

# Inmunoterapias T-CAR para neoplasias hematológicas



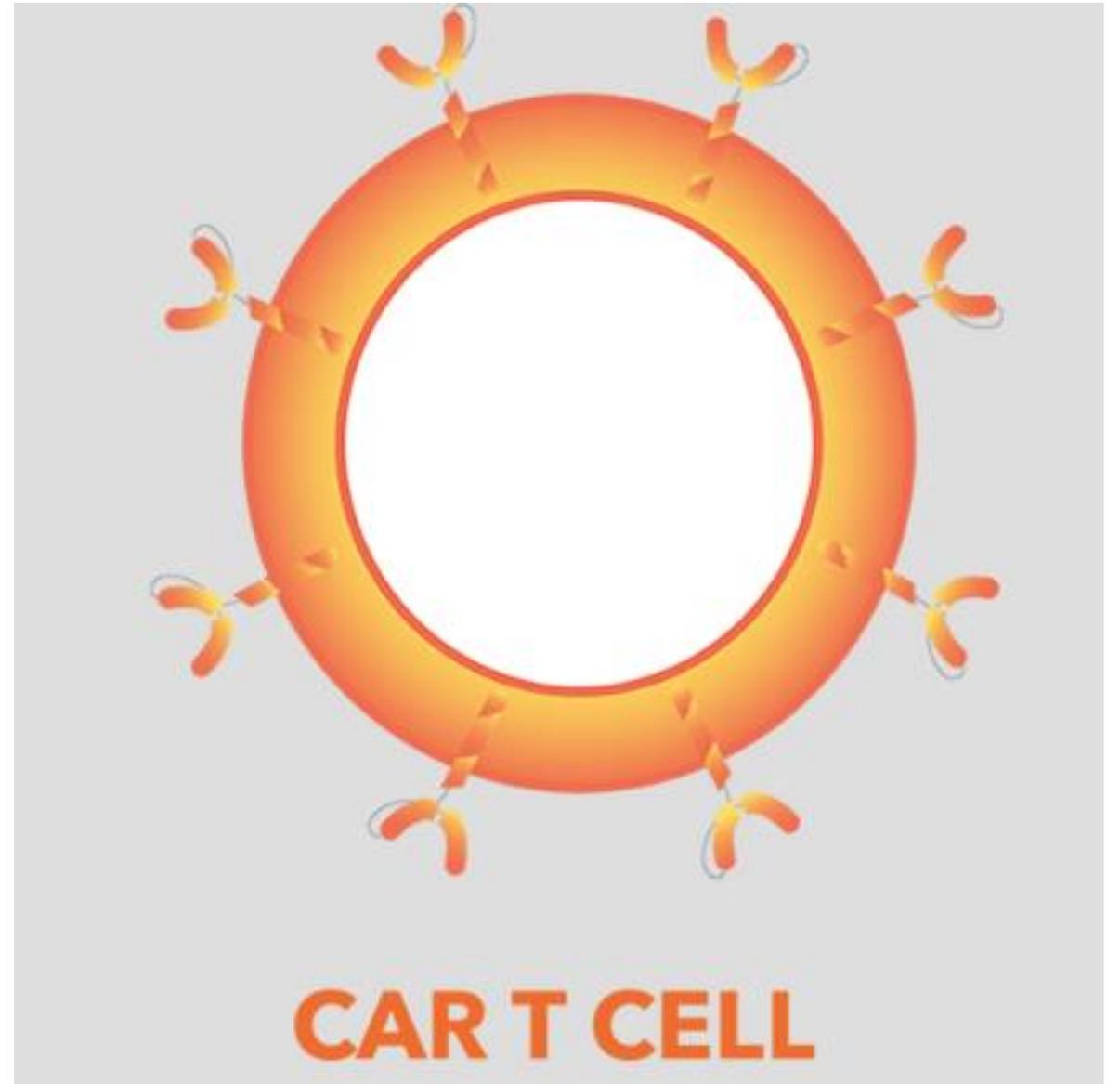
JM Arguiñano  
Complejo Hospitalario de Navarra  
Abril de 2019

# Conflictos de interés

- Honorarios:

Abbvie, Amgen, Celgene, Janssen, Novartis, Roche, Takeda

**C**himeric  
**A**ntigen  
**R**eceptor  
**T** Cell



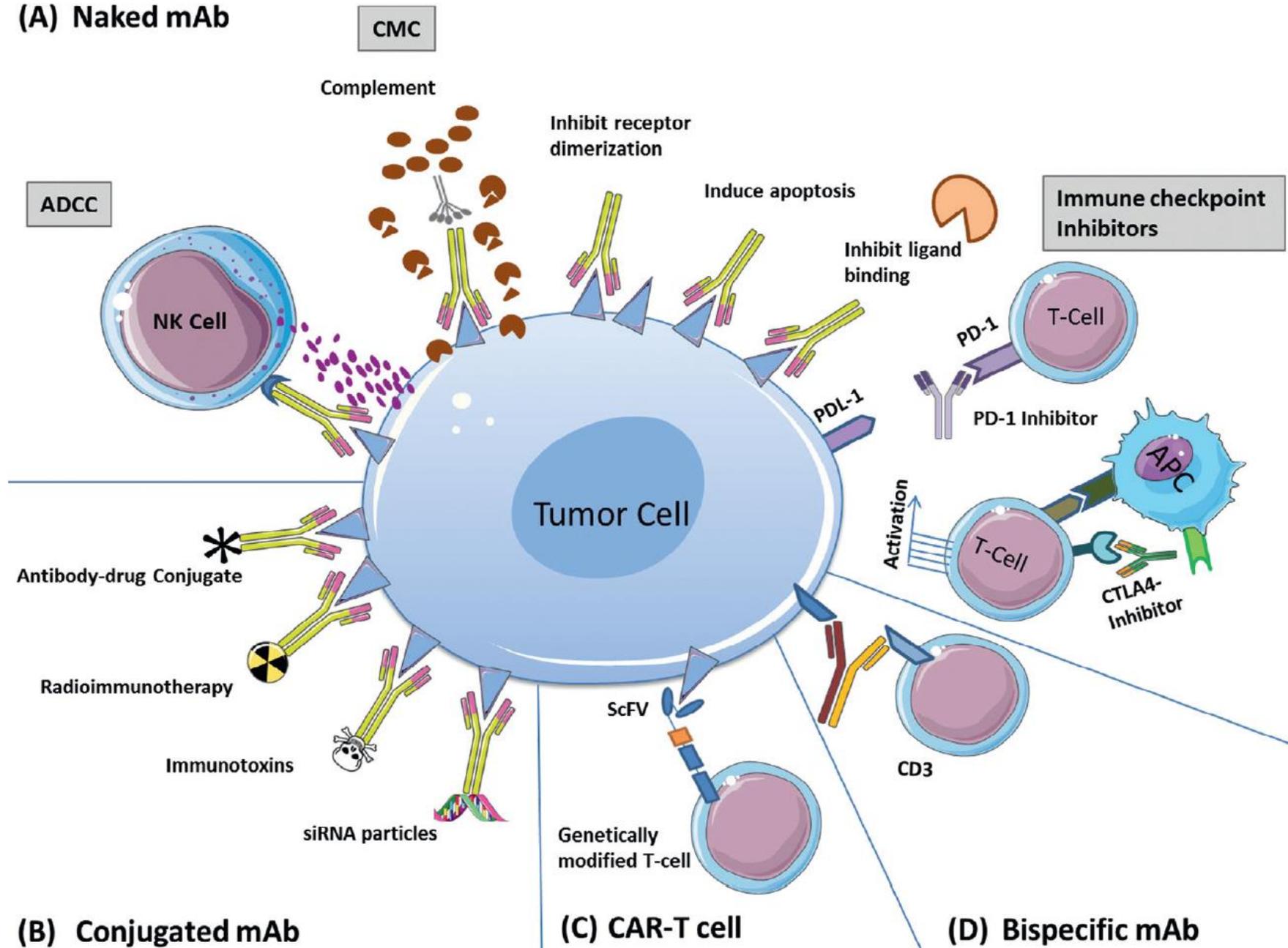
# "La inmunoterapia está abriendo el camino a muchos pacientes"

- La inmunoterapia, también denominada terapia biológica, es un tipo de tratamiento para el cáncer que estimula las defensas naturales del cuerpo a fin de combatir el cáncer. Utiliza sustancias producidas por el cuerpo o fabricadas en un laboratorio para mejorar o restaurar la función del sistema inmunitario. La inmunoterapia puede actuar:
  - Al detener o retrasar el crecimiento de las células cancerosas
  - Al impedir que el cáncer se disemine a otras partes del cuerpo
  - Al ayudar al sistema inmunitario para que funcione mejor a la hora de destruir las células cancerosas

Existen varios tipos de inmunoterapia, incluidos los siguientes:

- Anticuerpos monoclonales
- Inmunoterapias no específicas
- Terapia con virus oncolíticos
- Terapia con células T
- Vacunas contra el cáncer

