



UPPSALA
UNIVERSITET



AKADEMISKA
SJUKHUSET

CAR T-celler

Framtidens gen/immunterapi?

2018-09-06

IHE Forum

Gunilla Enblad

Professor/överläkare onkologi



UPPSALA
UNIVERSITET

COI



AKADEMISKA
SJUKHUSET

- Advisory board Kite/Gilead



UPPSALA
UNIVERSITET

Innehåll



AKADEMISKA
SJUKHUSET

- Kort om immunterapi och cancer
- Vad är CAR T-celler
- Resultat av CAR T-cell behandling
- Biverkningar
- Våra egna studier
- Framtiden



Immunterapi vid cancer

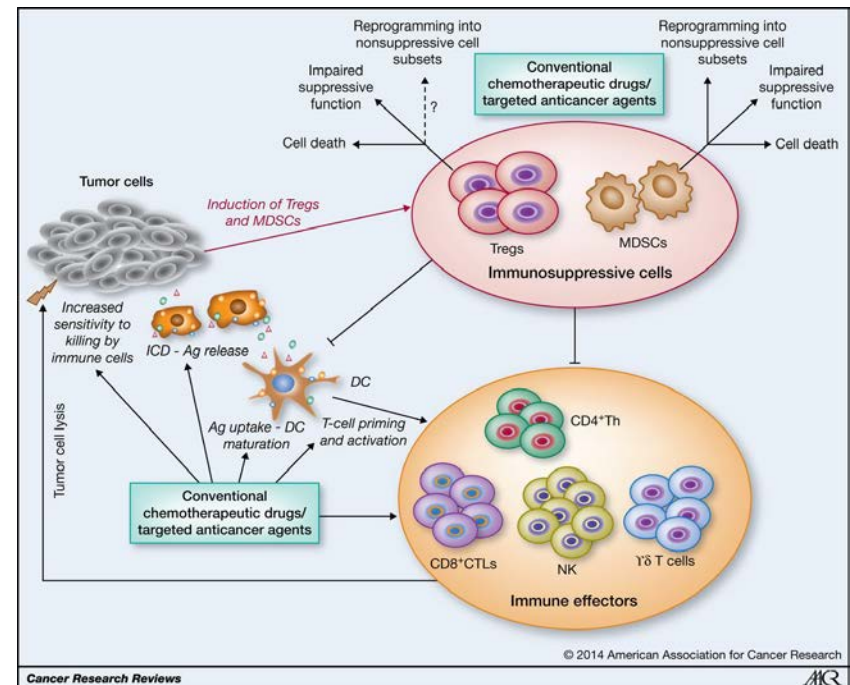


- Vi har börjat förstå hur immunförsvaret interagerar med cancer
- Immunterapi kan bli/är nästa stora genombrott vid behandling av cancer

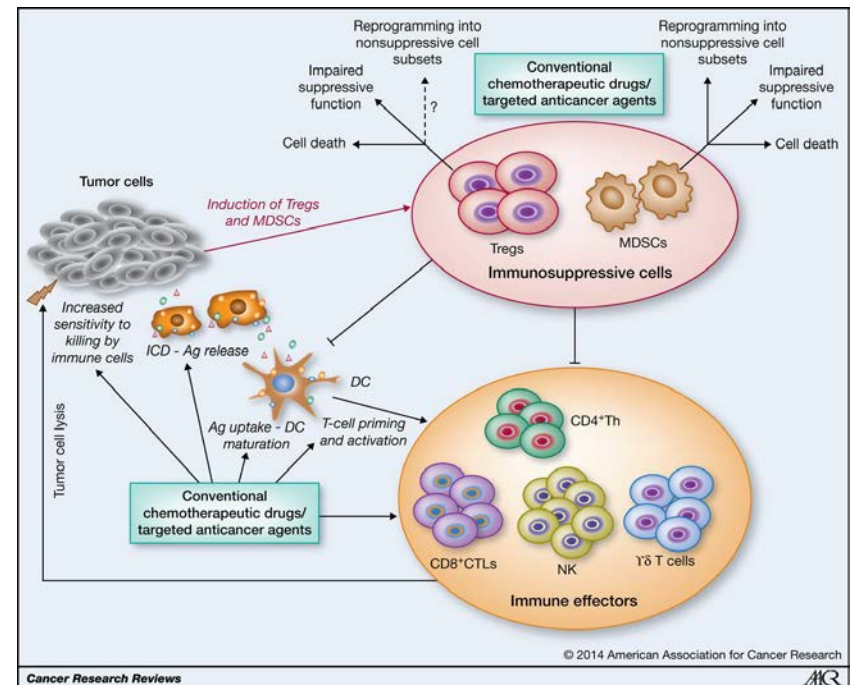
Varför dödar inte
immunförsvarets celler
cancerceller?

