

Immun-Onkologie

Gezielt gegen Krebs mit dem eigenen Immunsystem

URBAN NOVAK

Universitätsklinik für Medizinische Onkologie

 **INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

u^b

**UNIVERSITÄT
BERN**

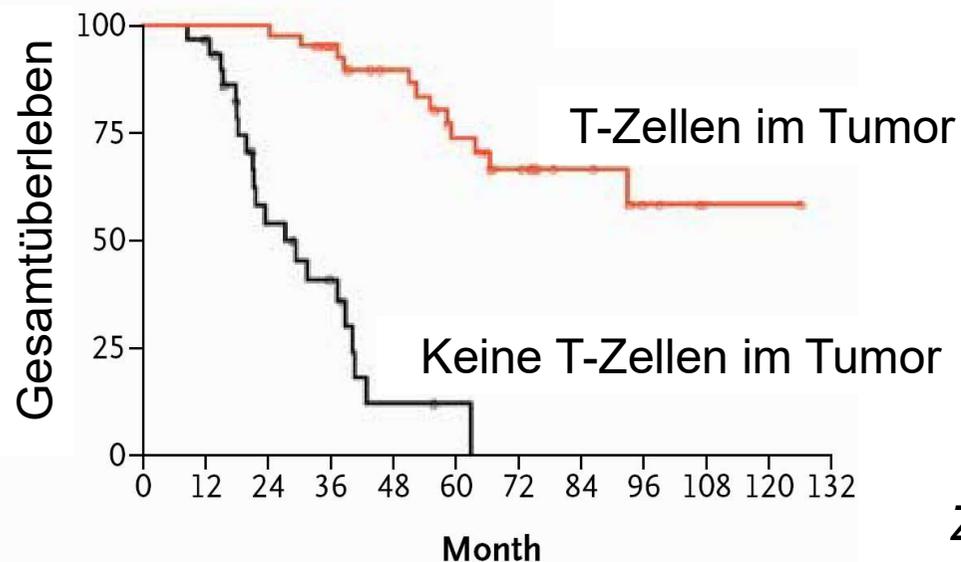
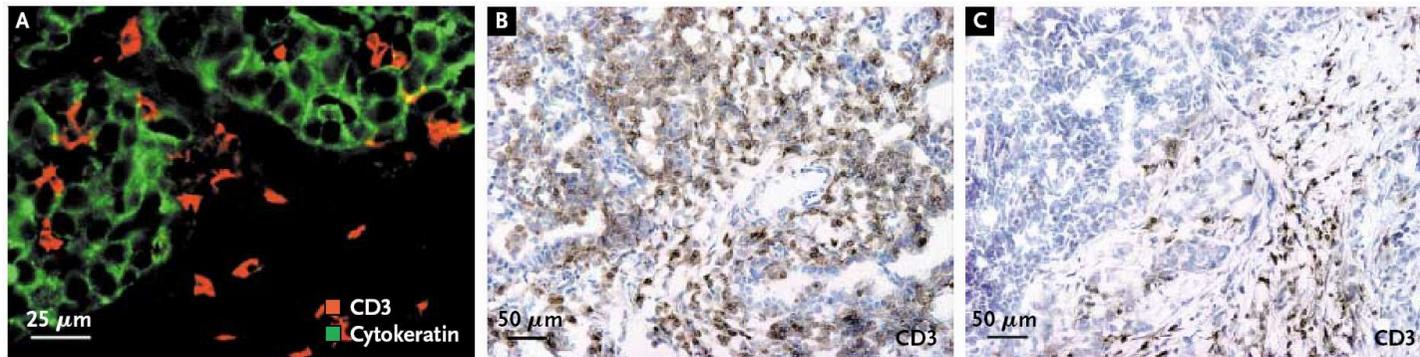


14th World Lymphoma Awareness Day

Luzern, 16.09.2017

Immunüberwachung funktioniert bei Krebserkrankungen

z. B. beim fortgeschrittenen Eierstockkrebs



Zhang NEJM 2003

IMMUNÜBERWACHUNG VON LYMPHOMEN

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 %

Lymphome bei transplantierten Patienten

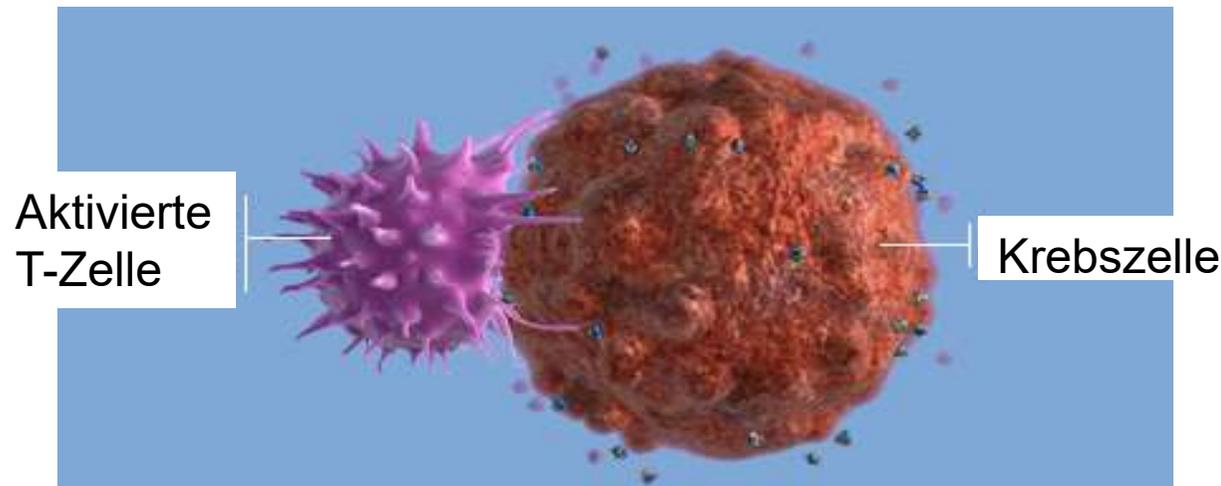
Häufig ausserhalb von Lymphknoten

Schnell wachsend

Oft aggressive Verläufe

**Lymphome sind
Teil des Immunsystems**

KREBS - KONTROLLE DURCH DAS IMMUNSYSTEM



Um zu erkennen & zu töten:

Antigene

B-Zelle / Antikörper

Ausführende T-Zellen

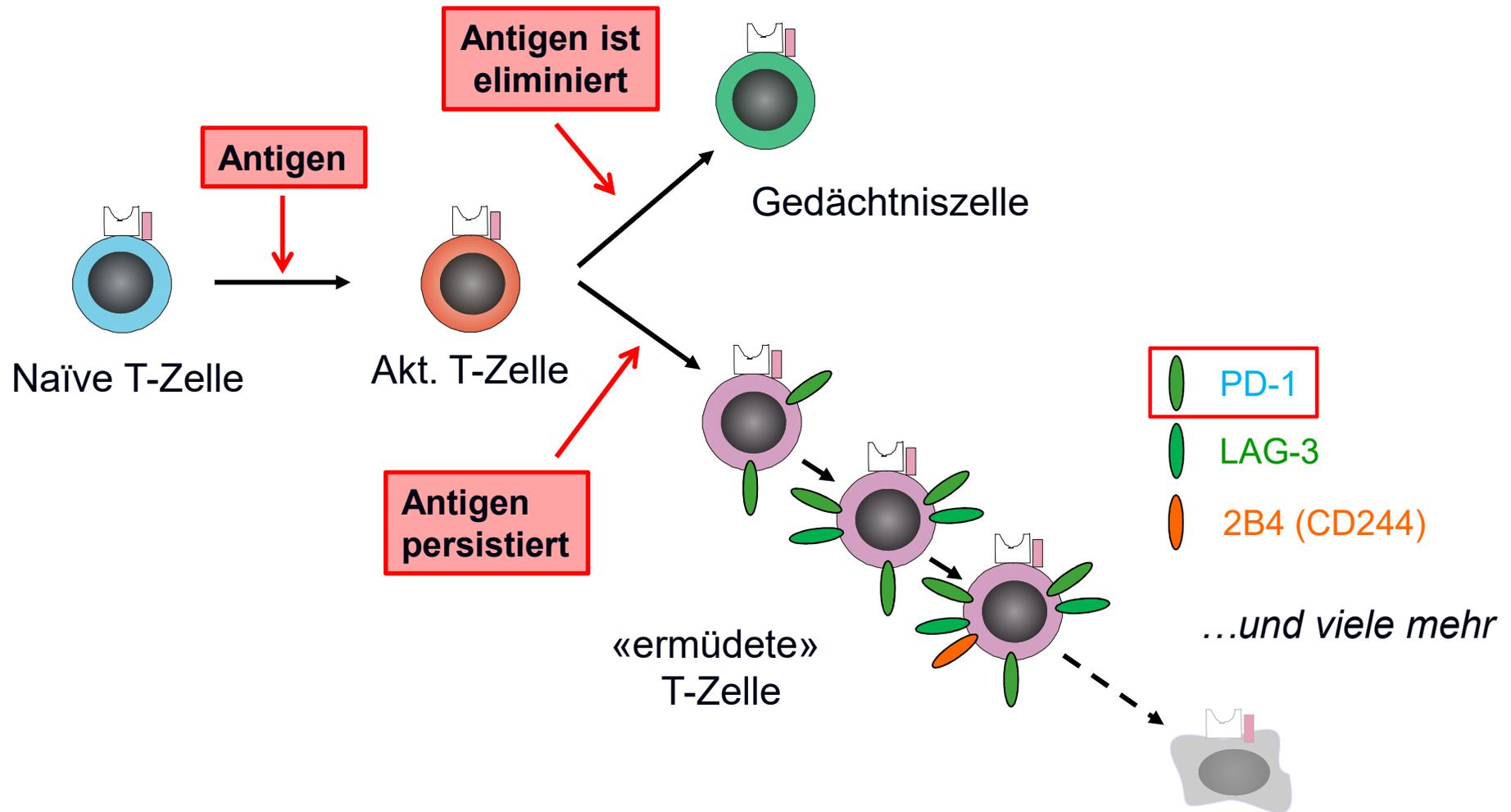
Krebszellen passen sich der Überwachung durch das Immunsystem an

Keine fiese Strategie, sondern Folge von Mutationen und evolutiven Anpassungen

(Selektionsdruck, «survival of the fittest»)

Phasen: Elimination – Gleichgewicht - Entweichen

Unsere T-Zellen können ermüden



IMMUNTHERAPIE

- **Aktive Immunisierung**

- *Inaktivierte Tumorzellen*
- *Tumorantigene, Peptide*
- *Dendritische Zellen*
- *DNA Impfung*
- *Virale Vektoren*

