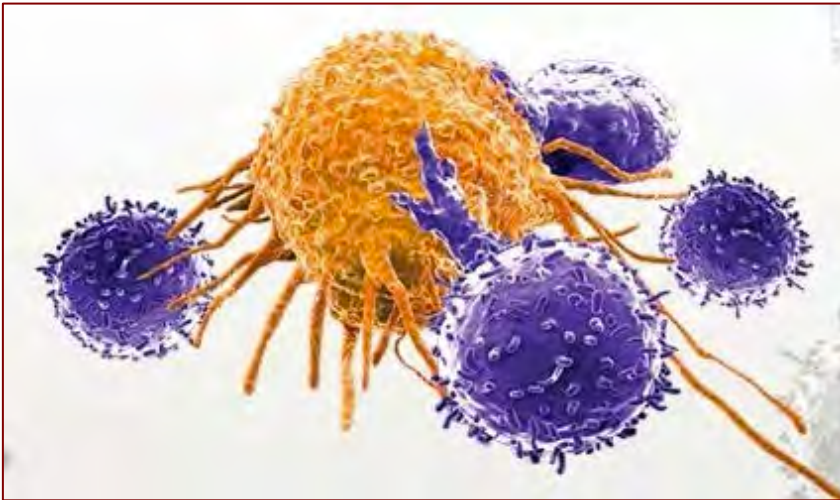


# CAR-T cellen: afweercellen in de strijd tegen leukemie/lymfoom

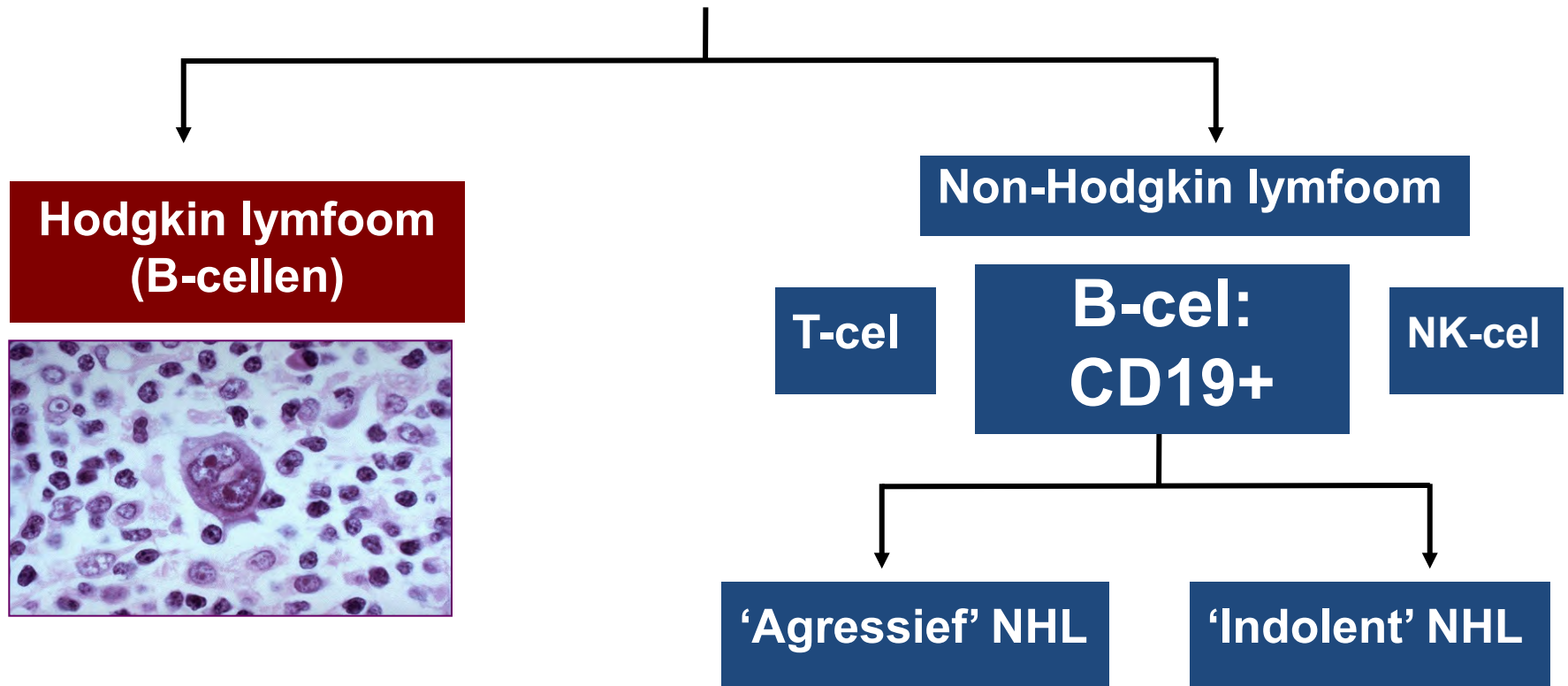


Marie José Kersten



# Lymfoom = lymfklierkanker

Kwaadaardige ontsporing van afweercellen (**B** of T lymfocyten)



# Behandeling anno 2017

---

- Afhankelijk van **type** lymfklierkanker (niet-agressief vs agressief) en **stadium**
- **Vroeg stadium**: radiotherapie (+ korte behandeling met immunochemotherapie)
- **Gevorderd stadium**:
  - niet agressieve vorm: soms ‘wait and see’
  - immunochemotherapie
- **Zeer agressieve** vormen: stamceltransplantatie (met eigen stamcellen = autologe SCT)
- **Bijzondere vormen**: bv maaglymfoom: behandeling met antibiotica!

