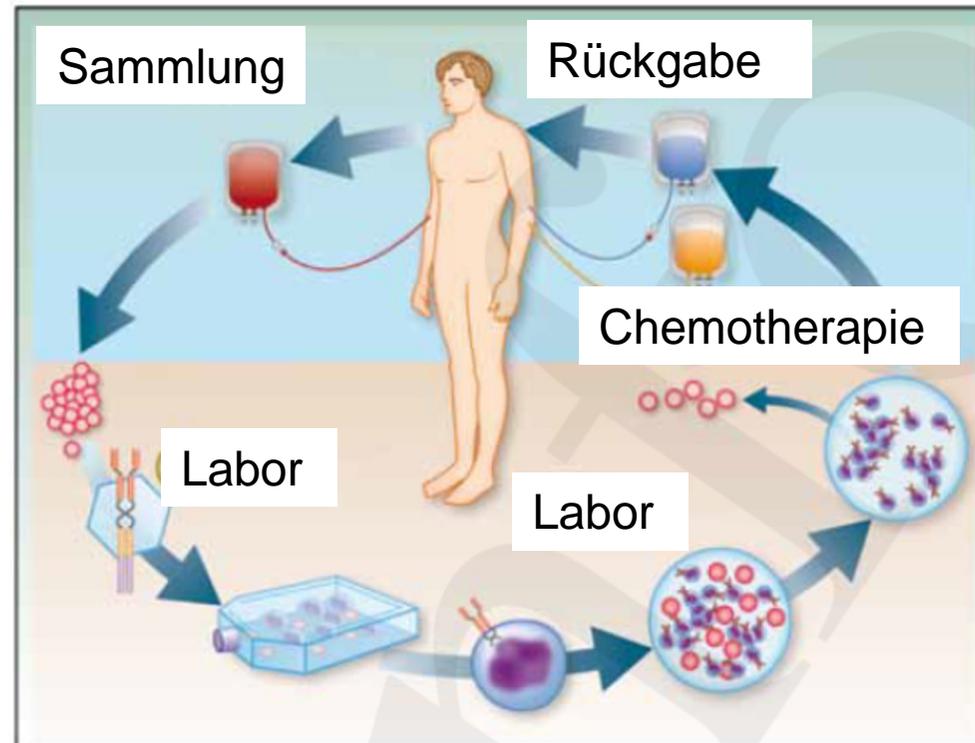
WERDEN UMPROGRAMMIERT...

1. Erkennung des Tumors
2. effiziente Zerstörung des Tumors

C. Renner (*adaptiert*)



CAR-T Zellen sind «lebende & persönliche» Medikamente



Ambulante Sammlung (lokal)

Neuprogrammierung im Labor (3 Wochen)

Spital: Vorbereitungschemotherapie, Rückgabe der Zellen, Dauer: 2-3 Wochen

Nachbeobachtungszeit

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

Kymriah® B-ALL (seit Aug. 2017, USA)

Lymphome (seit Mai 2018, USA)

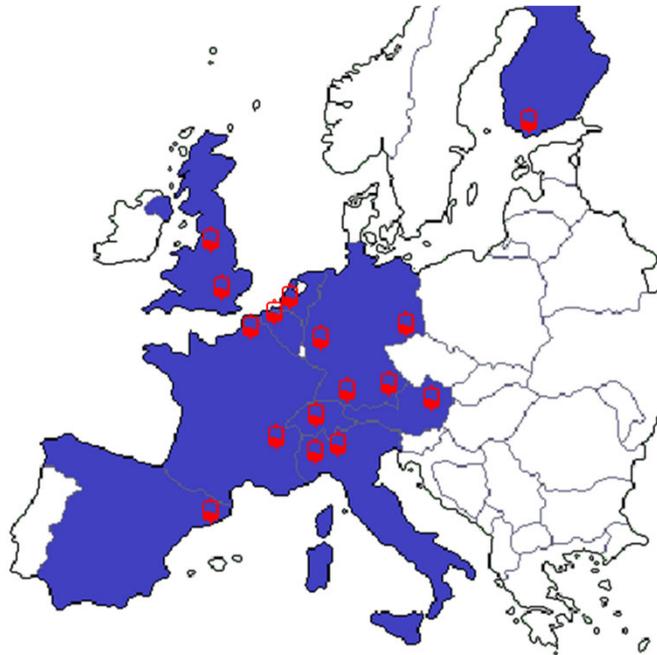
Swissmedic....