En onkologs förenklade bild:

1. Cancerceller uppfattas som kroppsegna
2. Immunhämmande miljö i tumörerna
3. T-celler kräver en sk MHC-molekyl i kombination med ett antigen på den cell som ska dödas
4. Cancerceller nedreglerar ofta MHC



- Cancerceller har mutationer
- Det bildas nya eller förändrade proteiner "neo-antigen" som immunförsvaret känner igen
- En immunhämmande miljö hindrar immunförsvaret





Två nya immunterapier vid cancer



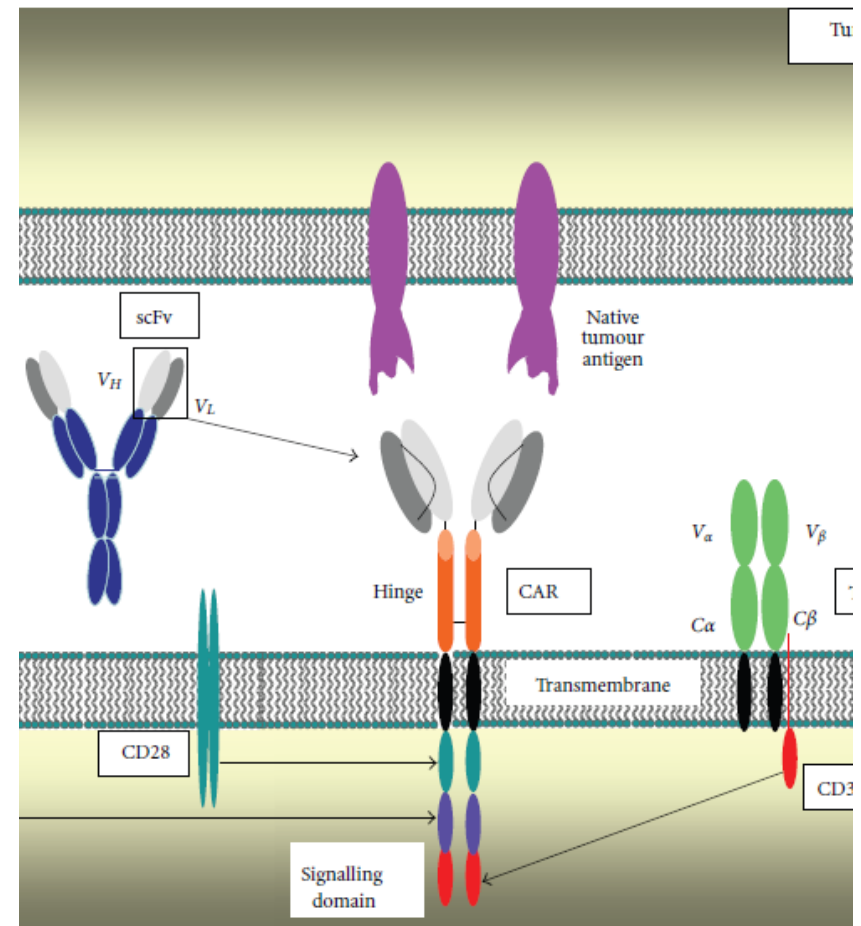
1. Nya läkemedel som riktar sig mot den immunhämmande miljön
 - Sk Check-point blockad
 - Antikroppar mot PD-1 och PDL1 används vid flera cancerformer
2. CAR T-celler

Tidskriften Science:
"årets genombrott
2013"





- En antikroppsdel är kopplad till T-cellsreceptorn
- Förs in T-cellerna via en virusvektor
- Kombinerar B-cellens målsökande förmåga
- Med T-cellens celldödande förmåga!
- Kan riktas mot ett antigen som uttrycks på tumörceller