**(A) Naked mAb**



Diana  
antigénica

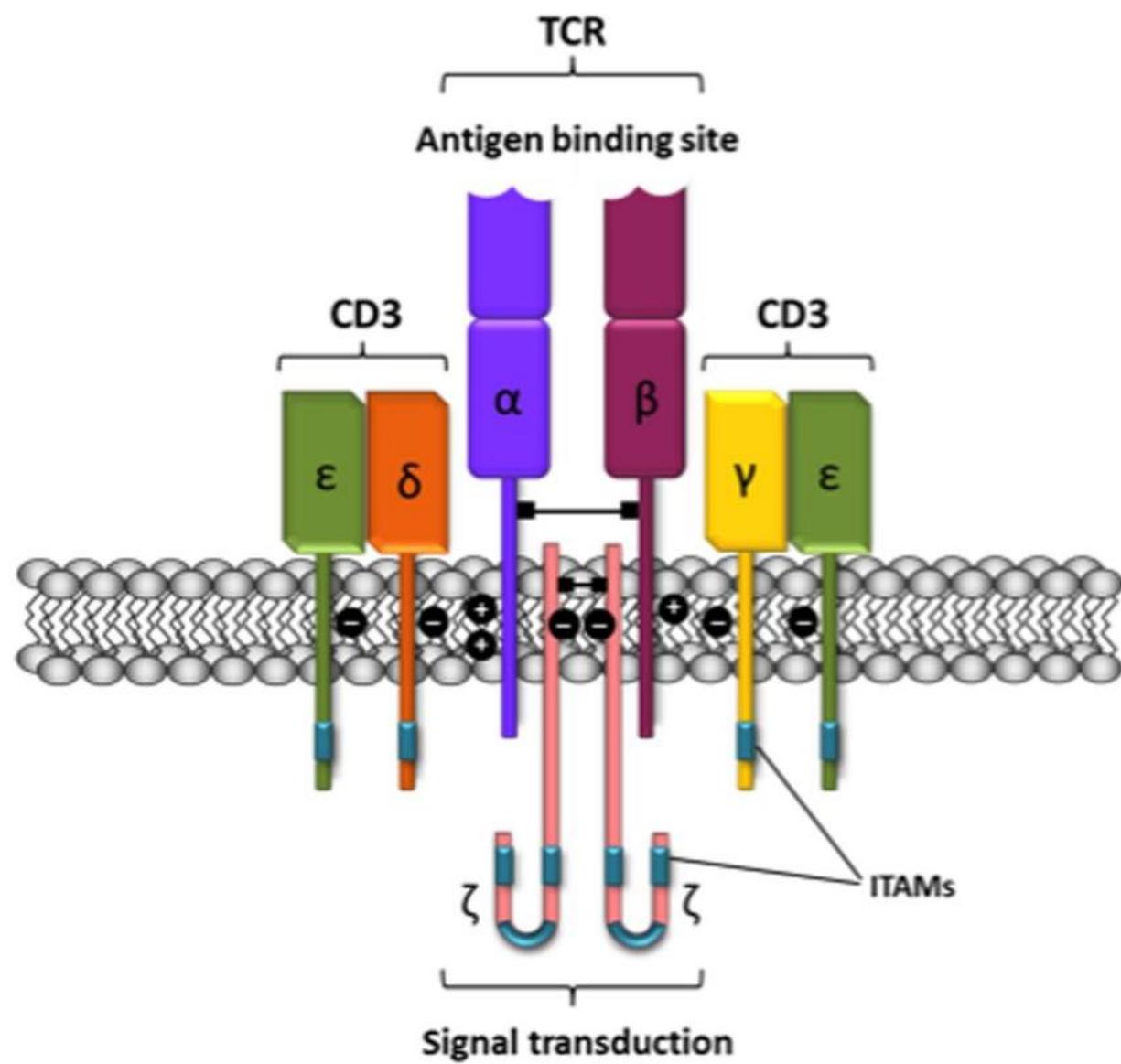
Fármaco

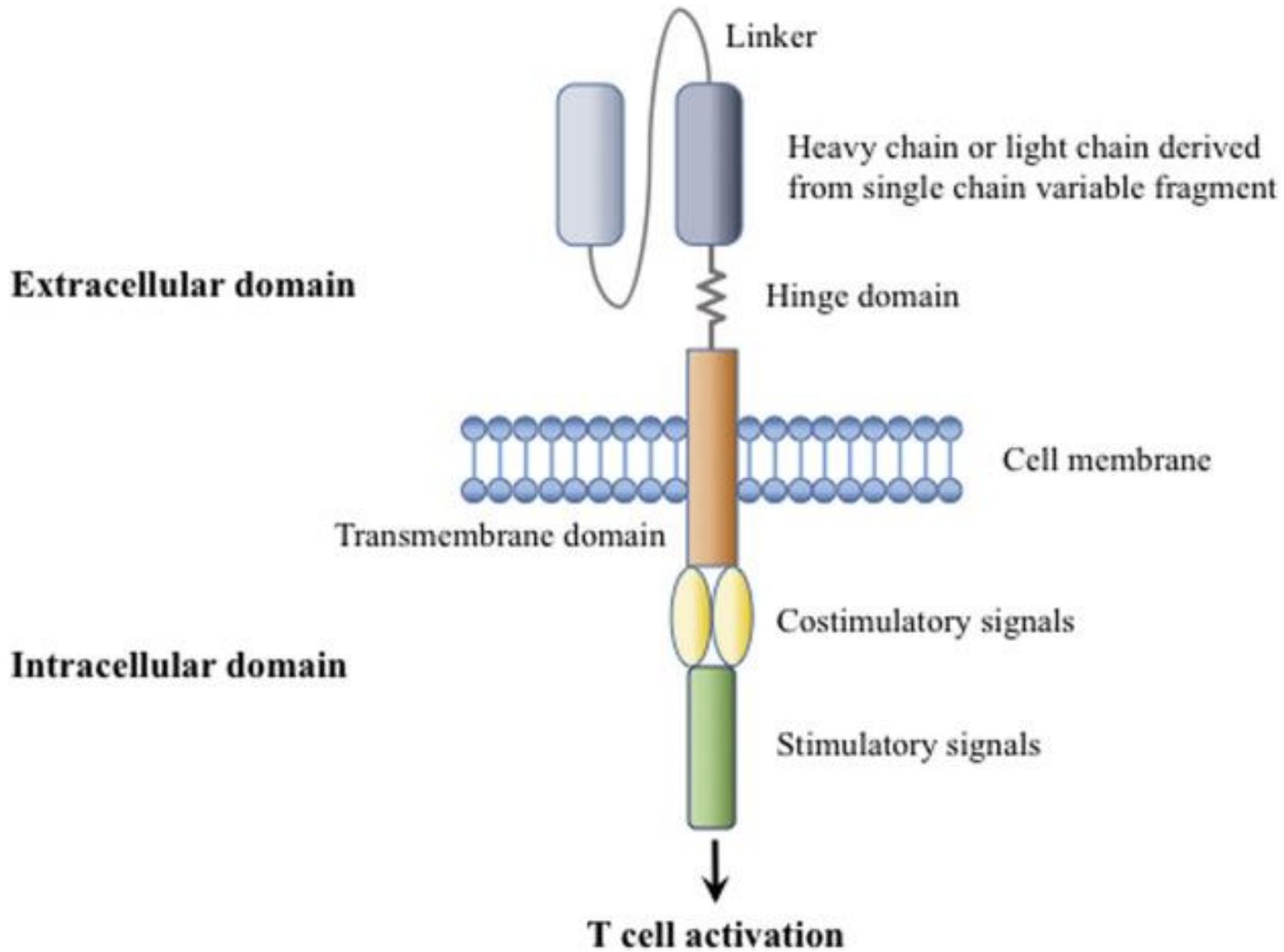
Sistema  
inmune

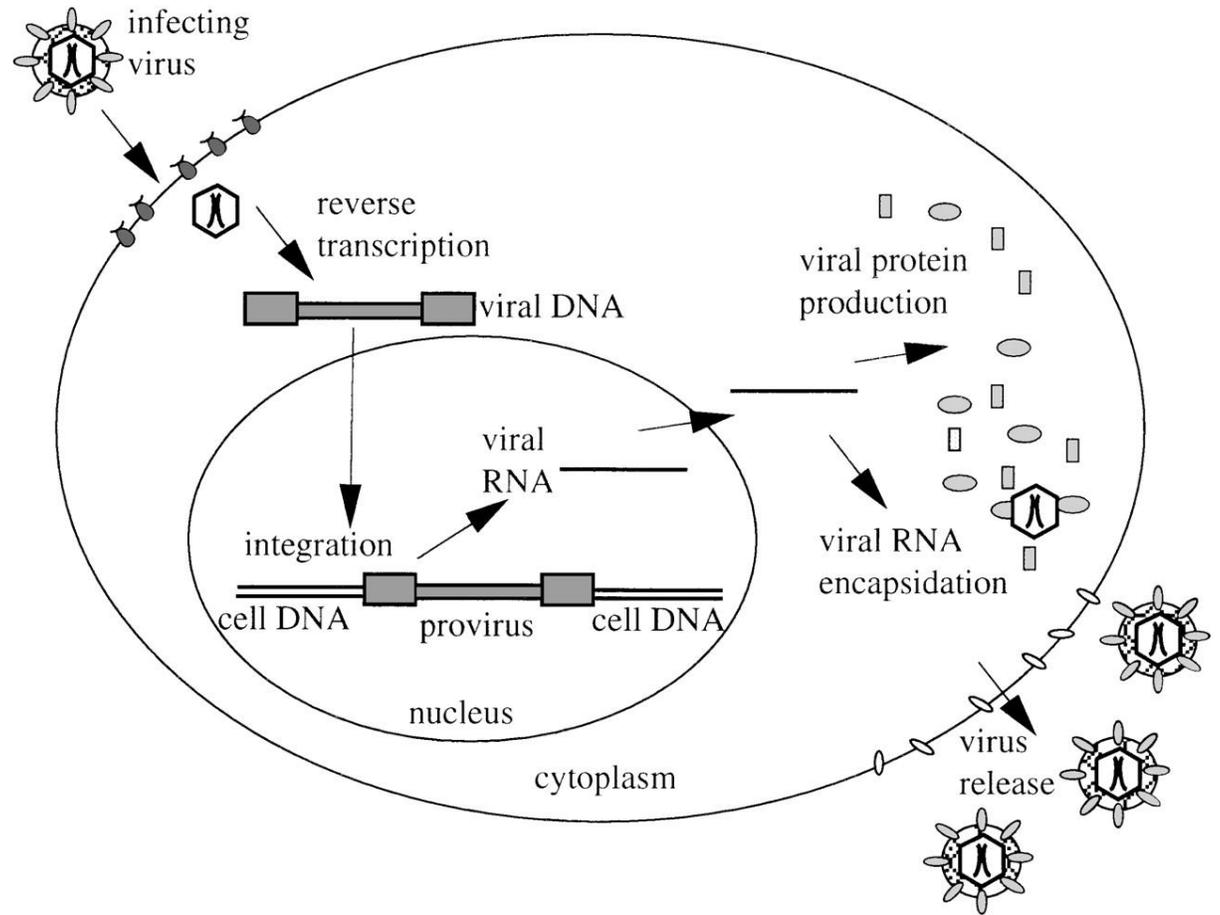
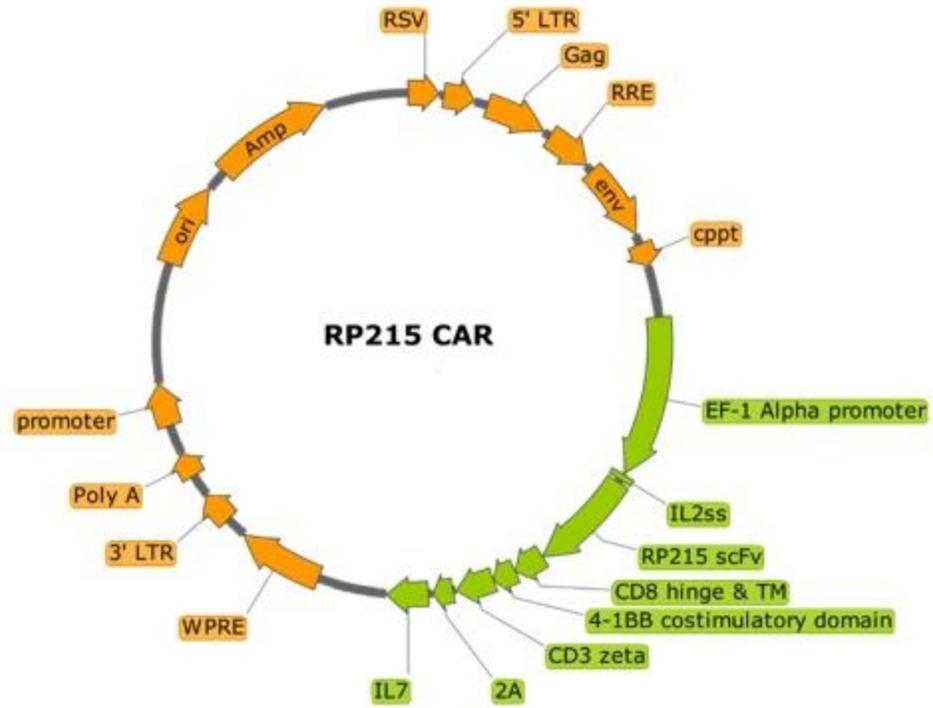
**(B) Conjugated mAb**

**(C) CAR-T cell**

**(D) Bispecific mAb**







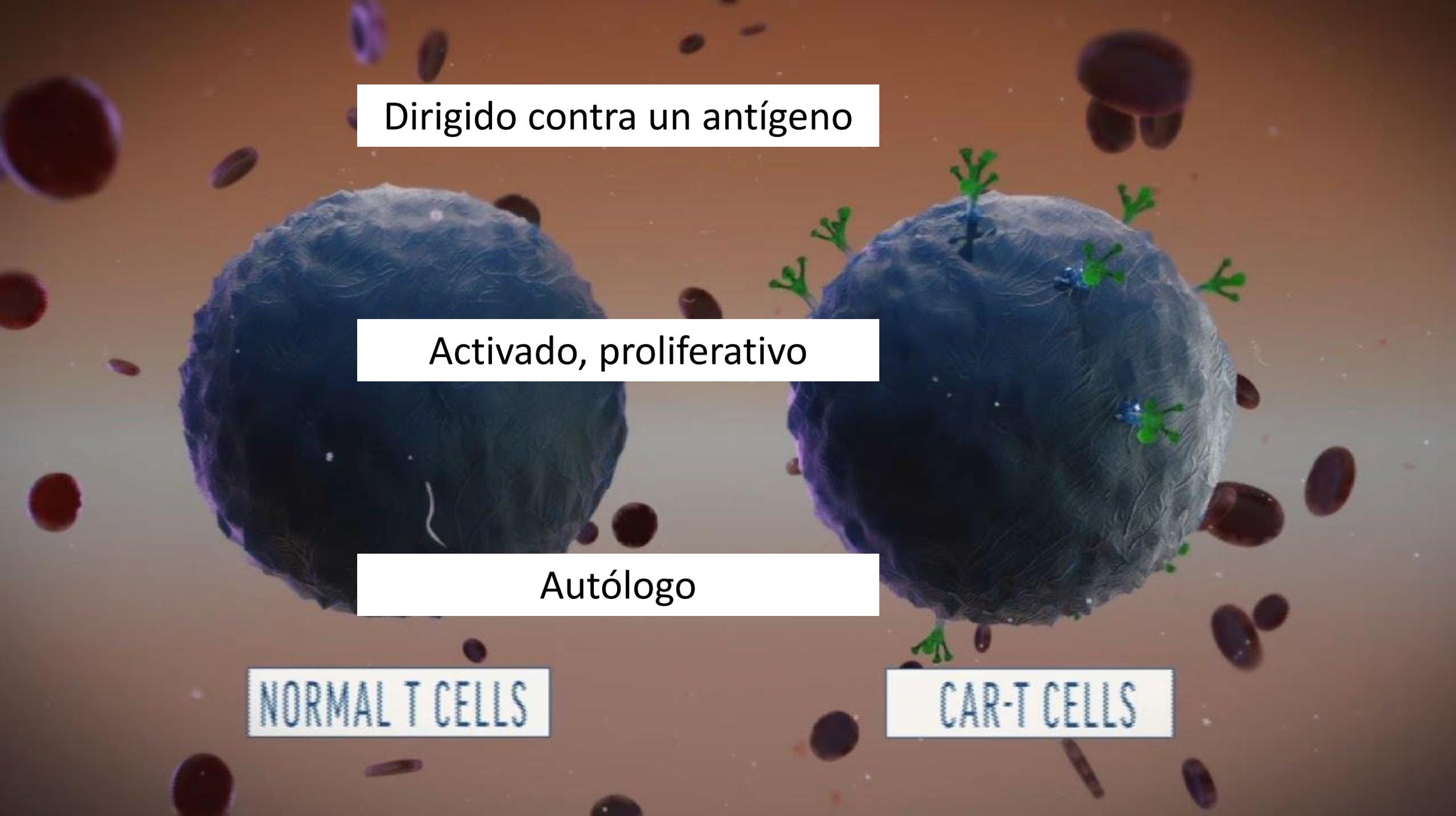
Dirigido contra un antígeno

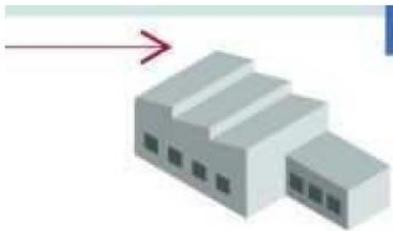
Activado, proliferativo

Autólogo

NORMAL T CELLS

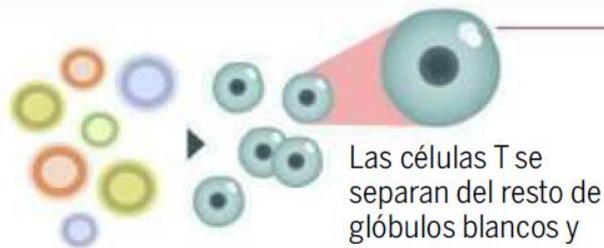
CAR-T CELLS





## 2 Producción de células

En la planta de fabricación, los leucocitos o células T (inmunitaria) se modifican para que sean capaces de atacar a las células cancerosas



