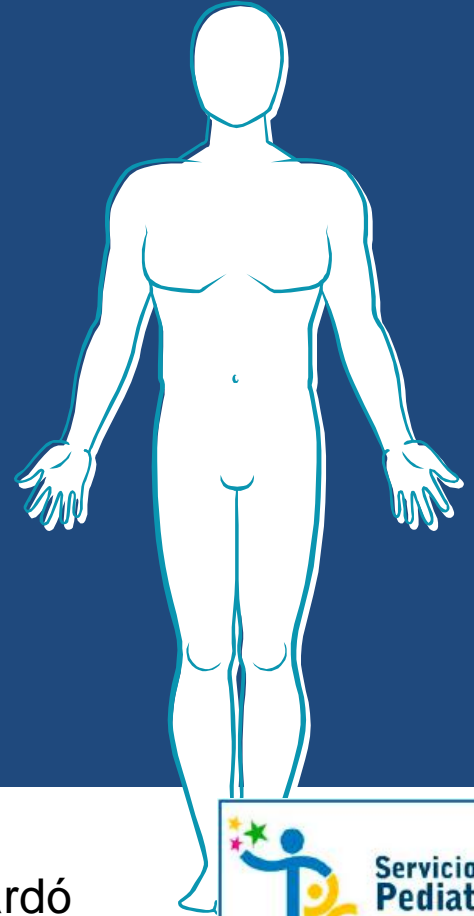


TERAPIA CART

(Chimeric Antigen Receptor T)

Carlos Pérez Martín R2

Tutores: Ángela Rico, Virginia González, Cristina Moscardó



Casos Clínicos

Caso 1



12a

1. 16/05/11 Dx LLA-AR
2. 15/06/16 Recaída LLA
3. 8/11/16 TPH alogénico (12/12)
4. 25/05/17 2ª Recaída

Caso 2



7a

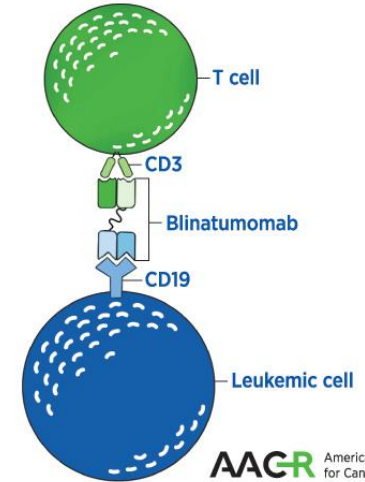
1. 1/07/14 Dx LLA-AR
2. 5/10/16 Recaída SNC
3. 20/03/17 TPH alogénico
4. 25/05/17 2ª Recaída
EMR detectable

Nuevas terapias

- Inmunoterapia
 - Anticuerpos monoclonales
 - Anticuerpos biespecíficos
- Radioterapia con protones
- Cirugía radioterápica
- Terapia CART



BLINATUMOMAB

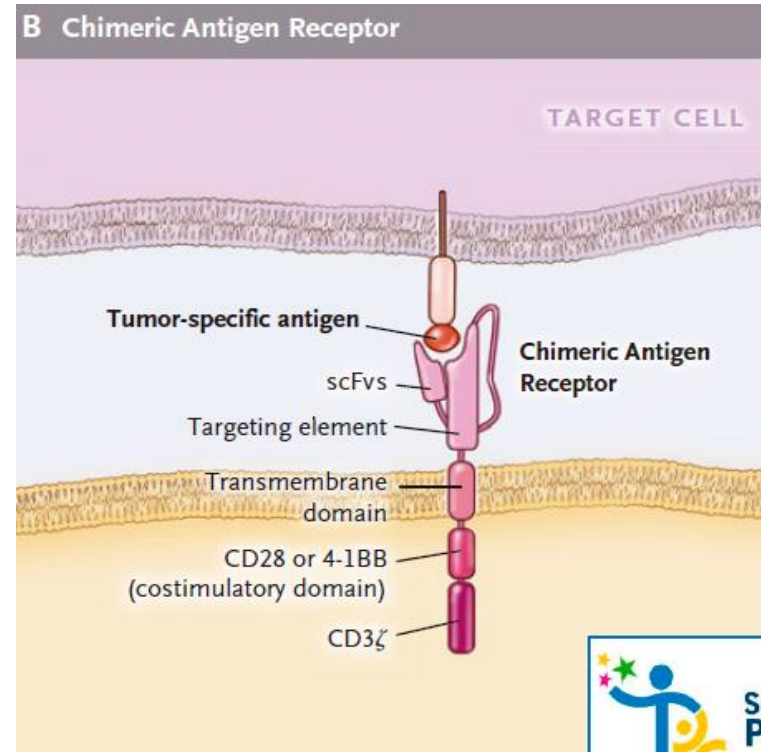
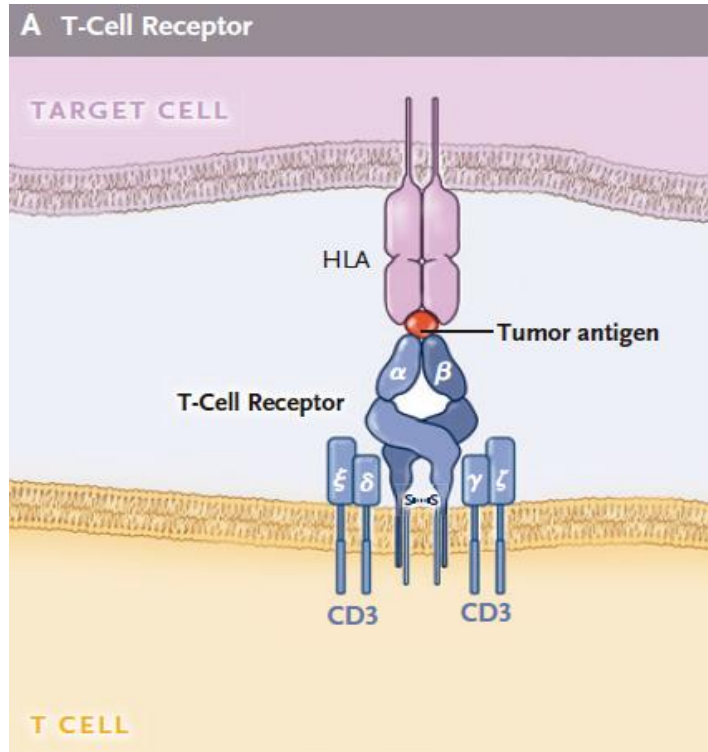


