CAR-T

Mikael Lisak

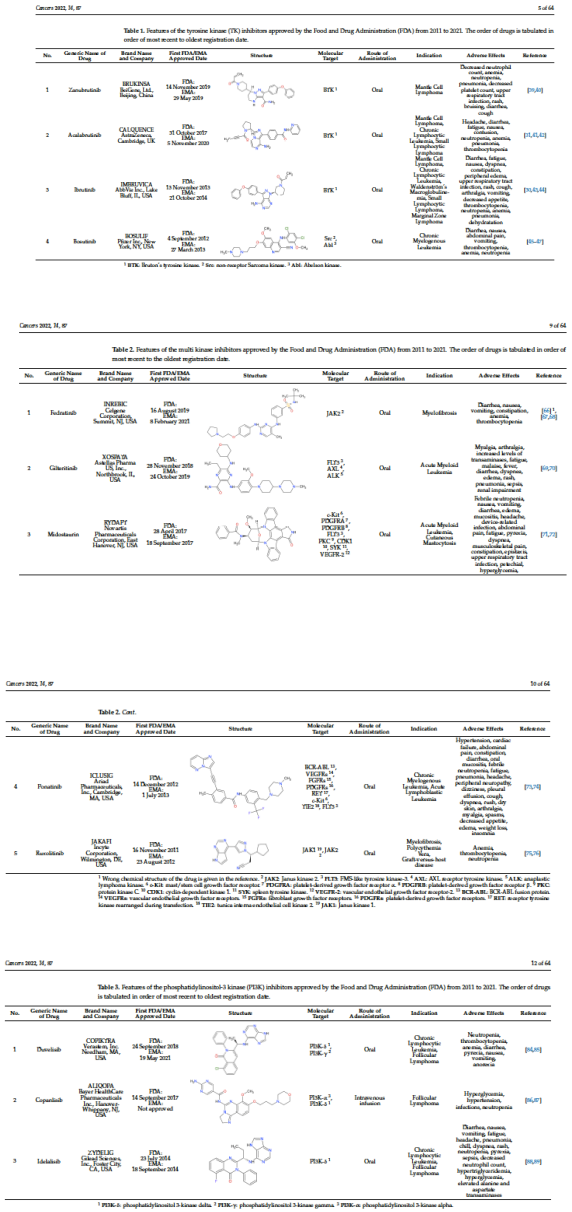
Sektionen för hematologi och koagulation, SU/Sahlgrenska, Göteborg

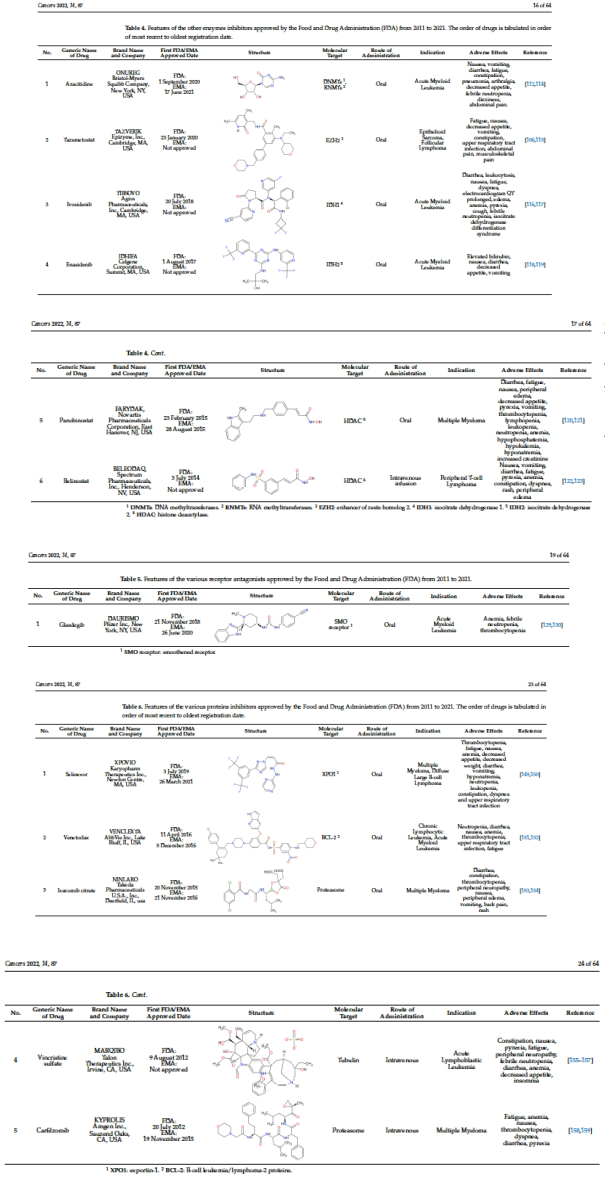
2023-05-23 Blodcancerföreningen

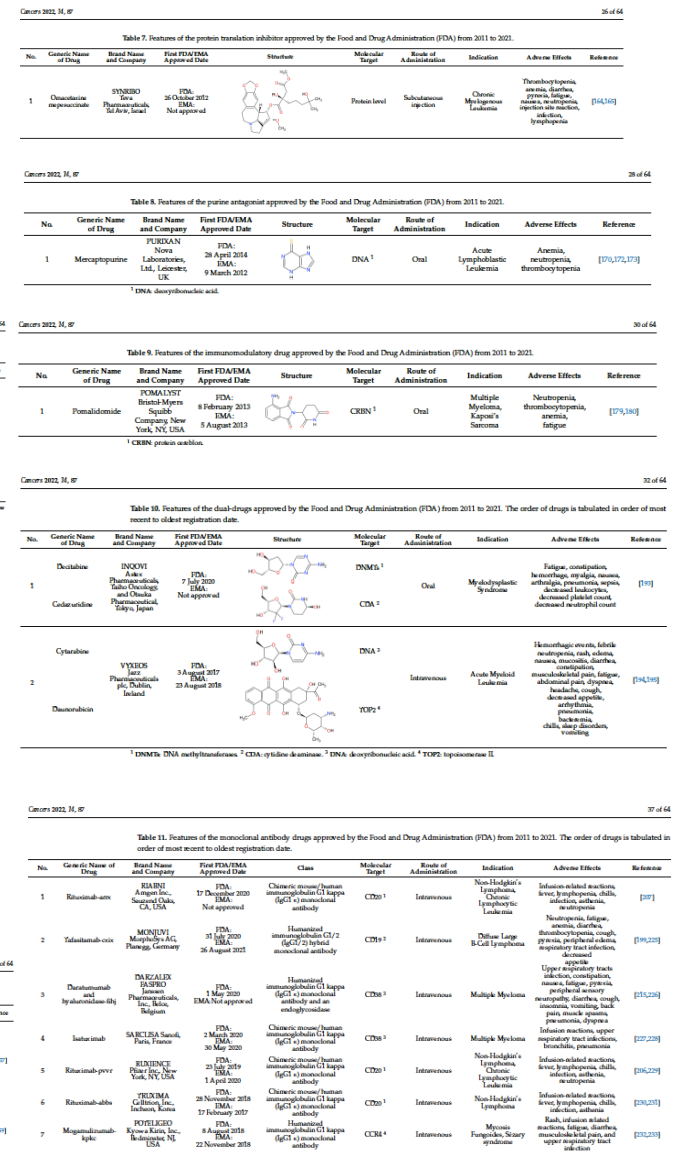

Everyone have their mics on?

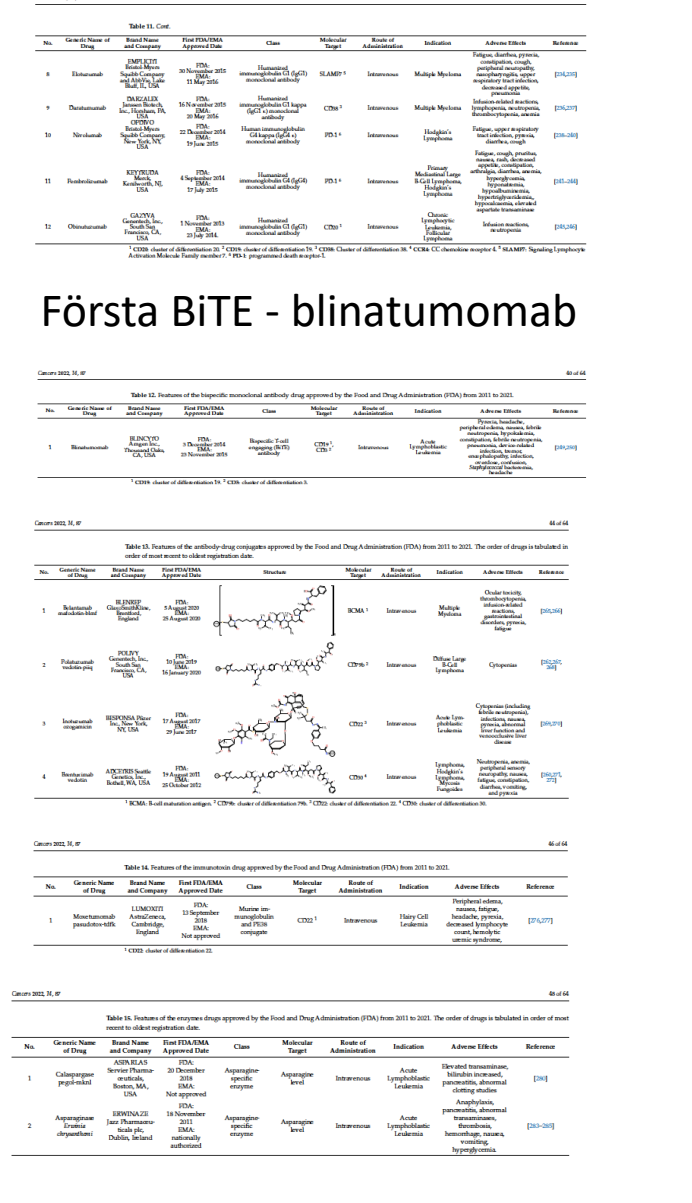
Nya/godkända (FDA/EMA) behandlingar 2011-2021

ca 35









Första BiTE - blinatumomab

Forts. 2021

CAR T

Table 16. Features of the chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T cells) drugs approved by the Food and Drug Administration (FDA) from 2011 to 2021. The order of drugs is tabulated in order of most recent to oldest registration date.

No.	Generic Name of Drug	Brand Name and Company	First FDA/EMA Approved Date	Class	Molecular Target	Route of Administration	Indication	Adverse Effects	Reference
1	Brexucabtagene autoleucel	TECARTUS Kite, a Gilead Company, Foster City, CA, USA	FDA: 24 July 2020 EMA: 14 December 2020	Genetically modified autologous T cells	CD19 [1]	Intravenous	Mantle Cell Lymphoma	Cytokine release syndrome, cytopenias, hypotension, encephalopathy, fever, fatigue, tachycardia, arrhythmia, infection with pathogen unspecified, chills, hypoxia, cough, tremor, musculoskeletal pain, headache, nausea, edema, motor dysfunction, constipation, diarrhea, decreased appetite, dyspnea, rash, insomnia, pleural effusion, aphasia	[293,294,295]
2	Axicabtagene ciloleucel	YESCARTA Kite Pharma, Inc., Los Angeles, CA, USA	FDA: 18 October 2017 EMA: 23 August 2018	Genetically modified autologous T cells	CD19 [1]	Intravenous	Large B-Cell Lymphoma, Follicular Lymphoma	Cytokine release syndrome, fever, hypotension, encephalopathy, tachycardia, fatigue, headache, febrile neutropenia, nausea, infections with pathogen unspecified, decreased appetite, chills, diarrhea, tremor, musculoskeletal pain, cough, hypoxia, constipation, vomiting, arrhythmias, dizziness	[296,297]
3	Tisagenlecleucel	KYMRIAH Novartis Pharmaceuticals Corporation, Basel, Switzerland	FDA: 30 August 2017 EMA: 23 August 2018	Genetically modified autologous T cells	CD19 [1]	Intravenous	Acute Lymphoblastic Leukemia, Large B-Cell Lymphoma	Cytokine release syndrome, infections-pathogen unspecified, pyrexia, decreased appetite, hypogammaglobinemia, headache, encephalopathy, hypotension, bleeding, epistaxis, tachycardia, nausea, diarrhea, vomiting, viral infectious disorders, hypoxia, fatigue, acute kidney injury, edema, cough, delirium	[298,299]

[1] CD19: cluster of differentiation 19.