Las células T se separan del resto de glóbulos blancos y se activan

Son modificadas para producir receptores de antígenos quiméricos (CAR, por sus siglas en inglés), que les ayudan a reconocer las células cancerosas



Estas células T modificadas (células CAR-T) se multiplican para alcanzar la dosis final para el paciente



3

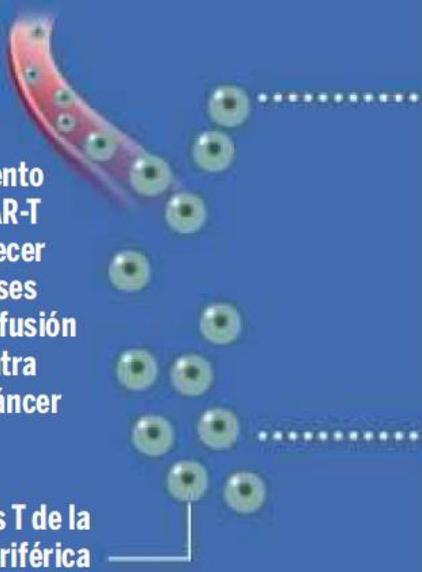
### Control de calidad

Se comprueban que la células CAR-T cumplen con los criterios de calidad antes de ser enviadas al centro de infusión

## 6. CAR-T EN ACCIÓN

Tras un tratamiento con éxito, las CAR-T pueden permanecer en el cuerpo meses después de la infusión protegiendo contra recaídas en el cáncer

Células T de la sangre periférica



## 1 Leucaféresis

Proceso por el que se extraen los glóbulos blancos del paciente, incluyendo las células T



Las células se envían a la planta de fabricación especializada

## 6. CAR-T EN ACCIÓN



## 5 Monitorización

Los médicos deciden si los pacientes permanecen en el hospital o acuden al centro para controlar los efectos secundarios. Se debe hacer un seguimiento del paciente



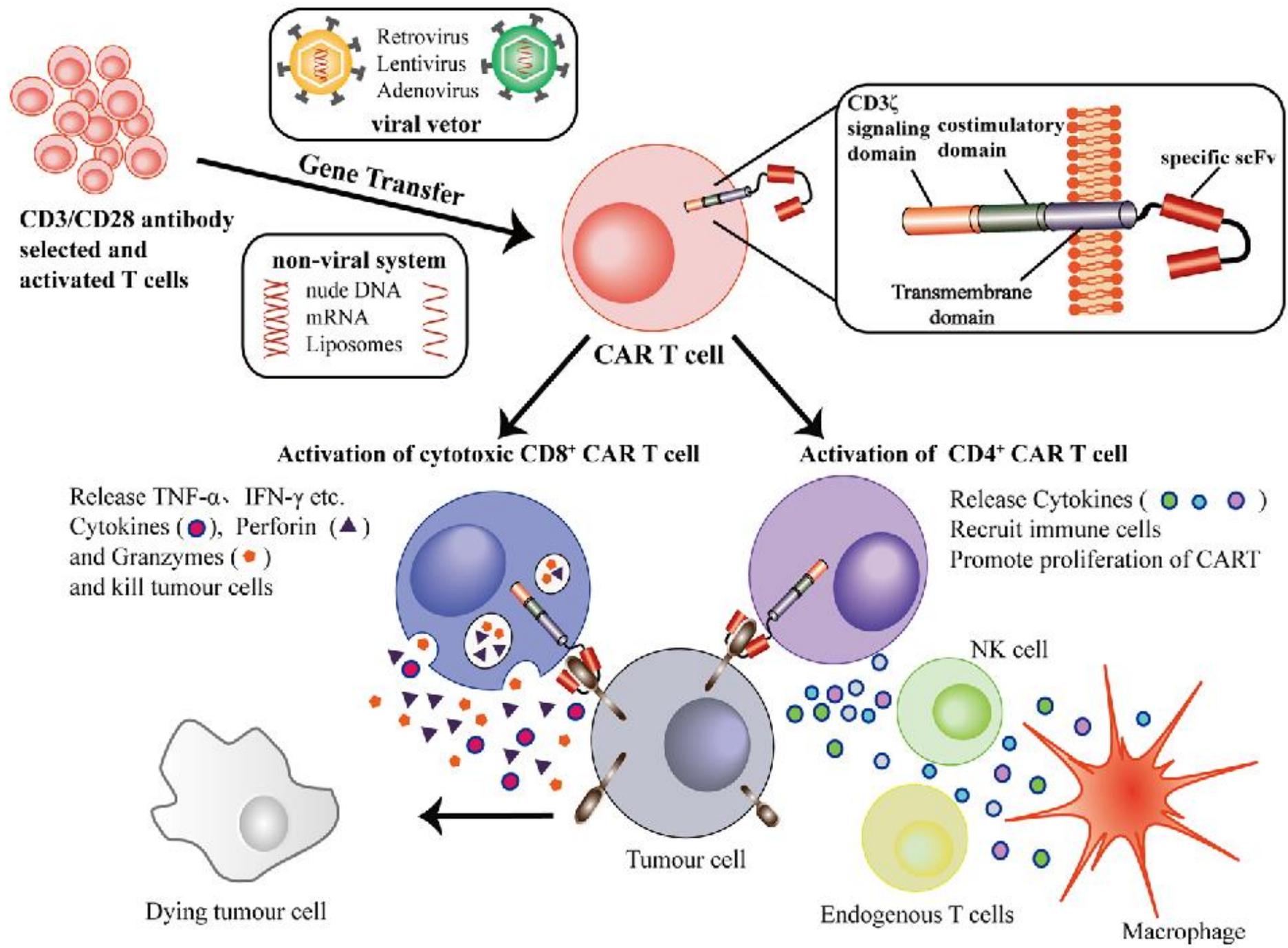
## 4 Infusión

Se administran al mismo paciente de forma intravenosa en una sola vez tras unos días de quimioterapia diseñada para acomodar las nuevas células y minimizar su reacción inmune



# Procesamiento y administración

- Requiere adecuada reserva medular del paciente para conseguir un número suficiente de linfocitos
- Entre la aféresis y la infusión hay un lapso importante de tiempo: entre 3 y 5 semanas. Es habitual requerir una terapia puente
- Puede ocurrir que el producto sea subóptimo en número
- Imprescindible administrar quimioterapia que elimine linfocitos autólogos (similar a un trasplante alogénico)



# Los CARTs no son un solo tratamiento

- Cada CART se considera un fármaco
  - Multitud de ellos, diferentes en:
  - Antígeno contra el que van dirigidos
  - Dominios de estimulación y coestimulación
  - Número de células a infundir
  - Inmunogenicidad
- Existe la posibilidad de fabricación por parte de centros de investigación: CART “académico”