El CAR del linfocito T

CD19

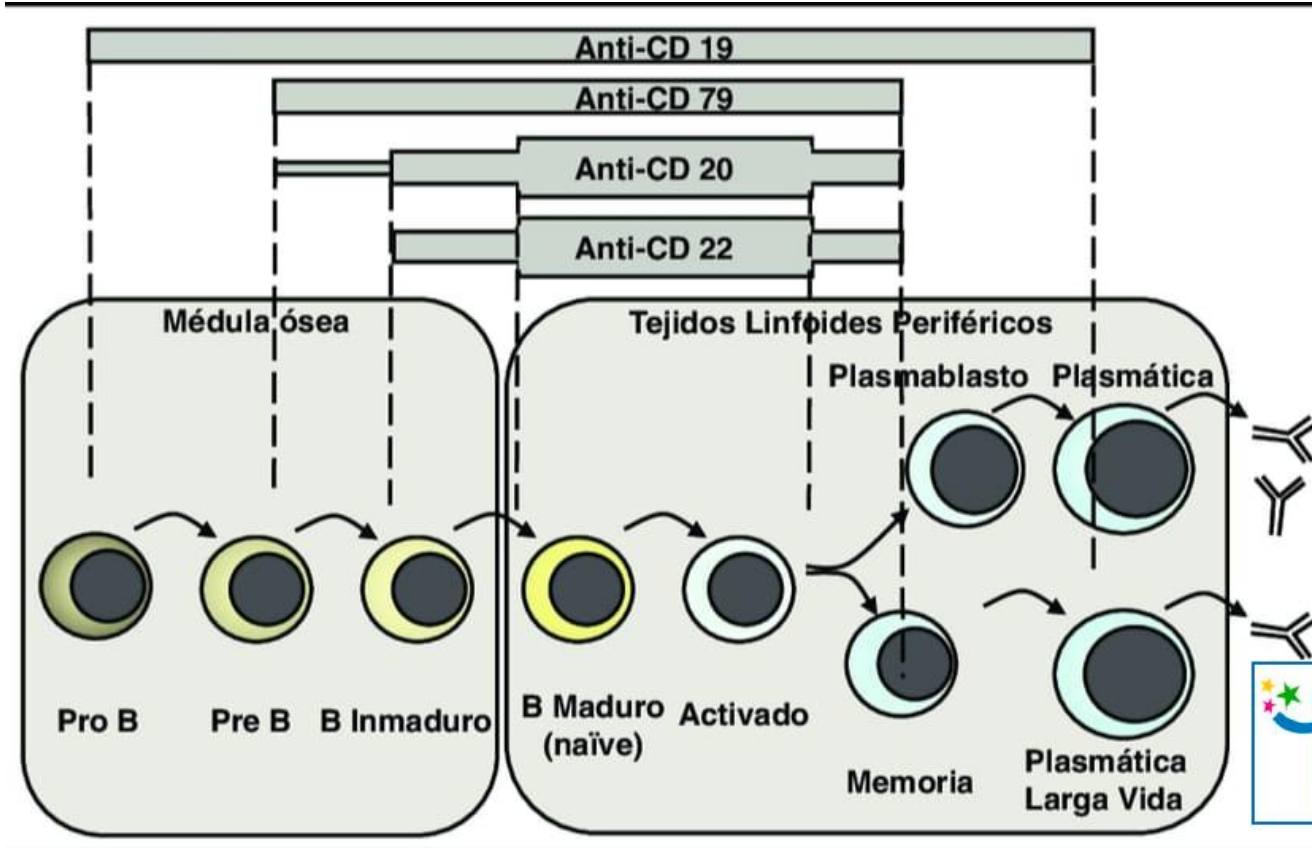
CD20

CD22

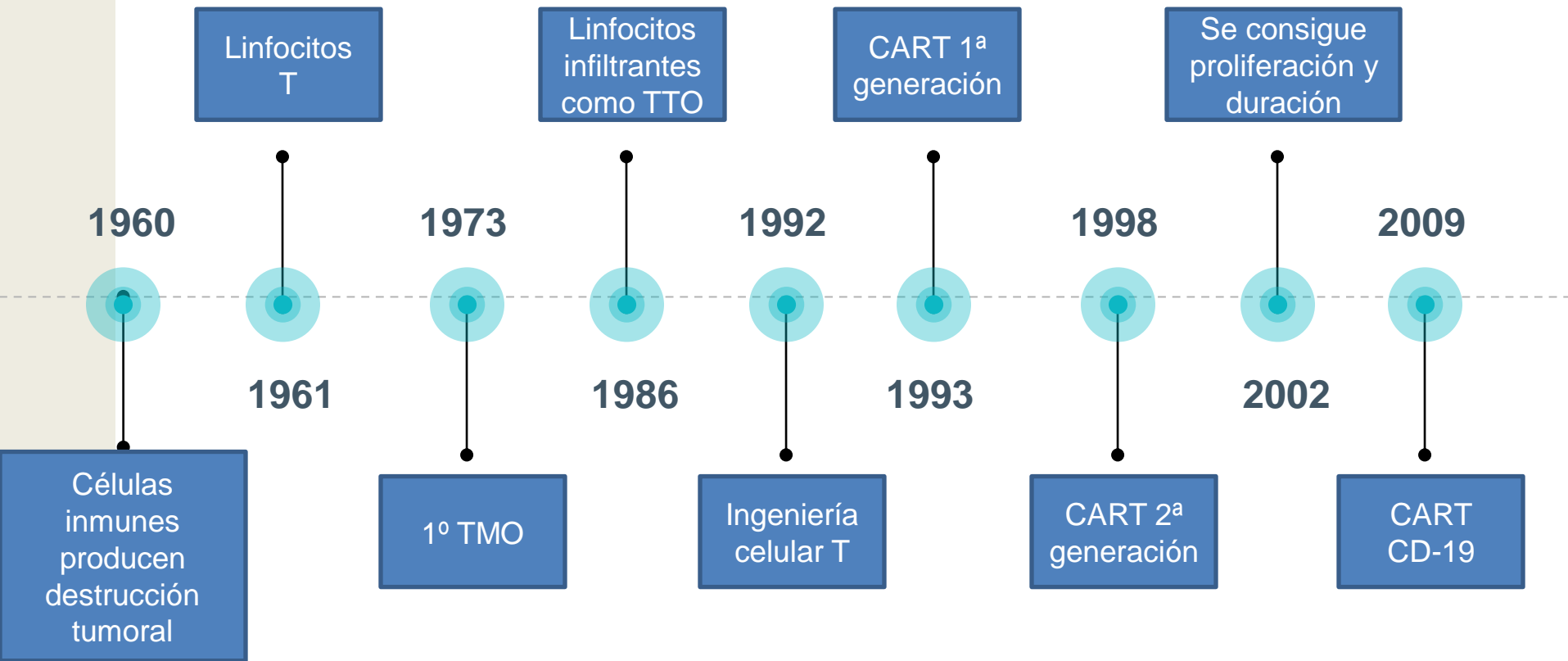


El CAR del linfocito T

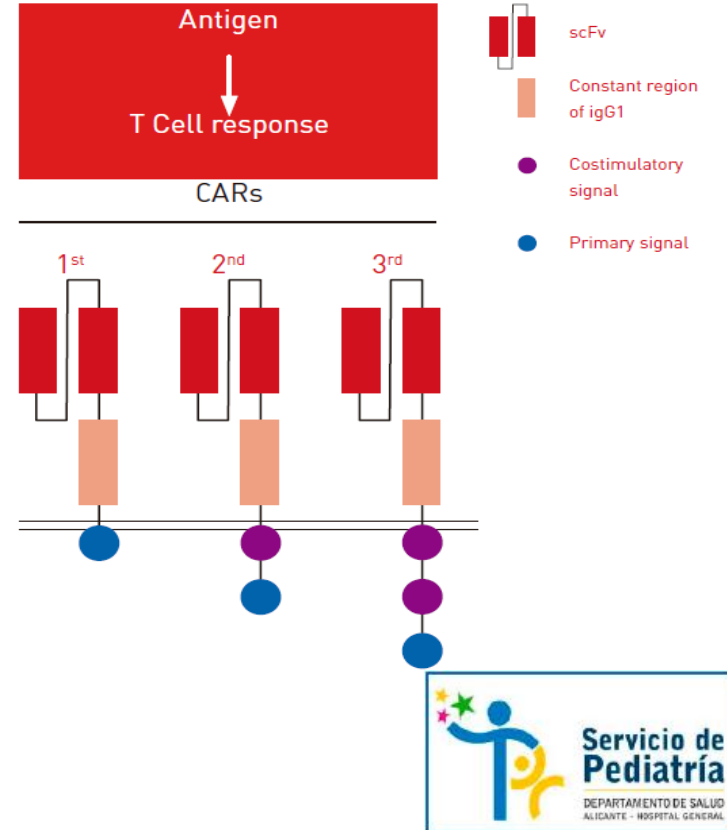
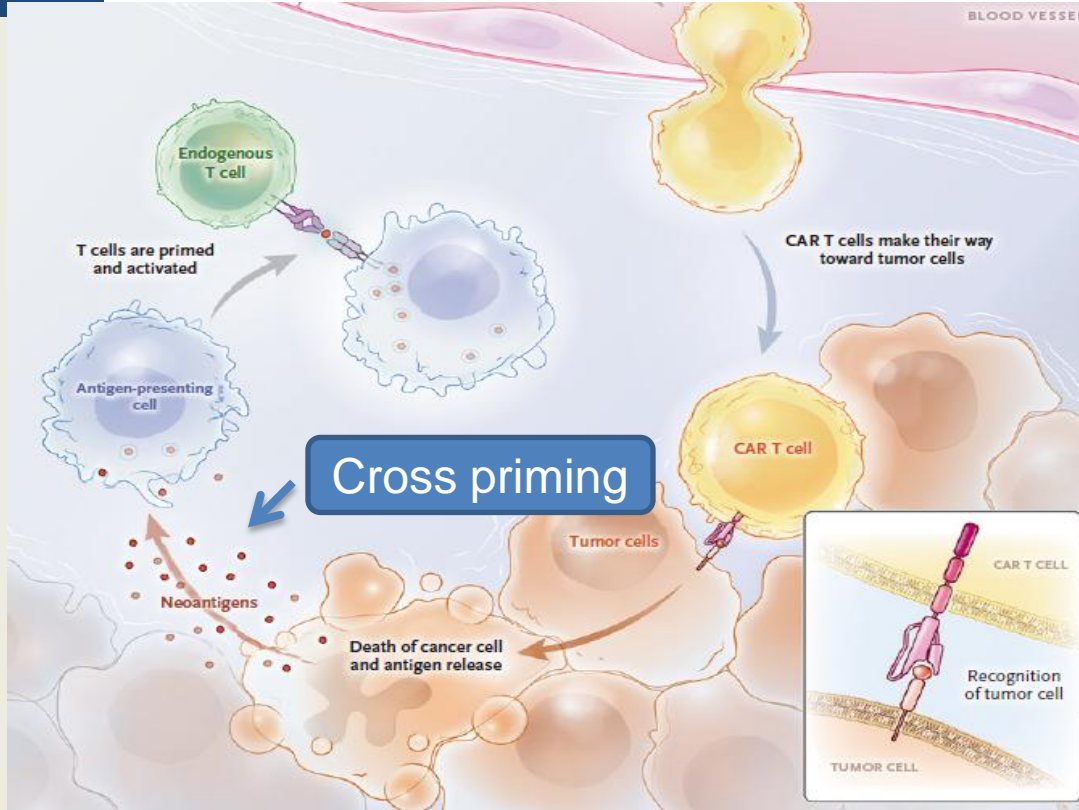
CD19



El largo camino...



Terapia CART



LLA en recaída

- ▶ En torno a un 15% de pacientes recaen
- ▶ 4-5% de los pacientes fallecen en 2ª inducción
- ▶ Acumulación toxicidad impide intensificaciones importantes
- ▶ Supervivencia global 35% (algunas series 20-30%, varía mucho según el tipo de leucemia)
- ▶ Pronóstico de segunda recaída 20%