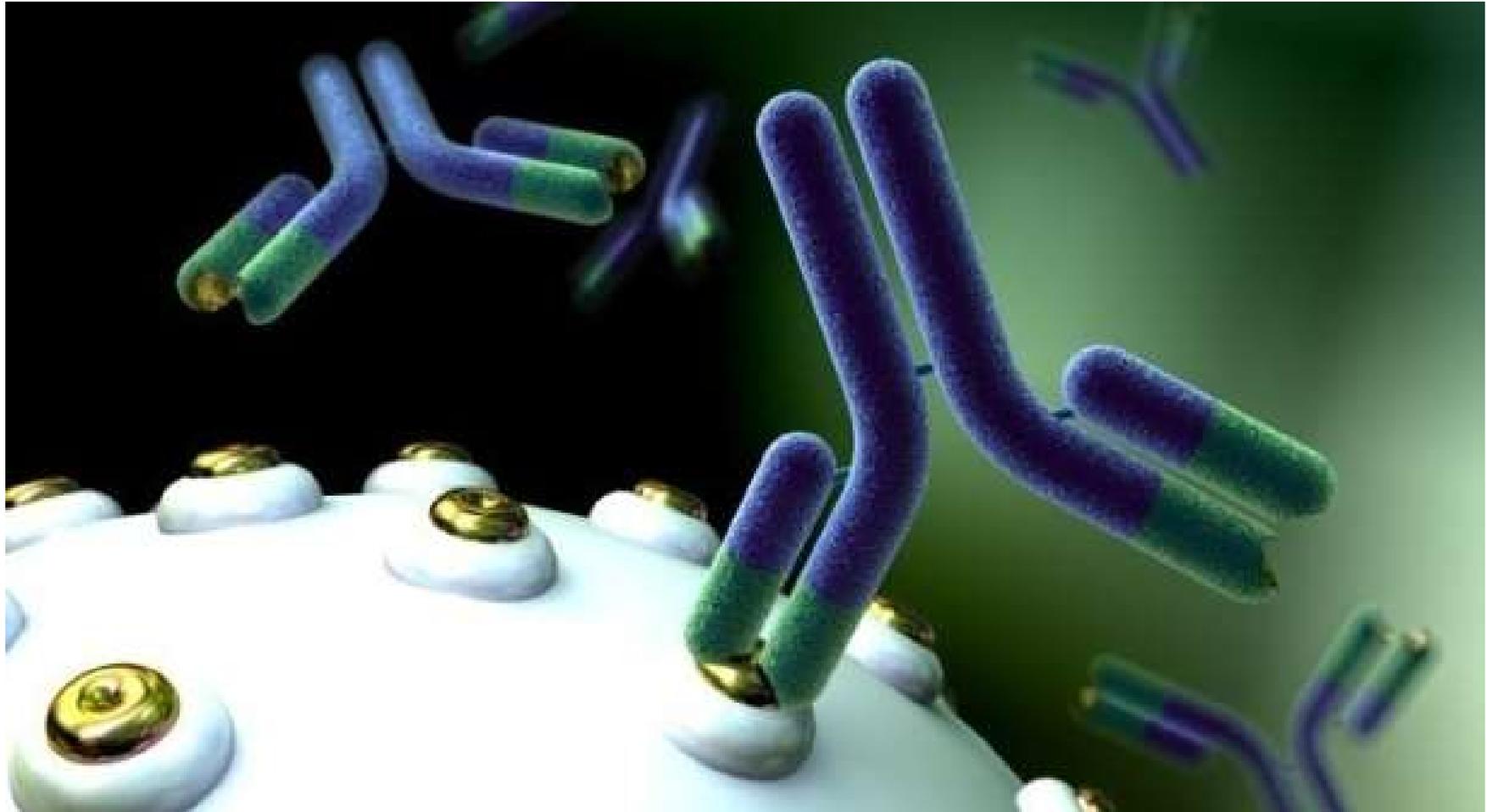
- **Passive Immunisierung**

- *Infusion von zytotoxischen T Zellen*
- *Infusion von monoklonalen Antikörpern*

- **Immunmodulierende Medikamente**

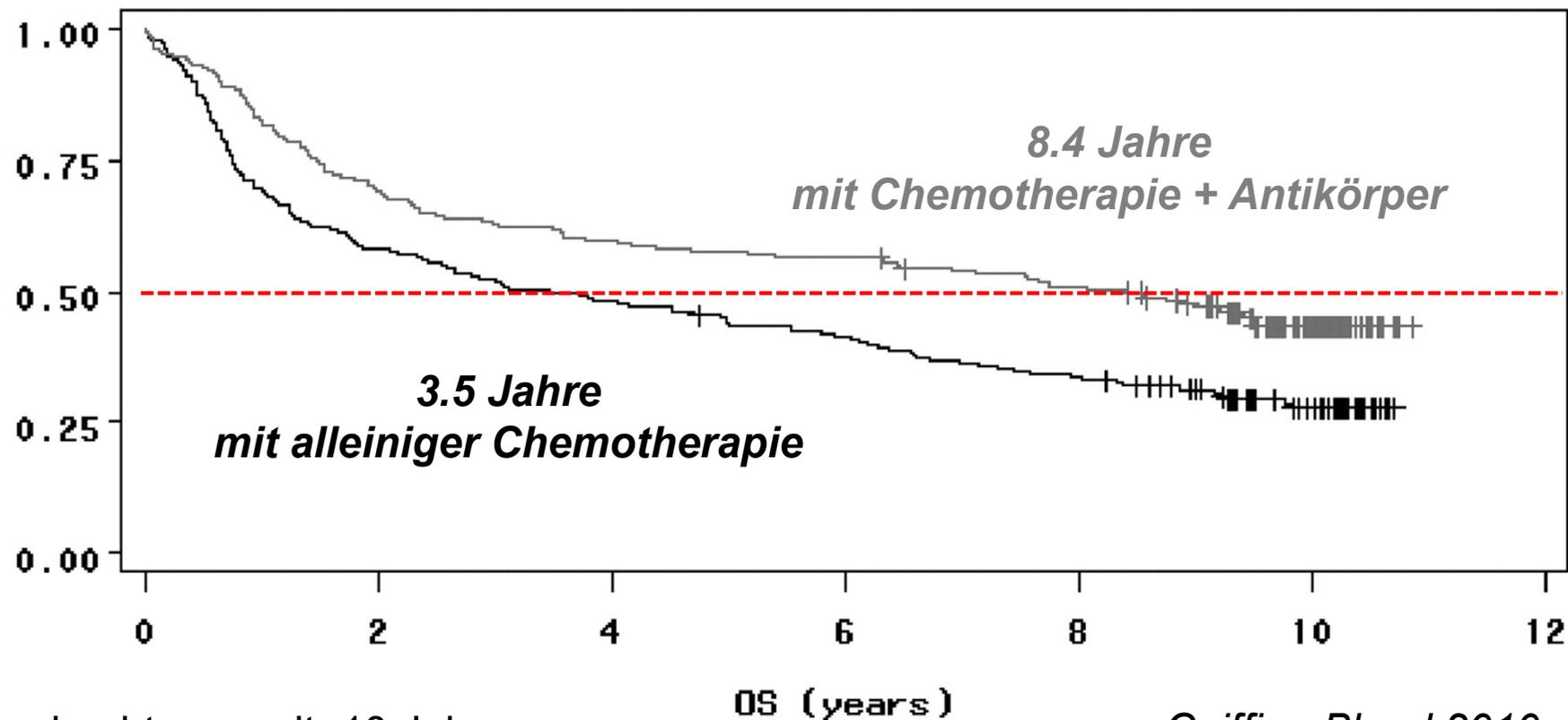
- *PD1-Hemmung*

Antikörper



VERBESSERTE PROGNOSE DURCH ANTIKÖRPER

RITUXIMAB !

