



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

CAR-T-Zellen: Heilung für alle ?

Michael Schmitt

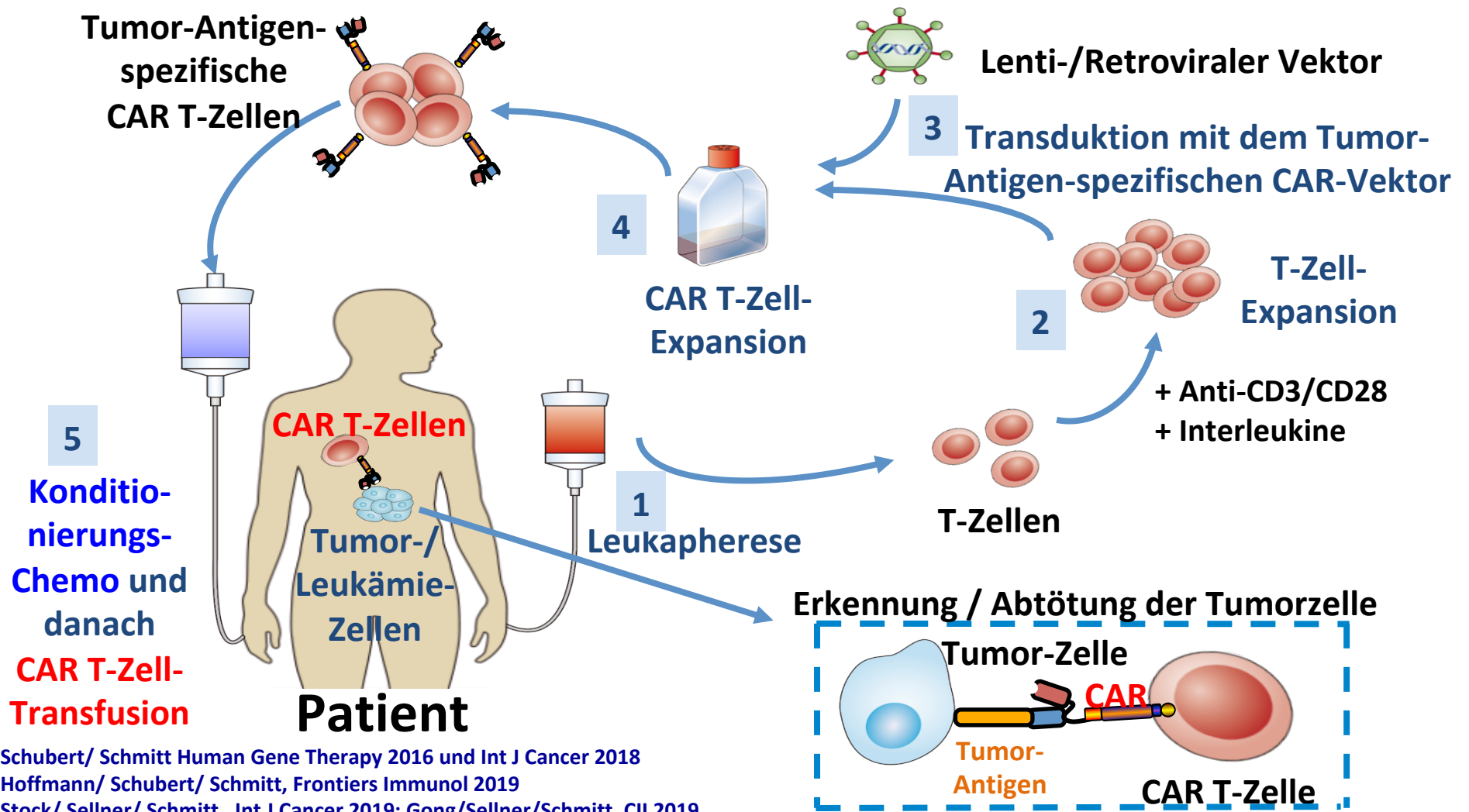
Siebeneicher-Professor für Zelluläre Immuntherapie
Leiter der GMP-Core Facility



NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Thoraxklinik-Heidelberg
Deutsche Krebshilfe





Schubert/ Schmitt Human Gene Therapy 2016 und Int J Cancer 2018
 Hoffmann/ Schubert/ Schmitt, Frontiers Immunol 2019
 Stock/ Sellner/ Schmitt, Int J Cancer 2019; Gong/Sellner/Schmitt, CII 2019

Kommerzielle Herstellung
Eigenherstellung

- ✓ Termin in der Ambulanz
- ✓ Lymphom/Leukämie Board
- ✓ Allo/CAR-Board
- ✓ Antrag bei der Krankenkasse
- ✓ Bestellung des CAR Produkts



Leukapherese
 OPS-Code:
 5-410.30



Tax

USA

**GMP Labor
 CAR Produktion**
 OPS-Code:
 8-802.24;
 aktuelles NUB

QK

Patient



Stationär
 Woche 1
 Chemotherapie

CAR T-Zell Gabe
 Woche 2+3:
 Überwachung DRG R61,
 R63, A36

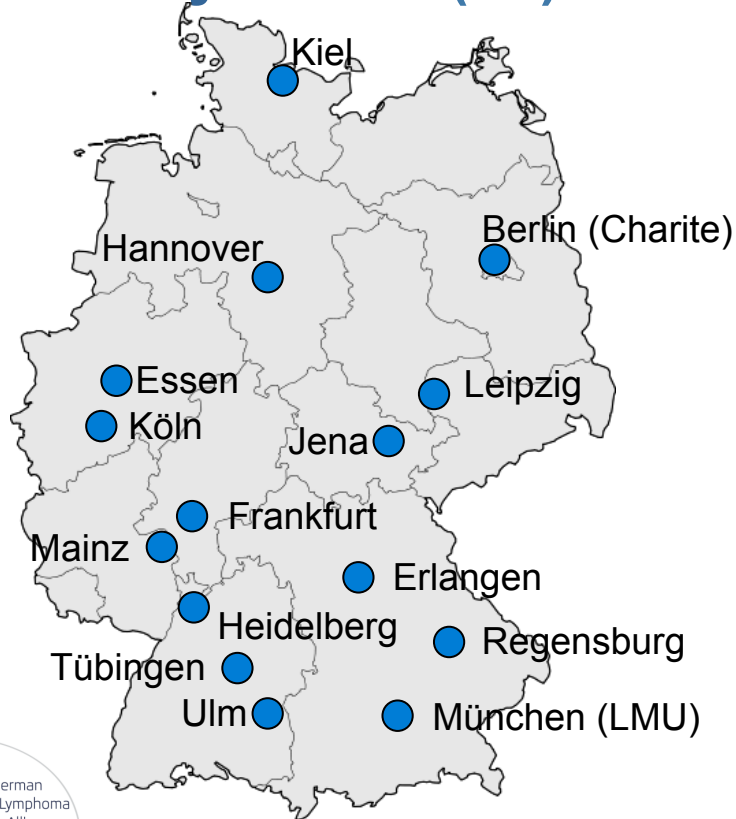


Tax

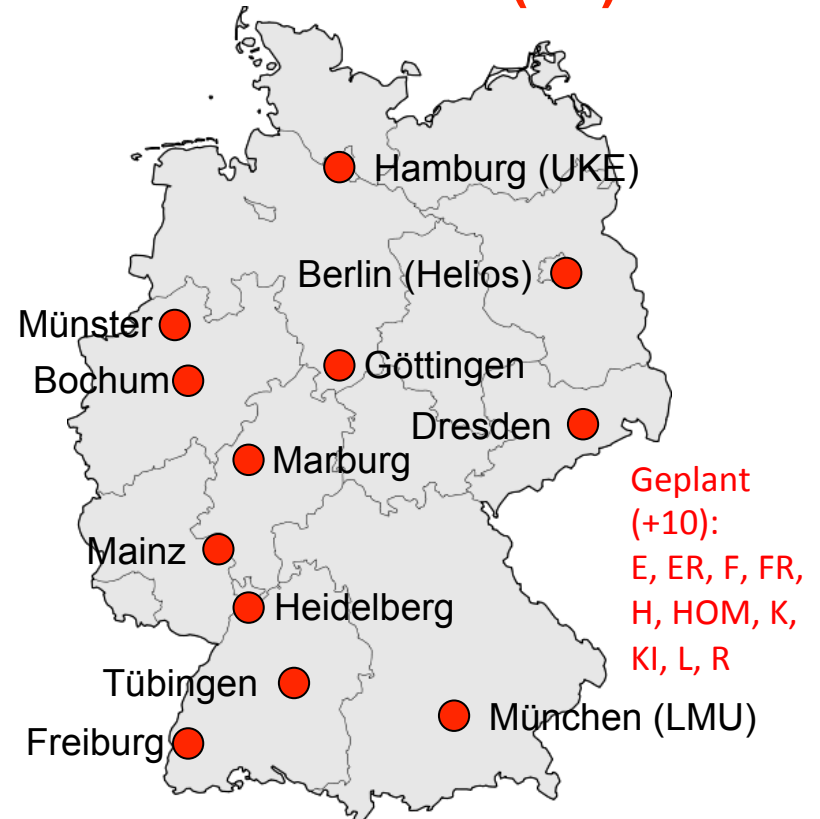
Ambulant

Zentren-Qualifikation (Stand 08/2019)