CAR19 en LAL-B: Resultados clínicos

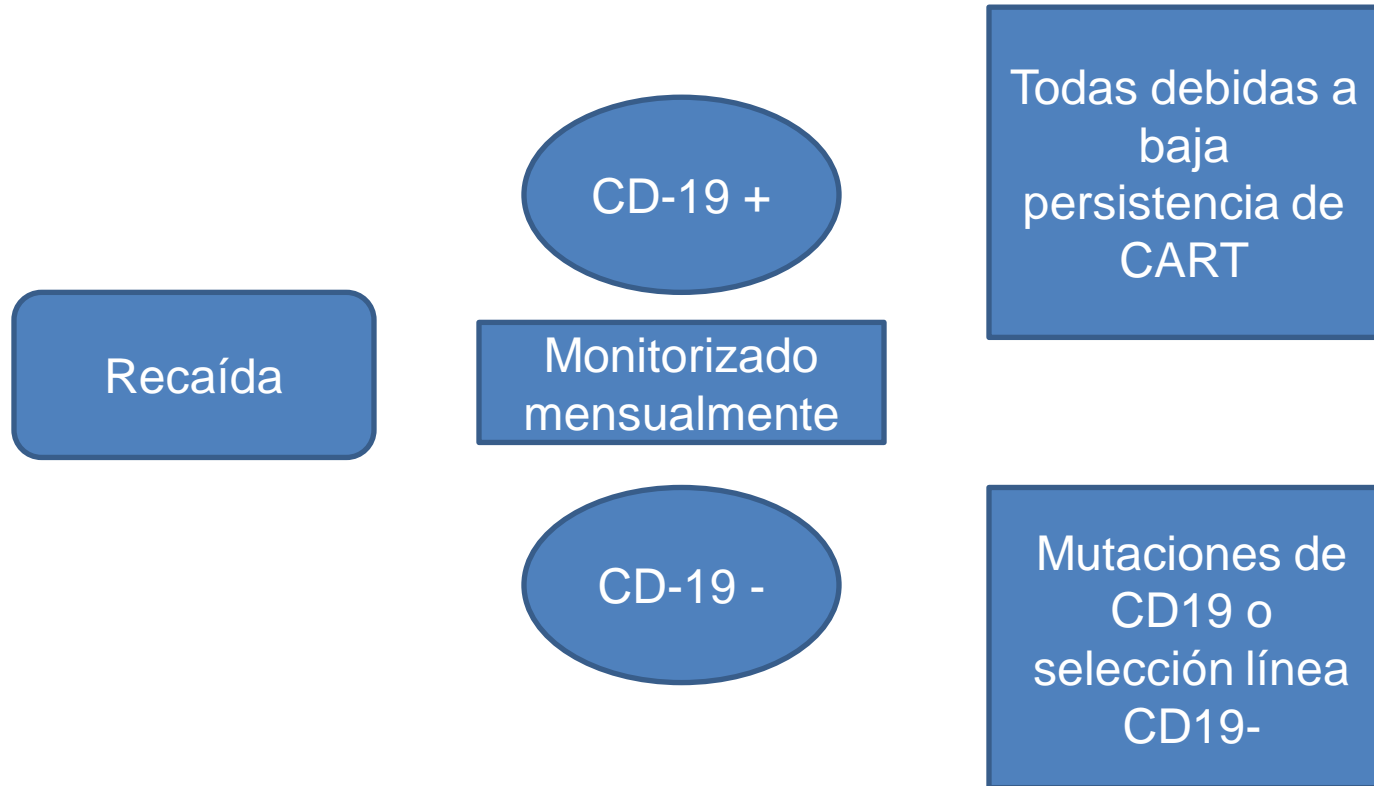
N	CAR	RC	MRD-	SLP
30 (5 adultos) (Upenn 2014)	4-1BB-z	90%	100%	50%@12m
21 (7 adultos) (NCI 2015)	CD28-z	70%	60%	50%@12m
53 (adultos) (MSKCC 2015)	CD28-z	84%	67%	30%@12m
32 (adultos) (FHCRC 2016)	4-1BB-z	100%	93%	60%@6m
