

# Moderne Lymphomtherapie mit CAR- T Zellen und bispezifischen Antikörpern

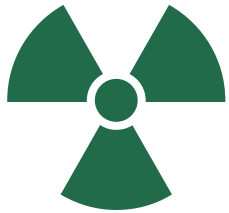
Patiententag zum 130. Internistenkongress

Dr.med. Bodo Manning

Klinik für Innere Medizin III: Hämatologie, Onkologie, Palliativmedizin

Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden

# Onkologische Therapie



Bestrahlung



Chemotherapie



Immuntherapie

# Immunotherapie

## COLEY'S TOXINS, TUMOR NECROSIS FACTOR AND CANCER RESEARCH: A HISTORICAL PERSPECTIVE



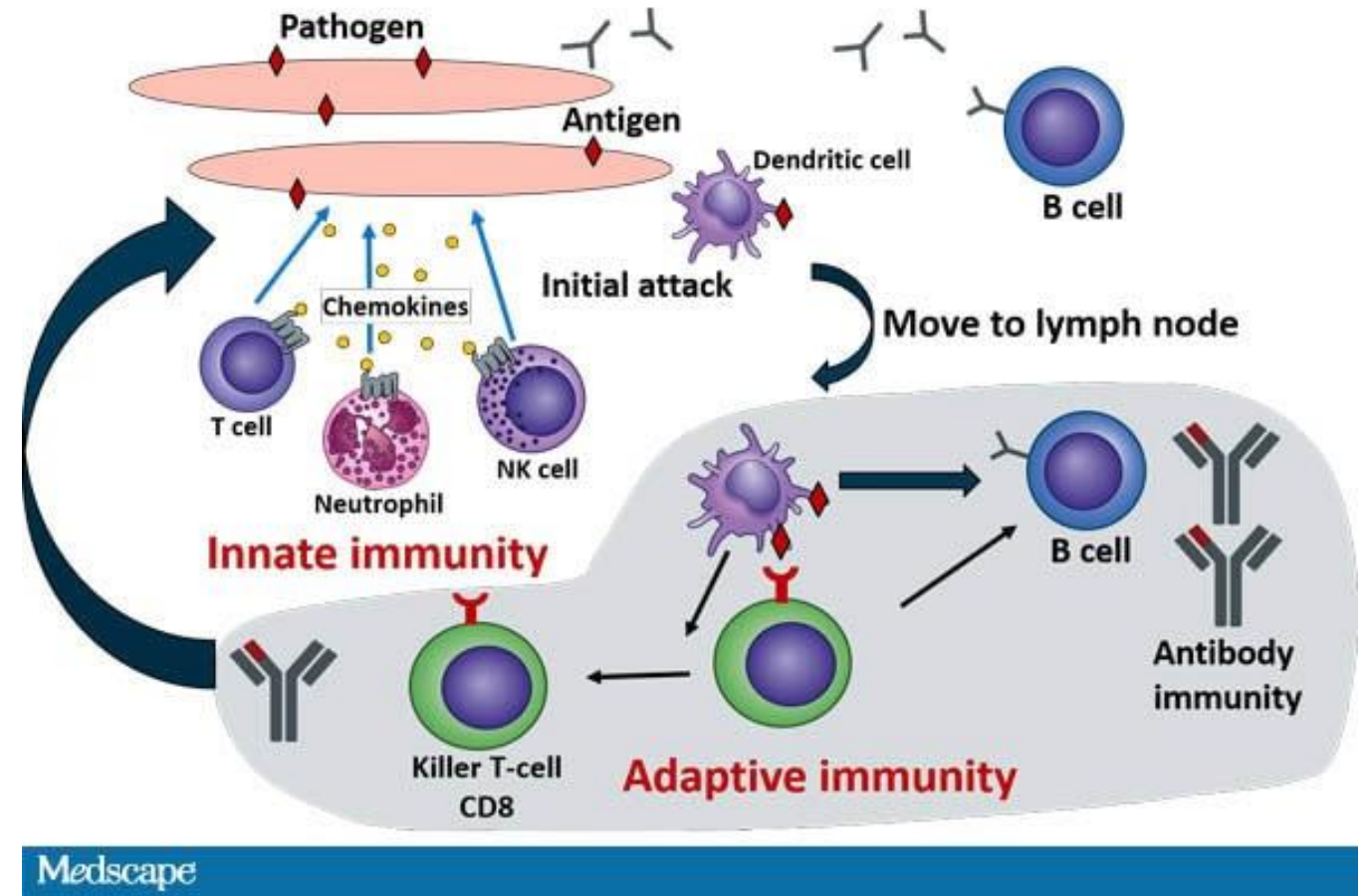
Fig. 1. Dr William B. Coley (active career 1891–1936).



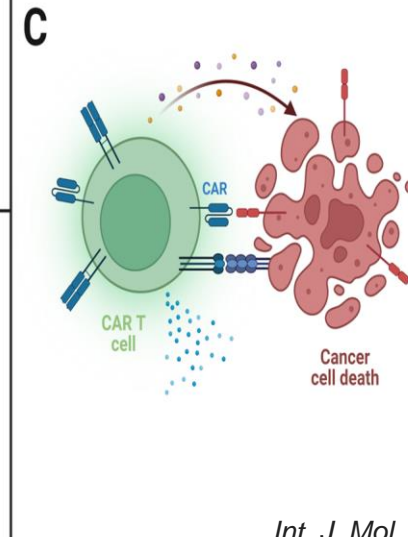
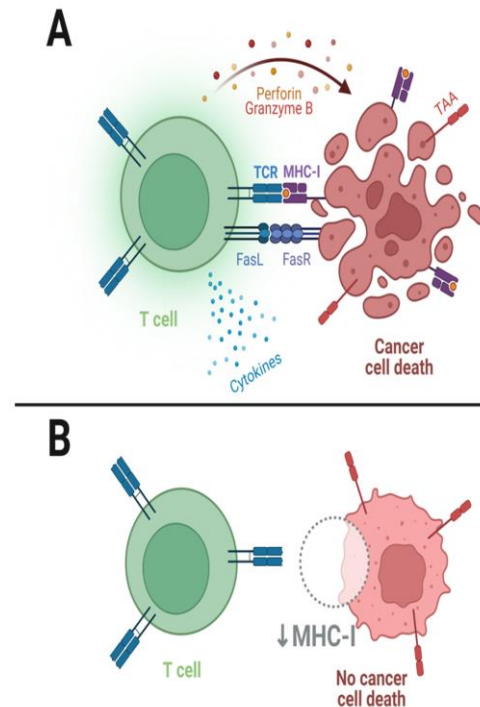
Fig. 3. First patient Coley treated by deliberate induction of erysipelas (Coley, 1896a). Large lesion on neck broke down and disappeared under treatment; see text for description. Patient remained well for 8 years, then died of recurrence (Coley, 1909).

# Das adaptive Immunsystem

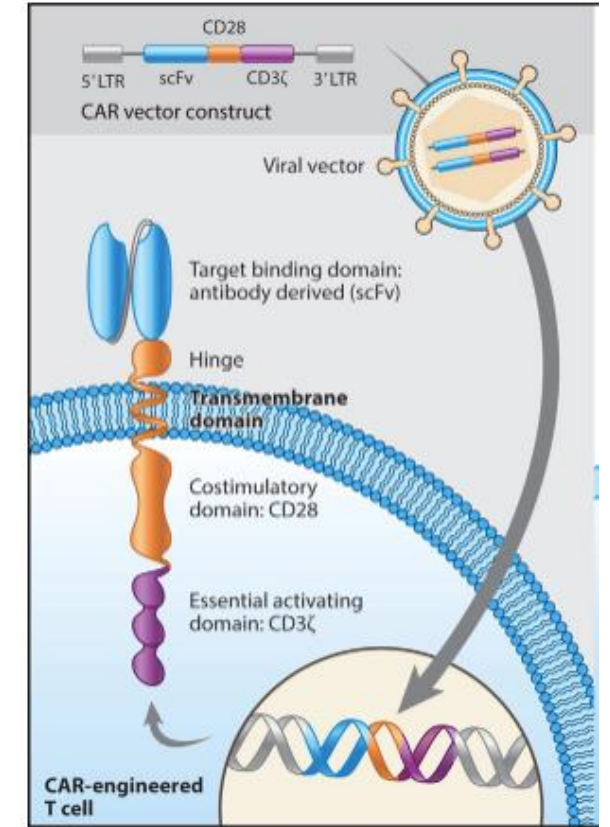
- Lymphozyten erkennen Pathogene (Infektionen, Tumor)
- Erkennung individueller Oberflächeneigenschaften (Antigene)
- Spezifische Bekämpfung über Antikörperbildung oder direkte Zelltötung



# Die Immunologische Synapse



*Int. J. Mol. Sci.* 2023



Kite Pharma, Inc.