# Prognose

- **Agressief NHL: ongeveer 60% genezing**
- **Niet-agressief NHL: meestal geen genezing, wel zeer langdurige overleving (meer chronische aandoening)**
- **behandelingen hebben veel bijwerkingen**
- **enorme impact voor patiënt en omgeving**

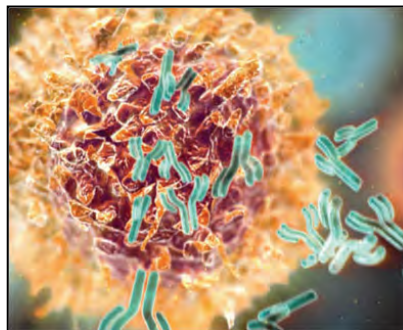
→ **dat moet beter!**

- **betere overleving**
- **minder toxische behandeling**



# Nieuwe ontwikkelingen behandeling

- Nieuwe antistoffen
- ‘Antibody drug conjugates’
- Middelen die het immuunsysteem activeren
- **Immuuntherapie m.b.v. eigen afweercellen (CAR-T)**
- “gerichte” behandeling: slimme remmers
  - veranderingen in de cel
  - interactie met ‘micro-omgeving



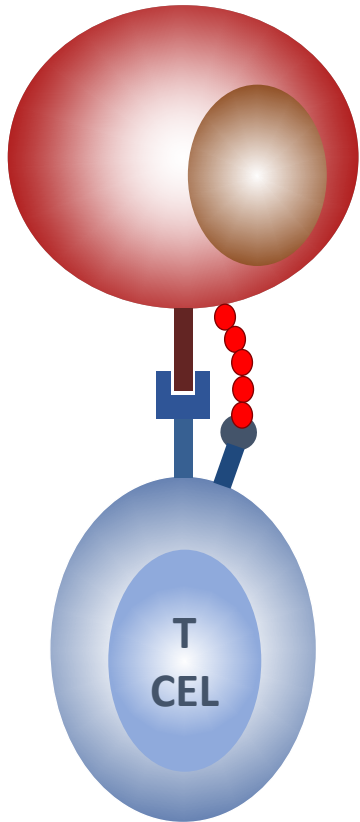
# The New York Times

A Breakthrough Against Leukemia using altered T cells  
In Girl's Last Hope, Altered Immune Cells Beat Leukemia



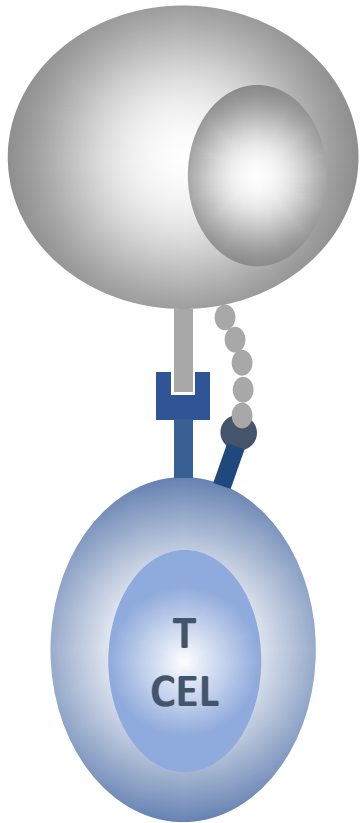
**CD19-CAR-T cellen bij acute lymfatische leukemie:  
90% complete remissie; langdurige remissies**