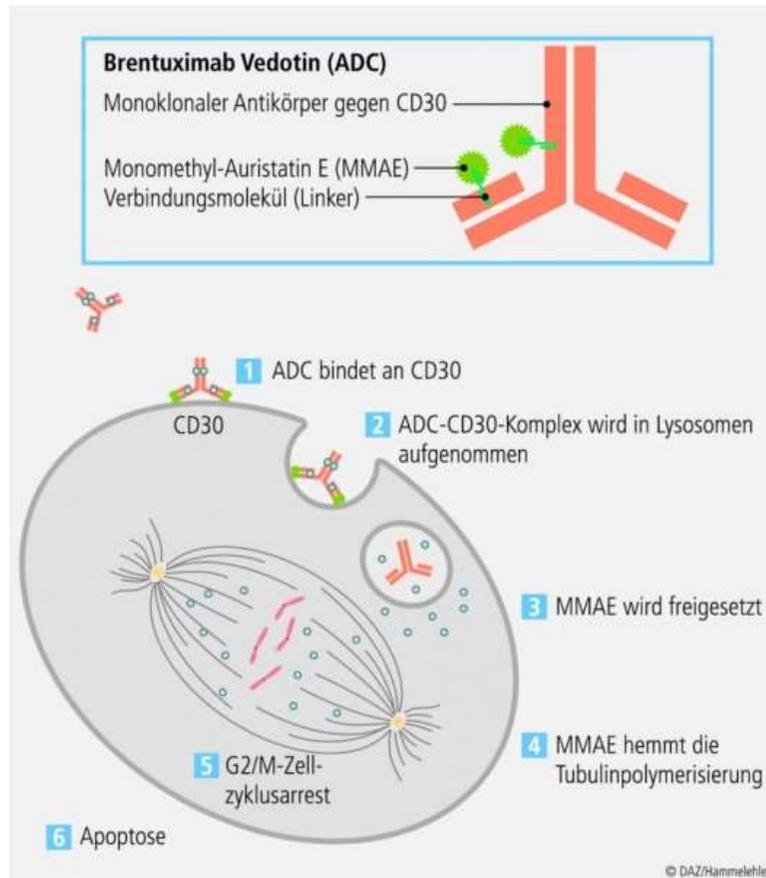


Beobachtungszeit: 10 Jahre

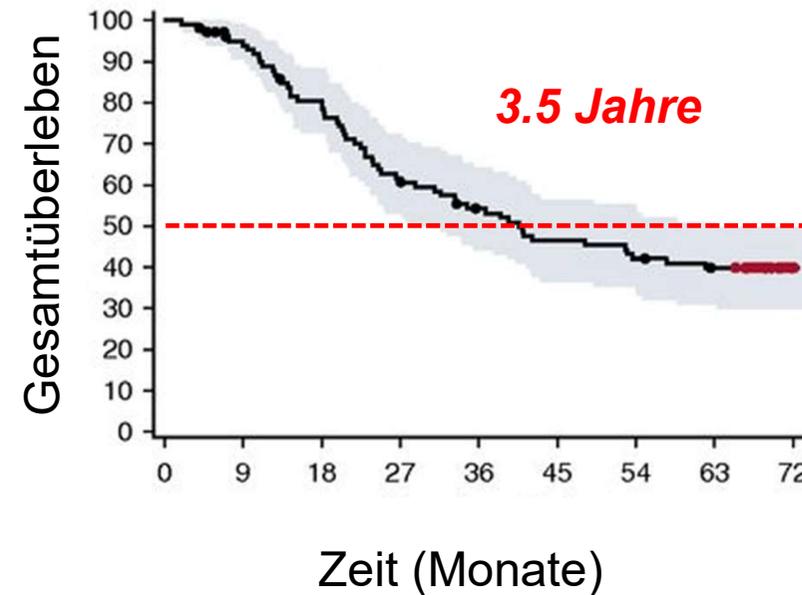
Coiffier, Blood 2010

BRENTUXIMAB !

GUTE OPTION BEIM VORBEHANDELTEN HODGKIN



Beobachtungszeit: 5 Jahre



Chen, Blood 2016

HD21-STUDIE:

BRENTUXIMAB FRÜH EINSETZEN

~1'500 PatientInnen mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom

Gleiche Wirkung mit weniger Nebenwirkungen?

Drug	days	BEACOPP	BrECADD
Bleomycin	8	10	
Etoposide	1-3	200	150
Doxorubicin	1	35	40
Cyclophosphamide	1	1250	1250
Vincristine	8	1.4	
Brentuximab vedotin	1		1.8
Procarbazine	1-7	100	
Prednisone	1-14	40	
Decarbazine	2-3		250
Dexamethasone	1-4		40

(Neben)wirkungen

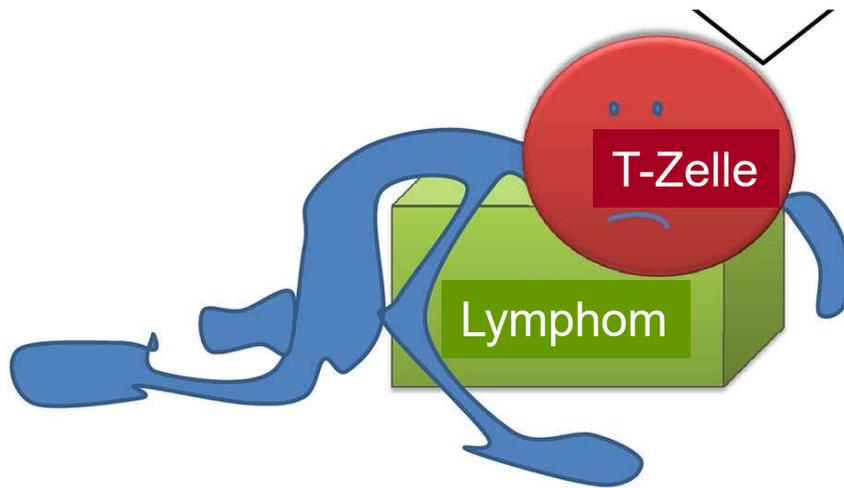
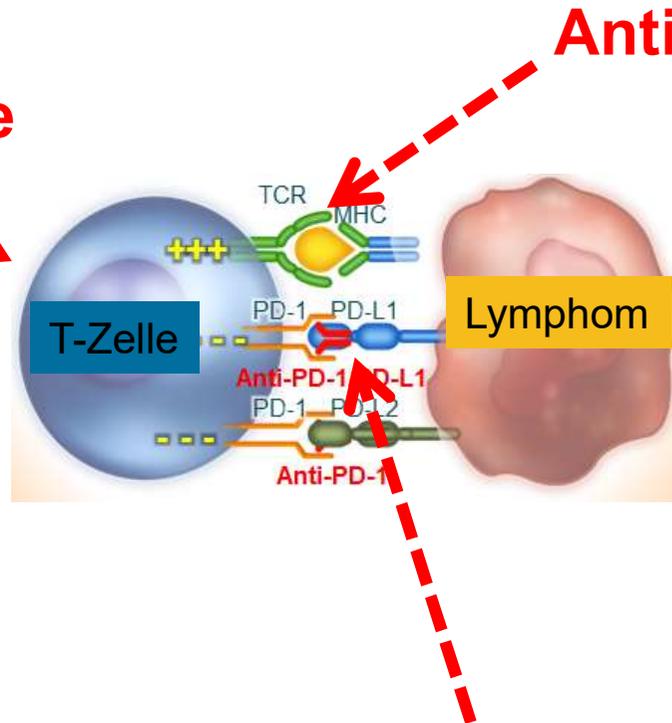


