

LE NUOVE FRONTIERE
DELL'IMMUNOTERAPIA
PER LA CURA DEL
**MIELOMA
MULTIPLO**

dalla teoria alla pratica

TORINO 3-4 MARZO 2023

CCUI - Centro Congressi Unione Industriali

Centro CAR-T e CAR-T team: Modelli ed esperienze

Elena Zamagni

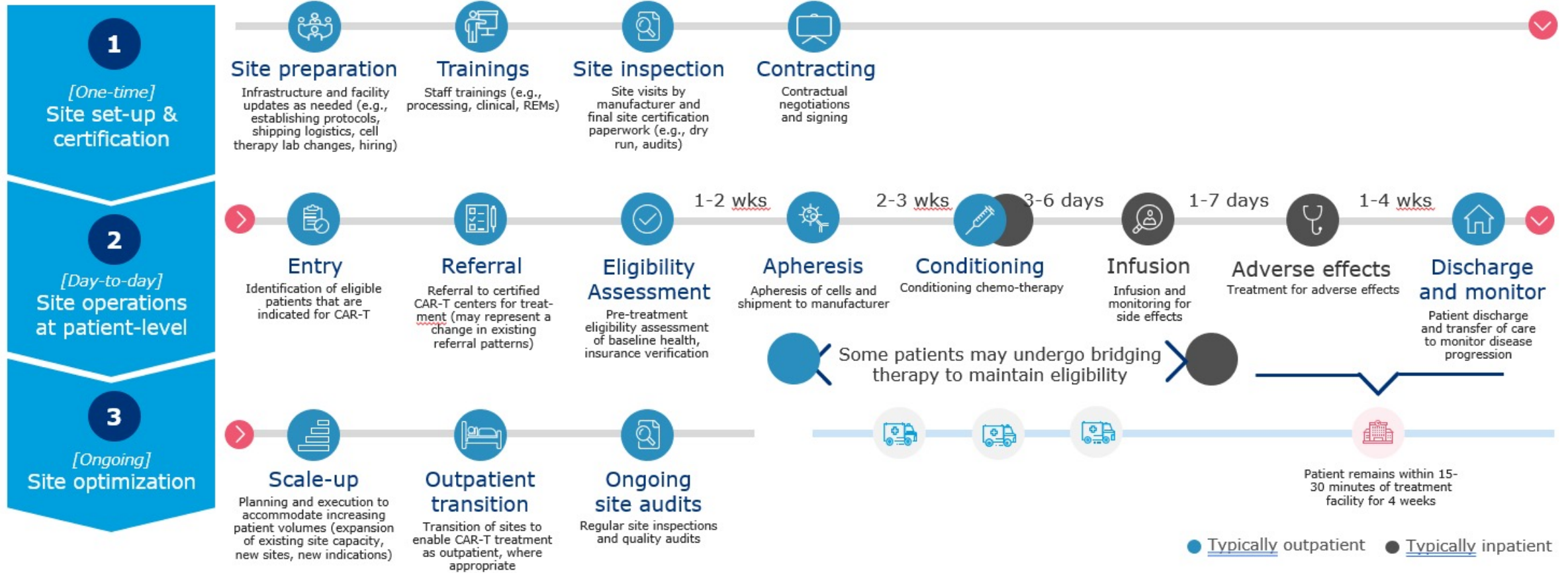
Istituto di Ematologia «Seràgnoli»
IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Università degli Studi di Bologna

EMN
Trialist Group

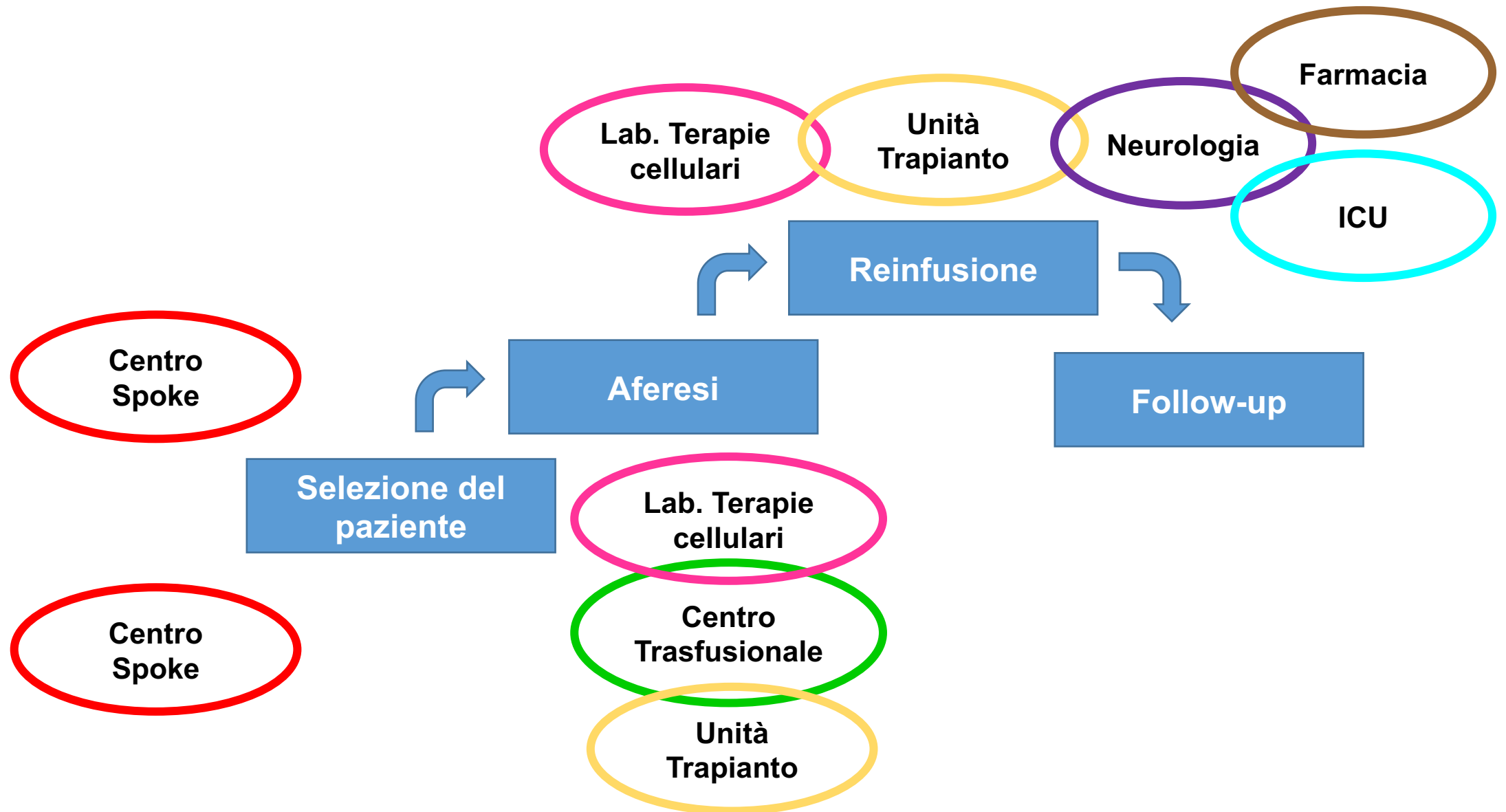


ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Car-T cells: a multistep process

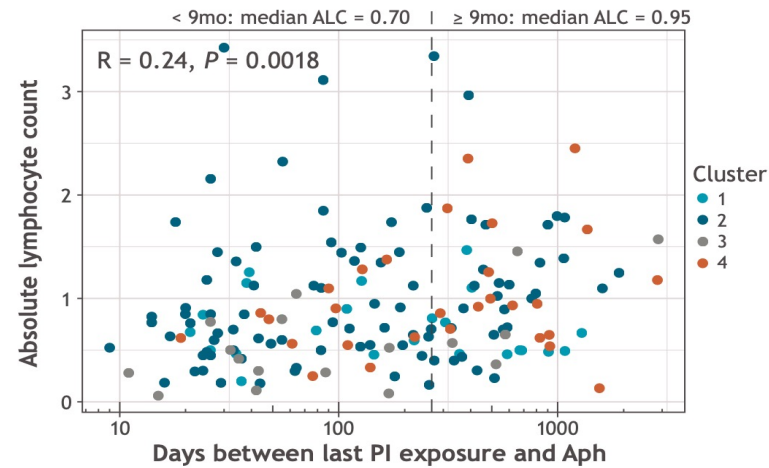
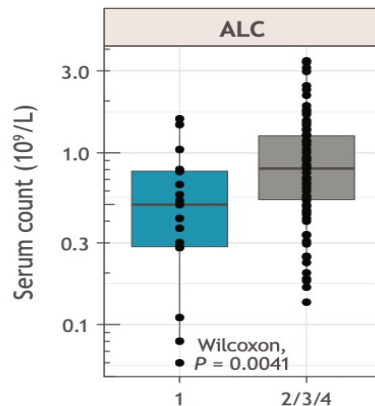
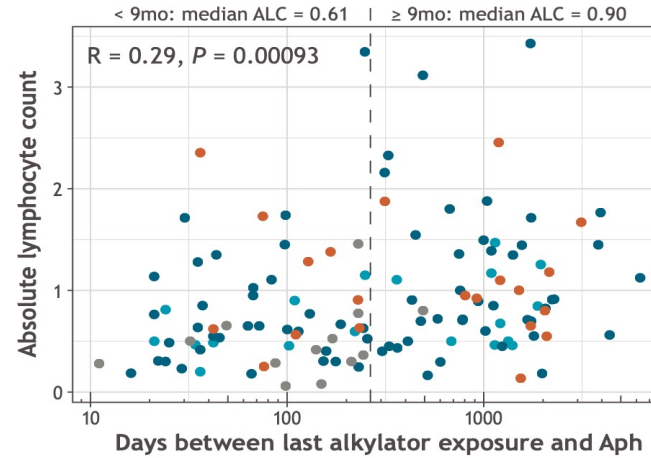
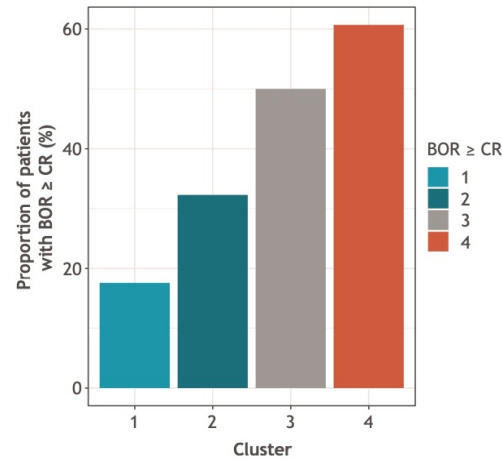


Car-T cells: a multidisciplinary process



Management before leukapheresis

Importance of T cell quality and quantity

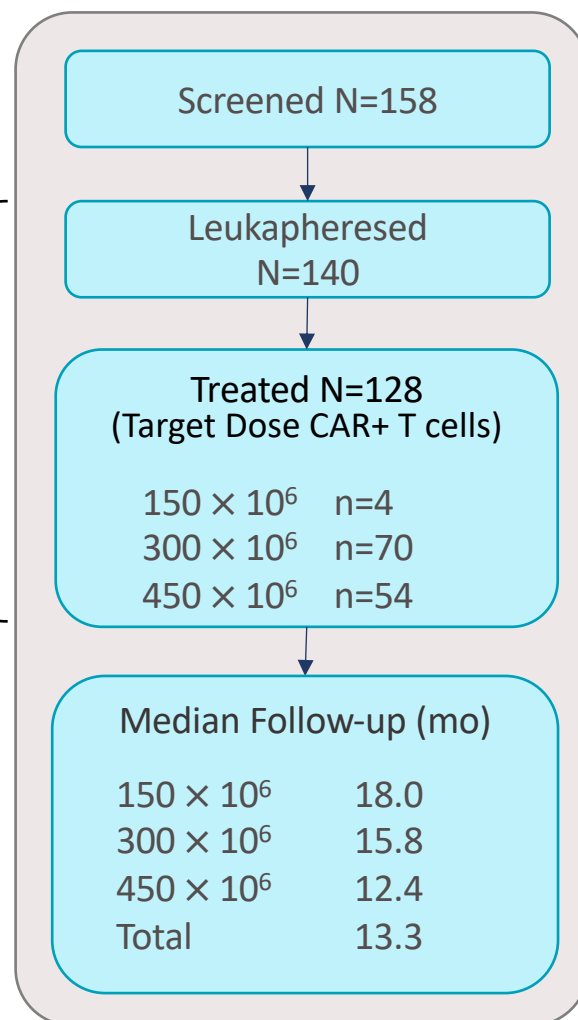


- Stop any treatments at least one week before apheresis

Manufacturing time

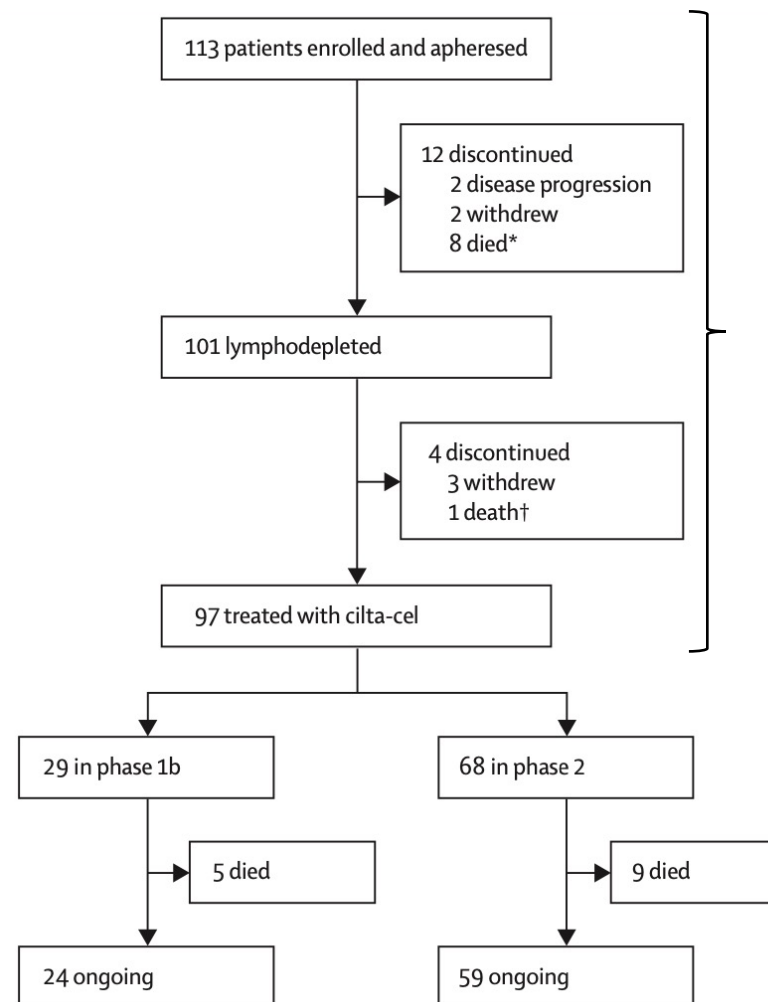
KarMMa trial

10% of patients cannot be infused after apheresis



CARTITUDE-1 trial

15% of patients cannot be infused after apheresis



Bridging therapy

KarMMa trial

	Total (N=128) <i>number of patients (percent)</i>
≥1 bridging therapy*	112 (88)
Glucocorticoids	94 (73)
Dexamethasone	90 (70)
Proteasome inhibitors	54 (42)
Carfilzomib	30 (23)
Bortezomib	25 (20)
Alkylating agents	52 (41)
Cyclophosphamide	47 (37)
Monoclonal antibodies	38 (30)
Daratumumab	36 (28)
Immunomodulatory agents	29 (23)
Pomalidomide	24 (19)

*Patients who received at least one drug as bridging therapy.

- Any bridging therapy, with the exception of anti-BCMA treatments
- Stop treatment at least 2 weeks before lymphodepletion

NA, not available; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease



CARTITUDE-1 trial

Bridging therapy	Total, N=97
Any bridging therapy*	73 (75%)
Systemic corticosteroids	63 (65%)
Dexamethasone	62 (64%)
Methylprednisolone	2 (2%)
Antineoplastic agents	62 (64%)
Other antineoplastic agents	58 (60%)
Bortezomib	26 (27%)
Carfilzomib	17 (18%)
Daratumumab	15 (16%)
Cisplatin	10 (10%)
Ixazomib	2 (2%)
Venetoclax	1 (1%)
Alkylating agents	32 (33%)
Cyclophosphamide	22 (23%)
Melphalan	10 (10%)
Bendamustine	1 (1%)
Plant alkaloids and other natural products	12 (12%)
Etoposide	12 (12%)
Cytotoxic antibiotics and related substances	5 (5%)
Doxorubicin	5 (5%)
Immunosuppressants	26 (27%)
Pomalidomide	21 (22%)
Lenalidomide	6 (6%)

PD = 34%
SD = 42%
PR = 21%
NA = 3%

Infusion and monitoring

Several Toxicities Can Arise Following CAR T therapy

- CRS
 - Neurologic Toxicity
- 
- Acute onset**
- Prolonged cytopenias
 - Hypogammaglobulinemia related to B-cell aplasia
 - Serious infections
- 
- Late onset**

Car-T in MM: l'esperienza dell'Ematologia «Seràgnoli»

KarMMa
(phase 2)

KarMMa-3
(phase 3)

CARTITUDE-4
(phase 3)

Control Arm KarMMa combinazioni possibili: DaraPd, DaraVd, IxaRd, EloPd, KD (scelta dello sperimentatore)

Control Arm Cartitude combinazioni possibili: DaraPd, PVd (scelta dello sperimentatore)

No Random

Random 2:1 (shift alla PD)
Ide-cell vs SOC

Random 1:1
Cilta-cell vs SOC

- ✓ ≥ 3 prior lines including PIs, IMiDs, anti-CD38
- ✓ Refractory to the last treatment regimen

- ✓ 2-4 prior lines including PIs, IMiDs, anti-CD38
- ✓ Refractory to the last treatment regimen

- ✓ 1-3 prior lines of therapy including a PI and an IMiD
- ✓ Refractoriness to lenalidomide in at least one prior line
- ✓ Prior allogeneic SCT permitted

Registration study

Enrollment: Jul – Nov 2018
3 patients

Enrollment: Sep 2019 – Jul 2021
21 patients

Enrollment: Nov 2020 – Oct 2021
15 patients

Site Preparation

UOC Ematologia: centro Hub per terapie avanzate Car-T - 2019

ER Bollettino Ufficiale della Regione Emilia-Romagna (BURERT) Regione Emilia-Romagna Cerca

ER | BUR

n.241 del 24.07.2019 periodico (Parte Seconda)

Regione Emilia-Romagna
DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 8 LUGLIO 2019, N. 1134
Disposizioni in ordine alla disciplina del trattamento dei pazienti con terapie CAR-T nella Regione Emilia-Romagna

LA GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

(.....)

delibera

per le motivazioni riportate in premessa:

1. di individuare, nelle more dell'adozione da parte di AIFA del provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio, l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna - Unità Operativa Complessa di Ematologia - quale Centro Hub per l'utilizzo delle terapie avanzate CAR-T per i pazienti dell'Emilia-Romagna;

1. Relazione fra centro Hub e centri Spoke

Esperienza dell'Ematologia «Seràgnoli»

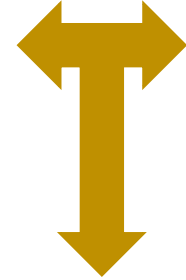
- **TRAINING:** e-mail ai centri Spoke, in cui venivano dichiarati:
 - data di inizio arruolamento
 - principali criteri di inclusione ed esclusione
- **RETE:** se il centro Spoke riteneva il paziente potenzialmente candidabile, invio della documentazione al centro Hub (via mail)
- **PRESA IN CARICO:** dopo presa visione della documentazione clinica pervenuta e verificate le caratteristiche di potenziale eleggibilità, il paziente veniva preso in carico dal centro Hub per la valutazione definitiva dei criteri di inclusione/esclusione ed «inserito in lista d'attesa» di uno *slot* per eseguire le procedure di screening
- **RELAZIONE HUB & SPOKE:** per il corretto monitoraggio del paziente in attesa



La VELOCITA'/TEMPESTIVITA' nelle reazioni, valutazioni, collaborazioni è un elemento chiave: le condizioni del paziente possono mutare/scadere rapidamente portando alla sua esclusione

Scelta del paziente & procedure di screening

Slot disponibile da parte dello Sponsor



Accordo con il laboratorio di terapia cellulare e con il Centro Trasfusionale per una data di aferesi dei linfociti (riunioni ogni 3 settimane o, in caso di urgenza, in estemporanea)

Valutazione dei pazienti (seguendo la lista d'attesa): condizioni cliniche, esami di laboratorio, verifica definitiva dei criteri d'inclusione ed esclusione



Inizio procedure di screening
(max 28 giorni prima della data di aferesi)



Aferesi

Relazione fra centri Hub e Spoke: criticità

1) METODO DI COMUNICAZIONE NON UNIFORME CON IL CENTRO HUB (nella nostra esperienza siamo stati contattati direttamente da almeno un terzo dei pazienti senza l'interfaccia del medico del centro di riferimento)

NEED: una piattaforma per lo scambio di dati fra centro Hub e centri Spoke o una rete più «codificata»

2) TEMPI D'ATTESA IN LISTA LUNGI: derivanti dalla **necessità di coordinare gli *slots* aferetici offerti dallo studio clinico con le esigenze assistenziali del laboratorio di criopreservazione e del centro trasfusionale** (mobilizzazioni di cellule staminali autologhe ed allogeniche per successivo trapianto ed aferesi di linfociti dei pazienti trattati con CAR-T in pratica clinica) e dalle **tempistiche delle procedure di screening previste dallo Sponsor** (ricezione e validazione degli esami a livello del laboratorio centrale, conferma idoneità del paziente)

NEED: incremento delle possibilità di aferesi (dal laboratorio al centro trasfusionale), accelerare il percorso all'aferesi al di fuori degli studi clinici

3) ESCLUSIONE DI PAZIENTI POTENZIALMENTE ARRUOLABILI MA CON MALATTIA IN RAPIDA PROGRESSIONE (conseguenza del punto 2):

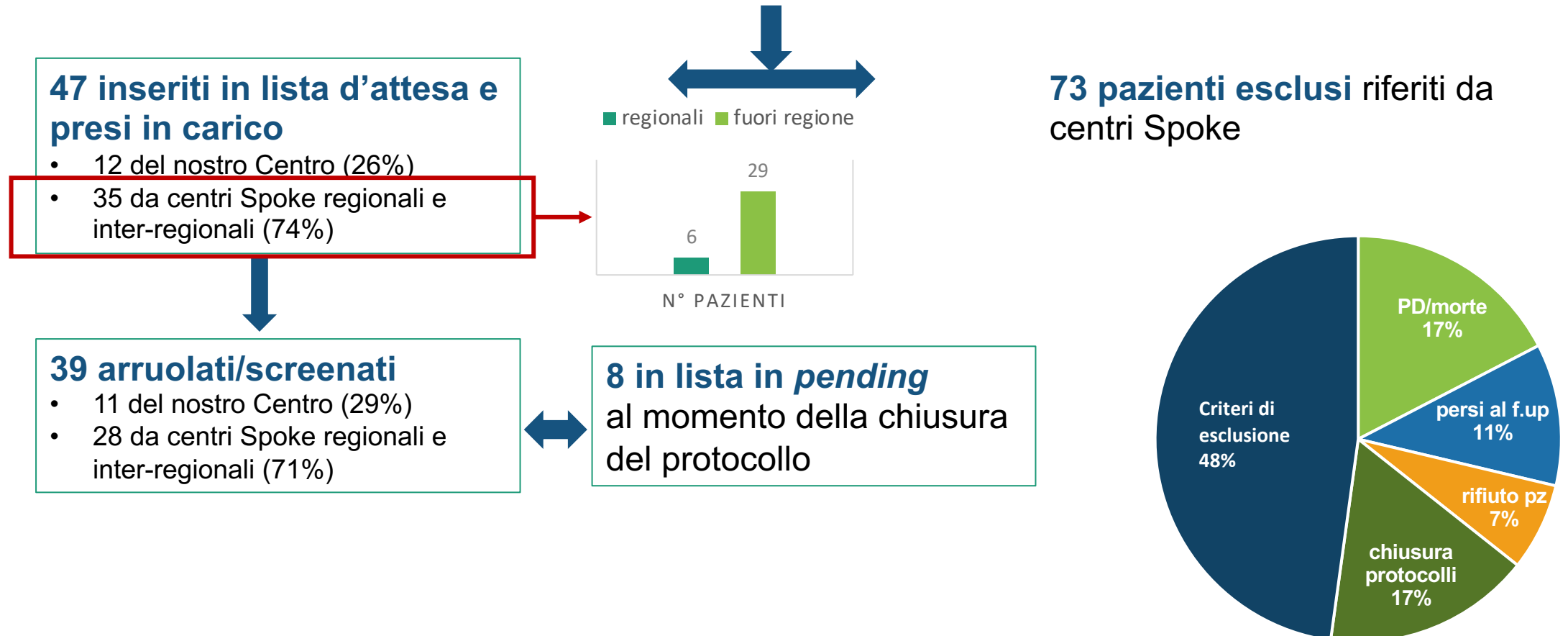
- In alcuni casi al momento della presa in carico consigliata terapia di salvataggio c/o il centro Spoke e poi vengono rivalutati al momento della successiva progressione
- **Migliore selezione dei pazienti/esclusione a priori dei pazienti con malattia a forte rischio di IRA/ipercalcemia/citopenia/disfunzione d'organo**

2. Flusso dei pazienti

Esperienza dell'Ematologia «Seràgnoli»

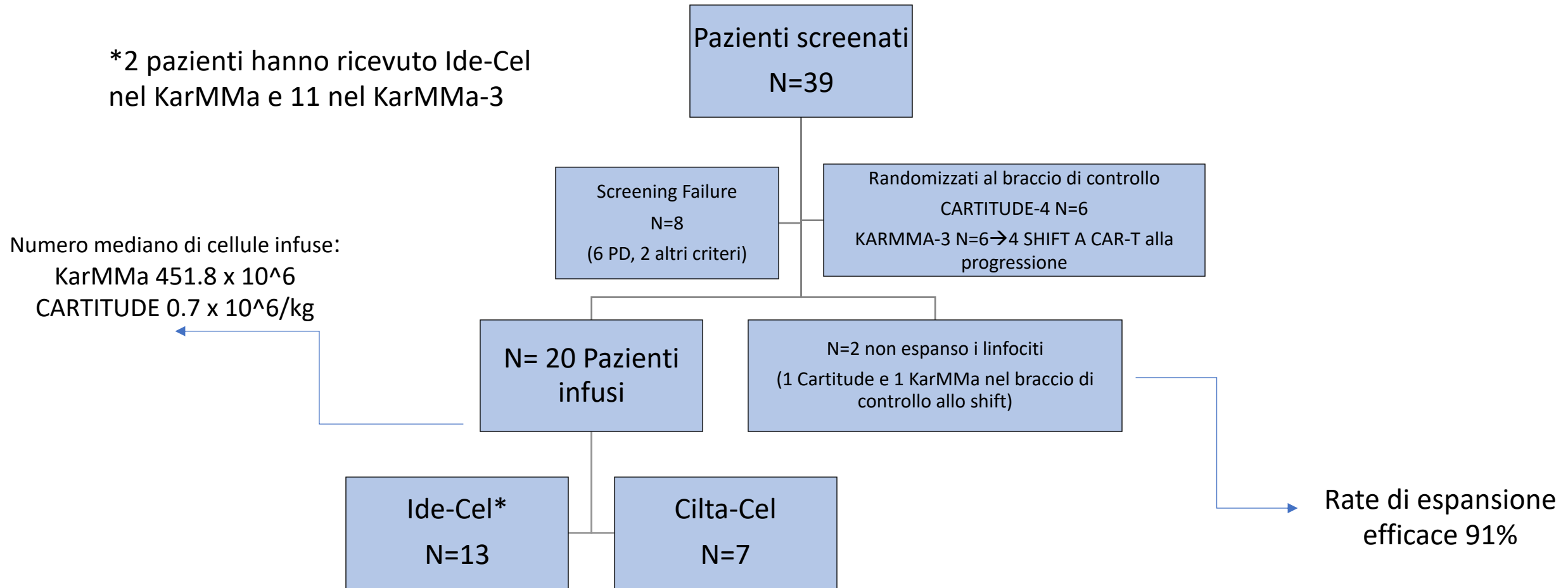
120 richieste pervenute da Luglio 2018 ad Ottobre 2021

(circa 1-2 richieste/settimana, considerando 3 mesi di stop imposti dalla pandemia da COVID-19)



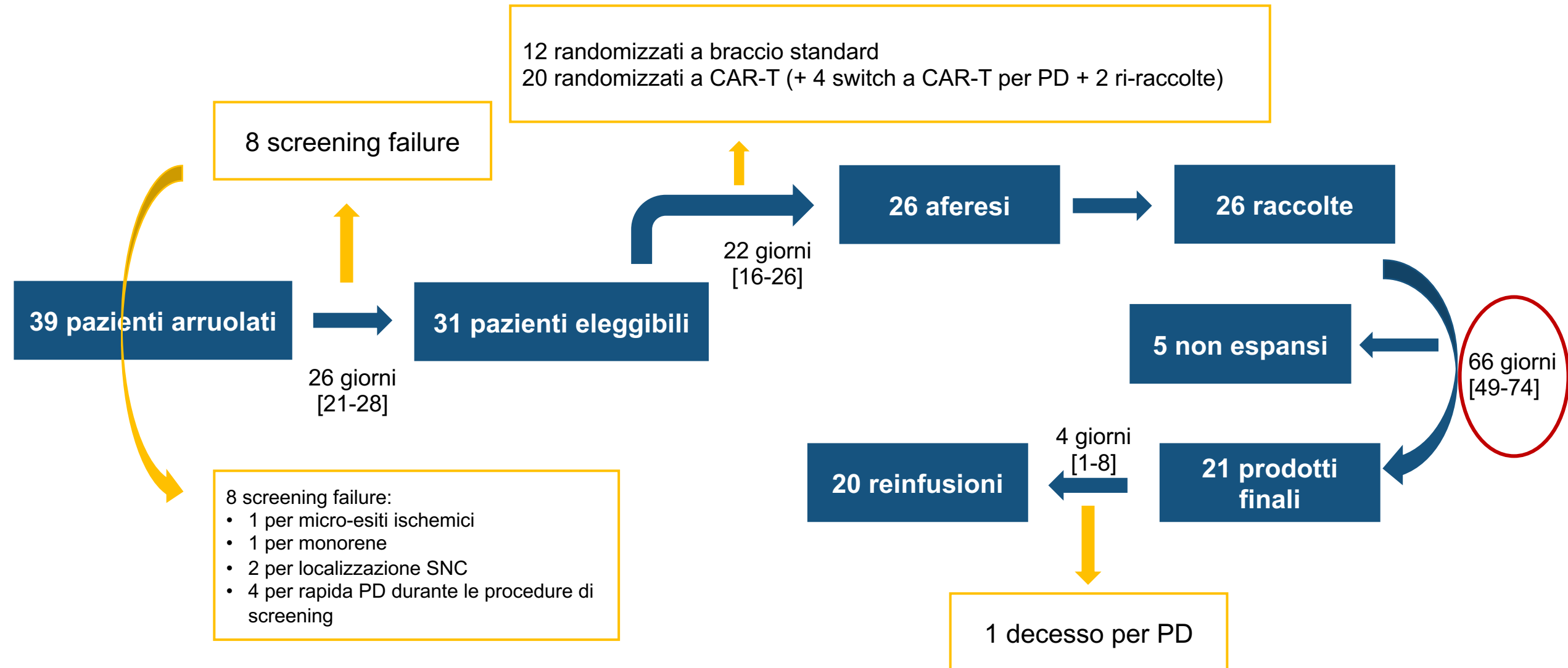
2. Flusso dei pazienti

Esperienza dell'Ematologia «Seràgnoli»



3. Tempistiche

Esperienza dell'Ematologia «Seràgnoli»



Esperienza dell'Ematologia «Seràgnoli» - anti-BCMA CAR T-cells

RISULTATI

CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE ALLO SCREENING

	TUTTI (n=20)	IDE-CEL (n=13)	CILTA-CEL (n=7)
Età in anni mediana (range)	58 (38- 66)	60 (48-66)	51 (38-61)
Sesso	11:9 (M 55%)	6:7 (M 46%)	5:2 (M 71%)
Mesi dalla diagnosi-mediana (range)	61.5 (28-125)	58 (33-111)	66 (28-125)
Pat. Scheletrica	12 (60%)	7 (54%)	5 (71%)
PMD	3 (15%)	3 (23%)	0 (0%)
EMD	3 (15%)	2 (15%)	1 (14%)
Alto rischio citogenetico sec. R-ISS	12 (60%)	10 (77%)	2 (29%)
1q+	13 (65%)	9 (69%)	4 (57%)
Numero di linee di terapia precedenti Mediana (range)	3 (2-6)	3 (2-6)	2 (2-3)
Prec. ASCT	19 (95%)	12 (92%)	7 (100%)
2 ASCT	7(35%)	3 (23%)	4^ (57%)

	TUTTI (n=20)	IDE-CEL (n=13)	CILTA-CEL (n=7)
Bortezomib Ex/Ref	18 (90%)/11 (55%)	12 (92%)/9 (69%)	6 (86%)/2 (29%)
Carfilzomib Ex/Ref	15 (75%)/11 (55%)	9 (69%)/8 (61%)	6 (86%)/3 (43%)
Lenalidomide Ex/Ref	20 (100%)/20 (100%)	13 (100%)/13 (100%)	7 (100%)/7 (100%)
Pomalidomide Ex/Ref	10 (50%)/10 (50%)	7 (54%)/7 (54%)	3 (43%)/3 (43%)
Daratumumab Ex /Ref	18 (90%)/17 (85%)	13 (100%)/13 (100%)	5 (71%)/4 (57%)
Triplo-exp	18 (90%)	13 (100%)	5 (71%)
Triplo-ref.	14 (70%)	12 (92%)	2 (29%)
Penta-ref.	4 (20%)	4 (31%)	0 (0%)

^ 2 ASCT e 1 allo-SCT 16 mesi prima del CAR-T

4. Bridging therapy

Esperienza dell'Ematologia «Seràgnoli»

- ❖ In considerazione dei lunghi tempi d'attesa (tra aferesi e reinfusione: **tempo mediano circa 66 giorni – dovuto al manufacturing dei linfociti**), i pazienti sono stati sottoposti a **bridging therapy** nel centro Hub che li ha presi in carico: terapia ponte non aggressiva, spesso con farmaci ai quali il paziente era già stato precedentemente esposto
 - **Obiettivo:** «contenimento» della malattia in espansione
 - **Warning:** il paziente potrebbe non rispondere con rischio di ulteriore progressione e perdita dei criteri di idoneità alla reinfusione

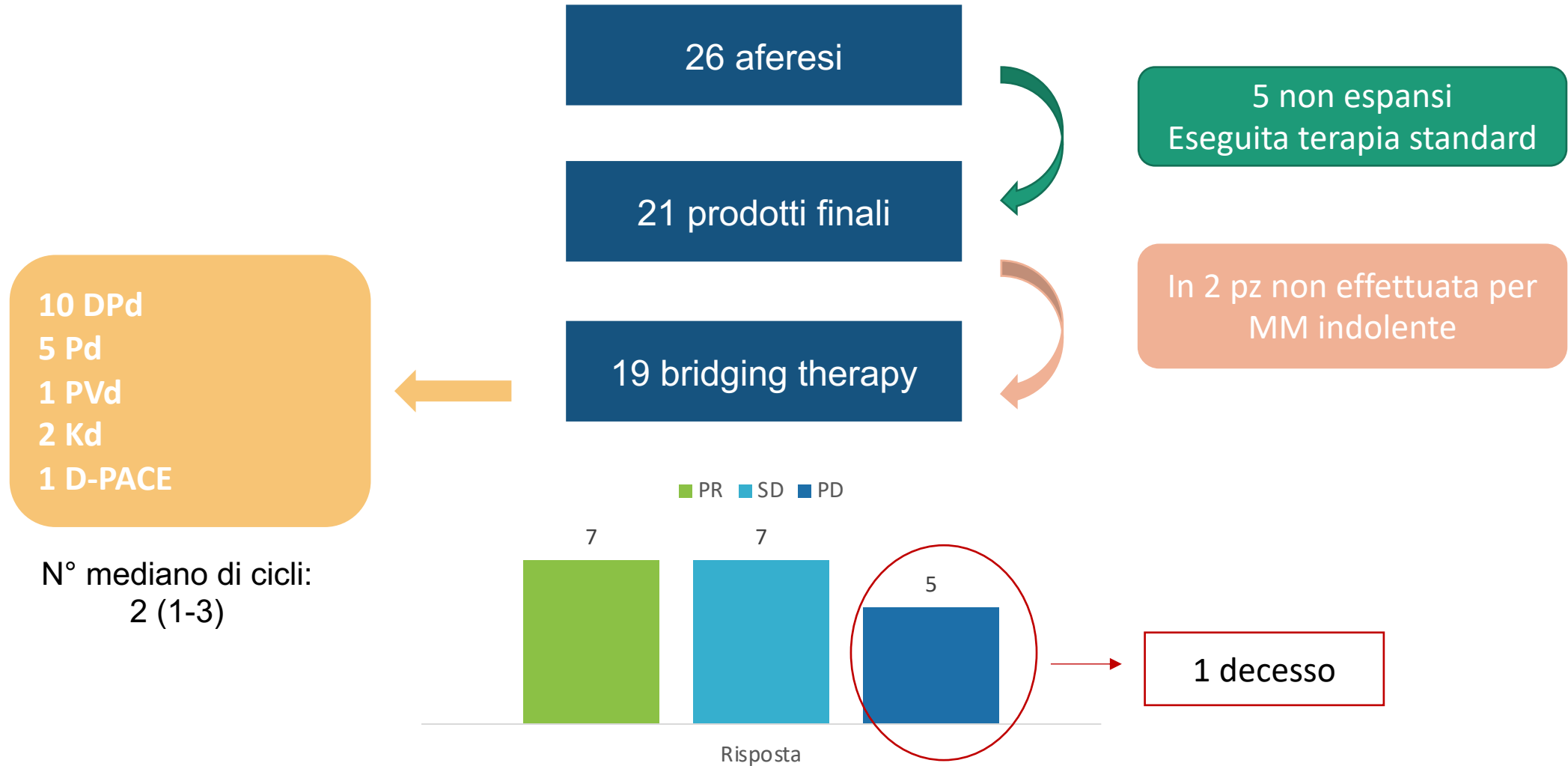


CRITICITA': SOVRACCARICO DEL CENTRO HUB

NEED: la terapia «ponte» potrebbe essere in carico ai centri Spoke in stretta collaborazione con i centri Hub

4. Bridging therapy

Esperienza dell'Ematologia «Seràgnoli»



5. Ricovero e reinfusione

Esperienza dell'Ematologia «Seràgnoli»

AE, n (%)	All grades (total pts: 20)	Grade ≥3 (total pts: 20)
CRS (citokine release syndrome)	16/20 (80%)	1/20 (5%)
Laboratoristic CID (intravascular coagulation disease)	3/20 (15%)	/
Hypertransaminasemia	3/20 (15%)	2/20 (10%)
Febrile neutropenia	4/20 (20%)	/
Hypertriglyceridemia	2/20 (10%)	/

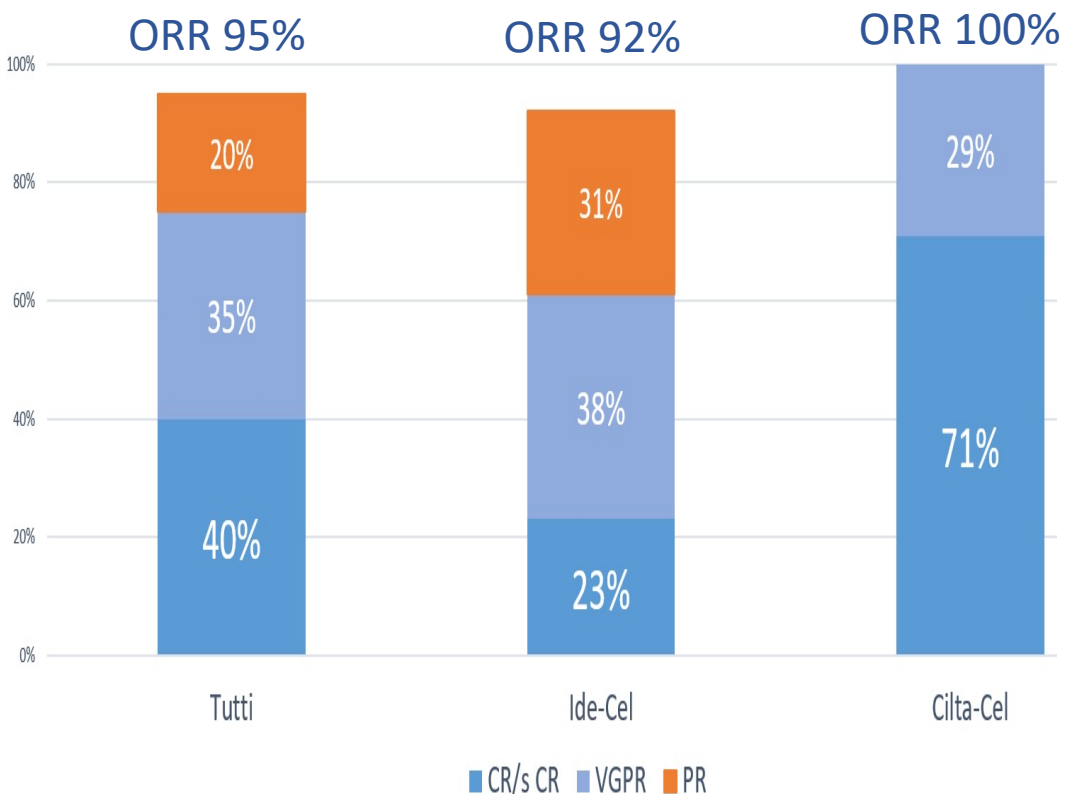
- 0 ICANS
- Median time to CRS:
 - ❖ Ide-cell: 1 day (0-2)
 - ❖ Cilta cell: 7 days (3-8)
- Concomitant laboratoristic CID during CRS
- Similar AEs with ide-cell and cilta-cell

Median time of hospitalization (days): 23

Esperienza dell'Ematologia «Seràgnoli» - anti-BCMA CAR T-cells

RISULTATI

EFFICACIA



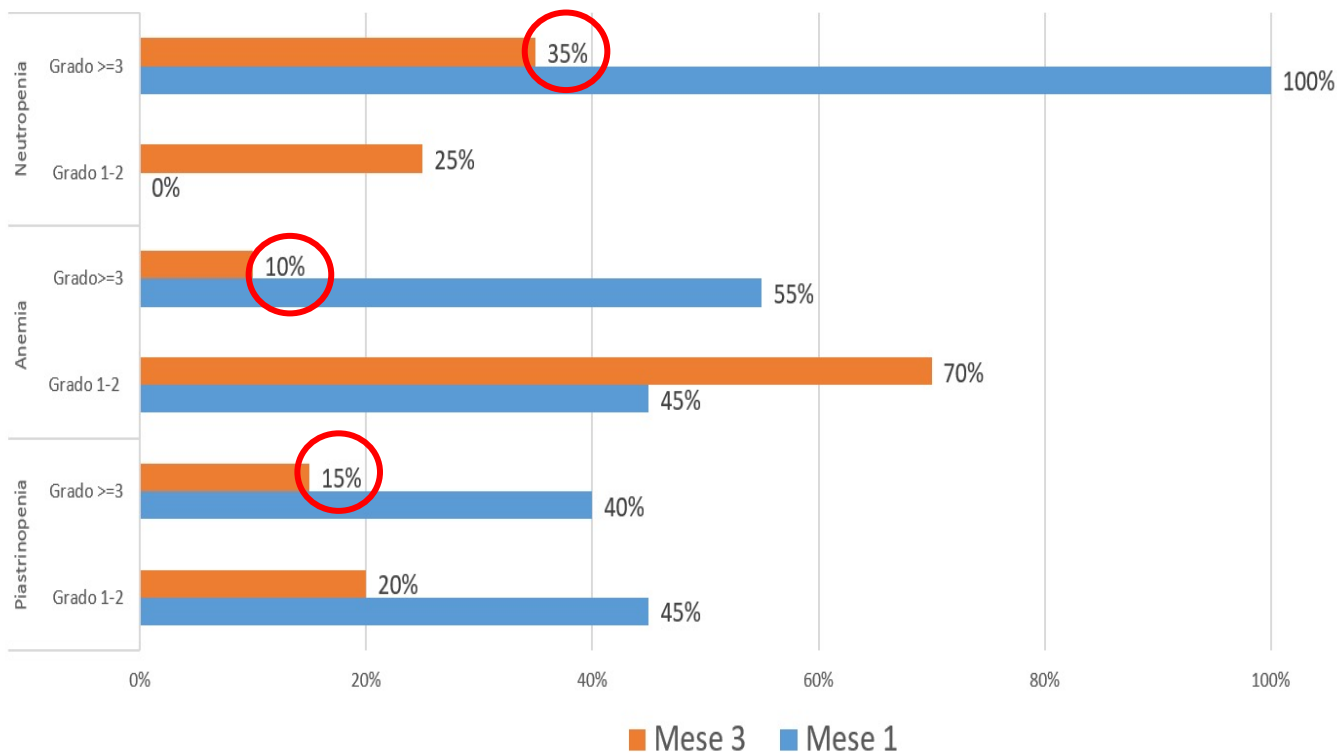
COMPLICANZE ACUTE: CRS E ICANS

	TUTTI N=20	Ide-cel N=13	Cilta-Cel N=7
Any grade CRS	17 (85%)	10 (77%)	7 (100%)
CRS grado 1	9 (45%)	3 (23%)	6 (86%)
CRS grado 2	7 (35%)	6 (46%)	1 (14%)
CRS grado 3	1 (5%)	1 (8%)	0 (0%)
Mediana onset gg (min-max)	1 (1-10)	1 (1-2)	8 (4-10)
Mediana durata gg (min-max)	4 (2-15)	5 (2-15)	4 (2-6)
Uso Tocil	12 (60%)	9 (69%)	3 (43%)
1 dose	6 (30%)	5 (38%)	1 (14%)
2 dosi	2 (10%)	1 (8%)	1 (14%)
3 dosi	4 (20%)	3 (23%)	1 (14%)
Uso steroidi	3 (15%)	2 (15%)	1 (14%)
Alti anti-citochine (Siltuximab)	2 (10%)	2 (15%)	0 (0%)

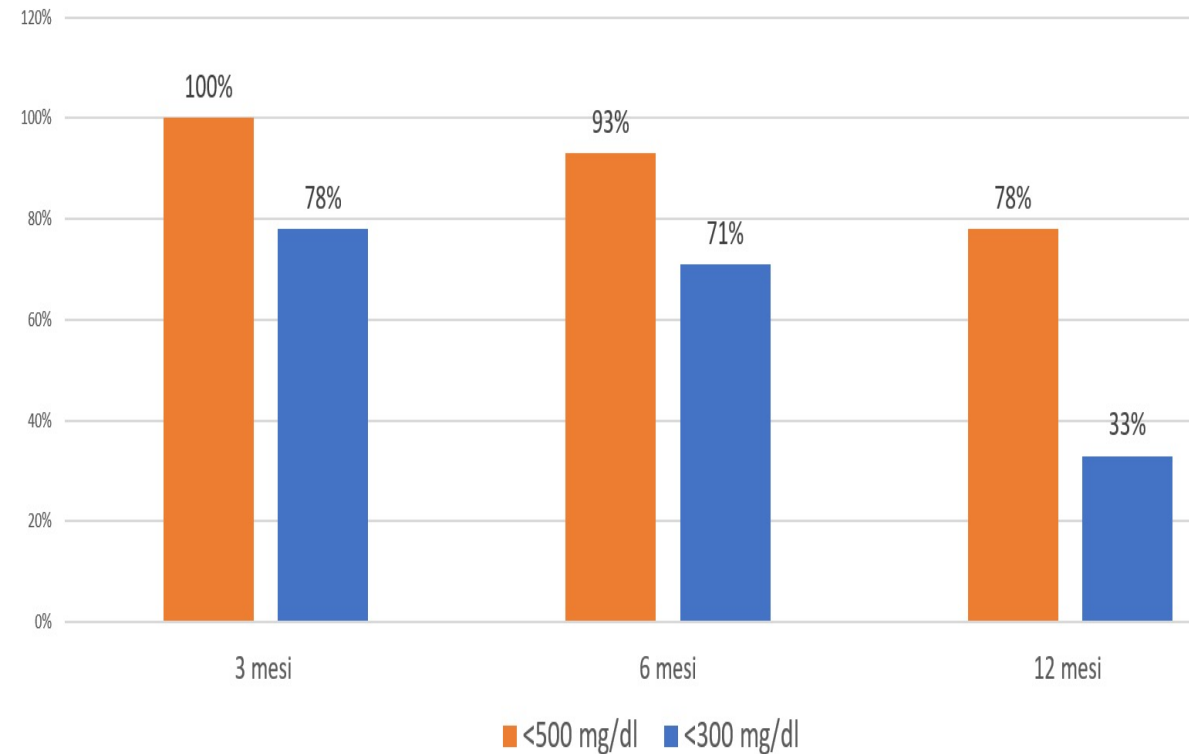
Esperienza dell'Ematologia «Seràgnoli» - anti-BCMA CAR T-cells

COMPLICANZE TARDIVE

CITOPENIE NEI PRIMI 3 MESI



IPOGAMMAGLOBULINEMIA



Tasso di citopenie simile con Ide-Cel e Cilta-Cel

Esperienza dell'Ematologia «Seràgnoli» - anti-BCMA CAR T-cells

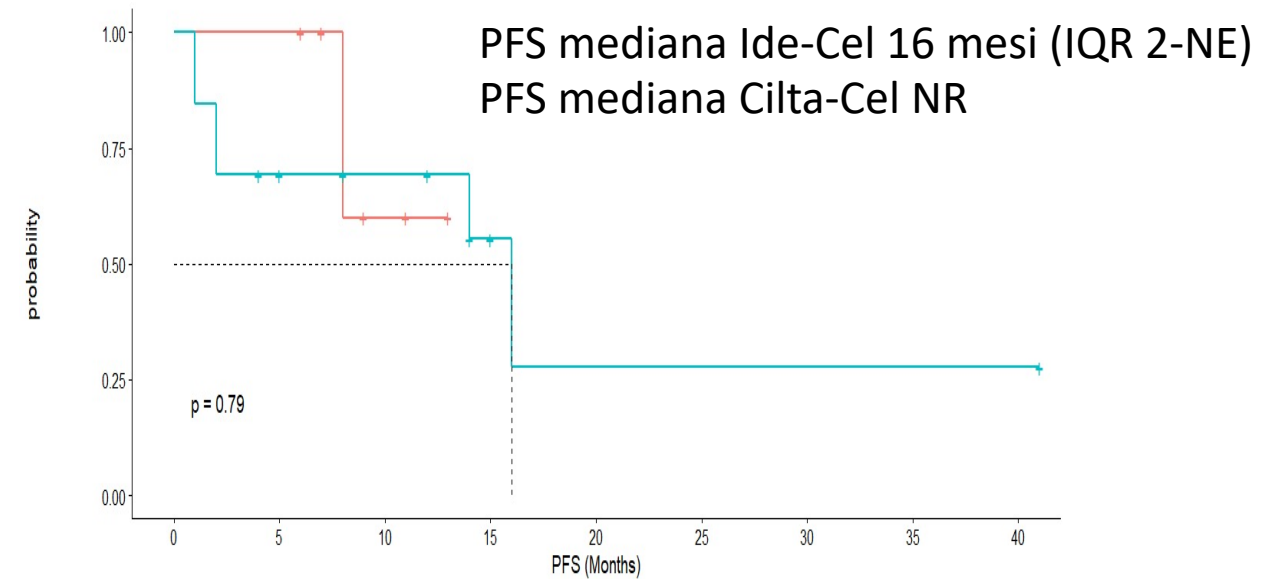
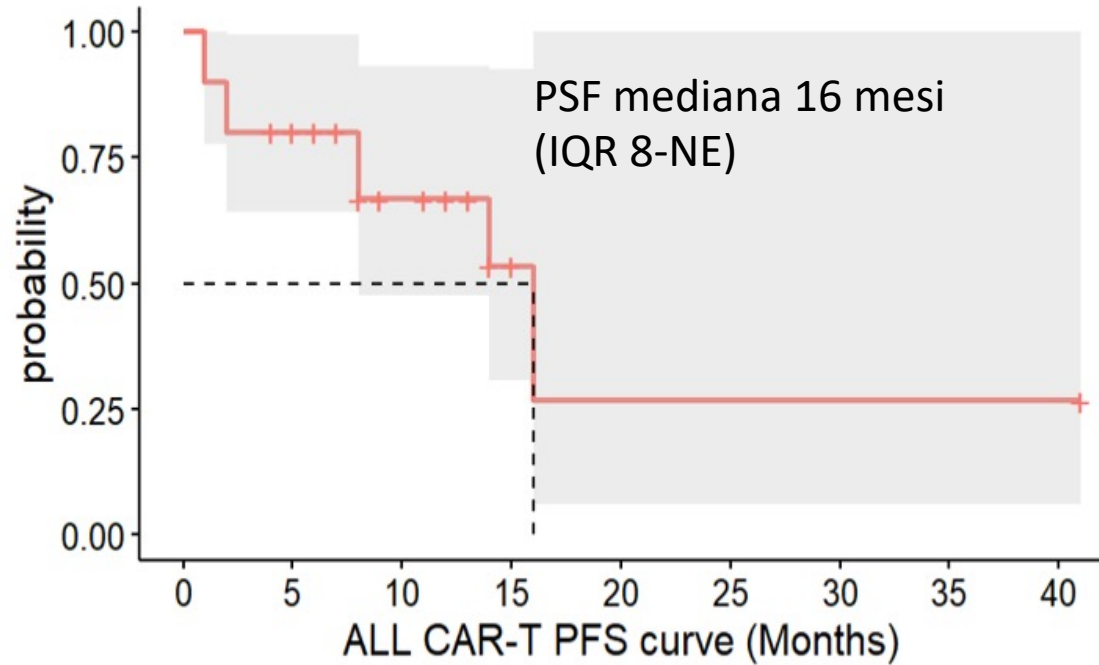
COMPLICANZE: INFEZIONI

- La maggior parte dei pazienti (15/20) ha avuto almeno un **evento infettivo**.
- La maggior parte delle infezioni sono state di grado **lieve-moderato**.
- Le manifestazioni più frequenti sono state **infezioni delle alte vie respiratorie e diarrea**.
- 2 eventi severi: 1 polmonite da Sars-COV2 e 1 diarrea persistente.

	TUTTI I PAZIENTI N=20	PAZIENTI Ide-Cel N=13	Pazienti Cilta-Cel N=7
≥1 evento infettivo	15 (75%)	9 (69%)	6 (86%)
Infezioni delle alte vie respiratorie NON Sars-COV2	4 (20%)	1 (8%)	3 (43%)
Polmonite NON Sars-COV2	1 (5%)	1 (8%)	0 (0%)
COVID-19	5 (25%)	2 (15%)	3 (43%)
-Con polmonite	1 (5%)	0 (0%)	1 (14%)
Diarrea	8 (40%)	6 (46%)	2 (28%)
-Salmonella	1 (5%)	1 (8%)	0 (0%)
FUO	1 (5%)	1 (8%)	0 (0%)
Riattivazione VZV	1 (5%)	1 (8%)	0 (0%)

RISULTATI

Efficacia: PFS



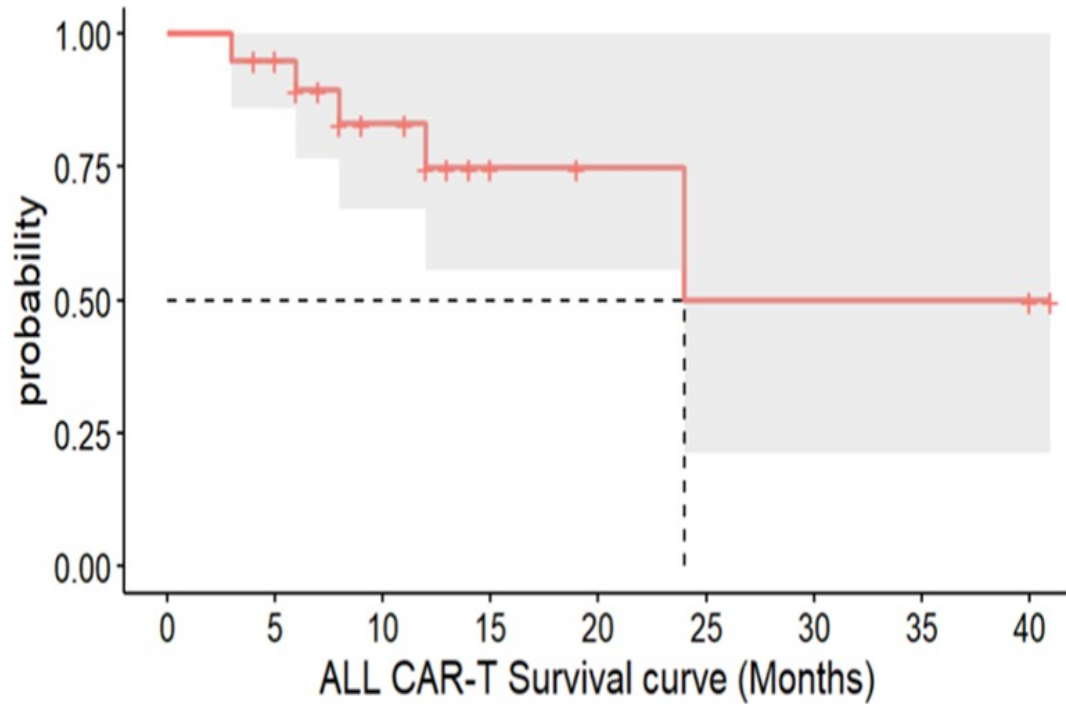
Legenda: Curva arancione Cilta-Cel, curva verde Ide-Cel

- Follow-up mediano 13 mesi (IQR 8-19)
- PFS a 12 mesi 67%

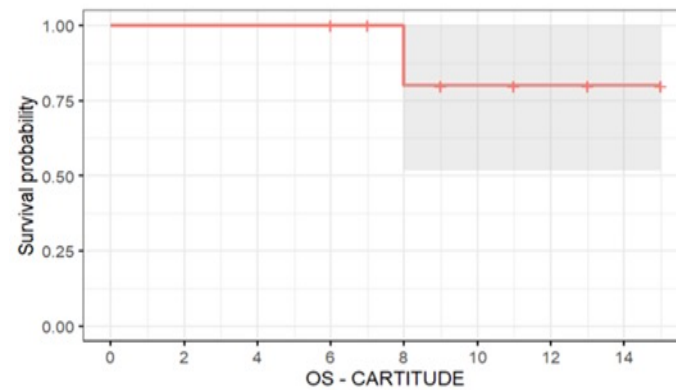
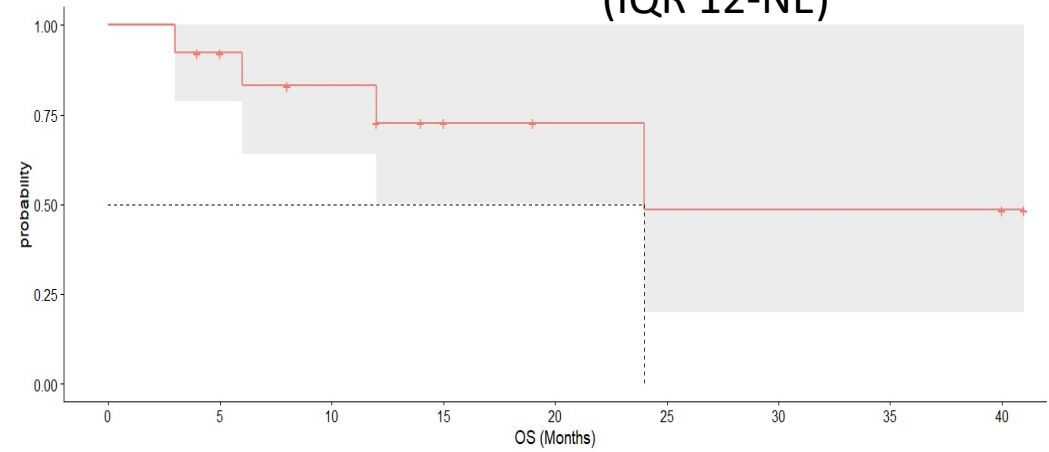
RISULTATI

Efficacia: OS

OS mediana 24 mesi (IQR 12-NE)
OS a 12 mesi 75%



OS KARMMA
mediana 24 mesi
(IQR 12-NE)



OS CARTITUDE
mediana non
raggiunta

Follow up post CAR-T

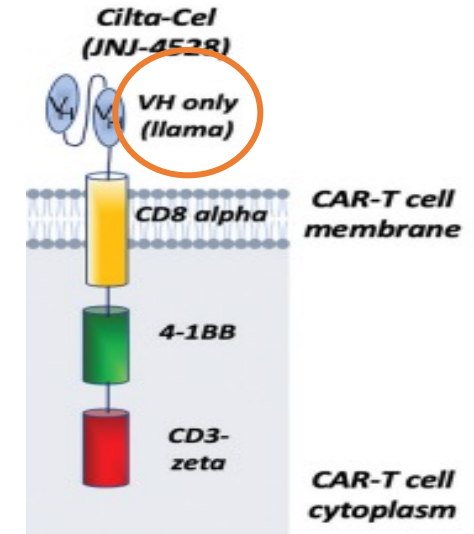
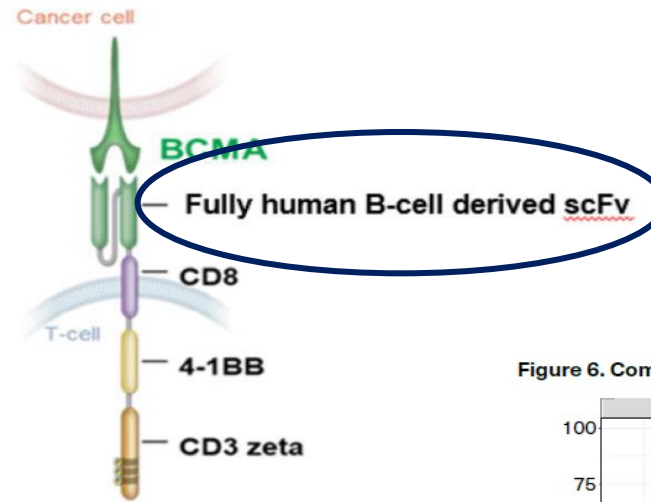
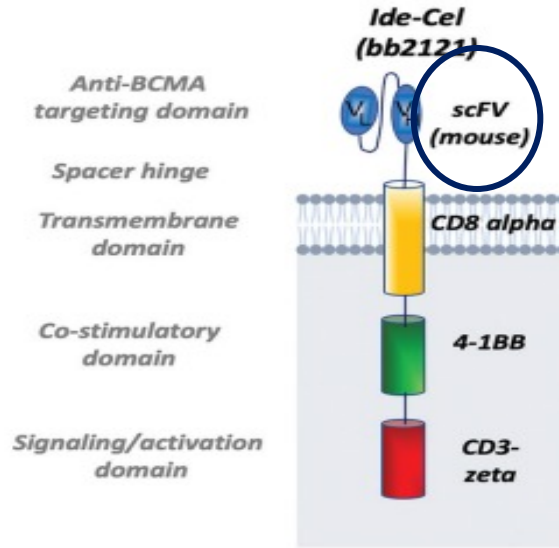
Esperienza dell'Ematologia «Seràgnoli»

	20 patients
Progressive disease, no. (%)	7 (35)
Median time to progression, months	5 [2-11]
Median no. of next lines of therapy	1 [1-3]
Type of next lines of therapy, no. (%)	
- polychemiotherapy (PACE)	3 (15)
- selinexor	3 (15)
- anti-BCMA (belantamab mafodotin)	1 (5)
- bispecific antibodies (anti-GPRC5D)	2 (10)
- anti-CD38 (Isatuximab) + Pomalidomide	2 (10)
Death, no. (%)	3 (15) all for PD

PHE885: fully-human anti-BCMA CAR-T

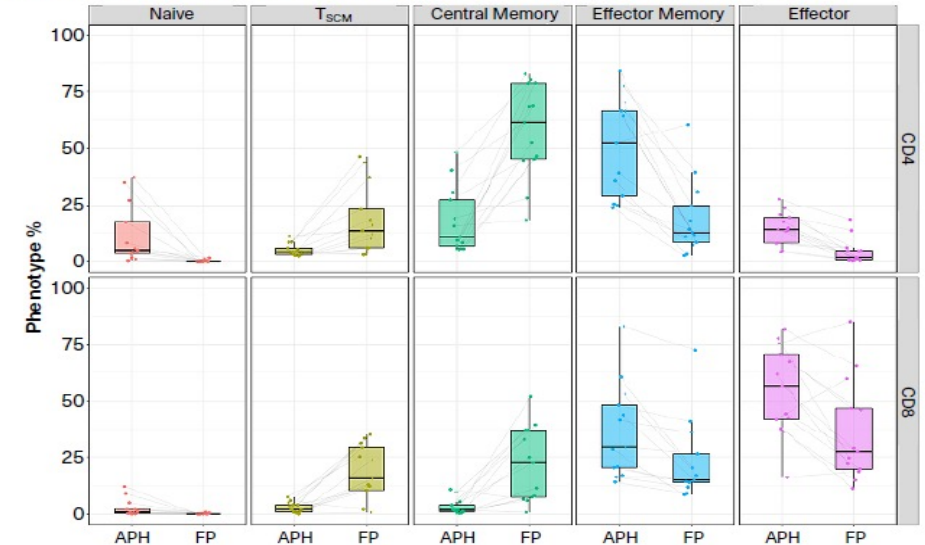
Novartis phase I/II study currently on-going

Figure 1-1 Schematic of PHE885 CAR structure on the surface of T cell



Innovative manufacturing process, T-charge (culture time and ex-vivo expansion: 2 days), producing «younger» CART cells, with higher proliferative potential and % of T memory cells and higher in-vivo expansion

Figure 6. Comparison of T-Cell Phenotypes in Apheresis vs Final Product (n=13)



Cell phenotype of CD4 and CD8 subsets in leukapheresis (N=13) and PHE885 final product (N=13) measured by flow cytometry. Phenotype percentages are expressed as a percentage of CD4 or CD8 for paired patient samples: Naive = CCR7+CD45RO-CD95-, T_{SCM} = CCR7+CD45RA+CD95+, Central Memory = CCR7+CD45RO+, Effector Memory = CCR7-CD45RO+, and Effector = CCR7-CD45RO-. APH, apheresis; CD, cluster of differentiation; FP, final product; T_{SCM}, stem cell memory T cells.

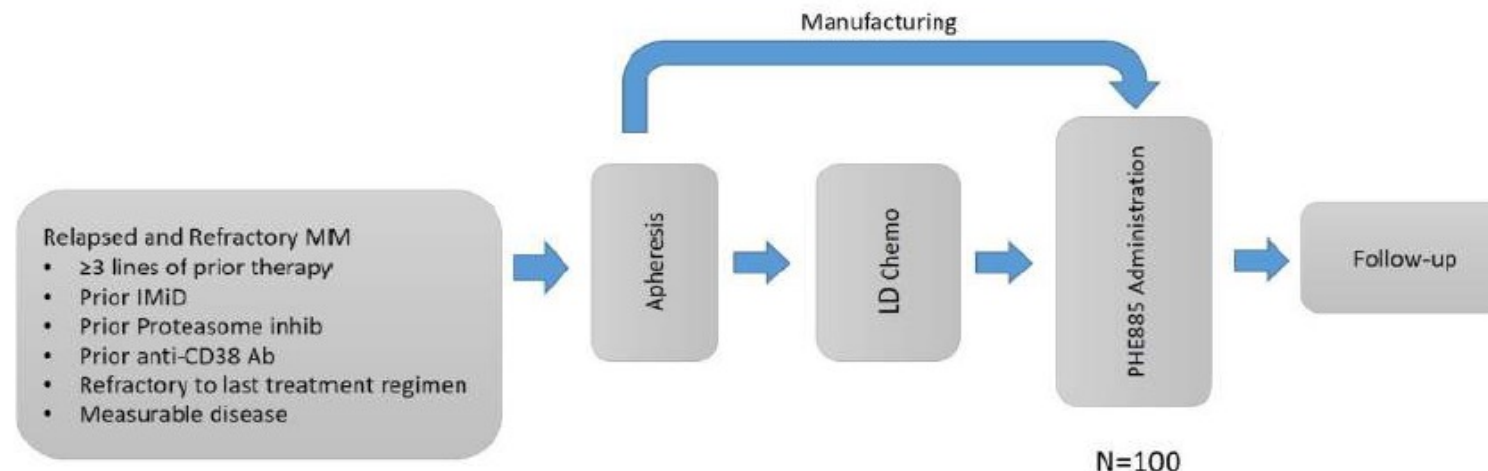
PHE885: fully-human anti-BCMA CAR-T

Studio open-label, a singolo-braccio, multicentrico, di fase II

Endpoint primario: Overall Response Rate (**ORR=PR+VGPR+CR/sCR**)

Popolazione: Pazienti con RRMM che hanno ricevuto ≥ 3 linee di terapia comprensive di un immunomodulante, un inibitore del proteasoma e un anti-CD38

Figure 3-1 Overall Trial Design



La dose di CAR-T che viene infusa è di 5 milioni di cellule (range 4×10^6 - 5×10^6 CAR-positive viable T-cells)

Conclusioni

- La creazione locale di un «**CAR-T team**» è indispensabile per il corretto management dei pazienti
- Il **network centri hub/centri spoke** è indispensabile per una corretta gestione dei pazienti pre e post- CAR-T
- Il **processo di selezione e identificazione dei pazienti** è il primum movens: il lavoro «pre-screening» dei pazienti è ottimizzabile e deve essere svolto nell' ottica di lavoro di rete
- La **bridging therapy** è attualmente un punto di debolezza: non aspettare di fallire tutte le terapie!
- La terapia cellulare con CART anti-BCMA in un contesto di **real life** ha mostrato di riprodurre i dati di letteratura in termini di efficacia e tossicità
- Le **tossicità tardive** (citopenie oltre 1 mese, ipogammaglobulinemia e infezioni) richiedono stretto monitoraggio e terapia di supporto e una stretta collaborazione tra centri hub e centri spoke
- La terapia post- CAR-T è fattibile!

Grazie per l'attenzione!

Seràgnoli Institute of Hematology



Myeloma Research Unit

Michele Cavo

Clinical Research Unit

Elena Zamagni

Paola Tacchetti

Lucia Pantani

Katia Mancuso

Serena Rocchi

Ilaria Rizzello

Emanuele Favero

Flavia Bigi

Marco Talarico

Michele Puppi

Data Management

Giorgia Lazzarini (CAR-T specialist)

Francesca Trombetta

Alessandra Scatà

Simona Barbato

Margherita Musell

Nicola Parisi

Nicola Paprusso

Lab of Cytogenetics

Nicoletta Testoni

Giulia Marzocchi

Lab of Molecular Biology

Carolina Terragna

Marina Martello

Vincenza Solli

Andrea Poletti

Gaia Mazzocchetto

Lab of Cellular Biology

Enrica Borsi

Statistical Analysis

Vincenza Solli

Ajsi Kanapari

CAR-T UNIT

Francesca Bonifazi

Margherita Ursi