Yescarta® Lymphome (seit Oktober 2017, USA)

EMA (Europa) Beide zugelassen seit 27.8.2018



JCAR017-BCM-001



Region / Country

EU (16 sites) + Japan (2 sites)

| | |
|-------------|---|
| Deutschland | Dresden (M. Wermke), Köln (P. Borchmann) München (M. Subklewe), Ulm (A. Viardot) |
| Österreich | Wien (U. Jaeger) |
| Schweiz | Inselspital Bern (U. Novak) |

Für Patientinnen mit Rückfällen aggressiver Lymphome

- bei Hirnbefall

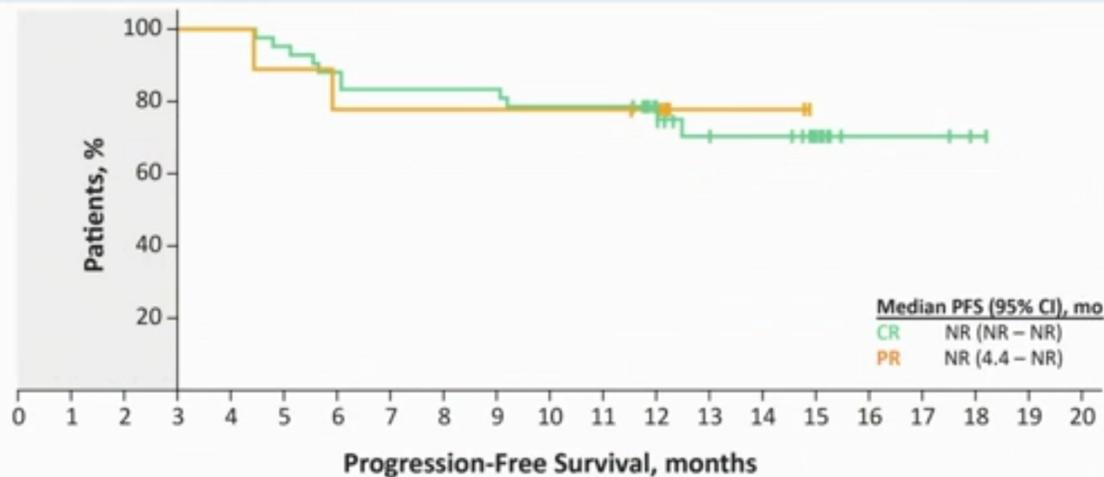
- oder wenn eine hochdosierte Chemotherapie nicht möglich ist

WAS BEI DER ALL NACH 1 MONAT...

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

Wenn sich bis zum 3. Monat eine Krankheitskontrolle zeigt (40-70%), dann ist es wahrscheinlich, dass dieser Effekt auch längerfristig anhält

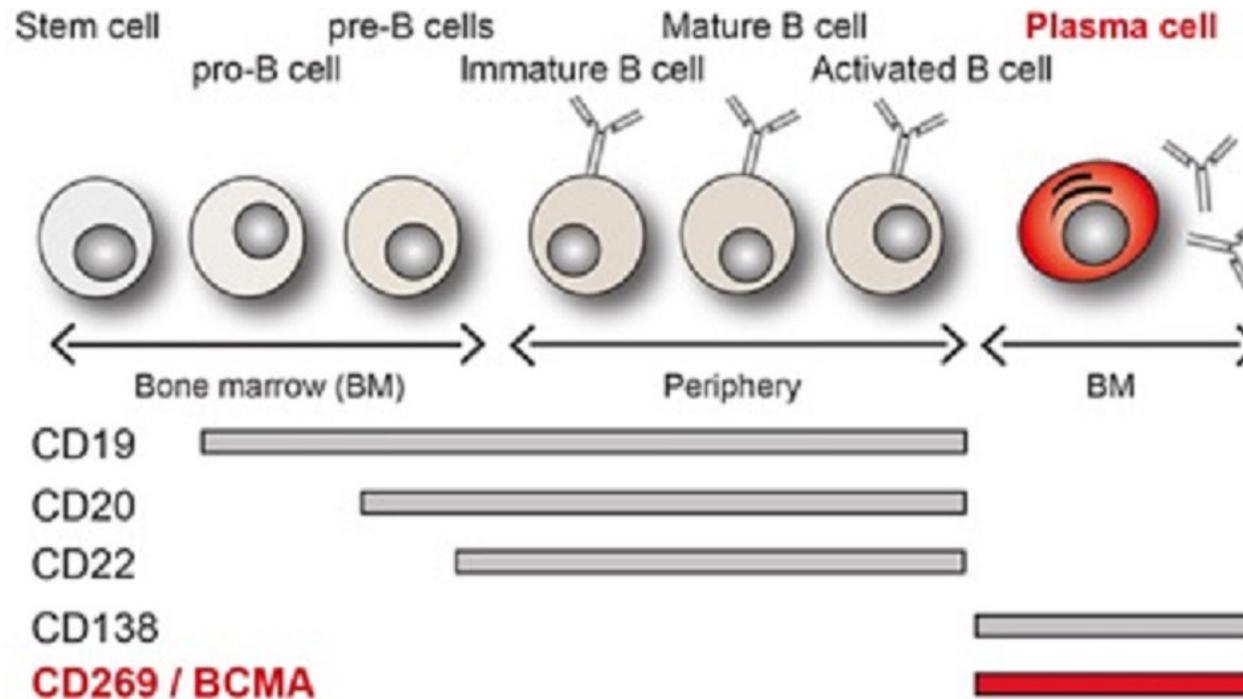
PFS by Response at Month 3



Langzeitüberwachung:
im Mittel 15.4 Monate

ZUMA-1
Look ASCO 2018;3003

Angriffspunkte für zelluläre Immuntherapien bei Lymphomen



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

BCMA Multiples Myelom

Zusammenfassung

Neue Medikamente...

wirken zielgerichteter

haben andere (!) Nebenwirkungen

können (vielleicht) mehr Patienten heilen

sind innovative (Neuland für alle)

& sind ganz schön teuer!