Bedingung für die erfolgreiche Blockierung von PD-1

Aktivierte T-Zelle

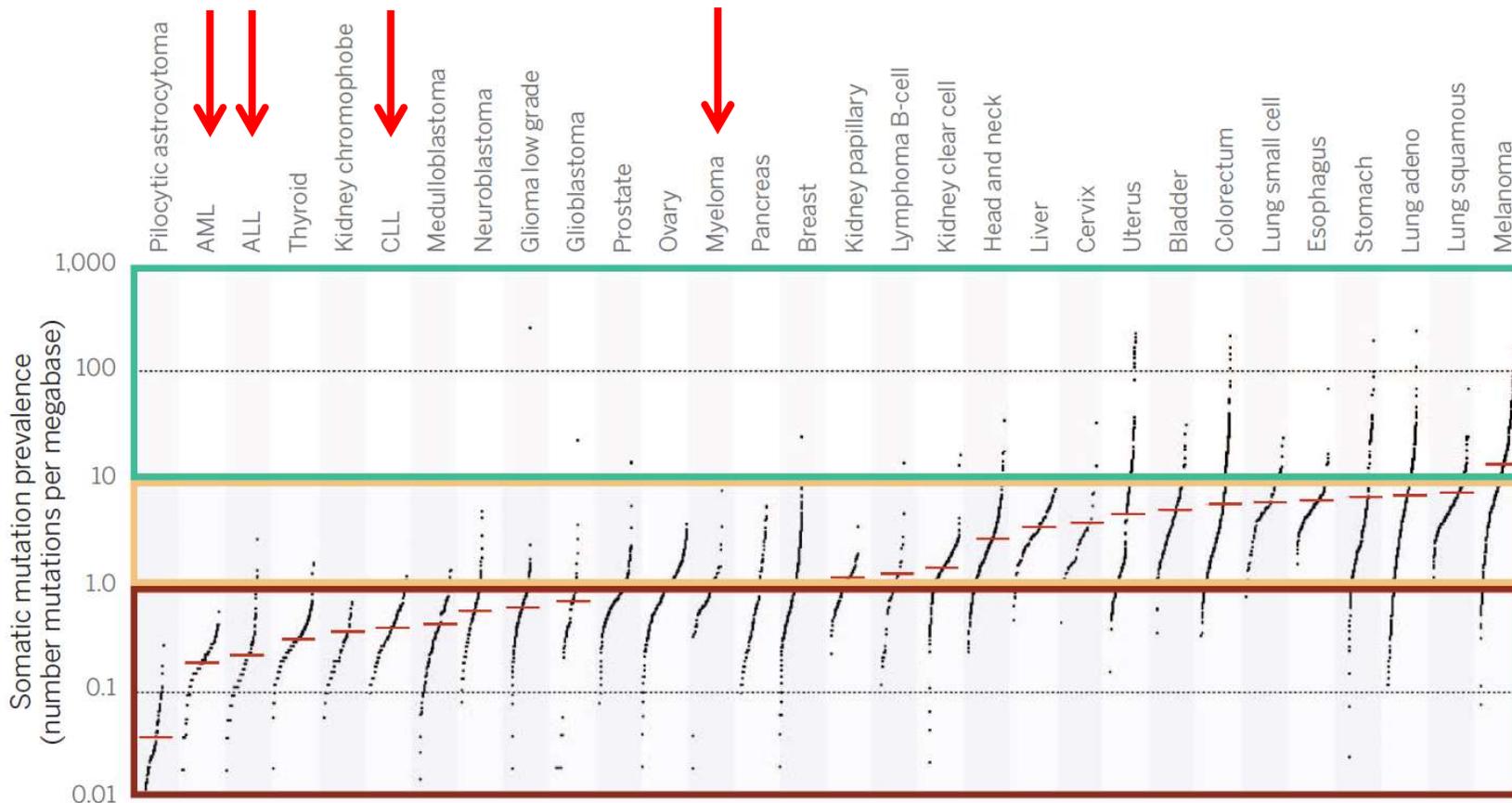
Antigen

bei Lymphomen ist
das Immunsystem unterdrückt



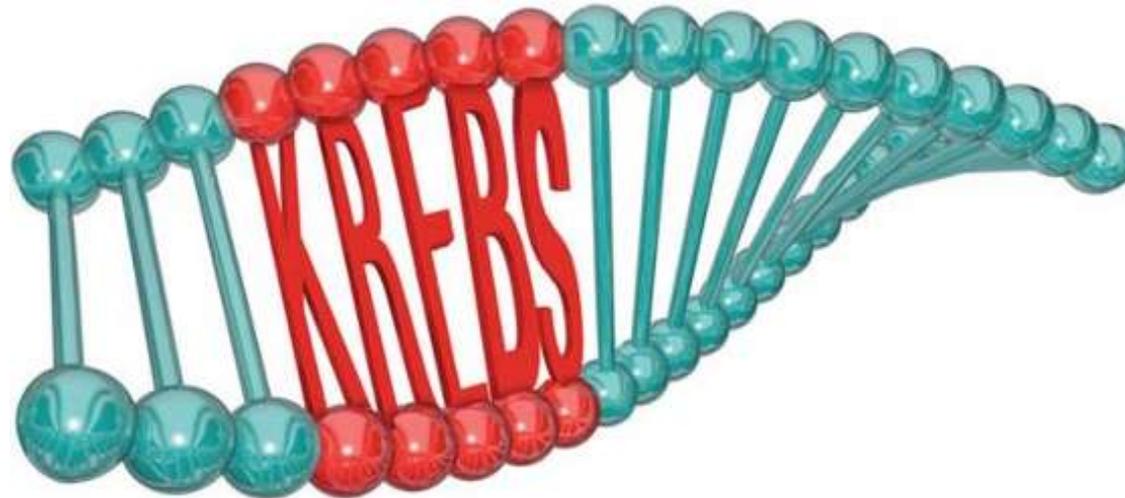
Vorhandensein von PD-L1

Die Anzahl an genetischen Veränderungen ist bei Lymphomen vergleichsweise gering



**Das Genom eines DLBCL enthält ca. 100 Mutationen
Bei Melanomen > als 30'000**

Alexandrov LB, Nature 2013



Genetische Veränderungen entstehen durch Reparaturfehler

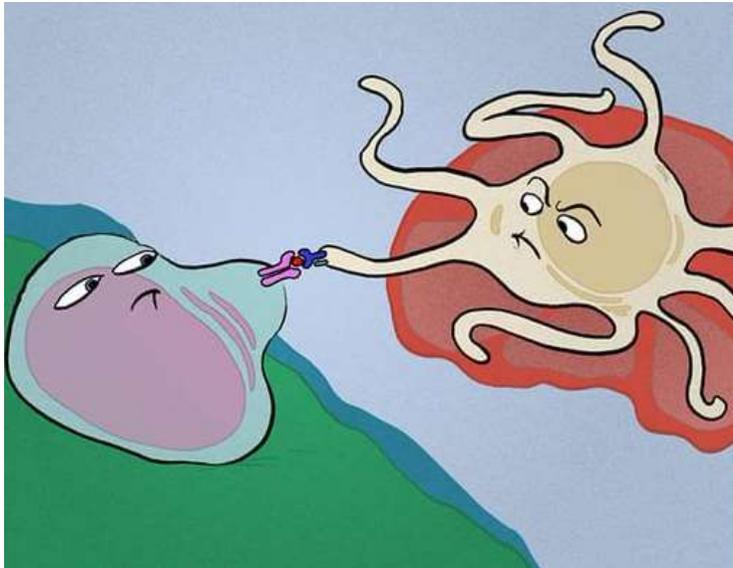
Beeinflussen das Verhalten einer Krankheit

Wenn wichtige Prozesse betroffen sind → Beitrag zur Krebsentstehung

→ **Therapeut. Angriffspunkte**

Genetische Grundlagen für die Immuntherapie:

Wie gewisse Lymphome dem Immunsystem entweichen



*Challa-Malladi, Cancer Cell 2011,
Pasqualucci, Nat Genet 2011,
Fangazio, ASH 2014#1692
Pasqualucci Cell Reports 2014
Steidl, Nature 2011*

Verlust der Antigen-Präsentation durch strukturelle Defekte via...