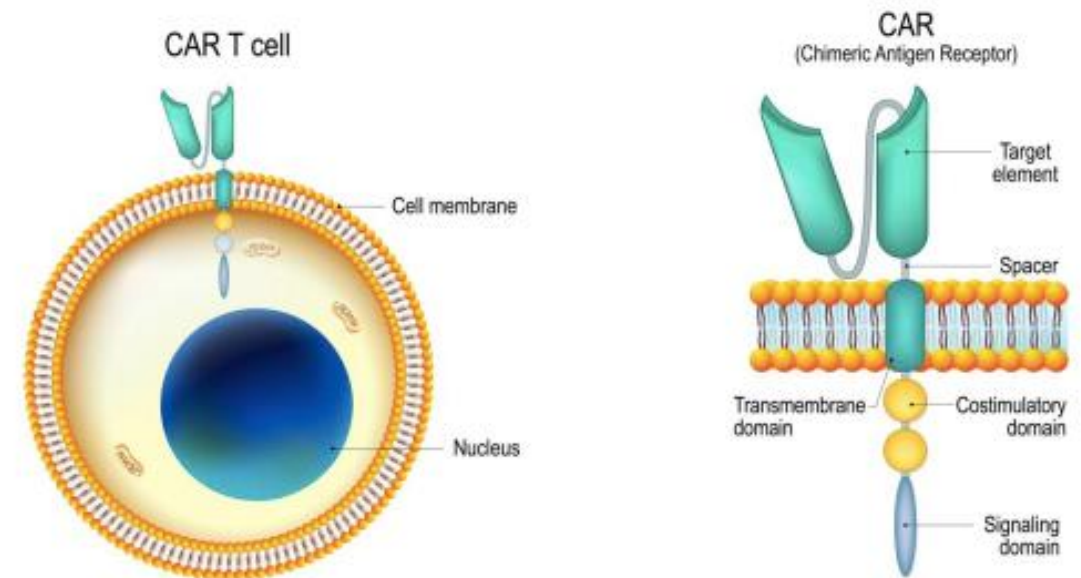
# Chimeric- Antigen Receptor T-Cell : modifizierte T- Lymphozyten

Der moderne CAR- T Rezeptor wird aus drei Domänen zusammengesetzt:

Ziel- Anker: CAR- T Zellen werden auf die Erkennung eines spezifischen Antigens festgelegt

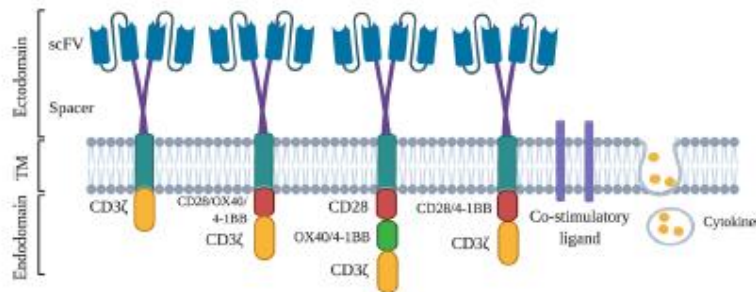
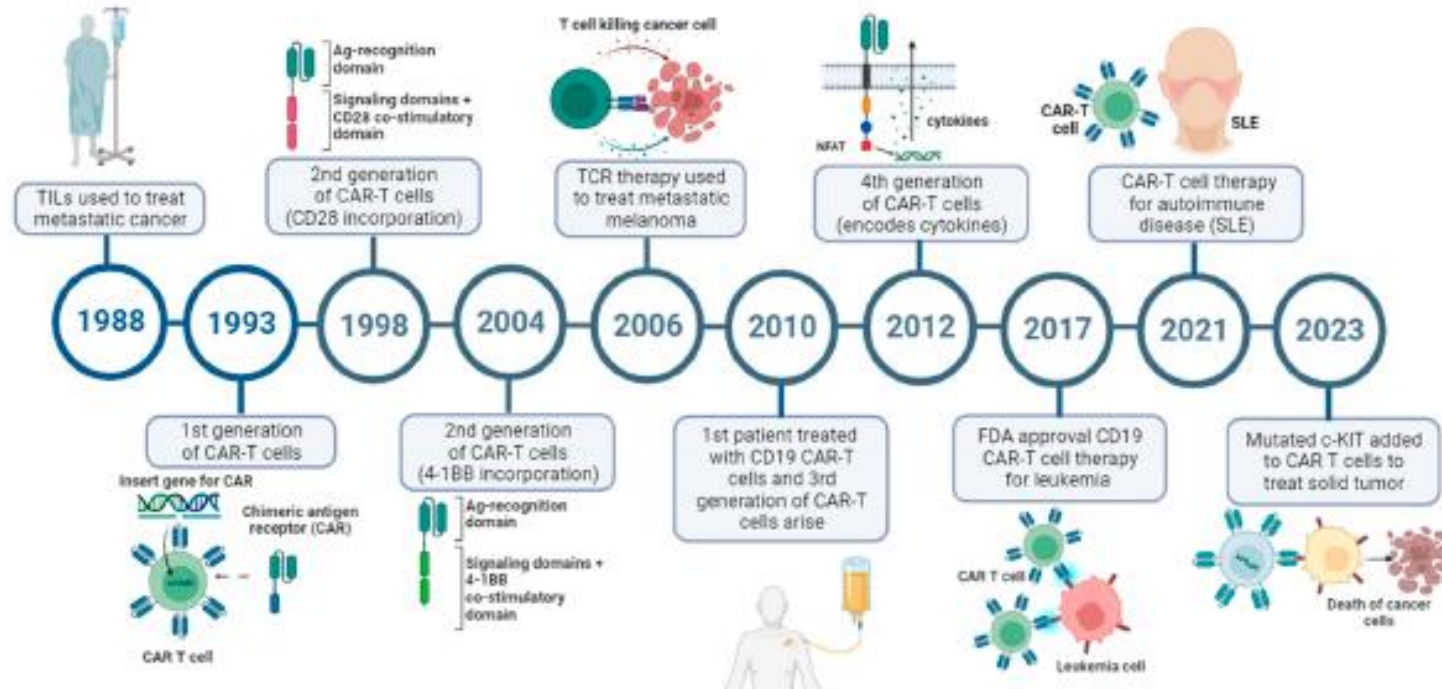
Costimulationsdomäne: CAR –T proliferieren, langes Überleben

Aktivierungsdomäne: T- Zell Aktivierung, Ausschüttung von Botenstoffen (Zytokinen) und Bekämpfung der Zielzellen