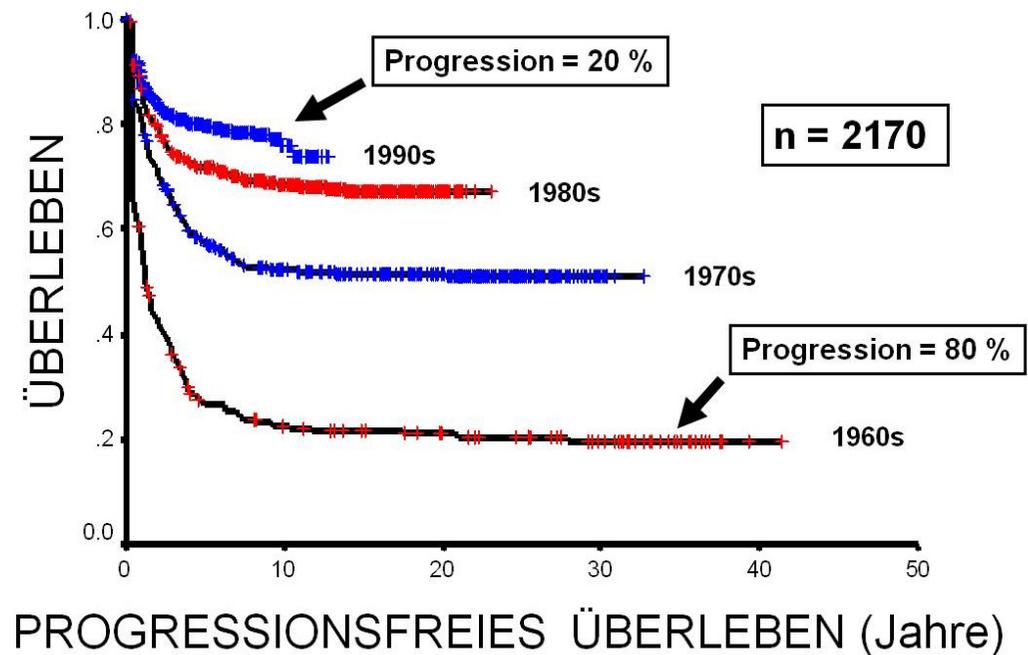
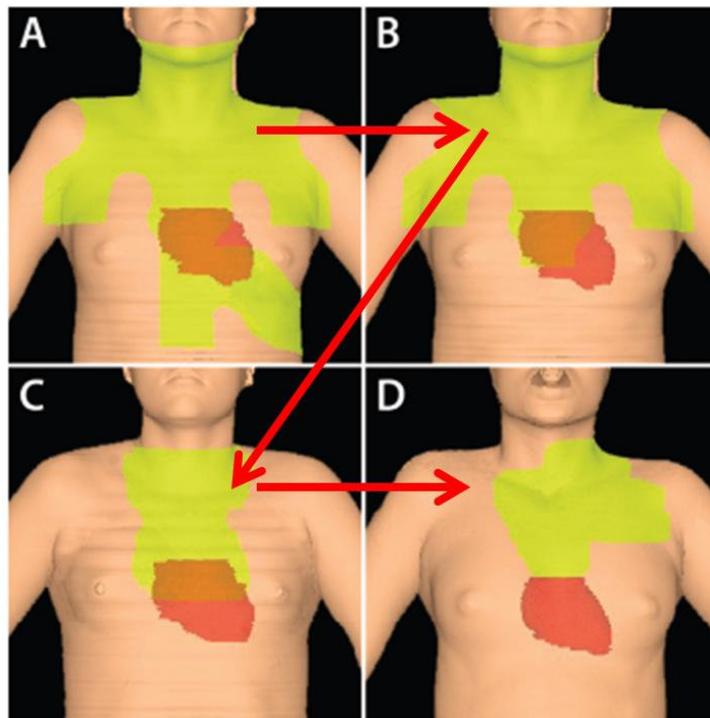
HODGKIN: EINDRÜCKLICHER FORTSCHRITT