Kymriah® (15)



Yescarta® (12)



Standardarbeitsanweisungen (SOP CAR T-Zellen)

- Schulungen/Training Pflegepersonal
- Rotation der Ärzte alle 6 Monate (neue Ärzte)
- Poster/Aushänge im Stationszimmer
- **Taschenkarten**

Dok.Nr.: 3036, Version 01
Gültig bis: 31.03.2018
1
Seite 1 von 31

UniversitätsKlinikum Heidelberg
Medizinische Klinik-V

SOP_-Behandlung-mit-CAR-T-Zellen

Kapitel	Beschreibung	Dokumente/ SOPs
0	Allgemeines	
1	Zweck	
	Diese SOP regelt Prozesse im unmittelbaren Zusammenhang mit der Verabreichung von Chimären Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zellen (CAR-T) für erwachsene Patienten der Medizinischen Klinik-V.	
2.A	Geltungsbereich/-Anwendungsbereich	
	Diese SOP gilt in der Klinik Innere Medizin V des Universitätsklinikums Heidelberg für alle erwachsenen Patienten (≥18 Jahre), bei denen eine CAR-T-Therapie vorbereitet oder durchgeführt wird, sowie für alle Patienten, die sich in der Nachsorge nach einer CAR-T-Gabe befinden. Sie gilt nicht für Patienten, die in der Pädiatrie oder anderen Kliniken des Klinikums mit CAR-T-Zellen behandelt werden.	
2.B	Klassifikation des Dokuments	
	Stufe 2, grün (TLP grün): Intranet, Dokument für Mitarbeiter des Klinikums, keine Veröffentlichung oder Weitergabe nach Extern	
3	Begriffe, Definitionen und Abkürzungen	
	ATPA = Allo gene Transplantationsambulanz CAR = Chimäre Antigen-Rezeptoren CM = Case-Management der ATPA	

Zentrales Monitoring

Universitätsklinikum Heidelberg
Innere Medizin V (Hämato-onkologie, Onkologie & Rheumatologie)
Molekulare Stammzelltransplantation

Protokoll zur Durchführung allogener Transplantationen - DA1

Patient: Kleefeld, Thomas
07.03.67

Transplantat: TIL / LN-144
823
100-102

Vorbereitung: Standard hcti, PR, spst, temp
Überwachung: Standard andere
L.v.-Zugang: FVK Hickman Venenverweilkanüle mit Filter

Prämedikation: 5mg Clemastin i.v. 1h vorher
 100mg Dexamethason i.v. 1h vorher
 30min vor Beginn andere: Paracetamol 1g p.o. 30min andere: Paracetamol 1g p.o. 30min andere: Paracetamol 1g p.o. 30min

Transplantat und Identität des Patienten überprüft
Dr. Blank
Dr. Altmann

Durchführung der Transplantation
Datum: 07.03.19
Beginn: 10:24 - 10:40
Ende: 10:50
10:55
11:00

Zeit	Temperatur	Sauerstoffsättigung	Blutdruck	Herzfrequenz	Sauerstoffsättigung	Blutdruck	Herzfrequenz
10:24	36,2	97%	102/60	78	97%	102/60	78
10:30	36,2	97%	102/60	78	97%	102/60	78
10:35	36,2	97%	102/60	78	97%	102/60	78
10:40	36,2	97%	102/60	78	97%	102/60	78
10:45	36,2	97%	102/60	78	97%	102/60	78
10:50	36,2	97%	102/60	78	97%	102/60	78
10:55	36,2	97%	102/60	78	97%	102/60	78
11:00	36,2	97%	102/60	78	97%	102/60	78

Verlauf: keine Besonderheiten
Nebenwirkungen (AE): Schwere Nebenwirkungen (SAE) →
Schädelknochen Schmerzen, Nausea, Erbrechen, Schwindel, Hypotension, Bradykardie

Zuständige Mitarbeiter:
Dr. Altmann
Anette Degenert



CRS Management

CRS Grad I*

Überwachung: Symptomatische Behandlung

- i.v. Flüssigkeit, Antipyretikum, Analgesie
- BK, Urindiagnostik, Laktat ± CTT ± Antibiotische Therapie

CRS Grad II*

Überwachung & Behandlung Grad I fortführen

- i.v. Flüssigkeit ± O₂ ± Katecholamine
- **Tocilizumab**
- Organtox entsprechend SOPs behandeln
- ggfs. zentraler Zugang/ arterielles Monitoring

CRS Grad III*

Behandlung Grad I/II fortführen

- **Dexamethason 10mg i.v. alle 6h**
- Herzfunktion: EKG ± Troponin ± nt-pro-BNP ± Echo

CRS Grad IV*

Gastro-Intensivs & Behandlung Grad III fortführen

- Methylprednisolon 1000mg/Tag für 3 Tage
- ggfs. Intubation

*CRS Bestimmung ≥ 2x/Tag

Klinische Besserung < 24h:

- Häodynam. Stabilisierung
- Katecholaminbedarf ↓

- Risiko schweres CRS** ↑
- 2 x Tocilizumab
- RR ↓/ Katecholamine ↑
- Respiratorische Insuffizienz
- Verschlechterung ≤ 12h
- keine Besserung > 24h

** Risiko schweres CRS:

- Tumorlast ↑
- ≥ 60 Jahre
- Komorbiditäten
- CRS ≤ 72h nach CART

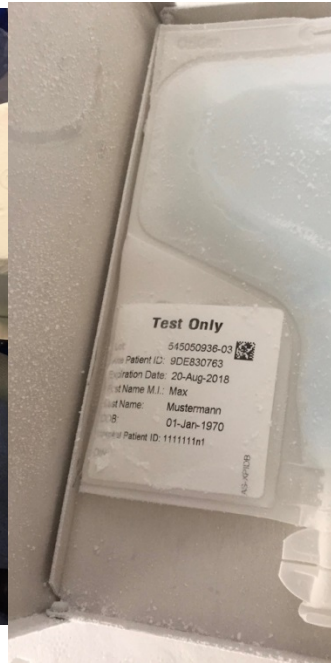
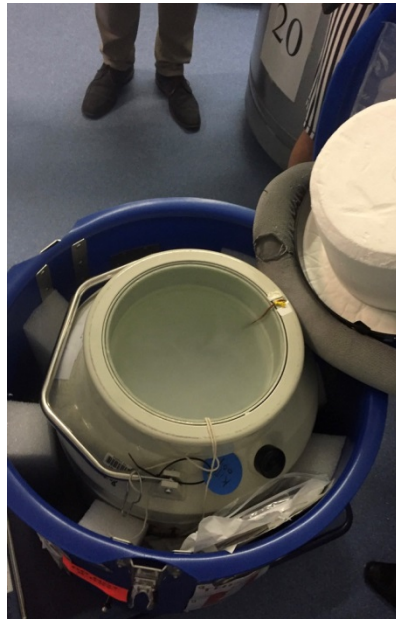
Tocilizumab = Roactemra®

- i.v. über 1h alle 6h (8mg/kg)
- max. 800mg/Gabe; max. 3x/24h

GMP Team Training



GMP Team Training



GMP Team Training



Akkreditierung des Heidelberger Zentrums durch Kite



Kite Pharma EU B.V.
Science Park 408
1098 XH Amsterdam
The Netherlands

September 12, 2018

Professor M. Schmitt
Universitätsklinikum Heidelberg & IKTZ Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410 (Universitätsklinikum)
Im Neuenheimer Feld 582 (IKTZ)
69120 Heidelberg
Germany

Re: Apheresis and Treatment Facility Areas (including Cell Therapy Lab/ Audit report # GMP-SQ-EU-18-001)

Dear Professor Schmitt

Thanks to you and the Universitätsklinikum Heidelberg & IKTZ Heidelberg team for hosting the Kite Pharma audit on 11-12APR2018. We have reviewed the evidence associated with your corrective and preventative action plans for audit # GMP-SQ-EU-18-001 and find them to be acceptable. As a result, the observations associated with the audit report # GMP-SQ-EU-18-001 are considered closed.

Please feel free to contact me if you have any additional questions.