Wuxi App Tec

# CAR- T: modifizierte T- Lymphozyten

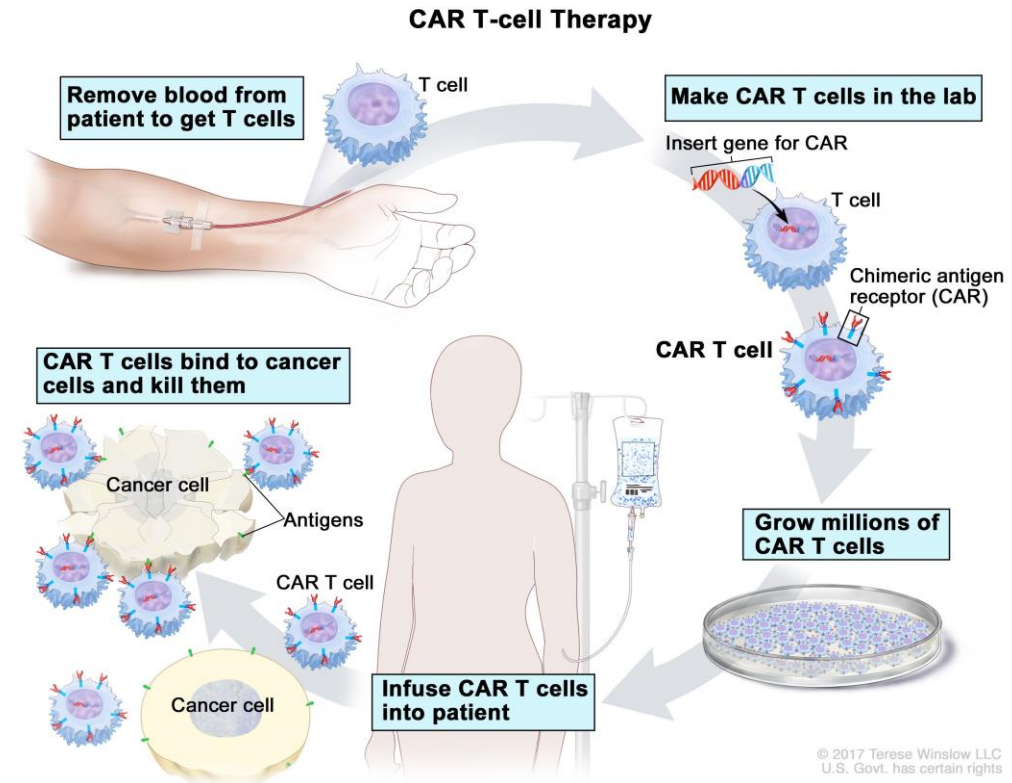


Int.J.Mol.Sci 2023,24, 15688

# Der Herstellungsprozess

„vein to vein“ ca. 3-4 Wochen

1. Indikationsstellung, Tumorboardempfehlung durch CAR- T Zentrum
2. Sammlung von Lymphozyten aus dem Blut (Apherese)
3. Genetische Modifikation und Kultivierung der T-Zellen im Labor
4. Chemo- Vortherapie (Lymphodepletion) über 3-5 Tage vor Infusion der CAR- T Zellen
5. Infusion der CAR – T Zellen: Proliferation, Tumorbekämpfung



© 2017 Terese Winslow LLC  
U.S. Govt. has certain rights



# Bench to bedside

Erster Einsatz moderner CAR- T Zellen  
gegen  
B- lymphatische akute Leukämie

**New  
Scientist**

**Health**

**Gene editing saves girl dying from leukaemia in world first**

By Michael Le Page

📅 5 November 2015



▲ Layla is doing well so far  
Sharon Lees/GOSH

# Anwendungsgebiet der CAR- T Therapie

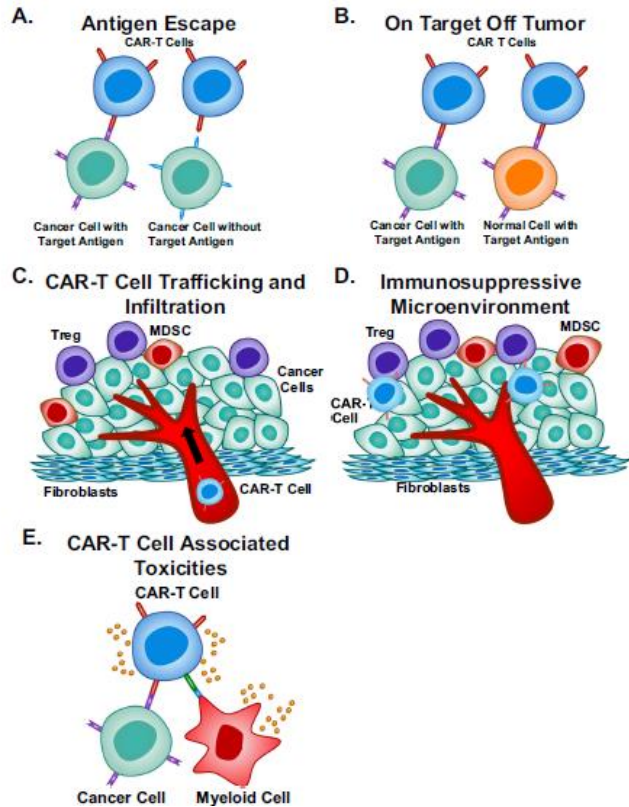
Aktuell 6 zugelassene CAR- T Produkte in Deutschland, die **alle gegen B- Zell bezogene Leukämien / Lymphdrüsenkrebs** eingesetzt werden

<b>Kymriah® (tisagenlecleucel)</b>	Akute Leukämie, aggressive Lymphome
<b>Yescarta® (axicabtagene ciloleucel)</b>	Akute Leukämie, aggressive Lymphome
<b>Tecartus® (brexucabtagene autoleucal)</b>	Mantelzell Lymphom, Akute Leukämie
<b>Breyanzi® (lisocabtagene maraleucel)</b>	Aggressive Lymphome
<b>Abecma® (idecabtagene vicleucel)</b>	Multiples Myelom
<b>Carvykti® (ciltacabtagene autoleucel)</b>	Multiples Myelom

# Herausforderungen im Einsatz der CAR T

## 1. Logistik

- [
- [
- [



ren  
ereitung

Stern. Blood Cancer Journal 2021

New Scientist

Health

### Pioneering leukaemia therapy still working well after 11 years

Two people who were among the first to get CAR-T cells as blood cancer treatment still have descendants of the cells in their bodies that are working well more than a decade later