## Tisagenlecleucel-T:

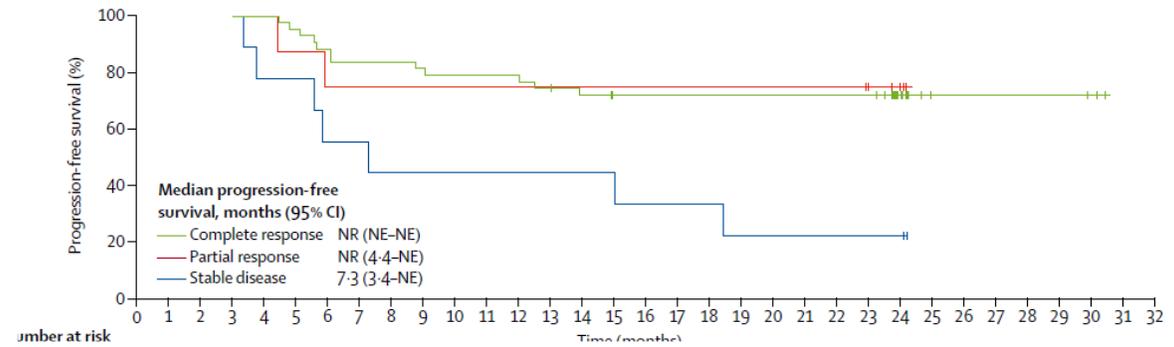
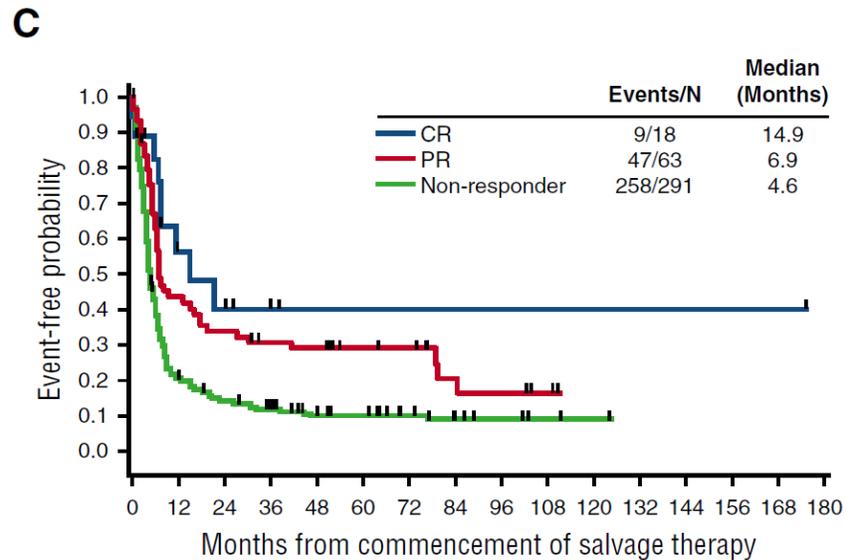
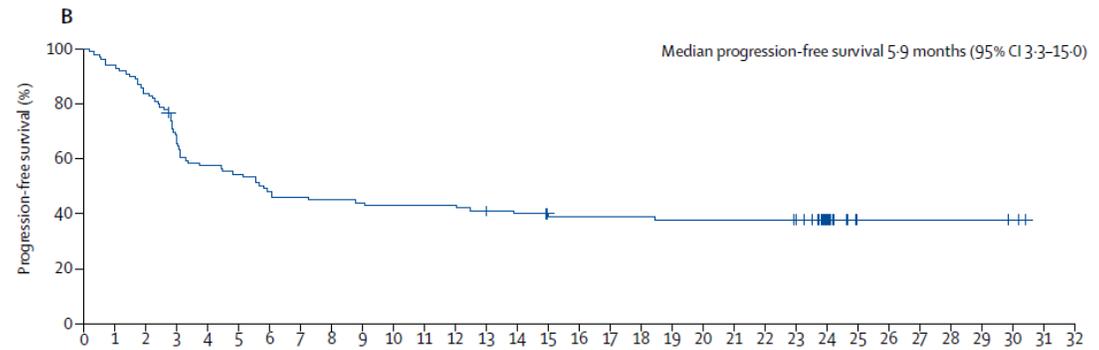
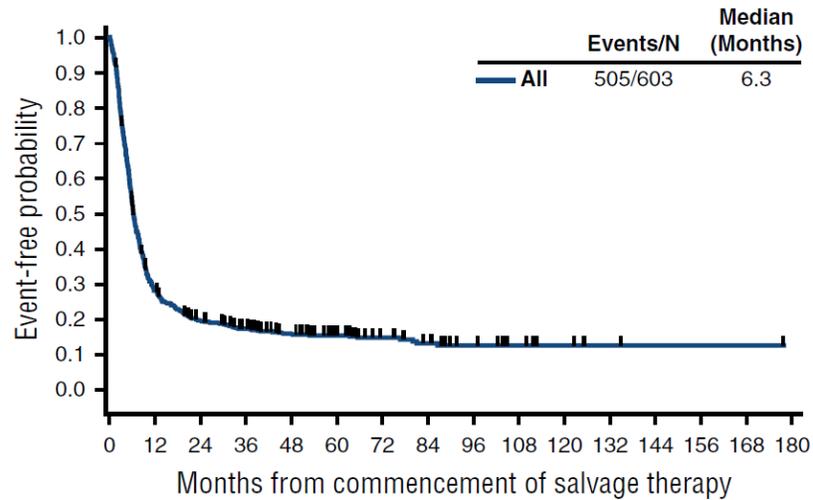
Stem	What it Means
tisa-	unique name
-gen-	transfer of genetic material (transduced)
-lec-	selection and enrichment manipulation
-leu-	white blood cells
-cel	cellular therapy
-T	autologous

# Los CARTs funcionan

- Consiguen respuestas clínicas: redirigen al sistema inmune frente a una diana específica
- Funcionan donde el resto de tratamientos han fracasado
- Inducen respuestas que se mantienen en el tiempo
- Indicaciones actuales tisagenlecleucel(anti CD19):
  - Linfoma Difuso de Células Grandes B
  - Leucemia aguda linfoblástica

Disease	Response Rate <i>percent</i>	Comments	Reference
Leukemia			
B-cell acute lymphoblastic leukemia (in adults)	83–93	High initial remission rates; unresolved issue is whether CAR T-cell therapy is definitive therapy or should be followed by allogeneic hematopoietic stem-cell therapy	Park et al., <sup>35</sup> Davila et al., <sup>36</sup> Turtle et al. <sup>37</sup>
B-cell acute lymphoblastic leukemia (in children)	68–90	Approximately 25% of patients reported to have a relapse with CD19-negative or CD19-low leukemia; CD22 CAR T cells may improve survival among some patients with CD19 relapses	Maude et al., <sup>34</sup> Maude et al., <sup>38</sup> Fry et al., <sup>39</sup> Lee et al. <sup>40</sup>
Chronic lymphocytic leukemia	57–71	Relapse is rare in patients who have a complete response; ibrutinib appears to increase response rates	Porter et al., <sup>41</sup> Turtle et al. <sup>42</sup>
Lymphoma			
Diffuse large B-cell lymphoma	64–86	Approximately 40–50% of patients reported to have a durable complete response	Turtle et al., <sup>43</sup> Kochenderfer et al., <sup>44</sup> Schuster et al., <sup>45</sup> Neelapu et al. <sup>46</sup>
Follicular lymphoma	71	At a median follow-up of 28.6 mo, the response was maintained in 89% of patients who had a response	Schuster et al. <sup>45</sup>
Transformed follicular lymphoma	70–83	A total of 3 of 3 patients with transformed follicular lymphoma had a complete response	Turtle et al., <sup>43</sup> Schuster et al., <sup>45</sup> Neelapu et al. <sup>46</sup>
Refractory multiple myeloma	25–100	B-cell maturation antigen CAR T cells; stringent complete response in approximately 25% of patients	Ali et al., <sup>47</sup> Fan et al., <sup>48</sup> Berdeja et al. <sup>49</sup>
Solid tumors			
Glioblastoma	ND	In case report from phase 2 study, complete response on magnetic resonance imaging after intravenous and cerebrospinal fluid administration of CAR T cells; response lasted 7.5 mo	Brown et al. <sup>50</sup>
Pancreatic ductal adenocarcinoma	17	In one patient with liver metastasis, CAR T-cell treatment produced a complete metabolic response in the liver but was ineffective against the primary pancreatic tumor	Beatty et al. <sup>51</sup>

# Axicabtagene ciloleucel en LDCGB



# Axicabtagene ciloleucel en LDCGB

- Tiempo hasta respuesta: un mes
- Un 25% de los pacientes son mayores de 65 años
- La probabilidad de estar en respuesta a los 24 meses se correlaciona con el pico de concentración de CARTs
- Un tercio de los pacientes mantienen la respuesta a pesar de no tener CARTs detectables
- Se observa recuperación de linfocitos B a partir de los 9 meses

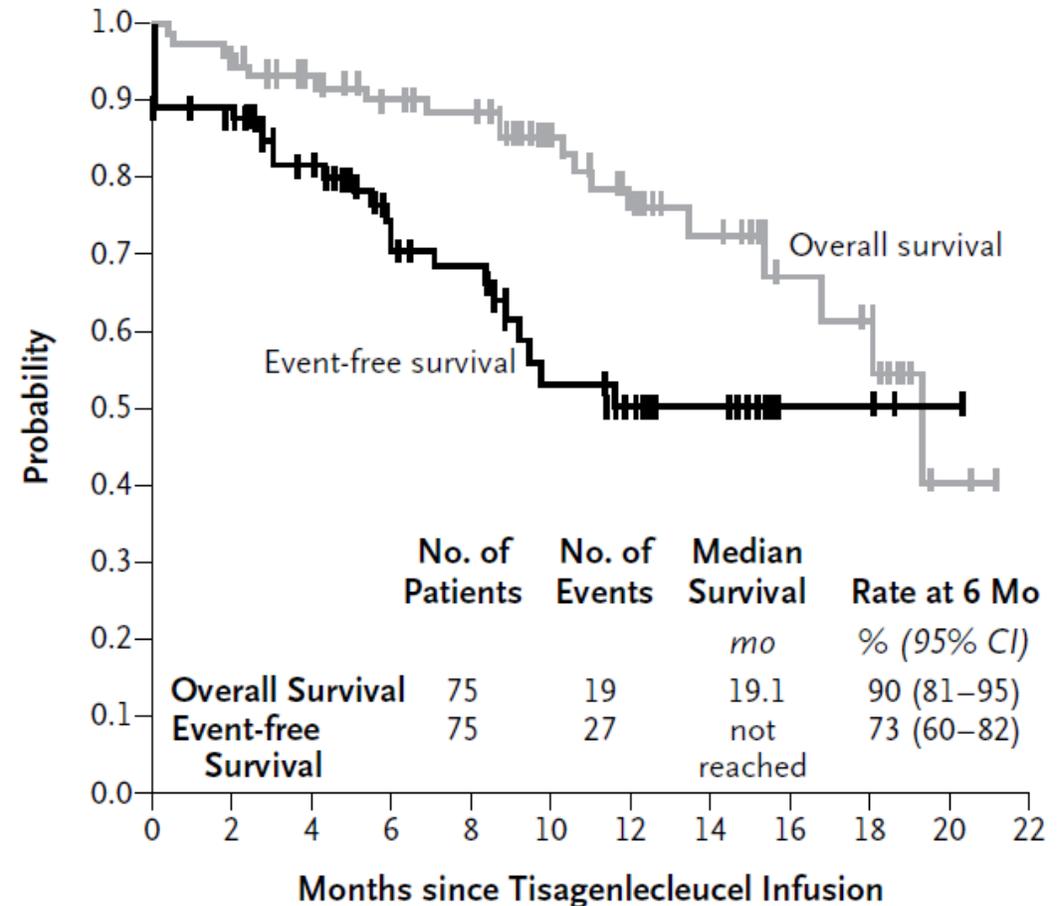
# Eficacia de CARTs: linfoma

	Quimioterapia + acmo	Axicabtagene ciloleucel	Tisagenlecleucel	Lisocabtagene maraleucel
	SCHOLAR-1 (1)	ZUMA-1 (2)	JULIET (3)	TRANSCEND (4)
Ttos previos	3	3	3	3
TRG	26%	83%	54%	80%
TRC	7%	58%	40%	56%
Duración rpta	No disp	11,1 m	No alc	5 m
Reciben tto	100%	91%	69%	85%
SLC grado 3	N/A	11%	23%	1%
Tox neurológica	N/A	32%	11%	15%
SG (mediana)	6,7 m	No alc (24m)	11,7 m	13,7 m

