

## ¿Qué es la Terapia de Células CAR T?

### Simposio de Supervivencia Celebrando una Segunda Oportunidad en la Vida

29 de Abril – 5 de Mayo, 2023



**Miguel-Angel Perales MD**  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

## Miguel Perales MD, Antecedentes Profesionales

- Miembro, Consejo Asesor Científico :
  - NexImmune
- Junta Asesora Ad hoc :
  - Adicet, Allovir, Caribou Biosciences, Celgene, Bristol-Myers Squibb, Equilibrium, Exevir, Incyte, Karyopharm, Kite/Gilead, Miltenyi Biotec, MorphoSys, Nektar Therapeutics, Novartis, Syncopation, VectivBio AG, Vor Biopharma
- Consultoría:
  - Merck, Omeros, OrcaBio
- Miembro, DSMB:
  - Cidara Therapeutics, Medigene, Sellas Life Sciences
- Propiedad: NexImmune, Omeros, OrcaBio
- Fondos de Investigación:
  - Incyte (ensayo clínico), Kite/Gilead (ensayo clínico), Miltenyi (ensayo clínico), Nektar Therapeutics (ensayo clínico), Novartis (ensayo clínico)
- Académico / Sin Fines de Lucro :
  - Ex Miembro de la Junta: Be The Match (NMDP)
  - Miembro de la Junta: Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular (ASTCT, según sigla en inglés)
  - CIBMTR- Recurso de Datos de Inmunoterapia Celular (CIDR) Comité de Supervisión
  - Tufts Cancer Center DSMB, Ensayo de CAR T de la Universidad de Barcelona DSMB

**GILEAD**  
 About | Medicines | Research | Responsibility | News | Investors | Careers  
**Press Releases**  
 Kite's Yescarta™ (Axicabtagene Ciloleuce) Becomes First CAR T Therapy Approved by the FDA for the Treatment of Adult Patients With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma After Two or More Lines of Systemic Therapy  
 July 24, 2020

**NOVARTIS**  
 Our Work | About Us | News | Investors | Careers  
**Novartis receives first ever FDA approval for a CAR-T cell therapy, Kymriah(TM) (CTLO19), for children and young adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory or has relapsed at least twice**

**NOVARTIS**  
 Our Company | Our Focus | Our Science  
**Kymriah® (tisagenlecleucel), first-in-class CAR-T therapy from Novartis, receives second FDA approval to treat appropriate r/r patients with large B-cell lymphoma**

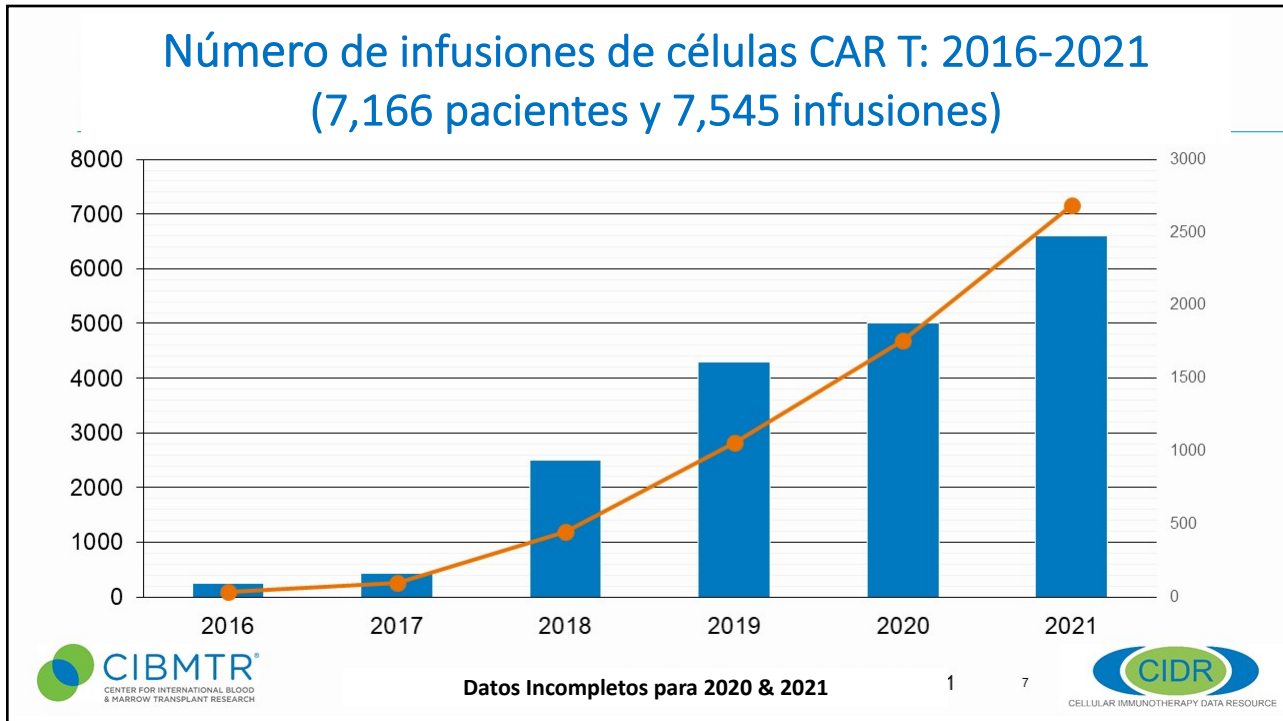
**U.S. FDA Approves Kite's Tecartus™, the First and Only CAR T Treatment for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma**  
 July 24, 2020