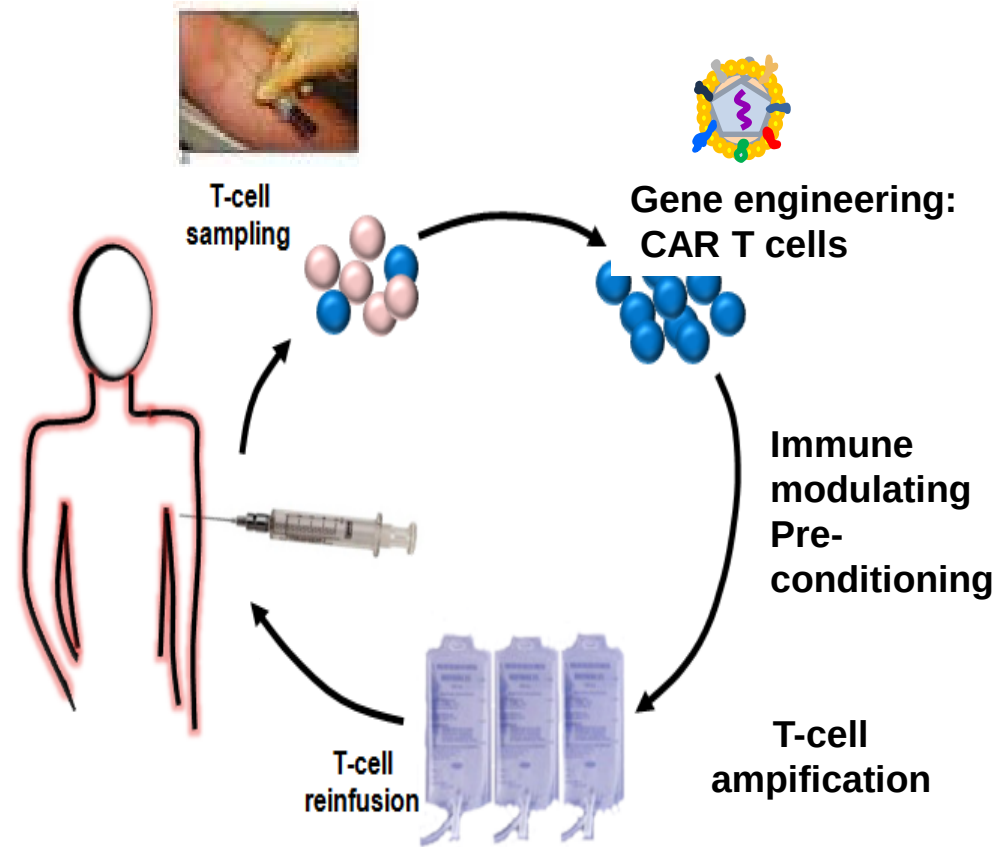
UPPSALA
UNIVERSITET

CAR T-celler



AKADEMISKA
SJUKHUSET

- CAR= chimeric antigen receptor
- Patientens egna T-celler
- Genetisk modifiering i laboratoriet
- Ges sedan tillbaka till patienten





UPPSALA
UNIVERSITET

CAR T-celler



AKADEMISKA
SJUKHUSET

- Utvecklats mest för hematologiska maligniteter
 - God kännedom om ytantigen vid hematologiska tumörer
 - Liten korsreaktivitet med andra organ
- De allra flesta som används är riktade mot CD19
 - Uttrycka av alla B-cellslymfom/leukemier
 - Men också alla normala B-celler



UPPSALA
UNIVERSITET

Kliniska resultat



AKADEMISKA
SJUKHUSET

- Metoden utvecklad parallellt vid flera stora universitet i USA
- Första patienterna behandlade i mitten på 2000-talet
- Spektakulära resultat
- Mycket svårt sjuka patienter med akut lymfatisk leukemi (ALL) eller lymfom blev tumörfria och verkar ha blivit botade



Akuta- inom 1-21 dagar

- Cytokinstorm/cytokine release syndrome (CRS)
 - Överaktivering av immunsystemet: feber, influenslikande, kan bli allvarligt
- CNS-toxicitet
 - Oklar orsak, går över på 1-2 veckor

Långsiktiga

- B-cells aplasi



Cytokine release syndrome



- Efter 1-21 dagar
- Systemisk inflammatorisk respons
- Beror på höga cytokinnivåer
- Mild: feber, muskelsmärtor
- Svår: Hypotension, vascular leak, leukopeni, andningsproblem, njursvikt, kräver intensivvård
- Höga nivåer av IL-6, ferritin och CRP
- Svåra former behandlas med anti-IL6 receptor antikropp tocilizumab (RoActemra®)
- Dödsfall ca 0,5-1% av behandlade



UPPSALA
UNIVERSITET

Neurologiska biverkningar



AKADEMISKA
SJUKHUSET

- Encephalopati
- Alla typer av neurologiska symptom
- Självbegränsande
- Dödsfall i akut hjärnödem finns beskrivna
- Oklar orsak
 - Cytokiner?



UPPSALA
UNIVERSITET



AKADEMISKA
SJUKHUSET

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia

S.L. Maude, T.W. Laetsch, J. Buechner, S. Rives, M. Boyer, H. Bittencourt, P. Bader, M.R. Verneris, H.E. Stefanski, G.D. Myers, M. Qayed, B. De Moerloose, H. Hiramatsu, K. Schlis, K.L. Davis, P.L. Martin, E.R. Nemecek, G.A. Yanik, C. Peters, A. Baruchel, N. Boissel, F. Mechinaud, A. Balduzzi, J. Krueger, C.H. June, B.L. Levine, P. Wood, T. Taran, M. Leung, K.T. Mueller, Y. Zhang, K. Sen, D. Lebwohl, M.A. Pulsipher, and S.A. Grupp

N Engl J Med 2018;378:439-48.