88 (niños) Eliana Global Ph II (2016)	4-1BB-z	83%	82%	60%@9m
45 niños-adult. jóvenes	4-1BB-z	90%	100%	50%@12m

Maude *NEJM* 2104; Lee *Lancet* 2015, Park *N Engl J Med* 2018, Turtle *JCI* 2017, Grupp *ASH* 2016, Gardner

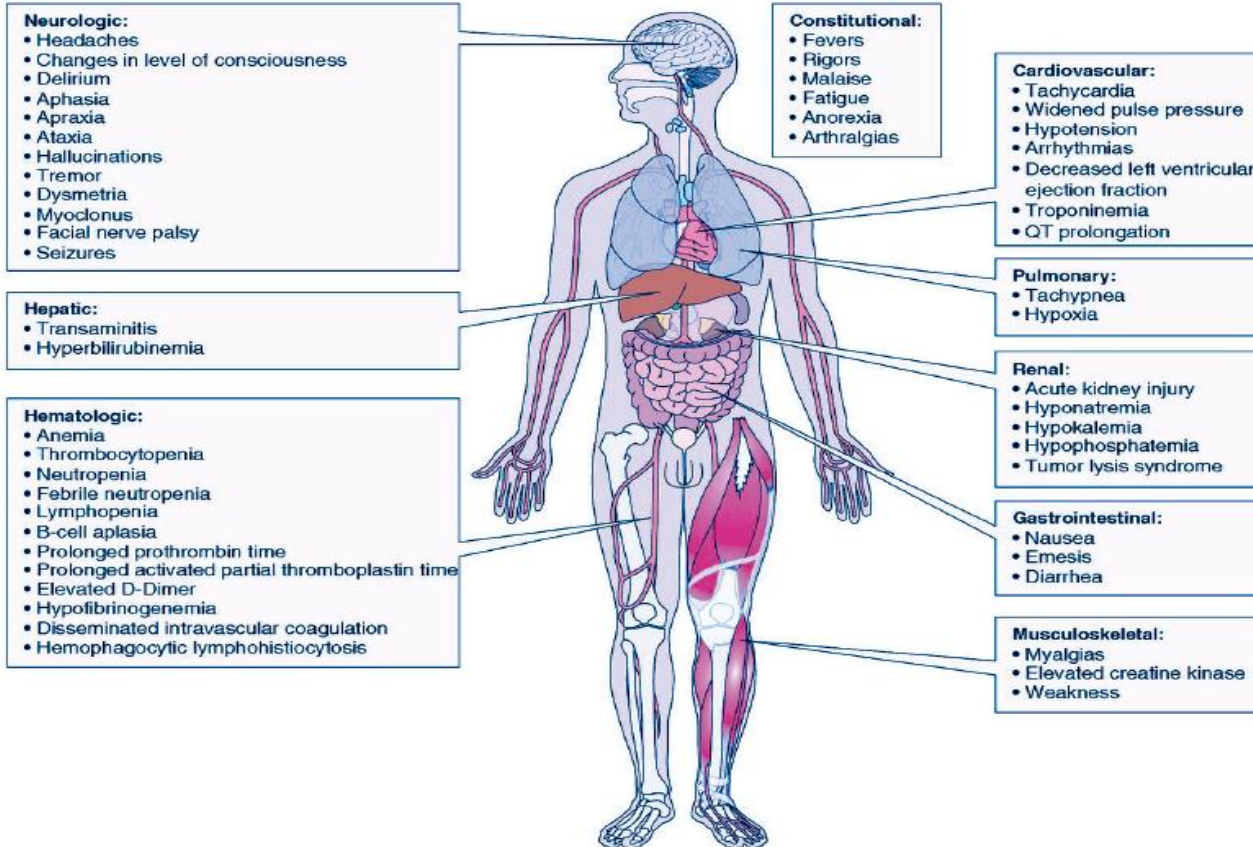
Terapia CART (España)