Best Regards,

Robert Lensen
Manager QA Site Qualification EU
rlensen@kitepharma.com

IMPACT
Insights and Medical Perspectives Around CAR T
MEETING

CERTIFICATE OF ATTENDANCE

This certificate confirms that

Michael Schmitt

attended the Kite IMPACT Meeting
Leonardo Royal Hotel Berlin Alexanderplatz
Berlin, Germany
5-6 September 2018

Dominique Tonelli, MD
Head of Medical Affairs Europe
Cellular Therapy
Kite, a Gilead company

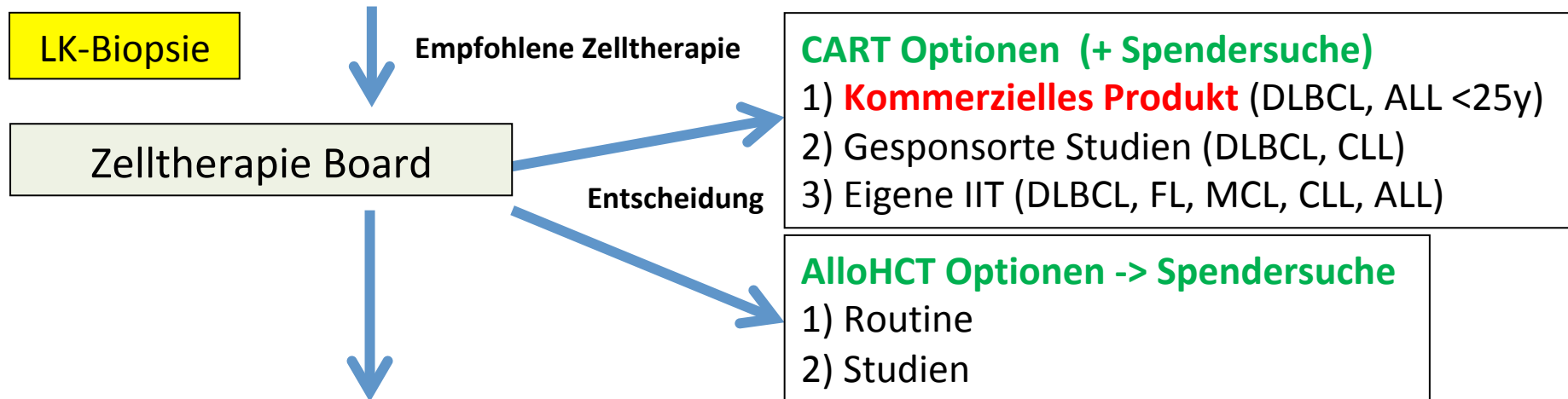
Daniela van Eickels, MD MPH
Senior Director, Medical Affairs Europe
Cellular Therapy
Kite, a Gilead company

This meeting is organised and fully funded by Gilead Sciences Europe Ltd.
KITE, and the KITE Logo are registered trademarks of Kite Pharma, Inc. © 2018 Kite Pharma, Inc.
Date of preparation: September 2018 Z inc code: ONC/DE/18-08/GM/1430n and YES/HQ/18-07/194r



CART Indikation: Tumorboard NCT / Med V

(Hämatologie, Zelltherapie, Radioonkologie, Rad. Diagnostik, Hämatopathologie)



DLBCL: Entscheidungskriterien

CART Behandlung

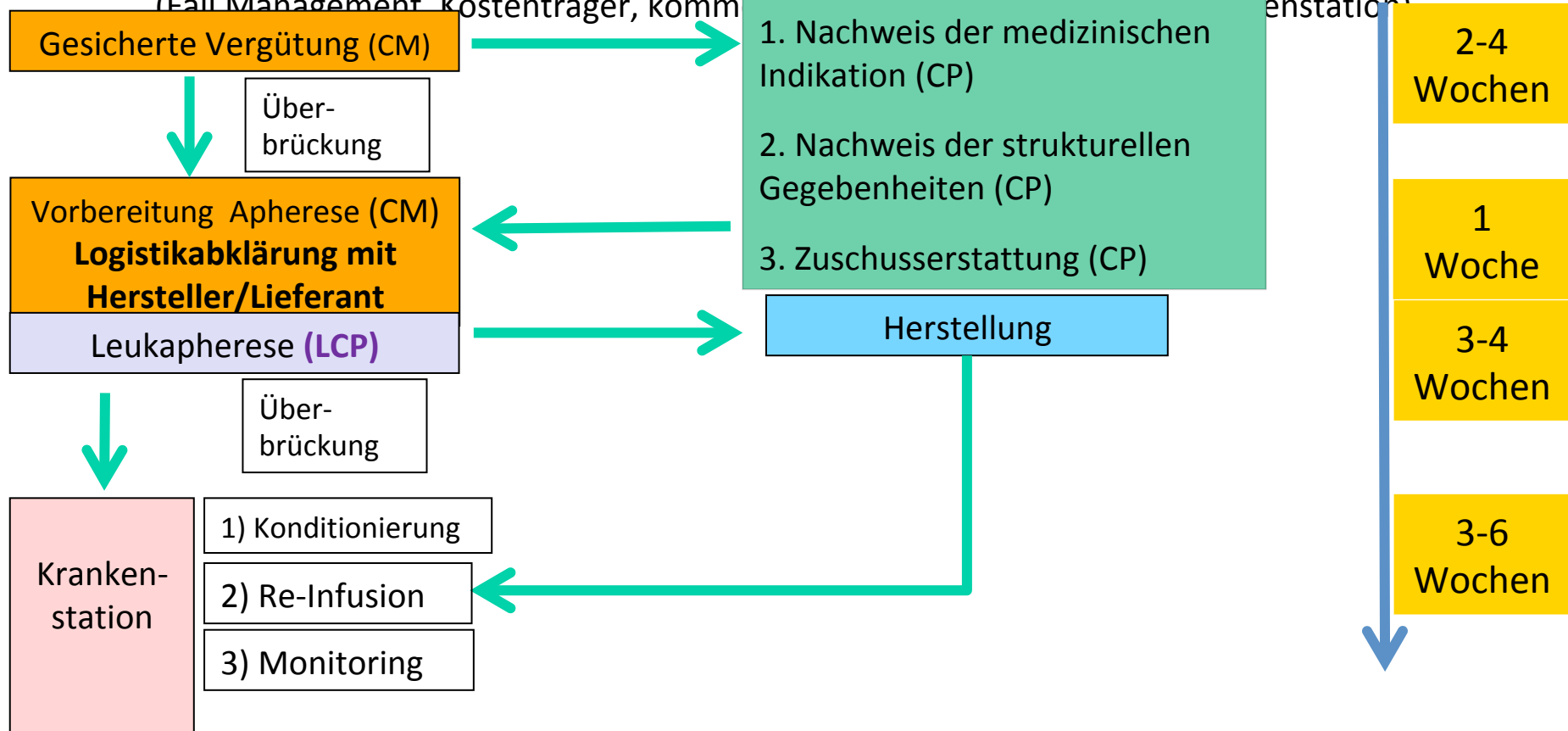
- Alter >65 Jahre **oder**
- **Chemo-refraktär** **oder**

AlloHCT Behandlung

- Alter <65 Jahre **und**
- **Chemo-sensitiv** **und/oder**

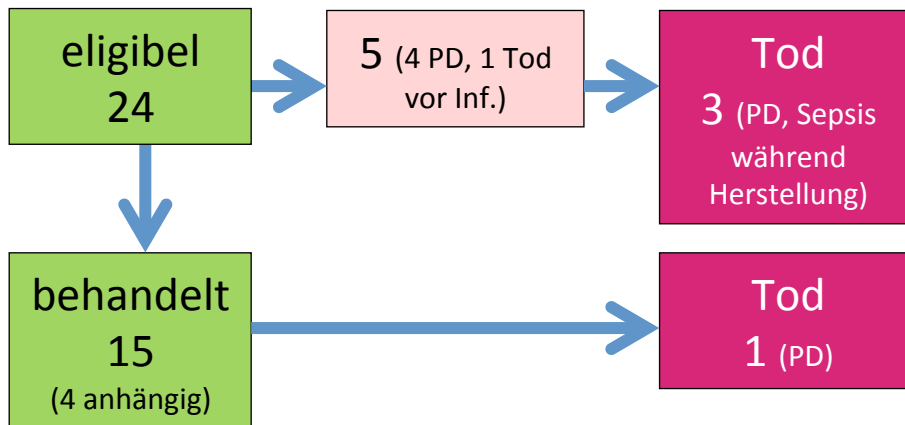
Kommerzielle CART Herstellung: **Verbindung mit Interessenvertetern**

(Fall Management, Kostenträger, kommt in der Regel von der Krankstation)



CART Aktivität Heidelberg 4. September 2019

(Axicabtagen Ciloleucel, DLBCL)