By Clare Wilson

2 February 2022

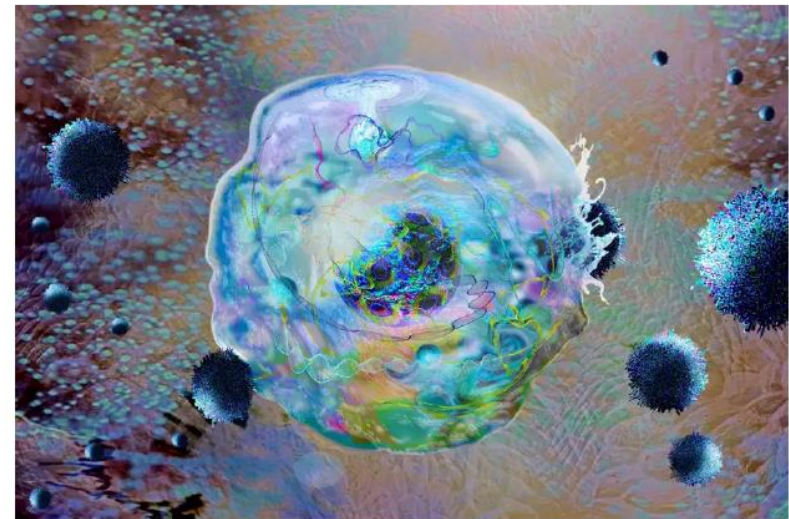
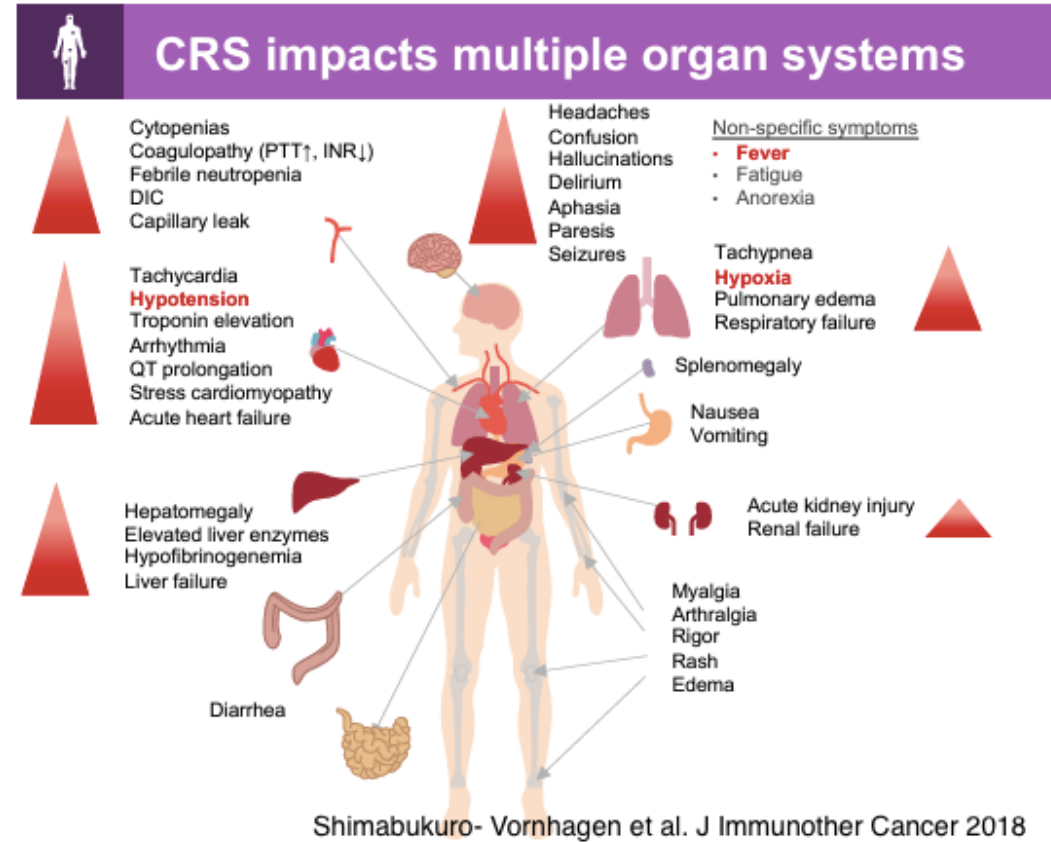
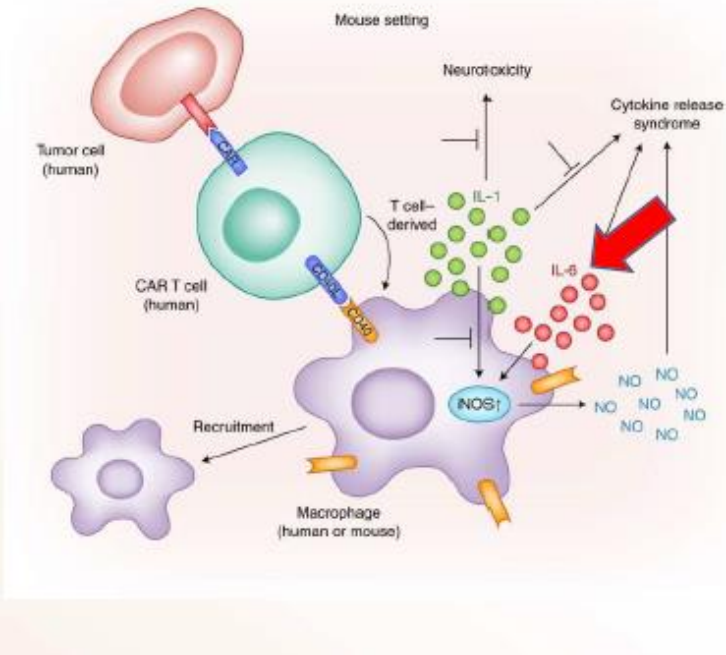


Illustration of a CAR-T cell  
KEITH CHAMBERS/SCIENCE PHOTO LIBRARY

# Herausforderungen im Einsatz der CAR T

1. Logistik
2. Nebenwirkungen

- Zytokin- Syndrom:



Fieber, Schüttelfrost, Kreislaufschwäche

# Herausforderungen im Einsatz der CAR T

## 1. Logistik

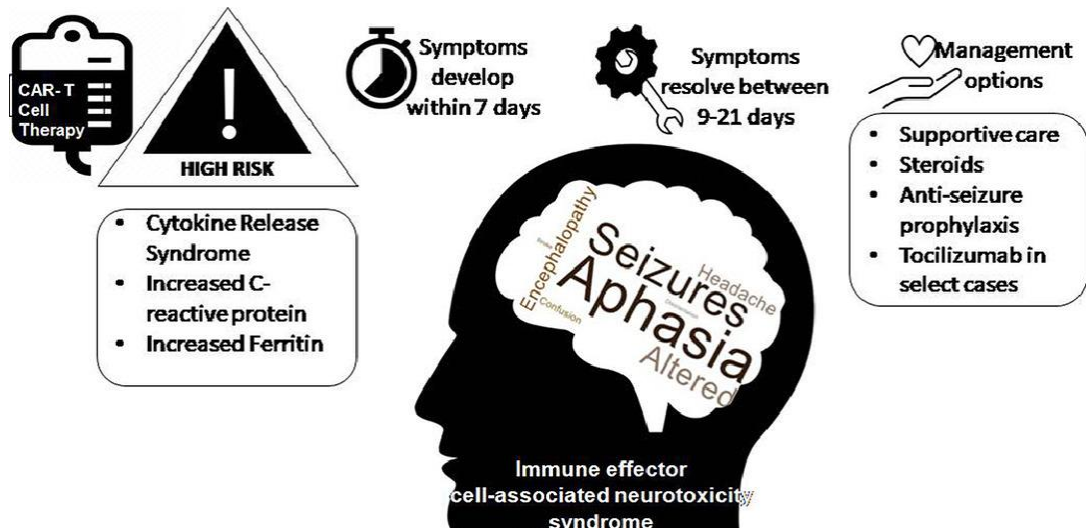
## 2. Nebenwirkungen

- Zytokin- Syndrom:
- Nervensystem
- Blutbildung
- Infektionen

b  
Day 4, MMSE 29/30  
I love Shawnee, KS.

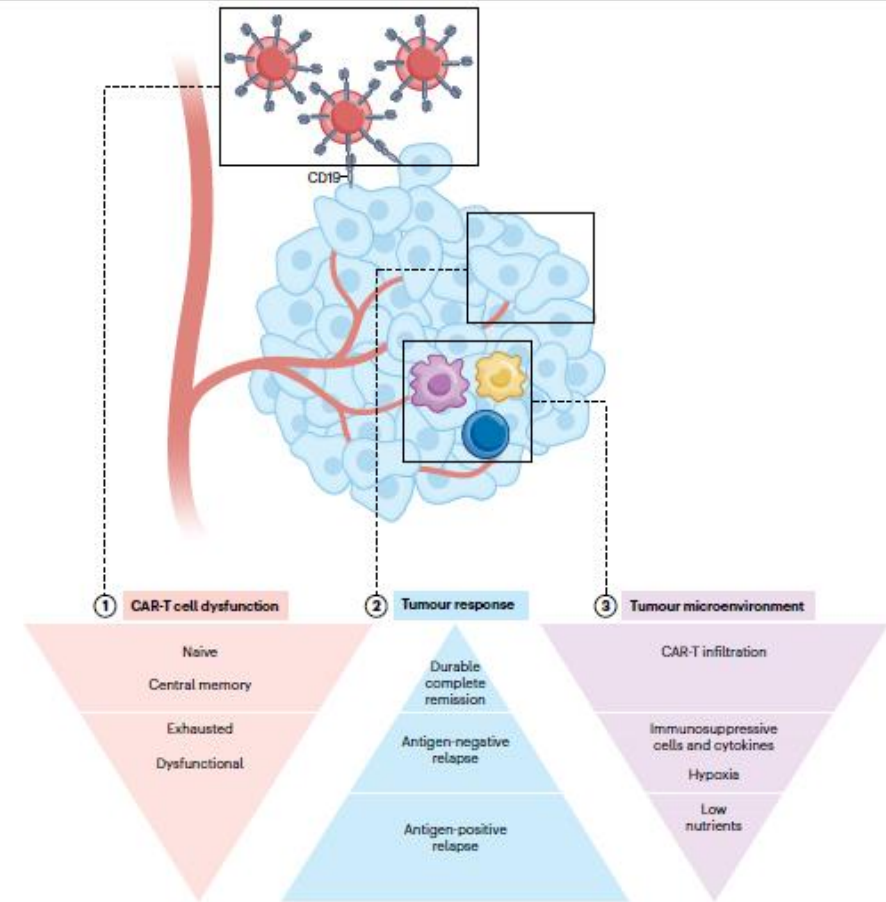
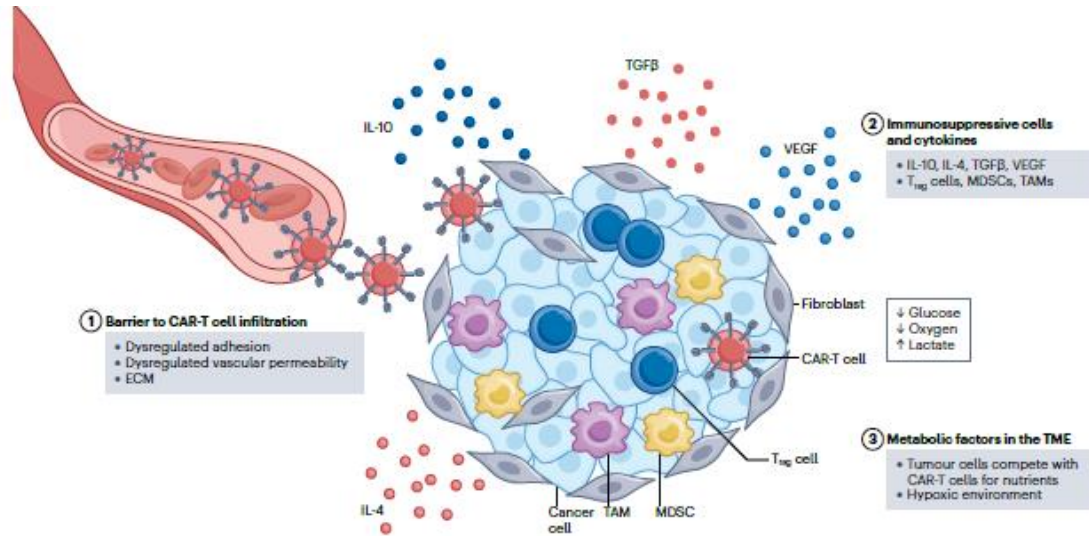
Day 5, MMSE 27/30  
Shawnee is just  
a town

