

# Neue Gentherapien - Chancen und Grenzen aus Sicht des Onkologen

**Prof. Dr.med. Thomas Pabst**  
Leiter Schwerpunkt Hämato-Onkologie

**LUZERNER  
FORUM** für  
Sozialversicherungen und  
Soziale Sicherheit



# Der Beginn



Mai 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

**Gentherapie ?**

# CAR-T: chimeric antigen receptor T-cells

## Medikament oder Prozedur ?



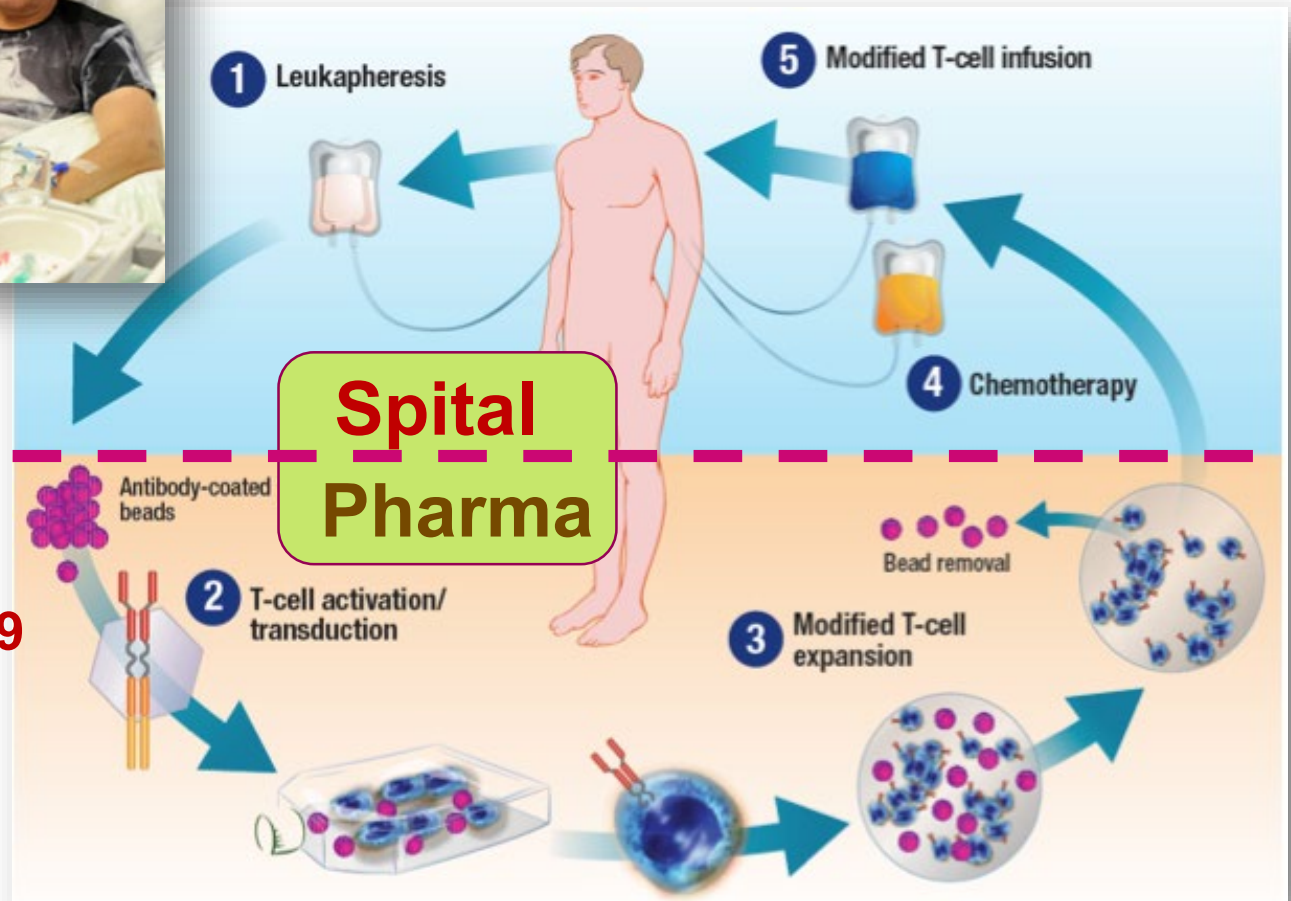
### Entscheid Swissmedic 10 / 2018:

- ex vivo Gentherapieprodukt zur autologen Transplantation (=Transplantatprodukt)
- gemäss Transplantationsgesetz den **Arzneimitteln** gleichgestellt

# Produktion der CAR-T Zellen

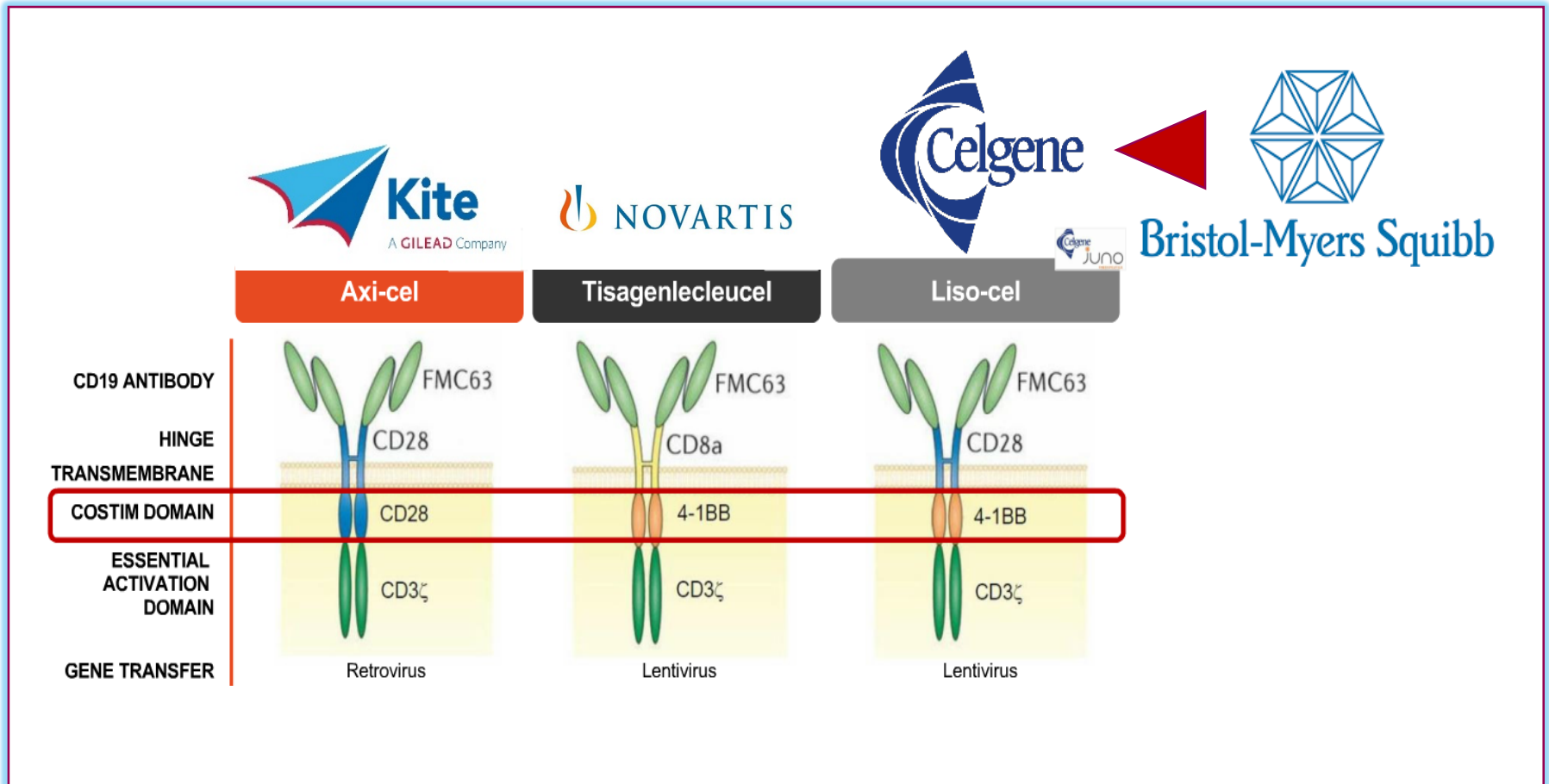


- Personalisierte Immuntherapie
- Produktion on-demand



**Entscheid BAG 03/2019**  
• Behandlungskomplex

# Verschiedene chimäre T-Zellrezeptor Konstrukte



# Verschiedene CAR-T-Produkte

## Sammeln

Novartis	CD3 $\geq 1 \times 10^9$ oder 2-4-faches Blutvolumen