# Normale T cel activatie: signaal 1 en 2

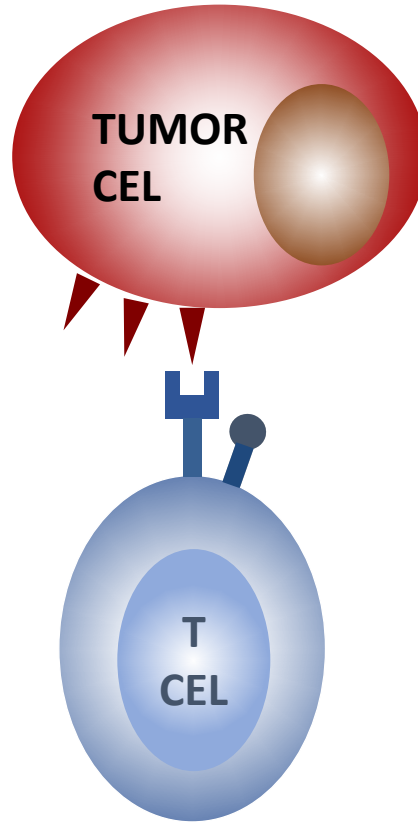




# Tumor: cellen ontsnappen aan het immuunsysteem



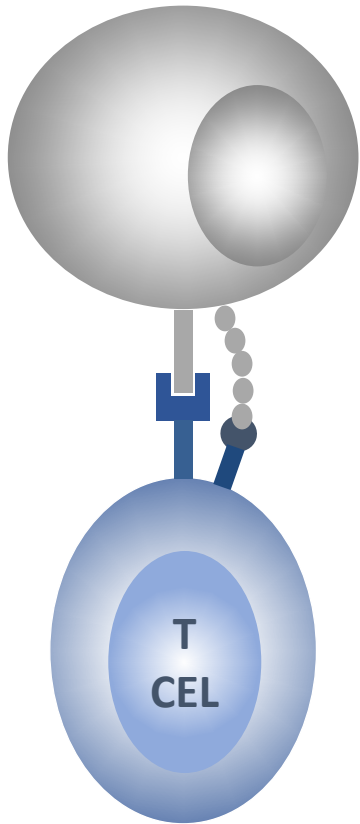
T cel activatie:  
signaal 1 en 2



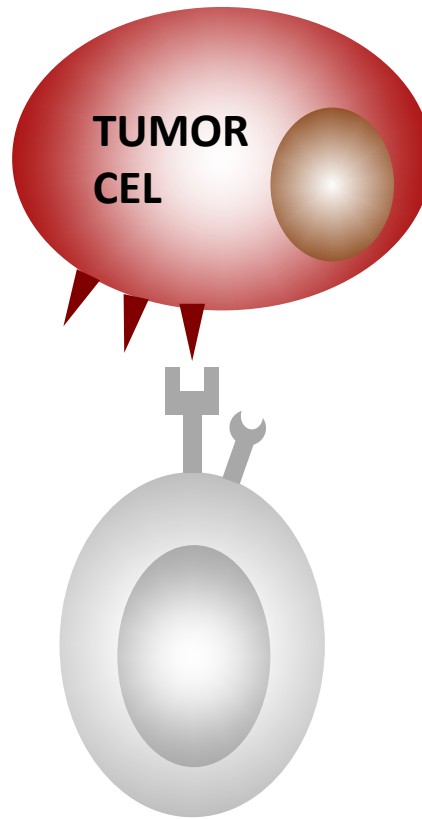
Geen signaal  
1 / 2: geen  
activatie



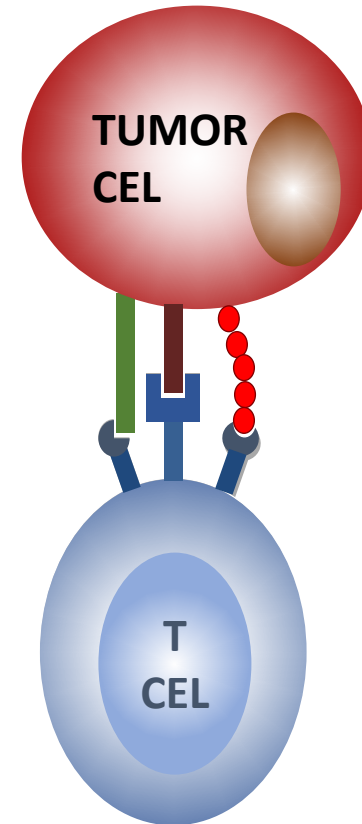
# Tumor: cellen ontsnappen aan het immuunsysteem