1. M Crump. Blood. 2017;130(16):1800-1808
2. FL Locke. Lancet Oncol 2019; 20: 31–42
3. SJ Schuster. Blood 2018 132:1684
4. JS Abramson. Blood 2017 130:581

# Tisagenlecleucel en LAL

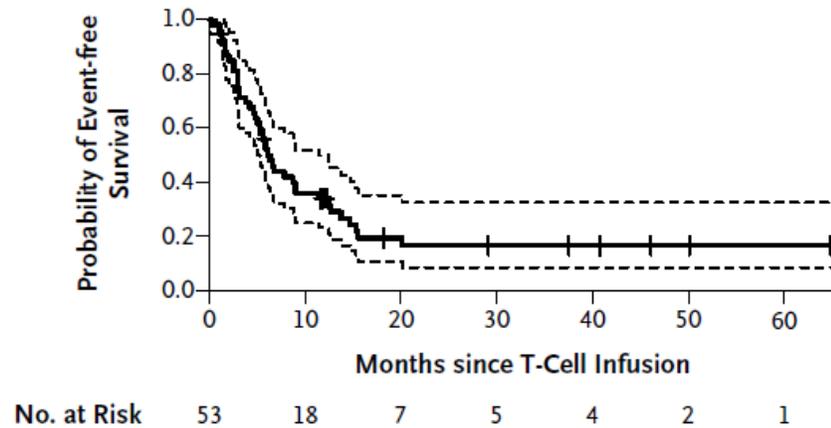
- 75 pacientes de 92 reciben el tratamiento
- Mediana de 3 líneas previas
- Edad 3 a 21 años
- TRG: 66% ITT, la mayoría con ERM negativa
- Mediana de duración de la respuesta no alcanzada
- 10 días hasta máxima expansión



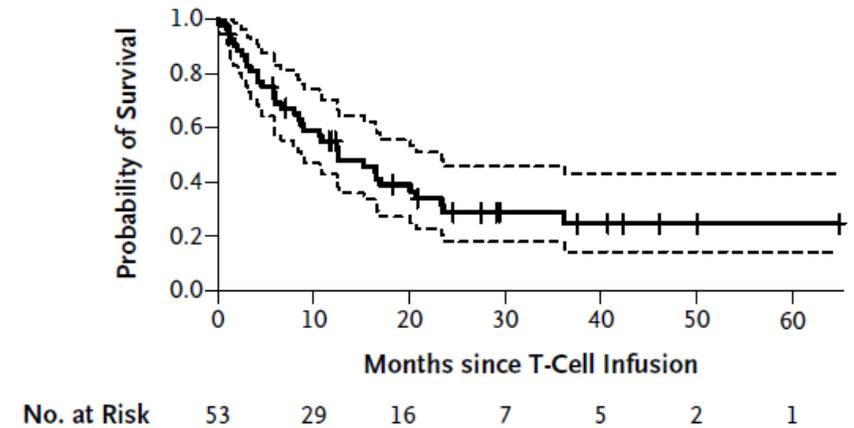
No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
Overall survival	75	72	64	58	55	40	30	20	12	8	2	0
Event-free survival	75	64	51	37	33	19	13	8	3	3	1	0

# 19-28z en LAL

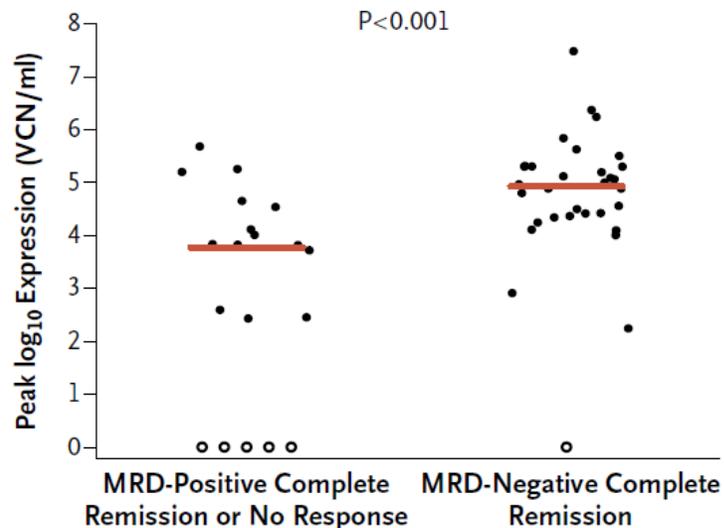
A Event-free Survival, All Patients



B Overall Survival, All Patients



B Postinfusion CAR T-Cell Expansion and Complete Remission

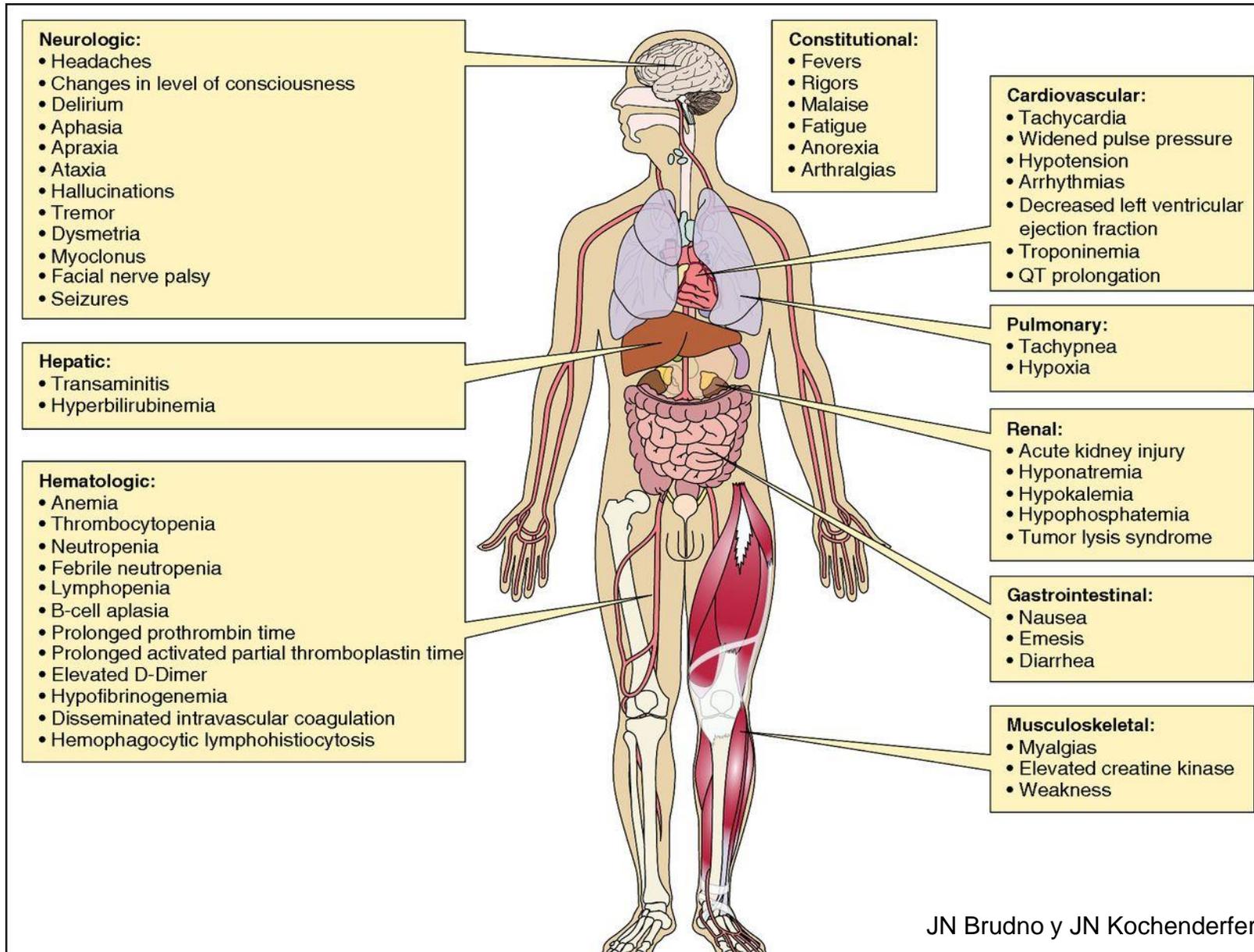


- Pacientes adultos, muy tratados
- Eficacia depende de la relación entre la carga tumoral y la expansión de CARTs