UPPSALA
UNIVERSITET

Maude et al 2018

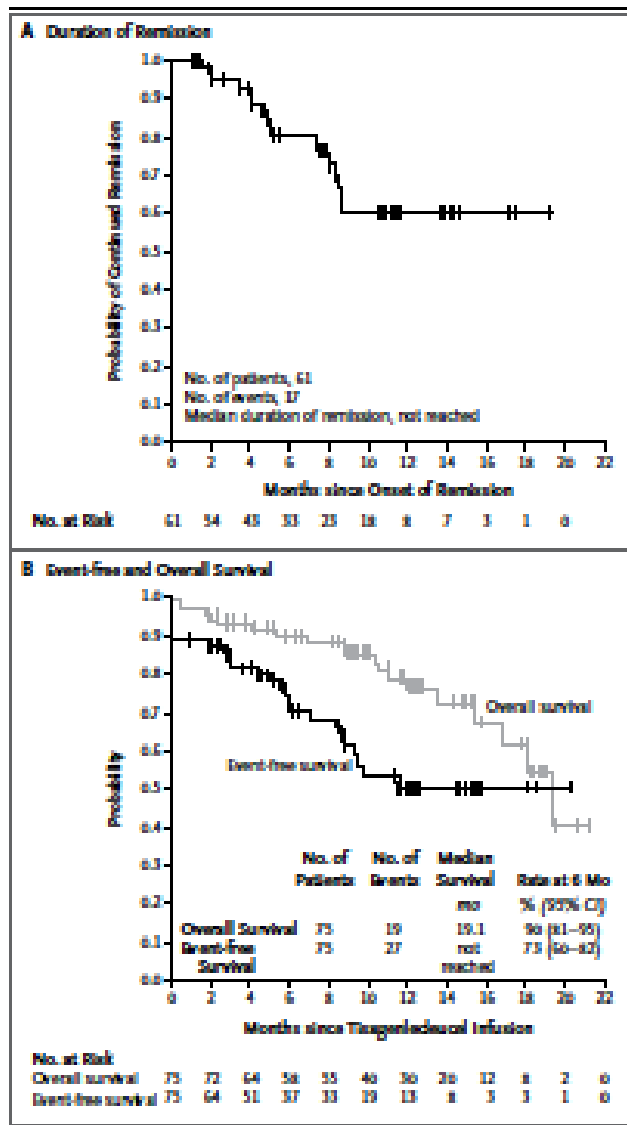


AKADEMISKA
SJUKHUSET

- Prospektiv fas II studie
- 3-21 år
- Recidiv eller refraktär ALL
- 92 inkluderade
- 75 behandlade



Overall remission 81%!





UPPSALA
UNIVERSITET

Park et al 2018



AKADEMISKA
SJUKHUSET

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia

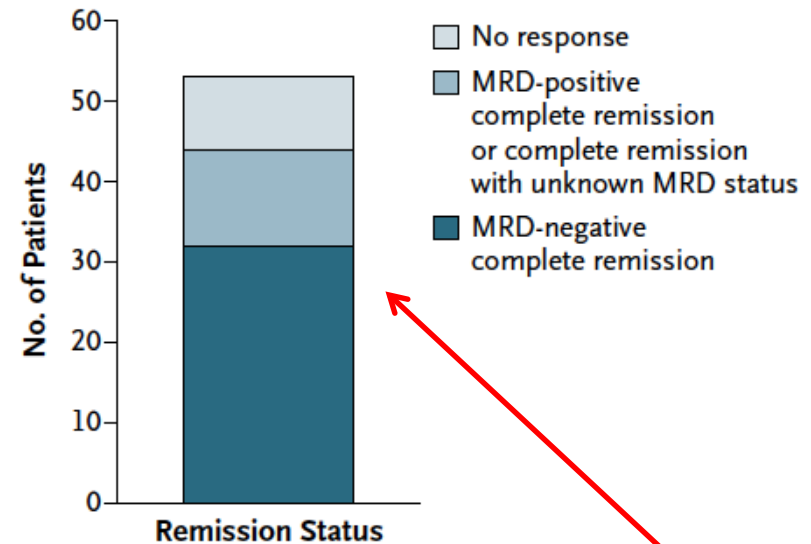
Jae H. Park, M.D., Isabelle Rivière, Ph.D., Mithat Gonen, Ph.D.,
Xiuyan Wang, Ph.D., Brigitte Sénéchal, Ph.D., Kevin J. Curran, M.D.,
Craig Sauter, M.D., Yongzeng Wang, Ph.D., Bianca Santomasso, M.D., Ph.D.,
Elena Mead, M.D., Mikhail Roshal, M.D., Peter Maslak, M.D.,
Marco Davila, M.D., Ph.D., Renier J. Brentjens, M.D., Ph.D.,
and Michel Sadelain, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2018;378:449-59.



- Prospektiv fas 2 studie
- 53 patienter med ALL
- Medianålder 44 (23-74) år
- Alla recidiv eller refraktär sjukdom
- 19 (36%) tidigare allogen transplantation

A Remission Status

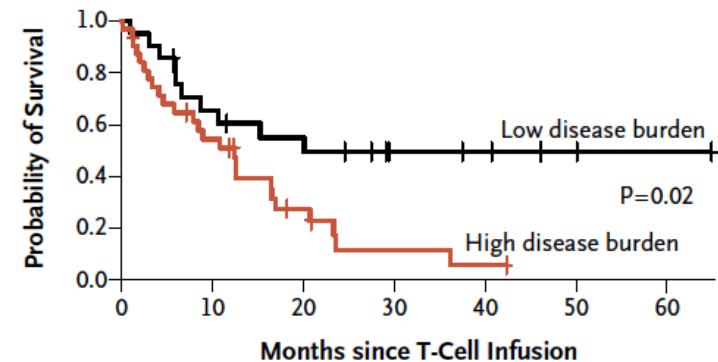


83% komplett
remission!



