



Immuntherapie – von Interleukinen zu Checkpoint-Inhibitoren und CAR-T-Zellen

10. März 2023

(8. Brandenburger Krebskongress, Potsdam)

Martin Schmidt-Hieber

2. Medizinische Klinik

(Hämatologie, Onkologie, Pneumologie und Nephrologie)

Carl-Thiem-Klinikum Cottbus



Potentielle Interessenkonflikte*



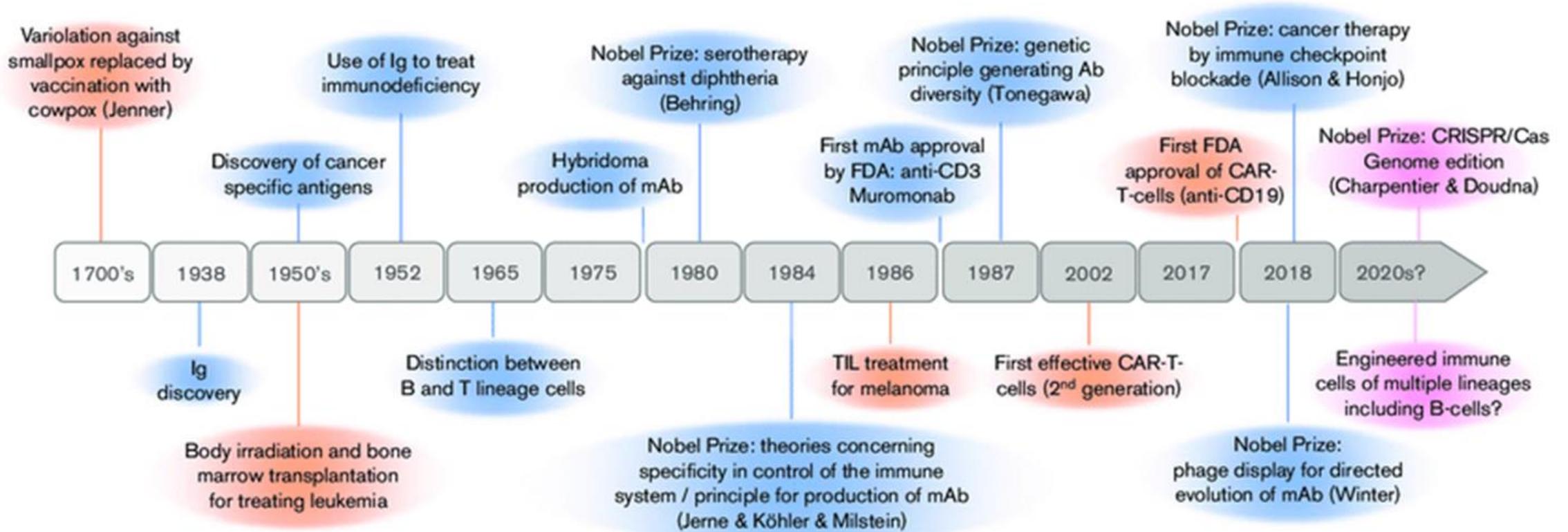
1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition: Angestellter des Carl-Thiem-Klinikums Cottbus
2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit: Celgene GmbH, Amgen GmbH, Kite/Pharma Gilead, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG, Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KG, Shionogi GmbH, Stemline Therapeutics
(keine persönlichen Zuwendungen)
3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds: nein
4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz: nein
5. Honorare: nein (außer o. g. Tätigkeiten)
6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: klinische Studien durch verschiedene Firmen
7. Andere finanzielle Beziehungen: finanzielle Unterstützung bei der Ausrichtung von Veranstaltungen am Carl-Thiem-Klinikum: Janssen-Cilag GmbH, Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Novartis Pharma GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Roche Pharma AG, Vifor Pharma Deutschland GmbH, Celgene GmbH **(keine persönlichen Zuwendungen)**
8. Immaterielle Interessenkonflikte: nein

*innerhalb der letzten 3 Jahre





Tumor-Immuntherapien: geschichtlicher Überblick

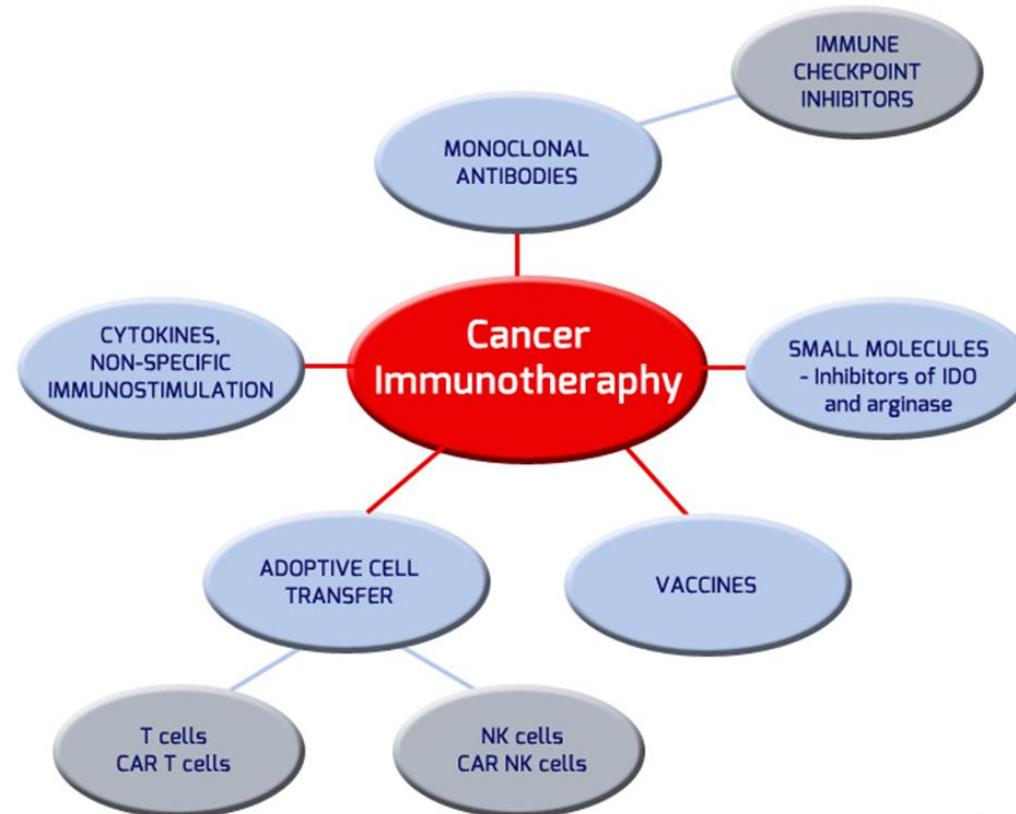


https://www.researchgate.net/figure/A-timeline-of-the-history-of-immunotherapy-Although-based-on-old-medical-practices-such_fig1_350329540





