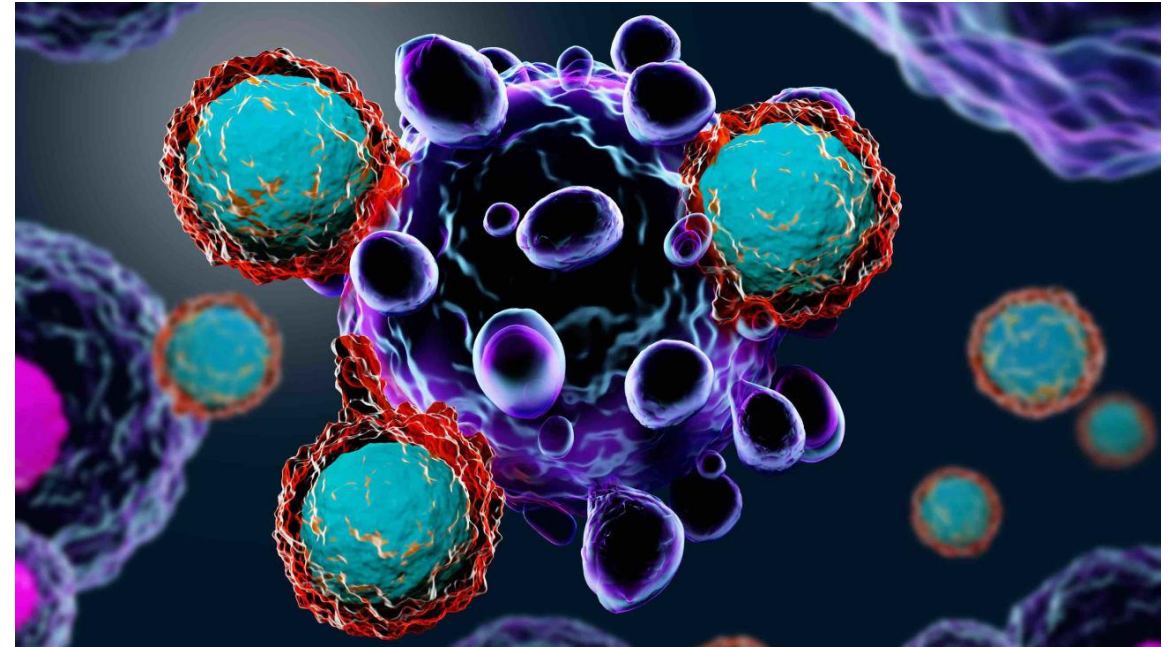


X Congreso de Enfermería Hematológica: Car T cells

Gonzalo Bentolila UTMO FUNDALEU



2015 TOP CANCER DOCTORS

Newsweek

07.31.2015-08.07.2015

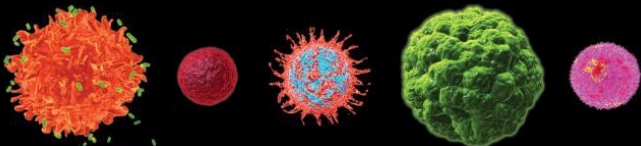
SPECIAL HEALTH ISSUE



EXPLORING THE VIKING GENOME

SUPER RESPONDERS TO THE RESCUE

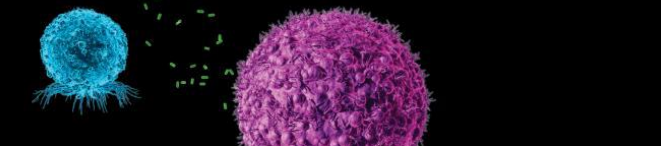
CURING CANCER



MAKING MEDICAL RADIO WAVES

THE TRAGIC LACK OF MEDS FOR KIDS

THE DRUG IS TOO DAMN EXPENSIVE!

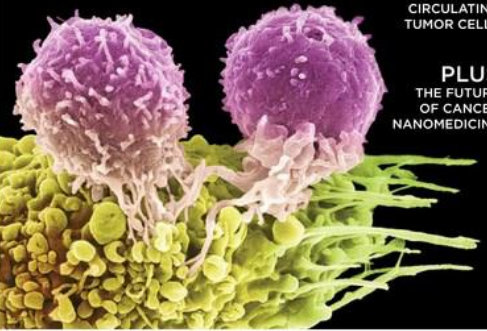


TheScientist

APRIL 2014 | WWW.THE-SCIENTIST.COM | EXPLORING LIFE, INSPIRING INNOVATION

ARMED & READY

USING THE IMMUNE SYSTEM TO FIGHT CANCER



OVERCOMING ANTIBIOTIC RESISTANCE

BIOMETAL DYSFUNCTION IN ALZHEIMER'S

DETECTING CIRCULATING TUMOR CELLS

PLUS THE FUTURE OF CANCER NANOMEDICINE



Congratulations, Jim Allison, Ph.D.

*Jim Allison, Ph.D.
Astr. Immunology*

NOBEL PRIZE WINNER 2018



Science

20 December 2013 | \$19

Breakthrough of the Year
Cancer Immunotherapy
T cells on the attack

AAAS



TIME

What if your immune system could be taught to kill cancer?

Inside the brutally selective, hugely expensive, lifesaving trials of immunotherapy.

By Alice Park

1825-1950: ~1000 publicaciones sobre leucemias



1960s

Combination
chemotherapy +
stem cell transplants

1825

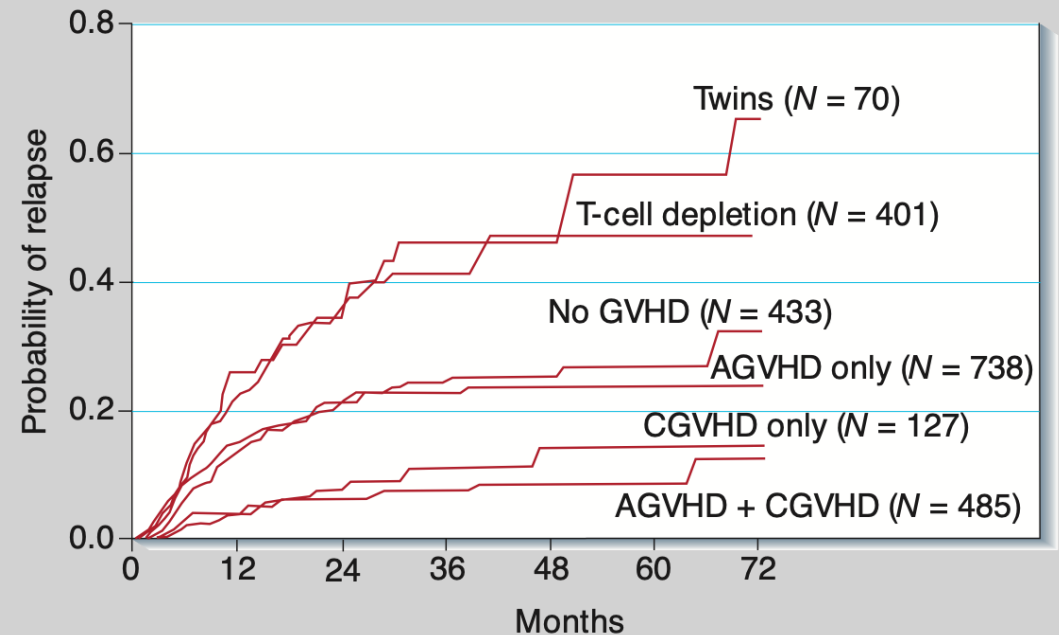
Primeras descripciones
sobre Leucemias agudas