2022: 9 nya godkännanden

Orencia (abatacept), aGvHD-profylax
Oxbryta (voxelotor), SCA 4-11 år
Enjaymo (sutmilimab-jome) CAD
Carvytki (cilta-cel), MM R/R, 5e linjen
Yescarta (axi-cel), LBCL ref/rel inom 12 mån
Vidaza (azacitidine) JMML
Kymriah (tisa-cel), FL 3e linjens beh
Breyanzi (liso-cel), LBLC ref/rel inom 12 mån
Tecyvali (teclistamab), MM ref/rel 4e linjens beh

SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

Chimeric Antigen Receptor (CAR)

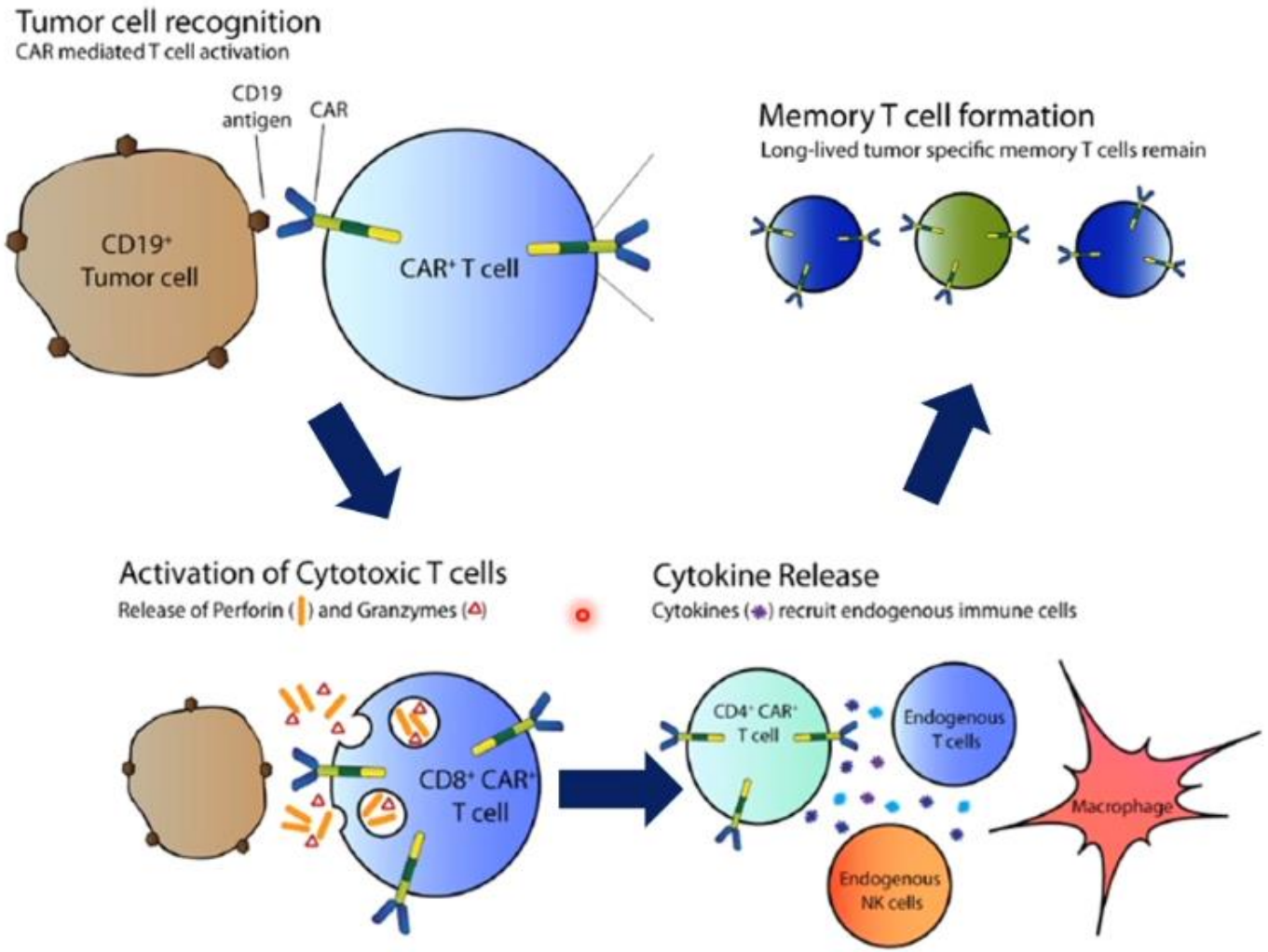
+

T-celler

=

Genmodifierade T-celler

CAR-T cell therapy mechanism of action



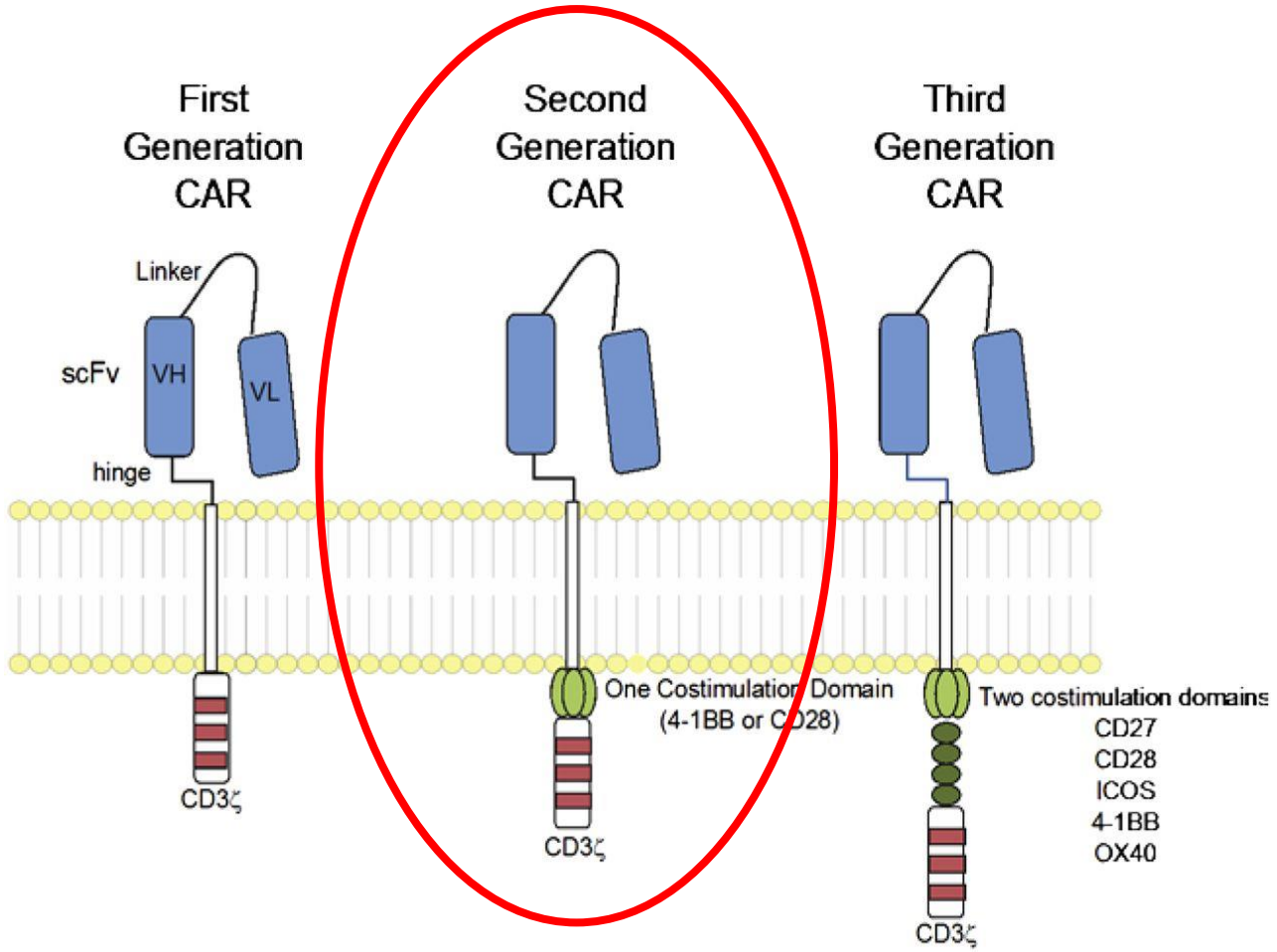
Adapted from: Maus et al. ***Clin Cancer Res*** 2016

CAR-T

”Andra generationen”

Tumörantigen CD19, BCMA…

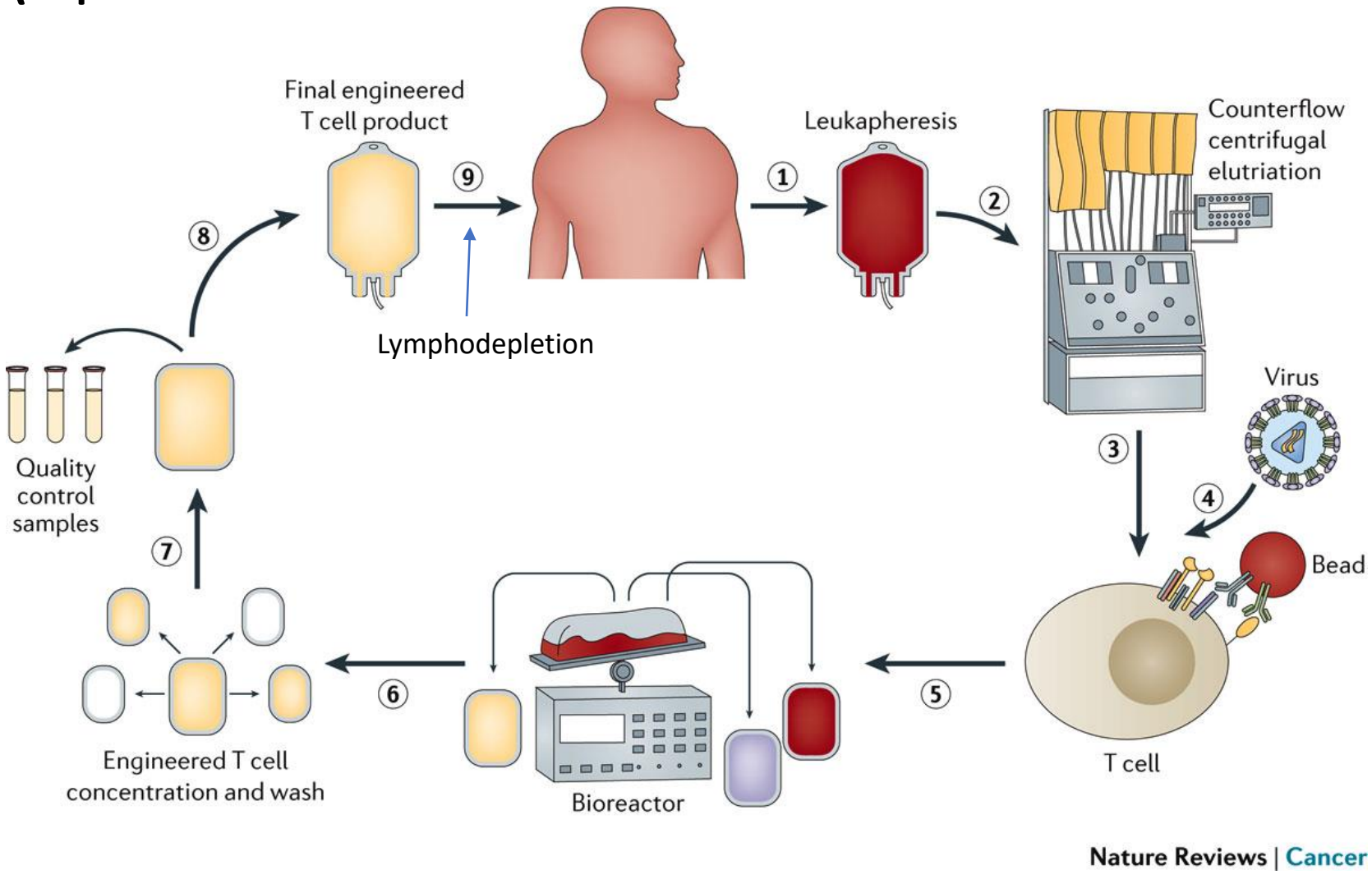
(=målstruktur)



Shannon L. Maude et al. Blood 2015;125:4017-4023

Tillverkning CAR-T

- Autologa T-celler
- Skörd på SU/S
- Produktion USA, EU
- 3-4 v leveranstid
- Infusion på SU/S



SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

CAR-T:
”What´s the fuzz?”

SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

B-cellslymfom

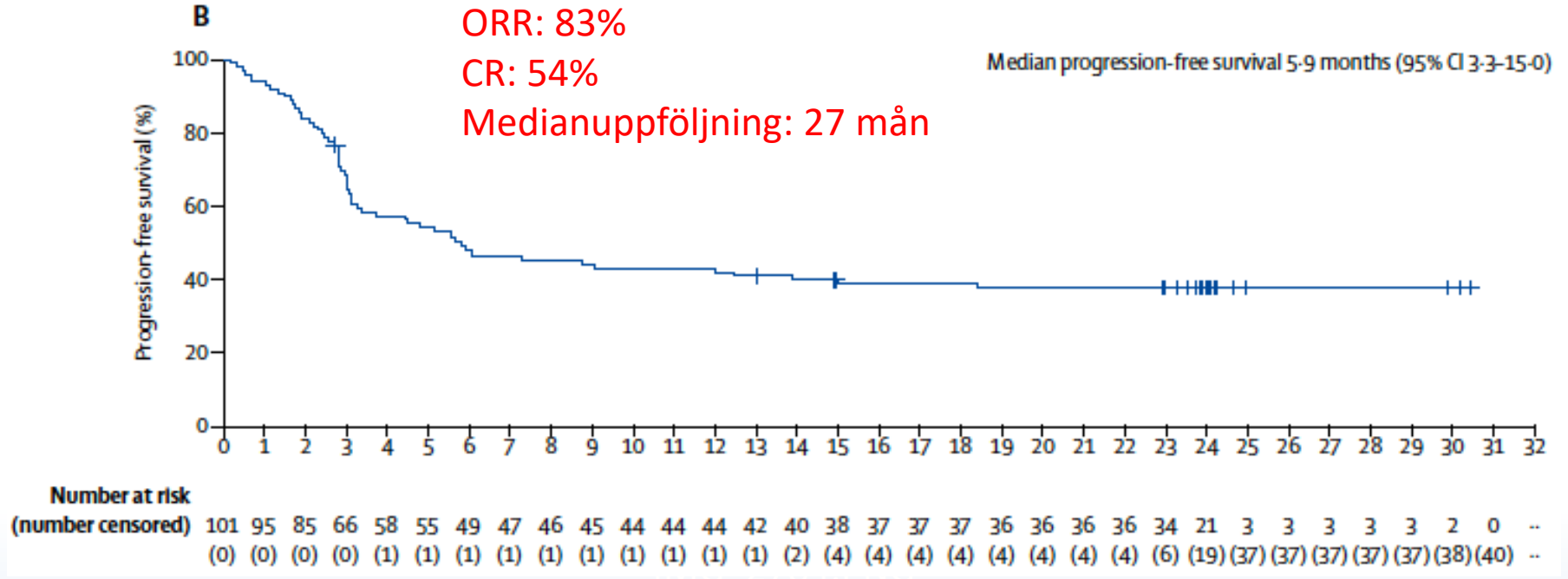
ZUMA-1 Axicaptagene ciloleucel (Yescarta®) LBCL

ZUMA-1

ORR: 83%

CR: 54%

Medianuppföljning: 27 mån



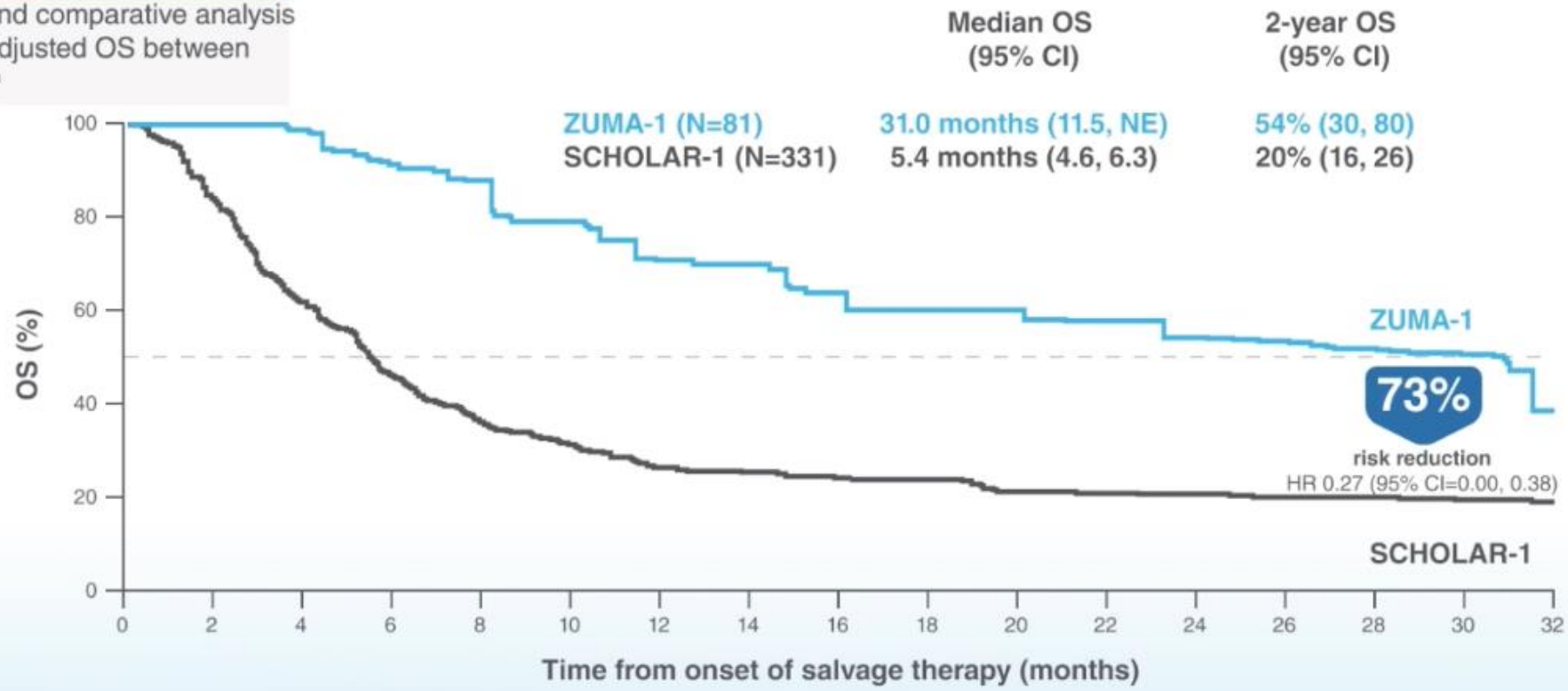
Locke, Lancet Oncology 2019

ZUMA-1 Axicaptagene ciloleucel (Yescarta®) LBCL

”Unmet need”: SOC har dålig prognos

ZUMA-1 (axicabtagene ciloleucel) /SCHOLAR-1 (SoC)

Retrospective and comparative analysis of confounder-adjusted OS between the two studies[a]