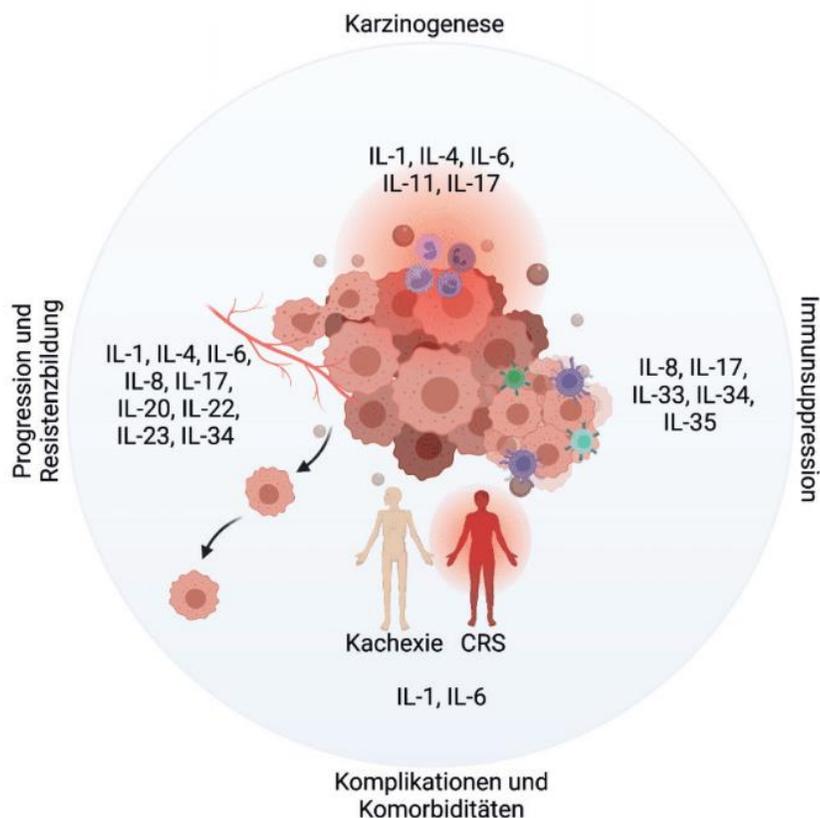
Tumor-Immuntherapien: Formen



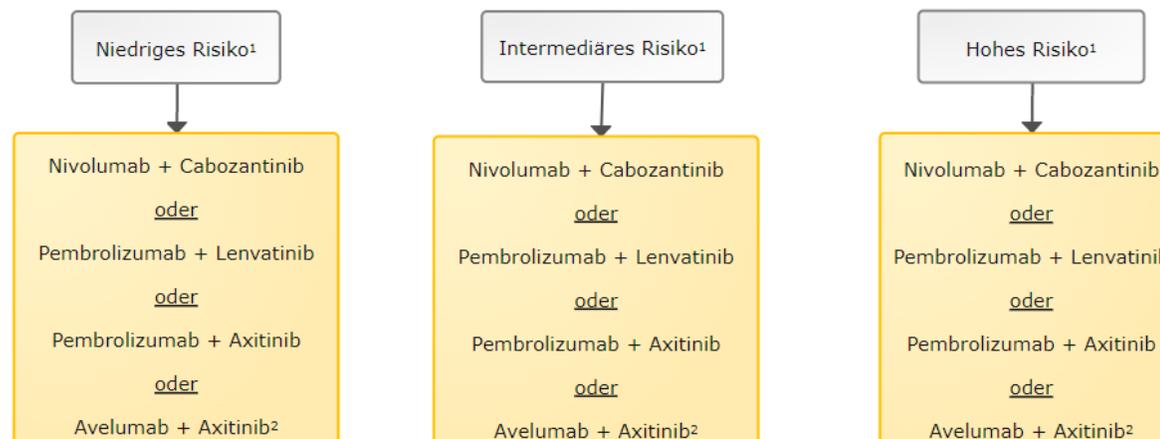
<http://stream.wum.edu.pl/en/baza-wiedzy/70-cancer-immunotherapy>



Interleukine in der Tumorphathogenese- und therapie



In der Tumorthherapie zugelassen:
 Aldesleukin (IL2-verwandt, Nierenzellkarzinom)



Onkopedia-LL Nierenzellkarzinom:
 Aldesleukin spielt keine wesentliche Rolle mehr!

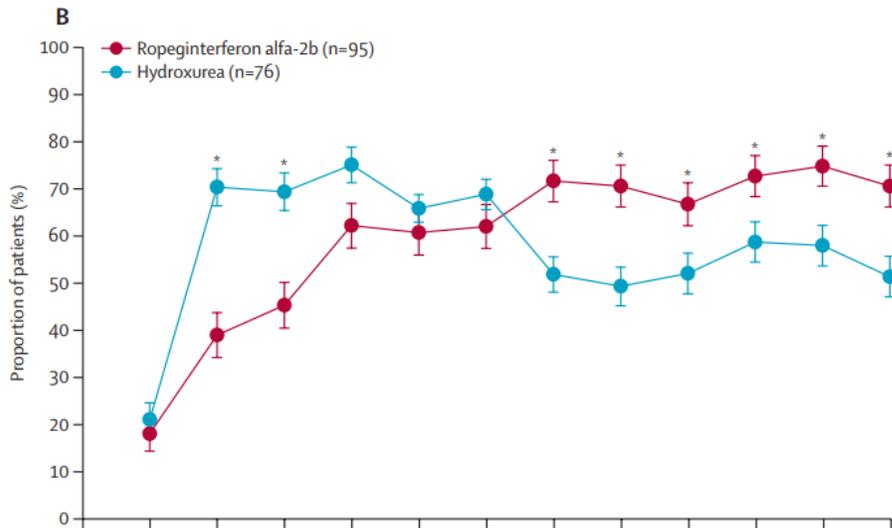
Jobst & Kobold, Deutsches Ärzteblatt, Perspektiven der Onkologie 3/2021
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html>





Interferone bei Tumorerkrankungen

PROUD-PV- und CONTINUATION-PV-Studien: Ropeginterferon Alfa-2b vs. „Standard of care“ bei der Polycythaemia vera



Hämatologische CR über 36 Monate



JAK2-Allel-Last

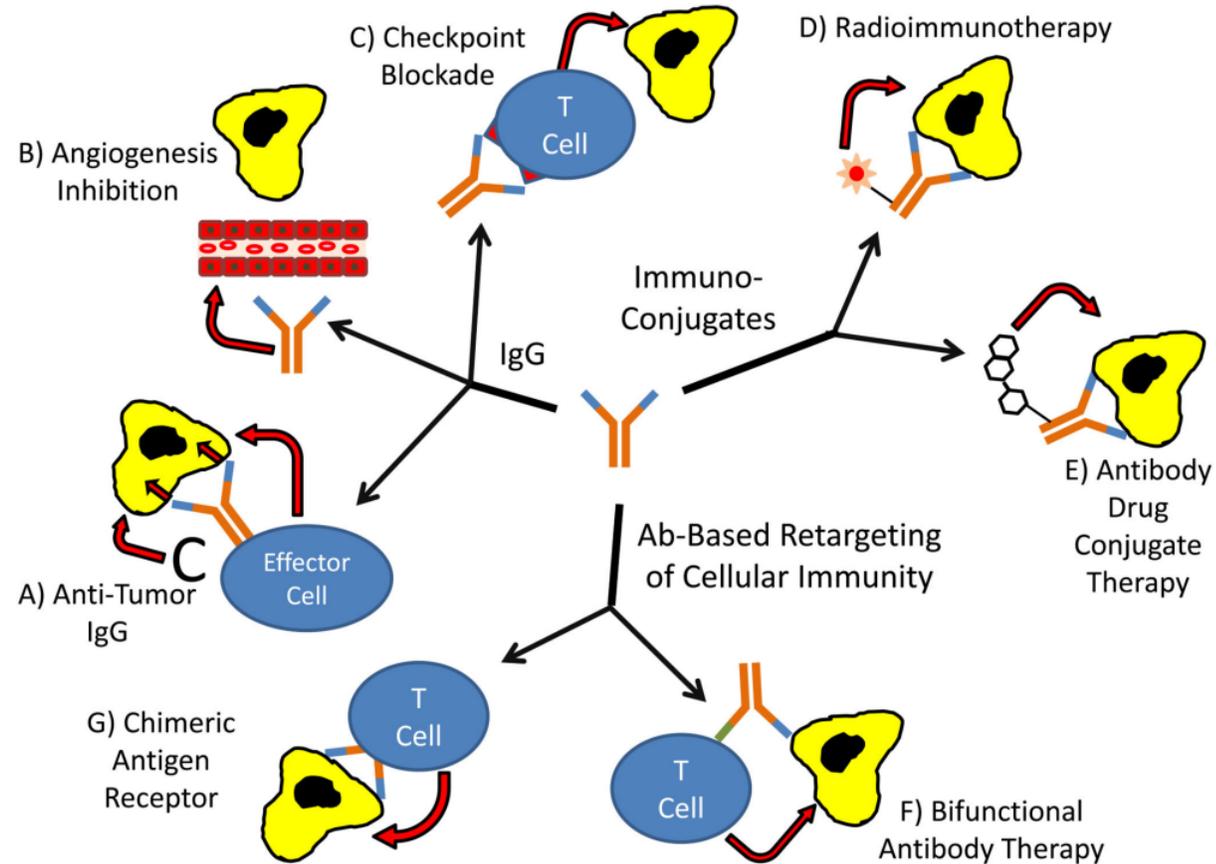
Interferon Alfa-2b (IntronA®)
(zugelassen beim Melanom,
Multiplem Myelom, CML, HZL
etc.): vom Markt genommen!