Day 6, MMSE 29/30  
I miss my kids.



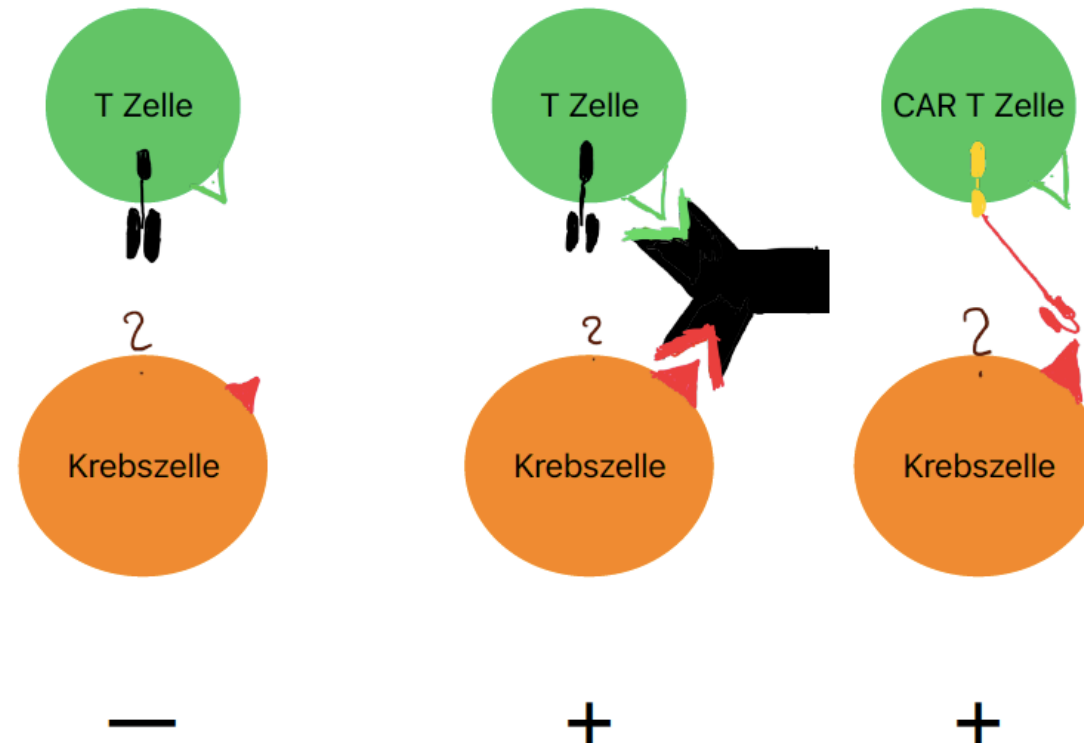
# Herausforderungen im Einsatz der CAR T

1. Logistik
2. Nebenwirkungen
3. Wirkverlust



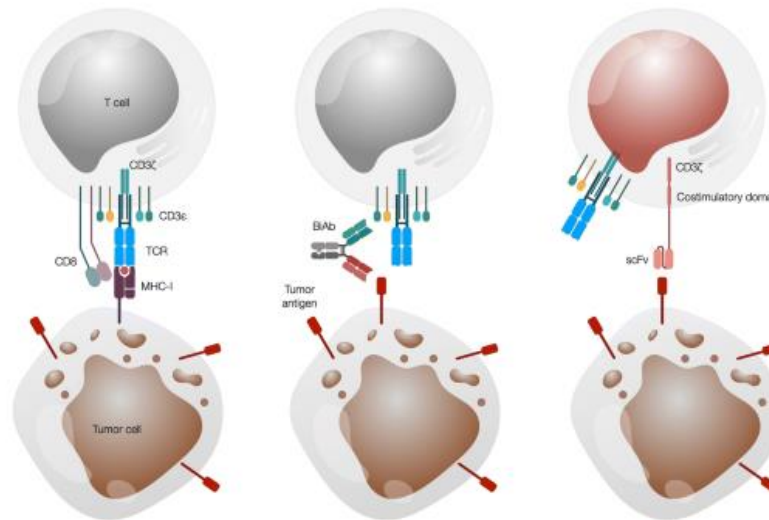
# Bispezifische Antikörper- Überbrückung der immunologischen Synapse

Bi- spezifischer Antikörper

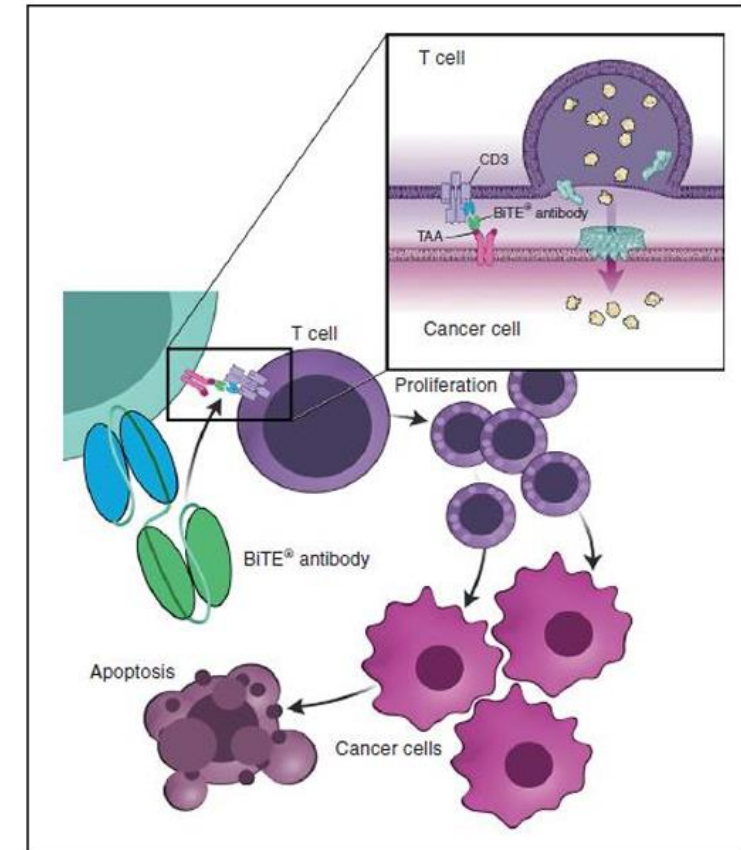


# Bispezifische Antikörper- eine neue Überbrückung der immunologischen Synapse

- Synthetische Antikörper richten sich gegen Oberflächen der Tumorzellen  
→ „off the shelf“-Therapie
- Über eine zweite Domäne werden T- Zellen zum Tumor gezogen
  - Aktivierung, Proliferation, Tumorzelltod