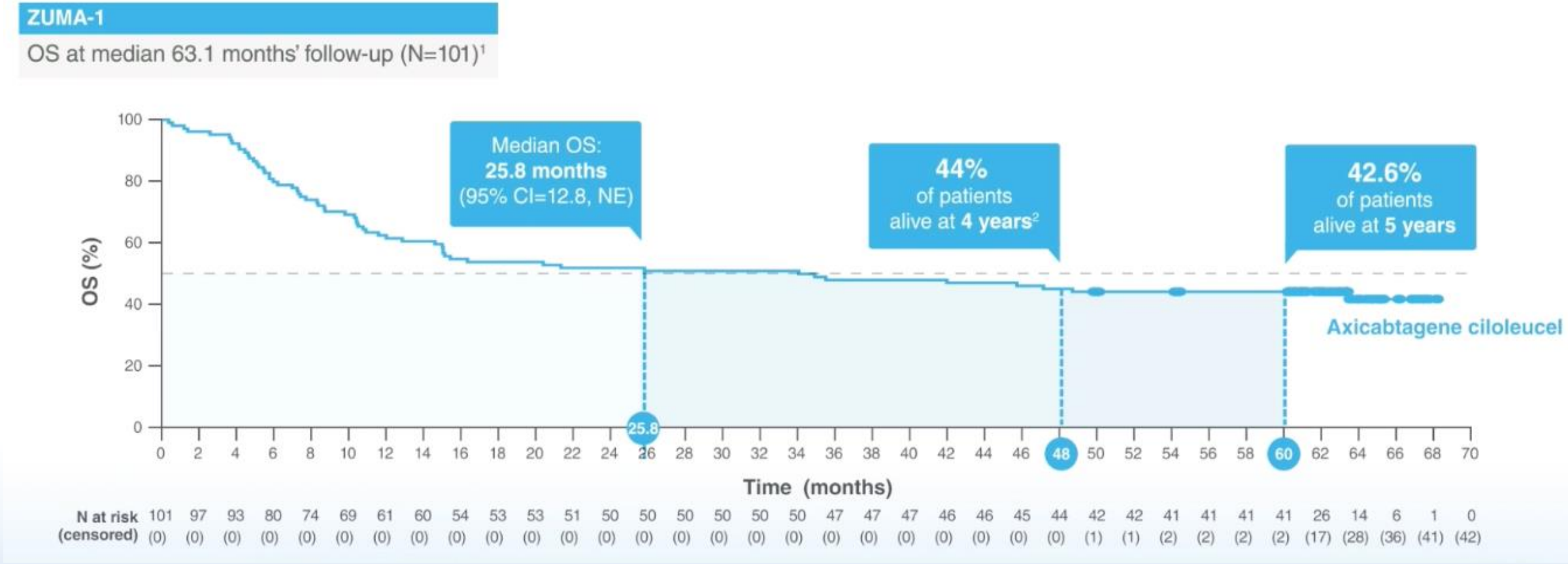


Locke, Lancet Oncology 2019

ZUMA-1 Axicaptagene ciloleucel (Yescarta®) LBCL

SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

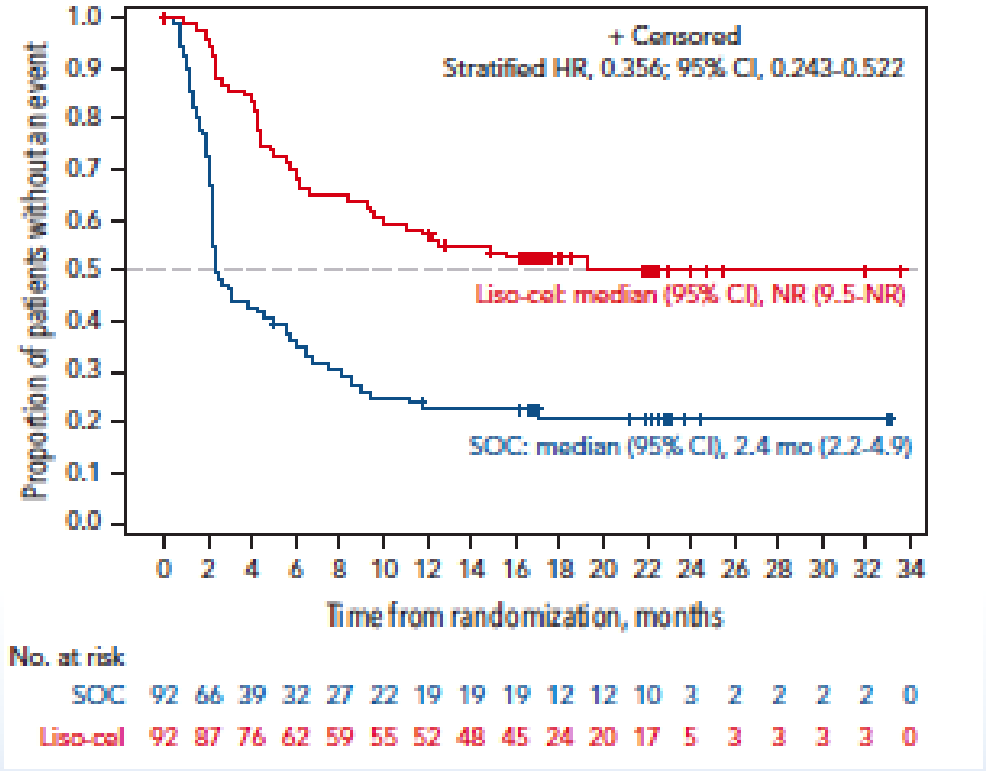
5-årsuppföljning



Jacobson, Blood/ASH 2021

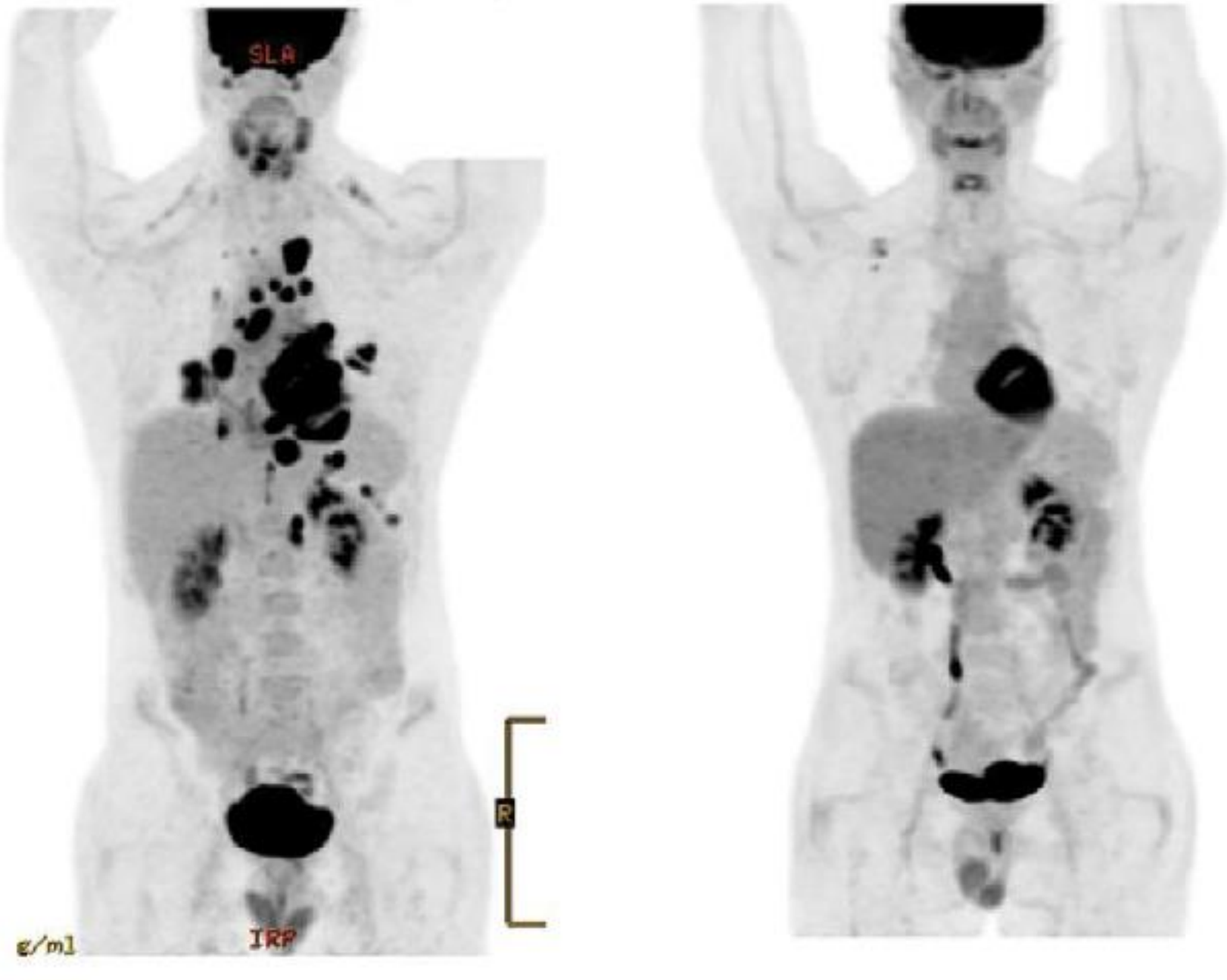
TRANSFORM lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®)
LBCL REF/REL12

17,5 mos follow-up



CR 74% for liso-cel (vs 43%)
EFS NR for liso-cel vs (2.4 mos)

Abramson, Blood/ASH 2023



SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

B-ALL

SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

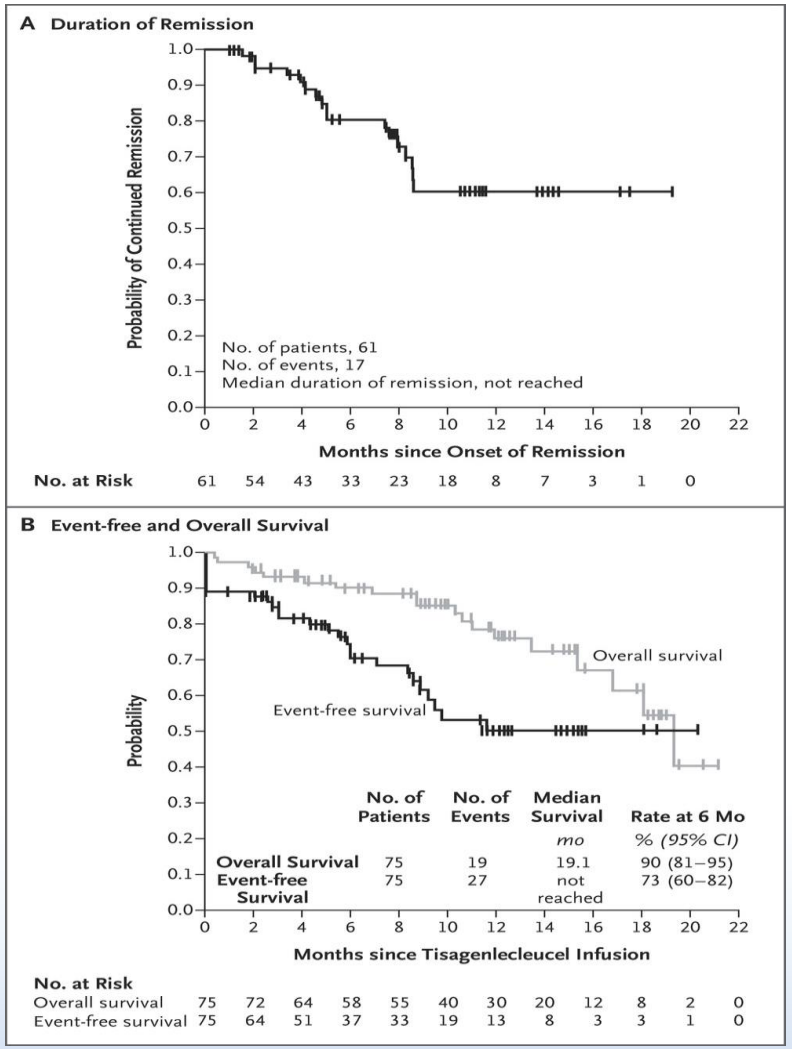
ALL

Kymriah®/tisa-cel/Novartis

Median-follow-up: 38,8 mos

ORR 82%. 59% of responders rel-free at 12 months.

3-yrs: EFS 44%, OS 63%



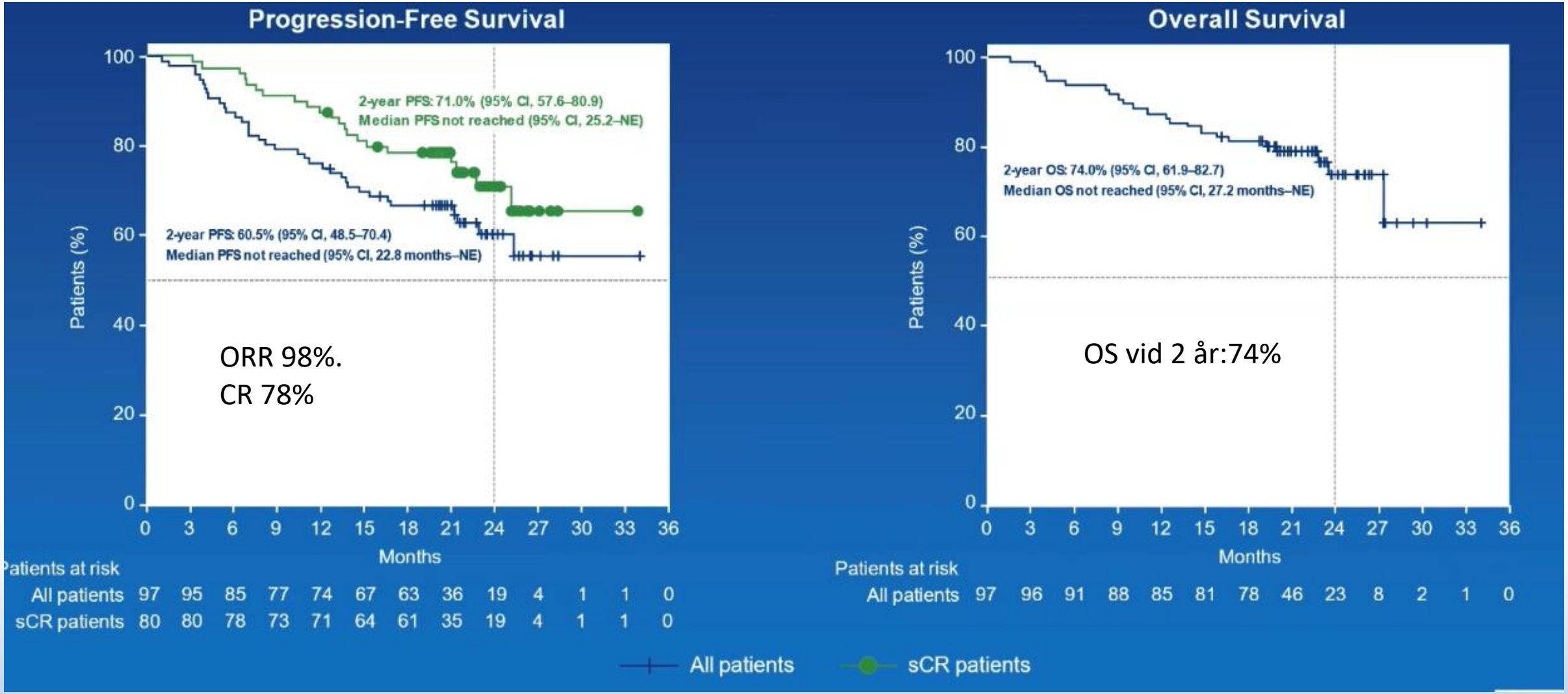
Maude SL et al. N Engl J Med 2018;378:439-448

SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

Myelom

CARTITUDE-1 Ciltacabtagen autoleucel (CARVYTKI®) MM

SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



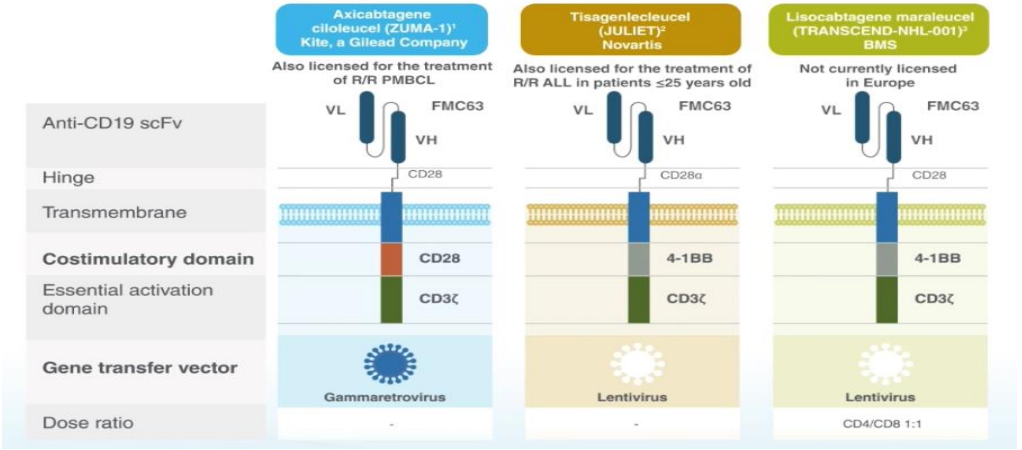
ORR 98%.
CR 78%

OS vid 2 år:74%

Madduri, ASH dec 2020

Komersiella CAR-T-produkter

- **ZUMA**-studierna
  (LBCL, MCL, ALL, indolenta lymfom, KLL)
  Axicaptagene ciloleucel (**Yescarta®**)
  Brexucaptagene autoleucel (**Tecartus®**)



- **JULIET**, **ELIANA** och **BELINDA** (LBLCL, ALL)
  Tisagenlecleucel (**Kymriah®**)

- **KARMMA**-studierna (MM)
  Idecabtagene vicleucel (**Abecma®**)

- **TRANSCEND** och **TRANSFORM** (LBCL)
  Lisocabtagene maraleucel (**Breyanzi®**)

- **CARTITUDE**-studierna (MM)
  Ciltacabtagene autoleucel (**CARVYTKI®**)

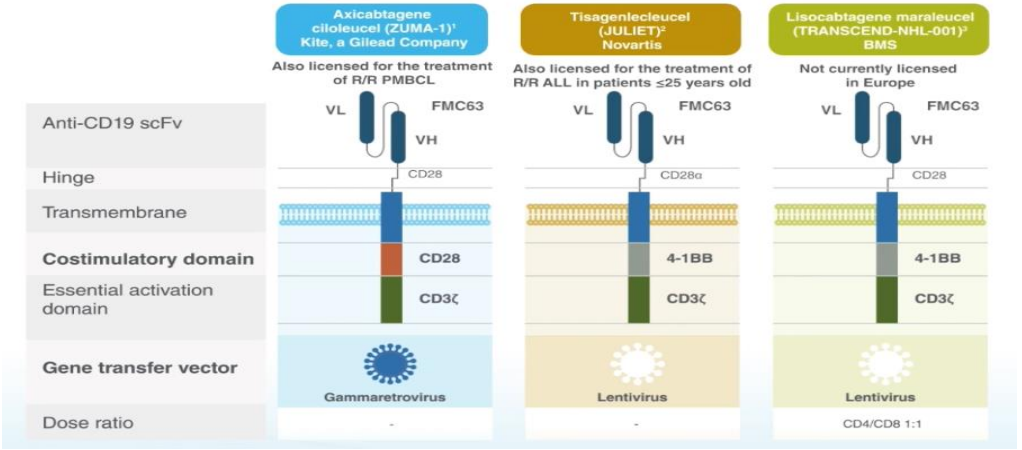
Komersiella CAR-T-produkter

- **ZUMA**-studierna

  (LBCL, MCL, ALL, indolenta lymfom, KLL)