Patienter med **liten tumörbörda** vid behandlingen hade bäst prognos

B Overall Survival, According to Disease Burden



No. at Risk

Low burden	21	13	10	5	4	2	1
High burden	32	16	6	2	1	0	0



UPPSALA
UNIVERSITET

Neepalu et al, 2017



AKADEMISKA
SJUKHUSET

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma

S.S. Neelapu, F.L. Locke, N.L. Bartlett, L.J. Lekakis, D.B. Miklos, C.A. Jacobson, I. Braunschweig, O.O. Oluwole, T. Siddiqi, Y. Lin, J.M. Timmerman, P.J. Stiff, J.W. Friedberg, I.W. Flinn, A. Goy, B.T. Hill, M.R. Smith, A. Deol, U. Farooq, P. McSweeney, J. Munoz, I. Avivi, J.E. Castro, J.R. Westin, J.C. Chavez, A. Ghobadi, K.V. Komanduri, R. Levy, E.D. Jacobsen, T.E. Witzig, P. Reagan, A. Bot, J. Rossi, L. Navale, Y. Jiang, J. Aycok, M. Elias, D. Chang, J. Wieszorek, and W.Y. Go

This article was published on December 10,
2017, at [NEJM.org](https://www.nejm.org).

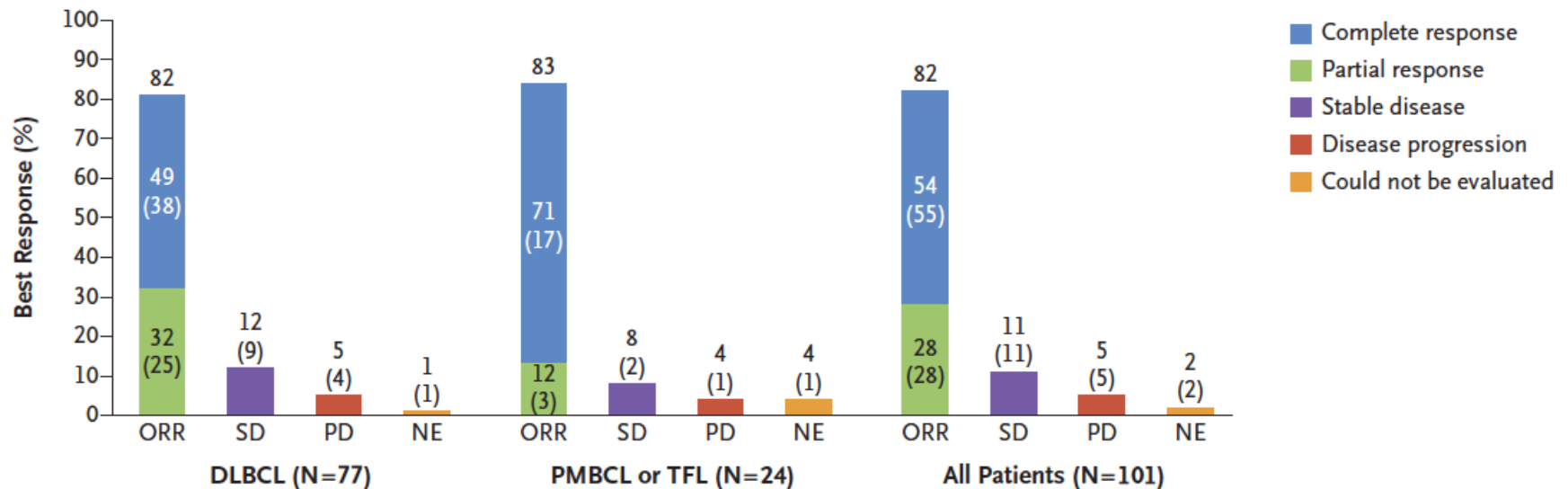


- Prospektiv fas II studie
- 111 patienter med aggressiva B-cellslymfom
- 101 behandlade
- Medianålder 58 (23-76) år
- 67% män
- Alla med recidiv eller behandlingsrefraktära