*Curr Hematol Malign Rep* 16, 218–233 (2021)

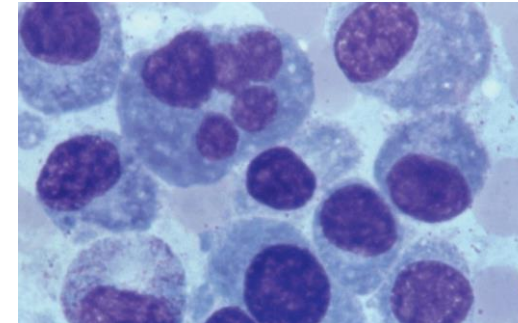




# Das Multiple Myelom

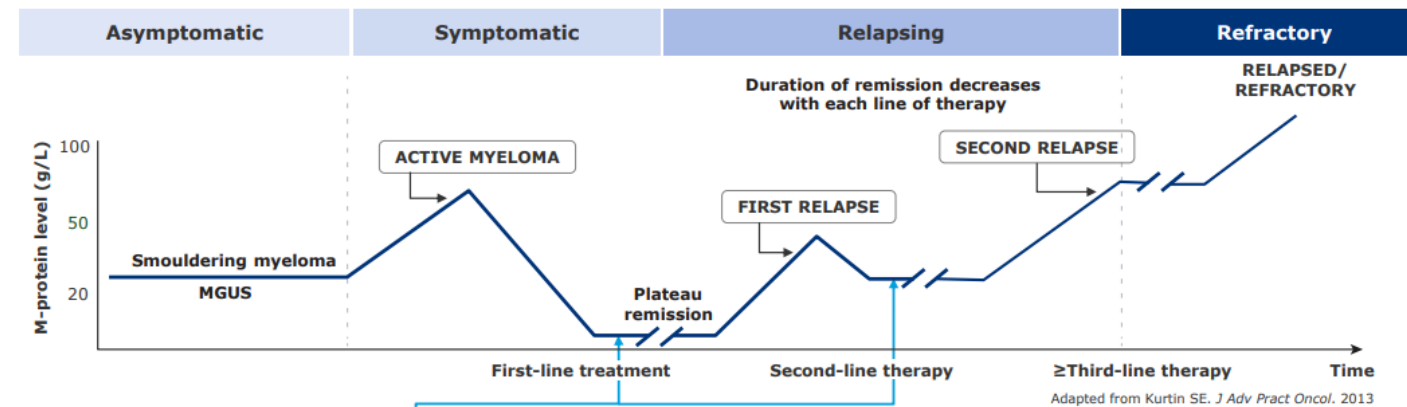
## Krankheitsverlauf:

Wechselnde Phasen von **Krankheitskontrolle (Remission)** und erneuter **Symptomatik (Progress)** unter Therapie oder im therapiefreien Intervall



Goldschmidt, Dtsch Arztebl 2021

**MM is a recurrent disease and patients may receive multiple lines of therapy<sup>1,2</sup>**

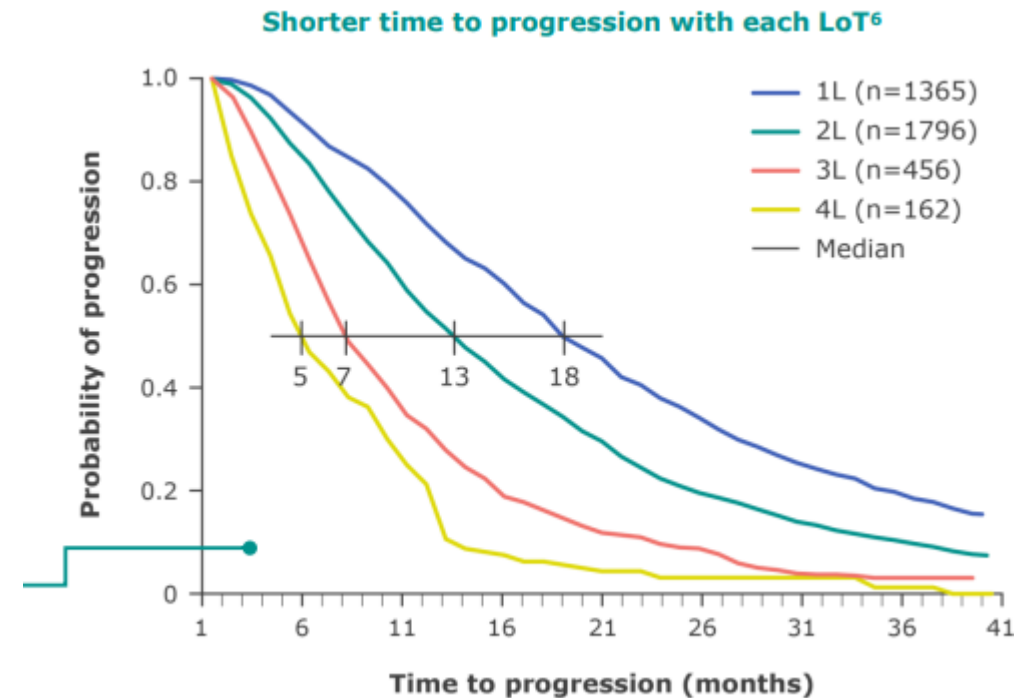


# Immuntherapie beim Multiplen Myelom

**Warum brauchen wir eine zusätzliche Therapiemodalität in der Myelombehandlung?**

Mit konventionellen Therapiemodalitäten sind nach mehrfacher Vortherapie immer kürzere Intervalle einer Krankheitskontrolle zu erwarten

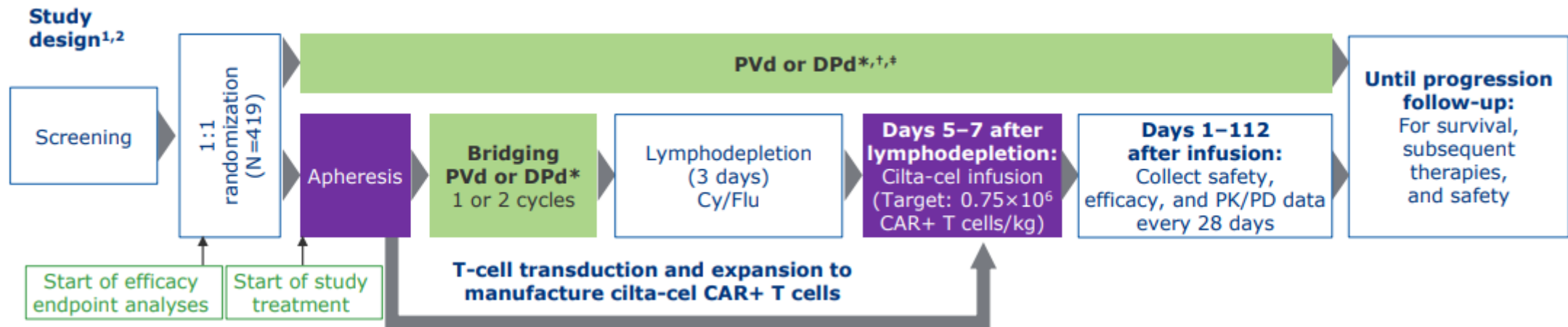
**➔ Zulassung zur Immuntherapie aktuell nach  $\geq 3$  Vortherapien**



# CAR- T in der Behandlung des Multiplen Myeloms

Wirksamkeit von Cilta- Cel (**Carvikty®**) und Ide- Cel (**Abecma®**) nach  $\geq 3$  Therapielinien bestätigt