Gilead	12-15 Liter totales Blutvolumen
Celgene	7-12 Liter totales Blutvolumen

## Verschicken

Celgene & Novartis	Apheresat & Produkt gefroren
Gilead	Apheresat «warm»

## Produkt

Kymriah®	0.6 - 6 x 10 <sup>8</sup> vitale Zellen, in 1-3 Beuteln
Yescarta®	0.4 - 2 x 10 <sup>8</sup> vitale Zellen, fix in 68 mL

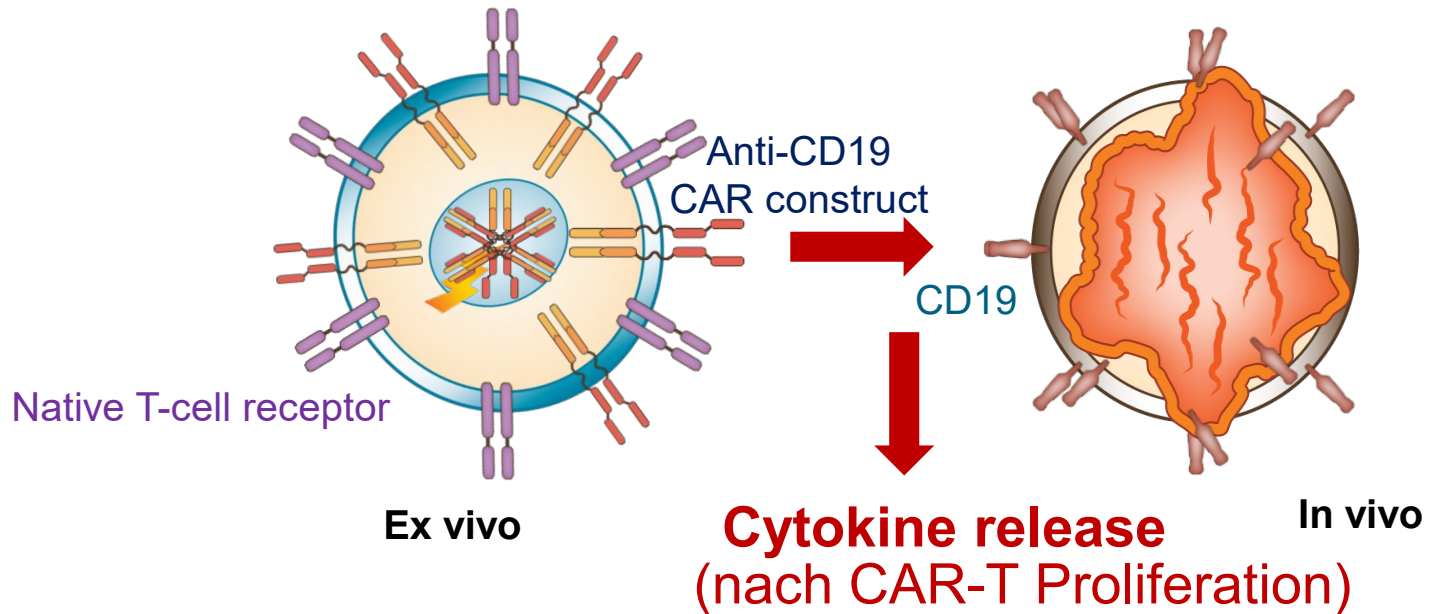
Unterschiedliche virale Konstrukte, Produktionsprozess & Ablauf