STRAHLENTHERAPIE

1965

2015

CHEMOTHERAPIE

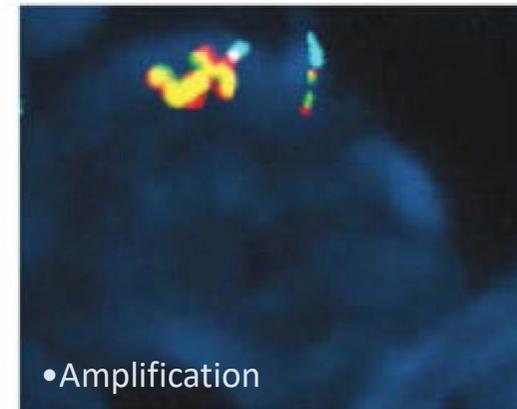
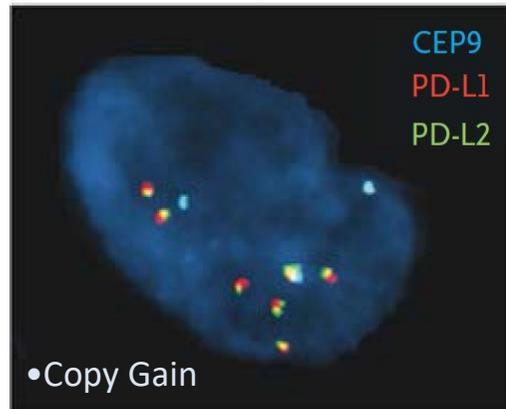
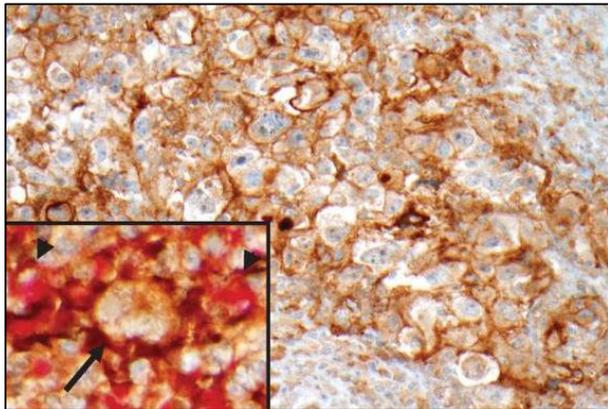


...sind gewisse Lymphome mit Immuntherapie gut behandelbar

GENETISCHE GRUNDLAGEN

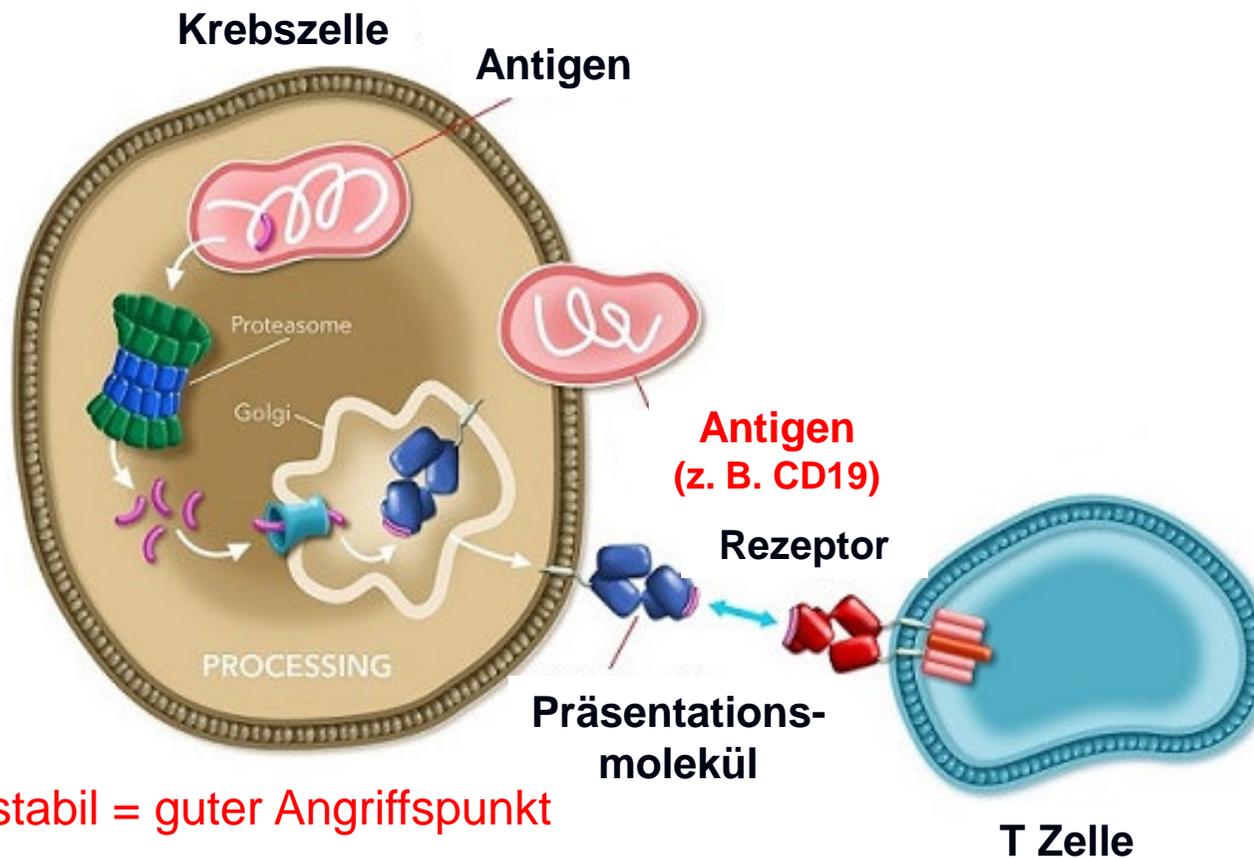
- Classical Hodgkin lymphoma (cHL) is characterized by expression of PD-L1 and PD-L2 on malignant Reed-Sternberg cells and on inflammatory cells in the tumor microenvironment
- PD-L1 expression in cHL frequently occurs in the setting of genetic amplification of the 9p24.1 locus