## Toxicidad de los CARTs: *on target*

- Hay eventos tóxicos fatales en los ensayos con CARTs
- Anti CD19: citopenias prolongadas, infecciones, hipogammaglobulinemia
- Dos eventos adversos de especial interés
  - Síndrome de liberación de citocinas
  - Neurotoxicidad
- Factores predictivos de toxicidad, aunque está relacionada con la proliferación de los CARTs
- Cada uno tiene un perfil propio

# Toxicidad de los CARTs: SLC



# Toxicidad de los CARTs: neurotoxicidad

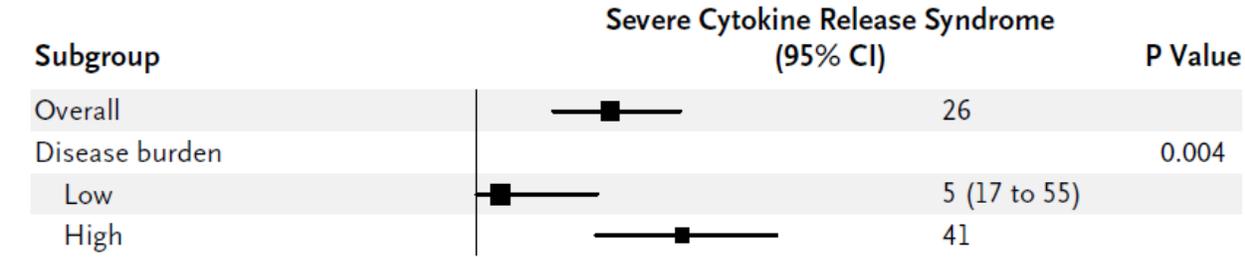
- Se manifiesta como una encefalopatía tóxica
  - Confusión, agitación, desorientación, disfasia, afasia, somnolencia, temblor, dificultad de coordinación
  - Convulsiones, focalidad neurológica, incontinencia, aumento de presión intracraneal, edema cerebral y papilar
- Puede aparecer junto con el SLC o cuando éste ha remitido
- La duración es variable
- Generalmente es reversible sin secuelas

# Toxicidad de los CARTs: manejo

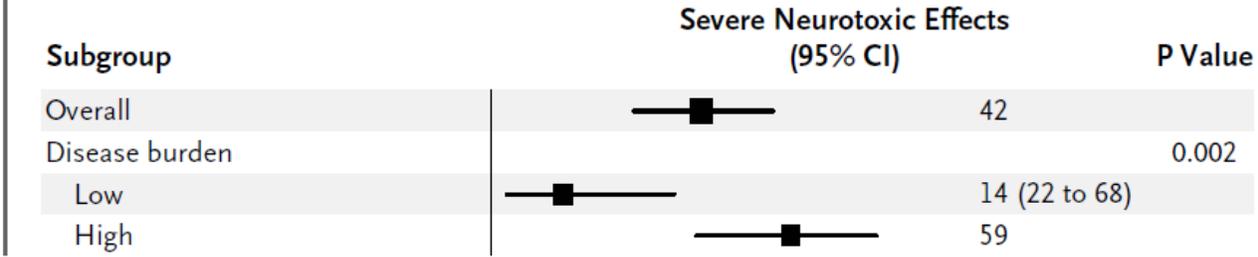
CRS Grade	Symptom or Sign	Management
Grade 3	Hypotension	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IV fluid boluses as needed as in grade 2</li> <li>• IL-6 antagonist as in grade 2 if not administered previously</li> <li>• Vasopressors as needed</li> <li>• Transfer to ICU, ECHO and hemodynamic monitoring as in grade 2</li> <li>• Start dexamethasone 10 mg IV q 6h; increase to 20 mg IV every 6h if refractory</li> <li>• Manage fever and constitutional symptoms as in grade 1</li> </ul>
	Tocilizumab	
	Hypoxia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supplemental oxygen including high flow oxygen delivery and non-invasive positive pressure ventilation</li> <li>• IL-6 antagonist + corticosteroids and supportive care as above</li> </ul>
	Grade 3 organ toxicity or grade 4 transaminitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatic management of organ toxicity as per standard guidelines</li> <li>• IL-6 antagonist + corticosteroids and supportive care as above</li> </ul>
Grade 4	Hypotension	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IV fluids, IL-6 antagonist, vasopressors, and hemodynamic monitoring as in grade 3</li> <li>• High-dose corticosteroids (e.g. Methylprednisolone IV 1 g/day x 3 days followed by rapid taper at 250 mg q12 h x 2 days, 125 mg q12 h x 2 days, and 60 mg q12 h x 2 days); taper of corticosteroids may be individualized</li> <li>• Manage fever and constitutional symptoms as in grade 1</li> </ul>
	Hypoxia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mechanical ventilation</li> <li>• IL-6 antagonist + corticosteroids and supportive care as above</li> </ul>
	Grade 4 organ toxicity excluding transaminitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatic management of organ toxicities as per standard guidelines</li> <li>• IL-6 antagonist + corticosteroids and supportive care as above</li> </ul>

# 19-28z en LAL

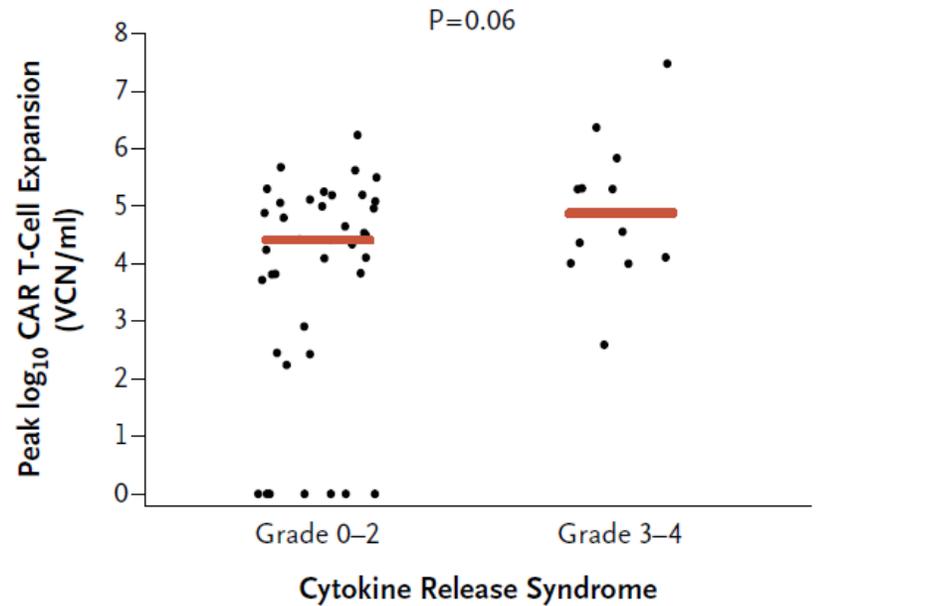
**A Subgroup Analysis of Severe Cytokine Release Syndrome**



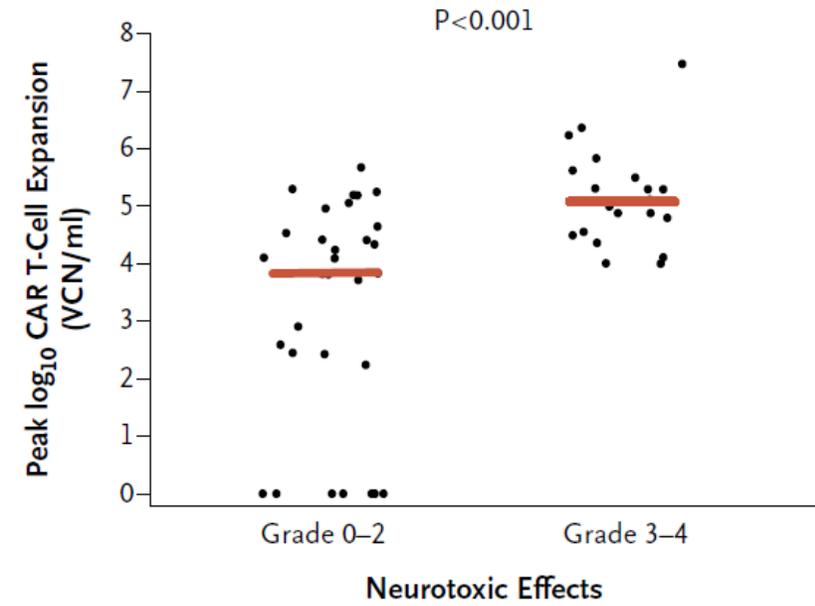
**B Subgroup Analysis of Severe Neurotoxic Effects**