**= unterschiedliche SOP !**

# Nach der CAR-T Infusion

Patient derived activated T-cells  
= CAR-T cells

CD19+ leukemic cell



# Einführung der CAR-T Therapie am Inselehospital

- Pflege / Arzt Core-Team für CAR-T
  - stationär + ambulant
- Schulung Konzept + Nebenwirkungen
  - SOP zu CAR-T
- Intensivstation / Neurologie / Infektiologie  
Spitalpharmazie / Innere Medizin / Controlling  
Rechtsdienst / Spitalleitung



## Patient #001, 25 Jahre

- Akute lymphatische Leukämie (ALL) der B-Linie
- Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation
- Lymphozyten-depletierende Therapie + CAR-T Infusion (Kymriah) 01/2019
- Kein CRS
- Follow-up 06/2019: ohne Krankheit



(Foto mit Erlaubnis der Patientin)

# Patient #002, 71 Jahre

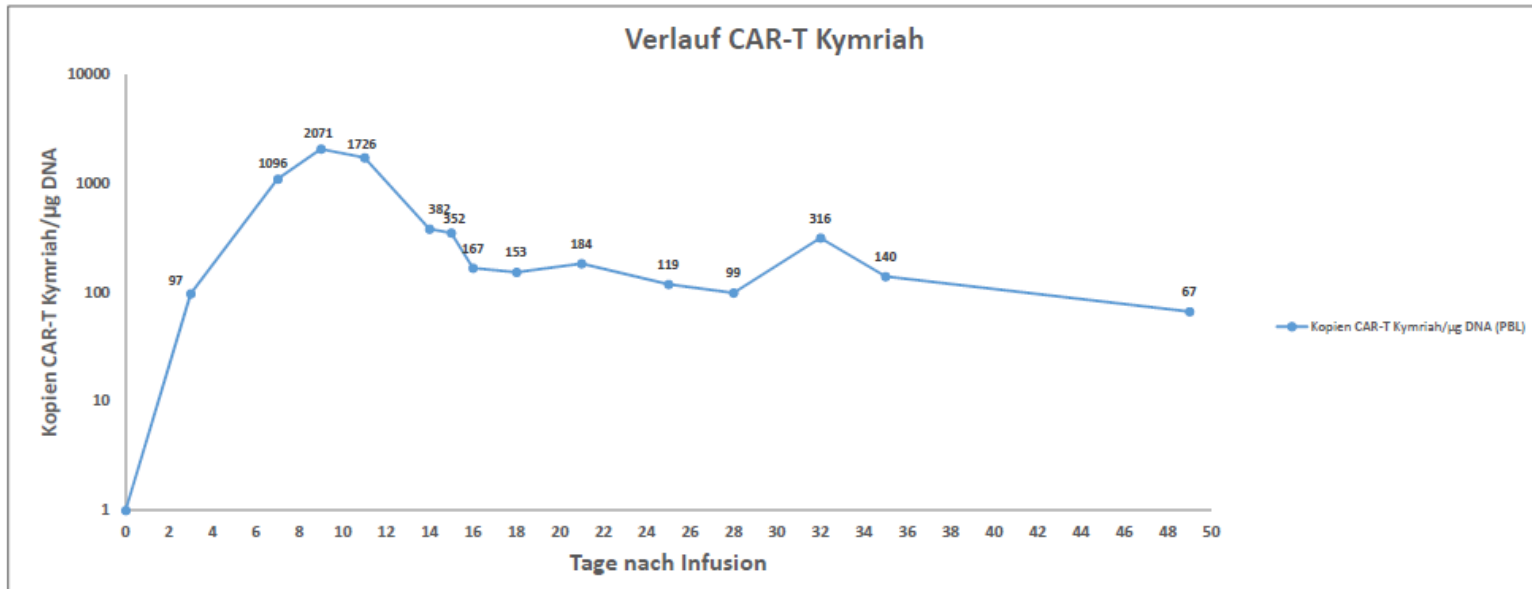
- Hochmalignes B-Zelllymphom (DLBCL)
- Partielle Remission (Bridging mit Ibrutinib) nach 3 Rezidiven
- Lymphozytendepletion 04/2019 und CAR-T Infusion (Kymriah) 04/2019
- CRS Grad 2 am Tag +4 (Fieber, Blutdruckabfall)
- Follow-up 06/2019: in kompletter Remission (PET)