:h



Chimäre Antigen Rezeptoren (CAR) T Zellen

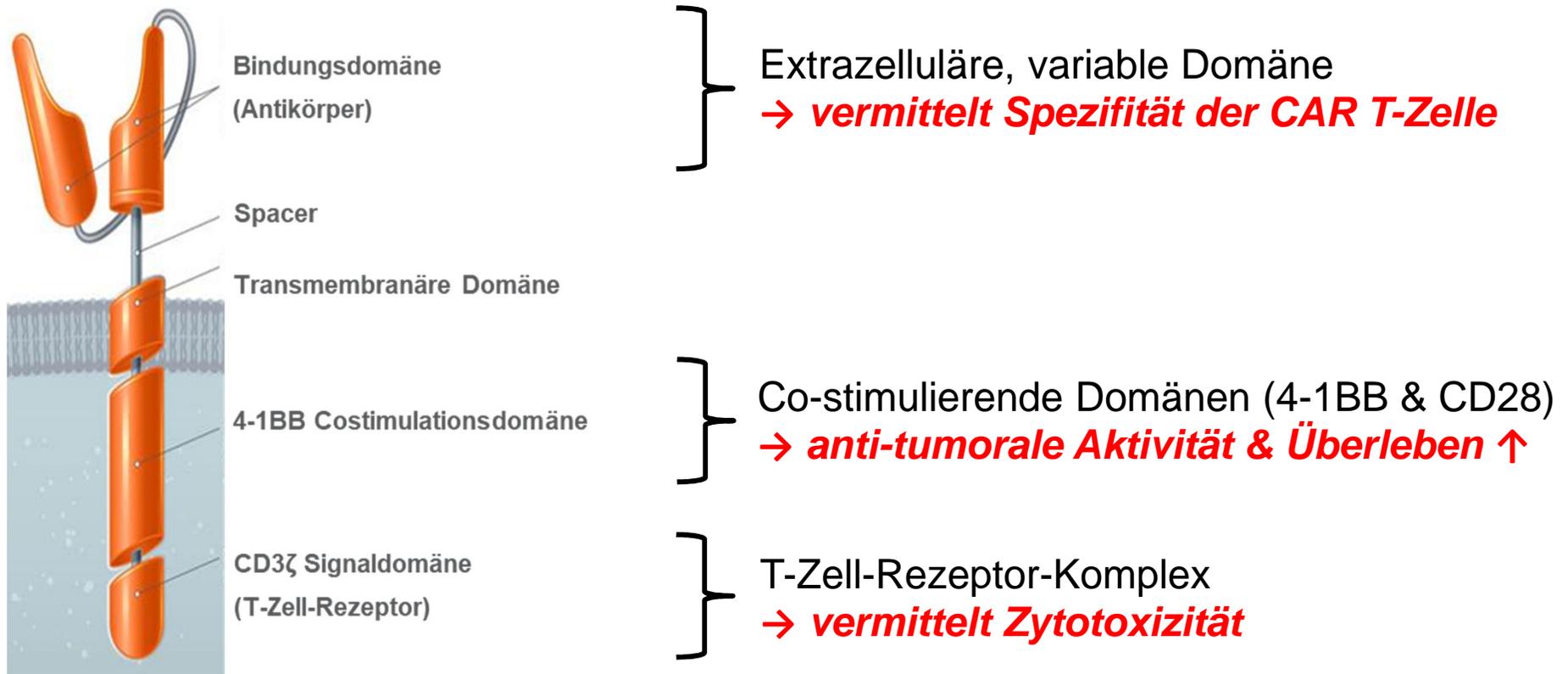
Neuprogrammierung: T-Zelle wird zur spezifischen Killerzelle