Gisslinger *et al*, Lancet Hematology 2020; 7: e196-e208
Kiladjian *et al*, Leukemia 2022; 36: 1408-1411





Antikörper in der Tumorthherapie

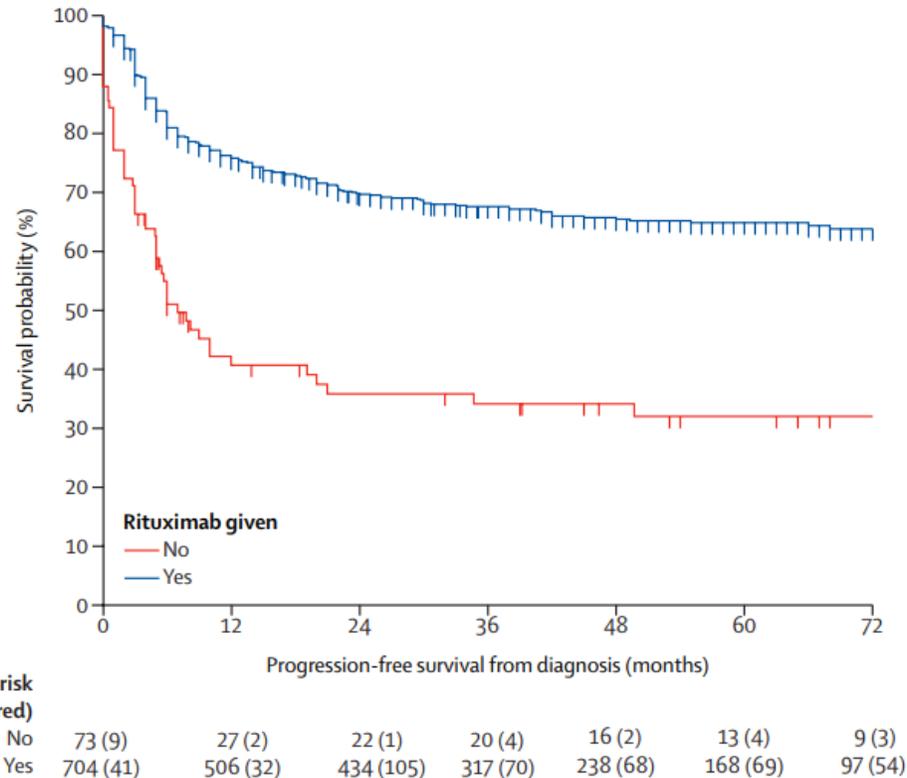


Weiner, Nat Rev Cancer 2015; 15: 361-370





Wirksamkeit von Antikörpern und Biosimilars



2010: nur 35% der Patient:innen am Tata Memorial Center, Mumbai, Indien mit DLBCL erhielten Rituximab

2020: 95% der Patient:innen erhielten durch den Einsatz von Biosimilars Rituximab



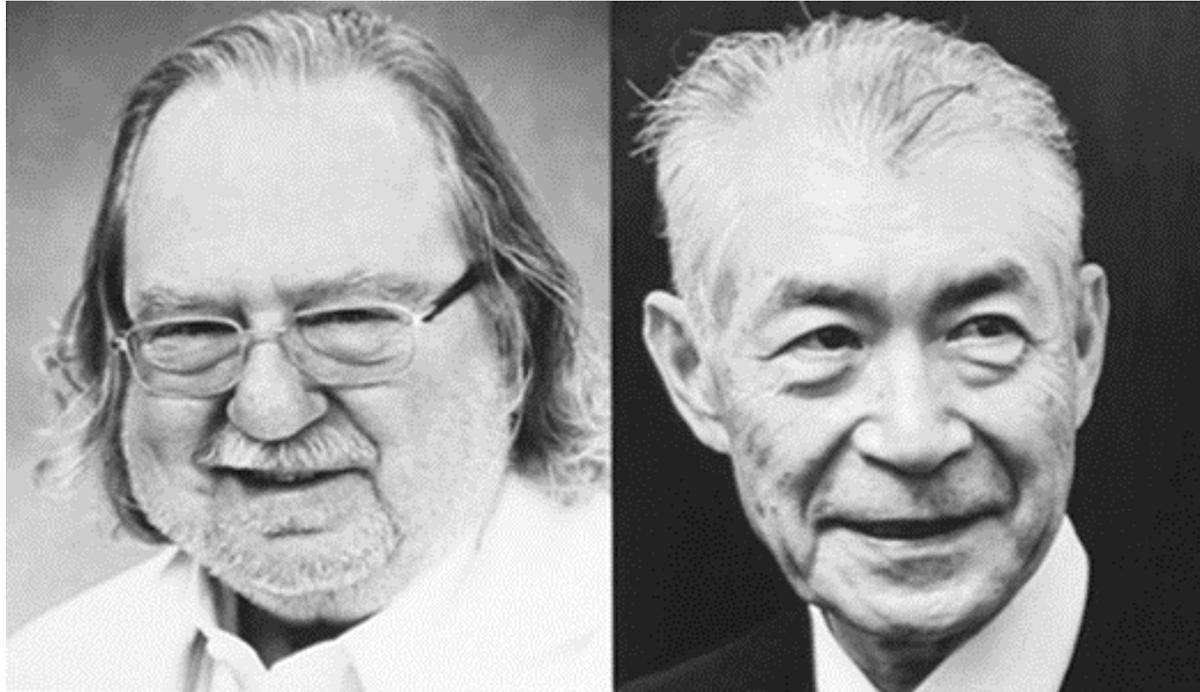
20% Verbesserung des Gesamtüberlebens!

Rituximab-Biosimilars: Erstzulassung durch EMA 2017

Nair *et al*, Lancet Hematology 2021; 8: e548-e549



Immunchekpoint-Inhibitoren (ICI)