  Axicaptagene ciloleucel (**Yescarta®**)

  Brexucaptagene autoleucel (**Tecartus®**)



- **JULIET**, **ELIANA** och **BELINDA** (LBLCL, ALL)

  Tisagenlecleucel (**Kymriah®**)

- **KARMMA**-studierna (MM)

  Idecabtagene vicleucel (**Abecma®**)

- **TRANSCEND** och **TRANSFORM** (LBCL)

  Lisocabtagene maraleucel (**Breyanzi®**)

- **CARTITUDE**-studierna (MM)

  Ciltacabtagene autoleucel (**CARVYTKI®**)

Indikationer i Sverige

Approvals as standard of care

- Sweden
  - Tisa-cel – ALL - Stockholm, Gothenburg
  - Axi-cel – DLBCL, PMBCL - Lund, Gothenburg, Uppsala, Stockholm, Linköping
- Norway
  - Tisa-cel – ALL – Oslo
  - Axi-cel – DLBCL, PMBCL
- Denmark
  - Tisa-cel – ALL - Copenhagen
- Finland
  - Tisa-cel – ALL and lymphoma – Helsinki
  - Axi-cel – DLBCL, PMBCL, FL - Helsinki, Oulu, Turku
  - Brexu-cel – MCL – soon Helsinki, Oulu, Turku

Aggressiva lymfom Yescarta®(axi-cel)

- Rel/ref, 3e linjen
- Vuxna
- 5-10 patienter/år på SU

Mantelcellslymfom Tecartus®(brexu-cel)

- Rel/ref, 3e linjen, inkl TKI
- Vuxna
- 1-2 patienter/år på SU

Akut lymfatisk leukemi Kymriah®(Tisa-cel)

- Rel/ref
- Barn & vuxna upp till 25år
- 0-2 patienter år

Nya indikationer på gång
Myelom, LBCL, ALL och FL

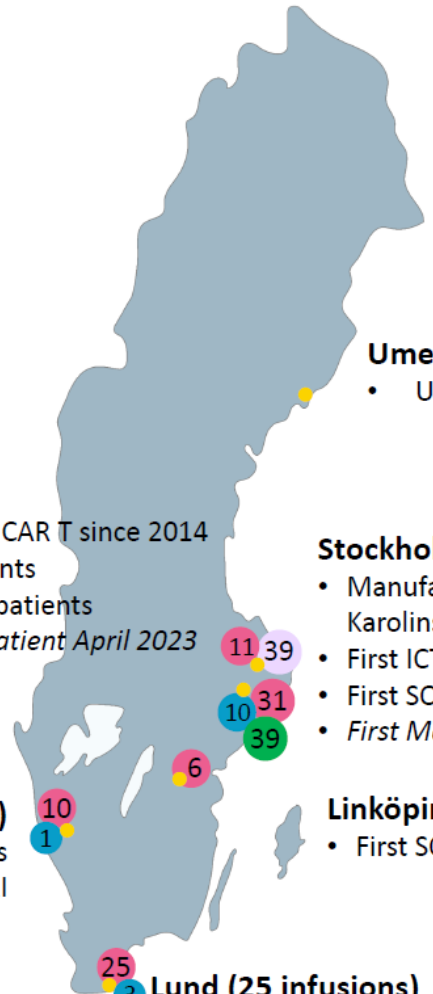
LBCL som 2a linjensbeh ref/rel inom 12 mån
Yescarta®(axi-cel) - ZUMA-7
Breyanzi®(liso-cel) - TRANSFORM

Swedish CAR T/TCR treatments:
Now 133 patients

Currently treated nationally;
137 infusions (4 RI) – 12 children

- **CAR T treatment centre**
- **Standard of Care - SOC**
- **Academic Clinical Trial - ACT**
- **Industry Clinical Trial - ICT**
- **GMP manufacture**

RI = Reinfusion



Umeå
- Upcoming treatment center

Uppsala (50 infusions)
- Academic trial 3rd generation CAR T since 2014
- First ACT 2014 – Now 39 patients
- First SOC Nov 2022 – Now 11 patients
- *First Mantle Cell Lymphoma patient April 2023*

Stockholm (44 infusions)
- Manufacture 3rd generation CAR T since 2014 – Karolinska/Vecura – 39 GMP batches
- First ICT Aug 2019 – Now 10 patients
- First SOC Nov 2019 – Now 31 patients, 3 RI
- *First Mantle Cell Lymphoma patient March 2023*

Linköping (6 infusions)
- First SOC Jan 2020

Gothenburg (12 infusions)
- First SOC Oct 2020 – Now 10 patients
- First ICT Oct 2022 – Now 1 patient, 1 RI

Lund (25 infusions)
- First SOC Jan 2020 – Now 22 patients
- First ICT Nov 2021 – Now 3 patients

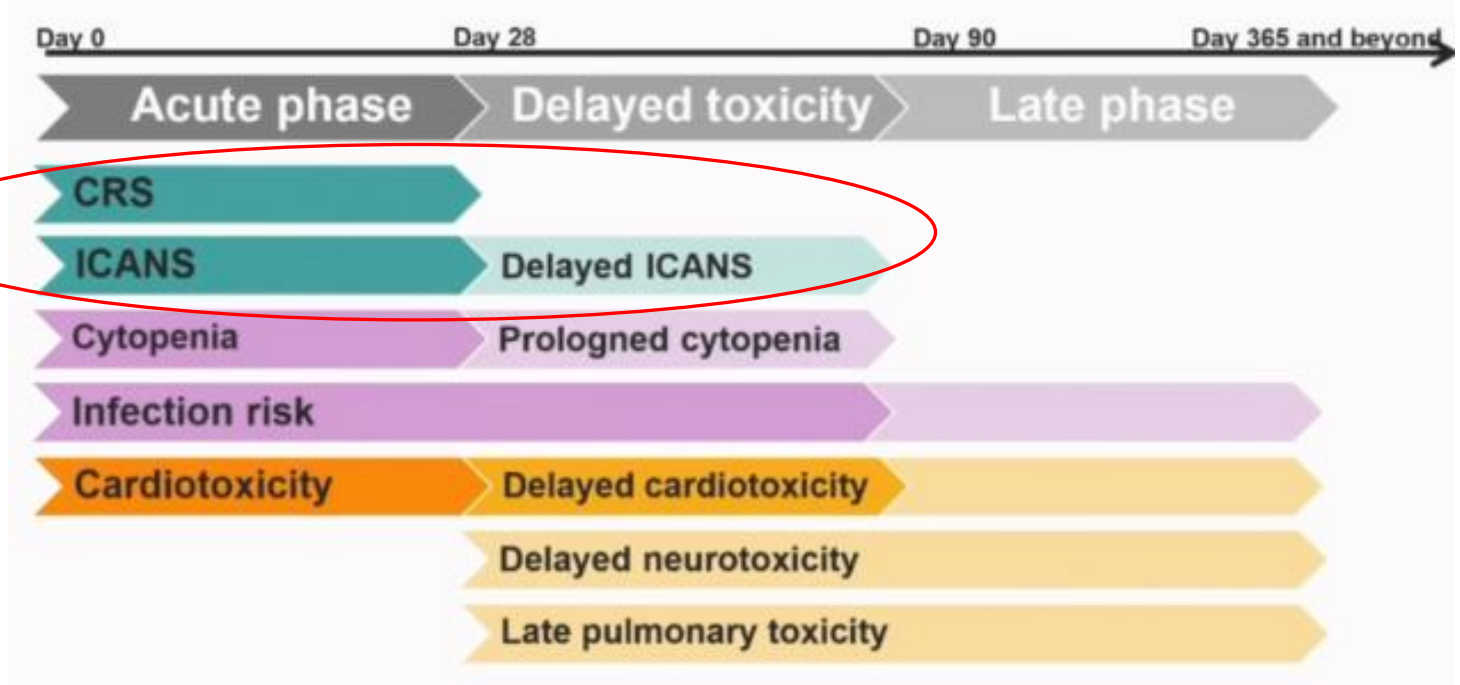
Data from SWECARNET Updated March 6th 2023

SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

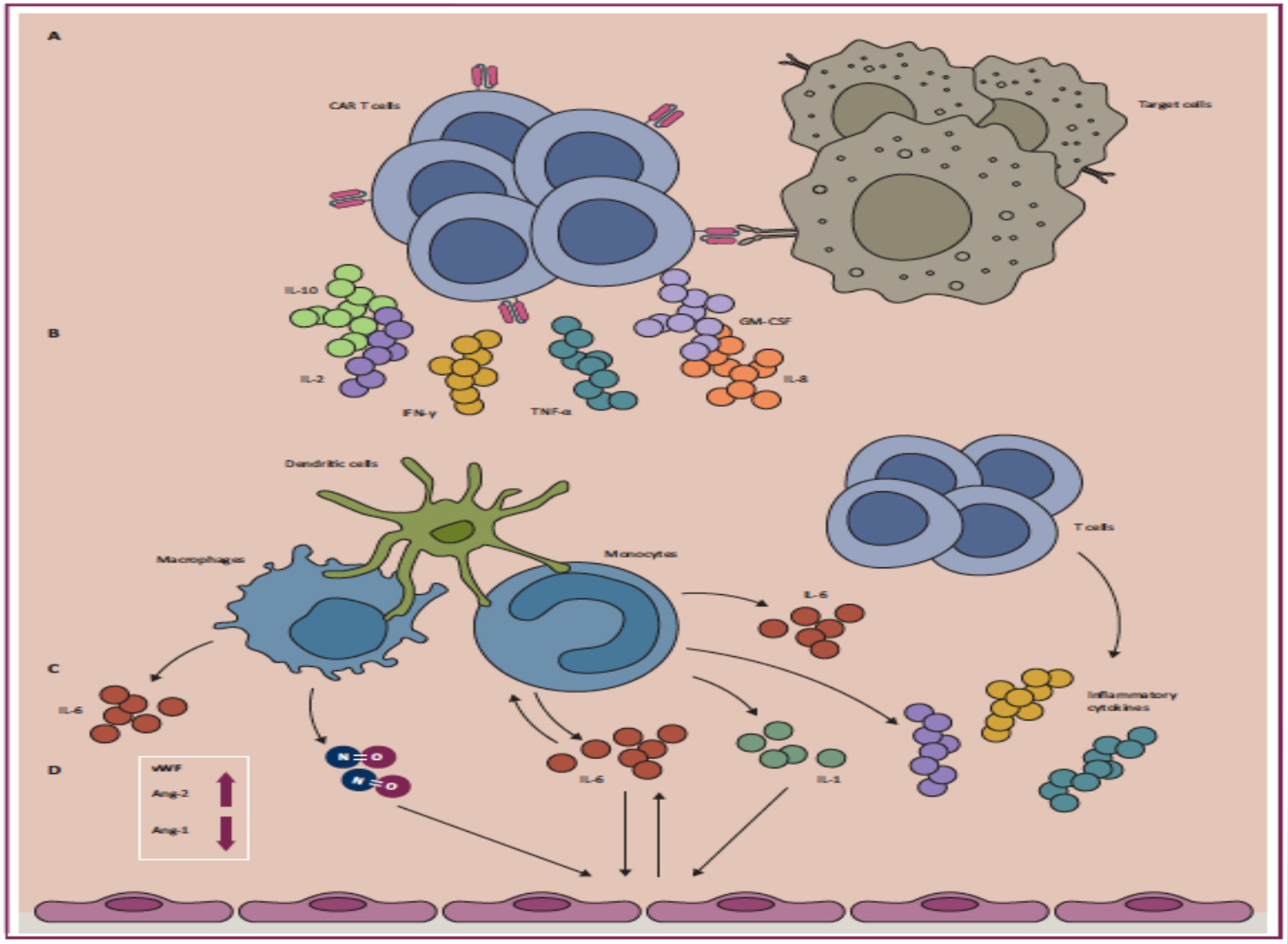
Komplikationer och biverkningar efter CAR-T/BiTe

Komplikationer och biverkningar

- CRS
- ICANS
- Cytopenier
- Infektioner
- Organtoxicitet
- TLS
- CAR-T-cellsassocierad HLH



CRS patofysiologi



M.-L. Schubert et al. ”Side-effect management of chimeric antigen recepter (CAR) T-cell therapy.” Annals of oncology

CRS Cytokinfrisättningssyndrom

- >90% av patienterna (grad ≥3 ca 30%)
- Debutsymptom: feber
- Kan snabbt försämras
- Behandlas tidigt -> oftast god prognos
- Liknar infektion/sepsis

CRS Gradering

Symptom	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Feber	≥38˚C	≥38˚C	≥38˚C	≥38˚C
tillsammans med:				
Lågt blodtryck	-	Svarar på vätska iv. Ej behov av vasopressorer	Behov av 1 vasopressor	Behov av flera vasopressorer (exkl vasopressin)
och/eller:				
Låg saturation	-	Syrgas på grimma ≤ 6 L/min	Syrgas >6 L/min på mask eller högflöde nasalt	CPAP, BiPAP, Respirator

CRS-inducerad organtoxicitet

Lever

Njurar – Kan kräva dialys

Andningsvägar

Hjärtat

Blodkärl – kapillärläckagesyndrom

Långvariga cytopenier

Koagulopati med hypofibrinigenemi – DIC. **Obs:** Övervaka även efter CRS.