Häufig und stabil = guter Angriffspunkt

CD19 > CD20; evtl. CD30

Der chimäre T-Zell-Rezeptor

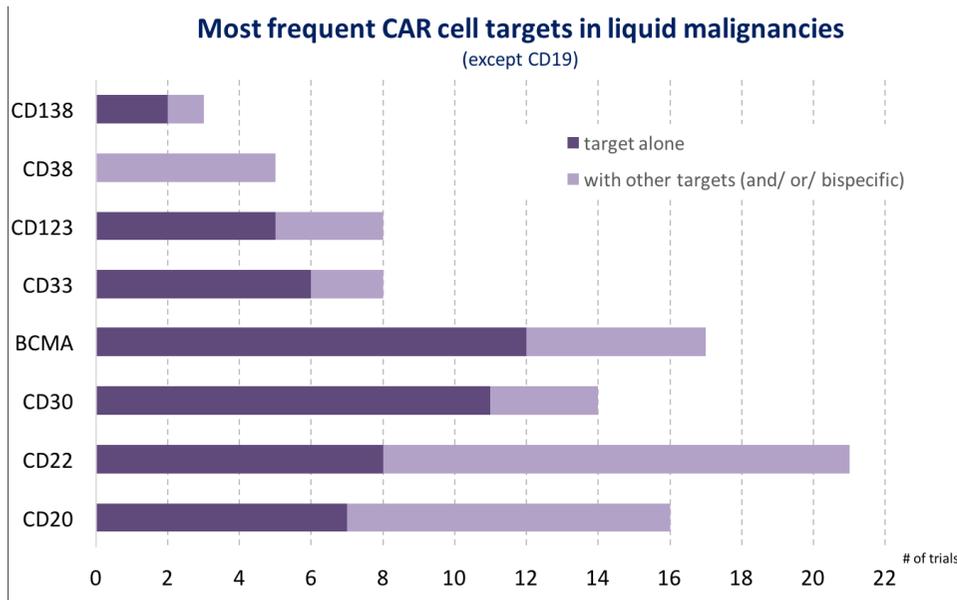


Erstmals vor 20 Jahren beschrieben

Extrazell. variable Domäne eines Ak verlinkt mit intrazell. Domäne des TCR-Komplex

Adaptationen: EGFRt (Selektion, Verfolgung und Surrogatmarker der CAR Expression)

Weitere Angriffspunkte



- | | |
|----------|---------------------------------|
| CAIX | Nieren |
| EGFR | Lunge, epith. Karzinome, Gliome |
| EGFRVIII | Glioblastome |
| EpCAM | Leber, Magen |
| FOLR1 | Ovar |
| GPC3 | Leber |
| HER2 | Ovar, Brust, Glioblastom |
| HGFR | Melanom, Brust |
| ...etc. | |

Celltrials.org

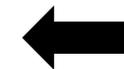
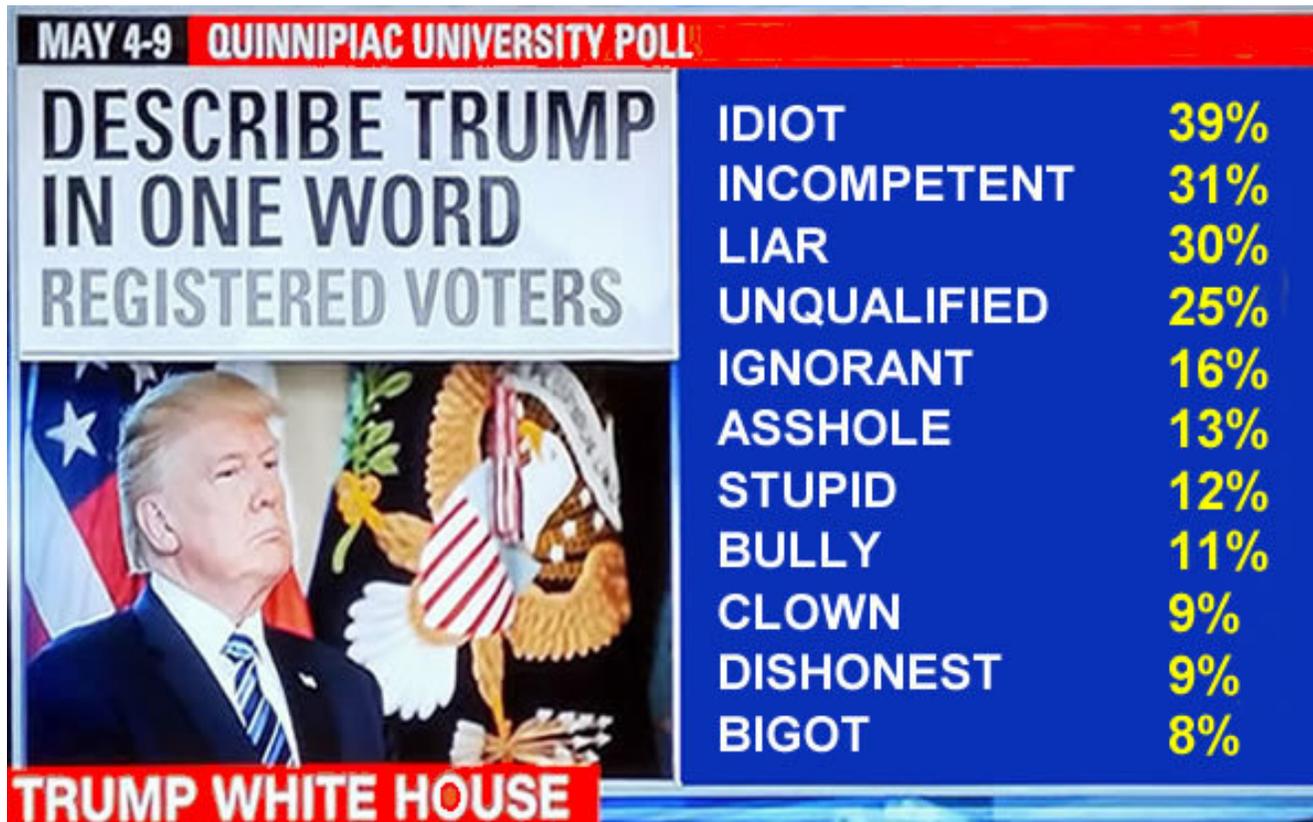
Article



Genetic Inactivation of CD33 in Hematopoietic Stem Cells to Enable CAR T Cell Immunotherapy for Acute Myeloid Leukemia

Cell 2018

...WIRKMECHANISMUS GRENZEN & ZUKUNFT...