Patient am internationalem Hundeschlittenrennen  
01/2019

# CAR-T Zellmonitoring im peripheren Blut mit ddPCR

## Patient 2



## Patient #003, 45 Jahre

- Hochmalignes B-Zelllymphom (DLBCL)
- Frührezidiv nach autologer Stammzelltransplantation
- Einigermassen stabil mit bridging therapy
- Lymphozytendepletion und CAR-T Infusion (Kyriah) 21.05.2019
- CRS Grad 2 am Tag +3 nach CAR-T Infusion
- Entlassung nach 2 Wochen
- 100% Berufstätigkeit ab Tag 2 nach Entlassung

## **Patient #004, 69 Jahre**

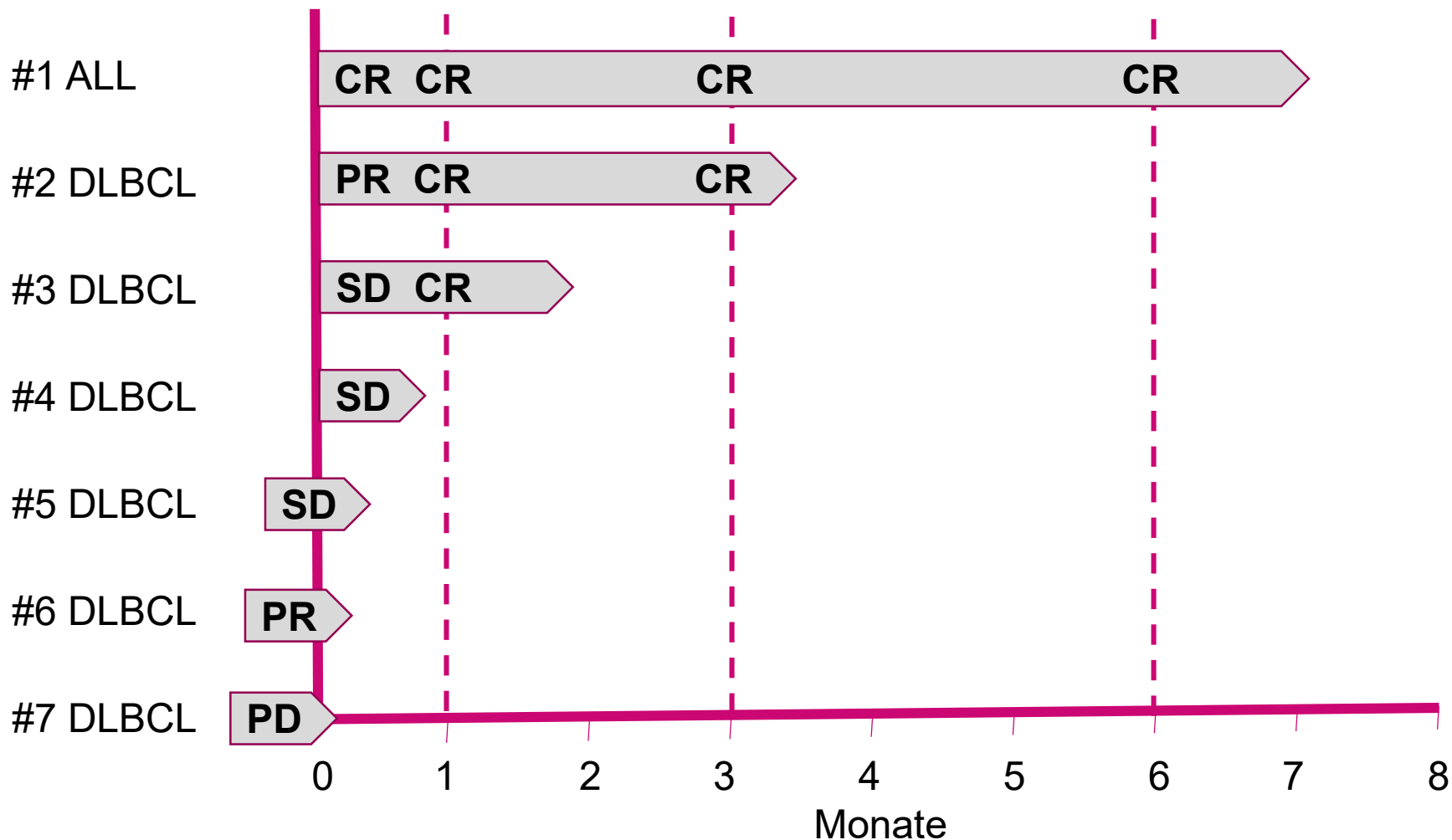
- Hochmalignes Lymphom (DLBCL)
- Rezidiv nach 2 Therapien inkl. autologer Transplantation
- keine Bridging Therapie
- Lymphozytendepletion + CAR-T Infusion (Kymriah) 16.06.2019