CRS Gradering

Upp till 30% av alla

Symptom	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Feber	≥38˚C	≥38˚C	≥38˚C	≥38˚C
tillsammans med:				
Lågt blodtryck	-	Svarar på vätska iv. Ej behov av vasopressorer	Behov av 1 vasopressor	Behov av flera vasopressorer (exkl vasopressin)
och/eller:				
Låg saturation	-	Syrgas på grimma ≤ 6 L/min	Syrgas >6 L/min på mask eller högflöde nasalt	CPAP, BiPAP, Respirator

CRS-inducerad organtoxicitet

Lever

Njurar – Kan kräva dialys

Andningsvägar

Hjärtat

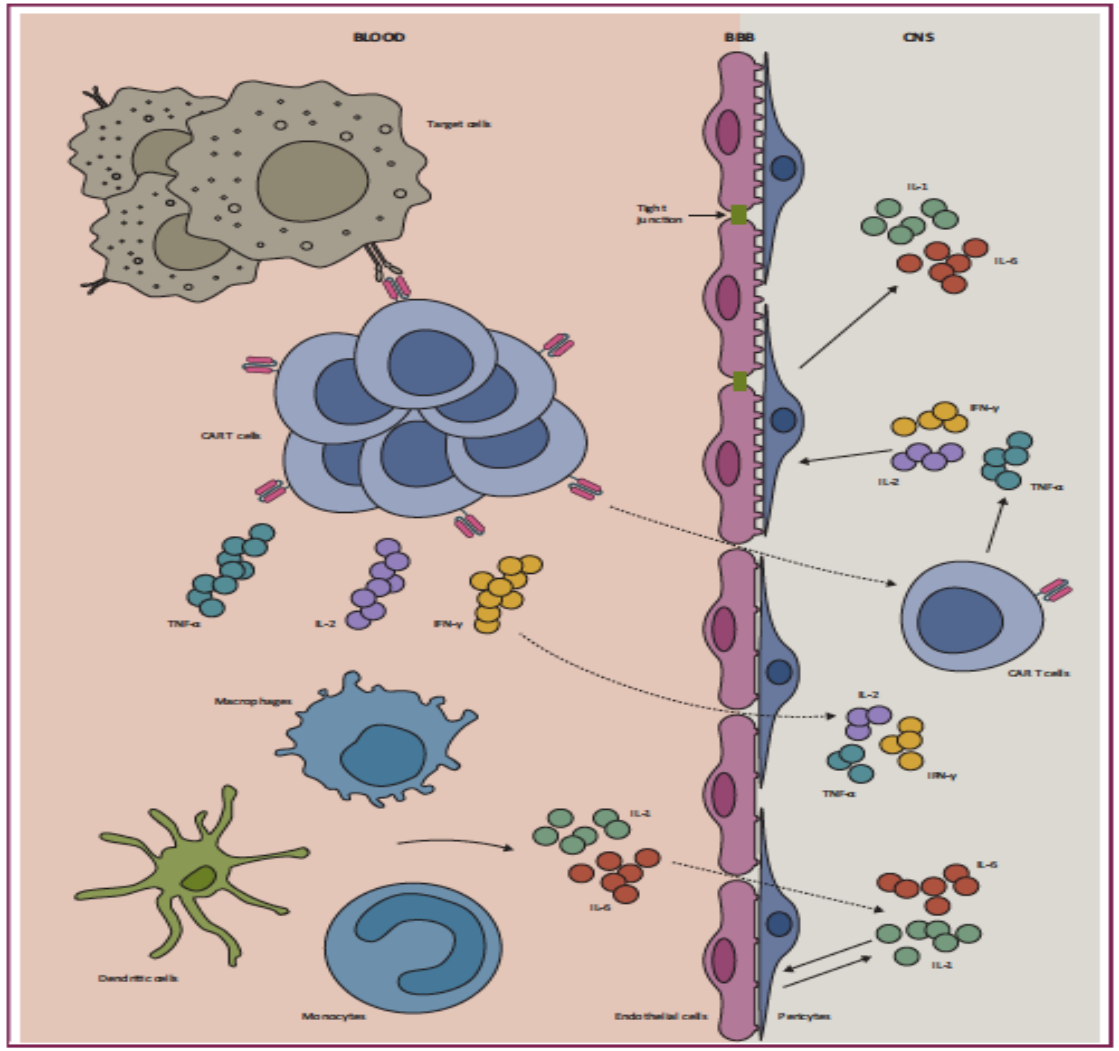
Blodkärl – kapillärläckagesyndrom

Långvariga cytopenier

Koagulopati med hypofibrinigenemi – DIC. **Obs:** Övervaka även efter CRS.

CRS	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Symptom	**Milda**	**Måttliga**	**Allvarliga**	**Livshotande**
Understödjande	Paracetamol, iv vätska, Antiemetika (Ev. antibiotika)	Paracetamol, iv vätska (bolus vb) Syrgas på grimma Kontakta MIG-team	Intensivvård	
Tocilizumab	Ej bättre inom 24 tim	Var 8:e tim till förbättring. Max 4 totalt doser.		
Steroider	Ej aktuellt	Om ej bättre efter 4 doser tocilizumab: Dexametason 10mg iv x4 i 1-3 dygn	Dexametason 10mg iv x4 i 1-3 dygn	Dexametason 20mg iv x4 i 3 dygn
Utvärdering, fortsatt vård	Ej bättre inom 24 tim, överväg beh enl grad 2	Efter 24h: Förbättring, fortsätt enl. grad 1. Ej förbättring, fortsätt enl. grad 3.	Förbättring, fortsätt enl. grad 2. Fortsätt med steroider till grad 1. Trappa ut. Ej förbättring, fortsätt enl. grad 4	Förbättring, fortsätt enl grad 3. Fortsätt med steroider till grad 1. Trappa ut. Ej förbättring, metylprednisolon (iv) 1000mg x1 i 3 dygn. Trappa ned. Överväg andra immunosuppressiva läkemedel.

ICANS patofysiologi

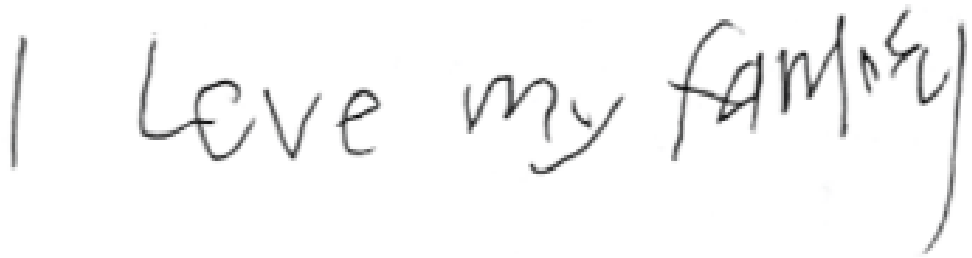


M.-L. Schubert et al. ”Side-effect management of chimeric antigen recepter (CAR) T-cell therapy.” Annals of oncology

ICANS Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome

- Upp till 70% (ca 35% grad 3-4)
- Tidiga tecken: tremor, dysfasi, dysgrafi, apraxi, slöhet
- Kan snabbt försämras: Konfusion, krampanfall, motorisk svaghet och medvetandepåverkan
- Hjärnödem, blödningar, t.o.m. dödsfall
- Tidig intervention viktig

SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

		MMSE
Day 3		29/30
Day 4		27/30
2 hours post dexamethasone 10 mg IV		27/30
Day 5		29/30

ICANS Gradering

SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

ICE (*Immune effector Cell Encephalopathy score*)

Test	Poäng
Orientering till år, månad, stad, sjukhus	4
Benämning: förmåga att benämna tre föremål (tex, bord, säng, lampa, kudde)	3
Följa en uppmaning: förmåga att följa en enkel uppmaning (tex vinka, blunda)	1
Skriva: förmåga att skriva en enkel mening (tex, Jag gillar att simma)	1
Kognition: förmåga att räkna baklänges från 100 med 10-tal	1

ICANS	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ICE poäng	7-9	3-6	0-2	0 (kan ej bedömas)
Medvetande-grad	Vaknar spontant (RLS 1)	Vaknar vid tilltal (RLS 2)	Vaknar vid beröring, men ej tilltal (RLS 2-3)	Medvetslös (RLS ≥4)
Krampanfall	-	-	Krampanfall eller icke-konvulsivt på EEG med epileptiform aktivitet och svarar på intervention	Livshotande kramp (>5 min), status epilepticus eller upprepade krampanfall eller icke-konvulsivt på EEG utan normalisering emellan
Motoriskt bortfall	-	-	Nej	Fokalt motoriskt bortfall, hemipares/parapares
Intrakraniellt tryck/hjärn-ödem	-	-	Radiologiska tecken på fokalt ödem	Diffust hjärnödem (enl. CT/MR); decerebrerings-/dekortikalissymtom; papillödem; abducenspares; Cushings triad

Upp till 35% av alla

ICANS	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ICE poäng	7-9	3-6	0-2	0 (kan ej bedömas)
Medvetande-grad	Vaknar spontant (RLS 1)	Vaknar vid tilltal (RLS 2)	Vaknar vid beröring, men ej tilltal (RLS 2-3)	Medvetslös (RLS ≥4)
Krampanfall	-	-	Krampanfall eller icke-konvulsivt på EEG med epileptiform aktivitet och svarar på intervention	Livshotande kramp (>5 min), status epilepticus eller upprepade krampanfall eller icke-konvulsivt på EEG utan normalisering emellan
Motoriskt bortfall	-	-	Nej	Fokalt motoriskt bortfall, hemipares/parapares
Intrakraniellt tryck/hjärn-ödem	-	-	Radiologiska tecken på fokalt ödem	Diffust hjärnödem (enl. CT/MR); decerebrerings-/dekortikalissymtom; papillödem; abducenspares; Cushings triad

Behandling	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Tocilizumab	Endast vid samtidigt CRS, oavsett grad.			
Steroider	Nej	Dexametason 10mg x4 iv i 1-3 dygn	Dexametason 20mg x2 iv i 1-3 dygn	Metylprednisolon 1000mg x1 iv i 3 dygn, därefter nedtrappning. Ej bättre inom 24 tim, överväg alternativ immunhämmande behandling.
Vårdnivå	Vårdavdelning	Avgörs individuellt	Intensivvård	

Riskfaktorer

CRS

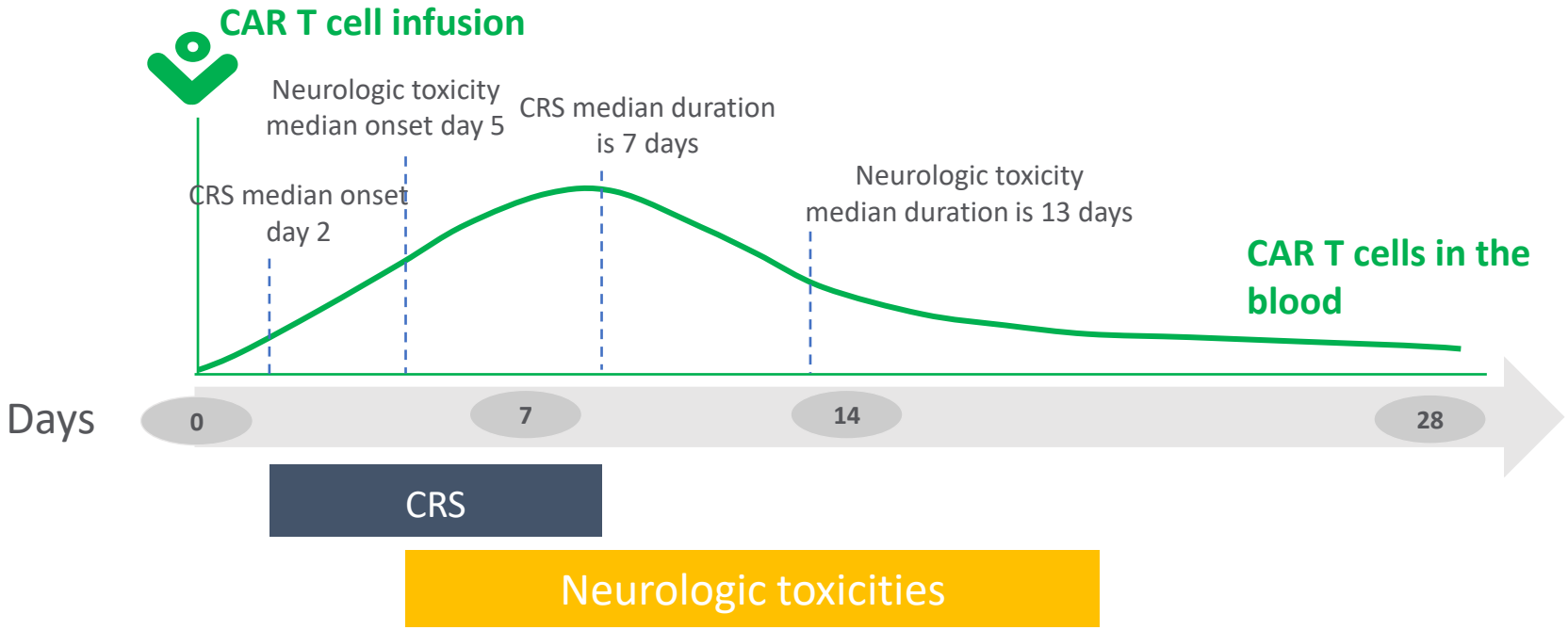
- Hög tumörbörda
- Trombocytopeni
- Infektion/CRP
- CAR-T-produkt (Yescarta>Kymriah)