- ▶ Supervivencia del 60% a los 2 años
- ▶ Un 80% mantiene remisión completa
- ▶ La mayoría de recaídas sucede al principio (vigilar recuperación linf B)
- ▶ Aproximadamente un 20% de pacientes recaen CD-19+

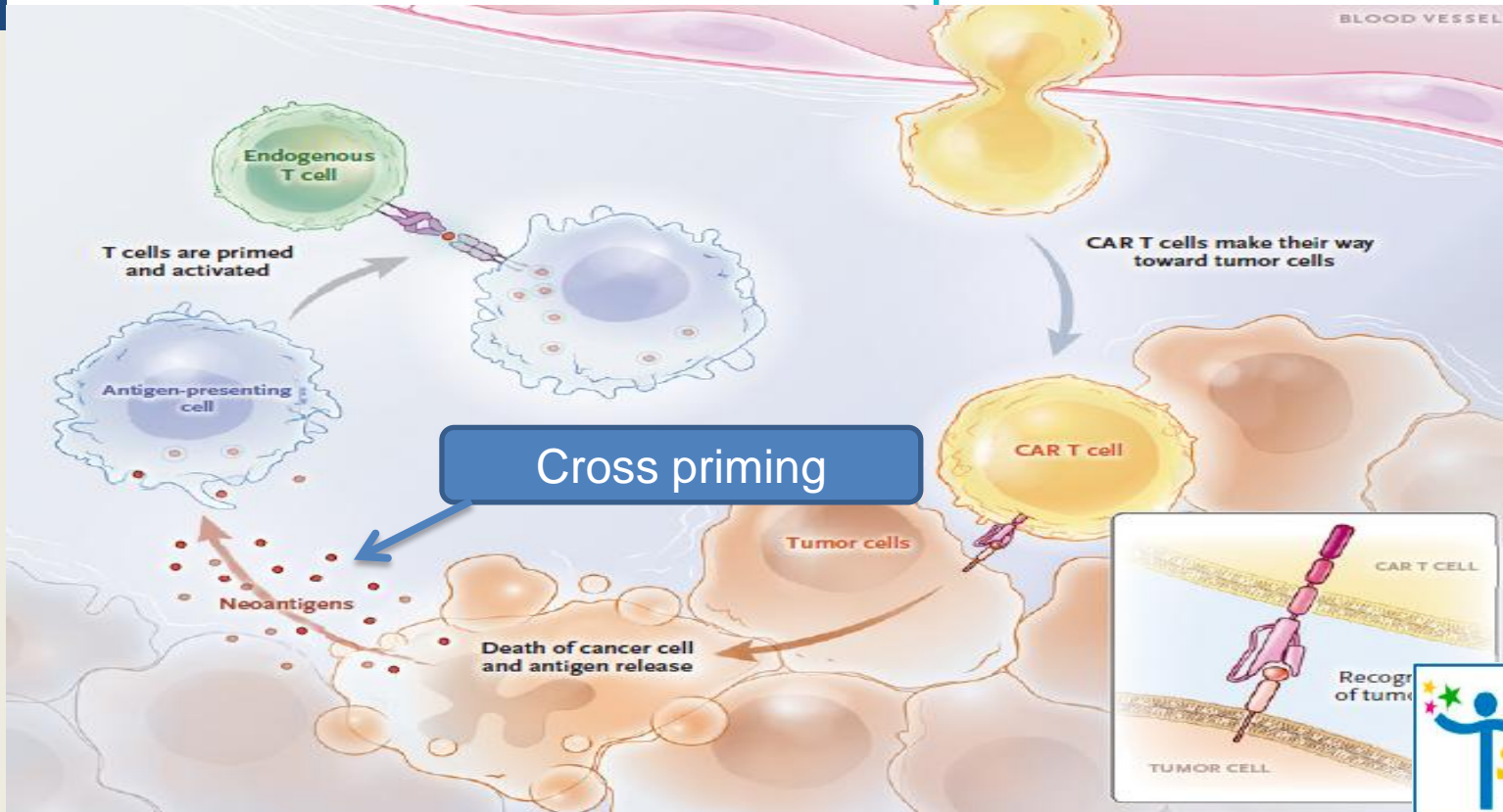
Recaída en terapia CART



Posibles efectos secundarios



Síndrome de liberación de citoquinas



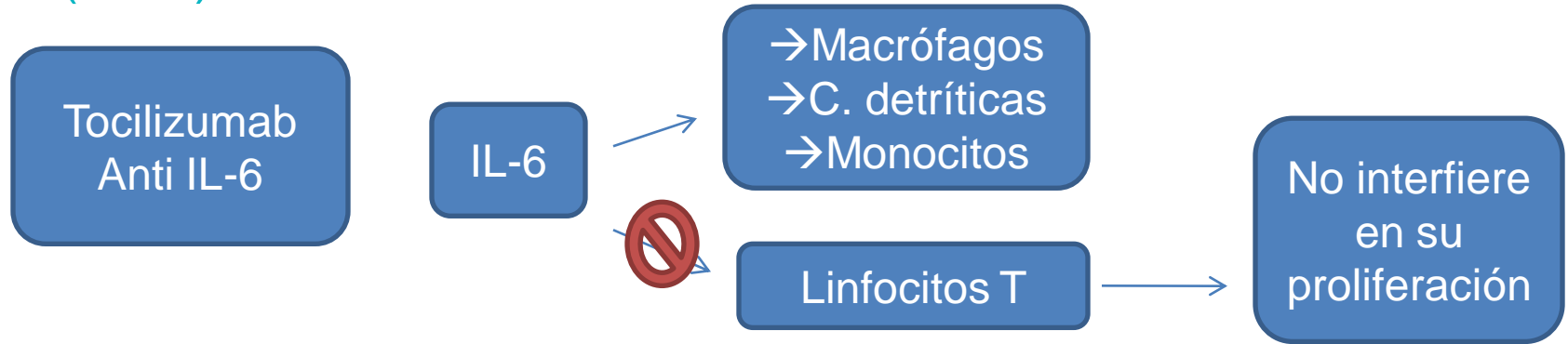
Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

IL-2
IL-6
IL-10
INF- γ

- ▶ Ocurre desde los pocos días tras infusión hasta 2 semanas después.
- ▶ Relacionada con la proliferación T
- ▶ Fiebre, dolor de cabeza, hipotensión, fallo multiorgánico (coagulopatía, disfunción cardíaca y daño hepático)
- ▶ En un 25% de los pacientes la reacción es grave

Tocilizumab

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)



Factores predictores

- Alta carga tumoral previa a la perfusión
- Carga tumoral no controlada tras la quimioterapia de linfodepleción
- Infección activa
- Fiebre al inicio de la infusión
- Aparición temprana del SLC
- Dosis y forma de administración

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

Table 2

Cytokine Release Syndrome Grading Systems.

	NCI ³⁴	Penn/CHOP ⁴⁰	CTCAE, v5 ³⁹
Grade 1	Symptoms are not life-threatening and require symptomatic treatment only	Mild Reaction: treated with supportive care	Fever with or without constitutional symptoms
Grade 2	Symptoms require and respond to moderate intervention: oxygen requirement <40% or hypotension responsive to fluids or low-dose vasopressor or grade 2 organ toxicity	Moderate reaction: some signs of organ dysfunction related to CRS and not attributable to other conditions. Hospitalization for management of CRS-related symptoms, including fevers with associated neutropenia, need for IV therapies	Hypotension responding to fluids; hypoxia responding to <40% oxygen
Grade 3	Symptoms require and respond to aggressive intervention: oxygen requirement \geq 40% or hypotension requiring high dose or multiple vasopressors or grade 3 organ toxicity or grade 4 transaminitis	More severe reaction: hospitalization required for management of symptoms related to organ dysfunction related to CRS and not attributable to other conditions, includes hypotension treated with intravenous fluids or low-dose vasopressors, coagulopathy requiring fresh frozen plasma or cryoprecipitate or fibrinogen concentrate, and hypoxia requiring supplemental oxygen	Hypotension managed with one vasopressor; hypoxia requiring \geq 40% oxygen
Grade 4	Life threatening symptoms: requirement for ventilator support or grade 4 organ toxicity (excluding transaminitis)	Life-threatening complications such as hypotension requiring high-dose vasopressors, hypoxia requiring mechanical ventilation	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