1. Mutationen/Verlust von CD58 und B2M

> 60 % beim diffus-grosszelligen Lymphomen, selten bei anderen Lymphomen

Genetische Grundlagen für die Immuntherapie:

Wo die PD-1 Hemmung wirksam ist

Generelles Vorhandensein von PD-1 (~100 %)

1. durch spezifische Translokationen bei mediastinalen Lymphomen

2. Durch genetische Veränderungen

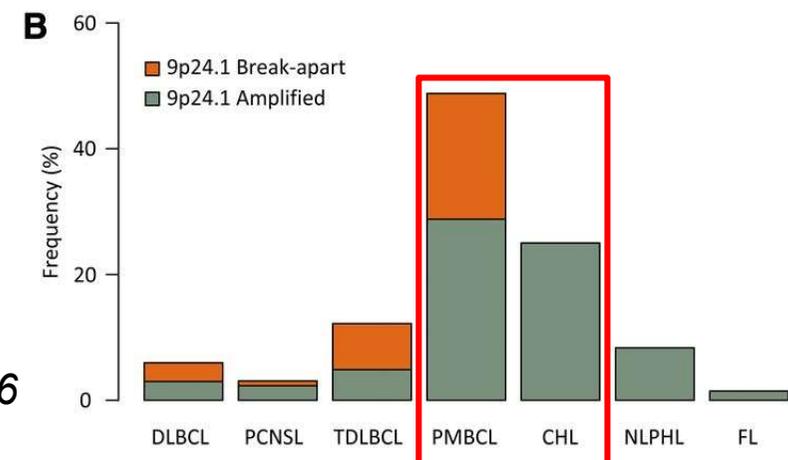
z. B. durch mehrfach vorhandene Genabschnitte (auf Chromosom 9)

beim M. Hodgkin, primär mediastinalen Lymphomen,

Lymphomen in Hirn * und Hoden*

* Für das Immunsystem schwer zugänglich

Steidl Nature 2011; Twa, Blood 2014; Roemer JCO 2016



Wer profitiert von PD-1-Hemmern?

Krankheitskontrolle mit Nivolumab (Opdivo®) bzw. * Pembrolizumab (Keytruda®)

Erkrankung	Anzahl	Ansprechen (%)
Hodgkin-Lymphom	23	87
Primär med. Lymphom *	19 *	41 *
Follikuläres Lymphom	11	40
T-Zell-Lymphom	5	40
Diffus-grossz. Lymphom	11	36
Mycosis fungoides	13	15
Multiples Myelom	27	4
Diverse Lymphome	10	0