ICANS

Som för CRS och:

- CRS
- ALL
- CNS-sjukdom

Onset and Resolution of CRS and ICANS

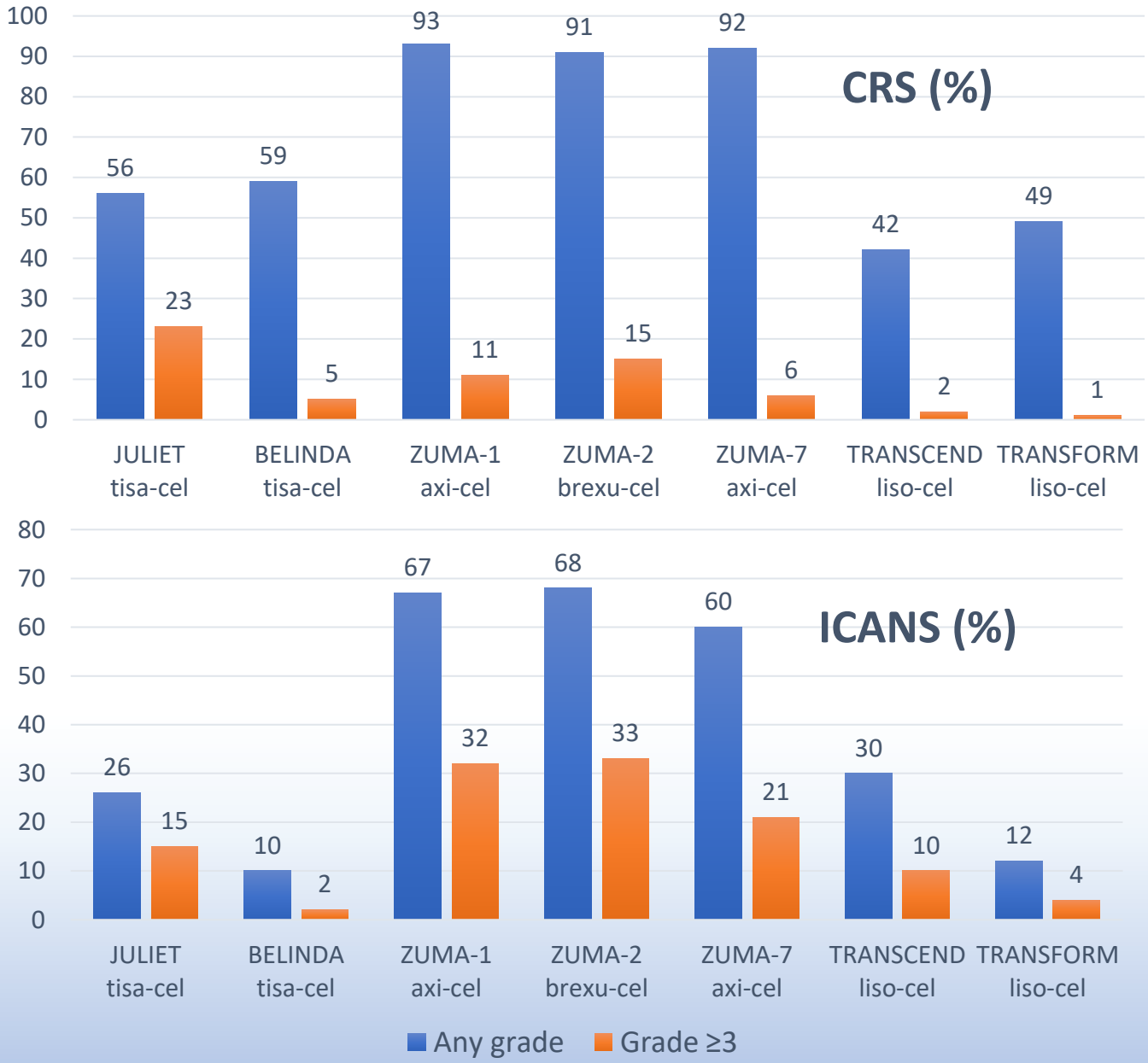


- May occur within minutes or hours but generally appear within days or weeks[1, 2]
  - Coincide with maximal T cell expansion[1]
- Generally reversible in most patients; rare cases of long-term symptoms[1]

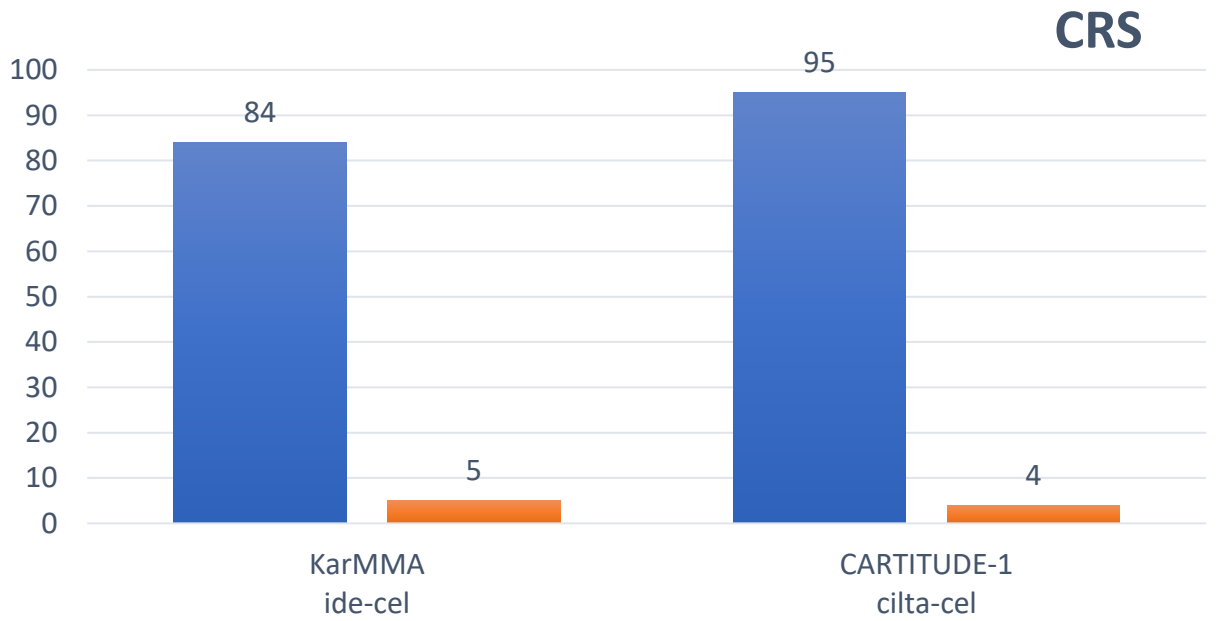
CAR, chimeric antigen receptor; CRS, cytokine release syndrome.

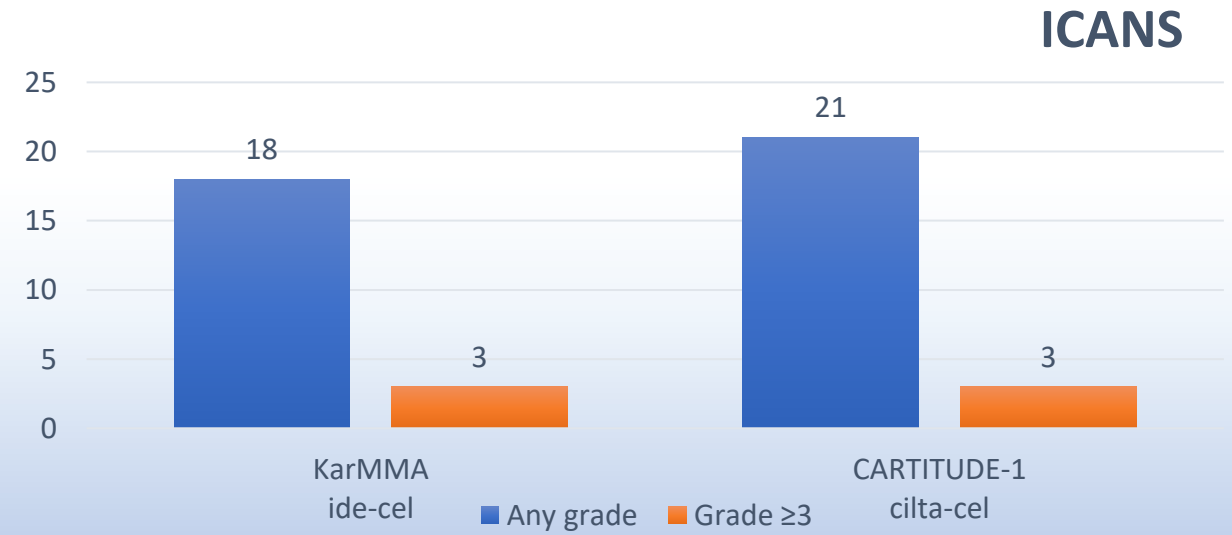
1. Lee DW, et al. *Blood*. 2014;124:188-195. 2. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) SmPC April 2019.

CRS och ICANS (lymfom)



CRS och ICANS (Myelom)



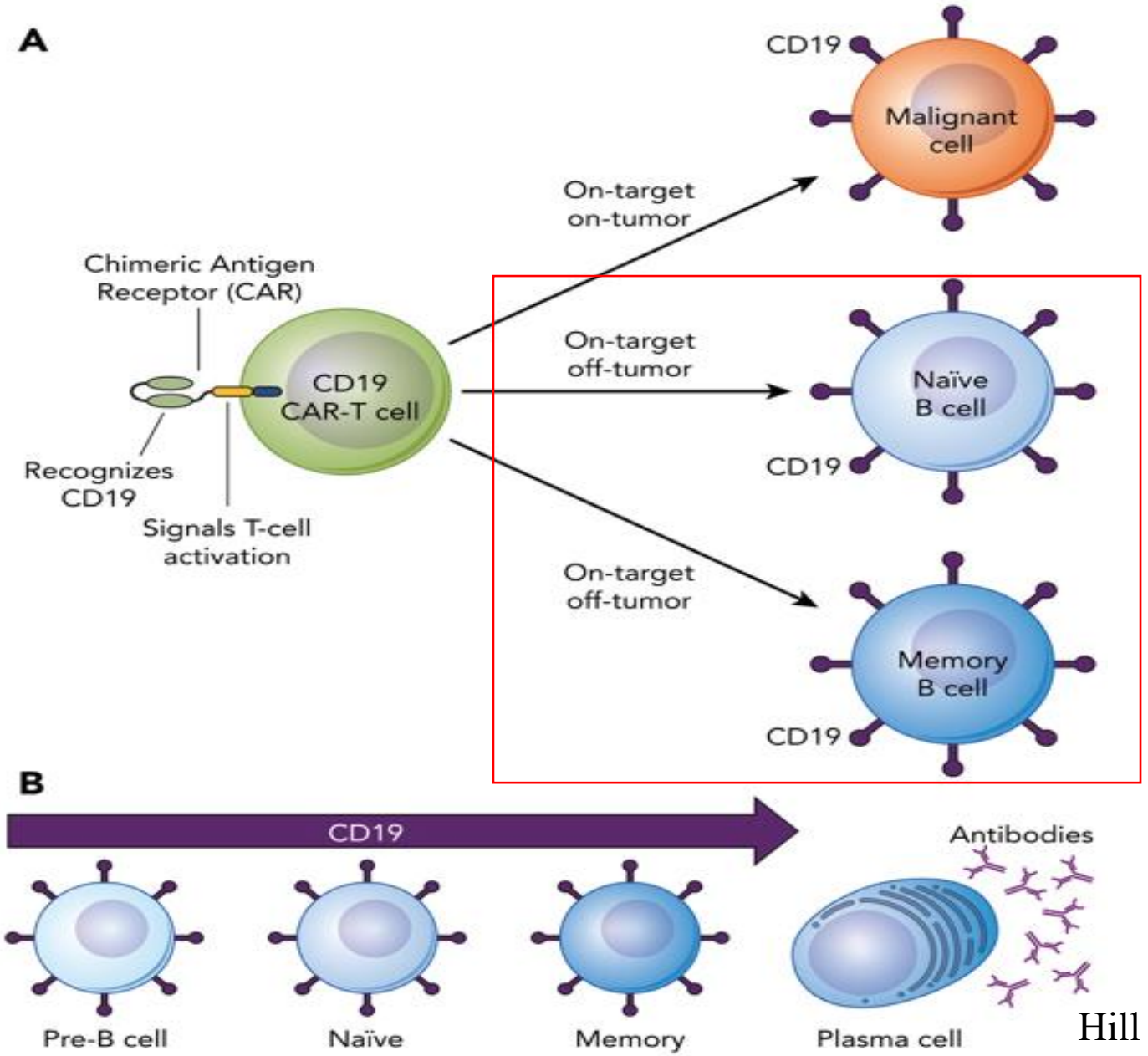


Parkinson-liknande biverkningar

- BCMA-riktade CAR-T (myelom)
- Neurokognitiva störningar + hypokinetiska rörelsemönster
- Kan komma flera månader efter infusion
- BCMA uttrycks i hjärnan