- 82% objektiv respons
- 54% komplett respons

A Objective Response Rate





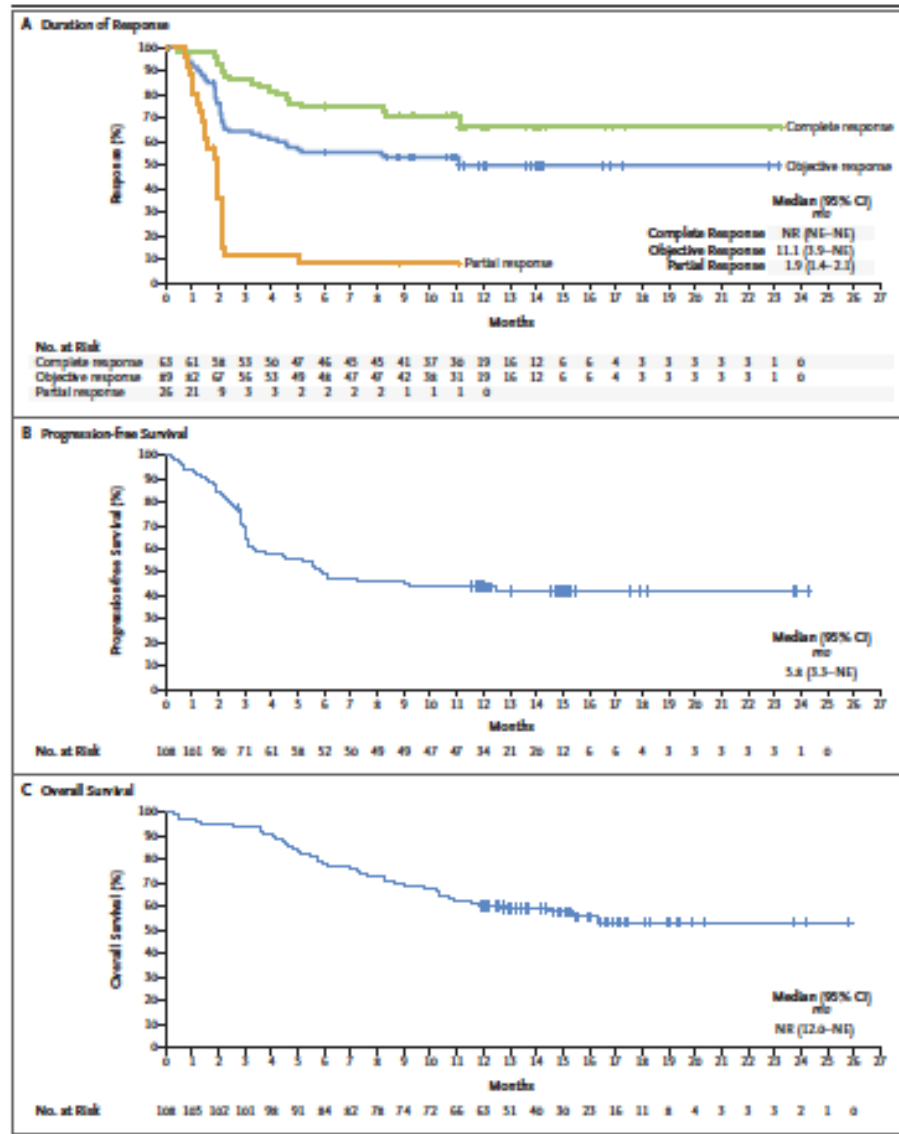
UPPSALA
UNIVERSITET

Neepalu et al



AKADEMISKA
SJUKHUSET

Expansion av CAR
celler associerade
med god prognos





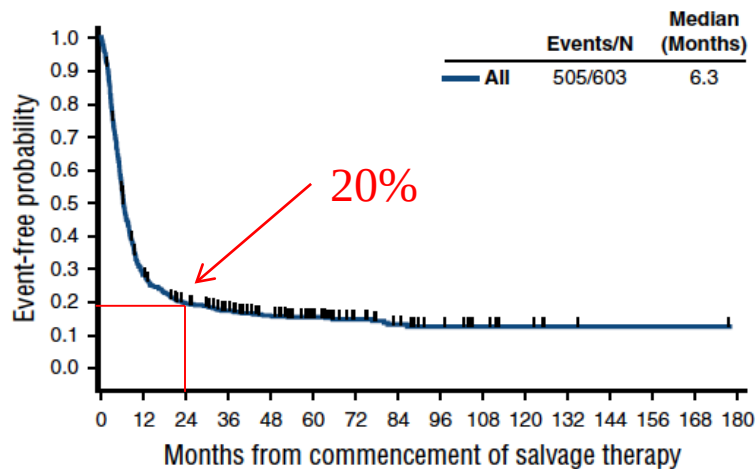
UPPSALA
UNIVERSITET

Jämförelse med historiskt material av samma typ av patienter



AKADEMISKA
SJUKHUSET

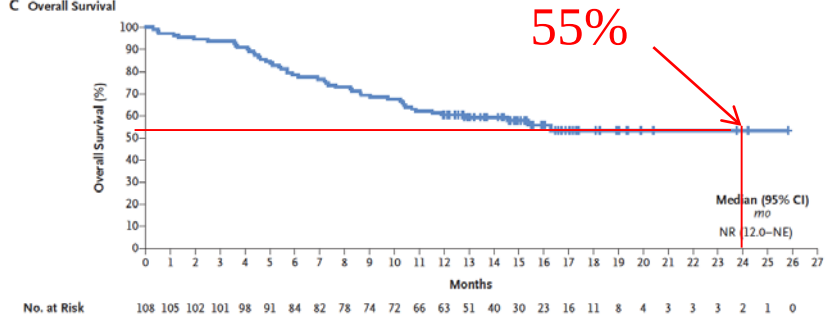
A



Crump et al

Blood. 2017;130(16):1800-1808

C Overall Survival



Neepalu et al, 2018



UPPSALA
UNIVERSITET

Sammanfattning av kliniska resultat



AKADEMISKA
SJUKHUSET

- CAR T celler kan ge långvariga remissioner eller till och med bot
- Förbehandling med immunhämmande cytostatika krävs
- Nya biverkningar som kan vara livshotande



UPPSALA
UNIVERSITET

Vad gör vi i Uppsala?