James P Allison
MD Anderson Cancer Center

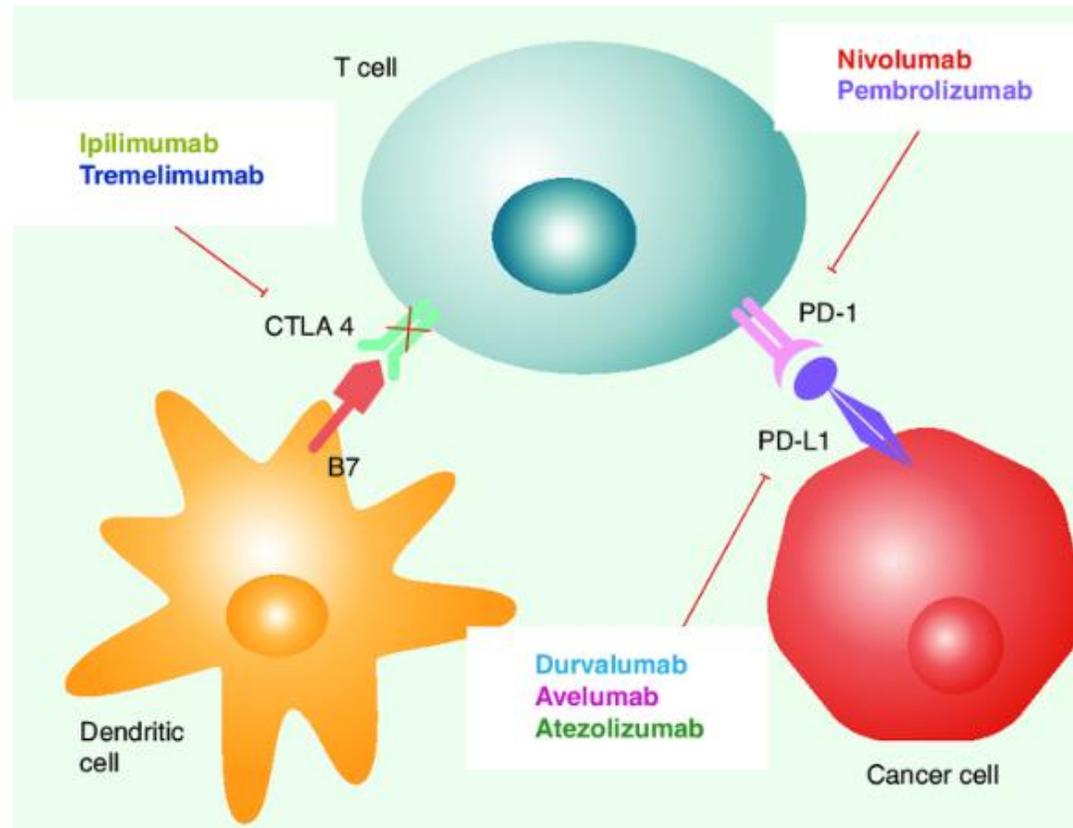
Tasuku Honjo
Kyoto University

Imago/Xinhua





Immuncheckpoint-Inhibitoren: Wirkmechanismus



https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-action-of-the-immune-checkpoint-inhibitors-currently-under-investigation-as_fig2_318350056





ICI – Substanzen und Indikationen

In Deutschland zugelassene ICI*:

- Atezolizumab (Anti-PD-L1)
- Avelumab (Anti-PD-L1)
- Cemiplimab (Anti-PD-1)
- Durvalumab (Anti-PD-L1)
- Ipilimumab (Anti-CTLA-4)
- Nivolumab (Anti-PD-1)
- Pembrolizumab (Anti-PD-1)



Indikationen*:

- CCC
- CRC (MSI-H/dMMR)
- Endometriumkarzinom
- HCC
- Hodgkin-Lymphom
- Kopfhalstumore
- Lungenkarzinom (NSCLC, SCLC)
- Magenkarzinom, Ösophaguskarzinom
- Mammakarzinom
- Melanom
- Merkelzellkarzinom und andere Hauttumore
- Nierenzellkarzinom
- Urothelkarzinom
- Zervixkarzinom

*Auswahl

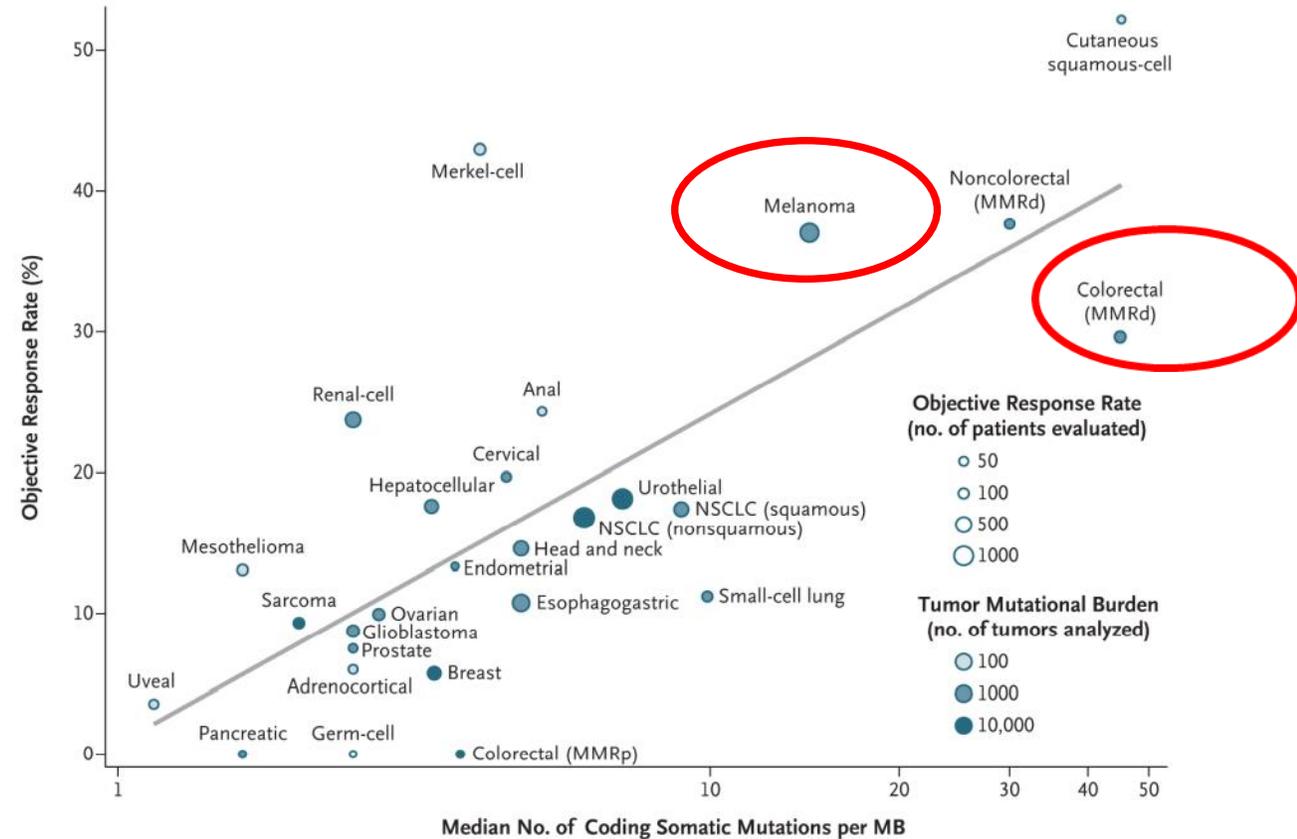


ICI – Tumorbilologie und Wirksamkeit



Wirksamkeit von ICI u. a. abhängig von:

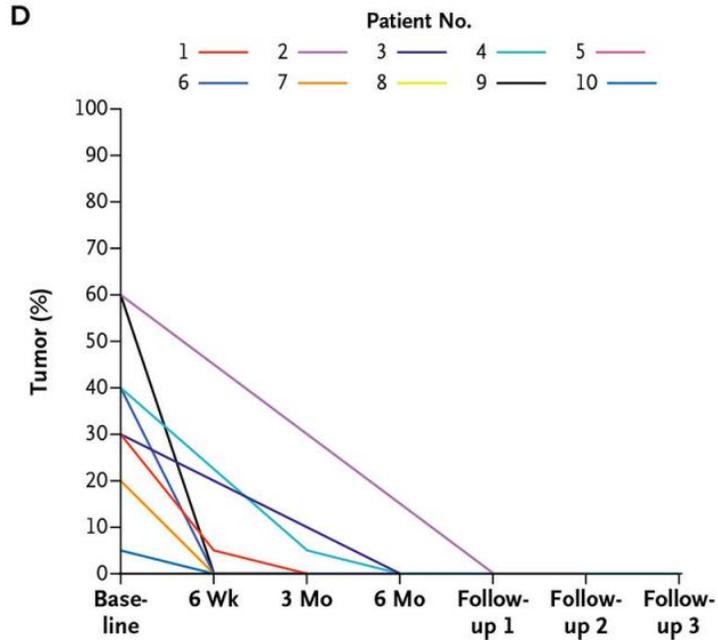
- PD-L1-Expression
 - „Tumor Proportion Score (TPS)“
 - „Combined Positive Score (CPS)“
- Mikrosatelliteninstabilität (MSI)
- dMMR (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
- Tumor-Mutationslast (TMB)