Ansell NEJM 2015; Lesokhin JCO 2016

Younes Lancet Oncol 2016; Chen JCO 2017; Zinzani Blood 2017

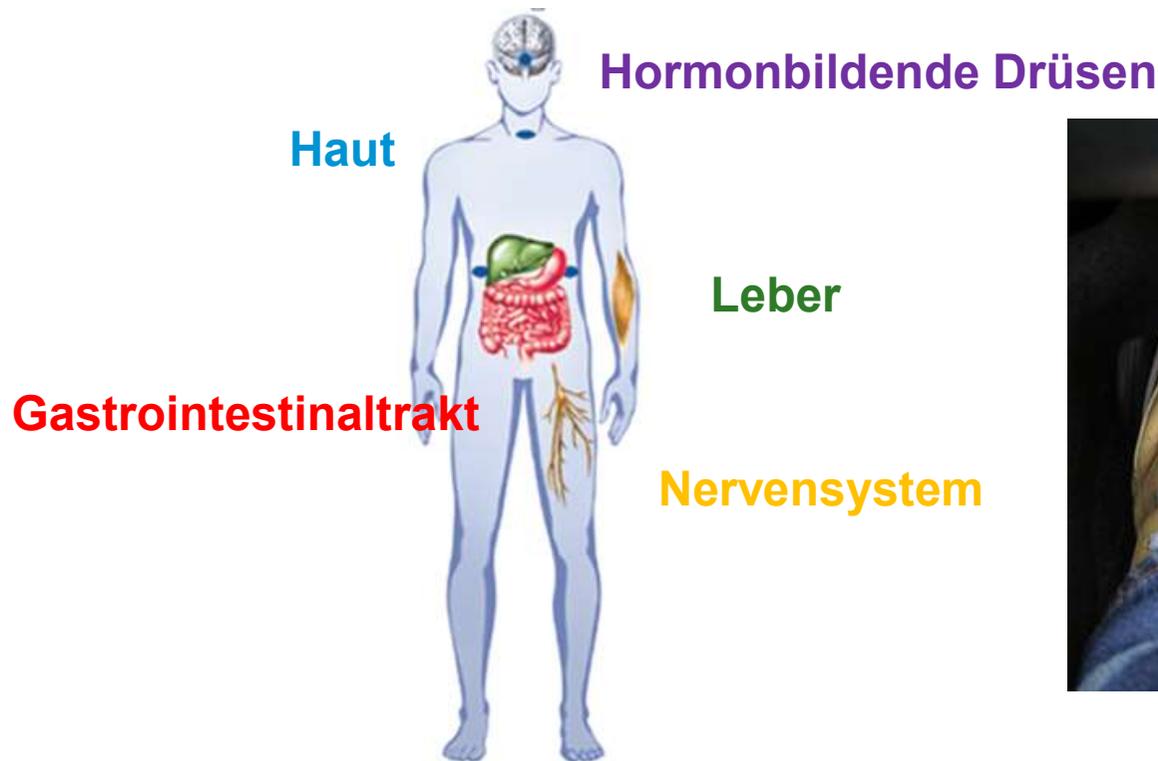
Anspruch an „gezielte“ Therapie

- ✓ tumor-spezifisch
- ✓ hohe Ansprechrate
- ✓ wenig Nebenwirkungen



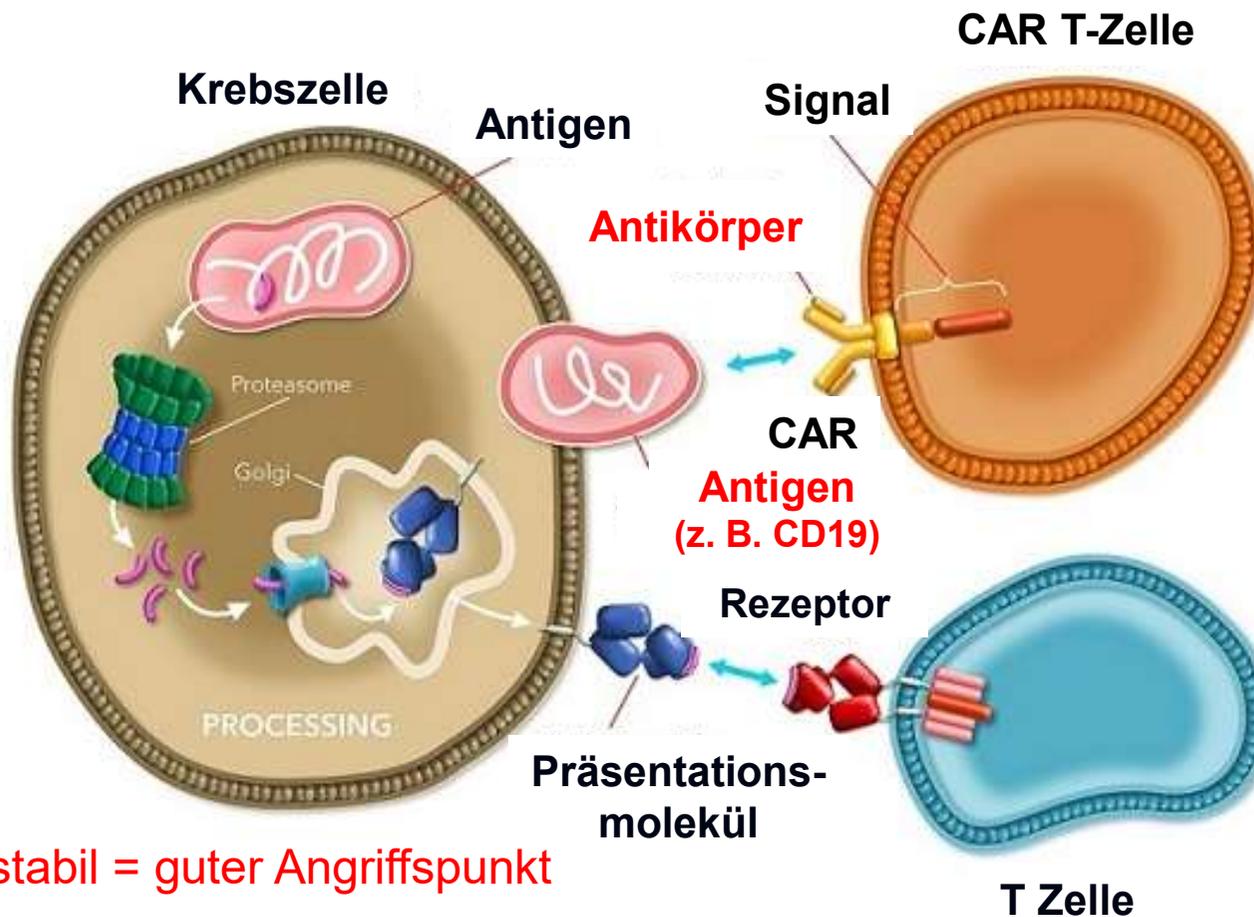
Nebenwirkungen der PD-1 Hemmung

Überaktivierung des Immunsystems gerichtet gegen gesunde Körperorgane: **Autoimmunität**



Chimäre Antigen Rezeptoren (CAR) T Zellen

Neuprogrammierung: T-Zelle wird zur spezifischen Killerzelle



Häufig und stabil = guter Angriffspunkt

CD19 > CD20; evtl. CD30

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	> 40	~ 30%

Stand ASCO 2016

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

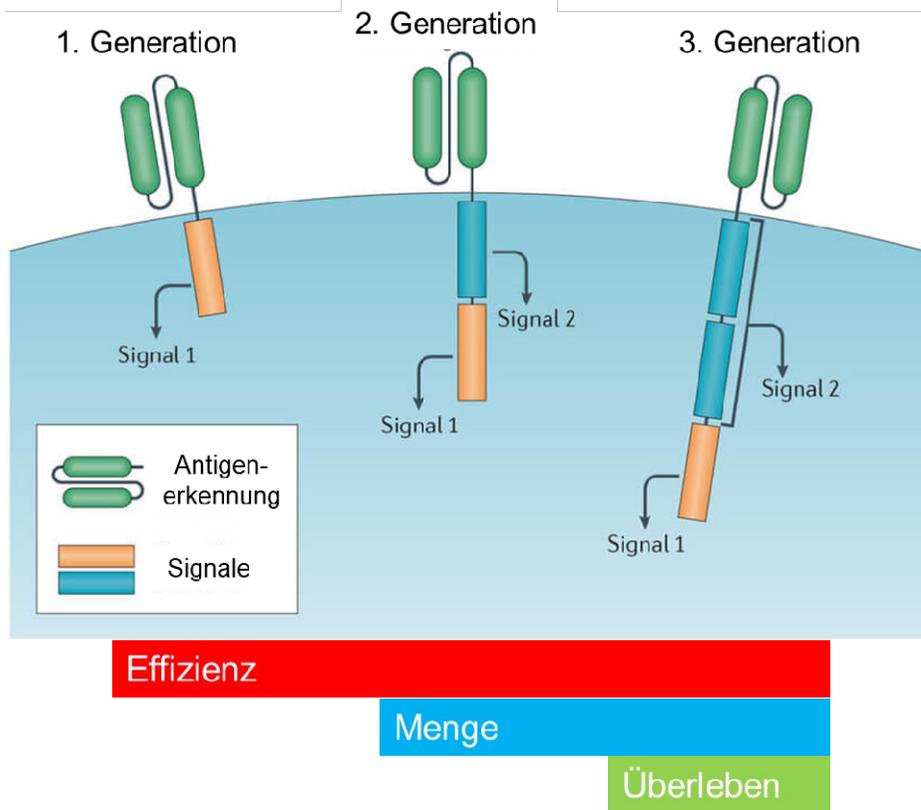
CLL: Porter, NEJM 2011; Turtle JCO 2017

ALL: Maude, NEJM 2014; Grupp, NEJM 2014

MM: Garfall NEJM 2015

CAR-T Zellen sind lebende Medikamente

Nature Reviews | Clinical Oncology



Casucci & Bondanza, J Cancer 2011 (adaptiert)

Nach der Infusion...