AKADEMISKA
SJUKHUSET

- Ett samarbetsprojekt med Baylor Collage of Medicine i Houston och Vecura, KI
- Syftet var att börja behandla patienter med lymfom och leukemier med CAR T-celler





UPPSALA
UNIVERSITET

Studie 1



AKADEMISKA
SJUKHUSET

CD19-TARGETING 3RD GENERATION CAR T CELLS FOR REFRACTORY B CELL LYMPHOMA OR LEUKEMIA – A PHASE I/IIa TRIAL

- Maj 2014-April 2016
- 19 patienter inkluderade
- 15 behandlade
- 11 lymfom, 4 ALL
- 8 kvinnor, 7 män
- Ålder 24-71 år
- Alla väldigt sjuka utan kurativ möjlighet



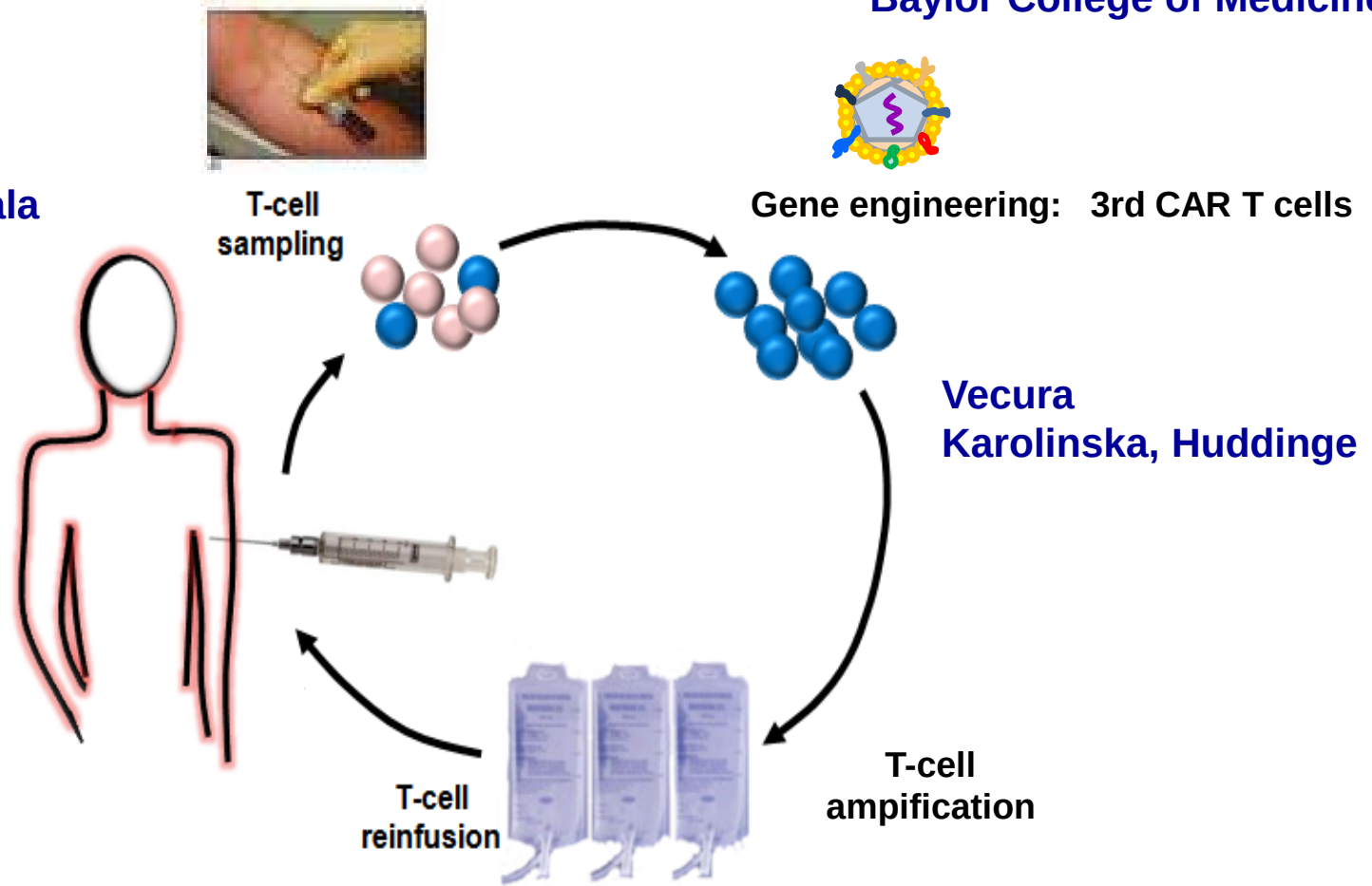
UPPSALA
UNIVERSITET



AKADEMISKA
SJUKHUSET

Center for Cell and Gene Therapy
Baylor College of Medicine

Onkologi
Akademiska
sjukhuset, Uppsala





UPPSALA
UNIVERSITET

Sammanfattning av resultat



AKADEMISKA
SJUKHUSET

- 6/15 komplett remission!!
 - (4/11 lymfom, 2/4 ALL)
- Median 5 mån (3-24)
- Milda biverkningar, 3 CRS som krävde sjukhusvård
 - 1 tocilizumab
- 2 CNS-toxicitet som krävde sjukhusvård



UPPSALA
UNIVERSITET

Skillnader mellan vår och andra studier



AKADEMISKA
SJUKHUSET

- 3:e generationens CAR
- Lägre dos lymfodepletion från cyclofosfamid
- Sjukare patienter (andra halvan av studien)
- Ingen toxisk död



Slutsatser av studien



Kliniska responser

- 15 patienter kunde behandlas på ett säkert sätt med 3G CAR T cells
- 2/15 patienter lever

Biomarkör analysis

- CAR T-celler detekteras i blodet >12 månader efter behandlingen
- Immunprofilen i blodet är en viktig indikator för effekt
- Myeloida suppressor celler verkar hindra CAR cellernas funktion



Nästa studie...