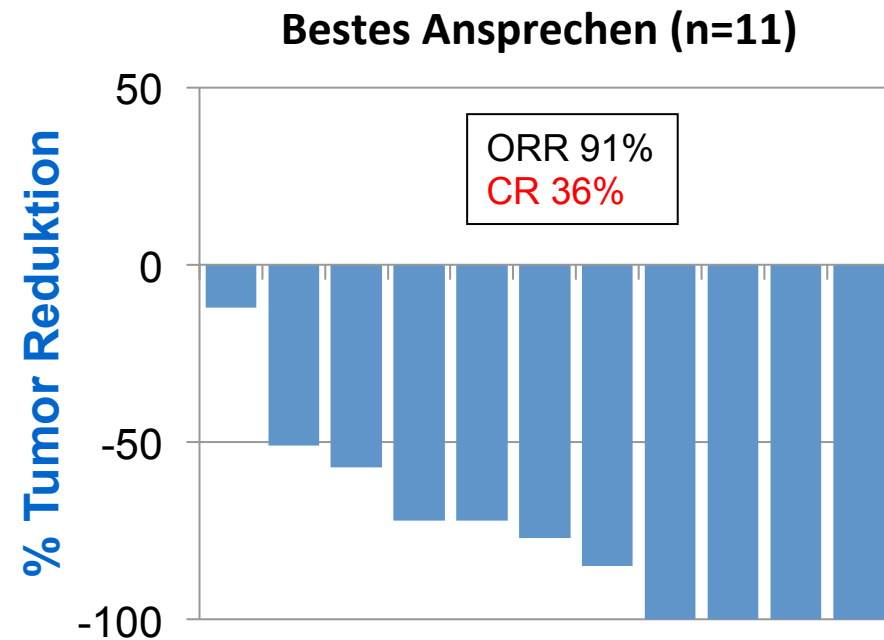
Behandelt N=15	
Alter	55 (27-68)
Vorbehandlungslinien (#)	4 (2-9)
Vor auto/allo	2/3
ZUMA-1 nicht zulässig	71%
PD bei Gabe	93%

#1 Axicabtagen Ciloleucel CAR-Tx Dez 2018

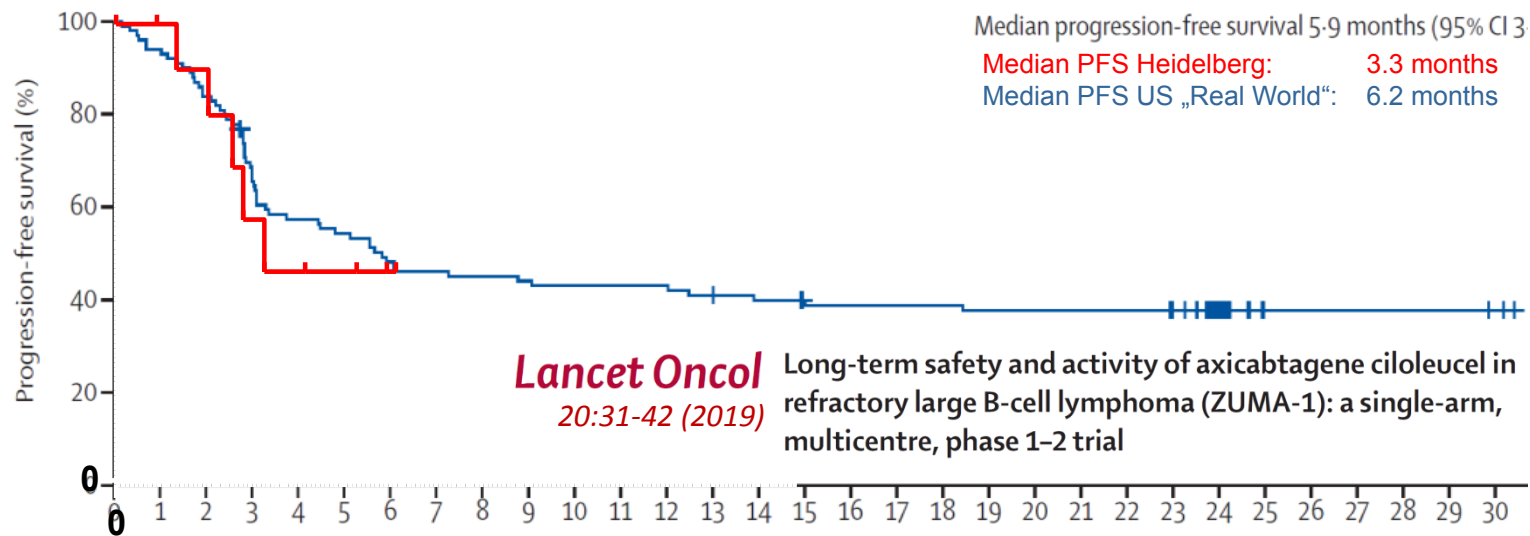


CART Heidelberg Sept 4, 2019: Ansprechrate (Axicabtagen Ciloleucel, DLBCL)

Auswertbar	N=12
◦ 5 AE	0
◦ 3-4 CRS	0
◦ 3-4 ICANS	3
Tage WBC >1.0/nl	11 (0-37)
Krankenhausaufenthalt (Tage)	15 (10-49)
CD19+ Depletion	100%



CART Heidelberg Sept 4, 2019: Progressionsfreies Überleben (PFS) (Axicabtagen Ciloleucel, DLBCL)





Neurotoxizität

Schriftprobe nach CAR T-Zell-Gabe

Name: _____

Tag der CAR T-Zell-Gabe: _____

Beispielsatz bei Aufnahme: ES IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG.

Tag nach CAR T-Zell-Gabe	Schriftprobe
Tag 0 abends	ES IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG.
Tag 1 morgens	ES IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG.
Tag 1 mittags	ES IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG.
Tag 1 abends	ES IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG.
Tag 2 morgens	ES IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG.
Tag 2 mittags	ES IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG.
Tag 2 abends	ES IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG.
Tag 3 morgens	ES IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG.
Tag 3 mittags	ES IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG.
Tag 3 abends	ES IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG.
Tag 4 morgens	ES IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG.
Tag 4 mittags	ES IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG.

Tag nach CAR T-Zell-Gabe	Schriftprobe
Tag 7 abends	
Tag 8 morgens	E E I
Tag 8 mittags	
Tag 8 abends	ES IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG.
Tag 9 morgens	HEUTE IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG
Tag 9 mittags	HEUTE IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG
Tag 9 abends	ES IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG
Tag 10 morgens	HEUTE IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG
Tag 10 mittags	HEUTE IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG
Tag 10 abends	HEUTE IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG!
Tag 11 morgens	HEUTE IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG!
Tag 11 mittags	HEUTE IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG!
Tag 11 abends	HEUTE IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG!
Tag 12 morgens	HEUTE IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG.
Tag 12 mittags	HEUTE IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG!
Tag 12 abends	HEUTE IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG!
Tag 13 morgens	HEUTE IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG!
Tag 13 mittags	HEUTE IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG!
Tag 13 abends	HEUTE IST EIN WUNDER SCHÖNER TAG!
Tag 14 morgens	

Kommerzielle Herstellung
Eigenherstellung

CAR-T-Zell-Therapie in Heidelberg

**GMP-
Labor**



*Uni Heidelberg
Seit 1386
CAR-Manufaktur seit 2018*

Leukapherese



Häma-Intensivstation





UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

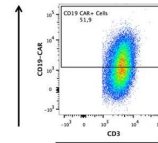


**Behandlung von Patienten mit CD19+
Lymphomen und Leukämien mittels
CAR-T-Lymphozyten –
Eine unizentrische Phase I/II Studie
(Eudra-CT No. 2016-004808-60)**

Michael Schmitt, PI
Peter Dreger, Co-PI (Erwachsene)
Andreas Kulozik, Co-PI (Kinder)

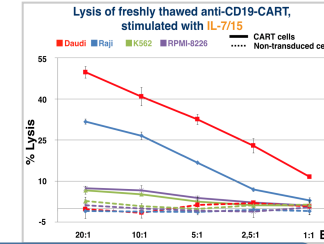
Q1
2016

7) QK: Transduktionseffizienz
Immunphänotyp, Zytotox-Assay



Q2+3
2016

8) „Briefing Documents“ & SOPs



Q3+Q4
2016

9) Vorbesprechungen/Scientific Advices mit RP und PEI

RP

PEI

10a) Validierung von Transduk-
tion, QK, Kryokonservierung

10b) Finale Abfassung von Do-
kumenten: SP, IB, IMPD

11a) Antrag auf HE

11b) Antrag auf Erlaubnis der
Klinischen Prüfstudie

12) Inspektion vor Ort **22.02.2018**

2017

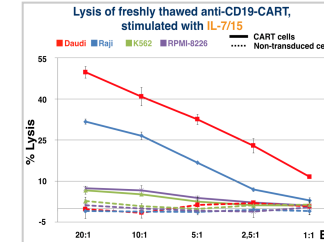
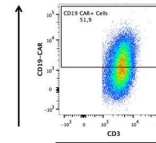
2018

Am Vorabend der RP/PEI-Inspektion ...



