

1. Tübinger Symposium für Hämatologische Zelltherapie

Supportivtherapie und Infektoprophylaxen unter CAR-T / Bispezifischen Antikörpern

PD Dr. med. Nicola Giesen

Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin
Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart

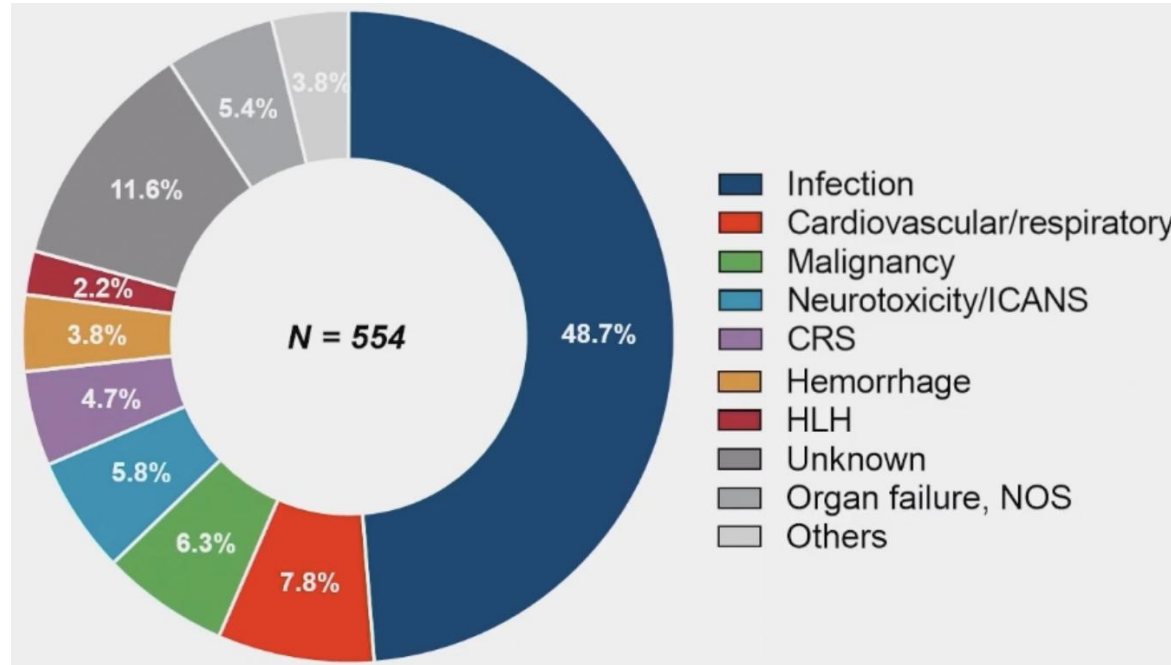
Disclosures

- Advisory Boards:
 - AstraZeneca, BMS, MSD, Oncopeptides, Pfizer, Sanofi, Sobi, Takeda
- Honoraria:
 - Abbvie, AstraZeneca, Gilead, GSK, Hexal, Janssen, MSD, Oncopeptides, Pfizer, Sanofi, Takeda

Supportives Management

Infektionsrisiko unter CAR-T-Zelltherapie / Bispezifischen Antikörpern

Infektionen als Treiber von NRM nach CAR-Ts



Meta-Analyse klinischer Studien und RWE-Daten (n=7246):

- Infektionen verantwortlich für die Hälfte aller NRM-Todesfälle

Infektionsrisiko unter bispezifischen Antikörpern

MajesTEC-1-Studie (Teclistamab)

AEs ≥20%, n (%)	N=165	
	Any Grade	Grade 3/4
Hematologic		
Neutropenia	118 (71.5)	108 (65.5)
Anemia	90 (54.5)	62 (37.6)
Thrombocytopenia	70 (42.4)	37 (22.4)
Lymphopenia	60 (36.4)	57 (34.5)
Leukopenia	33 (20.0)	15 (9.1)
Nonhematologic		
Infections	132 (80.0)	91 (55.2)
Cytokine release syndrome	119 (72.1)	1 (0.6)
Diarrhea	56 (33.9)	6 (3.6)
Pyrexia	52 (31.5)	1 (0.6)
Fatigue	48 (29.1)	4 (2.4)
COVID-19	48 (29.1)	35 (21.2)
Nausea	45 (27.3)	1 (0.6)
Cough	44 (26.7)	0
Injection site erythema	43 (26.1)	0
Arthralgia	42 (25.5)	1 (0.6)
Headache	40 (24.2)	1 (0.6)
Constipation	36 (21.8)	0
Hypogammaglobulinemia	34 (20.6)	3 (1.8)

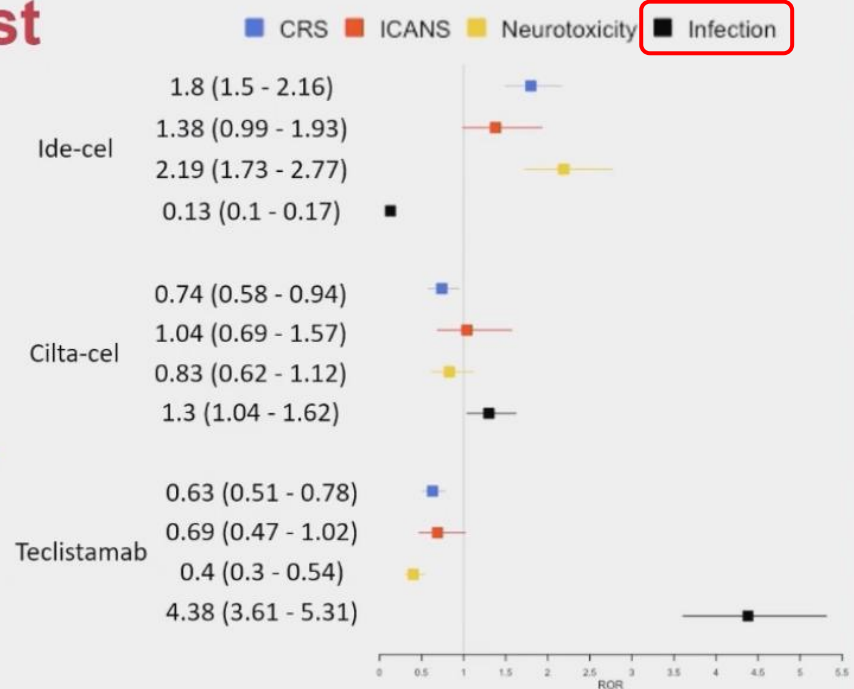


	MajesTEC-1 study (n = 165)
Any grade infection, n (%)	132 (80.0)
Grade 3/4 infection, n (%)	91 (55.2)
Death due to infection, n (%)	21 (12.7)

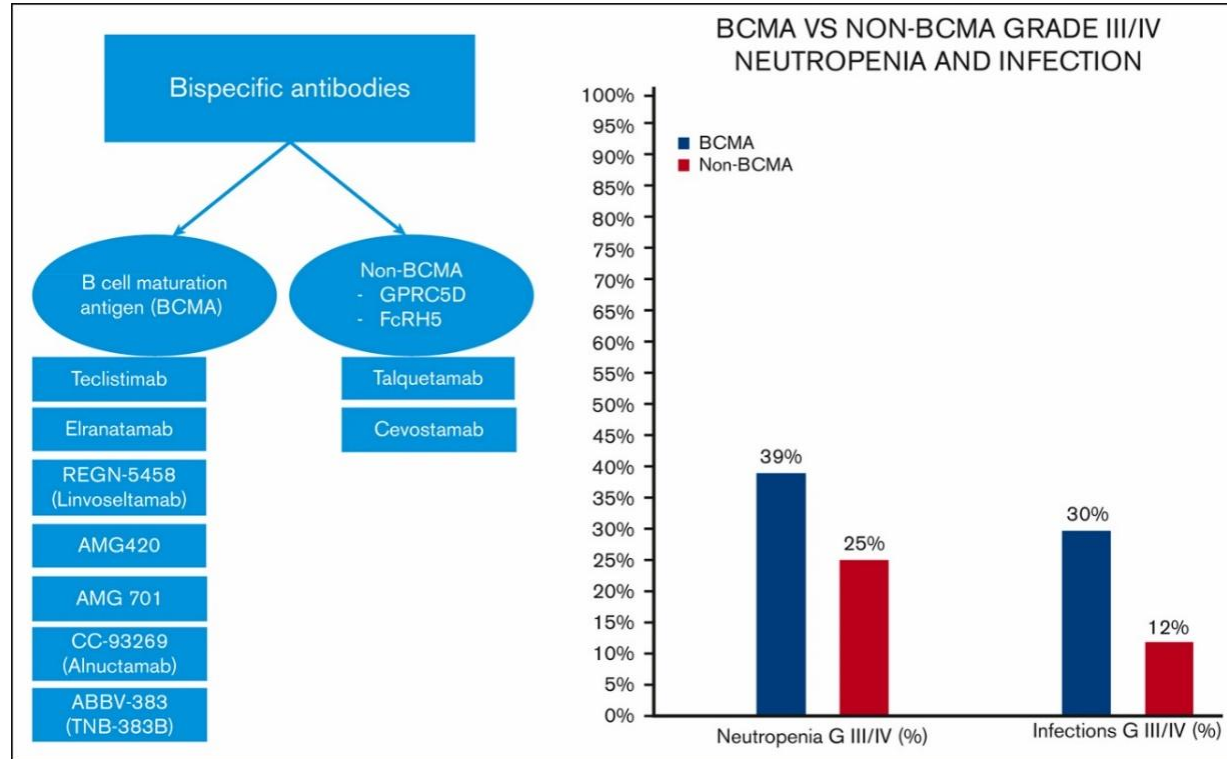
Infektionsrisiko: Bispezifische Antikörper vs. CAR-T-Zellen

Adverse Event of Interest

- Ide-cel has the highest ROR for CRS
- Cilta-cel has a higher ROR for infection than ide-cel
- Teclistamab has **significantly higher ROR for infections**, but lower ROR CRS and neurotoxicity compared to ide-cel and cilta-cel



Infektionsrisiko: Sind alle bispezifischen Antikörper gleich?



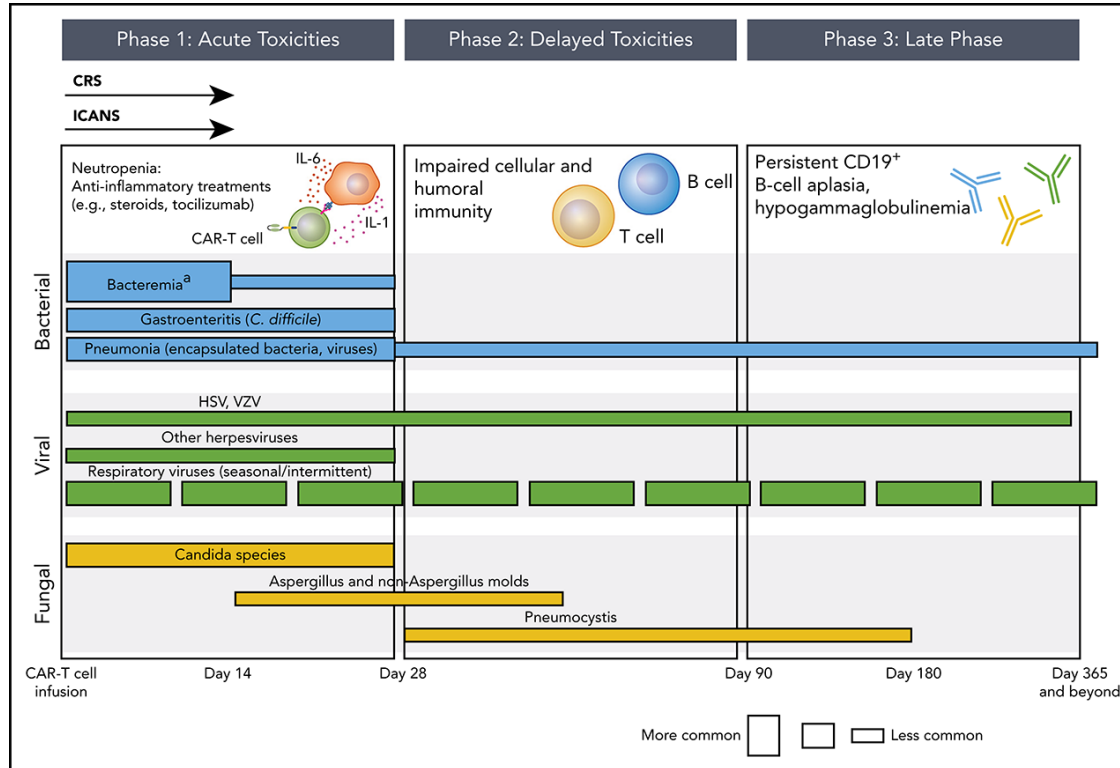
→ schwere Infektionen insbesondere unter BCMA-gerichteten Bispecifics

Infektionsrisiko unter CD20xCD3 bispezifischen Antikörpern

Metaanalyse (27 Studien, n=2228 Pat.):

Antikörper	Infektionen (alle Grade)	Schwere Infektionen (Grad 3-5)	Fatale Infektionen (Grad 5)
Epcoritamab	39%		
Glofitamab	42%		
Mosunetuzumab	43%		
Odronextamab	59%		
Gesamt	44%	20%	3%

Art der Infektion (Erreger) – CAR-T



Bsp. CD19-CAR-T

Hill et al. Blood. 2020;136 (8): 925–935.

Supportive Maßnahmen

© Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH

Art der Infektion (Erreger) – Bispezifische Antikörper

No. of patients (%)	N=123		
	Any grade	Maximum Grade 3/4	Grade 5 ^a
Infection TEAEs occurring in ≥5% of patients			
COVID-19 related ^b	36 (29.3) ^c	19 (15.4)	2 (1.6)
Pneumonia	20 (16.3)	10 (8.1)	0
Upper respiratory tract infection	20 (16.3)	0	0
Sinusitis	13 (10.6)	2 (1.6)	0
Urinary tract infection	12 (9.8)	4 (3.3)	0
Sepsis	8 (6.5)	8 (6.5)	0
Bacteremia	7 (5.7)	2 (1.6)	0
Cytomegalovirus infection reactivation	7 (5.7)	2 (1.6)	0
Opportunistic infections in <5% of patients ^d			
<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia	6 (4.9)	5 (4.1)	0
Cytomegalovirus infection	4 (3.3)	0	0
Adenoviral hepatitis	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Adenovirus infection	1 (0.8) ^e	0	1 (0.8) ^e
Pneumonia adenoviral	1 (0.8) ^e	0	1 (0.8) ^e
Pneumonia cytomegaloviral	1 (0.8)	1 (0.8)	0

Bsp. BCMA-Bispecifics

Supportives Management

Infektionsprophylaxe

Präventions- und Managementstrategien

Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network

Heinz Ludwig, Evangelos Terpos, Niels van de Donk, Maria-Victoria Mateos, Philippe Moreau, Melitios-Athanasios Dimopoulos, Michel Delforge, Paula Rodriguez-Otero, Jesús San-Miguel, Kwee Yong, Francesca Gay, Hermann Einsele, Roberto Mina, Jo Caers, Christoph Driessens, Pellegrino Musto, Sonja Zweegman, Monika Engelhardt, Gordon Cook, Katja Weisel, Annemiek Broijl, Meral Beksac, Jelena Bilic, Michele Cavo, Roman Hajek, Cyrille Touzeau, Mario Boccadoro, Pieter Sonneveld

Blood Cancer Journal

www.nature.com/bcj

REVIEW ARTICLE

OPEN

Check for updates

Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel

Noopur Raje^{1,6}, Kenneth Anderson², Hermann Einsele³, Yvonne Efebera⁴, Francesca Gay⁵, Sarah P. Hammond^{1,2,6}, Alexander M. Lesokhin^{7,8}, Sagar Lonial⁹, Heinz Ludwig¹⁰, Philippe Moreau¹¹, Krina Patel¹², Karthik Ramasamy^{13,14} and Maria-Victoria Mateos¹⁵

© The Author(s) 2023

The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook

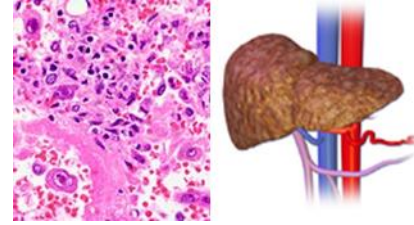
Nicolaus Kröger
John Gribben
Christian Chabannon
Ibrahim Yakoub-Agha
Hermann Einsele
Editors

Ludwig *et al.* Lancet Oncol. 2023;24(6):e255-e269, Raje *et al.* Blood Cancer J. 2023;13(1):116, The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook, Kröger *et al.* (editors)

Supportive Maßnahmen

© Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH

Screening vor Therapiestart



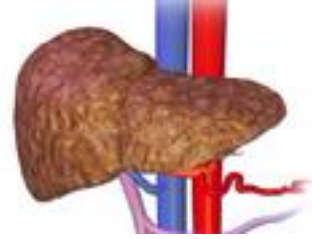
- Empfohlenes Screening:
 - **Hepatitis B**
 - HBs-Antigen, anti-HBc
 - falls anti-HBc positiv, zusätzlich HBV-DNA
 - **Hepatitis C**
 - **HIV**
 - **CMV/EBV**

Antivirale Prophylaxe: HSV/VZV



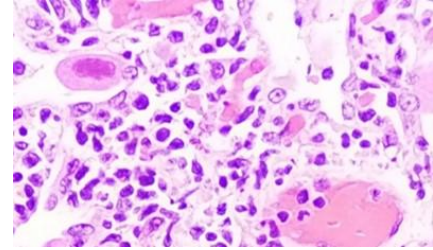
- Medikamentöse Prophylaxe für alle Patient*innen empfohlen
- Medikamentöse Prophylaxe auch empfohlen bei vorheriger VZV-Impfung
- Empfohlenes Präparat: Aciclovir/Valaciclovir

Antivirale Prophylaxe: Hepatitis B



- Anti-HBc positiv, HBV-DNA negativ:
 - Medikamentöse Prophylaxe (Entecavir/Tenofovir) *und/oder*
 - Monitoring HBV-DNA-Kopienzahl
- HBs-Antigen *und/oder* HBV-DNA positiv:
 - Antivirale Therapie (Entecavir/Tenofovir) unter hepatologischer Betreuung

CMV Monitoring



- Monitoring CMV-DNA-Kopienzahl empfohlen
- Behandlung einer CMV-Reaktivierung nach Leitlinien

Pneumocystis jirovecii Prophylaxe



- PJP-Prophylaxe für alle Patient*innen empfohlen
- Empfohlenes Präparat: Trimethoprim-Sulfamethoxazol
- Alternativpräparate: Atovaquon, Dapson, Pentamidin

Antifungale Prophylaxe (non-PJP)



- Antifungale Prophylaxe nach CAR-T bis zur Neutrophilen-Regeneration/Ende Steroidtherapie, unter bispezifischen Antikörpern nicht routinemäßig empfohlen
- Aspergillus-wirksame Prophylaxe (CAVE: Zulassung) / Hefepilz-wirksame Prophylaxe je nach Risikoprofil, u.a.
 - Neutropenie-Dauer
 - Langzeit-Steroide
 - Sekundär-Prophylaxe

Antibakterielle Prophylaxe



- Antibakterielle Prophylaxe nicht generell empfohlen
- Antibakterielle Prophylaxe in folgenden Situationen empfohlen
 - „Hochrisiko“-Patienten
 - Prolongierte Neutropenie
 - Rezidivierende bakterielle Infektionen
- Empfohlenes Präparat: Levofloxacin
- ABER: Prophylaxe beenden, wenn besondere Risikosituation beendet

Neutropenie-Management: G-CSF



- Gabe von G-CSF bei Neutropenie $\geq$ Grad 3 (Neutrophile $< 1/\text{nl}$) empfohlen
- ABER: keine Gabe von G-CSF in Phasen mit hohem CRS-Risiko

Hypogammaglobulinämie: IgG-Substitution

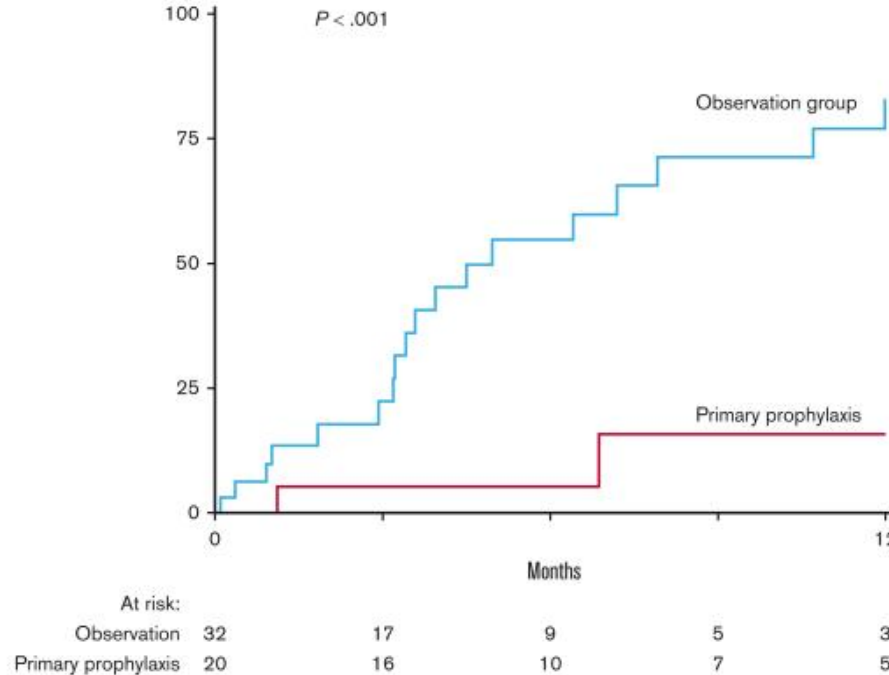
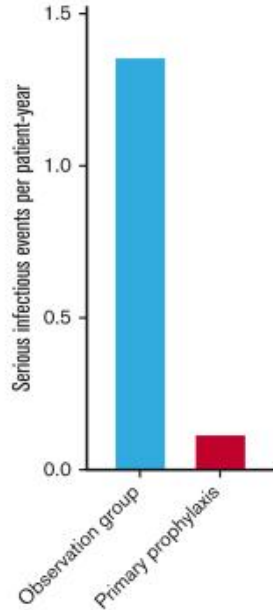


- Hypogammaglobulinämie sehr häufig unter Therapie mit BCMA-gerichteten bispezifischen Antikörpern sowie nach BCMA-CAR-T-Zelltherapie
- In MagnetisMM-3-Studie:
 - Immunoparese (Baseline): 98,6%
 - IgG < 400 mg/dl (irgendwann unter Therapie): 75,5%
- Hypogammaglobulinämie assoziiert mit erhöhtem Infektrisiko, insb. Risiko von Infektionen mit bekapselten Bakterien

Effekt einer Immunglobulin-Substitution auf das Infektionsrisiko unter BCMA-Bispecifics



IRR:11.6 (95% CI 2.70-50.0), $P = .001$



→ weniger schwere Infektionen unter IVIG Primärprophylaxe

Hypogammaglobulinämie: IgG-Substitution



- IgG-Substitution (Prophylaxe) wird in folgenden Situation empfohlen:
 - Patient*innen mit IgG < 400 mg/dl (monatliche Substitution)
 - Patient*innen mit rez. schweren Infektionen durch bekapselte Bakterien
- IgG-Substitution (Therapie) wird in folgenden Situation empfohlen:
 - Lebensbedrohliche Infektion
 - Bakterielle Infektion mit unzureichendem Ansprechen auf Antibiotika

Prävention durch Impfung



- Vollständiger Impfschutz, wenn möglich, vor Therapieeinleitung
- Impfungen unter Therapie (bispezifische Antikörper) mit Totimpfstoffen erlaubt, mit Lebendimpfstoffen kontraindiziert
- Wichtige Impfungen vor/unter bispezifischen Antikörpern:
 - ALLE!
 - **Herpes zoster**
 - **COVID-19** (inkl. Booster)
 - **Influenza** jährlich
 - **Pneumokokken**
 - **NEU: RSV**

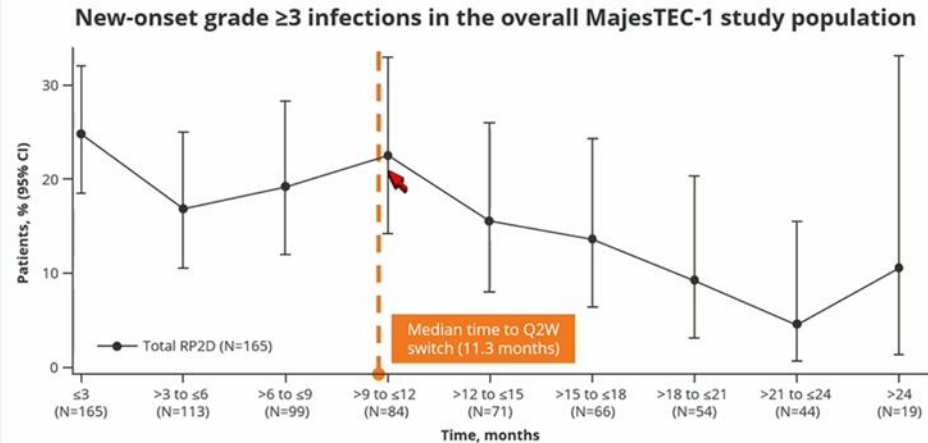
Prävention durch Impfung



- nach CAR-T-Zelltherapie Re-Immunisierung empfohlen
 - Datenlage bzgl. genauer Impfschemata dünn
 - Grundimmunisierung ab 3-6 Monate nach CAR-T-Zelltherapie (analog autoSCT)
 - Lebendimpfstoffe erst nach vollständiger Immunrekonstitution, keine IVIG
- Für alle immunsupprimierten Patient*innen: Impfungen von engen Angehörigen und medizinischem Personal gegen saisonale Erreger (Influenza, COVID-19) empfohlen

Intervallverlängerung – positiver Effekt auf das Infektionsrisiko

New-Onset Grade ≥ 3 Infections Decreased Over Time in MajesTEC-1, With Fewer Infections in Patients Switching to Q2W



New-onset grade ≥ 3 infections at 1–1.5 years¹

Patients switching to Q2W dosing by 1 year



Patients remaining on QW dosing at 1 year



The proportions of patients with ≥ 1 grade ≥ 3 infections at ≤ 6 months, >6 to ≤ 12 months, >12 to ≤ 18 months, >18 to ≤ 24 months, and >24 months were 35.2%, 33.3%, 25.4%, 13.0%, and 10.5%, respectively. Q2W, every other week; QW, weekly; RP2D, recommended phase 2 dose.

1. Usmani SZ, et al. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl 16):8034.

Presented by NWCI van de Donk at the 20th International Myeloma Society (IMS) Annual Meeting: September 27–30, 2023; Athens, Greece

9



Zusammenfassung: Infektionsrisiko

- Infektionen, auch schwere Infektionen, wurden häufig nach CAR-T-Zelltherapie beobachtet und sind relevanter Teil der NRM
- Aufgrund der gemäß Zulassung oft intensiven Vorbehandlung der Patient*innen bringen diese bereits zum Therapiestart ein erhöhtes Infektrisiko mit
- Umfangreiche Prophylaxe-Strategien zur Infektprävention empfohlen

Zusammenfassung: Strategien zur Infektionsprophylaxe (CAR-T / Bispezifische Antikörper)



Vollständiger Impfschutz



Medikamentöse Prophylaxe gegen HSV/VZV (Aciclovir) und PJP (Cotrimoxazol) für alle Patient*innen; HBV-Prophylaxe (Entecavir) bei anti-HBc Nachweis



Monitoring von CMV-DNA; HBV-DNA bei anti-HBc Nachweis



IgG-Substitution für Patient*innen mit IgG < 400 mg/dl



G-CSF bei schwerer Neutropenie (CAVE bei CRS-Risiko)



Engmaschige Betreuung und umgehende Therapie bei Infektionen

Danke für die Aufmerksamkeit.