## **Patient #005, 58 Jahre**

- Hochmalignes Lymphom (DLBCL)
- Rezidiv nach 2 Therapien inkl. autologer Transplantation
- keine Bridging-Therapie
- Lymphozytendepletion + CAR-T Infusion (Kymriah) 24.06.2019

# Erfolgskontrolle CAR-T Programm

Inselspital Bern, Stand 07/2019



# **CAR-T:** **Cost-And-Reimbursement-Troubles**

## **Zulassung Swissmedic Schweiz**

Novartis	Kymriah	2. Rezidiv B-ALL < 26J. 2. Rezidiv aggressives Lymphom (DLBCL)
	seit 10/2018	
Gilead	Yescarta	2. Rezidiv aggressives Lymphom (DLBCL)
	seit 03/2019	

Abgeschlossene Therapien:	n= 7 pts
Patienten wartend auf Kostengutsprache	n=14 pts
Patienten ohne Gutsprache	n= 2 pts
Patienten verstorben auf Warteliste KoGu	n= 2 pts

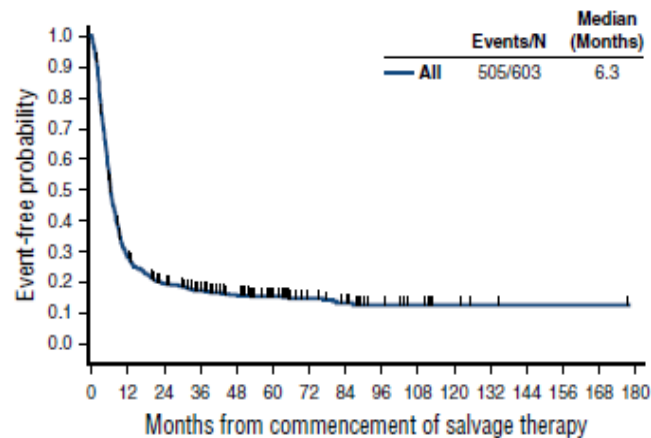
# Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia

S.L. Maude, T.W. Laetsch, J. Buechner, S. Rives, M. Boyer, H. Bittencourt, P. Bader, M.R. Verneris, H.E. Stefanski, G.D. Myers, M. Qayed, B. De Moerloose, H. Hiramatsu, K. Schlis, K.L. Davis, P.L. Martin, E.R. Nemecek, G.A. Yanik, C. Peters, A. Baruchel, N. Boissel, F. Mechinaud, A. Balduzzi, J. Krueger, C.H. June, B.L. Levine, P. Wood, T. Taran, M. Leung, K.T. Mueller, Y. Zhang, K. Sen, D. Lebowitz, M.A. Pulsipher, and S.A. Grupp