T cel activatie:  
signaal 1 en 2



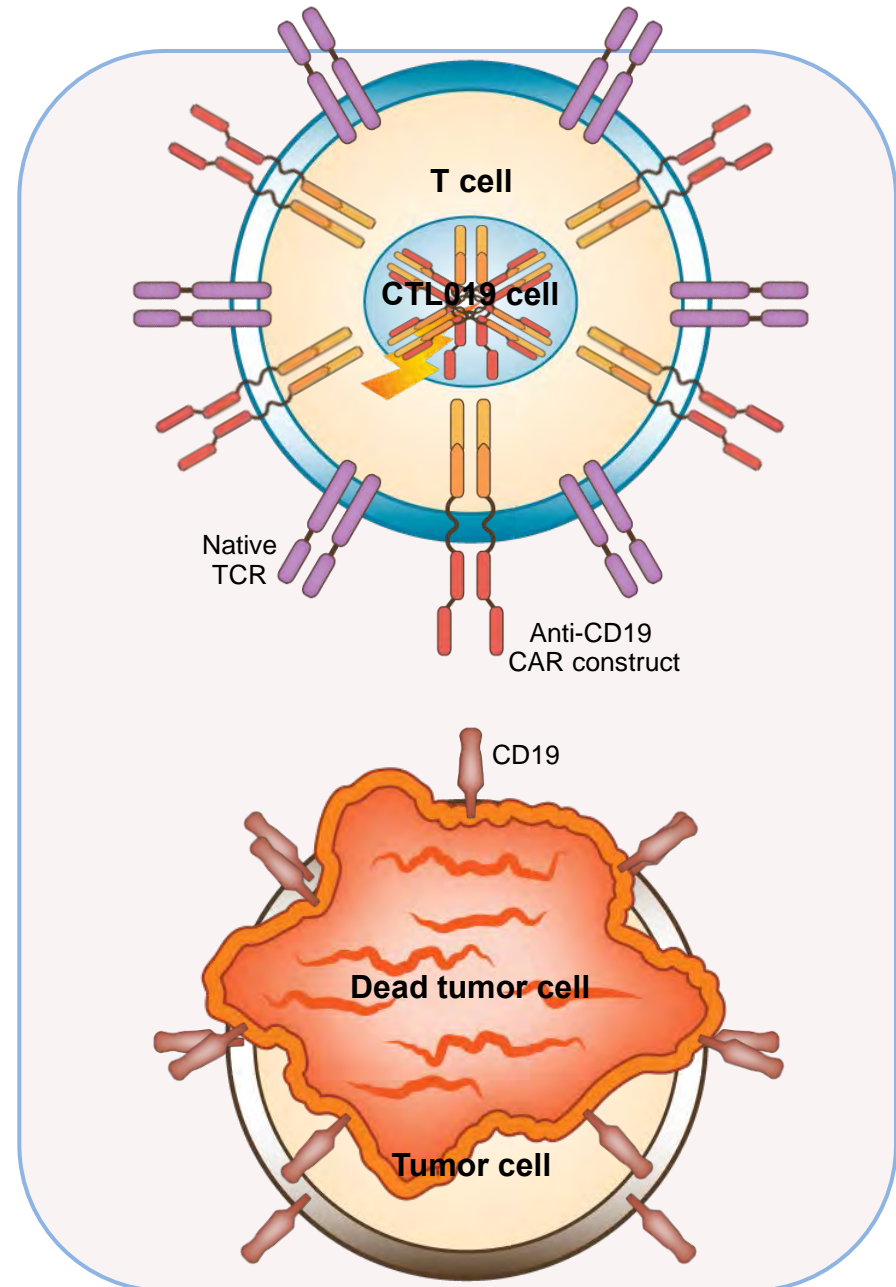
Geen signaal 1  
/ 2: geen  
activatie



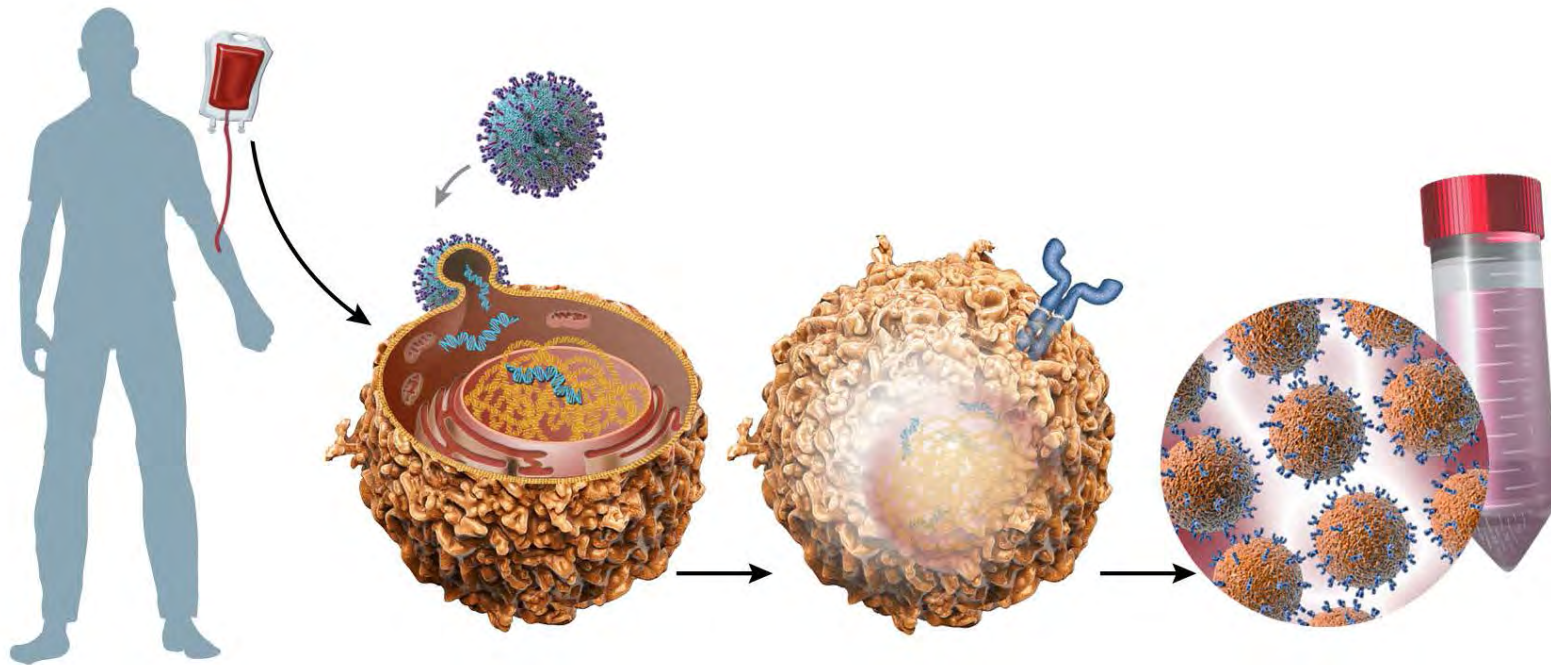
Remmend signaal:  
geen activatie

# Het doel

- de chimere antigeenreceptor is een soort antenne waarmee de afweercel een eiwit op de tumorcel kan herkennen en binden
- Met behulp van een virus wordt deze chimere receptor in de afweercellen gezet
- De afweercellen (CAR-T cellen) zijn dan specifiek gemaakt tegen de tumorcel EN ze zijn geactiveerd