**Cartitude- 4 Studie** untersuchte **Carvikty (Cilta- Cel)** bei Patienten mit multiplem Myelom mit 1-3 Vortherapielinien



# CAR- T in der Behandlung des Multiplen Myeloms

## Cartitude- 4 Studie

- Multizentrische Phase III- Studie
- Endpunkt Progressionsfreiheit (PFS)
- 419 Patienten eingeschlossen
- Alter der Patienten 27-78 Jahre

Of 419 patients enrolled:

- 255 (61.2%) had **high-risk cytogenetics**
- 26 (6.2%) had **ISS stage III MM**
- 79 (18.9%) had **soft tissue plasmacytoma**

Of 419 patients enrolled:

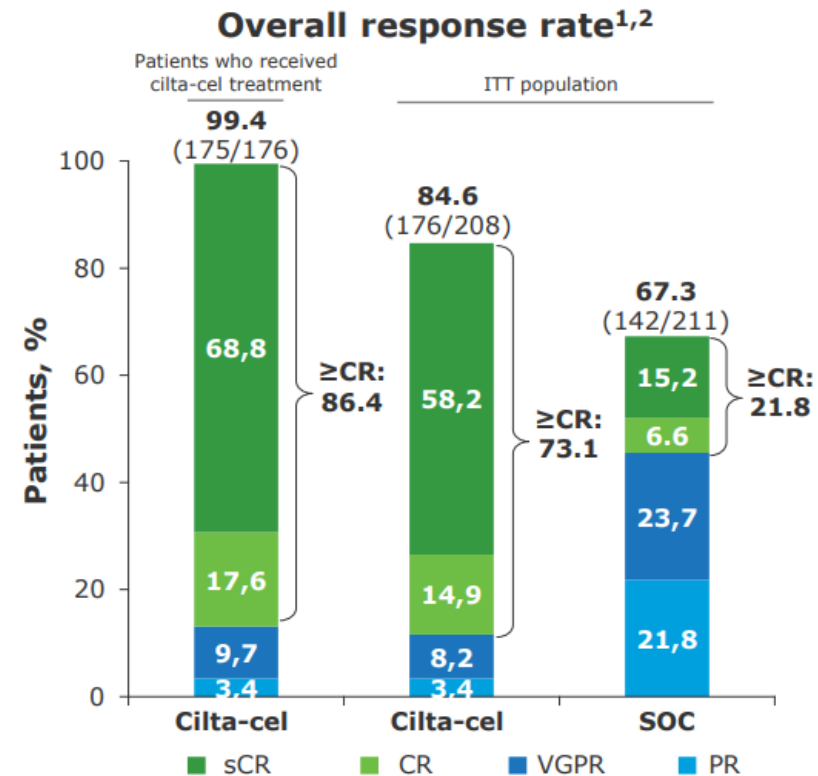
- 136 (32.5%) patients had **1 prior LOT**
- 283 (67.5%) had **2-3 prior LOTs**
- 108 (25.8%) patients **were triple-class exposed**
- 63 (15.0%) were **triple-class\* refractory**

# CAR- T in der Behandlung des Multiplen Myeloms

## Cartitude- 4 Studie

- Hohe Ansprechraten unter Carvikty
- CAR – T spezifische Nebenwirkungen waren gering ausgeprägt

CAR-T-related AEs after infusion <sup>1,2*</sup>	Any Grade, n (%)	Grade 3/4, n (%)
CRS	134 (76.1)	2 (1.1)
Neurotoxicity	36 (20.5)	5 (2.8)



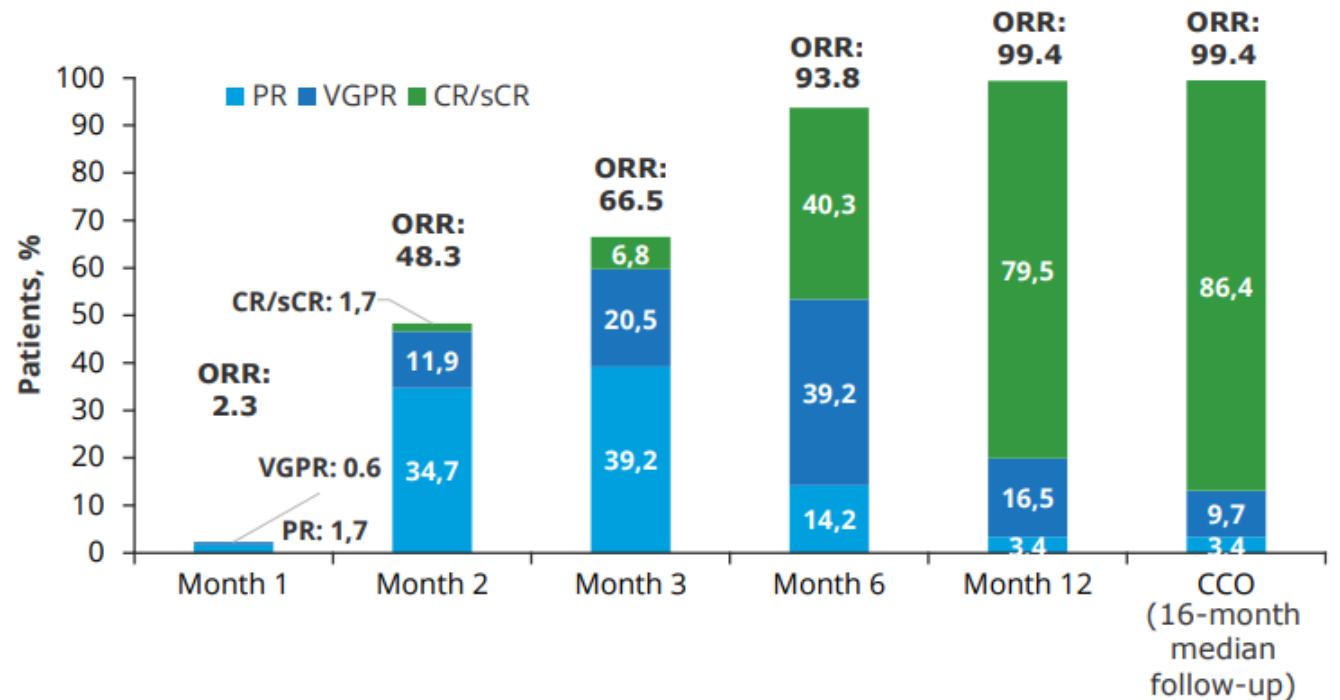
# CAR- T in der Behandlung des Multiplen Myeloms