Q1
2016

7) QK: Transduktionseffizienz
Immunphänotyp, Zytotox-Assay



Q2+3
2016

8) „Briefing Documents“ & SOPs



Q3+Q4
2016

9) Vorbereitungen/Scientific Advices mit RP und PEI

RP

PEI

10a) Validierung von Transduktion, QK, Kryokonservierung

10b) Finale Abfassung von Dokumenten: SP, IB, IMPD

11a) Antrag auf HE

11b) Antrag auf Erlaubnis der Klinischen Prüfung

12) Inspektion vor Ort **22.02.2018**

13a) Erteilung der HE durch RP
Tübingen am **30.07.2018**


13a) Erlaubnis der Klin. Studie
durch PEI am **03.09.2018**

13) Anzeige der Klin. Prüfung beim
RP Karlsruhe am **05.09.2018**

2017

2018

HERSTELLUNGS-/EINFÜHRERLAUBNIS

- | | |
|---|--|
| 1. Nummer der Erlaubnis/Aktenzeichen | DE_BW_01_MIA_2018_0046/DE_BW_01_Uniklinik HD_Med Klinik V GMP-Facility |
| 2. Name des Erlaubnisinhabers | Universitätsklinikum Heidelberg
Rechtsfähige Anstalt des öffentlichen Rechts der Universität |
| 3. Anschrift/en der Betriebsstätte/n des Herstellers / des Einführers | Universitätsklinikum Heidelberg Med. Klinik V - GMP-Core-Facility
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg |
| 4. Eingetragene Anschrift des Erlaubnisinhabers | Im Neuenheimer Feld 672
69120 Heidelberg |
| 5. Umfang der Erlaubnis sowie Darreichungsformen | ANLAGE 2 |
| 6. Rechtsgrundlage der Erlaubniserteilung | § 13 Absatz 1 und § 72 Absatz 1 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) in gültiger Fassung |
| 7. Name des verantwortlichen Bearbeiters der zuständigen Behörde des Mitgliedstaates, der die Erlaubnis erteilt | Dr. Jürgen Koglin |
| 8. Unterschrift |  |
| 9. Datum | 30.07.2018 |
| 10. Anlagen | Anlage 2
Anlage 4 (Anschrift/en beauftragter Prüfbetriebe) |



UMFANG DER ERLAUBNIS

Anlage 2

Name und Anschrift der Betriebsstätte:
 Universitätsklinikum Heidelberg Med. Klinik V - GMP-Core-Facility , Im Neuenheimer Feld 410,
 69120 Heidelberg

Prüfpräparate zur Anwendung am Menschen

ERLAUBTE TÄTIGKEITEN

Herstellungstätigkeiten (gemäß Teil 1)
 Einfuhr von Prüfpräparaten (gemäß Teil 2)

Teil 1 - HERSTELLUNGSTÄTIGKEITEN

1.1 Sterile Produkte
1.1.1 Aseptisch hergestellt (Herstellungstätigkeiten für folgende Darreichungsformen)
1.1.1.4 Kleinvolumige flüssige Darreichungsformen
1.1.3 Chargenfreigabe
1.3 Biologische Arzneimittel
1.3.1 Biologische Arzneimittel
1.3.1.2 Immunologische Produkte Andere CMVpp65-Peptid-Impfstoff IDH1-Peptid-Impfstoff
1.3.1.3 Somatische Zelltherapeutika Aus menschlichem Gewebe/menschlichen Zellen gewonnene Arzneimittel
1.3.1.4 Genterapeutika Andere Autologe Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Lymphozyten (im dafür dedizierten Reinraum F02.638).
1.3.2 Chargenfreigabe
1.3.2.2 Immunologische Produkte
1.3.2.3 Somatische Zelltherapeutika
1.3.2.4 Genterapeutika
1.5 Abpacken
1.5.2 Sekundärverpacken





Medizinische Fakultät Heidelberg

Ethikkommission der Med. Fak. HD | Alte Glockengiesserei 11/1 | D-69115 Heidelberg

University Hospital Heidelberg
Herrn Prof. Dr. med. Michael Schmitt
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg



Alte Glockengiesserei 11/1
D-69115 Heidelberg
☎ +49 6221 33822-0 (Empfang)
☎ +49 6221 3382222
✉ ethikkommission@med.uni-heidelberg.de
www.medizinische-fakultaet-hd.uni-heidelberg.de/ethikkommission

Vorsitz:
Prof. Dr. med. Thomas Strowitzki

Stellv. Vorsitz:
Prof. Dr. med. Johannes Schröder
Prof. Dr. med. Klaus Herfarth

Geschäftsleitung:
Dr. med. Verena Pfeilschiffer

AMG-Studien federführend:
Birgit Hochehnert, M.Sc.
☎ +49 6221 3382215
☎ +49 6221 3382222
✉ Birgit.Hochehnert@med.uni-heidelberg.de
Simone Kronemayer, Dipl. Kult.
☎ +49 6221 3382213
☎ +49 6221 3382222
✉ Simone.Kronemayer@med.uni-heidelberg.de
Dr. rer. nat. Marion Teichmann
☎ +49 6221 3382217
☎ +49 6221 3382222
✉ Marion.Teichmann@med.uni-heidelberg.de

cc: PEI per E-Mail
-ENDGÜLTIGE SENDUNG-

20.07.2018
ts-sk

ZUSTIMMENDE BEWERTUNG
(Nachträgliche Änderung gemäß § 10 Abs. 1 GCP-V)

EudraCT-Nr.: 2016-004808-60

Prüfplan-Code: HD-CAR-1

Titel: Treatment of patients with relapsed or refractory CD19+ lymphoid disease with T lymphocytes transduced by RV-SFG.CD19.CD28.4-1BBzeta retroviral vector – A unicenter Phase I/II clinical trial

Sponsor: University Hospital Heidelberg

Antragsteller: University Hospital Heidelberg

LKP: Prof. Dr. med. Michael Schmitt

Unser Zeichen: AFmu-405/2017 (Bitte stets angeben)

Sehr geehrter Herr Professor Schmitt,

die Ethikkommission hat Ihren Antrag auf nachträgliche Änderung nach § 10 Abs. 1 GCP-V in der Sitzung am 16.07.2018 geprüft.

Die Ethikkommission erteilt eine zustimmende Bewertung zu der nachträglichen Änderung und gibt folgenden Hinweis:

Informationsschriften und Einwilligungserklärungen (alle):

- Die angegebene Aufbewahrungsdauer von studienbedingt erhobenen Daten von „mindestens 15 Jahren“ ist zu ungenau. Es ist eine konkrete Angabe zur Aufbewahrungsdauer anzugeben, falls das nicht möglich ist, müssen Kriterien für die Festlegung der Aufbewahrungsdauer genannt werden (vgl. Art. 13 Abs. 2 lit. a DSGVO).



Bankverbindung:
Baden-Württembergische Bank Stuttgart
Konto-Nr.: 7421 500 429
BLZ: 600 500 01
SWIFT/BIC Code: SOLADEST
IBAN Nr.: DE 6460501017421500429

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Federal Institute for Vaccines and Biomedicines

Paul-Ehrlich-Institut



Paul-Ehrlich-Institut Postfach 61207 Lagen

Universitätsklinik Heidelberg

Herr Prof. Dr. Michael Schmitt
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

EudraCT-Nr. 2016-004808-60
Vorlage-Nr.: 3148/01

Dr. H. Krafft
Referatsleiter klin. Prüfungen/Ref. S5
Abt. Arzneimittelssicherheit
Telefon / Phone +49(0)6103 771811
Fax +49(0)6103 771277
E-Mail cl@pei.de

03.09.2018

Genehmigung der klinischen Prüfung gemäß § 42 Abs. 2 AMG mit Nebenbestimmungen

Kurz-Titel: JG-CART therapy for CD19+ lymphoid disease

Prüfsubstanz: CD19 CAR T cells

Ihr Antrag vom 14.07.2017

Bescheiddatum vom: 12.04.2018

Ihre Nachreichung von Unterlagen zur Erfüllung der Nebenbestimmungen vom 21.08.2018

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit Schreiben vom 21.08.2018 haben Sie Unterlagen zur Erfüllung der Nebenbestimmungen, die Ihnen mit Bescheid vom 12.04.2018 auferlegt wurden, beim Paul-Ehrlich-Institut vorgelegt. Die vorgelegten Unterlagen wurden überprüft und zur Erfüllung der Nebenbestimmungen als ausreichend erachtet. Demnach alle gesetzlichen Voraussetzungen des § 42 Abs. 2 AMG erfüllt sind, kann ab sofort mit der klinischen Prüfung begonnen werden.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. H. Krafft



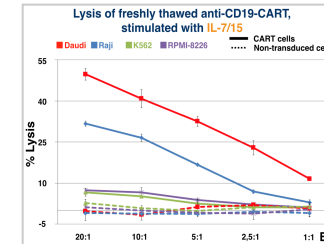
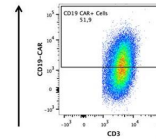
Das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit | The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the German Federal Ministry of Health

Paul-Ehrlich-Straße 51-59
60225 Lagen
Deutschland
Telefon / Phone +49 (0) 6103 77 0
Fax +49 (0) 6103 77 1224
>> www.pei.de