Yarchoan *et al*, NEJM 2017; 377: 2500-2501

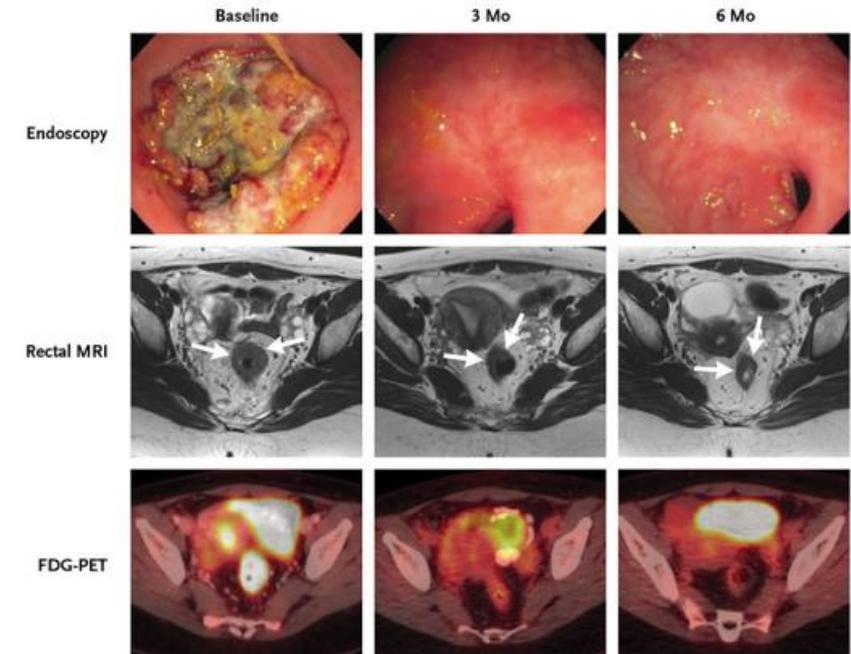


PD-1 Blockade (Dostarlimab) beim Mismatch Repair-defizienten lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom



Lebende Tumorzellen histopathologisch

- 12/12 (100%) Patient:innen klinisch komplette Remission
- kein Patient/keine Patientin Chemoradiotherapie/Resektion
- bis zur Auswertung kein Patient/keine Patientin Progress/Rezidiv

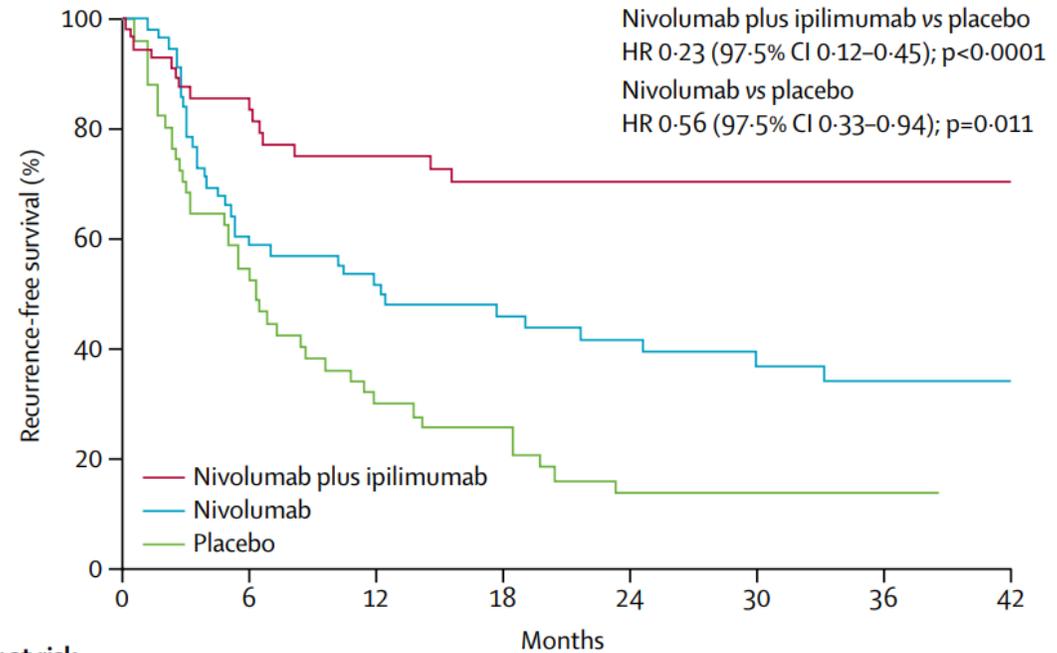


Cercek *et al*, NEJM 2022; 386: 2363–2376

Duale Immuncheckpoint-Blockade beim Melanom



Adjuvante Therapie beim Melanom im Stadium IV ohne Anhalt für Resterkrankung nach Operation oder Radiotherapie

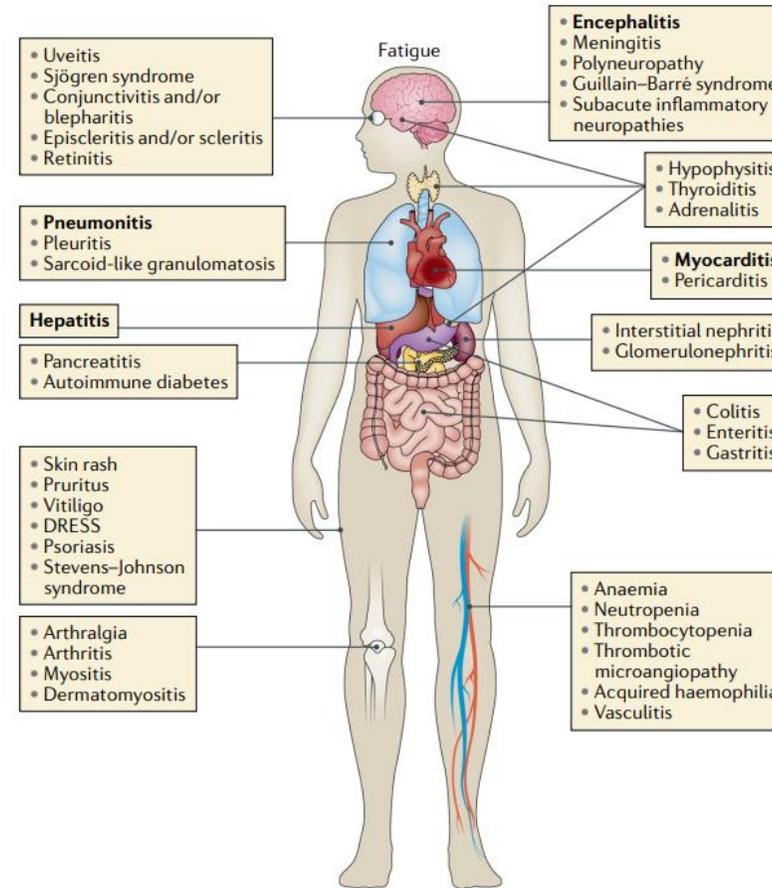


	0	6	12	18	24	30	36	42
Number at risk (number censored)								
Nivolumab plus ipilimumab	56 (0)	40 (7)	34 (9)	26 (15)	21 (20)	14 (27)	10 (31)	1 (40)
Nivolumab	59 (0)	34 (3)	29 (3)	22 (7)	19 (8)	16 (10)	11 (13)	3 (21)
Placebo	52 (0)	26 (2)	15 (3)	11 (4)	6 (4)	6 (4)	2 (8)	0 (10)

Zimmer *et al*, Lancet 2020; 395: 1558–1568



Spektrum ICI-vermittelter Toxizitäten (irAEs)