# De productie



T-cellen  
geïsoleerd  
uit patiënt

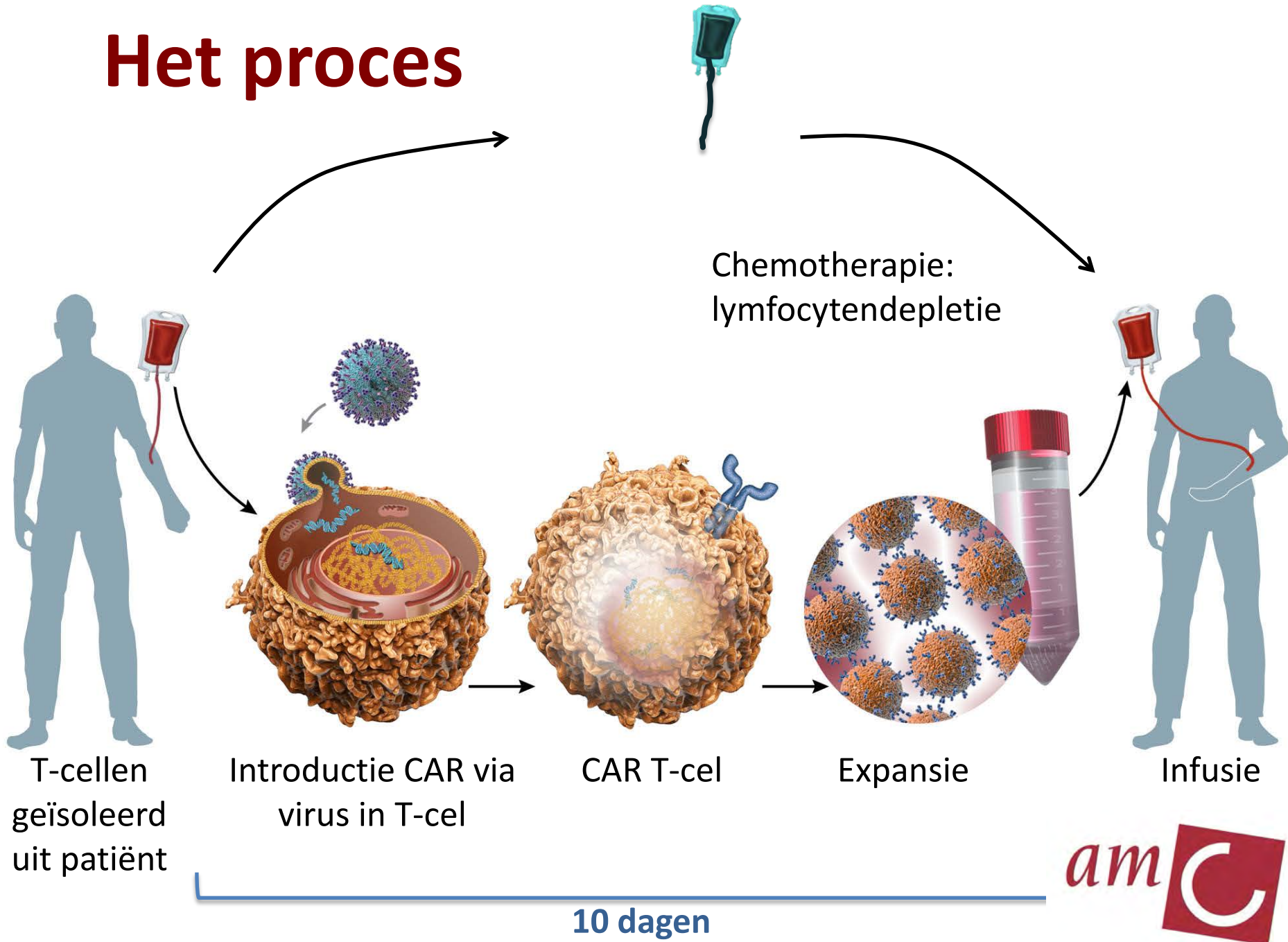
Introdunctie CAR via  
virus in T-cel

CAR T-cel

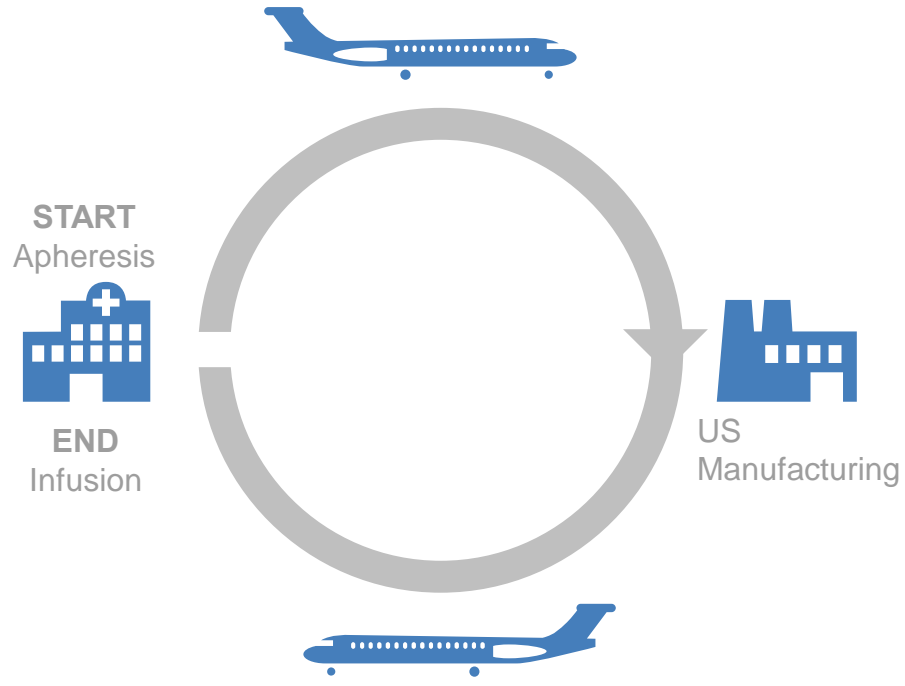
Expansie

10 dagen

# Het proces

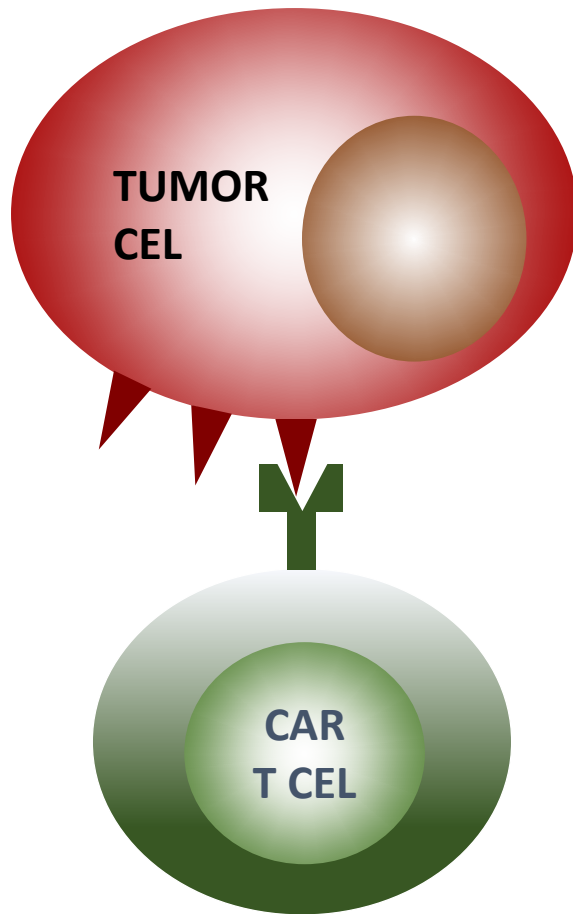


# Het proces: hoe lang duurt het?





# CAR-T cellen: wat gebeurt er na infusie?



- na infusie vermenigvuldigen de CAR-T cellen zich in het lichaam ('levend medicijn')
- de T cellen en andere afweercellen maken allerlei stofjes (cytokines) die de afweerreactie versterken (en ook bijwerkingen veroorzaken)