Resultate mit CD19 CAR-T Zellen



May 2016
the cure is within
ABRAMSON CANCER CENTER

| Erkrankung | Patienten | Ansprechen (%) |
|------------|-----------|----------------|
| ALL | > 100 | 80 – 90 |
| CLL | > 100 | 40 – 60 |
| NHL | > 380 | 50 – 80 |

Stand CLL & ALL ASCO 2016
Stand NHL 2017

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

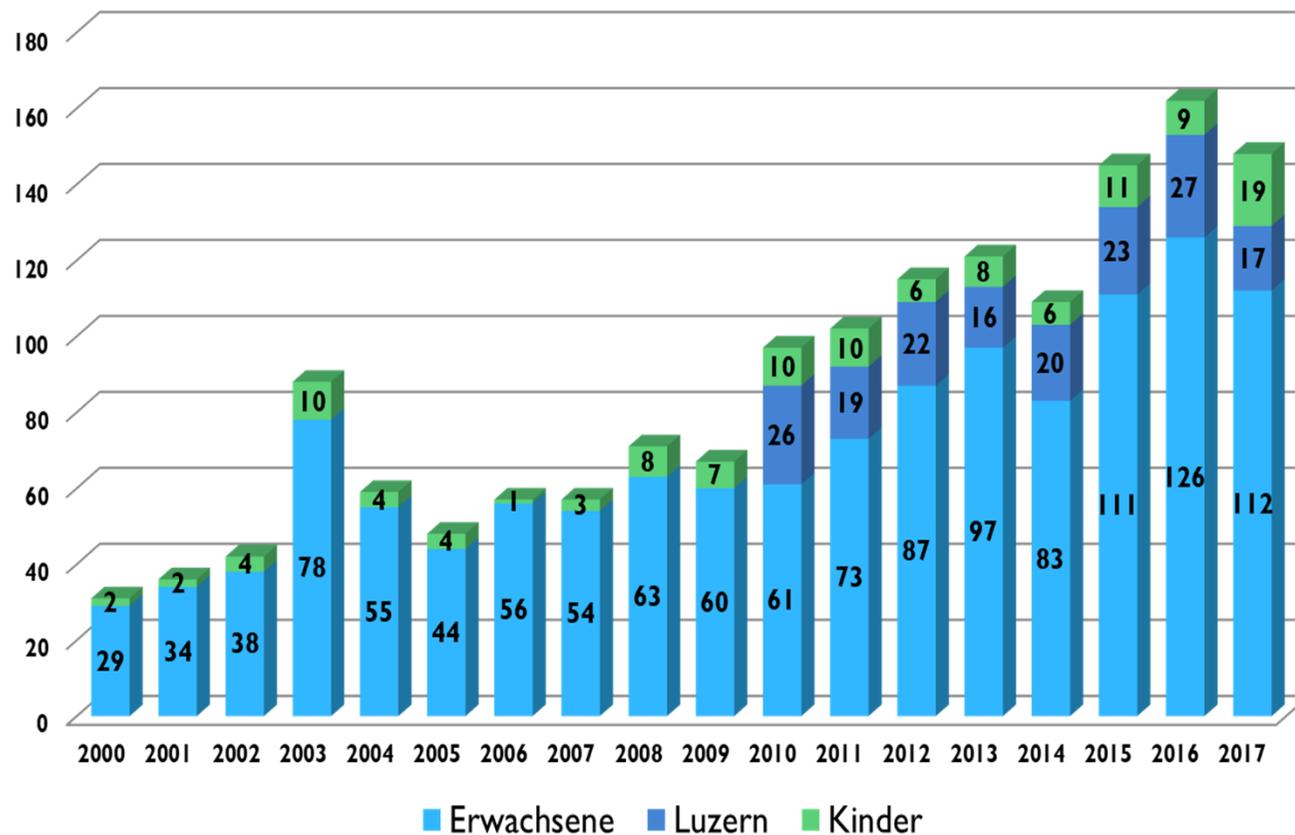
CLL: Porter, NEJM 2011; Turtle JCO 2017

ALL: Maude, NEJM 2014; Grupp, NEJM 2014

MM: Garfall NEJM 2015

NHL: Schuster NEJM 2017; Neelapu NEJM 2017

Das Hochdosis-Programm am Inselspital



Indikationen 2017 (Erw.)