17

Parámetro	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Fiebre* Con/Sin Hipotensión	≥ 38°C No	≥ 38°C Sí. No requiere vasopresores	≥ 38°C Sí. Requiere vasopresor con o sin vasopresina	≥ 38°C Sí. Requiere múltiples vasopresores (excluyendo vasopresina)
Y/O hipoxia	No	Requiere cánula nasal de bajo flujo	Requiere cánula nasal con alto flujo, mascarilla reservorio, o máscara venturi con fracción inspiratoria de oxígeno elevada	Requiere presión positiva (ej: CPAP, BiPAP, intubación o ventilación mecánica)

La toxicidad orgánica asociada con el SLC puede ser categorizada de acuerdo con el CTCAE v5.0, pero no influencia la clasificación. *Temperatura ≥ 38°C no atribuible a ninguna otra causa. En el SLC, la gradación obedece a la presencia de hipotensión e hipoxia. El grado viene determinado por cuál de los 2 hallazgos clínicos presenta mayor gravedad.

Neurotoxicidad

- ▶ Puede ocurrir sin otra sintomatología del SLC
- ▶ 45% de los pacientes
 - ▶ Afasia, confusión, somnolencia, crisis convulsivas, alucinaciones, temblor...
- ▶ Relación significativa entre déficit neurológicos previos al tratamiento y la neurotoxicidad posterior
- ▶ Autolimitada en la mayoría de los casos

Aplasia de células B

- ▶ Ocurre en el 100% de los pacientes tratados con respuesta +
- ▶ Aumento de las infecciones
 - ▶ Neumonía (riesgo ↓ si IgG por encima de 1000)
 - ▶ Otitis crónicas, sinusitis, bronquiectasias
- ▶ Tratamiento cíclico con inmunoglobulina IV o sc (revisiones mensuales de niveles)

Otros efectos secundarios

Endocrinos

- Alteraciones del crecimiento
- Disfunción tiroidea
- Nódulos tiroideos

Reproducción

- Afectada tras TMO
- Quimioterapias
- La mayoría de pacientes infértiles tras irradiación corporal total.

Cardiacos

- Disfunción ventricular
- Fallo cardiaco congestivo
- Arritmias
- Dislipemias

Neurocognitivos

- Dificultades en el aprendizaje (irradiación+terapia intratecal+altas dosis quimioterapia)

Terapia CART

Nombre del medicamento	Kymriah®
Principio activo	tisagenlecleucel
Titular de la autorización	Novartis Europharm Limited
Indicación terapéutica	<ul style="list-style-type: none">• Leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refractaria, en recaída post trasplante o en segunda o posterior recaída en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad.• Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos.

*Julio de 2018

Informe posicionamiento terapéutico: 25/02/19

Casos Clínicos

22

Caso 1



12a

1. 16/05/11 Dx LLA-AR
2. 15/06/16 Recaída LLA
3. 8/11/16 TPH alogénico (12/12)
4. 25/05/17 2ª Recaída

TERAPIA CART

Caso 2



7a

1. 1/07/14 Dx LLA-AR
2. 5/10/16 Recaída SNC
3. 20/03/17 TPH alogénico
4. 25/05/17 2ª Recaída
EMR detectable

TERAPIA CART

Primer paciente pediátrico tratado con éxito con la terapia CART en España

25/04/19

Se trata de un niño de 6 años con leucemia linfoblástica aguda que fue tratado en el Sant Joan de Déu

El Hospital La Paz da de alta al primer niño con leucemia tratado con terapia celular CAR-T

13/12/19

- La Leucemia Linfoblástica Aguda tipo B (LLA-B) que padecía el paciente se encuentra en remisión completa

Chimeric Antigen Receptor T Cells against CD19 for Multiple Myeloma

Alfred L. Garfall, M.D., Marcela V. Maus, M.D., Ph.D., Wei-Ting Hwang, Ph.D., Simon F. Lacey, Ph.D., Yolanda D. Mahnke, Ph.D., J. Joseph Melenhorst, Ph.D., Zhaohui Zheng, M.S., Dan T. Vogl, M.D., Adam D. Cohen, M.D., Brendan M. Weiss, M.D., Karen Dengel, R.N., B.S.N., Naseem D.S. Kerr, M.P.H., et al.

Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy

Christine E. Brown, Ph.D., Darya Alizadeh, Ph.D., Renate Starr, M.S., Lihong Weng, M.D., Jamie R. Wagner, B.A., Araceli Naranjo, B.A., Julie R. Ostberg, Ph.D., M. Suzette Blanchard, Ph.D., Julie Kilpatrick, M.S.N., Jennifer Simpson, B.A., Anita Kurien, M.B.S., Saul J. Priceman, Ph.D., et al.

Conclusiones

- ▶ Es una terapia prometedora con una tasa de respuesta completa satisfactoria
- ▶ Está siendo estudiada para múltiples tumores tanto en adultos como en niños
- ▶ No se debe utilizar como primera línea debido a sus importantes efectos secundarios
- ▶ No conocemos aún los efectos a largo plazo de los pacientes tratados
- ▶ Continúa en estudio (nano-CART)

TERAPIA CART

(Chimeric Antigen Receptor T)

Carlos Pérez Martín R2

Tutores: Ángela Rico, Virginia González, Cristina Moscardó