# CD19 CAR-T cellen in klinische studies

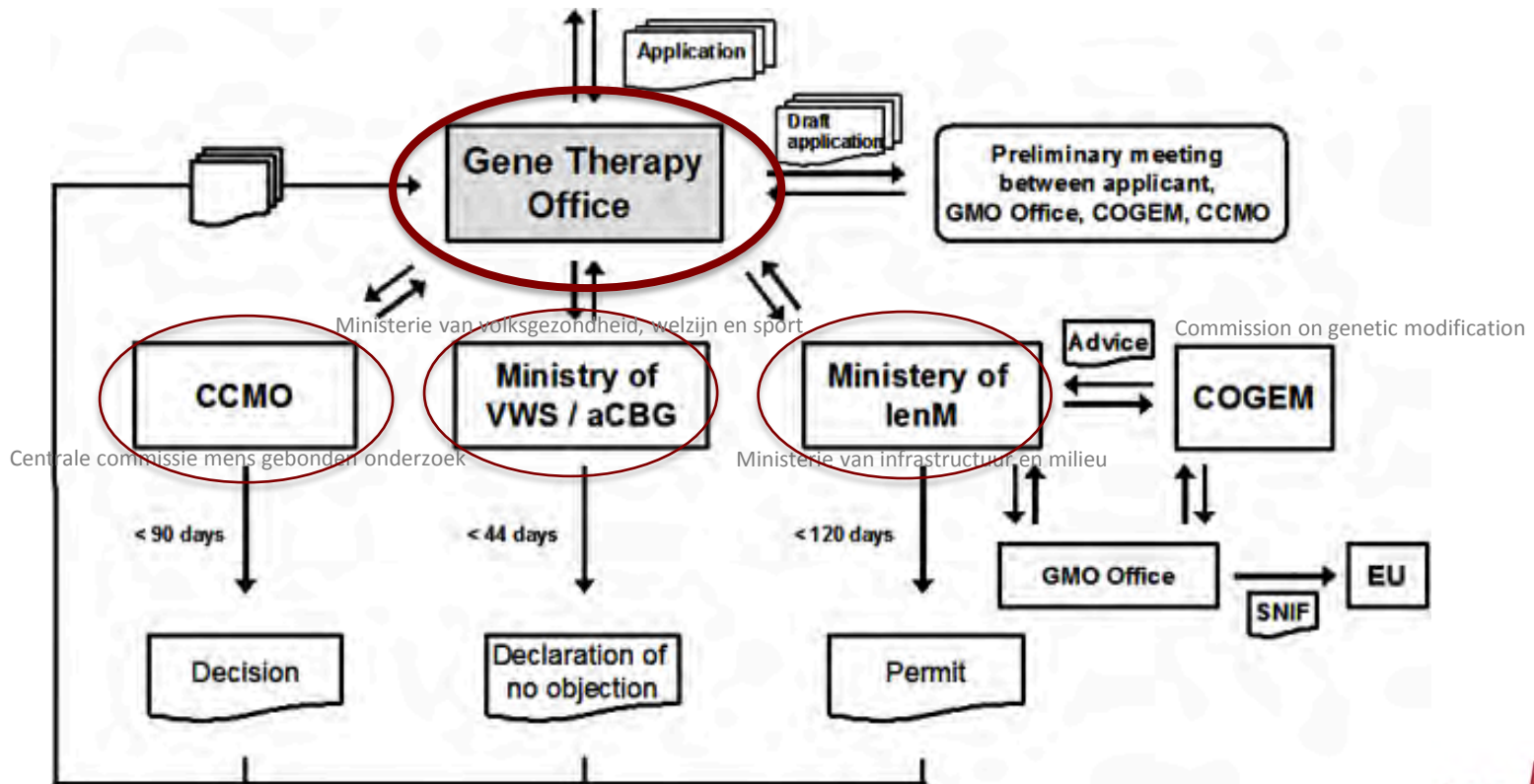
Academic Group	Company (Drug)	Costimulatory Domain	Vector Delivery	Indications
UPenn	Novartis (CTL019)	4-1BB	Lentiviral	ALL, CLL, DLBCL, FL
MSKCC	Juno (JCAR 015)	CD28	Retroviral	ALL, CLL, various B-cell malignancies
Fred Hutchinson	Juno (JCAR 017)	4-1BB	Lentiviral	
NCI (NIH)	Kite Pharma (KTE-C19)	CD28	Retroviral	DLBCL
Baylor	Bluebird/Celgene	CD28	Retroviral	ALL, CLL
MDACC/Minnesota	Ziopharm/Intrexon	CD28 → 4-1BB	Transposon/transposase	Adjuvant, pre/post transplant
Institut Pasteur	Collectis/Pfizer (UCART19)	4-1BB, allogeneic	Lentiviral	ALL, CLL, AML, MM