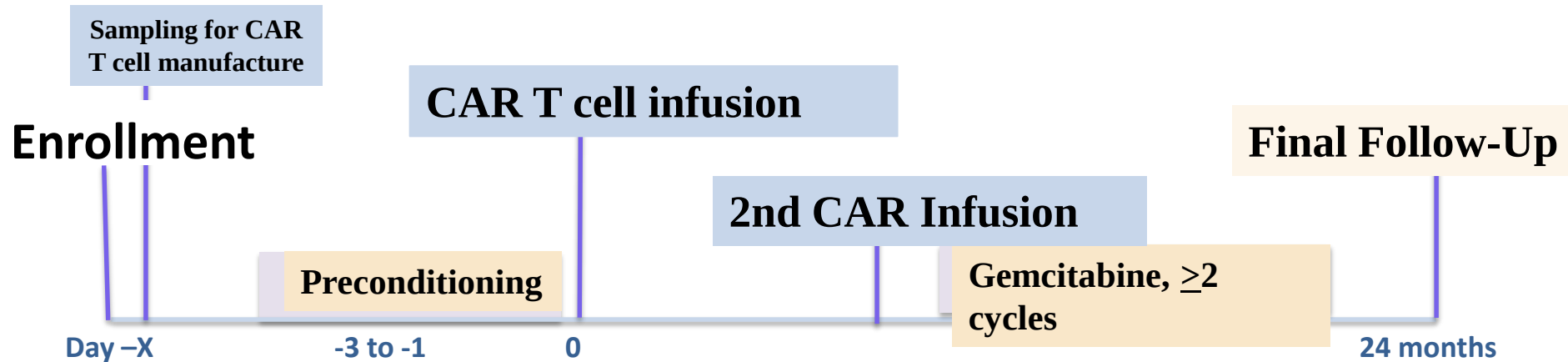


UPPSALA
UNIVERSITET

Ny studie, start hösten 2017



AKADEMISKA
SJUKHUSET



Prof Gunilla Enblad
Principal Investigator



Asc Prof Hans Hagberg
Co-Investigator



Prof Magnus Essand
Sponsor



Dr Tanja Lövgren
Trial Manager



UPPSALA
UNIVERSITET

Studie 2



AKADEMISKA
SJUKHUSET

CLINICAL TRIAL PROTOCOL

CD19-TARGETING 3RD GENERATION CAR T CELLS FOR REFRACTORY B CELL MALIGNANCY – A PHASE II TRIAL

Sponsor Project No: 004:TCELL

Trial Description: One-armed, open-label, single center trial.

Phase of Development: II

EudraCT : 2016-004043-36



UPPSALA
UNIVERSITET

Rapport från studie 2



AKADEMISKA
SJUKHUSET

- 11 patienter inkluderade
- 9 behandlade
- 1 ALL
- 1 FL
- 7 DLBCL



Rapport från studie 2



- Biverkningar
- CRS grad 1-2 7/9
- CRS grad 3 2/9
 - 1 Tocilizumab
- CNS grad 1-2 2/9
 - Konfusion
 - personlighetsförändring



UPPSALA
UNIVERSITET

Varningsklockor



AKADEMISKA
SJUKHUSET

- Mycket potent behandling, potentiellt livshotande biverkningar
- De flesta större material har behandlingsrelaterade dödsfall
- CRS eller hjärnödem



UPPSALA
UNIVERSITET

Slutsatser



AKADEMISKA
SJUKHUSET

- Det går att etablera en ny och mycket avancerad behandling i Sverige!
- Först i Europa!
- CAR T-celler är här för att stanna – åtminstone ett tag
- Utmaning för sjukvården med nya, ibland livshotande biverkningar som vi måste lära oss hantera
- Fortsatt utveckling av CAR T-celler viktig för att hitta dess plats



- Två olika CAR T har blivit godkända av FDA för klinisk användning
- Beslut inom kort i Europa
 - Pris!
- Studie för att använda CAR T celler tidigare i förloppet vid lymfom- Zuma-7
- CAR T celler även för andra maligniteter
 - Mest lovande myelom
 - Planeras även på andra maligna sjukdomar



UPPSALA
UNIVERSITET

Tack!



AKADEMISKA
SJUKHUSET

Uppsala

Angelica Loskog
Hans Hagberg
Martin Höglund
Helene Hallböök
Margareta Kvitz
Hannah Karlsson
Tanja Lövgren
Magnus Essand

Karolinska Institutet, Stockholm

Vecura
Kristina I Wikström

Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Malcolm K Brenner
Barbara Savoldo
Gianpietro Dotti