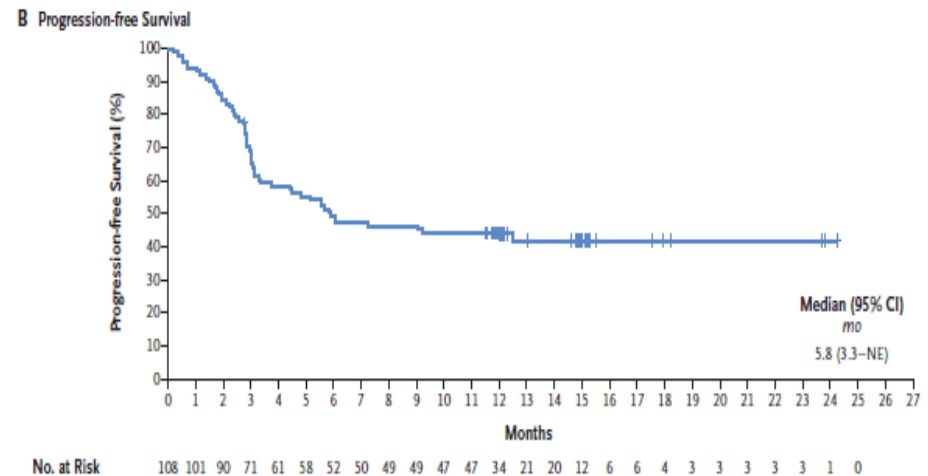




# CAR-T Therapie für hochmaligne B-Zellyphome



**SCHOLAR-1:** data from 636 Pat. CAR-T CORAL, LY.12 & MDACC (Crump et al, Blood 2017)

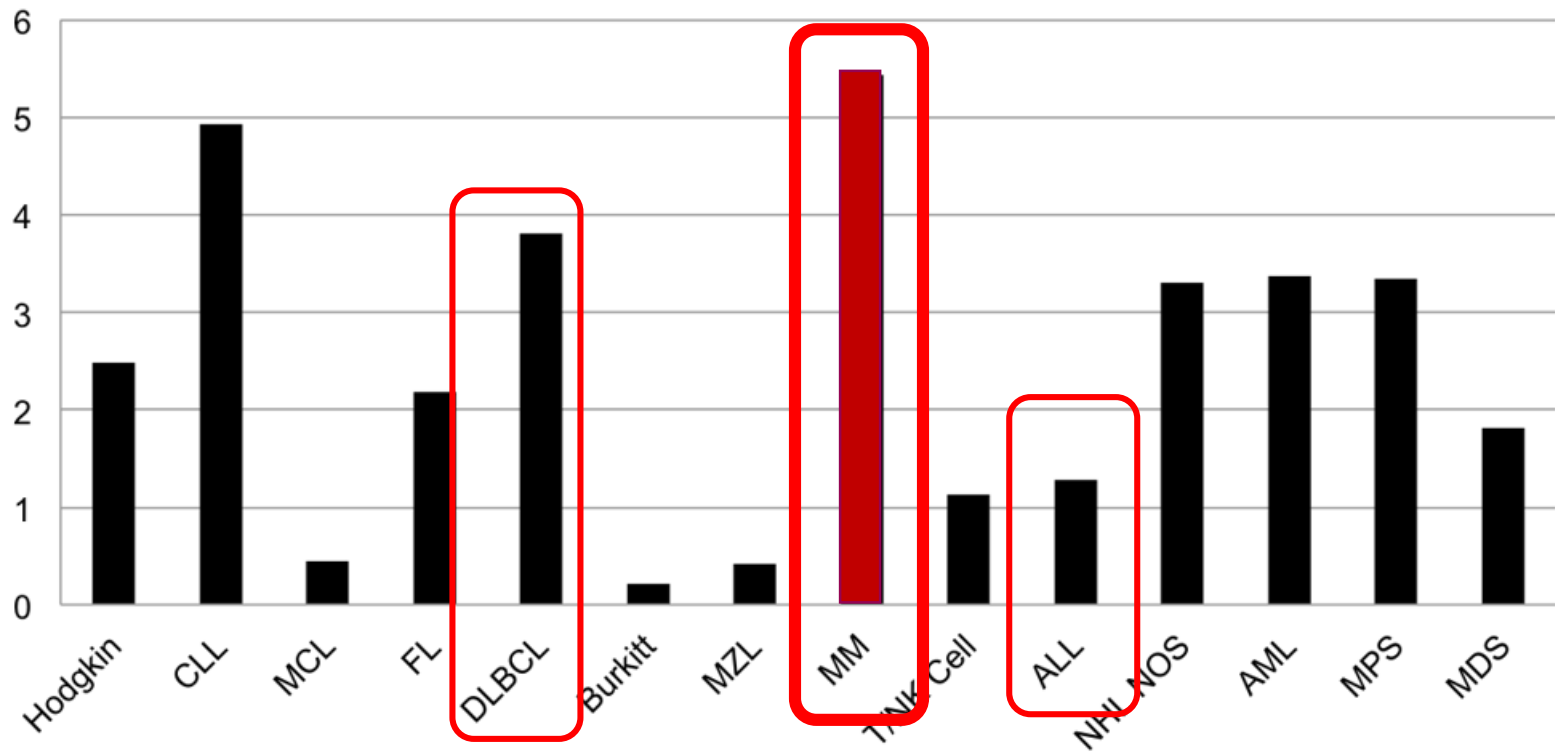


**ZUMA-1:** Axicabtagene Ciloleucel for patients with refractory DLBCL (Neelapu et al, NEJM 2017)

# Inzidenz hämato-onkologischer Krebskrankheiten (HAEMACARE)

(Sant et al; Blood 2010; updated 2018)