# KLAAR VOOR DE START...

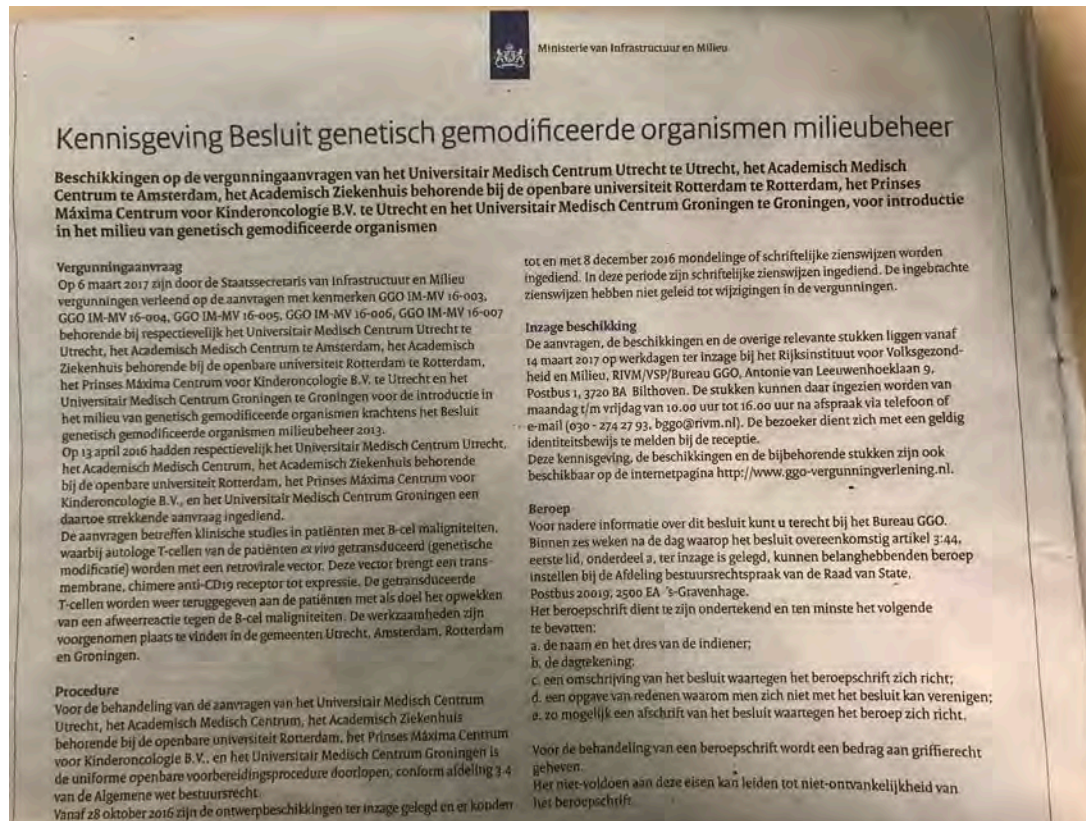


Vergunning gentherapie = complex..  
(> 9 maanden..!)



# Klaar voor de start?

- Publieke consultatie (2 x 6 weken)
- zienswijzen met bezwaar



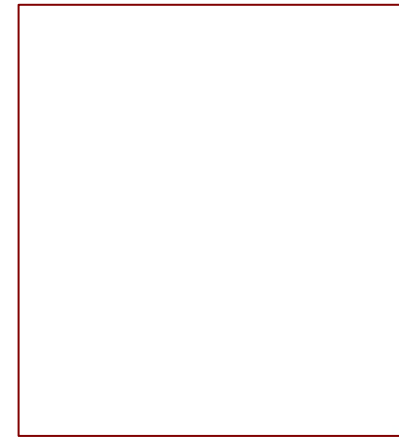
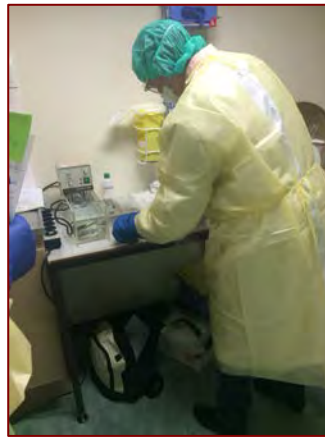
# Vorbereitung centrum gentherapie