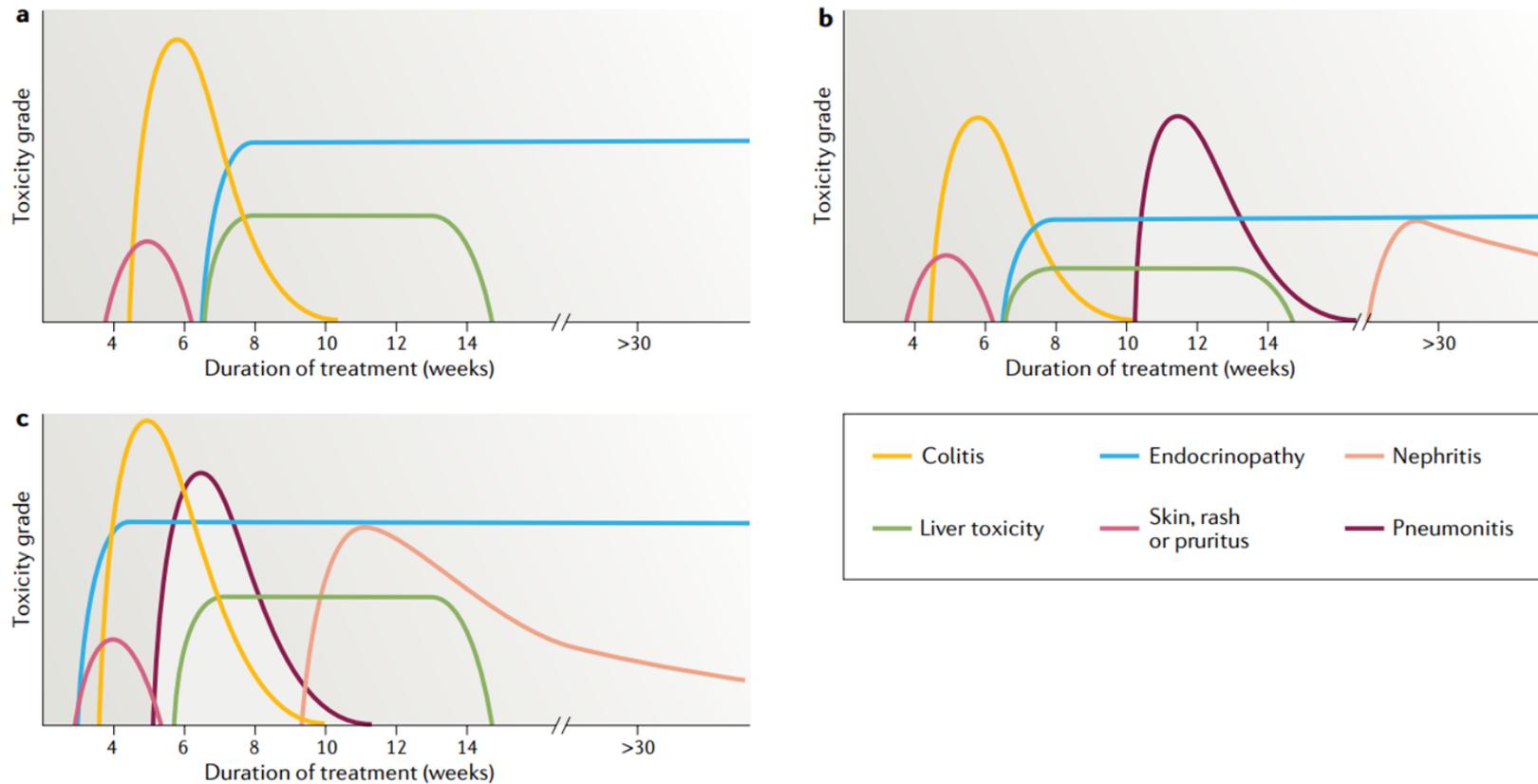


Martins *et al*, Nature Reviews Clinical Oncology 2019; 16: 563-580





Zeitlicher Verlauf ICI-vermittelter Toxizitäten



a: Ipilimumab

b: Anti-PD-1 oder -PD-L1

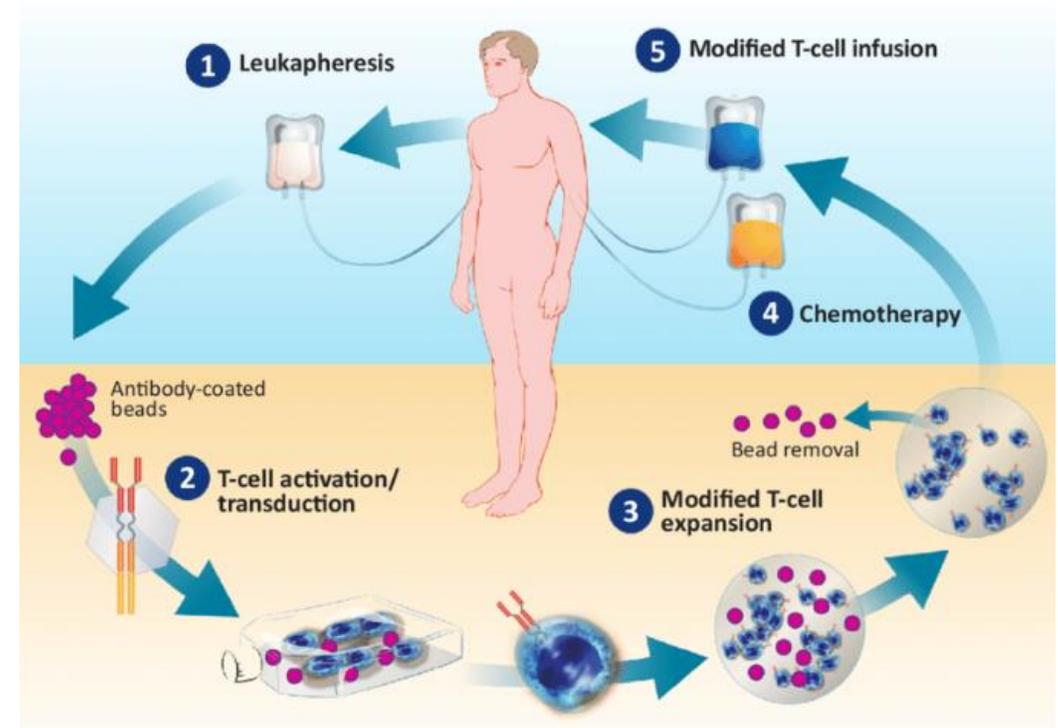
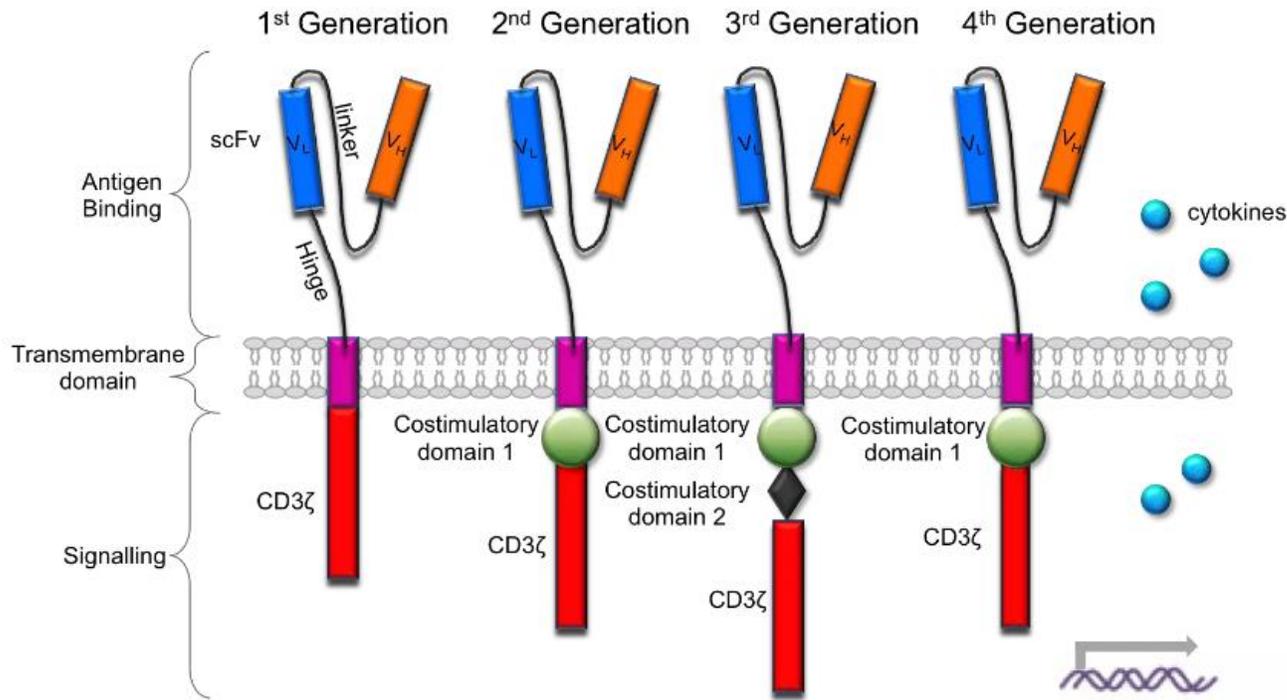
c: Ipilimumab + anti-PD-1