- 40% NH-Lymphome
- 37% Myelome
- 15% AML
- 4% Keimzell-Tumore
- 3% Hodgkin

Alter 18-76, median 58
 Hospitalisation median 21 Tage
 Aplasie median 11 Tage
 Mortalität Tag 100 <1 % über die letzten Jahre

Leitung: Prof. T. Pabst
Seit Januar 2017 mit spez. Pflege

Nebenwirkungen

Neelapu, Nat Rev Clin Oncol 2018

Cytokine-release syndrome (CRS)

5-14 Tage nach CAR; fulminant bis hämophag. Lymphohistiozytose

| Symptom or sign of CRS | CRS grade 1* | CRS grade 2* | CRS grade 3* | CRS grade 4* |
|---|--------------|--|---|--------------------------------------|
| Vital signs | | | | |
| Temperature $\geq 38^\circ\text{C}$ (fever) | Yes | Any | Any | Any |
| Systolic blood pressure < 90 mmHg (hypotension) | No | Responds to IV fluids or low-dose vasopressors | Needs high-dose or multiple vasopressors [†] | Life-threatening |
| Needing oxygen for $\text{SaO}_2 > 90\%$ (hypoxia) | No | $\text{FiO}_2 < 40\%$ | $\text{FiO}_2 \geq 40\%$ | Needing ventilator support |
| Organ toxicities[‡] | | | | |
| * Cardiac: tachycardia, arrhythmias, heart block, low ejection fraction * Respiratory: tachypnoea, pleural effusion, pulmonary oedema * GI: nausea, vomiting, diarrhoea * Hepatic: increased serum ALT, AST, or bilirubin levels * Renal: acute kidney injury (increased serum creatinine levels), decreased urine output * Dermatological: rash (less common) * Coagulopathy: disseminated intravascular coagulation (less common) | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 or grade 4 transaminitis | Grade 4 except grade 4 transaminitis |

Therapie:

Fiebersenkung
 Supportiv (O₂, Hydrierung)
 Tocilizumab (+/- Steroide):
 Hypotonie > G2 & kein
 Ansprechen auf Hydrierung
 Vasopressoren & Beatmung

CAR T-cell-related encephalopathy syndrome (CRES)

Mechanismus unklar; JCAR015; CD28, CD3*, monon. Zellen?

Störungen der Aufmerksamkeit, Sprechen & Schreiben, Verwirrtheit

Agitation, Aphasie, Somnolenz, Krämpfe, Papillen- und Hirnödem

Biphasisch: mit CRS bzw. danach; Dauer: h bis Wochen; reversibel

Day 4, MMSE 29/30

I love Shawnee, KS.

Day 5, MMSE 27/30

Shawnee, KS
 on 10/11/18

Day 6, MMSE 29/30

I miss my kids.

| Studie | ZUMA-1 | JULIET | TRANSCEND NHL 001 |
|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| CAR T-Zellen | KTE-C19 (Gilead) | CTL019 (Novartis) | JCAR017 (Celgene) |
| Anzahl PatientInnen | 108 | 147 | 140 |
| Zentren | 22 (US & Israel) | 27 (weltweit) | 6 (US) |
| (Rez.) Lymphome | DLBCL, PMBL & TFL | DLBCL, DH/TH, TFL | (t)DLBCL, DH/TH, PMBL, FL3B |
| Refrakt. / post auto-t / allo-t | 65% / 23 % / nicht berichtet | 52% / 47 % / nicht berichtet | 67 % / 40 % / 5 % |
| Medianes Alter | 58 (23-76) | 56 (22-76) | 61 (20-82) |
| Ges. / Komplettansprechen | 82 % / 58 % | 53 % / 40 % | 74 % / 52 % |
| Med. Beobachtungszeit | 15.4 Monate | nicht berichtet (publ. 28.6 Monate) | 6.2 Monate |
| Ansprechsdauer | Median nicht erreicht | Median nicht erreicht | 9.2 Monate (in CR) |
| Gesamtüberleben | Median nicht erreicht | Median 22.2 Monate (DLBCL) | Median nicht erreicht (in CR) |
| Ausfallraten / keine Infusion | 9% | 33% | 9% |
| Bemerkungen | - | ambulant in 26 % | ambulant in 6 % |
| Produktionszeit | 17 Tage | angestrebt: 22 Tage | angestrebt: 21 Tage |
| Febrile Neutrop. (alle / G3+4) | 35 % / 31 % | 13 % / 13 % | NR / 7 % |
| CRS (all e/ G3+4) | 93 % / 13 % | 58 % / 23 % | 46 % / 6 % |
| Neurolog. NW (alle / G3+4) | NR / 31 % | 21 % / 12 % | 28 % / 21 % |
| Tocilizumab & Steroide | 45% / 28% | 15% / 11 % | 12 % / 16 % |
| Tödliche Nebenwirkungen | 4% | 0% | 0% |
| Rückfälle | CD19 Verlust; PD-L1 Expression | nicht untersucht | nicht untersucht |

JULIET Schuster ASH Abstract # 577 & **NEJM 2017** (die 28 PatientInnen von UPenn)
 ZUMA-1 Neelapu ASH Abstract # 578 & **NEJM 2017**
 TRANSCEND Abramson ASH Abstract # 580; Maloney ASH Abstract # 1552