1950-2000: ~175,000 publicaciones sobre leucemias agudas

Depleción T aumenta el riesgo de recaída

Appelbaum FR. *Nature* 411: 385-389 (2001)

[from original, Horowitz M, *Blood* (1990)]



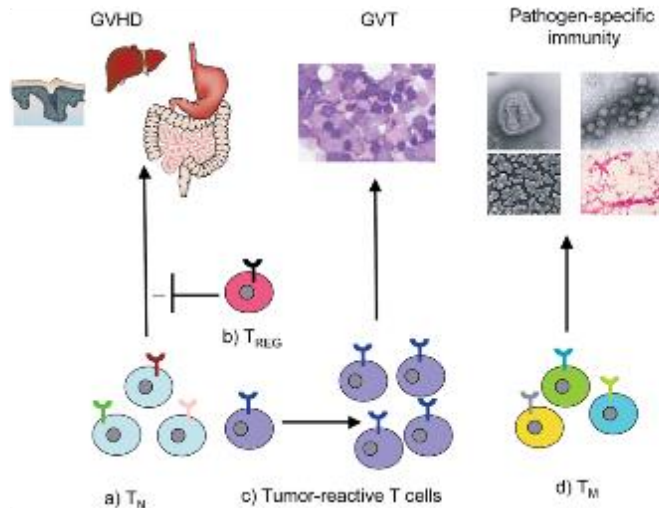


1960s

Combinaciones de
quimioterapia y trasplante
de células progenitoras
de MO

1825

Primeras descripciones
sobre leucemias agudas



1990s

Células T cruciales para
cura de Leucemias

Ejemplos de tratamientos inmunoterapicos exitosos

- Weiner LM. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2015;13(5):299-306.

Tratamiento	Indicaciones	Impacto
Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas	Patologías hematológicas malignas	Curativo
Altas dosis de interleuquina-2	Melanoma metastasico, adenocarcinoma de células renales metastasico	Occasionalmente curativo como monoterapia
Interferón Tipo 1	Ca. Vejiga suprficial	Curativo como monoterapia
BCG	Ca. De vejiga superficila	Curativo como monoterapia
Anticuerpos Monoclonales	Linfomas (rituximab) T. Mama HER2+ (trastuzumab) Cancer Colorectal (cetuximab)	Respuestas duraderas; mejorías de tasa de curaciones en combinación con quimioterapia
Sipuleucel-T vaccine	Cancer de prostata	Mejora los tiempos de progresion
Anti-checkpoint monoclonal antibodies	Melanoma metastasico (anti-CTLA-4, anti-PD-1, and anti-PD-L1) Adenocarcinomas de células basales (anti-PD-1) Pulmon (anti-PD-1), vejiga (anti-PD-1)	Respuestas objetivas duraderas
CAR T cells	Leucemia, linfoma	Respuestas en enfermedades refractarias

Timeline of Advances in Immunotherapy

Allogeneic BMT

One Hundred Patients With Acute Leukemia Treated by Chemotherapy, Total Body Irradiation, and Allogeneic Marrow Transplantation

By E. Donnall Thomas, C. Dean Buckner, Meera Banaji, Reginald A. Clift, Alexander Fefer, Nancy Flournoy, Brian W. Goodell, Robert O. Hickman, Kenneth G. Lerner, Paul E. Neiman, George E. Sale, Jean E. Sanders, Jack Singer, Mary Stevens, Rainer Storb, and Paul L. Weiden

Donor Lymphocyte Infusions

Donor Leukocyte Infusions in 140 Patients With Relapsed Malignancy After Allogeneic Bone Marrow Transplantation

By Robert H. Collins, Jr, Ofer Shpilberg, William R. Drobycki, David L. Porter, Sergio Giralt, Richard Champlin, Stacey A. Goodman, Steven N. Woll, Wendy Hu, Catherine Verfallie, Alan Liu, William Dalton, Nadine Ognoskie, Angela Chetrit, Joseph H. Antin, and John Nemunaitis

RAPID COMMUNICATION

Donor Leukocyte Transfusions for Treatment of Recurrent Chronic Myelogenous Leukemia in Marrow Transplant Patients

By H.J. Kob, J. Mittermüller, Ch. Clemm, E. Holer, G. Ledderose, G. Brehm, M. Helm, and W. Wilmanns

Blinatumomab

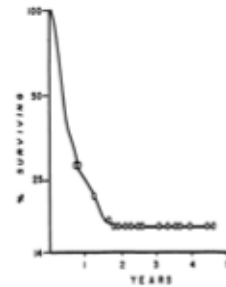
Brentuximab Vedotin (Anti-CD30)

Rituximab (Anti-CD20)