Q1
2016

7) QK: Transduktionseffizienz
Immunphänotyp, Zytotox-Assay



Q2+3
2016

8) „Briefing Documents“ & SOPs



Q3+Q4
2016

9) Vorbereitungen/Scientific Advices mit RP und PEI

RP

PEI

10a) Validierung von Transduk-
tion, QK, Kryokonservierung

10b) Finale Abfassung von Do-
kumenten: SP, IB, IMPD

11a) Antrag auf HE

11b) Antrag auf Erlaubnis der
Klinischen Prüfstudie

12) Inspektion vor Ort **22.02.2018**

13a) Erteilung der HE durch RP
Tübingen am **30.07.2018**

13a) Erlaubnis der Klin. Studie
durch PEI am **03.09.2018**

13) Anzeige der Klin. Prüfung beim
RP Karlsruhe am **05.09.2018**

14) First-Patient-In (FPI) **07.09.2018**

15) Leukapherese **12.09.2018**

16) CAR-T-Zell-Transplantation **16.10.2108**

2017

2018

HD-CAR-1: Studienprotokoll

CD19⁺ Erkrankungen:

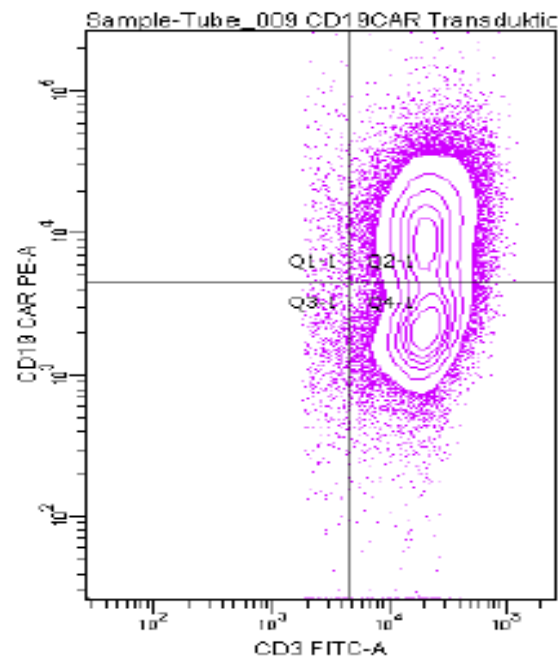
- **Gruppe I:** Akute Lymphoblastische Leukämie (ALL), >18 J.
- **Gruppe II:** ALL < 18 Jahre
- **Gruppe III:** NHL
 - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)
 - Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)
 - Follikuläres Lymphom (FL)
 - Mantelzell-Lymphom (MCL)

- Patientenzahl n = 6-48
- Lymphodepletion mit Flu30/Cy500/3d
- Drei Dosis-Stufen:
 - 1×10^6 transduzierte Zellen/m²
 - 5×10^6 transduzierte Zellen/m²
 - 20×10^6 transduzierte Zellen/m²

1. Leukapherese für eine CAR-T-Zell-Herstellung am 12.09.2018



Transduktionseffizienz (Durchflusszytometrie)



52,5% CAR+ T-Zellen

Qualitätskontrolle

Test Mikrobiologie

- Alle Tests wurden durchgeführt in einem akkreditierten externen Labor.
- Tests für Sterilität, Endotoxin-Freiheit und Mykoplasmen wurden 2017 und 2018 validiert.
- Ergebnisse: - **Mikrobielle Testung negativ**
 - **Endotoxin negativ**
 - **Mykoplasmen negativ**