Martins *et al*, Nature Reviews Clinical Oncology 2019; 16: 563-580





Chimeric-Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zelltherapie



<https://cellculturedish.com/fda-approves-first-car-t-cell-therapy-the-evolution-of-car-t-cell-therapy/>
https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-action-of-CAR-T-cell-therapy-Patients-T-cells-are-collected-by_fig1_318693671

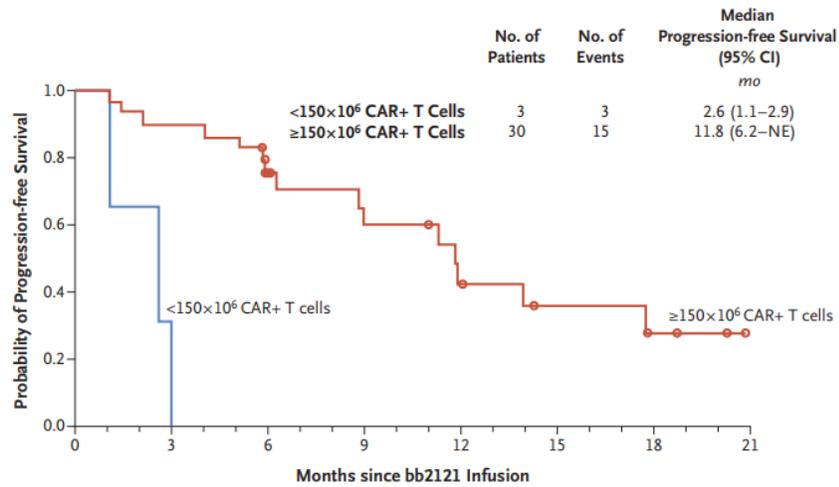


Chimeric-Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zelltherapie beim MM und DLBCL



Anti-BMCA-CAR-T-Zelltherapie (bb2121, Ide-Cel) beim Multiplem Myelom

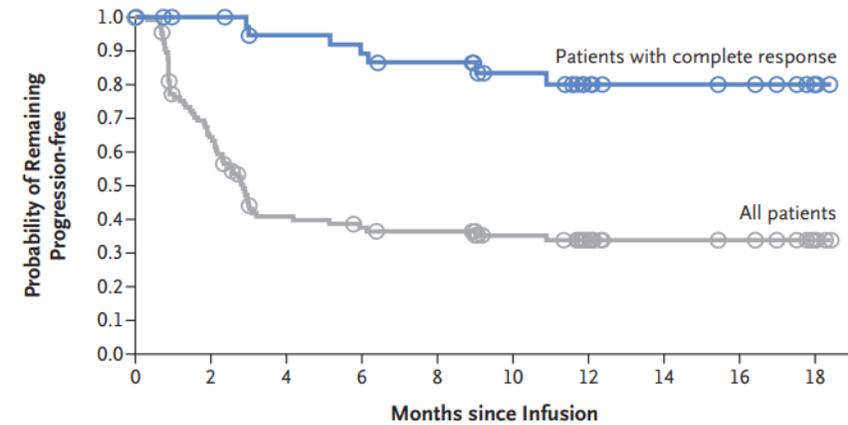
B



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21
<math><150 \times 10^6</math> CAR+ T cells	3	3	2	0				
$\ge 150 \times 10^6$ CAR+ T cells	30	30	28	27	26	26	17	14

Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie (Tisa-Cel) beim DLBCL

B Progression-free Survival



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
Patients with complete response	40	39	39	36	35	35	33	31	31	29
All patients	111	65	38	34	32	25	16	10	9	3

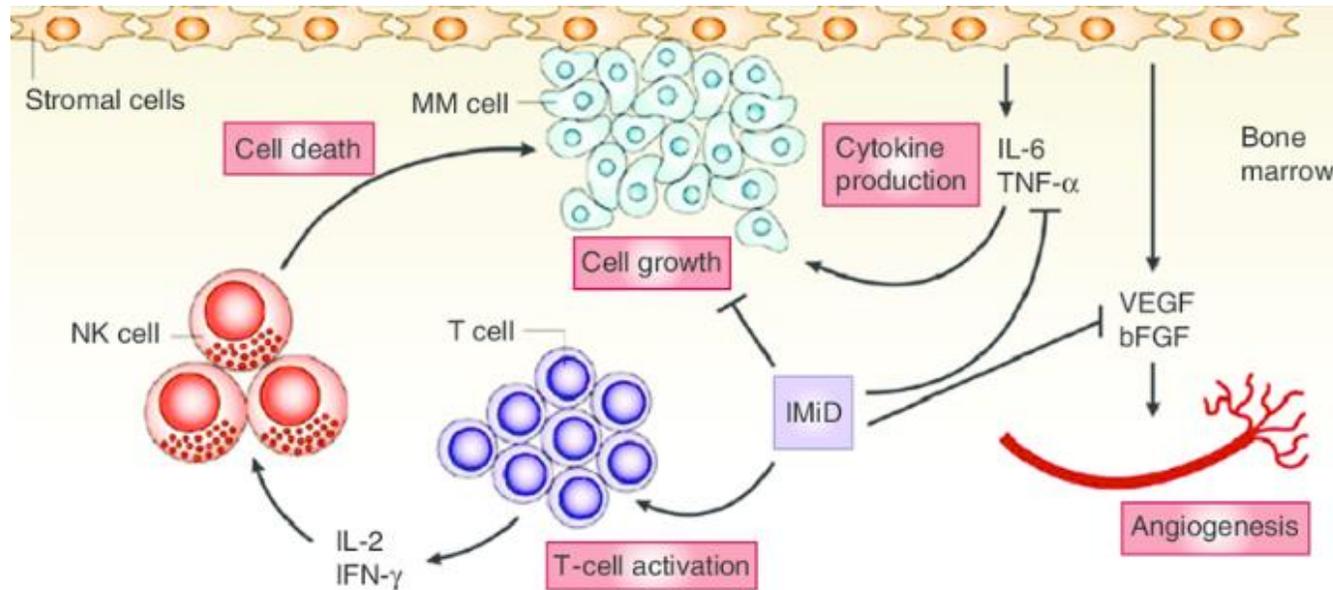
Raje *et al*, NEJM 2019; 380: 1726-1737

Schuster *et al*, NEJM 2019; 380: 45-56





Immunmodulatorische Substanzen (IMiDs) beim Multiplen Myelom: Wirkmechanismus und Substanzen