Sipuleucel-T

CAR T Therapies

Checkpoint Inhibitors



Autologous BMT

1950

1960

1970

1980

1990

2000

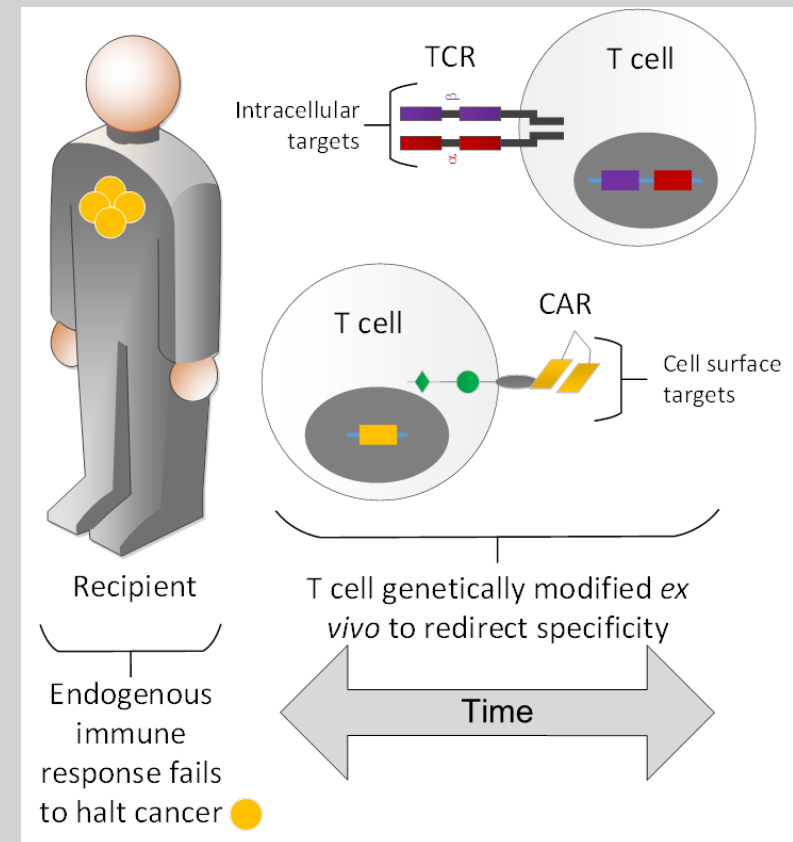
2010

2015

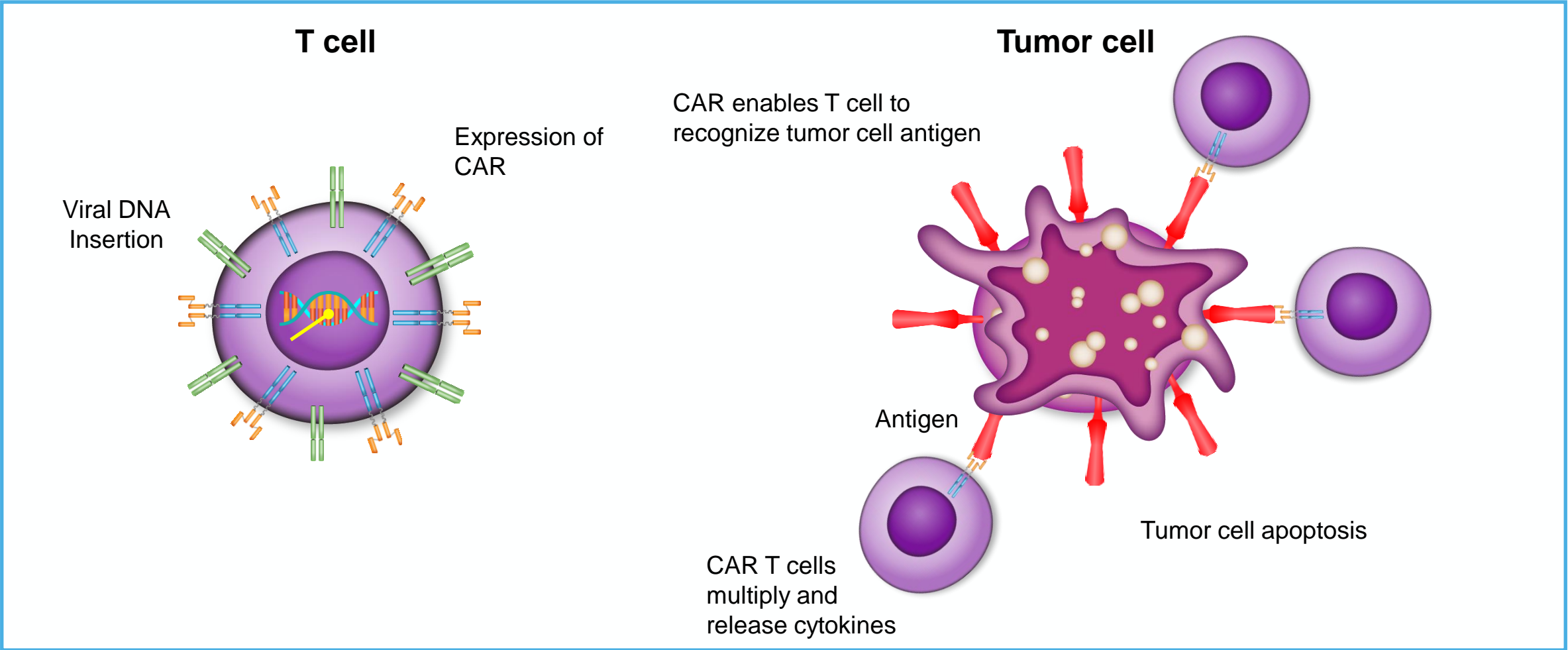
Tumor Specificity Increases Over Time

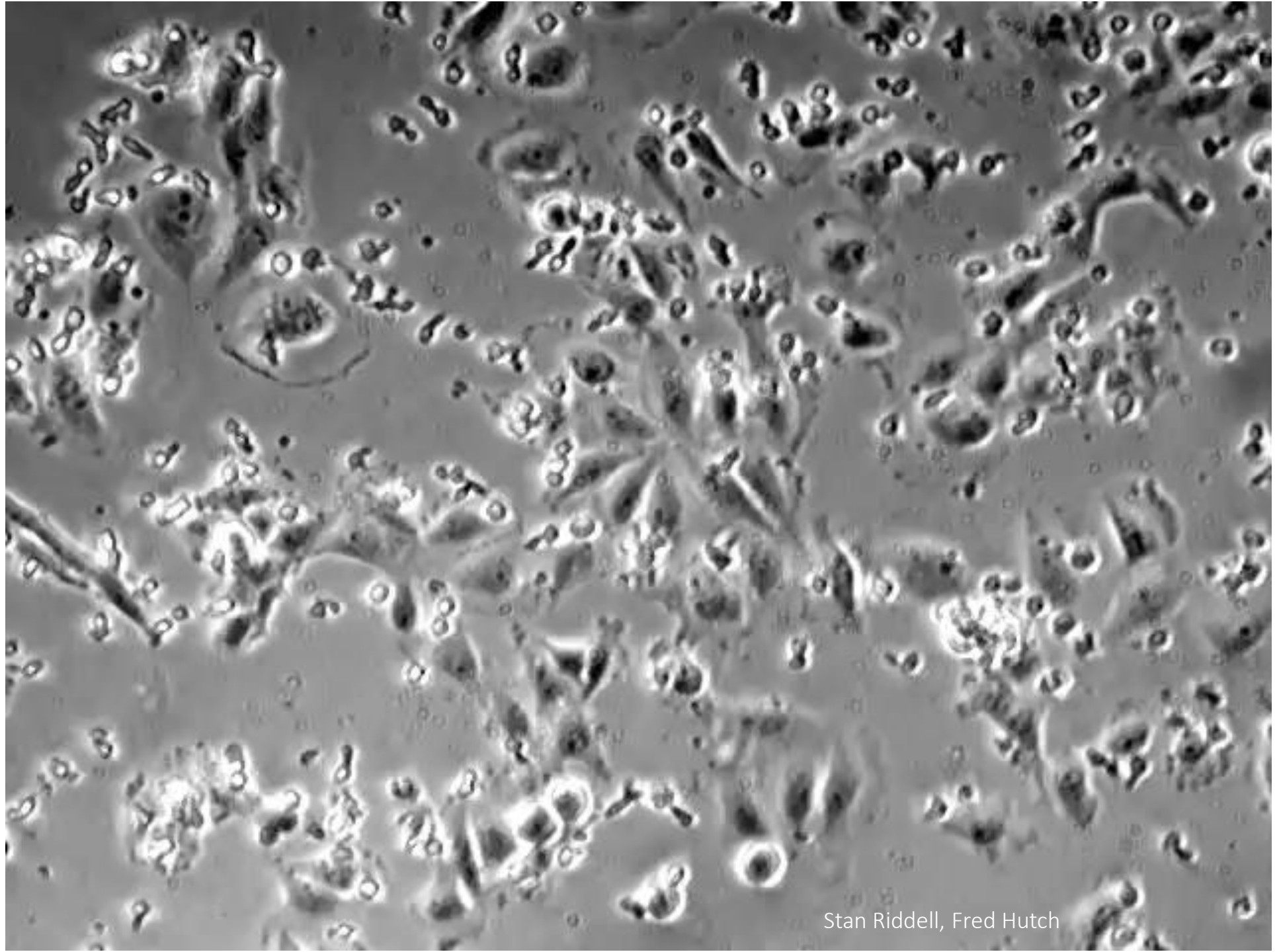
Tecnología Car T Cells

- Utiliza ingeniería genética: chimeric antigen receptor (CAR) T:
 - Traduce dentro de las células utilizando un vector viral o no.
 - Las células que expresan, son expandidas ex-vivo y re-infundidas al paciente como terapia "TARGET"