- Tag 0 CAR Bindung und Aktivität
- Tag 1 CAR-T erreichen Lymphknoten
- Tag 7 Teilung / (Neben)wirkungen

...

Tag 131... bis 5 Jahren nachweisbar...

Dadurch besteht die Gefahr der...
unkontrollierten Vermehrung &
Schädigung von gesundem Gewebe

WIRKSAMKEIT VON CAR-T ZELL-THERAPIEN BEI LYMPHOMEN

CAR T-Zelle	KTE-C19	CTL019	JCAR017
Firma	Kite / Gilead	Novartis	Juno / Celgene
Lymphome	DLBCL, tFL, PMBL	DLBCL	DLBCL, tFL
Anzahl PatientInnen	101	51	44
Ansprechen (%)	82	59	86
davon komplett (%)	54	43	59
Nebenwirkungen (%)	13-28	13-26	2-18
Schwere NW (total)	3	0	1

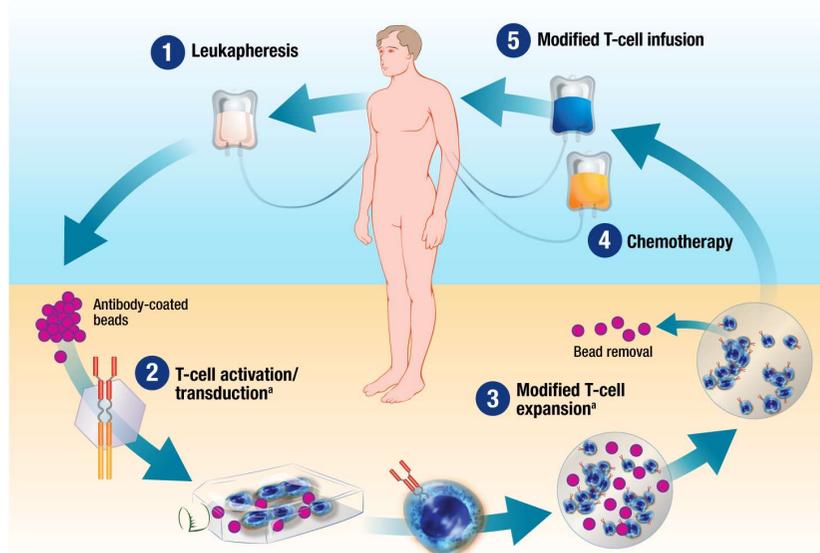
ANGEBOT IN DER SCHWEIZ

JCAR017-Produkt von Juno / Celgene

13 Zentren in Europa, 3 in Japan, 126 PatientInnen; Studiendauer 24 Monate

Richtet sich an PatientInnen mit Rückfällen von aggressiven Lymphomen

Start: ca. März 2018



Ablauf

Ambulante Sammlung (lokal)

Neuprogrammierung im Labor (~5 Wochen)

Spital: Vorbereitungschemotherapie

Rückgabe der Zellen (1×10^8)

Dauer: 2-3 Wochen

Nachbeobachtungszeit: 2 Jahre

Ziel: Erfassung der Wirksamkeit, Machbarkeit

Immuntherapie bei allen Tumoren?

Nicht bei allen, aber bei vielen Krebserkrankungen

Sehr gute Wirksamkeit

- Schwarzer Hautkrebs
- Lungenkrebs
- ***Hodgkin Lymphom***

Vielversprechend

- Harnblasenkrebs
- Hals/Rachenkrebs
- ***Lymphome***



Goodies For
Everyone

Weniger vielversprechend

- Brustkrebs (Mehrzahl)
- Dickdarmkrebs (Mehrzahl)
- Vorsteherdrüsenkrebs

Zelluläre Therapien (CAR-T Zellen) bei Lymphomen,

PD-1-Hemmung eher bei soliden Tumoren & Hodgkin-Lymphom

Novartis-Medikament Kymriah

Erste Gentherapie in den USA zugelassen

30.8.2017, 21:27 Uhr

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



Erstmalige Zulassung einer Gentherapie

Novartis trumpft mit neuem Krebsmittel auf

von Dominik Feldges / 31.8.2017, 19:26 Uhr

Der Pharmariese Novartis darf als erste Firma in den USA ein hochwirksames Medikament aus der neuartigen CAR-T-Klasse verkaufen. Der Einsatz ist aber aufwendig und teuer, was Anleger zweifeln lässt.

**Kaufpreis:
KiTE 11.9 Mia. \$ (Gilead)**

Rivale in den Startlöchern

Neben den Diskussionen wegen der hohen Kosten kommt für Novartis erschwerend hinzu, dass mit dem kalifornischen Jungunternehmen Kite Pharma ein weiterer Anbieter von CAR-T-Krebstherapien in den Startlöchern steht. Die Firma, die am Montag der US-Biotechkonzern Gilead Sciences ein Übernahmeangebot im Wert von 11,9 Mrd. \$ unterbreitet hat, erwartet, bis spätestens diesen November die Zulassung für ein Produkt gegen eine weitere Form von Blutkrebs, das B-Zell-Lymphom, zu erhalten. Novartis plant, im Verlauf des vierten Quartals ein Gesuch zu stellen, damit Kymriah in den USA auch gegen diese – mit rund 8000 Patienten etwas stärker verbreitete – Erkrankung eingesetzt werden kann.

Novartis und voraussichtlich Gilead erwartet also ein Kopf-an-Kopf-Rennen um die Vorherrschaft bei dieser neuartigen Krebstherapie. Der Wettkampf hat auch eine interessante personelle Komponente. Chef der Onkologieabteilung von Gilead ist seit Anfang 2017 ausgerechnet

Kosten von 475 000 Dollar

Der Preis für die Immuno-Zelltherapie wird vom Pharmakonzern für die gesamte Behandlung auf 475 000 Dollar festgelegt. Der Preis sei unter Abwägung des medizinischen Nutzen und der kommerziellen Tragfähigkeit festgelegt worden, hieß es an der Telefonkonferenz. Wenn die Therapie nach einem Monat keine Wirkung zeigt, sollen den Patienten keine Kosten entstehen.

Pharmaindustrie

Novartis-Erfolg in der Immun-Onkologie

von Sergio Aiolfi / 13.7.2017, 20:23 Uhr

Novartis könnte von der FDA schon bald die Marktzulassung für ein neuartiges Krebsmittel erhalten. Damit würde der Basler Konzern unversehens zur Spitze im Bereich der Immun-Onkologie vorstossen.