1. CAR-T-Zell-Transplantation 16.10.2018

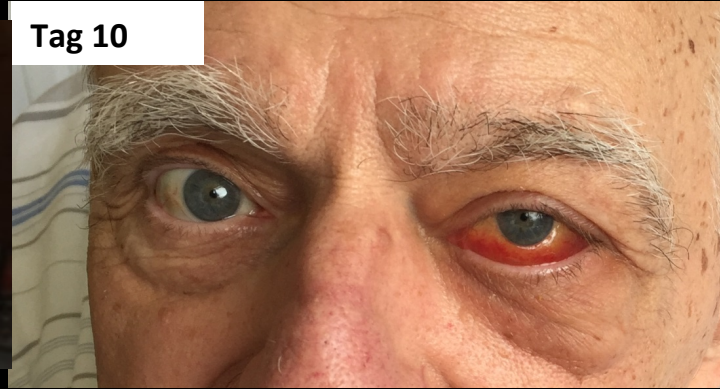


**Patient #1 HD-CAR 1, Manetelzell Lymphom
@R-CHOP/auto/2 x allo-HSCT/Ibrutinib/TP53+: CAR T cell Gabe**

vor Flu/Cy und CARs



Tag 10



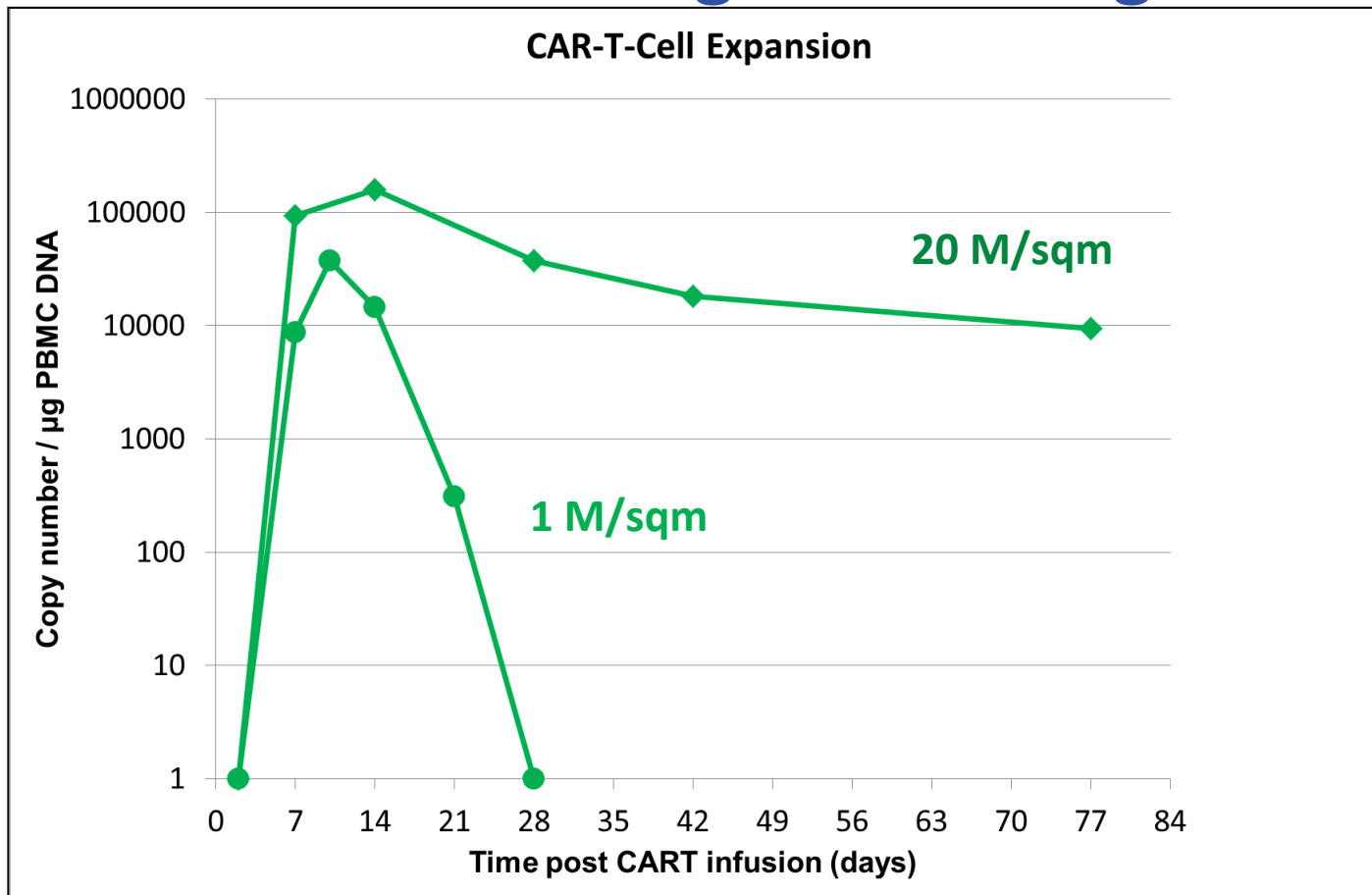
Tag13



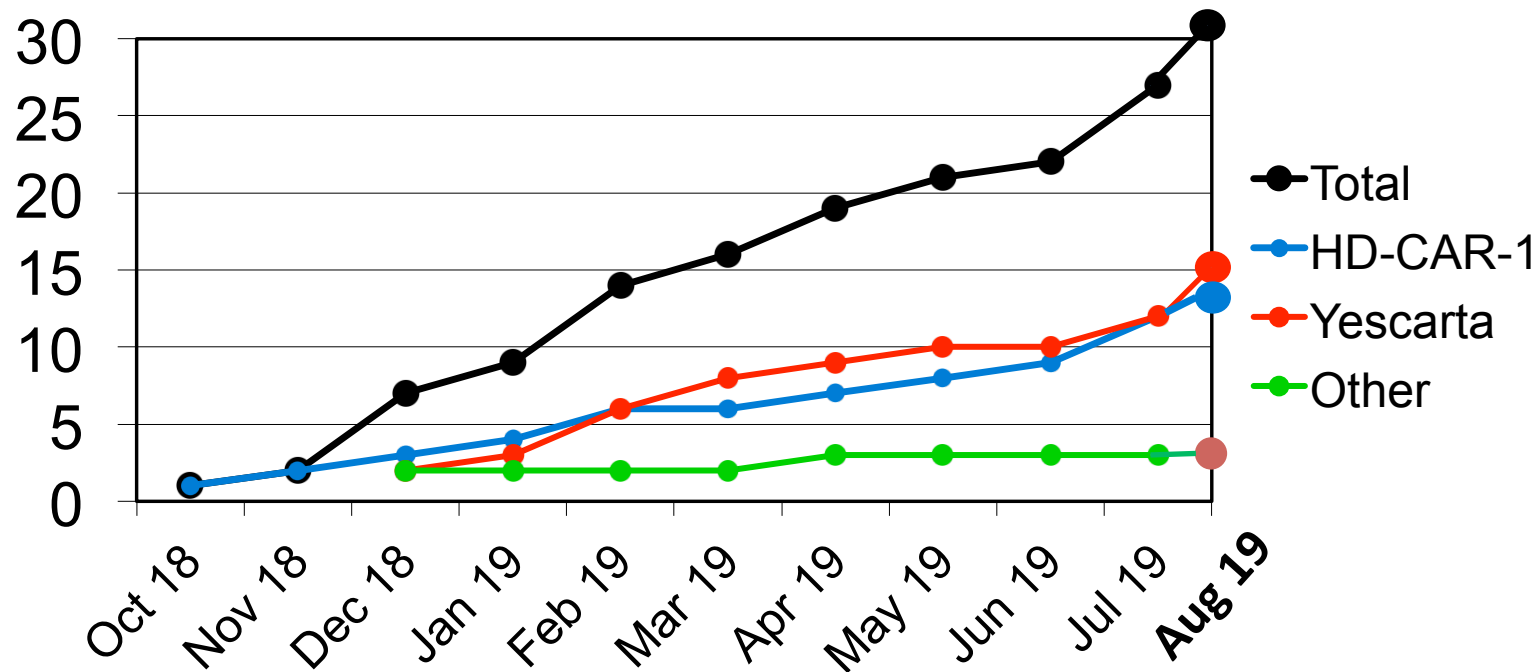
Tag 100



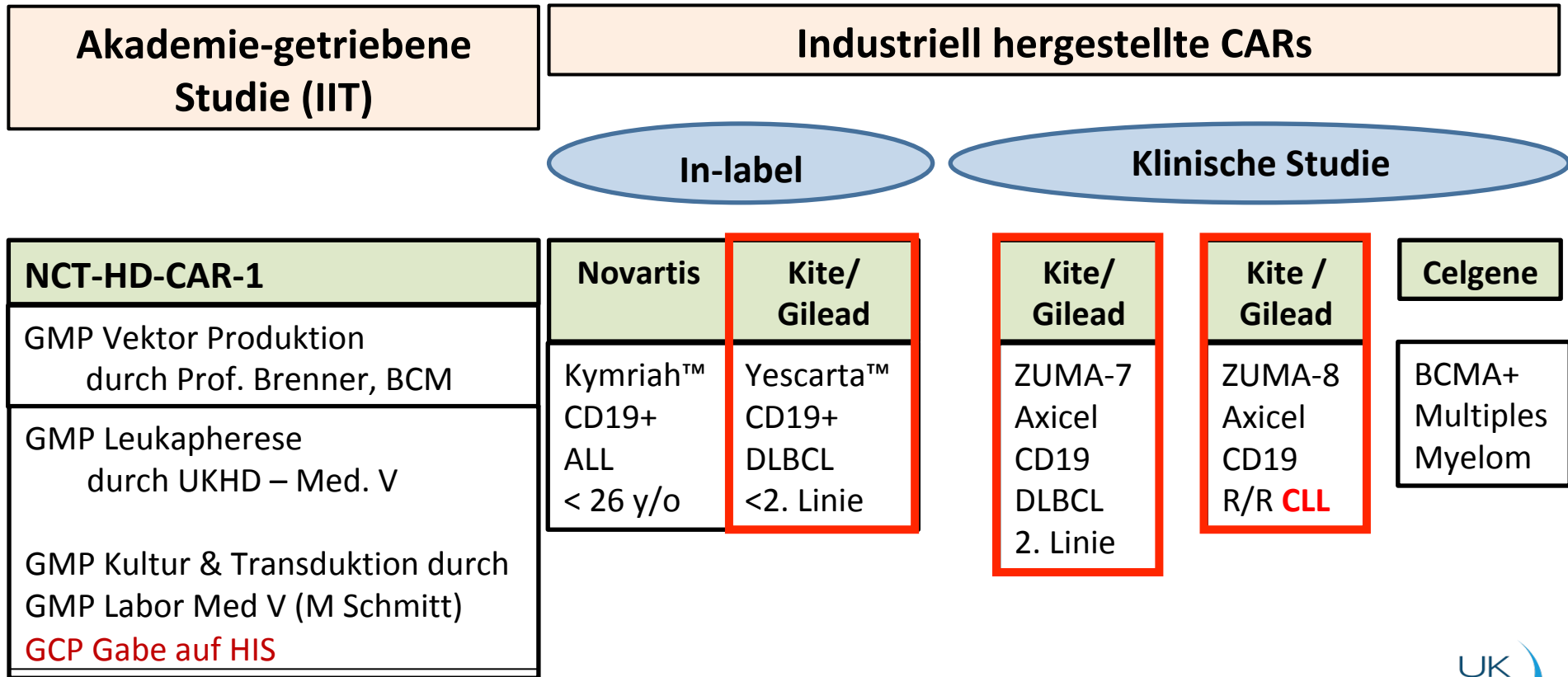
Dosis-Wirkungs-Beziehung



CART Aktivität Heidelberg Sep 4, 2019 (Reinfusion, kumulativ)



CAR-T-Zell-Programm Heidelberg 2019



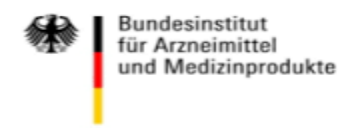
Was kosten CARs?



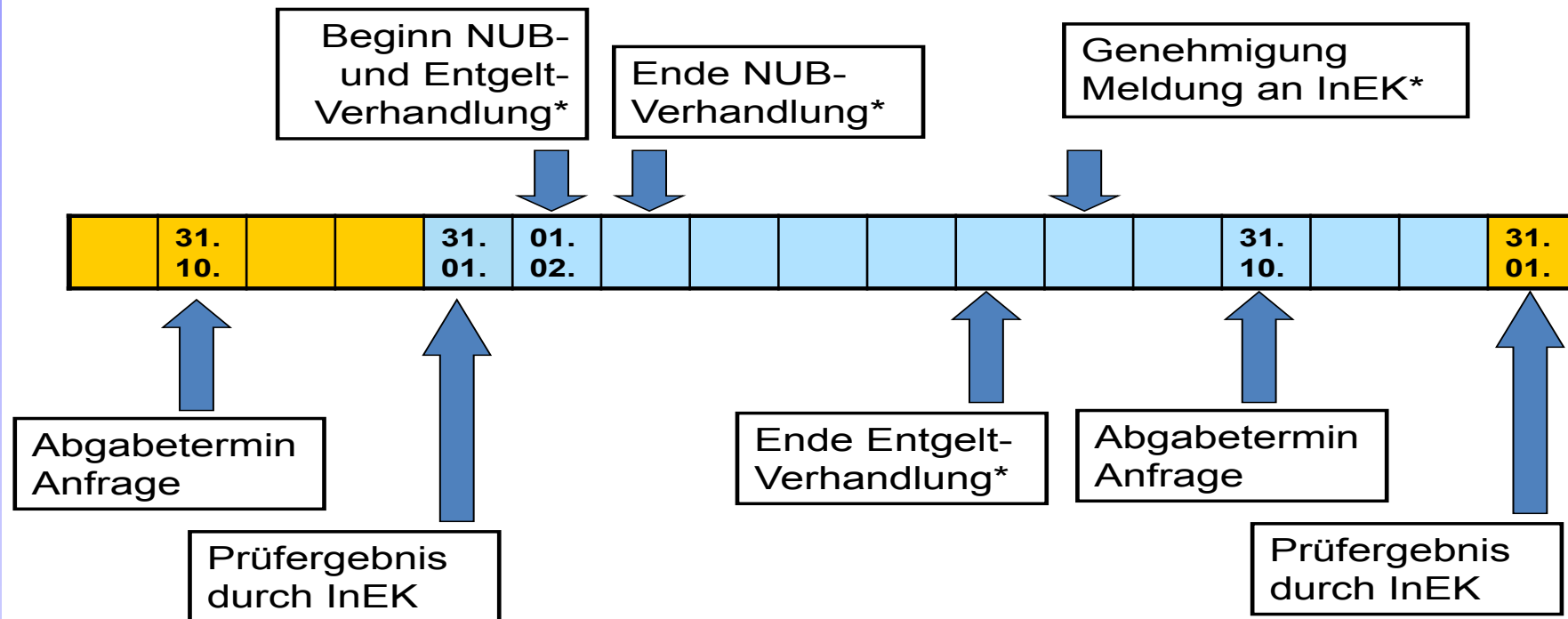
- Novartis: € 320.000
- Kite-Gilead: € 327.000
- Preise in den USA: USD 375.000/400.000
- Allo-HSCT kostet in den USA bis zu USD 800.000 !
- Akademie: € 300.000 (?)