CAR T Cells: Mechanism of Action

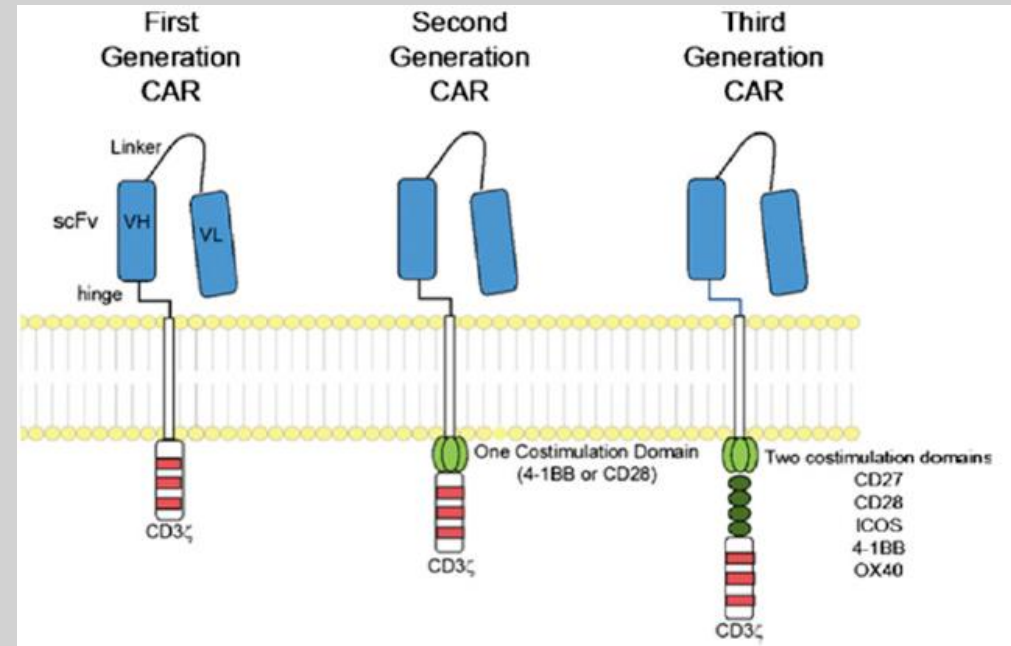




Stan Riddell, Fred Hutch

No todas las CAR T-cells son Iguales

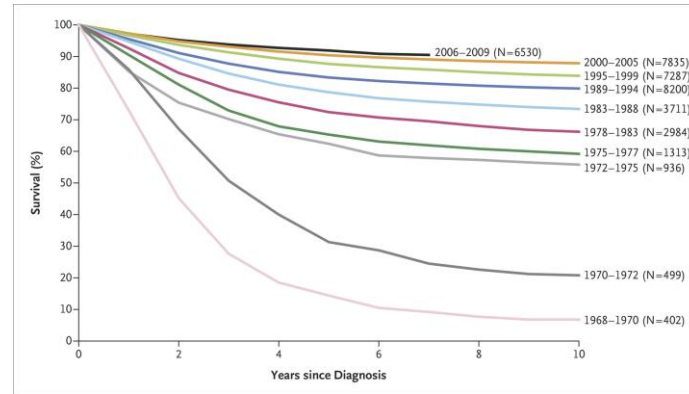
- Mayor avance: 2^{da} Generación
 - CD28 Dominio Coestimulador
 - Expansión intensa
 - 4-1BB Dominio Coestimulador
 - Asociado con persistencia
 - Axicabtagene, Tisagenlecleucel
- Tercera generación pueden ser o no superiores
 - Equilibrio entre actividad/supresión