Registerdaten aus 22 europäischen Ländern

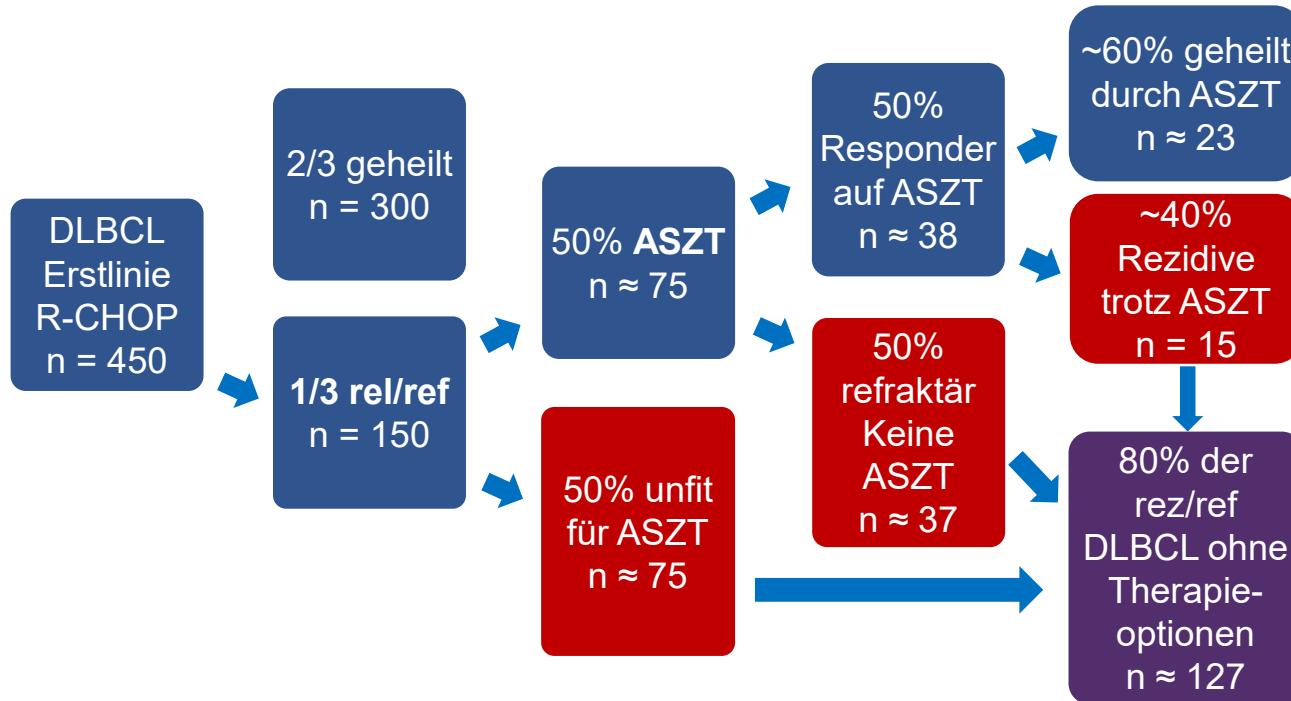


# Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

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.

# Entwicklung der CAR-T Therapie in der Schweiz?

DLBCL in CH: 5/100'000/Jahr = ~450/Jahr



**Im Jahre 2020?**

**DLBCL: n=80-90**

**ALL: n=2-5**

**Myelom: n= ? (100-450)**

**Danke für Ihre Aufmerksamkeit!**