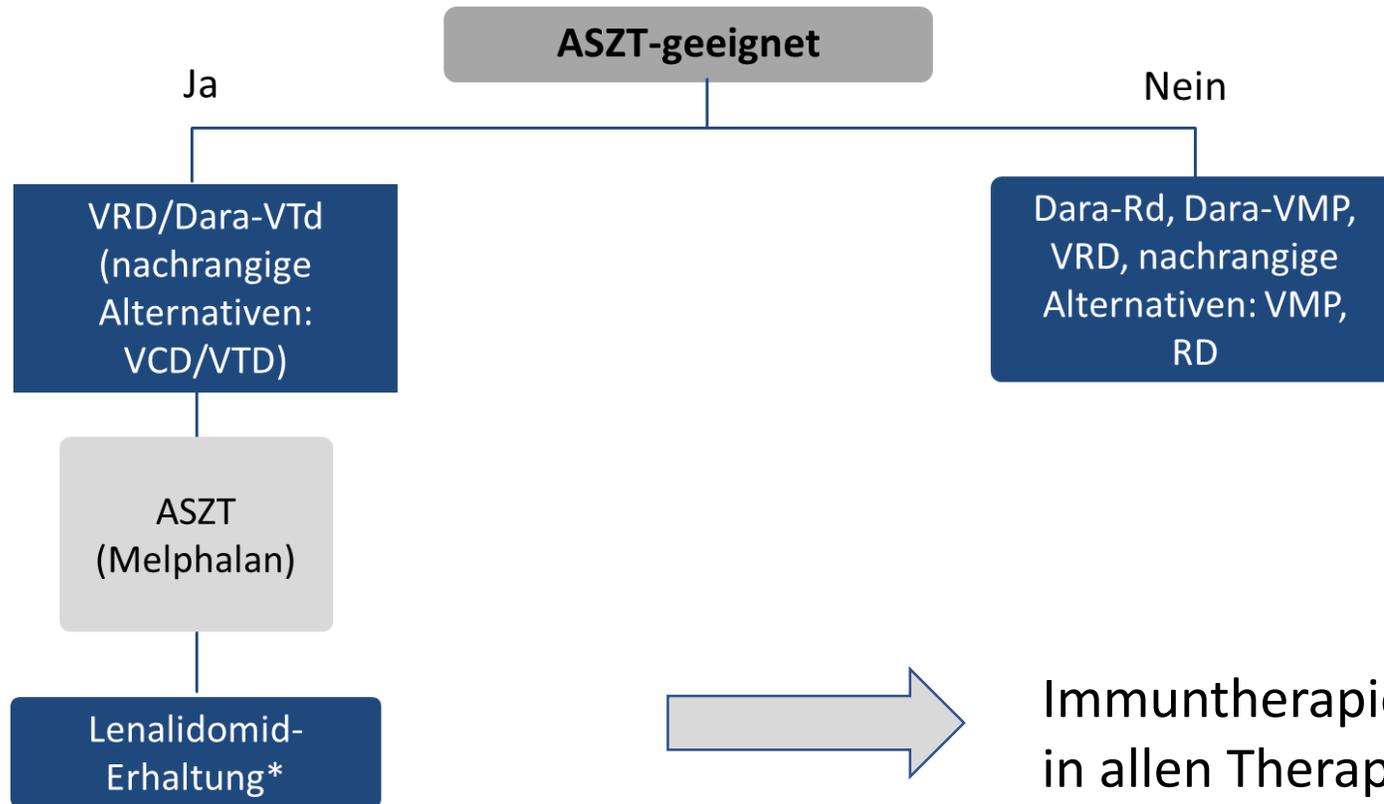
Beim Multiplen Myelom zugelassene IMiDs

- Thalidomid
- Lenalidomid
- Pomalidomid

https://www.researchgate.net/figure/The-pharmacological-mechanisms-of-thalidomide-and-the-IMiDs-in-multiple-myeloma_fig1_226785663



Immuntherapien in der Erstlinie beim Multiplen Myelom



IMiDs:

Lenalidomid (R)
Thalidomid (T)

Antikörper:

Daratumumab (D)

Proteasominhibitoren

Bortezomib (V)



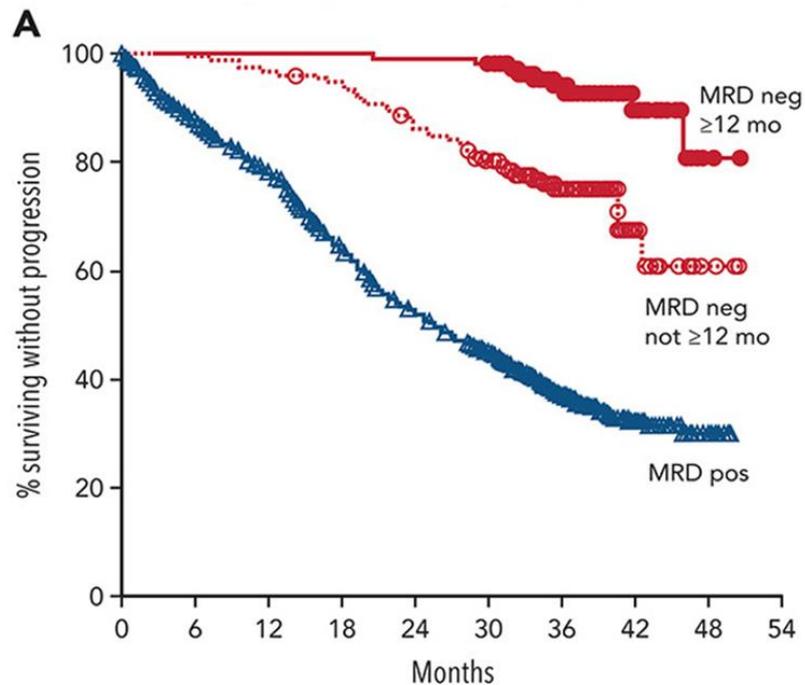
Immuntherapien spielen beim Multiplen Myelom in allen Therapielinien eine große Rolle!



Nach Dimopoulos *et al*, Ann Oncol 2021; 32: 309-322

*bis zum Progress, nach Dara-VTd-Induktion zuvor ggf. noch 2 Zyklen Dara-VTd-Konsolidierung nach CASSIOPEIA-Studie

Einfluss der Minimalen Resterkrankung beim Multiplen Myelom



Der Einsatz von modernen Immuntherapien führt beim Multiplen Myelom zu hohen Raten von MRD-Negativität und langem PFS auch ohne ASZT!

Einfluss des MRD-Niveaus auf das Progressions-freie Überleben nach Dara-Rd (MAIA-Studie) und Dara-VMP (ALCYONE-Studie) bei nicht-transplantablen Patient:innen mit Multiplem Myelom

San Miguel *et al*, 2022; 139: 492–501



Anti-BCMA-gerichtete Immuntherapien beim Multiplen Myelom



	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), z. B. Belantamab-Mofodotin	CAR T-Zell-Therapie (autolog), z. B. Cilta-Cel	Bispezifische Antikörper, z. B. Tecliastamab
Verabreichung	„Off the shelf“	Verzögerung während CAR-Herstellung	„Off the shelf“
T-Zell-Funktion	unabhängig von T-Zell-Funktion	gute T-Zell-Funktion erforderlich	gute T-Zell-Funktion erforderlich
Dosierung	Mehrfachdosierung (Q3W)	Einzeldosierung	kann aufgrund der kurzen Halbwertszeit eine häufige (QW oder Q2W) Dosierung erfordern
Verabreichungsort	ambulant	stationär in spezialisierten Zentren	Erstgabe stationär
Kosten	++ (24.000 \$/Mo)	+/- (>400.000 \$)	+/-*

CCO, clinicaloption.com;

*aktuell über Härtefallprogramm, Kosten von Anzahl der Applikationen abhängig



Zusammenfassung/Schlussfolgerungen



- Immuntherapien (Antikörper, CAR-T-Zellen, IMiDs etc.) haben die Tumorthherapie revolutioniert und werden palliativ, adjuvant und neoadjuvant eingesetzt
- Immuntherapien sind häufig mit einem charakteristischem Toxizitätsprofil vergesellschaftet, welches sich von dem klassischer Chemotherapien unterscheidet
- Die Sequenz und mögliche Kombinationen verschiedener immuntherapeutischer Ansätze sind teils noch nicht abschließend geklärt (z. B. Anti-BCMA-Therapien beim Multiplem Myelom)
- Die Therapie mit modernen Immuntherapeutika kann sehr teuer sein (>200.000 €/Jahr) und bleibt teils spezialisierten Zentren vorbehalten (z. B. CAR-T-Zelltherapie)





Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