1960s

Combinaciones de quimioterapia y trasplante de células progenitoras de MO

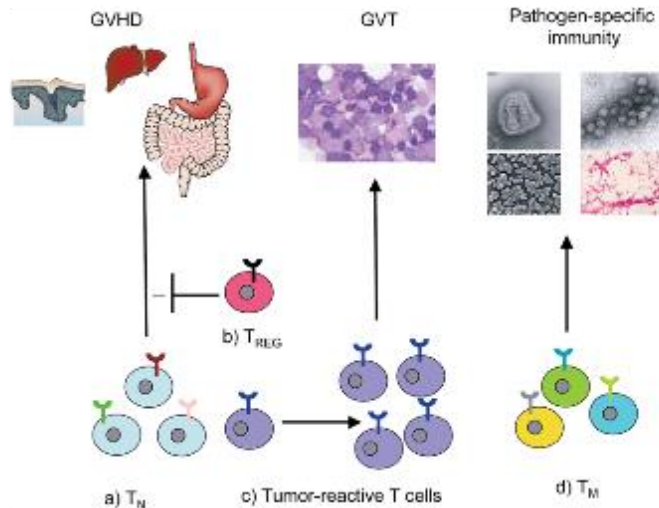


2017

Aprovacion Car t Cells

1825

Primeras descripciones sobre leucemias agudas

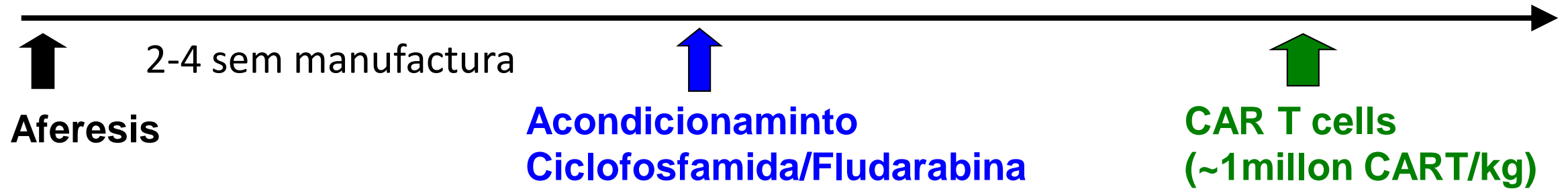


1990s

Células T cruciales para cura de Leucemias



Esquema CAR T cell Therapy



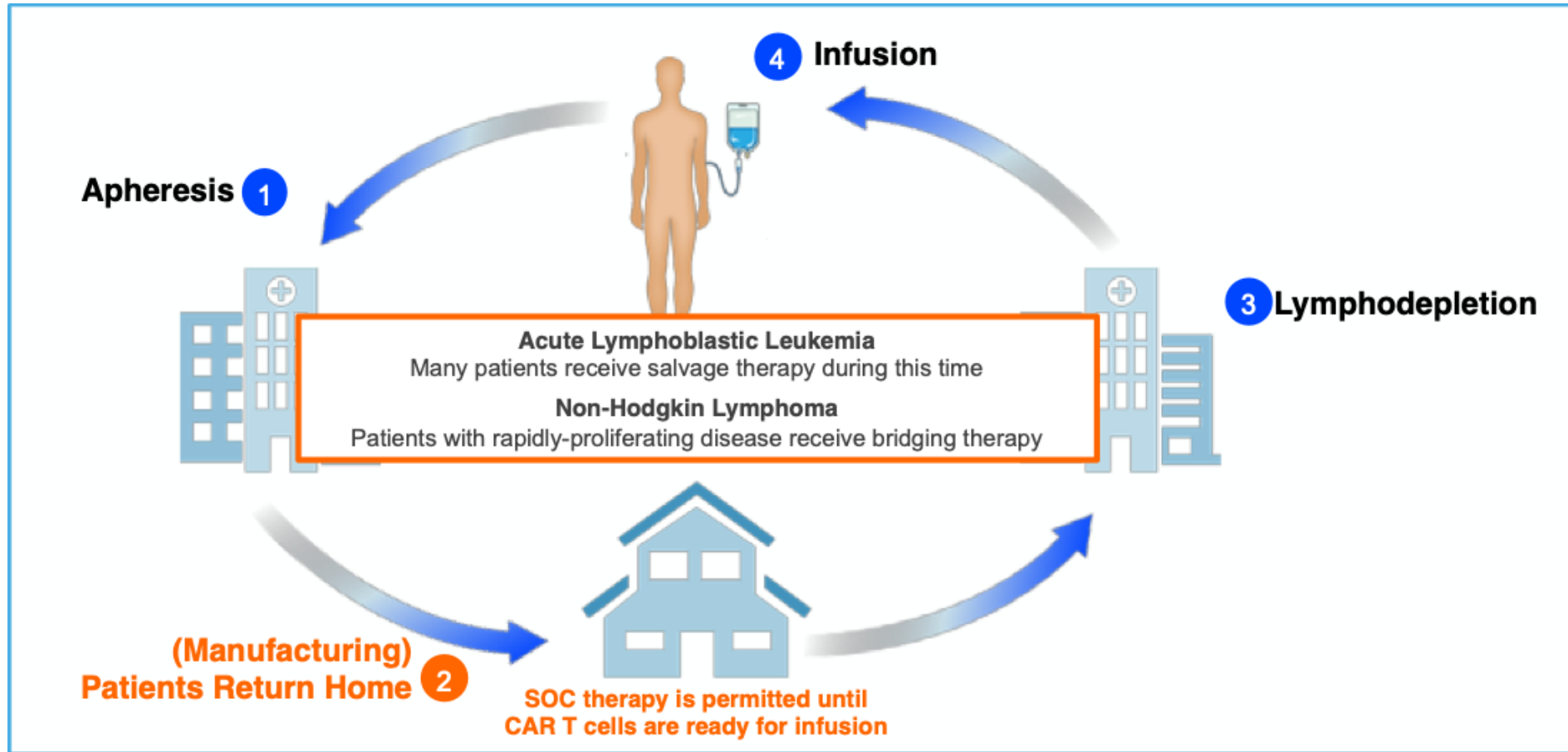
- Linfodepleción permite la expansión y persistencia de las Car T Cells
 - Aumenta la disponibilidad de citoquinas, IL-15¹
 - Combinación optima Flu/Cy^{2,3}