**C Peak CAR T-Cell Expansion, According to Severity of the Cytokine Release Syndrome**



**D Peak CAR T-Cell Expansion, According to Severity of Neurotoxic Effects**



# Puntos críticos a evaluar

- Tratamiento puente, cuántos reciben el fármaco
- Relación entre carga tumoral/proliferación de CARTs y rpta, SG
- Relación entre carga tumoral/proliferación de CARTs y toxicidad
- Durabilidad de los CARTs: 14 a 168 días
- Relación con la persistencia de la respuesta
- Tiempo hasta
  - Máxima expansión
  - Máxima respuesta
  - Toxicidad
- Factores predictivos

## CAR Specificity and Adverse Effect

## Reference

### CD19 CAR

B-cell aplasia and hypogammaglobulinemia	Kochenderfer et al., <sup>52</sup> Kalos et al. <sup>53</sup>
Cytokine release syndrome	Davila et al., <sup>36</sup> Lee et al., <sup>54</sup> Teachey et al. <sup>55</sup>
Dermatitis	Rubin et al. <sup>56</sup>
Hematophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome	Grupp et al., <sup>32</sup> Porter et al., <sup>41</sup> Teachey et al. <sup>55</sup>
Neurologic effects such as ataxia and aphasia	Brudno and Kochenderfer <sup>57</sup>
Cerebral edema	Gust et al. <sup>58</sup>
B-cell maturation antigen CAR: the cytokine release syndrome	Riches et al. <sup>59</sup>
Mesothelin CAR: anaphylaxis (antibody to murine single-chain variable fragments)	Maus et al. <sup>60</sup>
Carbonic anhydrase IX CAR: cholangitis (on-target)	Lamers et al. <sup>61</sup>
HER2/neu CAR: lethal cytokine release syndrome	Morgan et al. <sup>62</sup>
Carcinoembryonic antigen–related cell-adhesion molecule 5 (CEACAM5) CAR: hemorrhagic colitis (on-target)	Thistlethwaite et al. <sup>63</sup>

# Peculiaridades de los CARTs

- Proliferación incontrolada
- Integración del vector en otras células
- Antígenos VIH que dan lugar a falsos positivos
- Posibilidad de gen suicida
- Fácilmente detectables y cuantificables

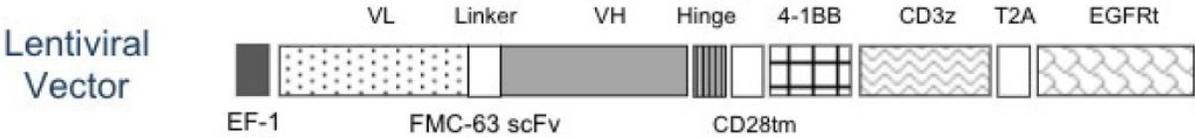
# Los CARTs como desafío del SNS

- Han dado lugar al Plan Nacional de Terapias Avanzadas
- Regulación específica
- Terapia extraordinariamente compleja y costosa
- Necesidad de un centro experimentado para su administración: acreditación de centros
- Limitación del número de centros que los pueden administrar
- Dificultad de evaluar los diferentes productos

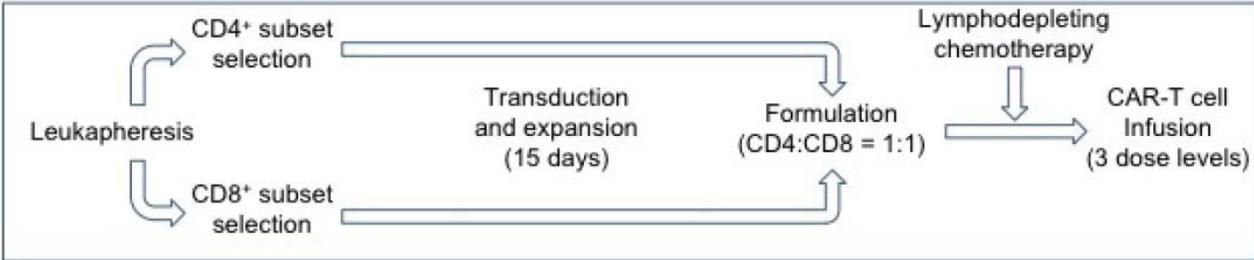
# Más allá de los CARTs

- CARTs en tumores sólidos
- CARTs poliespecíficos
- CARTs alogénicos: barrera inmunológica, CARTs “ready to go”
- CAR-NK
- CART inhibidores
- Combinaciones con otros fármacos: ibrutinib, modulación de la inmunidad
- TRUCKs
- Uso en situaciones diferentes de la progresión:
  - Consolidación

# Phase 1/2 study of defined composition 4-1BB-co-stimulated CD19 CAR-T cells for relapsed/refractory B-cell malignancies

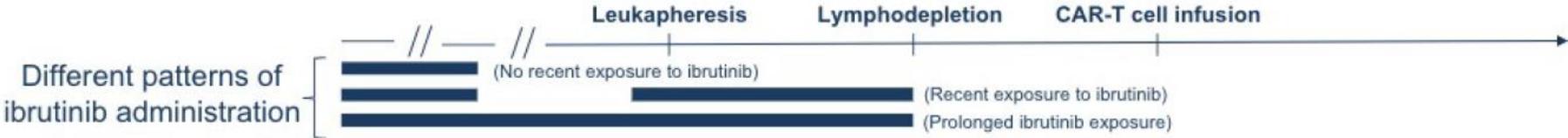


Persistent disease after ibrutinib therapy

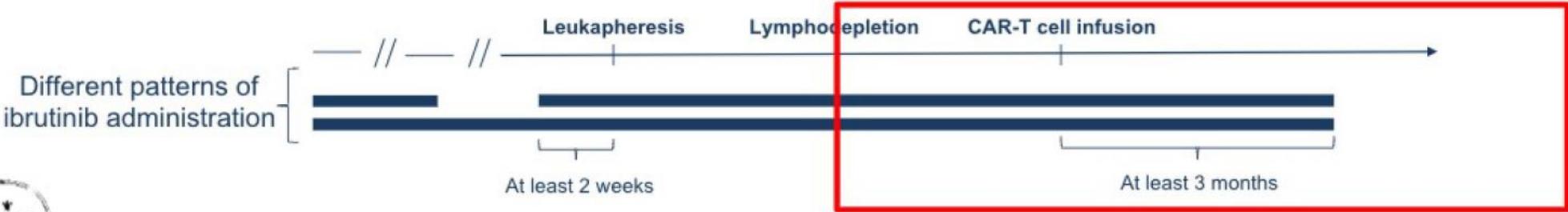


- Dose level 1 (DL1):  $2 \times 10^5$  EGFRt<sup>+</sup> cells/kg
- Dose level 2 (DL2):  $2 \times 10^6$  EGFRt<sup>+</sup> cells/kg
- Dose level 3 (DL3):  $2 \times 10^7$  EGFRt<sup>+</sup> cells/kg

- **No ibrutinib cohort (N = 24)**



- **Concurrent ibrutinib cohort (N = 19)**



# CD19-specific CAR-T cells with concurrent ibrutinib for relapsed/refractory CLL: conclusions

- Concurrent administration of ibrutinib with CD19-specific CAR-T cells for relapsed/refractory CLL
  - Feasible** in most patients
  - High response rates at 4 weeks** in this high-risk population
  - Higher in vivo expansion of CD4+ CAR-T cells**, which may deepen responses
  - Lower rates of severe CRS** ( $\geq$  grade 3 per Lee et al 2014 criteria)
  - Lower serum concentrations of cytokines correlated with severe CRS**
- Close cardiac monitoring (telemetry) might be considered in patients on ibrutinib developing CRS (potential risk of cardiac arrhythmia)

	Concurrent ibrutinib	No ibrutinib	p
Any grade CRS	14/19 (74%)	22/24 (92%)	0.21
<b>Grade <math>\geq</math> 3 CRS</b>	<b>0/19 (0%)</b>	<b>6/24 (25%)</b>	<b>0.03</b>
Any grade neurotoxicity	6/19 (32%)	10/24 (42%)	0.54
Grade $\geq$ 3 neurotoxicity	5/19 (26%)	7/24 (29%)	1
Grade 5 (fatal) events	N = 1 Presumed ibrutinib-related cardiac arrhythmia (day 4; atypical grade 2 CRS on the day of death, cardiac history)	N = 1 CRS and neurotoxicity (day 11)	

All Grade 1-4 CRS and neurotoxicity events were reversible

	Concurrent ibrutinib	No ibrutinib	p
<b>Evaluable for response</b>	<b>N = 18</b>	<b>N = 23</b>	
IWCLL 2018 (CR/CRi/PR)	15/18 (83%)	15/23 (65%)	0.38
Marrow CR by flow cytometry	13/18 (72%)	17/23 (74%)	1
Marrow CR by <i>IGH</i> seq*	11/13 (85%)	7/14 (50%)	0.10
Nodal (CR/PR per IWCLL 2018 CT) <sup>^</sup>	10/14 (71%)	14/22 (64%)	0.73
PET (CR/PR per Lugano 2014 criteria) <sup>@</sup>	8/10 (80%)	9/13 (69%)	0.66



Preguntas?