- Eisen centrum:
  - Transplantatiecentrum (JACIE accreditatie)
  - aferese-afdeling
  - Intensive care unit
  - Milieuveiligheidsfunctionaris
- Tijdens infusie: getraind personeel
- regels afvalverwerking



# Vorbereitung centrum: training

- **Dokters**
- **verpleegkundigen**
- **trialbureau**
- **andere afdelingen (intensive care, neurologie, ferese, stamcellab)**



# CD19 CAR-T cel studies in Nederland

---

- **Novartis**      **Juliet**      DLBCL  
*(AMC - gesloten voor inclusie)*
- **KiTE**      **ZUMA-1**      DLBCL, TFL, PMBCL  
*(AMC, Erasmus, UMCU, UMCG)*
- **KiTE**      **ZUMA-2**      Mantelcelymfoom
- **KiTE**      **ZUMA-3**      ALL
- **KiTE**      **ZUMA-4**      ALL kinderen (PMC)

# CAR T cellen: JULIET en ZUMA-1 studie (EHA/ICML 2017)

---

## **JULIET studie:**

- 141 patiënten met refractair of recidief DLBCL
- $\geq 2$  eerdere kuren
- 85 patiënten kregen CAR T cel infuus
- respons 59%; complete respons 43%; na 3 mnd 37% CR

## **ZUMA-1 studie:**

- 111 patiënten met refractair of recidief DLBCL
- $\geq 2$  eerdere kuren
- 101 patiënten kregen CAR T cel infuus
- respons 82%; complete respons 54%; na 6 mnd 39% CR



# Opzet behandeling

Screening

Inclusie studie, leukaferese,  
evt 'bridging' chemotherapie

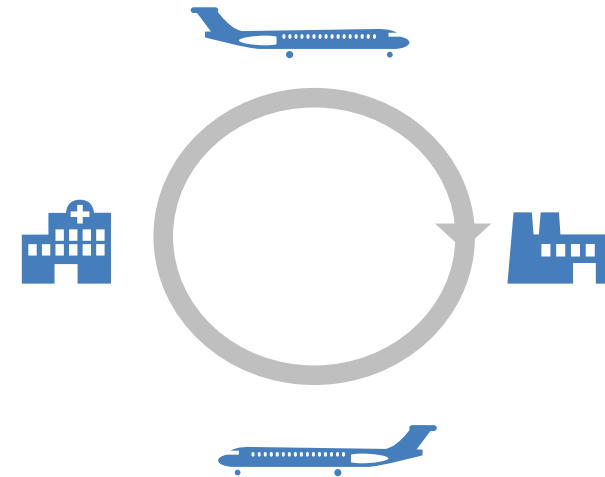
**CHEMOTHERAPIE DAG -5 TOT -3**

Fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup>/dag  
Cyclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup>/dag

**INFUSIE  
DAG 0**

Observatie (opname 1 week)

Follow-up 15 jaar





# Bijwerkingen CAR-T celtherapie

- **CRS** (cytokine release syndrome)
  - hoge koorts, koude rillingen, lage bloeddruk, ademhalingsproblemen, verminderde eetlust
  - 20-30% van de patiënten belandt op de IC
- **CRES** (CAR T-related encephalopathy syndrome)
  - spraakproblemen, tremor, sufheid, hoofdpijn, epileptische insulten)
  - monitoren m.b.v. schrijftest en geheugentest
- **Verdwijnen normale B cellen**
  - laag afweereiwit



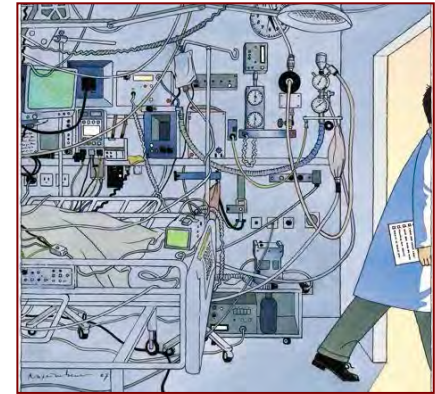
# Conclusies

---

- **CAR T-celtherapie is een veelbelovende nieuwe optie voor behandeling van lymfklierkanker en ALL**
- **ook studies gaande bij multipel myeloom, AML, CLL**
- **Voorlopig alleen in studieverband toegankelijk**
- **Weg naar goedkeuring van studies is lang**
- **De bijwerkingen zijn heftig (maar meestal reversibel)**
- **de kosten zijn erg hoog**

# CAR T cel behandeling: we zijn er nog niet!

- Responspercentage verbeteren
- snelheid  
produktie/succespercentage  
verbeteren
- Toxiciteit verminderen
  - aan/uit knop
  - management van bijwerkingen
  - selectie van patiënten
  - selectie/scholing van centra
- plaatsbepaling behandeling





**Dank voor uw aanwezigheid!**

de presentaties kunt u downloaden  
vanaf de website: [www.lymmcare.nl](http://www.lymmcare.nl)

U zult een verzoek krijgen om de  
bijeenkomst te evalueren; we horen  
graag uw suggesties voor een volgende  
bijeenkomst