1. Kochenderfer et al. Clin Oncol, 2017; 35:1803

2. Gardner et al. Blood, 2017; 129:3322

3. Turtle et al. JCI 2016; 126:2123

Proceso



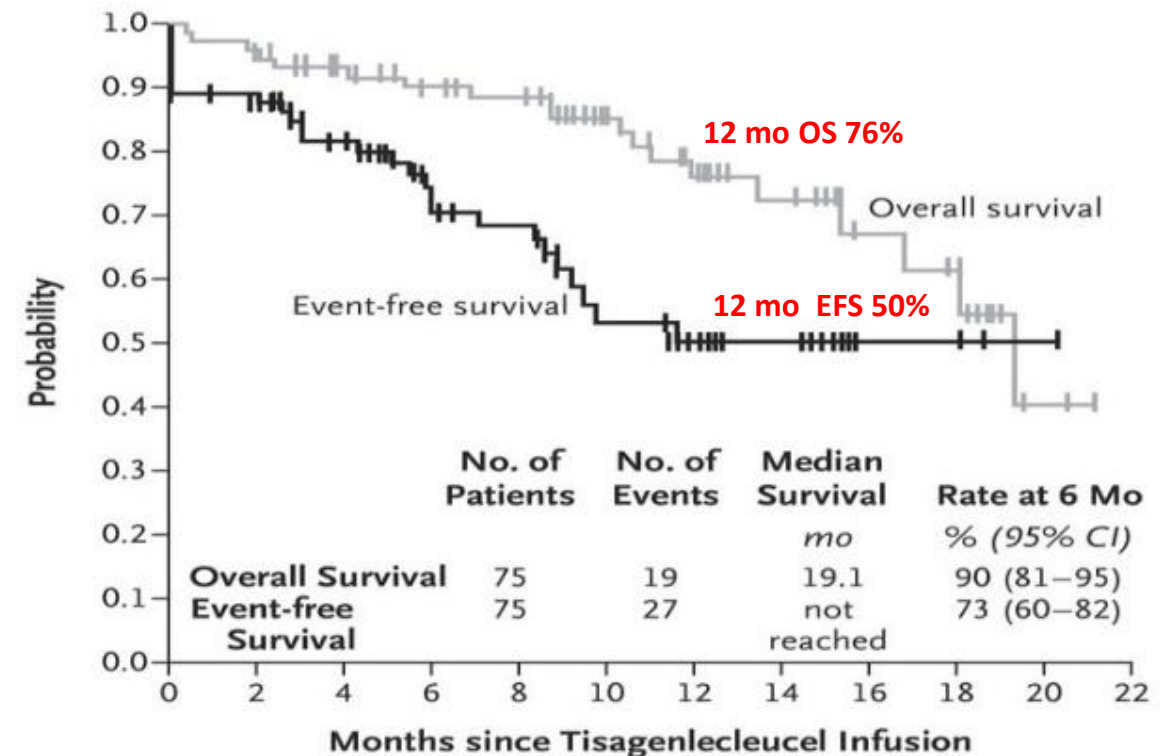
Car T Cells Comerciales

	Kymriah	Yescarta
Genérico	tisagenlecleucel	Axicabtagene cicleucel
Compañía	Novartis	Kite Pharma
Aprobación	30 agosto 2017	18 de octubre 2017
Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • < 25 años • LLA B • Refractaria o > 2 recaídas 	<ul style="list-style-type: none"> • >18 años • Linfoma DCGB • Refractario o > 2 recaídas
Target	CD 19	CD 19
Trial	ELIANA Trial	ZUMA-1 Trial
Respuestas	83% obtienen Remisiones Completas	54% remisiones completas 82% respuestas globales
Tiempo respuesta	12-18 meses de los respondedores la RFS fue de 66%	36% sostuvieron RC a 6 mese 41% mantuvieron la respuesta global a 6 meses

ELIANA trial: Patient characteristics and outcomes

Numbers: 107 screened, 92 enrolled, 75 infused

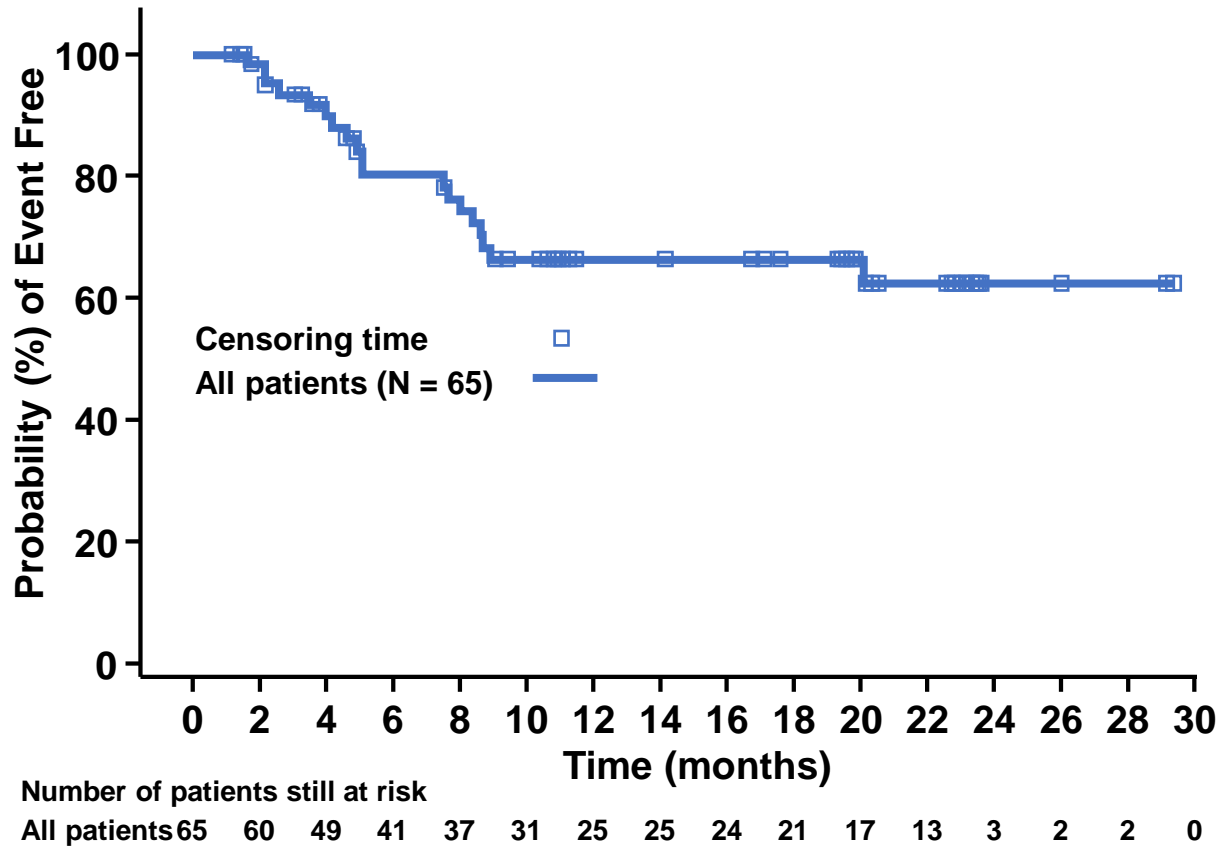
Patient characteristics, response	Treated patients N=75
Median age in years (range)	11 (3-23)
Female:Male	45/55
Median prior lines of therapy (range)	3 (1-8)
Prior transplant	61%
Med days from enrollment to infusion	45 (30-105)
Manufacture failure	8%
ORR (CR+CRi) w/i 3 months, all MRD ^{neg}	81%
ORR, Intent to treat	66%
22 relapses: 15 CD19 ^{neg} , 1 CD19 ^{pos} , 6 unknown	
Rate of SCT; all alive	13%



No. at Risk

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

ELIANA Update



- 12- and 18-month relapse-free survival rate among responders was 66% (95% CI, 52-77)
- Overall remission rate (CR + CRi) within 3 months was 82% (95% CI, 72-90)
 - Among patients with CR/CRi within 3 months, 98% (64/65) achieved MRD(-) bone marrow

ORIGINAL ARTICLE [FREE PREVIEW](#)

Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Stephen J. Schuster, M.D., Michael R. Bishop, M.D., Constantine S. Tam, M.D., Edmund K. Waller, M.D., Ph.D., Peter Borchmann, M.D., Joseph P. McGuirk, D.O., Ulrich Jäger, M.D., Samantha Jaglowski, M.D., Charalambos Andreadis, M.D., Jason R. Westin, M.D., Isabelle Fleury, M.D., Veronika Bachanova, M.D., Ph.D., [et al.](#), for the JULIET Investigators*

CTL019 (Tisagenlecleucel) en LNH Celulas B

Recaído/refractario LDCGB y LF

- Tasa de respuesta: 64% (18/28 pte)
 - RC: LNHDCB 43% (6/14 patients); LF 71% (10/14 pte)
 - Duración de respuesta completa: 29.3 meses (7.7 to 37.9 meses)
 - Reparición de células B: 50% (8/16 ptes)
- Mediana de seguimiento 28.6 meses, Respuesta sostenida del 86% en LNHDCB y 89% LF
- EA:
 - Severo CRS: 18% (5 ptes)
 - Encefalopatía severa: 11% (3 pte)

ZUMA-1 Met Primary Endpoint of ORR in Combined Group

Best Response	ZUMA-1 Phase 2					
	DLBCL		TFL/PMBCL		Combined	
	ORR (%)	CR (%)	ORR (%)	CR (%)	ORR (%)	CR (%)
mITT ^b	n = 77		n = 24		n = 101	
	82	49	83	71	82	54

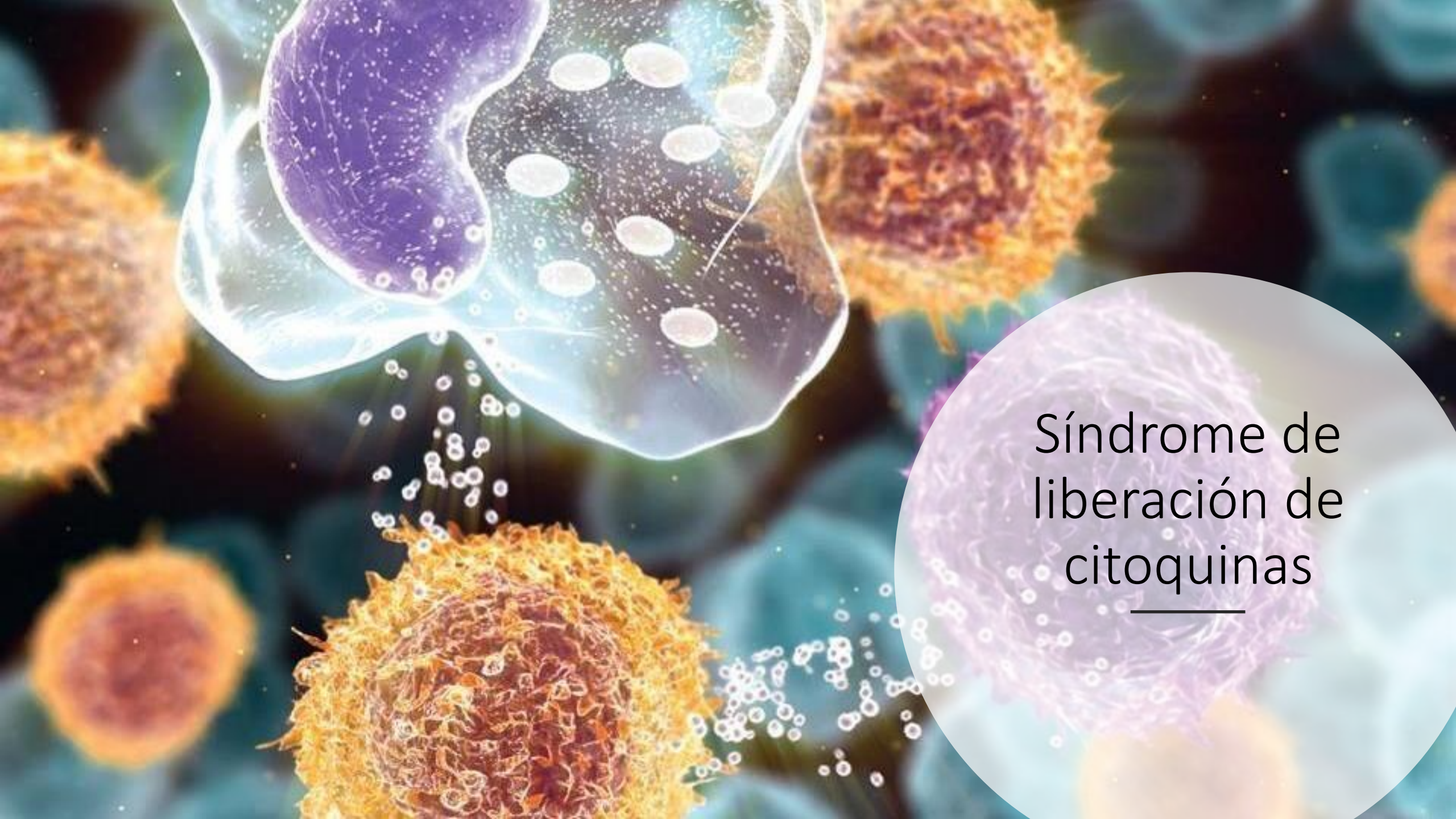
^aInferential testing when 92 axi-cel–dosed patients had 6 mo of follow-up. ORR 82%, $P < 0.0001$. ^bmITT (modified intention-to-treat) set of all patients dosed with axi-cel.

CR, complete response; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; ORR; objective response rate; PMBCL; primary mediastinal B cell lymphoma; TFL, transformed follicular lymphoma.



Perfil de toxicidad único

Nuevas terapias celulares



Síndrome de
liberación de
citoquinas

Tocixidades I

- **Síndrome de liberación de citoquinas:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica causada por citoquinas (IFN γ , IL6, IL8, IL10, MCP1, MIP-1b) liberadas luego de la infusión de células efectoras, habitualmente reversible y con disfunción orgánica.
 - 15-50% severo reportado en los Trials.
 - HLH, manifestadas por la severidad de la inflamación

1. Hill *et al.* *Blood*, 2018;131:121
2. Bhoj *et al.* *Blood*, 2016;128:360

ASTCT Consensus CRS Grading

CRS Parameter	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fever not attributable to any other cause	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ with or without constitutional symptoms	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$
With either:				
Hypotension not attributable to any other cause	None	Not requiring vasopressors	Requiring one vasopressor with or without vasopressin	Requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin)
And/or				
Hypoxia not attributable to any other cause	None	Requiring low-flow nasal cannula or blow-by	Requiring high-flow nasal cannula, facemask, non-rebreather mask, or Venturi mask	Requiring positive pressure (eg: CPAP, BiPAP, intubation and mechanical ventilation)

Citoquinas “TARGET”

Cytokine	Toxicity	References
IL-6	CRS	Maude et al, NEJM 2014 Davila et al, Sci Transl Med 2014 Turtle et al, JCI 2016 Teachey et al, Cancer Discov 2016 Turtle et al, Sci Transl Med 2016 Neelapu et al, ASH 2016
IL-6	Neurotoxicity	Turtle et al, JCI 2016 Turtle et al, Sci Transl Med 2016 Neelapu et al, ASH 2016
TNF-a	CRS	Teachey et al, Cancer Discov 2016
TNF-a	Neurotoxicity	Turtle et al, JCI 2016
IFN-g	CRS	Teachey et al, Cancer Discov 2016 Turtle et al, JCI 2016 Turtle et al, Sci Transl Med 2016
IFN-g	Neurotoxicity	Turtle et al, JCI 2016; Turtle et al, Sci Transl Med 2016 Locke and Neelapu, AACR 2017

Tocilizumab vs. siltuximab para CRS

Características	Tocilizumab	Siltuximab
Target	Receptor IL-6	IL-6
Tipo anticuerpo	Humanized	Quimerico
Capacidad de union	2.54 nM	1 pM
Dosis	4-8 mg/kg	11 mg/kg
Vida media	6.3 dias	20.6 dias
Efecto en IL-6 serica	Aumenta	No aumenta




Neurotoxicidad

Tocixidades II

- **Neurotoxicity:** difusión pasiva de citoquinas y células T al SNC, reversibles.
 - Típicamente se manifiesta con encefalopatía; enlentecimiento del EEG o convulsiones; Signos de edema cerebral en RNM (cuando es grave).
 - Bifásico
 - 1^{ra} Fase(Días 0-5) – en conjunto con CRS
 - 2^{da} Fase (posterior día 5) – Comienza luego del CRS
 - 15-30% Neurotoxicidad severa
 - El aumento de la neurotoxicidad se ve en pacientes con enfermedades neurológicas previas y factores asociados con la proliferación de las células CAR (depleción conFluCy, dosis de células T infundidas, masa tumoral)¹

Picture 1 – Mini mental state examination (MMSE)

Temporal orientation (5 points)	What is the approximate time?
	What day of the week is it?
	What is the date today?
	What is the month?
	What is the year?
Spatial orientation (5 points)	Where are we now?
	What is this place?
	In what district are we or what is the address here?
	In which town are we?
	In which state are we?
Registration (3 points)	Repeat the following words: CAR, VASE, BRICK
Attention and calculation (5 points)	Subtract: $100-7 = 93-7 = 86-7 = 79-7 = 72-7 = 65$
Remote memory (3 points)	Can you remember the 3 words you have just said?
Naming 2 objects (2 points)	Watch and pen
REPEAT (1 point)	"NO IF'S, ANDS OR BUTS"
Stage command (3 points)	"Take this piece of paper with your right hand, fold it in half, and put it on the floor"
Writing a complete sentence (1 point)	Write a sentence that makes sense
Reading and obey (1 point)	Close your eyes
Copy the diagram (1 point)	Copy two pentagons with an intersection 



Infecciones

Tocixidades III

- Infecciones
 - Incidencia de infecciones similar a otras quimioterapias¹
 - Inmunidad humoral preservada a pesar de la aplasia B²

1. Hill *et al.* *Blood*, 2018;131:121
2. Bhoj *et al.* *Blood*, 2016;128:360

Axi-cel Used in a Real-World Setting Results in a Comparable Safety Profile to ZUMA-1

Patients With CRS	Real World ¹ (N = 104)	ZUMA-1 ² (N=101)
Any grade CRS event, n (%)	98 (94)	94 (93)
Grade \geq 3 CRS event, n (%)	17 (16)	13 (13)
Median time to onset, days	1	2
Median duration to resolution, days	6	8

Patients With Neurotoxicity	Real World ¹ (N = 104)	ZUMA-1 ² (N=101)
Any grade neurotoxicity, n (%)	58 (76)	65 (64)
Grade \geq 3 neurotoxicity, n (%)	29 (39)	28 (28)
Median time to onset, days	5	5
Median duration to resolution, days	8	17

- 7% (7) of the patients in the real-world study had non-relapse mortality:
 - CRS: 2%
 - Neurotoxicity: 1%
 - Infection: 2%
 - Cardiac: 2%

REMs (Risk Evaluation and Mitigation Strategy)

- Estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) es un programa para gestionar riesgos graves conocidos o potenciales asociados con un producto farmacéutico.
- La FDA exige que los beneficios del medicamento superen sus riesgos.

Los objetivos del Programa REMS son mitigar los riesgos del síndrome de liberación de citoquinas (SRC) y las toxicidades neurológicas mediante:

- Asegurar que los hospitales y sus clínicas asociadas que dispensan Car T Cells estén especialmente certificados y tengan acceso inmediato al tocilizumab en el lugar.
- Asegurarse de que quienes recetan, dispensan o administran Car T Cells saben cómo manejar los riesgos del síndrome de liberación de citoquinas y las toxicidades neurológicas.

**TODOS EL PERSONAL QUE TRATE PACIENTES QUE RECIBEN CAR T CELLS
SON EVALUADOS PERIODIACAMENTE PARA PODER ACTUAR EN
CONSECUENCIA ANTE UN EVENTO ADVERSO.**

Información del paciente

Kymriah puede causar efectos secundarios graves o potencialmente mortales.

Llame a su oncólogo o vaya a una sala de emergencias si aparecen estos signos.

LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS PUEDEN INCLUIR:

- Dificultad para respirar
- Fiebre (100.4 °F/38 °C o superior)
- Escalofríos/escalofríos con temblores
- Confusión
- Náuseas, vómitos y diarrea graves
- Dolor muscular o articular grave
- Presión arterial muy baja
- Mareos/vahídos
- Dolor de cabeza



Novartis Pharmaceuticals Corporation

East Hanover, New Jersey 07936-1080 © 2018 Novartis 4/18 KYD-1184685

INFORMACIÓN PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA

Este paciente ha recibido terapia con Kymriah (células T y CAR)

Luego del tratamiento con Kymriah, puede producirse el síndrome de liberación de citocinas (Cytokine Release Syndrome, CRS). Puede incluir toxicidades neurológicas.



Comuníquese con el oncólogo que lo trata en las siguientes situaciones:

- Antes de administrar esteroides o medicamentos citotóxicos.
- Si el paciente tiene una infección grave.
- Antes de que el paciente se someta a un procedimiento invasivo.

Fecha en la que recibió Kymriah: _____

Nombre del oncólogo (para la terapia con Kymriah): _____

Número de teléfono: _____

Kymriah es una inmunoterapia a base de células T autólogas modificadas genéticamente dirigida contra CD19, indicada para el tratamiento de pacientes de hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda (acute lymphoblastic leukemia, ALL) precursora de células B refractaria o que tuvo una segunda recidiva, o más, y de pacientes adultos con linfoma de células B grandes refractario o en recidiva (r/r) luego de dos o más líneas de terapia sistémica que incluye linfoma difuso de células B grandes (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) no especificado de otra forma y linfoma de células B de alto grado y DLBCL provocados por el linfoma folicular.

Limitación de uso: KYMRIAHA no está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma del sistema nervioso central primario.

 **KYMRIAHA**[®]
(tisagenlecleucel) Suspension
for IV infusion

Conclusiones 1

Preguntas a responder?

- En que momento del tratamiento serian útiles (estudio Zuma 7)
- Car T Cells Autólogas Vs alogénicas?
- Consolidar con Trasplante alogénico?
- Es realmente costo efectiva?

Conclusiones 2

- Estrategia terapéutica activa ante enfermedades refractarias/recaídas.
- Toxicidades únicas a tener en cuenta y aprender a manejarlas
- Se desconoce en que momento del tratamiento serian costo-efectivas.
- Es muy importante el equipo multidisciplinario para lograr un éxito terapéutico, siempre bajo educación continua.