CD19-CAR-T

B-cellshypoplasi:
On-target,
Off-tumor effect



Hill JA et al. *Blood* 2020

B-cellsaplasi och hypogammaglobulinemi

SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

Efter 12 mån: ca 50%

B Cell and Immunoglobulin Recovery in Patients with Complete Remission after CAR-Ts

	3 Months	6 Months	9 Months	12 Months	24 Months
Percentage of patients with detectable B cells					
Axicabtagene ciloleucel ZUMA-1 [4]	17	~24	61	~52	75
Tisagenlecleucel single-institution study [23] *	–	40	–	60	80
Percentage of patients with IgG increase from nadir in the absence of IVIG					
Tisagenlecleucel single-institution study [23],*	–	30	–	40	100

* This study only reported results for patients achieving complete remission.

T. Jain et al. / Biol Blood Marrow Transplant 25 (2019) 2305–2321

Cytopenier

”Real world”:
Uttalad neutropeni ca 80-90% (ses ofta första veckan)
Ofta ihållande (upp till 1/5 dag+90)
Neutropen feber 80-87% första månaden

Frequency and Duration of Cytopenias after FDA Approved CD19 CAR-T Products

	Neutropenia ≥ Grade 3			Anemia ≥ Grade 3			Thrombocytopenia ≥ Grade 3		
	Percentage of Patients at Any Time*	At ≥ 28 Days†	At ≥ 3 Months	Percentage of Patients at Any Time*	At ≥ 28 Days†	At ≥ 3 Months	Percentage of Patients at Any Time*	At ≥ 28 Days†	At ≥ 3 Months
Axicabtagene ciloleucel, ZUMA-1 [4],*	93	26	11	66	10	3	58	24	7
Tisagenlecleucel, JULIET [2],*	81	24	0	58	Not reported	Not reported	54	41	38

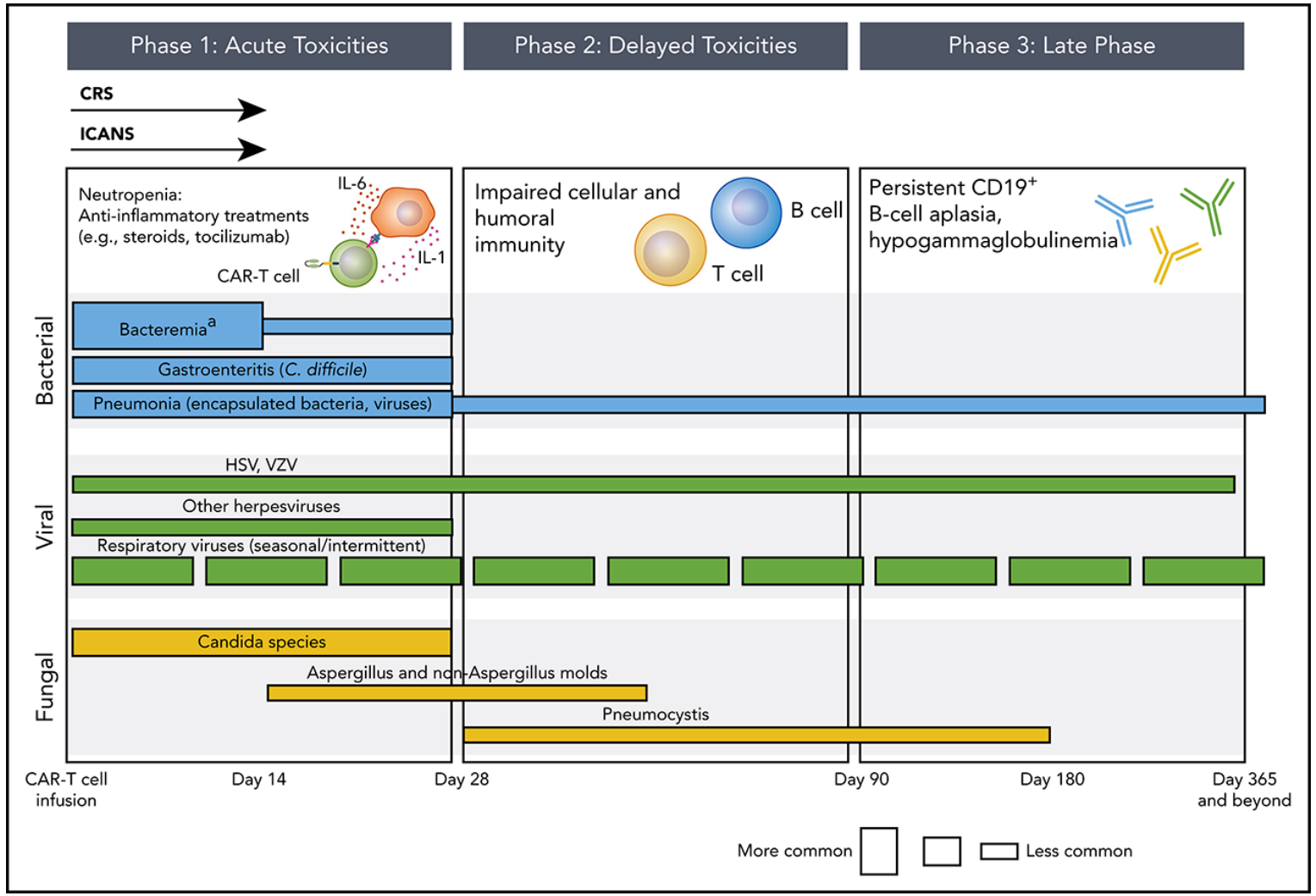
* Data from package insert, all other data from studies.
† ≥30 day outcomes reported for ZUMA-1, ≥28 day outcomes reported for JULIET.

T. Jain et al. / Biol Blood Marrow Transplant 25 (2019) 2305–2321

Cytopenier

- Pancytopeni >4 veckor vanligt
- Långsam återhämtning (veckor till månader)
- G-CSF kan ges vid neutropeni:
  - uttalad (<0,2x10^9/L)
  - ihållande
  - infektion
  - försiktighet vid CRS/ICANS grad 3-4
- Bestrålade blodprodukter t.o.m. 12 månader

CAR-T-celler/timeline för infektion



Hill JA et al. *Blood* 2020

Kumulativ incidens av infektioner 1a året efter CAR-T

Retrosp, DLBCL
CD19-CAR-T
N=60

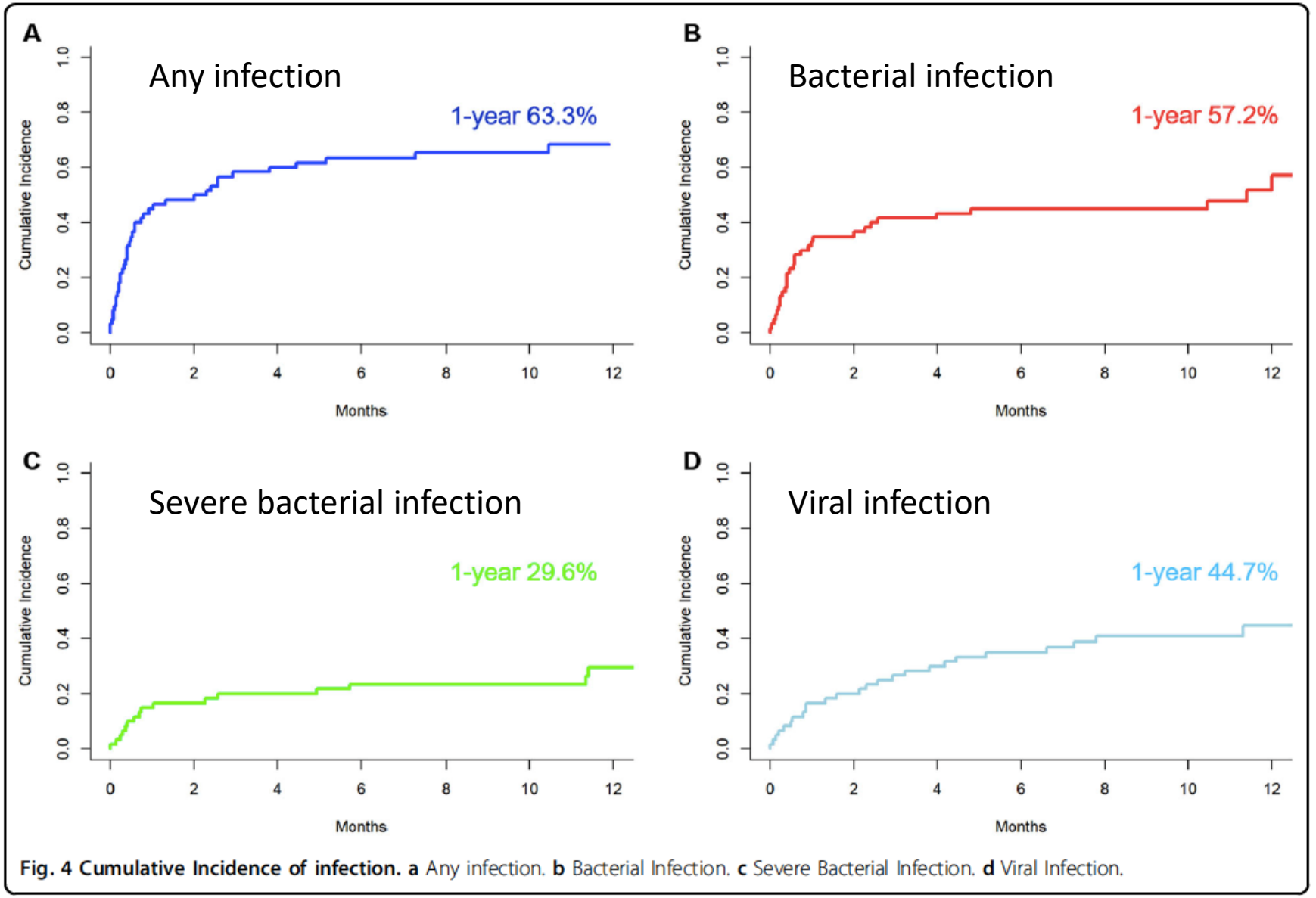


Fig. 4 Cumulative Incidence of infection. a Any infection. **b** Bacterial Infection. **c** Severe Bacterial Infection. **d** Viral Infection.

Wudhikarn et al. *Blood Cancer Journal* (2020)10:79
https://doi.org/10.1038/s41408-020-00346-7

Utskrivning

- Fram till dag+28: inom 2 timmars avstånd från SU
- Omedelbart uppsöka läkarvård om symtom på CRS/ICANS
- Påminn patienten att ej behandla sina egna symptom
- Ej framföra fordon, använda maskiner under 8 veckor
- Kolla tempx2 under 3–4 veckor ->Vid feber inom 14 dagar: återinläggning

Take-home message: efter CAR-T/BiTE

Feber+cytopenier:
✓Behandla som neutropen feber
✓CRP kan vara lågt om tozilizumab
✓Kontakta hemajour – CRS-behandling?

Neurologiska symptom:
✓Neurologisk utredning
✓Kontakta hemajour – ICANS-behandling?

Gäller även om lång tid sedan CAR-T-infusion!!


TACK