Ist das bezahlbar?

- Philosophisches: Talmud, Traktat Sanhedrin 37a
- Gesundheitsökonomie: QUALY / NICE
- EMA-Zulassung
- GBA, AMNOG etc.



Das NUB-Verfahren



*Beispiel

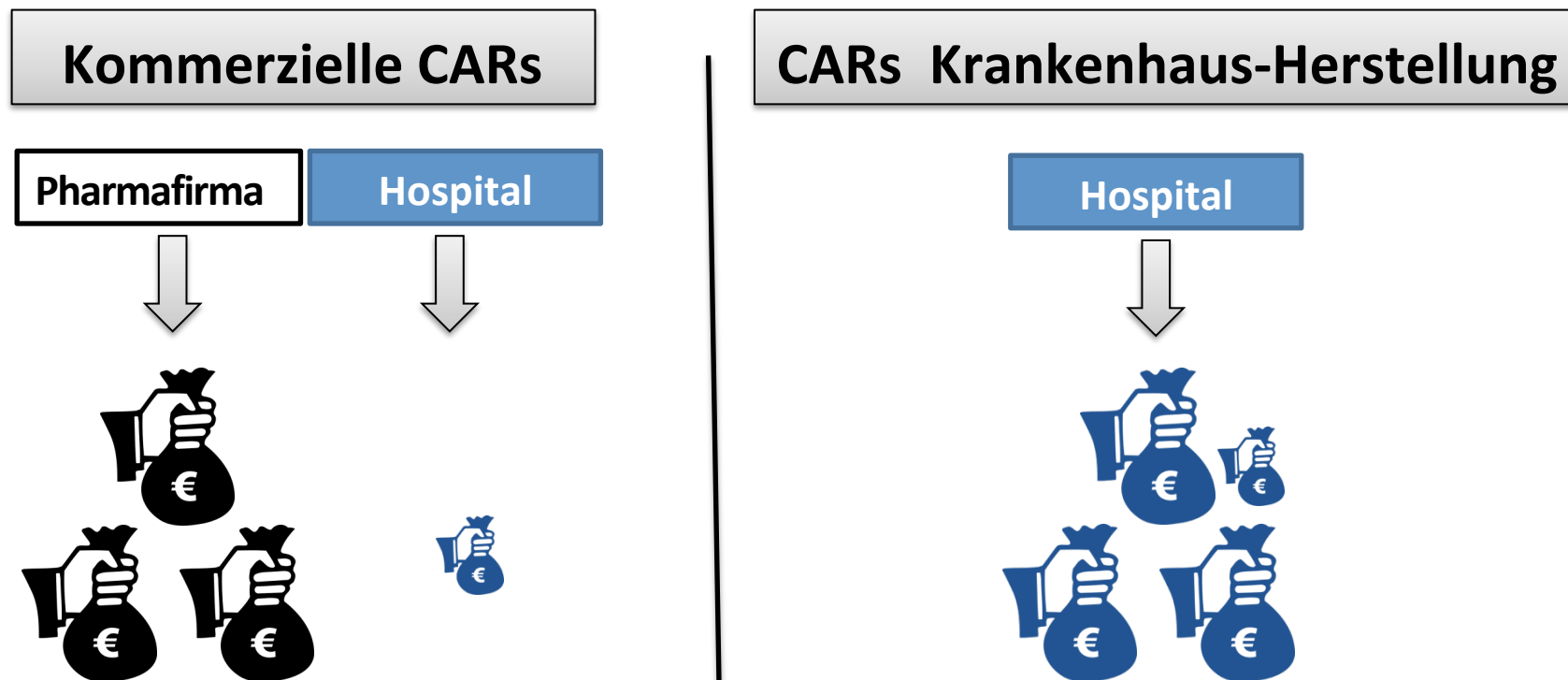


NUB

- Kommerzieller CAR-Preis = Durchreichposten
- NUB CAR-Aufwand Logistik/Station: €15.000,-
- Leukapherese noch Streitpunkt aufgrund der Fußnote des G-BA-Beschlusses
- DRG R61/R63, ggf. intensivmedizin DRG A36

CAR-T-Zelltherapie-Kosten

Wohin gehen die rd. €400.000?



Inhaltliche Diskussion des Preises

- Head-to-head Vergleich (ZUMA-7-Studie: Autologe SZT versus CD19.CARs)
- Automatisierbarkeit (Zellkultur-Automaten wie Xuri[®], Prodigy[®] etc.)
- Weiterentwicklung in der Akademie
- Kann die Industrie dem überhaupt zeitnah folgen? Vgl. Auto-Modelle



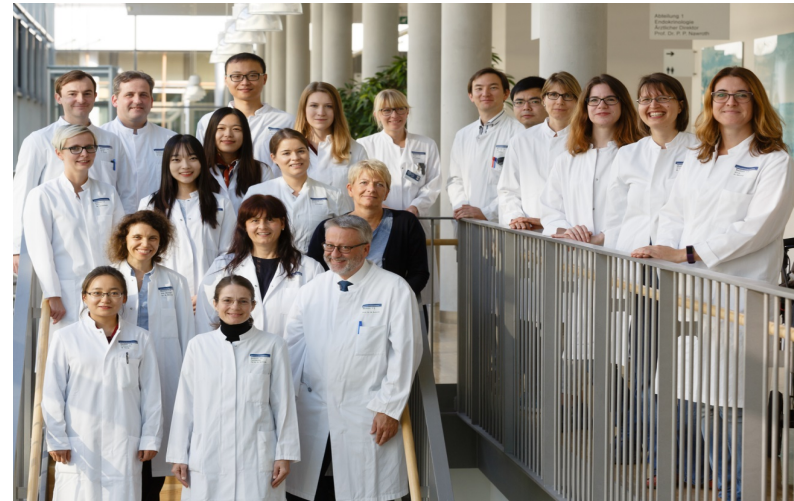
CAR T-Zell-Therapie - Ausblick

- Effektiv, Nebenwirkungen (CRS,NE) handhabbar
- Heilung oder „Überbrückung zur Heilung“ ???
- Technische Weiterentwicklung (next generations, sleeping beauty etc.)
- Regulatorische Hürden
- **USA vs. EU vs. China: Akademische Forschung Vektorherstellung!**

Zusammenfassung

- Kommerzielle oder Eigen-CAR-T-Zell-Herstellung und CAR-T-Zell-Therapie ist machbar, effektiv und sicher
- Erstattung von Produkten auch aus Eigenherstellung möglich auf der Grundlage von NUB-Verhandlungen
- Keine „Kapitalflucht“ aus Deutschland/der EU
- Autarkie in der Krankenversorgung !

Zelltherapie-Team & GMP-Team Heidelberg



CART Ergebnisse Heidelberg 10/2018-08/2019

	Yescarta	CAR-HD-01	BB2121
n reinfundiert (apheresiert)	15 (15)	9 (10)	2 (2)
Alter (Jahren)	55 (33-68)	62 (31-72)	52 (44-59)
Diagnose			
DLBCL	15	3	-
andere NHL	-	5	-
ALL	-	2	-
Myelom	-	-	2
Refraktär/rezidiert	15	11	2
vorherige HSZT	8 (auto/allo)	4 (allo)	2

	Yescarta (n=15)	CAR-HD-01 (n=9)	BB2121 (n=2)
° 5 AE	0	0	0
° 3-4 CRS	0	0	0
° 3-4 ICAN	3	0	0
Tocilizumab	8	0	1
Steroide	5	0	0
D +30 Ansprechen	CR (4), PR (6), SD(3),	CR (3), nCR (1), PR (4), MR	CR(2)
Tod	1(PD)	1(PD)	0