

Brauchen wir eine Stammzelltransplantation zur Konsolidierung nach CAR T Zelltherapie?

Peter Lang
University Children's Hospital Tuebingen



EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



Universitätsklinikum
Tübingen



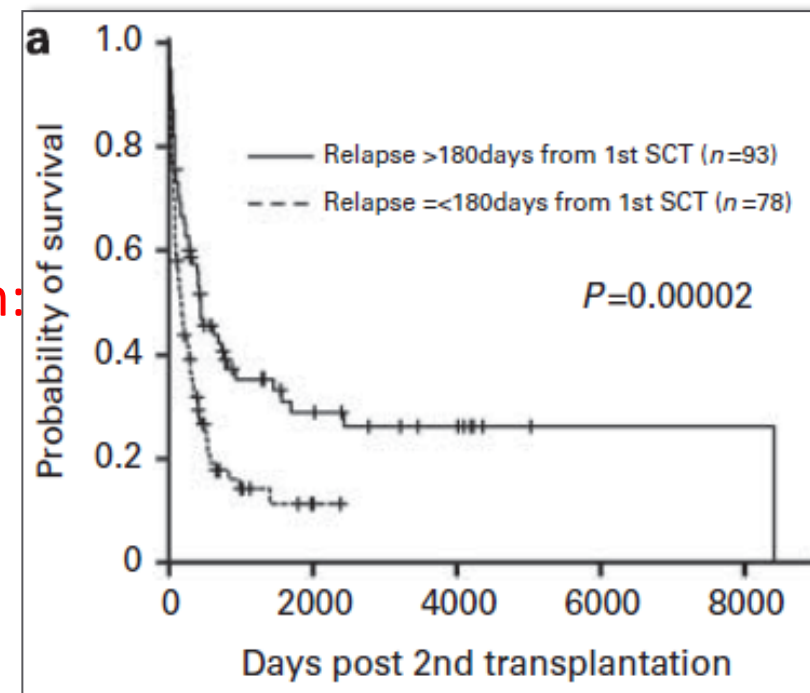
Medical need:

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) in pediatric patients

1. Main cause of cancer-related death in children and young adults
2. Primary disease: 80% EFS

- Second or subsequent relapse ($\geq$ CR3):
15% 5y EFS
- Relapse after stem cell transplantation:
17% 2y OS

➤ Reduction of relapse rate urgently needed



Kato et al BMT 2012
Ko et al J Clin Oncol 2009
Tallen et al J Clin Oncol 2010





If chemotherapy fails:

- try immune therapeutic approaches
- refractory to standard treatment
- relapsed ($\geq 2^{\text{nd}}$) disease or 1^{st} relapse after SCT



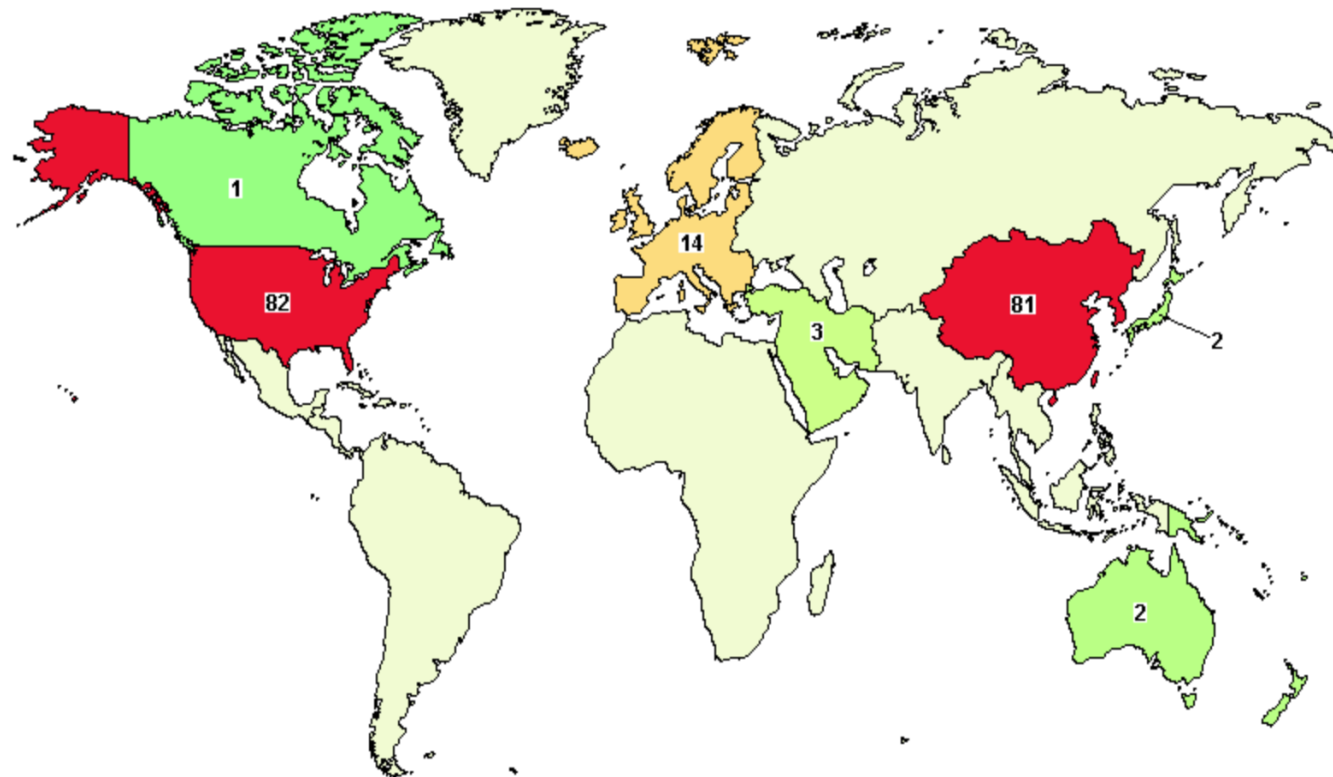


2. CAR T-cells

179 studies found, shown on map.

[A similar map is available for all studies in ClinicalTrials.gov](https://ClinicalTrials.gov)

Click on the map below to show a more detailed map (when available) or search for studies (when map not available).



Colors indicate the number of studies with locations in that region

Least  Most

Labels give the exact number of studies

Source: <https://ClinicalTrials.gov>





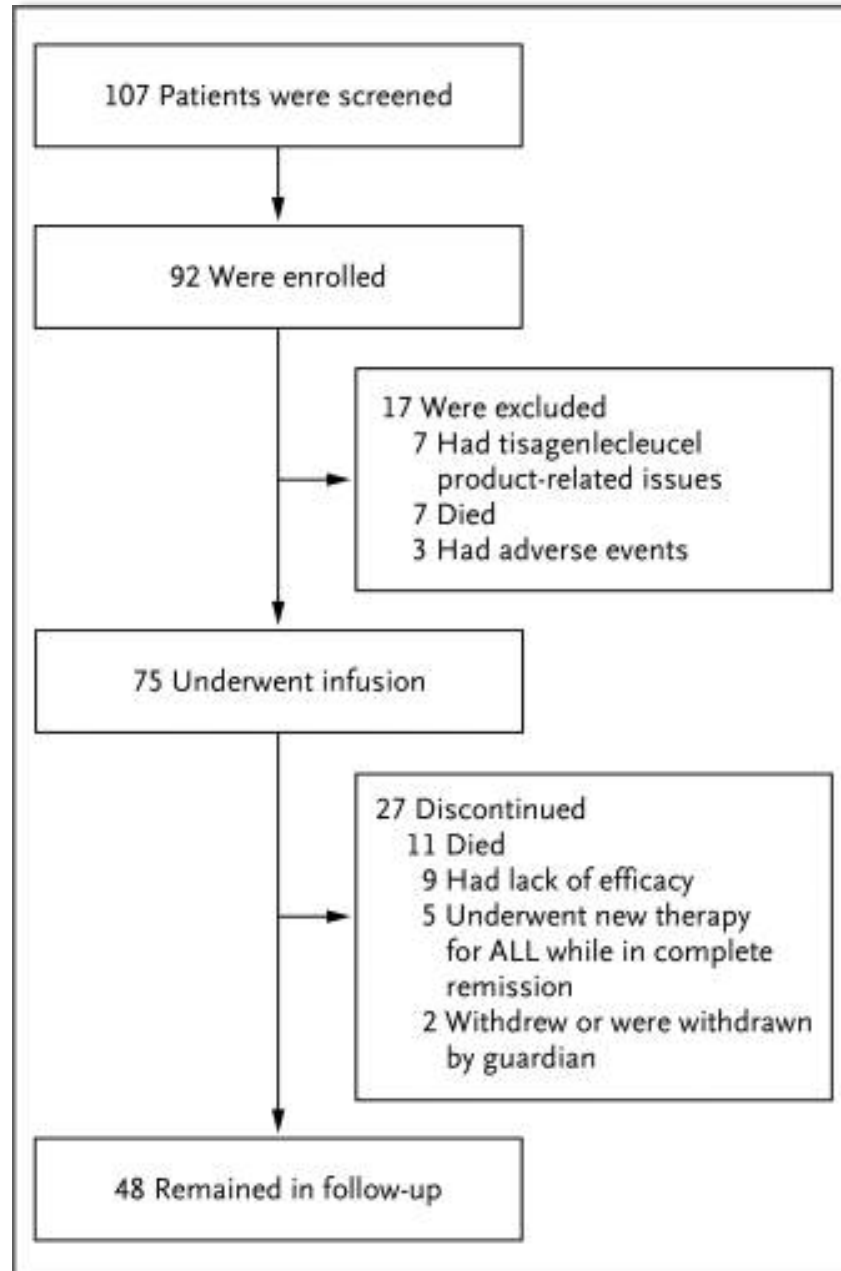
Trials with CD19 CAR T cells in pediatric ALL

TABLE 1 Peer reviewed outcomes using second generation anti-CD19 CAR T cells in ALL

Reference	Program CAR	Population	Response	CRS	Neurologic toxicity
Maude et al. ⁴	CHOP/HUP 4-1BB	N = 30 (r/rALL) Peds & Adults	CR = 90%	100% CRS 27% severe	43% total
Maude et al. ⁵	Novartis Multicenter 4-1BB	N = 75 Peds & AYA	CR = 81% MRDNeg = 81%	77% total	13% Gr 3
Park et al. ⁶	MSKCC CD28	N = 53 adults	CR = 83% MRDNeg = 67%	85% total 26% severe (1 Gr5)	42% Gr 3-4
Lee et al. ³	NCI CD28	N = 21 Peds & AYA	CR = 67%	76% CRS 28% severe	29% total
Turtle et al. ⁷	Seattle 4-1BB	N = 30 adults	CR = 93%	83% CRS	50% severe
Gardner et al. ²	Seattle 4-1BB	Peds & AYA N = 45	CR = 93% MRDNeg = 93%	93% CRS 23% severe	49% total 21% Gr 3-4

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; AYA, adolescent and young adult; CAR, chimeric antigen receptor; CHOP, Children's Hospital of Philadelphia; CR, complete remission; CRS, cytokine release syndrome; HUP, Hospital of the University of Pennsylvania; MED, minimal residual disease; MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; NCI, National Cancer Institute.





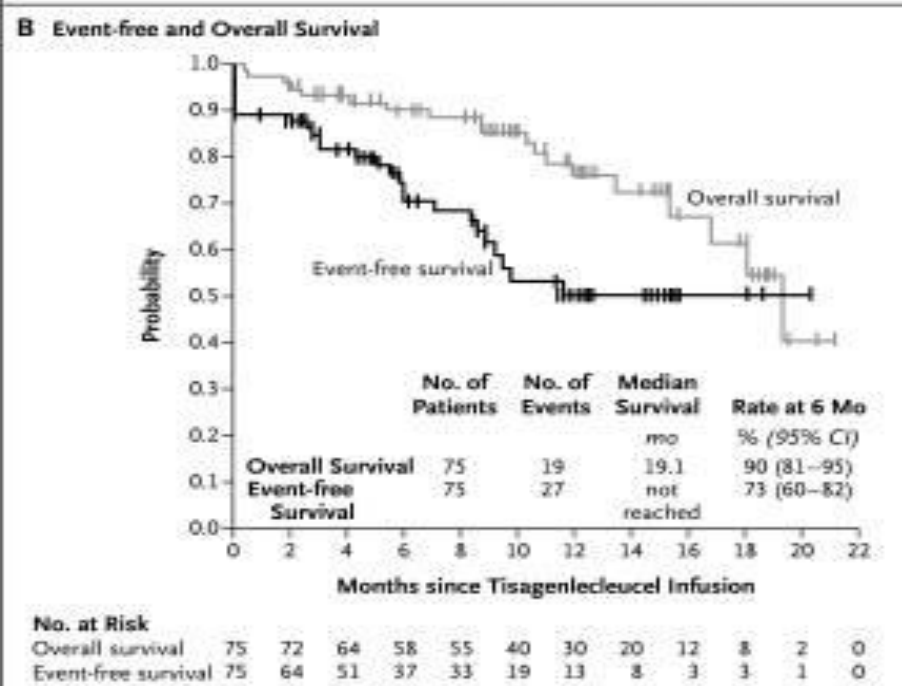
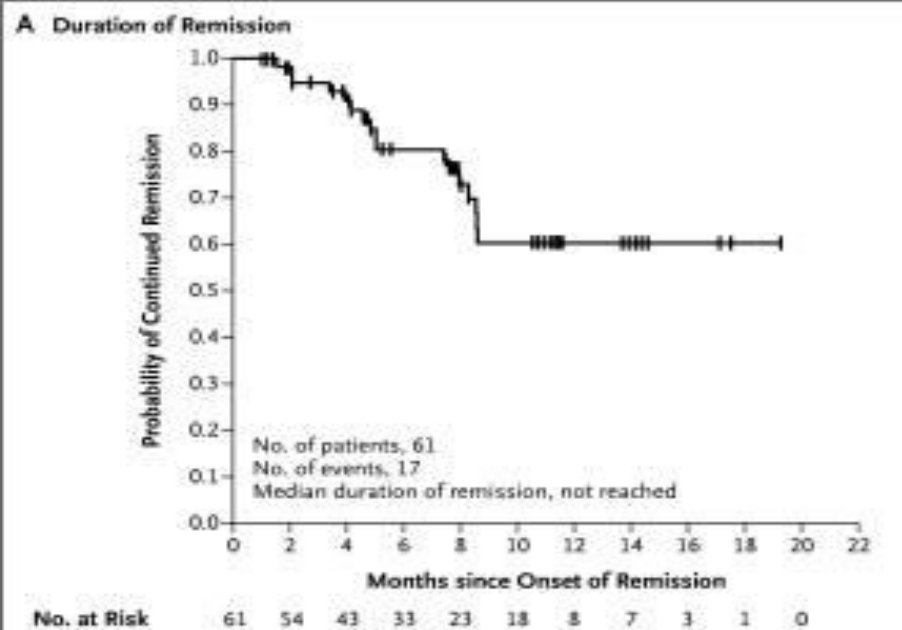
Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia

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

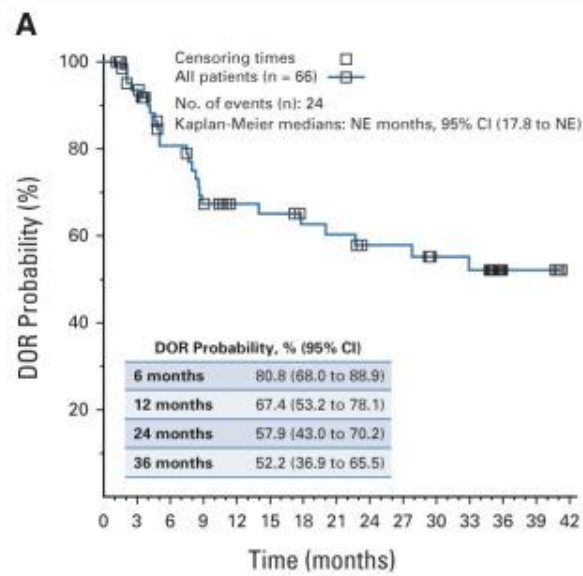
N ENGL J MED 378;5 NEJM.ORG FEBRUARY 1, 2018

International prospective multi center trial
Response rate: 81%

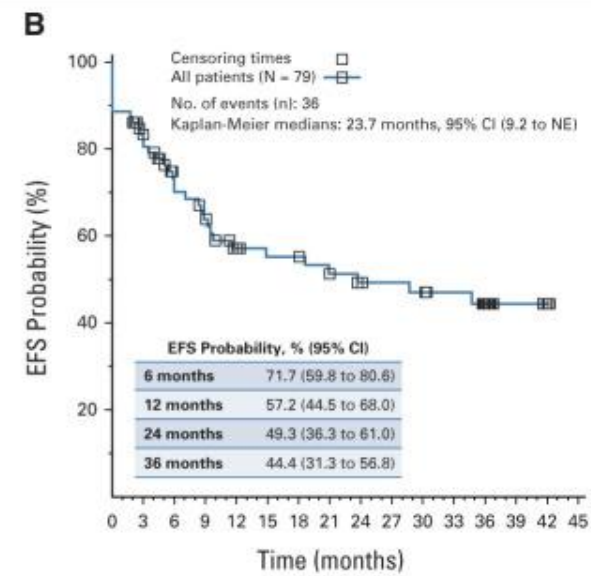
Zulassung basierte auf dieser Studie
(Kymriah)



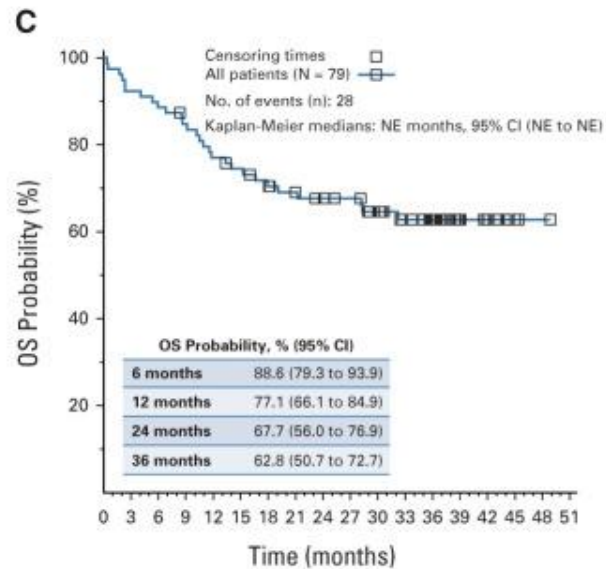
EFS after 1 y: 50%
Unclear, if remissions
are durable



No. at risk:
All patients 66 56 43 35 30 29 26 25 22 22 18 17 5 5 0



No. at risk:
All patients 79 60 46 40 32 29 26 23 22 21 18 13 5 3 0



No. at risk:
All patients 79 73 70 66 60 57 53 49 47 45 40 32 23 10 7 3 1 0

Aktualisierte Daten
der
Zulassungsstudie

Laetsch et al JCO
2022 Nov
18;41(9):1664–1669

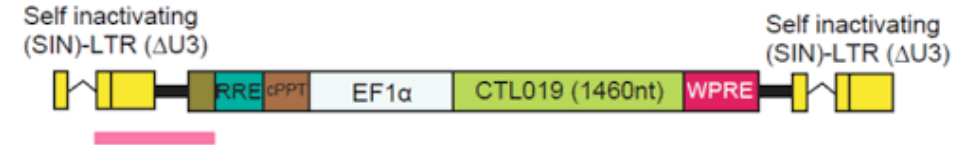


Current clinical status in Germany (CD19 CARs)

1. Kymriah

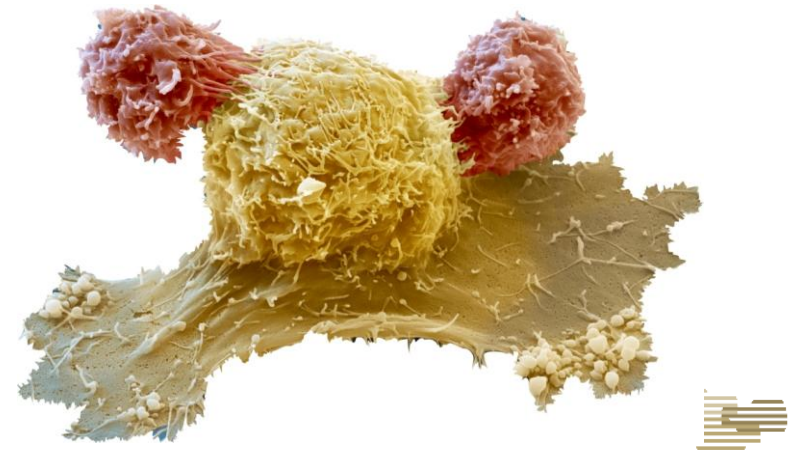
Approved by EMA and PEI

Can be used in selected Hospitals for refractory /
reimbursed by insurance



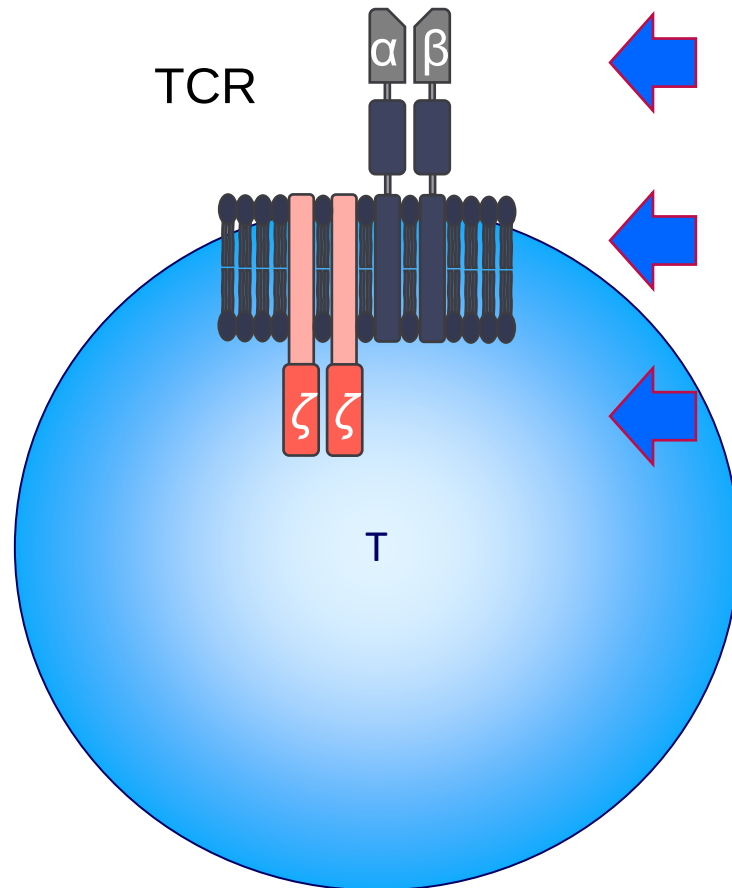
2. Ongoing clinical trials:

CD19 /22 CARs (own trial)





T Zellen: genetisch verändern (CAR-T cells)



Variabler Anteil
entsteht zufällig, erkennt
spezifisches Antigen (in der Regel
unbekannt)

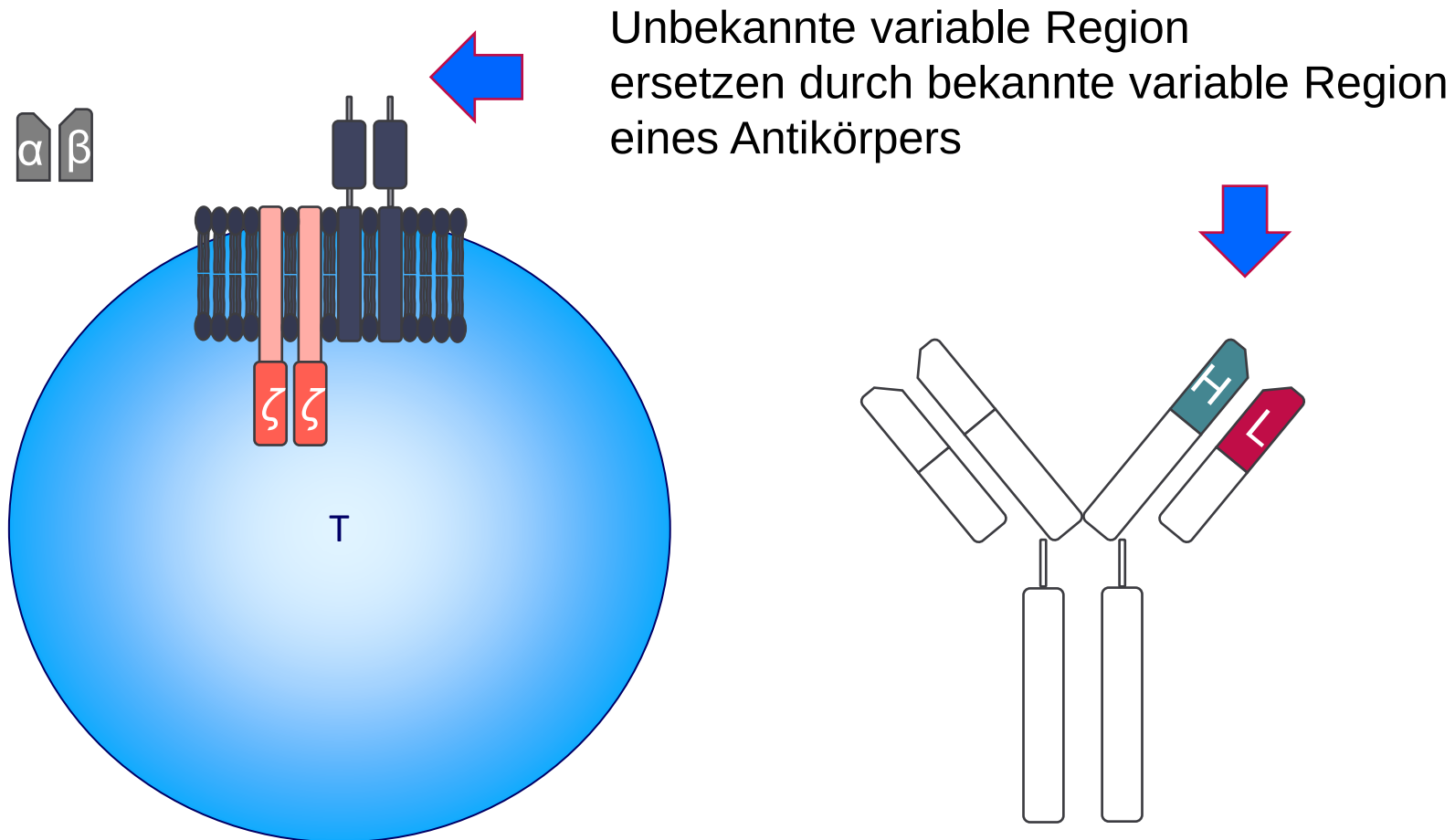
Transmembran-Anteil

intrazellulärer Anteil
gibt Signal für Killing



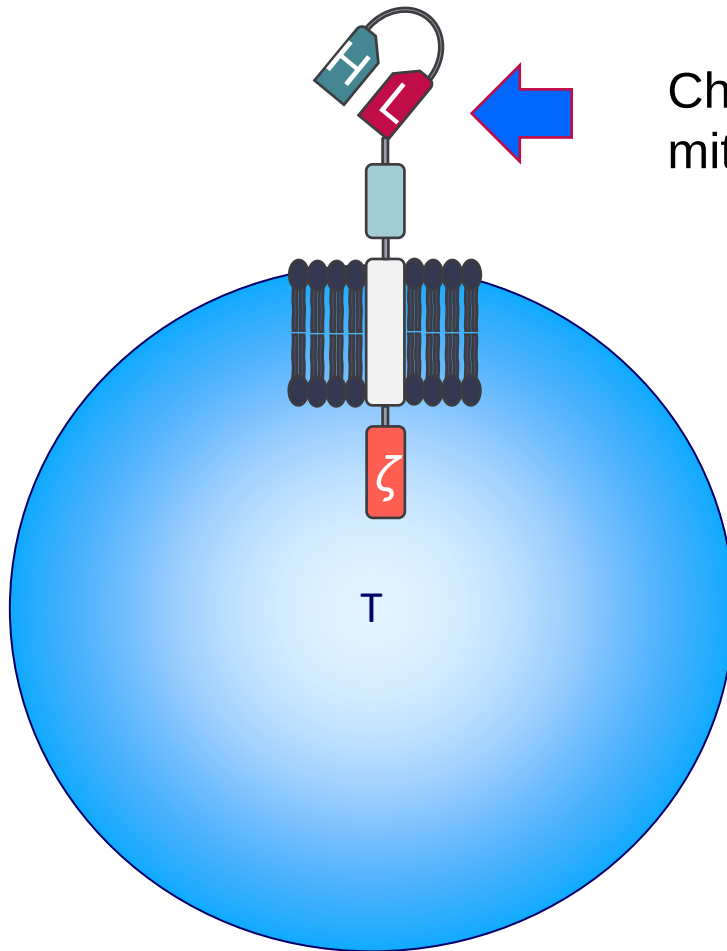


T Zellen: genetisch verändern (CAR-T cells)

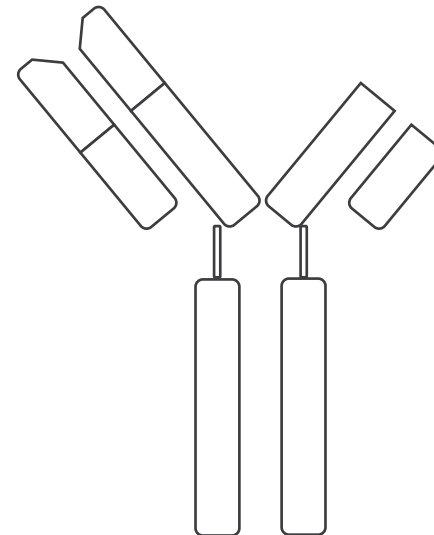




T Zellen: genetisch verändern (CAR-T cells)

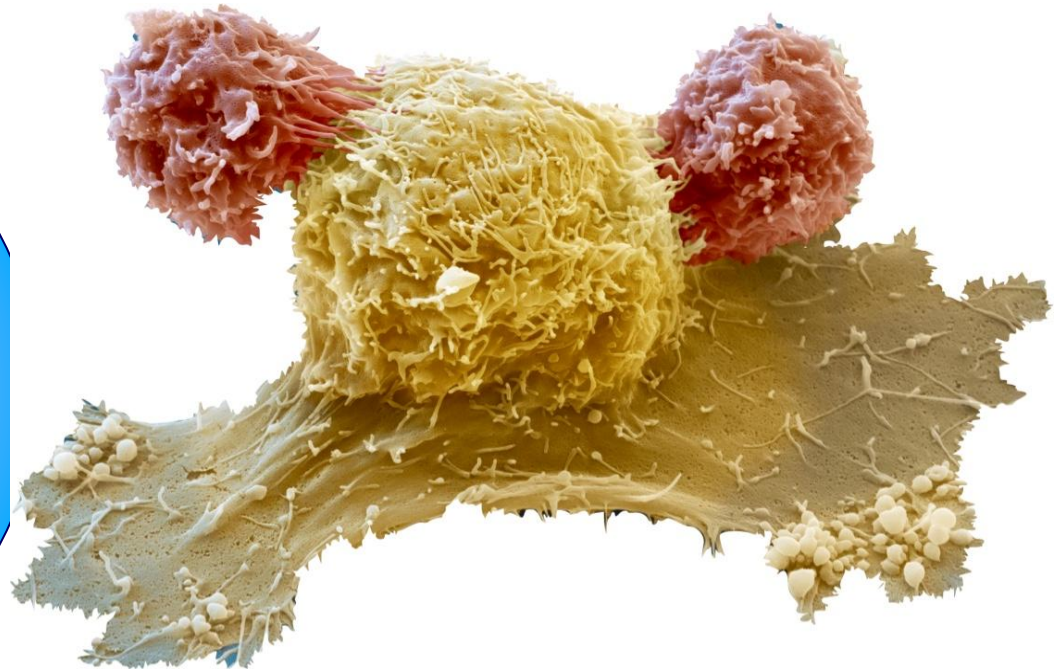
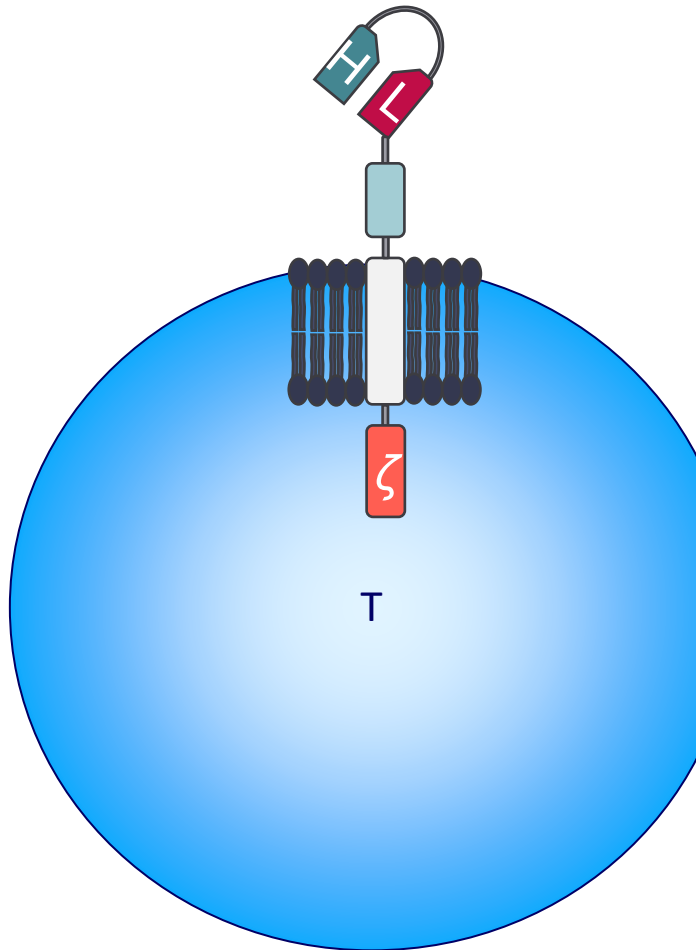


Chimeric antigen receptor (CAR)
mit jetzt bekannter Spezifität (des Antikörpers)





T Zellen: genetisch verändern (CAR-T cells)





Derzeitige Frage: Brauchen wir eine Stammzelltransplantation zur Konsolidierung nach CAR T Zelltherapie?

CD19 CAR T Zellen zur Induktion einer Remission und nachfolgende SZT? (bridge to subsequent stem cell transplantation)



Ersatz des Immunsystems durch ein neues, Induktion von vorhandenen aber im Detail noch nicht verstandenen GvL Effekten; Eradikation der CARs

CD19 CAR T Zellen ausschließlich einsetzen (ohne folgende SZT)?



Verzicht auf einen Wechsel des Immunsystems
Vertrauen auf Persistenz und Funktionalität der CARs





Brauchen wir eine Stammzelltransplantation zur Konsolidierung nach CAR T Zelltherapie?

Consolidative Hematopoietic Stem Cell Transplantation After CD19 CAR-T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis

Xu et al

Front Oncol 2021 Apr 28;11:651944

Meta-Analyse von 19 Studien mit 690 Patienten:

“Compared with non-HSCT treatment, consolidative HSCT after CD19 CAR-T therapy for R/R B-ALL patients can prolong OS and LFS and reduce the risk of relapse”

OS (HR = 0.34, P = 0.003)

relapse rate (HR = 0.16, P < 0.001)

LFS (HR = 0.15, P < 0.001)

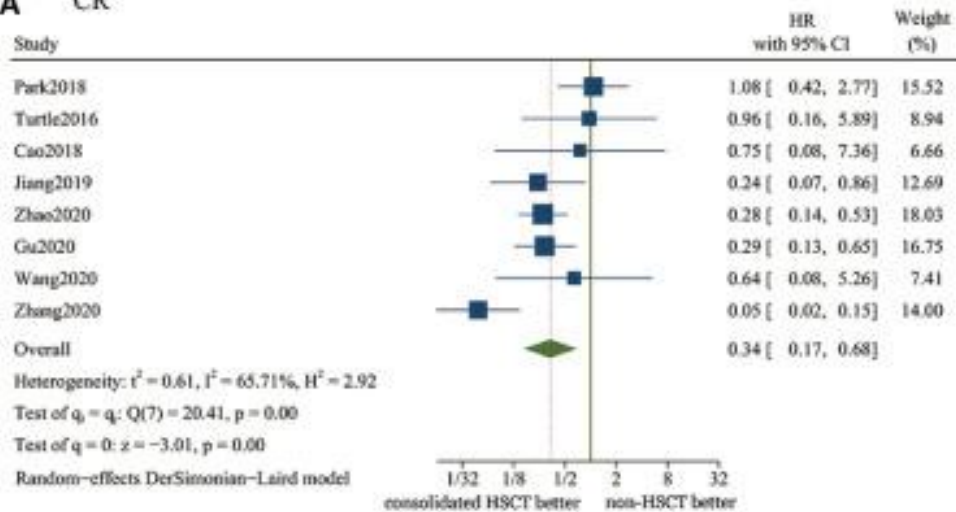




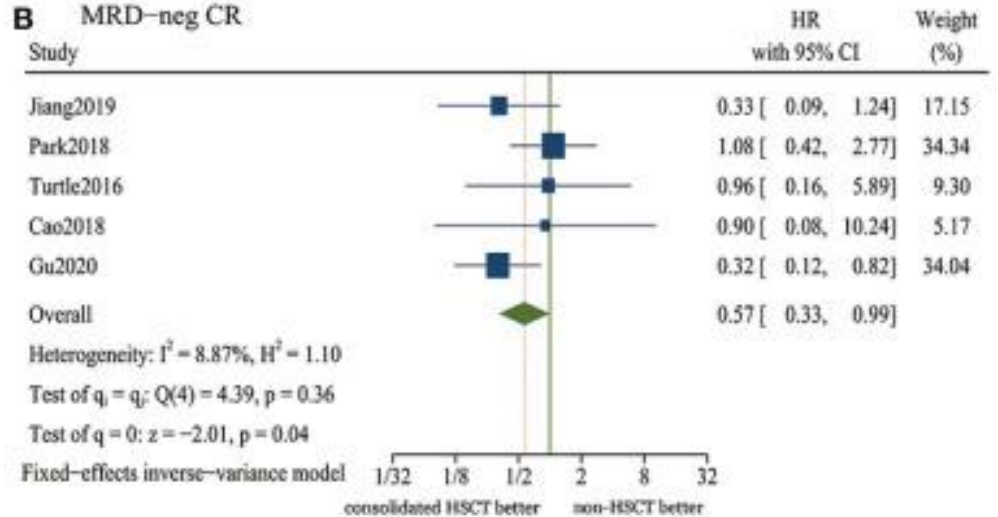
Brauchen wir eine Stammzelltransplantation zur Konsolidierung nach CAR T Zelltherapie?

Overall Survival

A CR



B MRD-neg CR

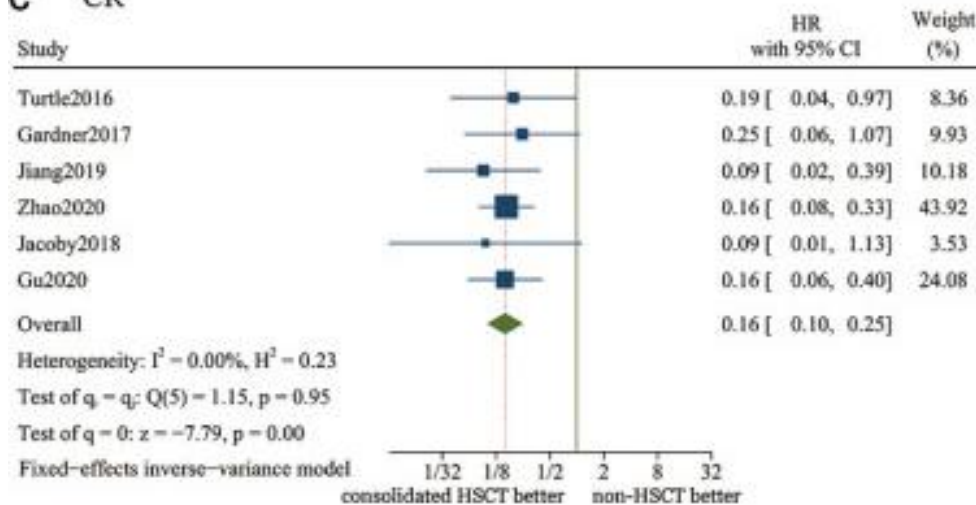




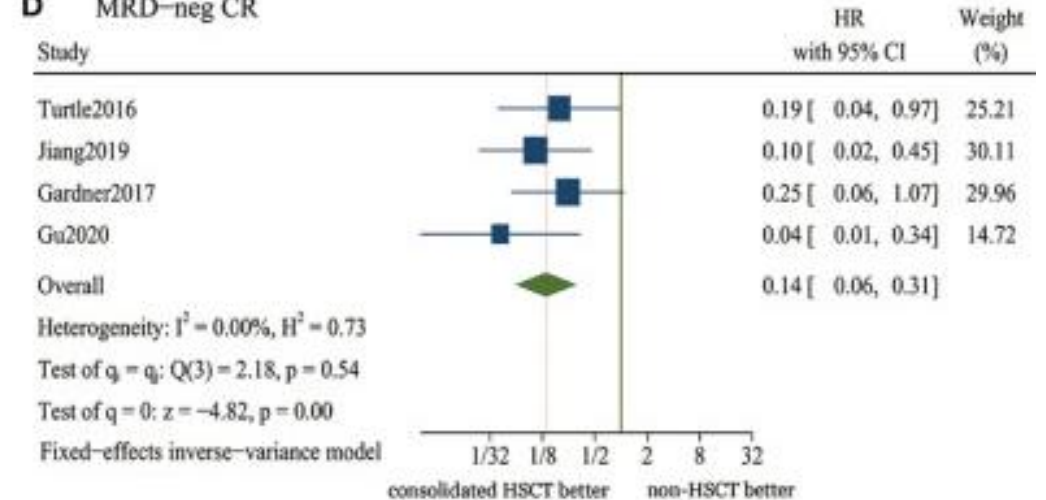
Brauchen wir eine Stammzelltransplantation zur Konsolidierung nach CAR T Zelltherapie?

Relapse Rate

C CR



D MRD-neg CR

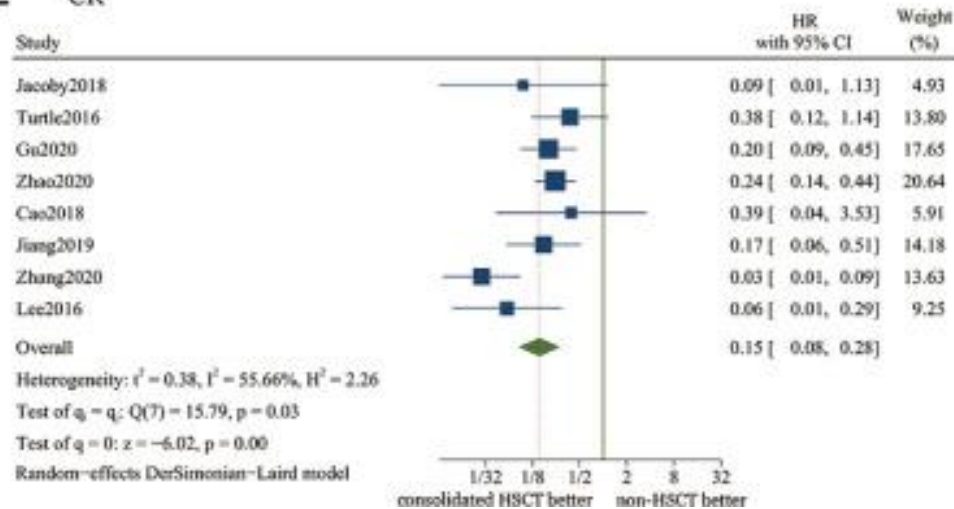




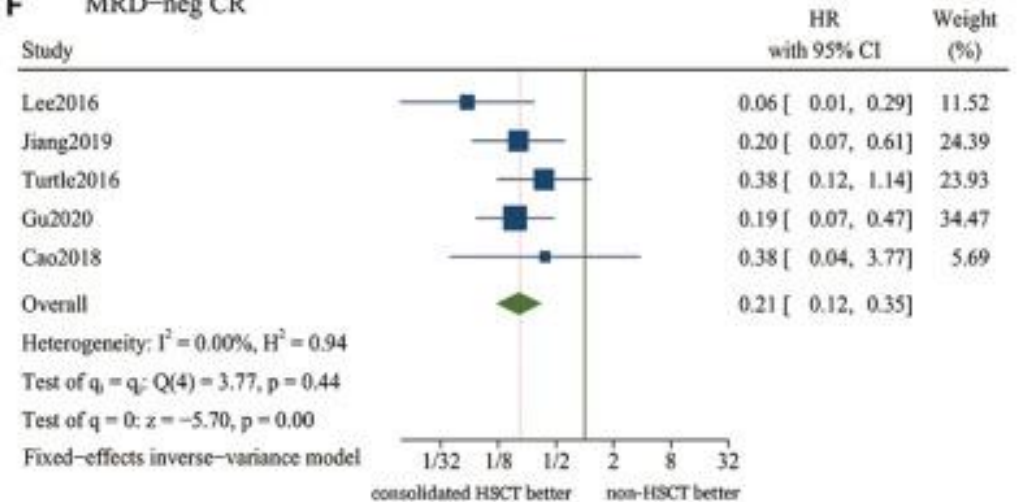
Brauchen wir eine Stammzelltransplantation zur Konsolidierung nach CAR T Zelltherapie?

Leukemia Free Survival

E CR



F MRD-neg CR





Brauchen wir eine Stammzelltransplantation zur Konsolidierung nach CAR T Zelltherapie?

Uneingeschränktes ja?



Nicht ganz: Der Erfolg einer CAR Therapie hängt von verschiedenen Faktoren ab und ein optimal geeigneter Patient muss möglicherweise nicht (erneut) transplantiert werden



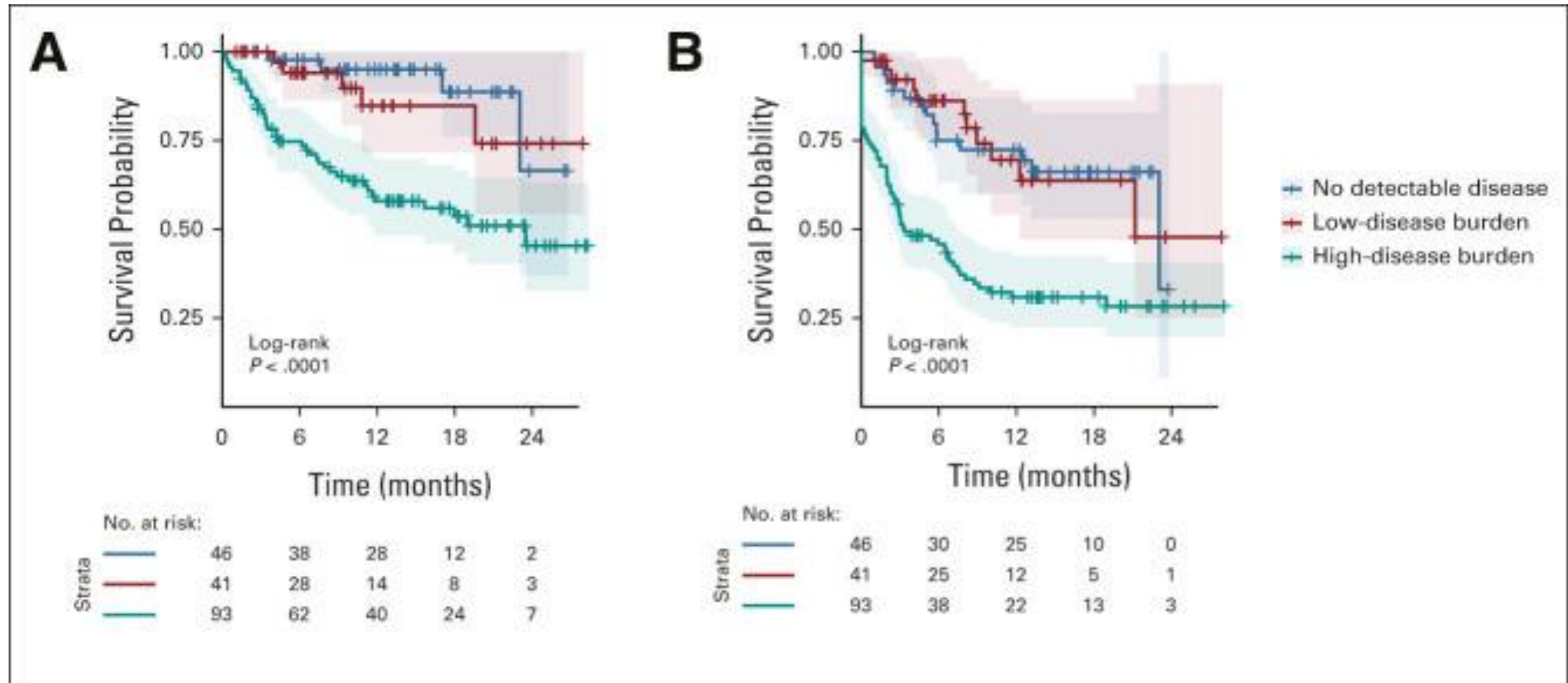
Einflussfaktoren

1. Leukämielast vor CAR T Zellgabe (geringe Last günstiger als hohe)
2. Persistenz der CAR T Zellen im Patienten (lange Persistenz günstiger als kurze)
3. Wahrscheinlichkeit eines CD19 negativen Rezidives (steigt mit Leukämielast)
4. Expression von CD19 auf allen leukämischen Blasten? (CD19 negative Klone schlecht)





Einfluss der Leukämielast vor Car T Zellgabe < oder > 5% Blasten



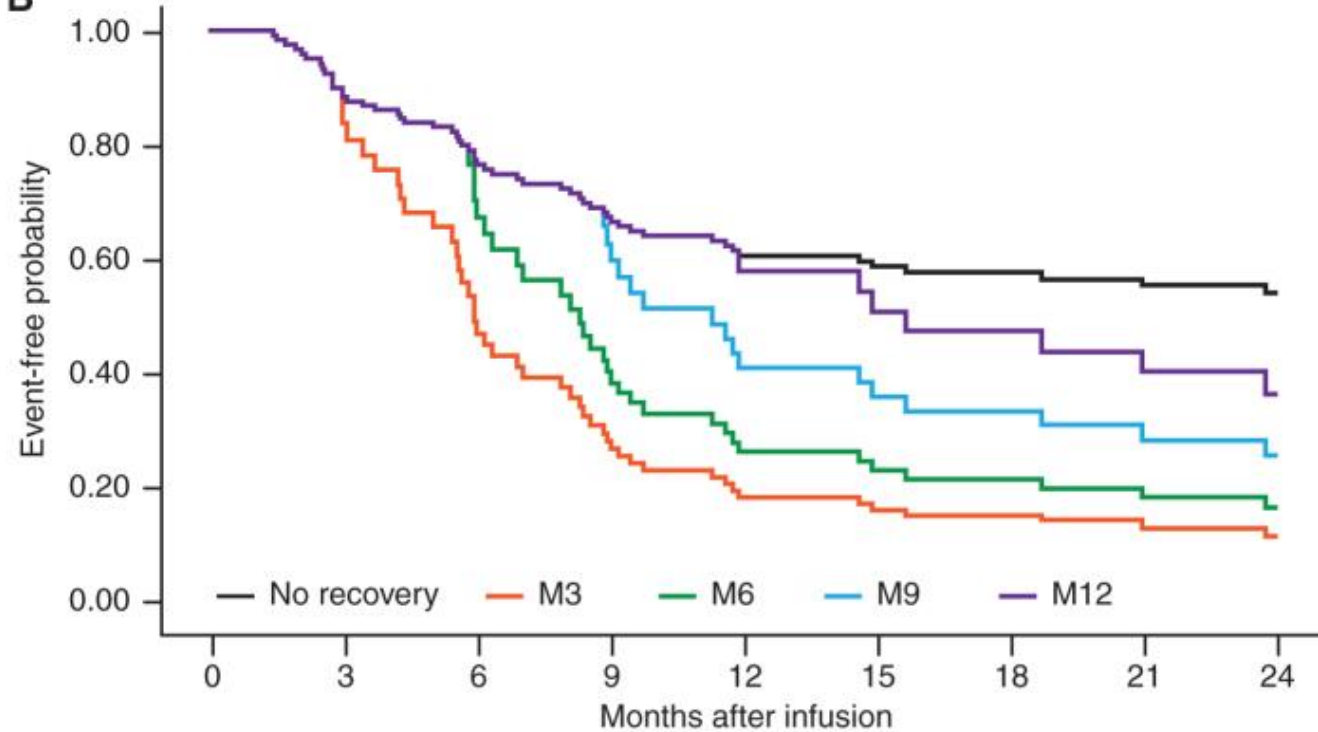


Einfluss der Persistenz von CARs / Abwesenheit von B Zellen

A

	HR (95% CI)	<i>P</i>
B-cell recovery	4.50 (2.03–9.97)	<0.001

B



C

Pulsipher et al Blood Cancer Discovery
2021 Dec 1;3(1):66–81





Brauchen wir eine Stammzelltransplantation zur Konsolidierung nach CAR T Zelltherapie?

Vermutlich nein, falls

1. es vor CAR T Zellgabe gelingt, die Leukämielast unter 5% zu drücken
2. CAR T Zellen direkt oder indirekt im Blut noch nachweisbar sind
3. eine anfangs geringe Leukämielast ein CD19 negatives Rezidiv unwahrscheinlich macht (CD19- Klone können schon zu Beginn vorhanden sein)
4. die leukämischen Blasten homogen positiv für CD19 waren
5. für eine (weitere) SZT eine erhöhte TRM patientenindividuell befürchtet werden muss





Zusammenfassung

- ✓ Eine (weitere) konsolidierende SZT kann das EFS verbessern
- ✓ Muss aber patientenindividuell entsprechend Risikofaktoren entschieden werden
- ✓ Falls ja zur SZT: innerhalb von 100 Tagen nach CAR T Zellen

(Pulsipher et al)



Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Amadeus Heinz
Tim Flaadt
Claus Phillip Maier
Christian Seitz
Michaela Döring
Thomas Eichholz
Martin Ebinger
Patrick Schlegel
Rupert Handgretinger
Daniel Atar
Marina Schmidt
Florian Heubach
Armin Rabsteyn
Germano Amorelli
Anne-Marie Arendt
Markus Mezger
Ursula Holzer
Ines Brecht
Johannes Schulte



Freiburg
Tobias Feuchtinger

Düsseldorf
Roland Meisel

Berlin
Arend von Stackelberg
Christiane Chen-Santel

Heidelberg
Stefan Pfister
Olaf Witt, H. Kunz



Continuous funding:

Dieter Schwarz Stiftung Heilbronn
Förderverein/Stiftung für krebskranke
Kinder e.V. Tübingen

**DIETER SCHWARZ
STIFTUNG**

**Stiftung
des Fördervereins
für krebskranke Kinder
Tübingen**



DKTK

**German Cancer
Consortium**

dkfz.

German Cancer Consortium