## Responses to cilta-cel deepened over time in the as-treated population

Responses over time in the as-treated population

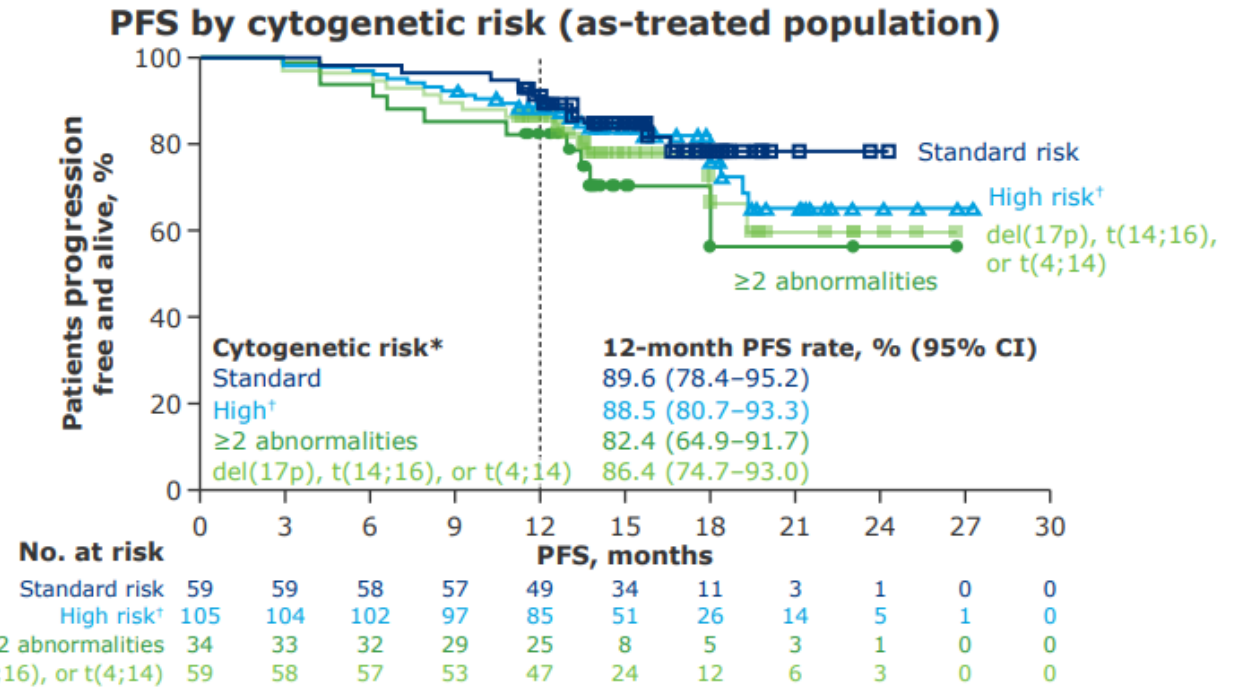
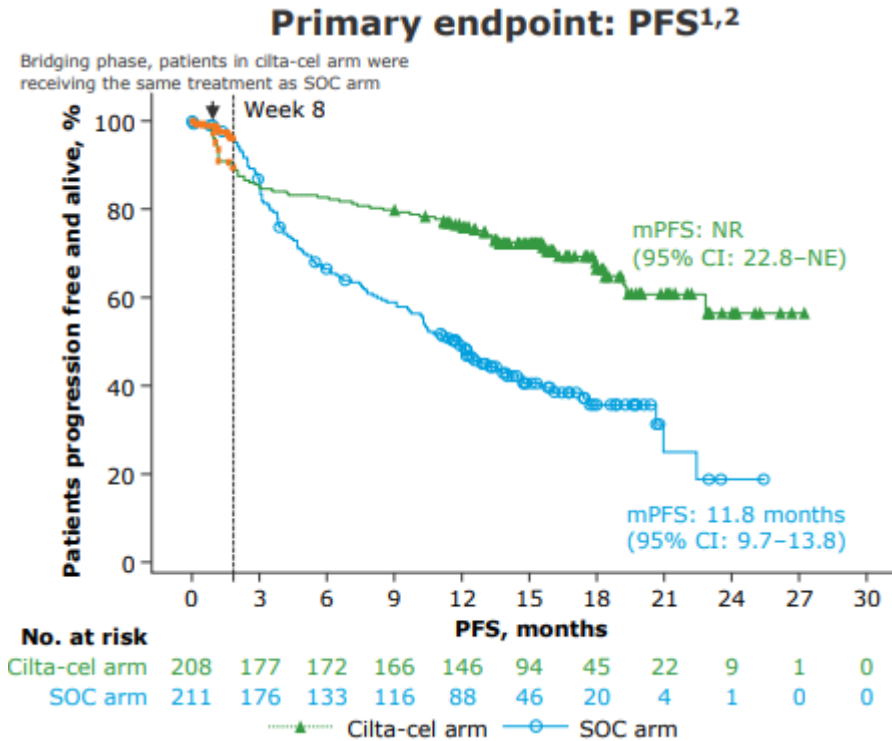
- **Most patients who received cilta-cel achieved  $\geq$ CR**
  - At the data cutoff of November 1, 2022, the ORR was 99.4%, with 86.4% achieving  $\geq$ CR
- **Responses deepened over time**
  - Median time from randomization to first response was 2.1 months (range 0.9–11.1)

Best overall responses over time (as-treated population, n=176)



# CAR- T in der Behandlung des Multiplen Myeloms

## Cartitude- 4 Studie

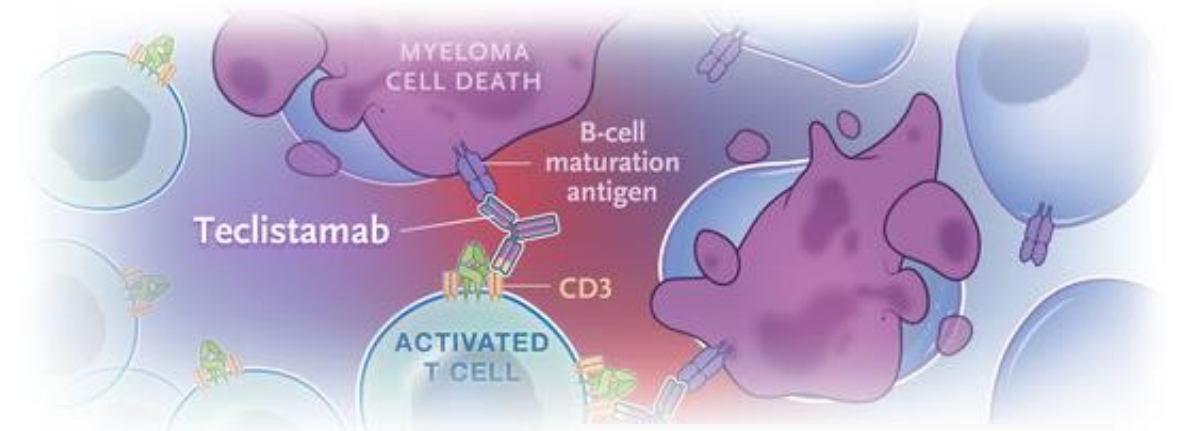


# Bispezifische Antikörper Multiples Myelom- Teclistamab

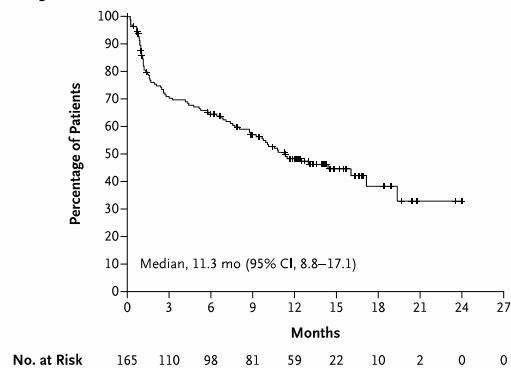
Ergebnisse der Zulassungsstudie

(Teclistamab Monotherapie nach  $\geq 3$  Vortherapielinien):

- Alter 33- 84 Jahre
- Ansprechrate 63%
- Nebenwirkungen ähnlich CAR -T
  - Infektionen, Blutbildveränderung
  - Fast keine Zytokin- Syndrome/ Neurologische Nebenwirkung

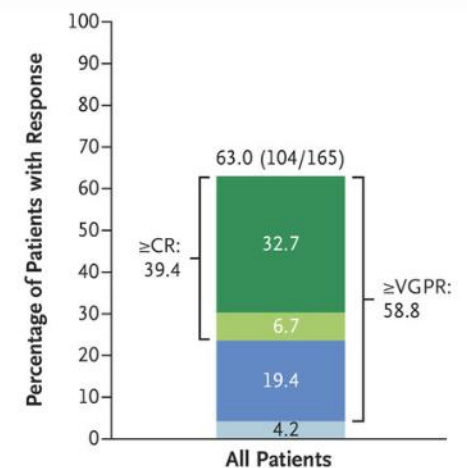


B Progression-free Survival



Moreau et al. NEJM 2022

Dosing schedule <sup>5</sup>	Day	Dose*	
Step-up	Day 1	Step-up dose 1	0.06 mg/kg single dose
	Day 3 <sup>†</sup>	Step-up dose 2	0.3 mg/kg single dose
	Day 5 <sup>‡</sup>	First maintenance dose	1.5 mg/kg single dose
Weekly	1 week after first maintenance dose and weekly thereafter <sup>¶</sup>	Subsequent maintenance doses	1.5 mg/kg once weekly
Bi-weekly (every 2 weeks)	Considered in patients who have a complete response or better for a minimum of 6 months		1.5 mg/kg every 2 weeks





**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit**