



**Ordens
klinikum
Linz**

INTERNE I: Hämatologie mit Stammzelltransplantation,
Hämostaseologie und
Medizinische Onkologie

Barmherzige
Schwestern
Elisabethinen

ZENTRUM

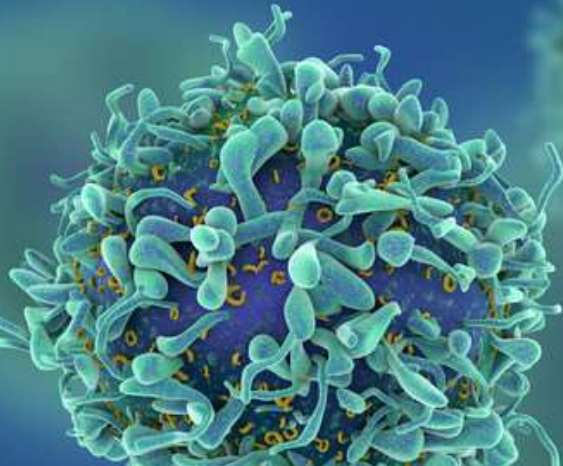
für Tumorerkrankungen

ONKOLOGISCHES LEITSPITAL FÜR OBERÖSTERREICH

Prim. Univ. Prof. Dr. Andreas Petzer

Die CAR - T Zell Therapie – Eine neue Form der zellulären Immuntherapie

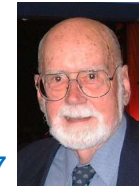
Herbstmeeting der ÖGKH Pharmazie, 17. Oktober 2020



Zelluläre Therapien in der Hämato-Onkologie

– Autologe SCTx:

Dr. E. Donnall Thomas 1957



1920-2012

Nobelpreisträger für Medizin des Jahres 1990

– Allogene SCTx

seit 1970

- HLA gematchte/mismatch Geschwister Tx
- URD: Unrelated Donor Tx
- Haploidente Tx „early 1980s“
- RIC: Reduced intensified Conditioning

– CAR T Zelltherapie

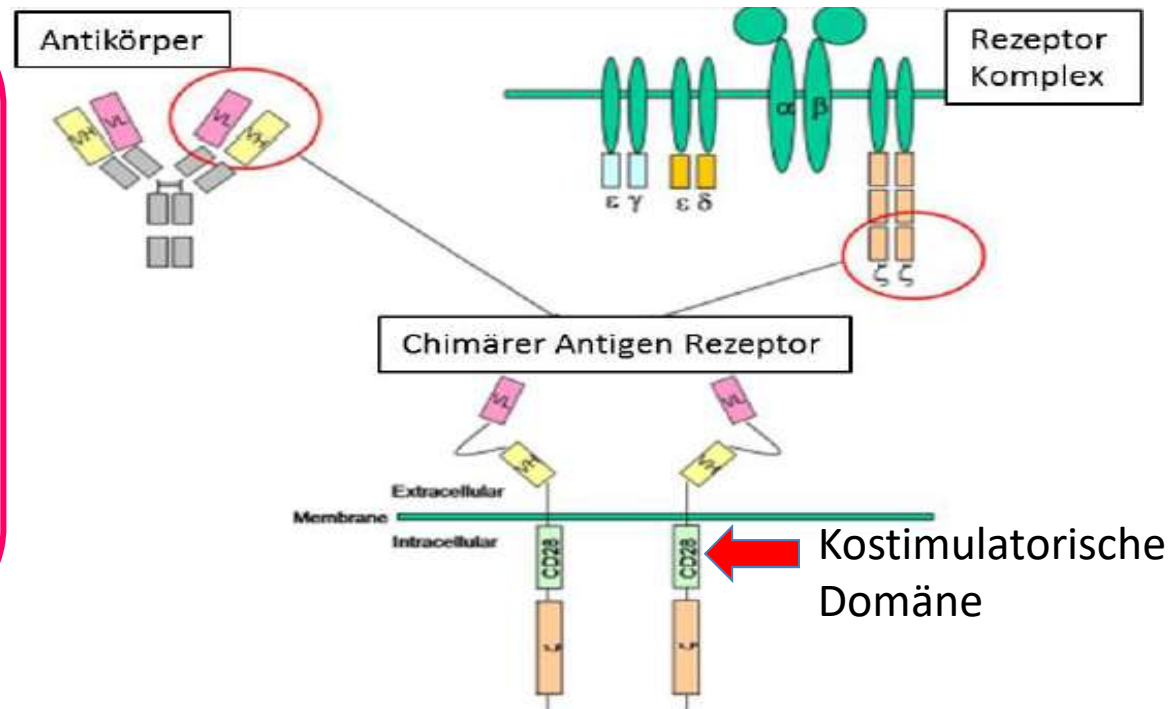
Erste Zulassung USA (FDA): 2017

I
M
M
U
N
T
H
E
R
A
P
I
E

CAR-T Zellen: Chimäre Antigen Rezeptor- T-Zellen“

Chimäre Antigenrezeptoren vereinigen verschiedene Aspekte der T-Zell-Aktivierung in einem Protein:

- extrazelluläre Antigen-bindende Domäne +
- Transmembrandomäne und Endodomäne



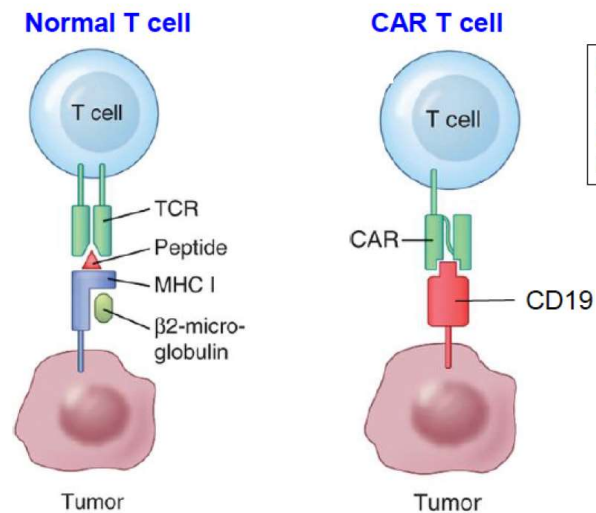
CAR-T Zell Therapie

induzierten T-Zellen erkennen
Peptid:MHC-Komplexe

vs.

tumorspezifischen Rezeptor mittels
Einbringen eines synthetischen
Gens, das für einen chimären
Antigenrezeptor (CAR) codiert:
MHC unabhängig

T - Zellen erkennen Antigene durch
die Peptidpräsentation über MHC-
Klasse-I-Moleküle!

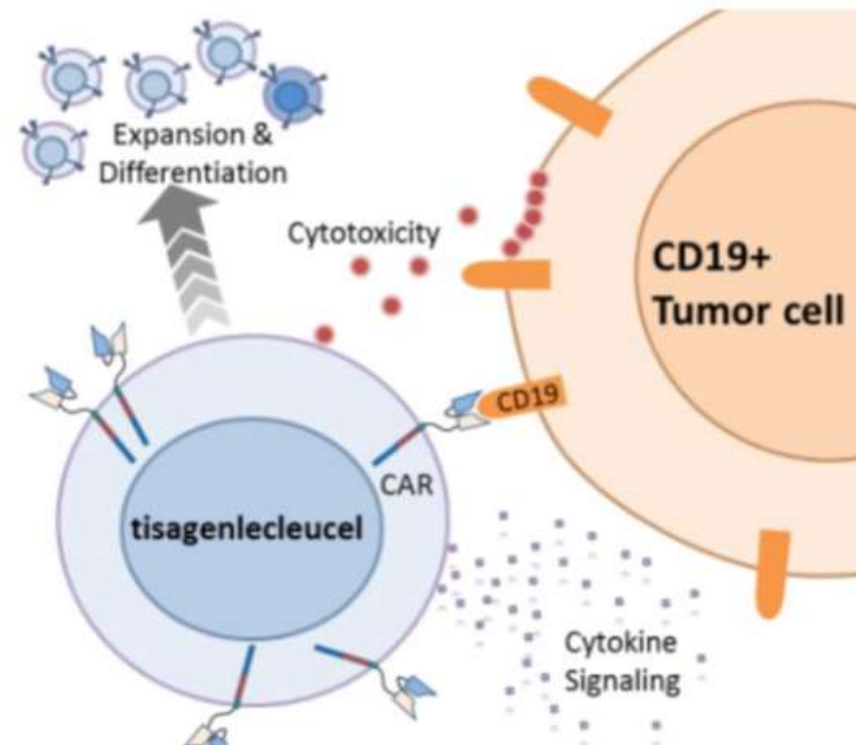


Adapted from Hinrichs & Restifo. Nat Biotech 2013

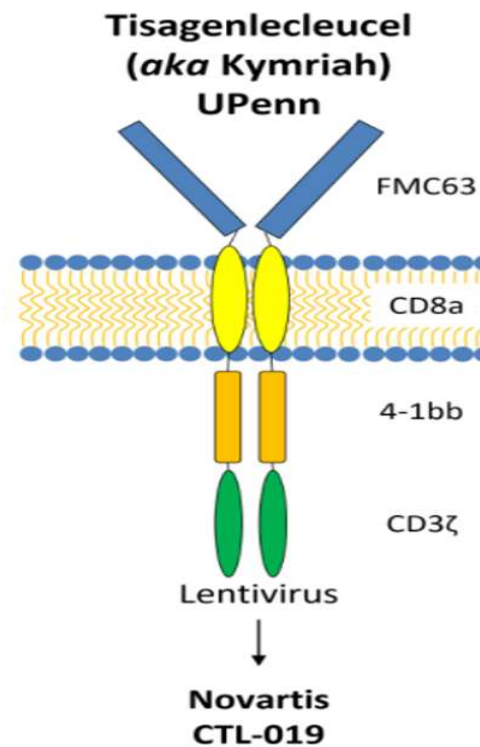
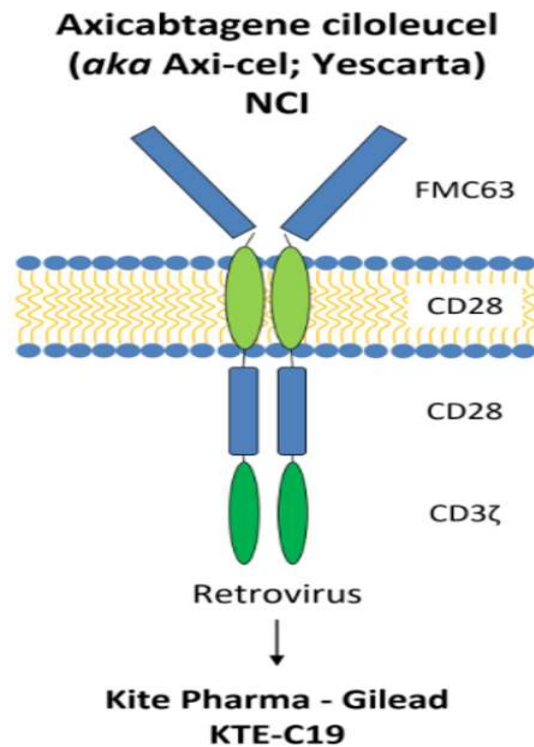
CAR-T Cells: a new way to treat cancer

Binding of Chimeric Antigen Receptor (CAR) to CD19 on B cells:

- Promotes cell expansion and differentiation
- Triggers effector functions:
 - Lysis of CD19⁺ cells
 - Cytokine signaling
 - Stimulation of bystander immune cells



Zugelassene Anti-CD19 CAR T-Zell Konstrukte (EMA, FDA) als 3. Linientherapie für das R/R DLBCL



Extrazellulär:
- Antikörper

Intrazellulär:
Signalkette zur T-Zell
Aktivierung
- CD3ζ-Kette
- kostim. Einheit

adaptiert nach Stegen SJ et al, Nat Rev Drug Discov. 2015;14(7):499-509

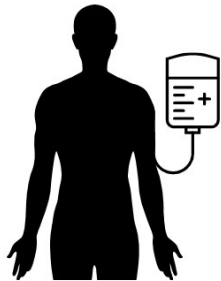


Ablauf der CAR-T Zell Therapie

CAR T Zelltherapie: Ablauf

Leukapheresis

Collect patient's white blood cells

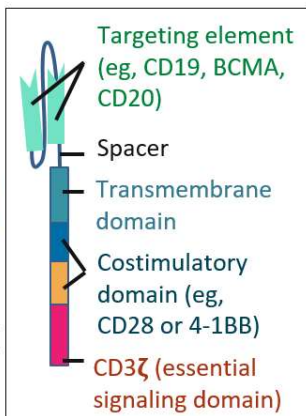
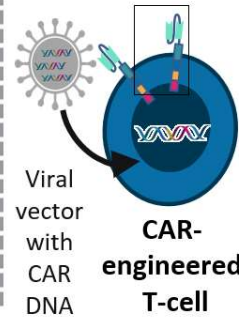


Manufacturing

Isolate and activate T-cells



Engineer T-cells with CAR gene



Expand CAR T-cells

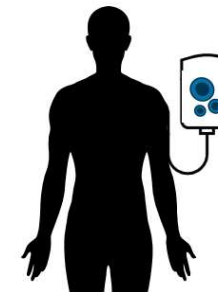


Median manufacturing time: 17-28 days

Patients undergo lymphodepleting (and possibly salvage/bridging) therapy

Infusion

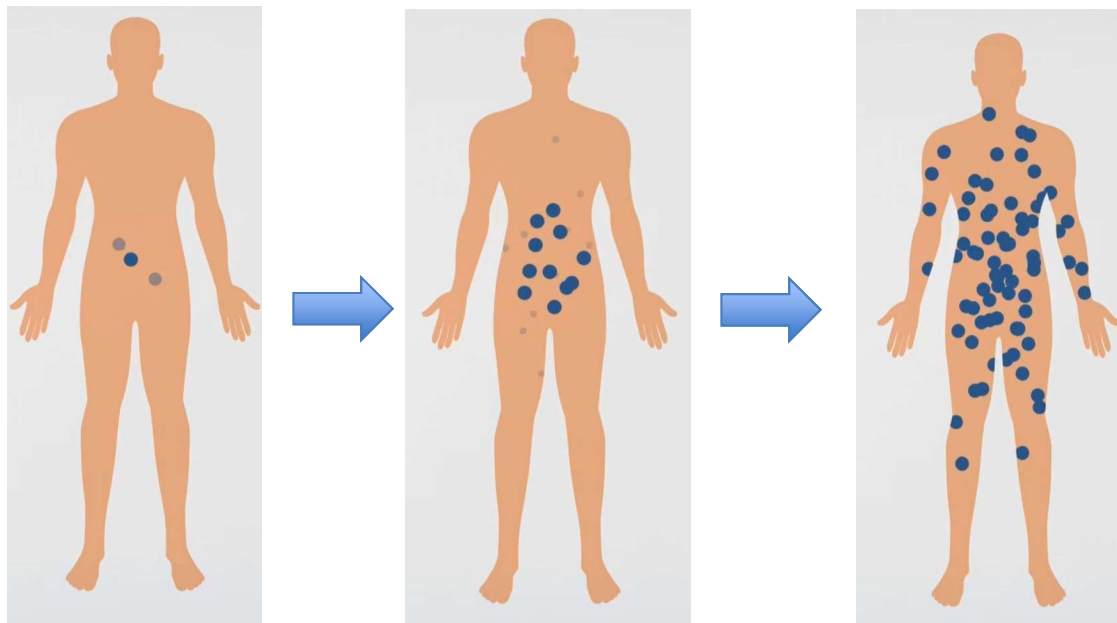
Infuse same patient with CAR T-cells



Activity



CAR-T Cells: Living Drug



- Einmalige Applikation
- Expansion
- Persistenz (Dauer?)

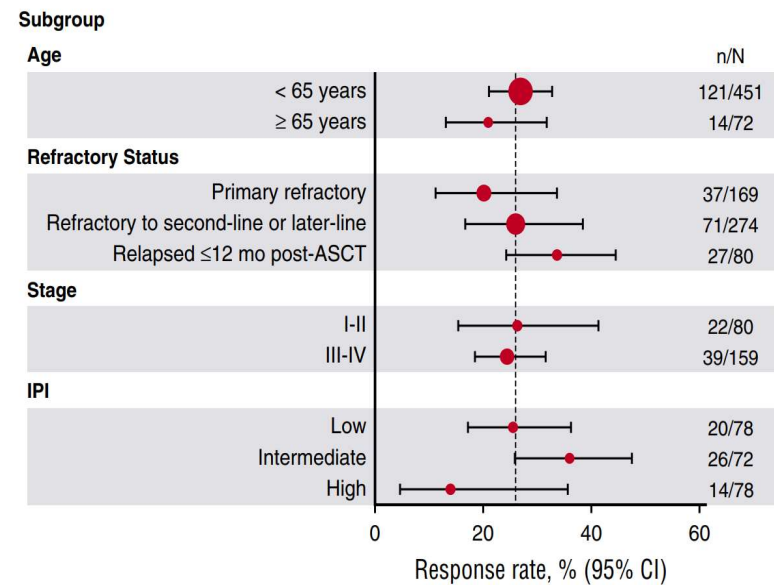
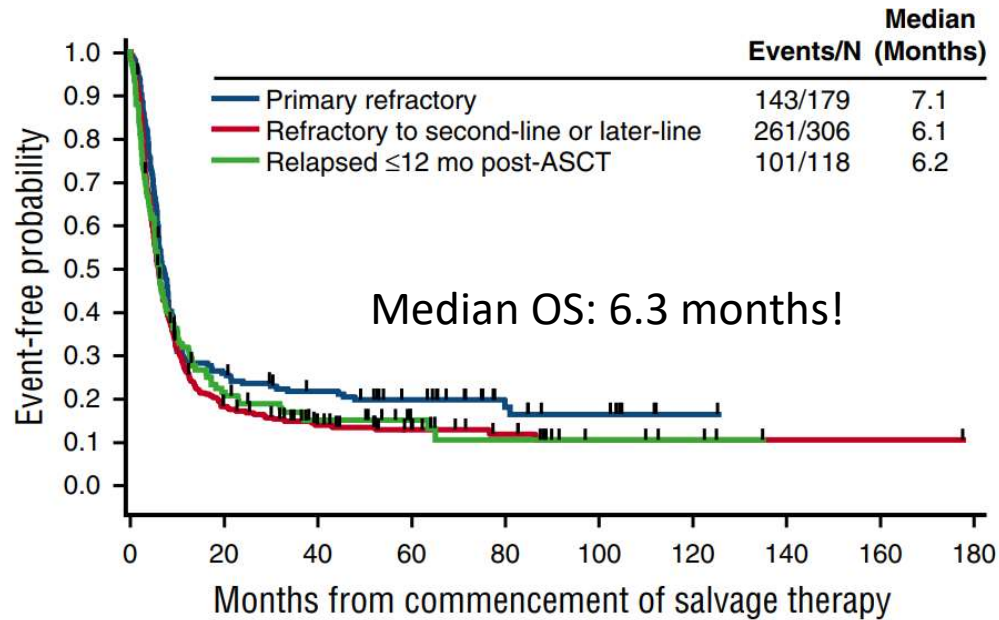
adaptiert nach eLearning CAR T Zelltherapie vielgesundheit.at



Effektivität der CAR-T Zell Therapie

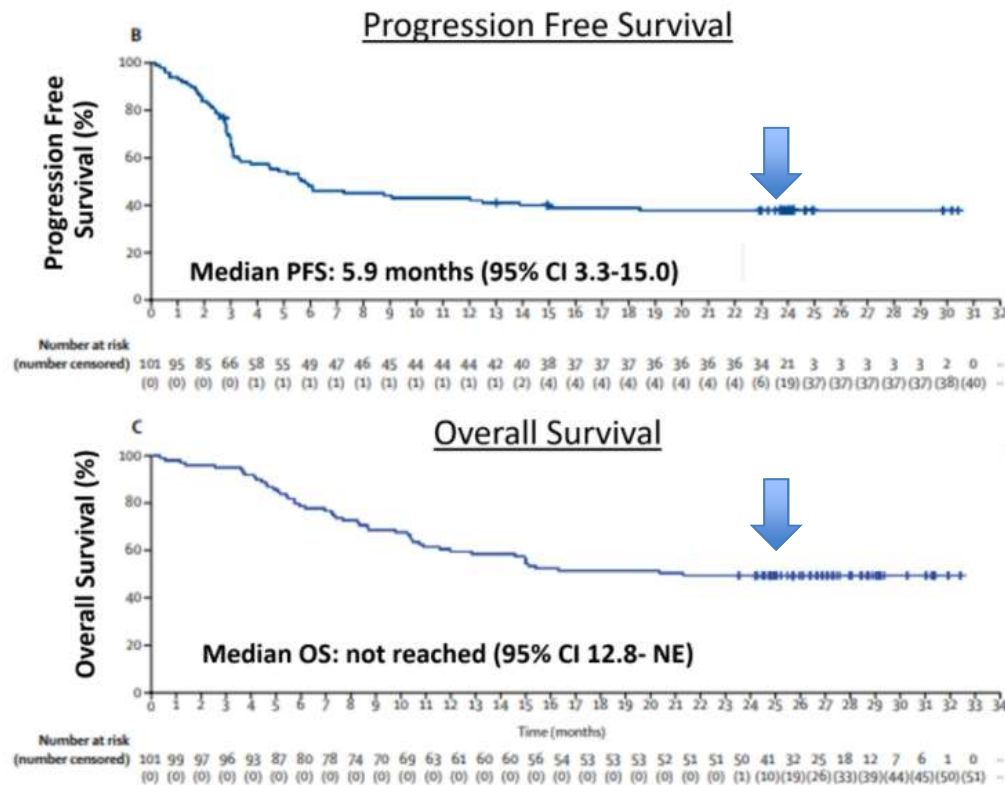
SCHOLAR-1 Analysis for R/R DLBCL Patients

First analysis of outcomes of refractory DLBCL patients from 2 large randomized trials and 2 academic databases
n = 636



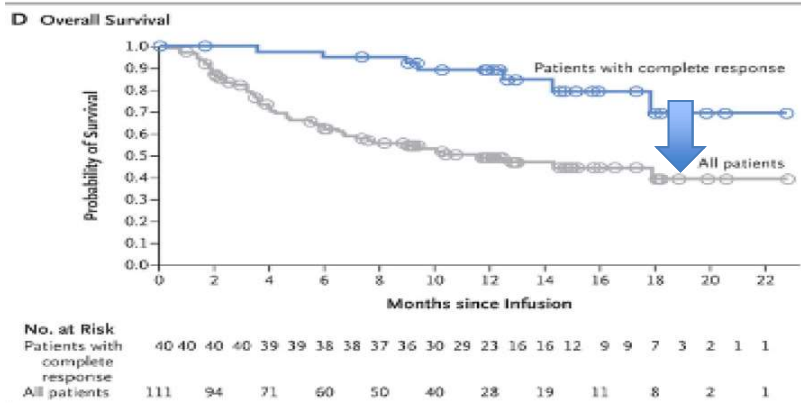
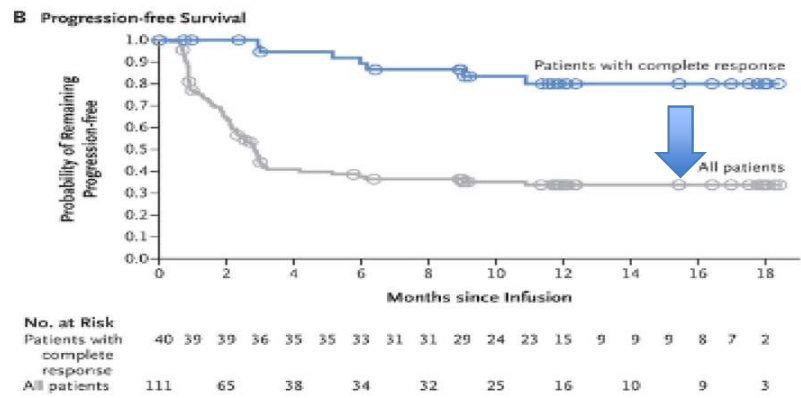
Crump M et al, Blood 2017,130(16):1800-1008

Axi-Cel (Yescarta®) – Zuma-1 Zulassungsstudie



- ORR: 88%
- CR: 58%
- 3 years PFS ~40%
- 3 years OS ~50%
- Bridging therapy ***not allowed***

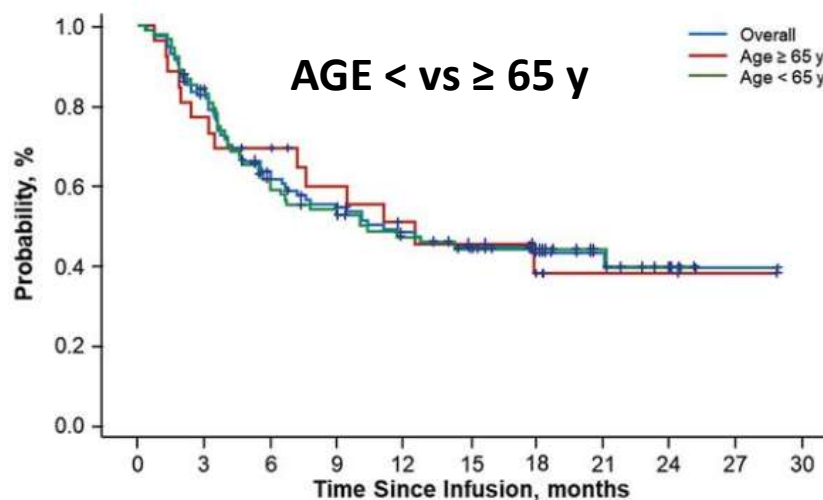
Tisa-Cel (Kymriah®) – Juliet Zulassungsstudie



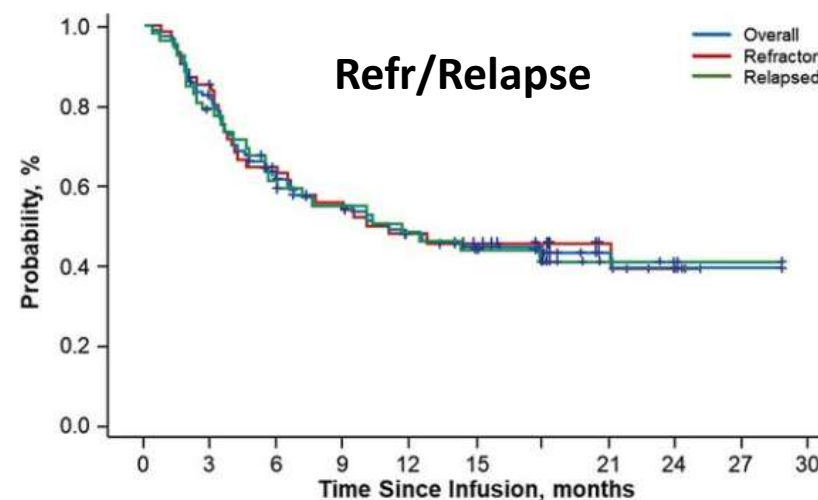
- ORR: 52%
- CR: 40%
- Median OS (infused): 12 months
- ITT OS 8.3 months
- Bridging therapy ***allowed!***

Tisa-Cel: Overall Survival by Age and Relapsed/Refractory Status

Median follow-up: 19 months



Overall, n = 115	91	64	54	44	36	24	12	6	1	0
Age ≥65 y, n = 26	20	17	13	10	8	5	2	2	0	0
Age <65 y, n = 89	71	47	41	34	28	19	10	4	1	0



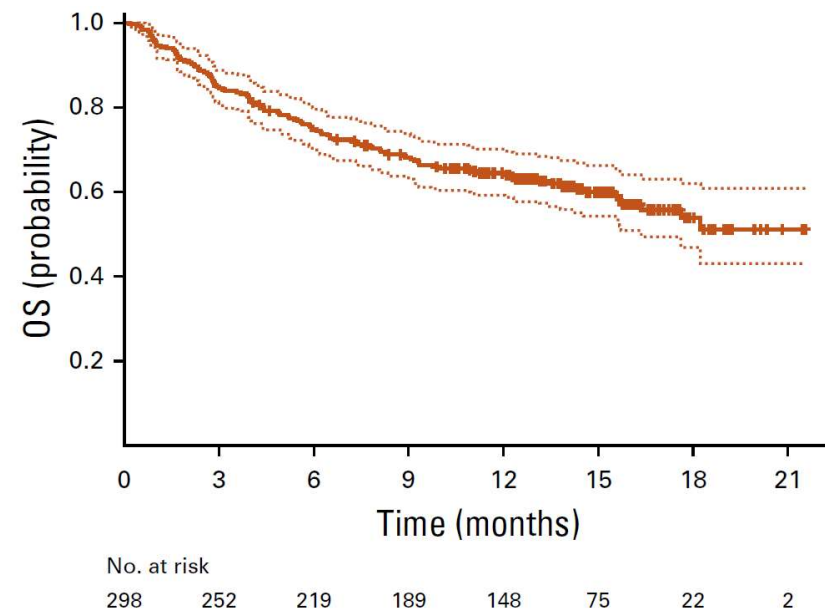
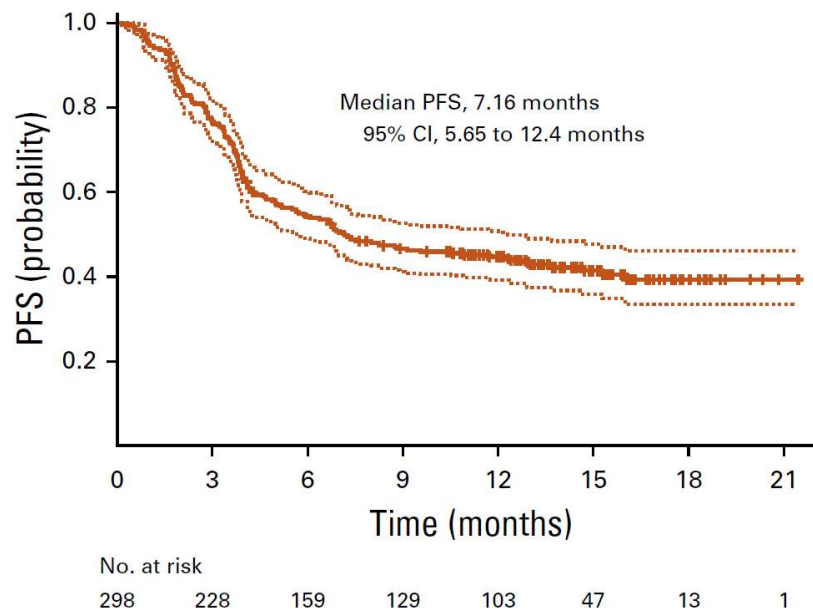
Overall, n = 115	91	64	54	44	36	24	12	6	1	0
Refractory, n = 62	50	35	29	22	17	12	7	4	0	0
Relapsed, n = 53	41	29	25	22	19	12	5	2	1	0

JULIET (NCT02445248) is a single-arm, open-label, multicenter, global, pivotal phase 2 trial

Schuster SJ et al, Blood 2018 132:1684

Axi-Cel (Yescarta®): Real World – US Lymphoma CAR T Consortium

n=298 leukapheresed patients

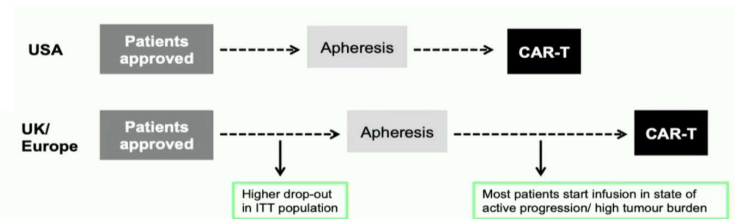
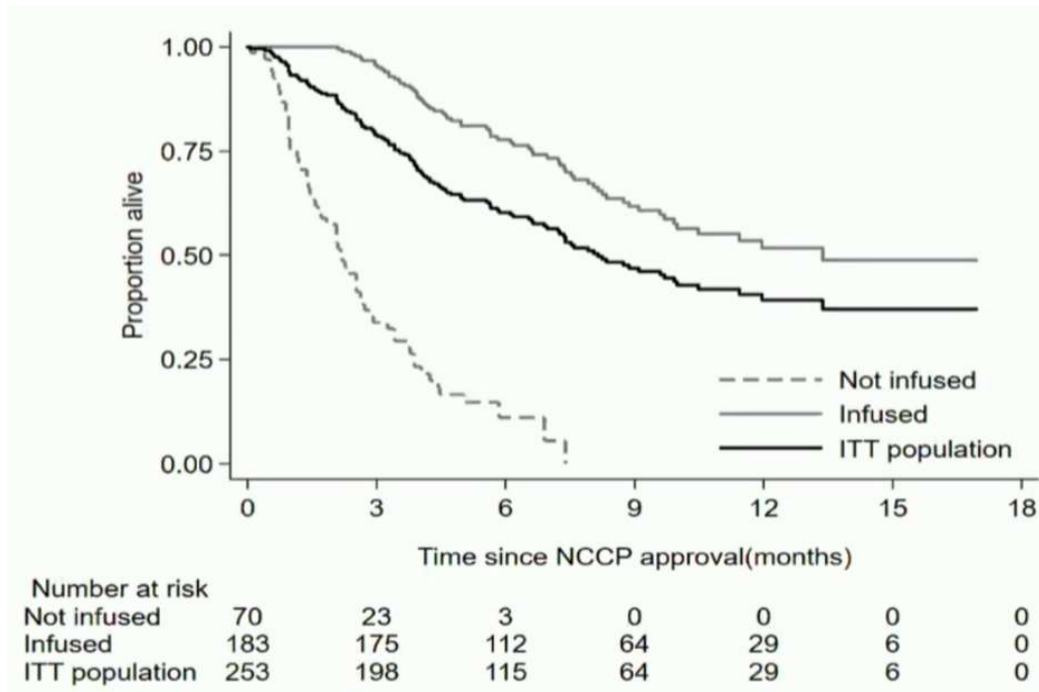


Real World Data Europe/UK:

Overall survival of pts approved for CAR T-cell therapy



Kuhnl A et al, EHA 2020



Median OS
Infused: 13.4 months (95% CI: 9.7-NR)
ITT population: 8.1 months (95% CI 7.0-10.0)
Not infused: 2.2 months (95% CI: 1.6-2.7)

Median follow-up (infused): 9.9 months
 97/183 patients have progressed
 39/97 are alive with a median of 137 days

Data suggest that 35 – 40% of patients receiving CAR-T may have a long-term benefit!

Zulassungsstatus Europa (EMA) – Erwachsene 10/2020

- **Kymriah® (Tisagenlecleucel, ehemals CTL019):** erwachsener Patienten mit CD19+ rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus grosszelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) oder CD19+ transformiertem follikulären Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.
Grundlage für die EMA-Zulassung: JULIET Studie
zusätzlich: CD19+ refraktärer/rezidivierter B-ALL bis zu einem Alter von ≤25 Lebensjahren
- **Yescarta (Axicabtagen-Ciloleucel):** CD19+ diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) oder oder CD19+ transformiertem follikulären Lymphom CD19+ **primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL)** nach zwei oder mehr Vortherapien
Grundlage für die EMA-Zulassung: ZUMA-1 Studie

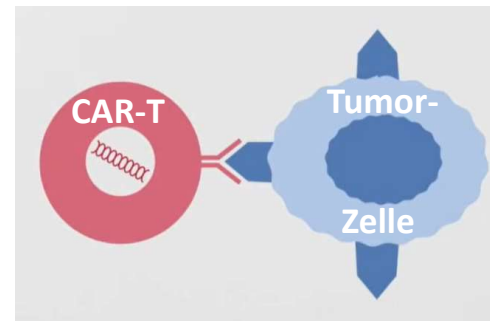
Toxizität der CAR-T Zell Therapie

CAR T – Zell Therapie: Toxizität

- Zytokin – Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrom – **CRS**)
- Neurotoxizität (Immun-effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome - **ICANS**)
- Hypogammaglobulinämie, Zytopenien (Leukopenie)
 - virale und bakterielle Infektionen
- Preis

Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrom – CRS)

- Interaktion zwischen CAR T Zellen und den Targetzellen



- Expansion der CAR T-Zellen

- Lyse der Tumorzellen (+ normale Zellen)

- Freisetzung von Zytokinen (INF-gamma , TNF-alpha)

- Aktivierung von weiteren Immunzellen (u.a. Monozyten/Makrophagen)



pro-inflammatorische Zytokine:
u. a. IL-6, IL-1, IL-10

Zytokinausschüttung
wird gesteigert
("Zytokinsturm")



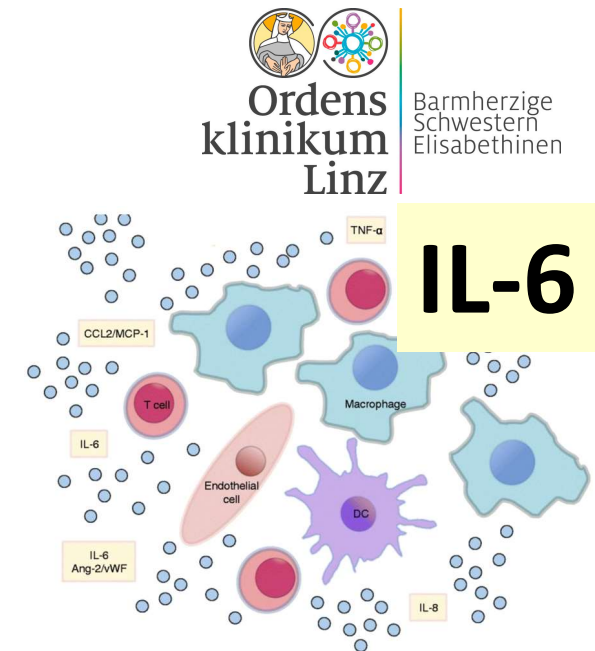
Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrom – CRS)

Unterschiedliche Ausprägung!

- **Milde Symptome:**
Grippe-ähnliches Krankheitsbild, Fieber, Übelkeit, Schüttelfrost
Arterielle Hypertone, Tachykardie, Dyspnoe
Asthenie, Kopfschmerz, Exanthem
- **Schwere Symptome:** → **onkologischen Notfall!**
Hypoxie mit Beatmungsbedürftigkeit
schwere Hypotension mit Minderdurchblutung der Extremitäten
Kapillarlecksyndrom (*capillary leak syndrom*) mit Ödembildung innerer Organe
(besonders Lungenödem)
Multiorganversagen und eine disseminierte intravasale Koagulopathie

Das Auftreten des CRS korreliert u. a. mit der Pharmakokinetik der CAR-T-Zellen, der Tumorzelllast und dem Ansprechen.

Hay KA et al, *Blood* 2017,130(21): 2295–2306; Shimabukuro-Vornhagen A et al, *J ImmunoTher Cancer* 2018,6:56

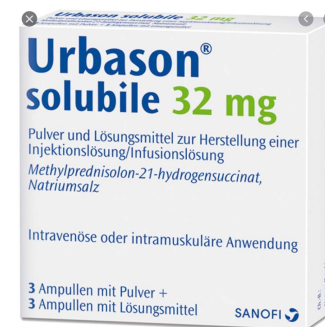


Behandlung CRS: Tocilizumab, Steroide



Anti – IL6 Rezeptor AK

**Entsprechender
Vorrat an
Tocilizumab
muss 7/24
gewährleistet
sein!**



**Siltuximab
anti – IL6 AK**



**Anakinra
anti IL1-R AK**

Graduierung CRS nach ASTCT Consensus

CRS Parameter	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fever*	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$
			With	
Hypotension	None	Not requiring vasopressors	Requiring a vasopressor with or without vasopressin	Requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin)
			And/or†	
Hypoxia	None	Requiring low-flow nasal cannula‡ or blow-by	Requiring high-flow nasal cannula‡, facemask, nonrebreather mask, or Venturi mask	Requiring positive pressure (eg, CPAP, BiPAP, intubation and mechanical ventilation)

Maßnahmen aufgrund der Graduierung

Lee DW et al, *Biol Blood Marrow Transplantation* 2019: Volume 25, Issue 4, 625-638

CRS Grad	Tocilizumab	Steroids
Grade 1: Symptoms require symptomatic treatment only (e.g. fever, nausea, fatigue, headache, myalgia, malaise)	N/A	N/A
Grade 2: <ul style="list-style-type: none"> • Symptoms require and respond to moderate intervention • Oxygen requirement < 40% FiO₂ or hypotension responsive to fluids or low dose of 1 vasopressor or Grade 2 organ toxicity 	<ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab 8 mg/kg over 1 hour (not to exceed 800 mg) • Repeat Tocilizumab every 8 hours as needed if not responsive to IV fluids or increasing supplemental oxygen; maximum of 3 doses in a 24-hour period. Maximum total of 4 doses if no clinical improvement in the signs and symptoms of CRS 	<ul style="list-style-type: none"> • If no improvement within 24 hours after starting tocilizumab, manage per Grade 3
Grade 3: <ul style="list-style-type: none"> • Symptoms require and respond to aggressive intervention • Oxygen requirement ≥ 40% FiO₂ or hypotension requiring high-dose or multiple vasopressors or Grade 3 organ toxicity or Grade 4 transaminitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Per Grade 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Methylprednisolone 1 mg/kg IV BID or equivalent dexamethasone(e.g. 10 mg IV every 6 hours) • Continue corticosteroids use until the event is Grade 1 or less, then taper over 3 days • If not improving, manage as Grade 4
Grade 4: <ul style="list-style-type: none"> • Life-threatening symptoms • Requirements for ventilator support or continuous veno-venous hemodialysis or Grade 4 organ toxicity (excluding transaminitis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Per Grade 3 	<ul style="list-style-type: none"> • High-dose corticosteroids; methylprednisolone 1,000 mg/day IV x 3 days; if improves then manage as above • Consider alternative immunosuppressants if no improvement or if condition worsens

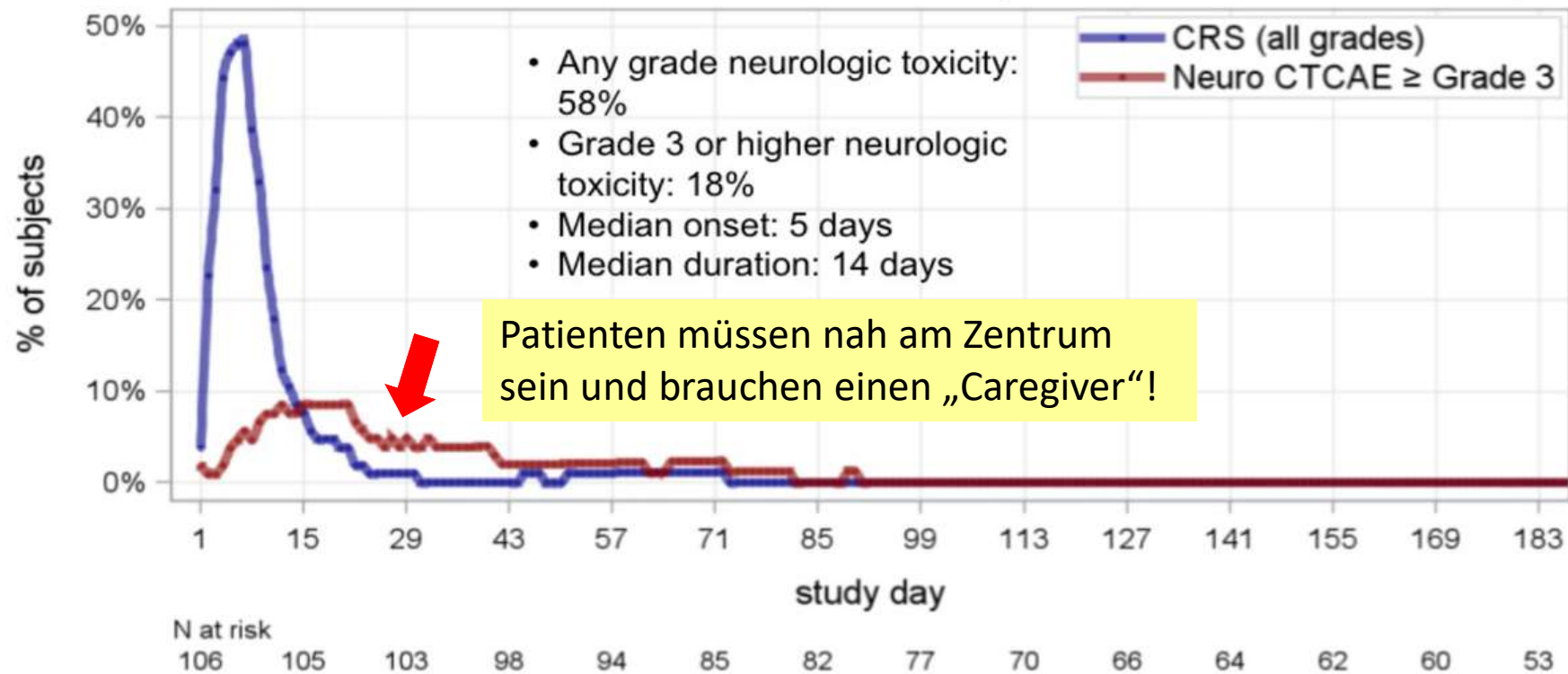
Neurotoxizität: ICANS (Immun-effector Cell-associated neurotoxicity syndrome)

- zweithäufigste AE einer CAR-T Zell Therapie!
- häufig kombiniert mit CRS (90%)
- Pathogenese unklar:
 - Direkter toxischer Effekt der CAR-T auf Hirn-Parenchym, zusätzlich Dysfunktion der Blut-Hirn Schranke **durch IL6, TNF α und IL1** → Entzündung und Schädigung des Gehirns.
- Die Inzidenz von ICANS steht in Bezug zu hoher Tumorlast, Patientenalter und dem spezifischen CAR-T cell Produkt.

Neurotoxizität: ICANS (Immun-effector Cell-associated neurotoxicity syndrome)

- **Symptome:** Vielfältig
- Kopfschmerzen, Gedächtnisverlust, Meningismus, Schwindel, Somnolenz, Desorientierung, Tremor, Myoklonien, Krämpfe, Sprachstörungen, Enzephalopathie bis Koma
- Ähnlich zum CRS: **ASTCT** Konsensus-basierendes **Graduierungssystem**
- **App!!**

Neurotoxizität: Kann auch nach der Entlassung aus dem Spital auftreten!



**Preis: Produkt ca 320,000 €/Patient
mit Apherese, stat. Aufenthalt, etc. ~400.000€**



**Ordens
klinikum
Linz**

Barmherzige
Schwestern
Elisabethinen



CD19 CAR-T Zulassungsstudien vs Real World

¹Neelapu et al, NEJM 2017; ²Riedell PA et al, Transplantation & Cellular Therapy Meetings of ASCT and CIBMTR 52a; ³Schuster SJ et al, NEJM 2019; 380:45-56

	ZUMA 1 ¹	Kommerzielles Axi-Cel ²	JULIET ³	Kommerzielles Tisa-Cel ²
Anzahl Patienten mit Apherese/Infusion	111/101	170/158 (93%)	165/111	94/86 (91%)
Alter	58 (23-76)	59 (18-85)	56 (22-76)	67 (29-88)
Bridgingtherapie	0%	61%	92%	75%
ORR	82% (Best)	75% (Tag +30)	52% (Best)	59% (Tag +30)
CR Rate	58% (Best)	45% (Tag +30)	40% (Best)	41% (Tag +30)
CRS Grad ≥3	13% ^a	13 (8%) ^d	22% ^c	1 (1%) ^d
NT Grad ≥3	31% ^b	50 (33%) ^d	12% ^b	0 (0%) ^d
Tociliumab	43%	61%	14%	15%
Steroide	27%	53%	10%	8%

a: per Lee Scale; b: per CTCAE V4.03; c: per Penn Scale; d: per institutionaler Scale, die andere einschließt; adaptiert nach Mackensen A, DGHO Symp 2020

Österreichische CAR T – Zell Plattform



Ihre Ansprechpartner im Ordensklinikum Linz Interne I: Medizinische Onkologie und Hämatologie



Prim. Univ.-Prof. Dr. Andreas **PETZER**
Abteilungsleiter Medizinische Onkologie und
Hämatologie
E-Mail: andreas.petzer@ordensklinikum.at



OA Dr. Michael **GIRSCHIKOFSKY**
Ärztlicher Direktor
Tel.: +43 732 7676 – 4400
E-Mail: michael.girschikofsky@ordensklinikum.at



FachärztInnen
OÄ Dr.ⁱⁿ Veronika **BUXHOFER-AUSCH**
E-Mail: veronika.buxhofer-ausch@ordensklinikum.at



OÄ Dr.ⁱⁿ Sigrid **MACHERNDL-SPANDL**
Leitung Hämatonkologisches Zentrum
E-Mail: sigrid.machherndl-spandl@ordensklinikum.at

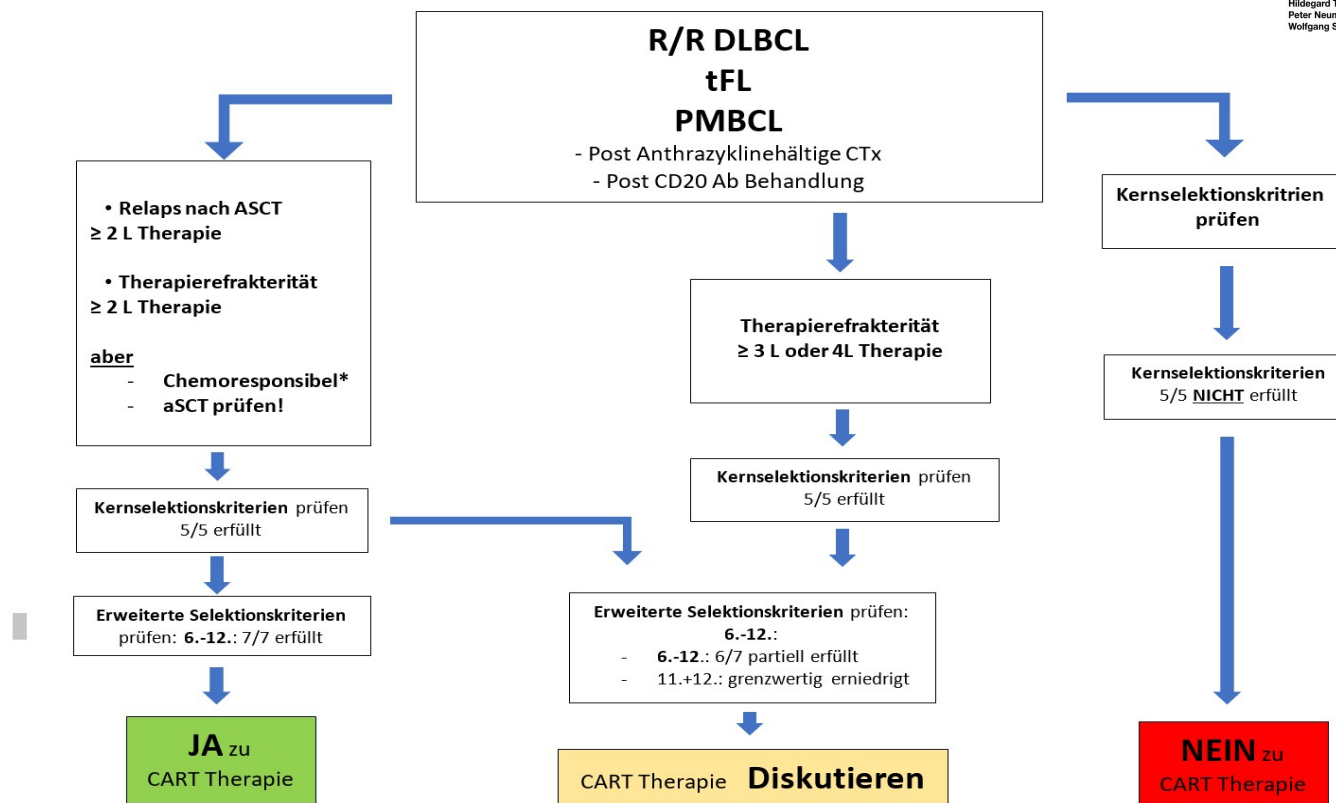


FÄ Dr.ⁱⁿ Irene **STRASSL**
E-Mail: irene.strassl@ordensklinikum.at



OA Univ.-Doz. Dr. Johannes **CLAUSEN**
E-Mail: johannes.clausen@ordensklinikum.at

Algorithmus für zugelassene Indikationen in Österreich (außerhalb von klin. Studien)



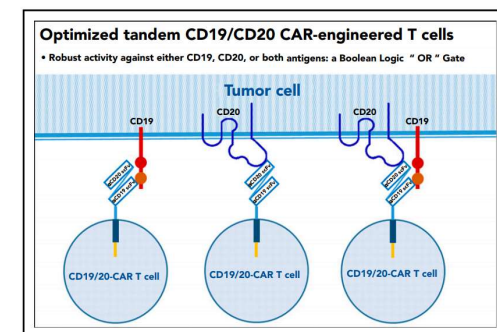
*Bezieht sich auf die „bridging chemotherapy“

Kern & Selektionskriterien

Kern- & Selektionskriterien (13 Punkte)				ja	nein
Kernselektionskriterien					
1.	Herz	EF	> 50%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Lunge	SpO ₂	> 91-92% bei Raumluft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	ECOG PS		0-1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	ZNS		- Keine Beteiligung; - keine schwerwiegende <u>neurolog.</u> Erkg., die als KI gewertet wird	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Infektion		Keine aktive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SUMME					
erweiterte Selektionskriterien					
6.	ANC	G/L	≥ 1.0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	ALC	G/L	> 0.1-0.3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	NFP	<u>eGFR</u>	≥ 60 ml/min/1.73 m ²	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	LFP	S- ALT/AST	< 2.5 x ULN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	LFP	total Bilirubin	< 2.0 mg/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	PT	G/L	≥ 50-75	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	Hb	g/dl	> 8.0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SUMME					

CAR-T Zellen – Zukunft?

- Zahlreiche andere hämatologische Entitäten: M. Myelom, FL, CLL, MZL, etc.
- Solide Tumore: Antigen? Tumorheterogenität? Umgebendes Stroma? Erste Studien bei Patienten mit Lungenkarzinom, Mesotheliom, Glioblastom, Sarkom,...
- Kombination CAR-T und Checkpoint-Inhibitoren
- Antigen-Escape: Tandem CARS (e.g. CD19/CD20 CAR-T Cells)
Überwinden des Antigenverlustes, Multi-Targeted CARS
- Allogene CARS „from the shelf“



Schuster SJ, Blood 2020



**Ordens
klinikum
Linz**

INTERNE I: Hämatologie mit Stammzelltransplantation
Hämostaseologie und
Internistische Onkologie

Barmherzige
Schwestern
Elisabethinen

ZENTRUM

für Tumorerkrankungen

ONKOLOGISCHES LEITSPITAL FÜR OBERÖSTERREICH

EIN UNTERNEHMEN DER VINZENZ GRUPPE
UND DER ELISABETHINEN

E n d e

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!