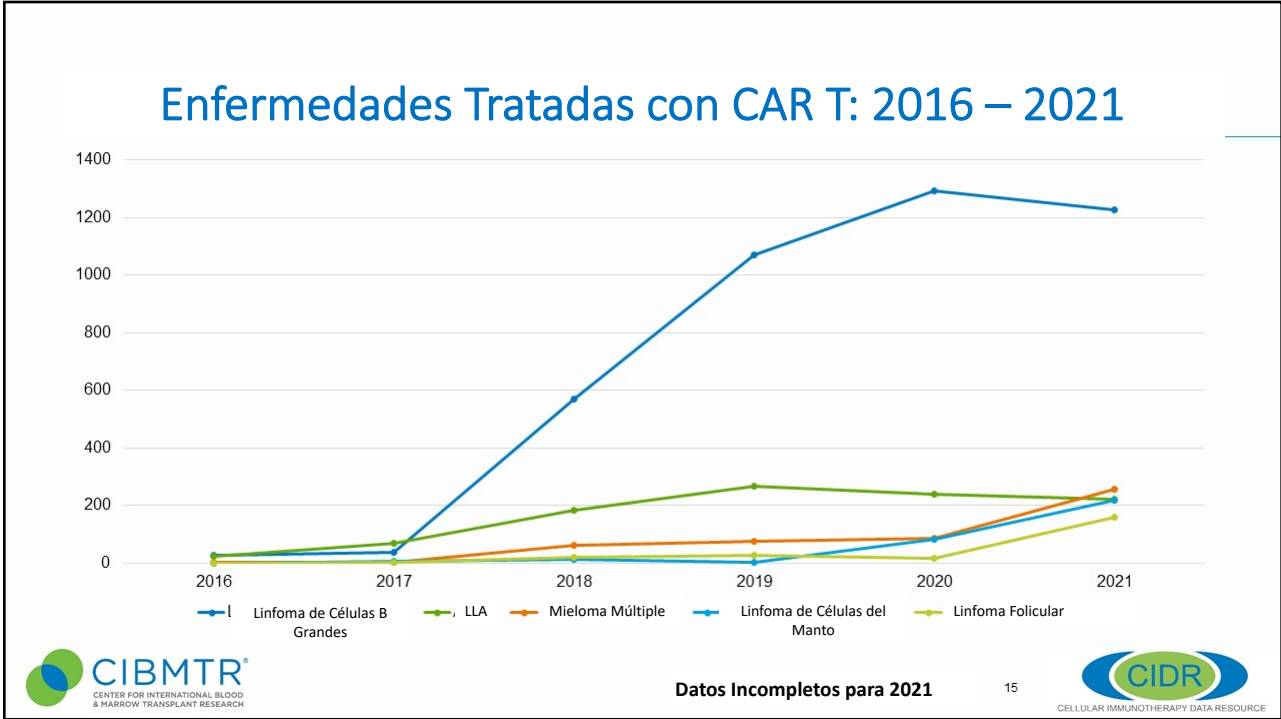
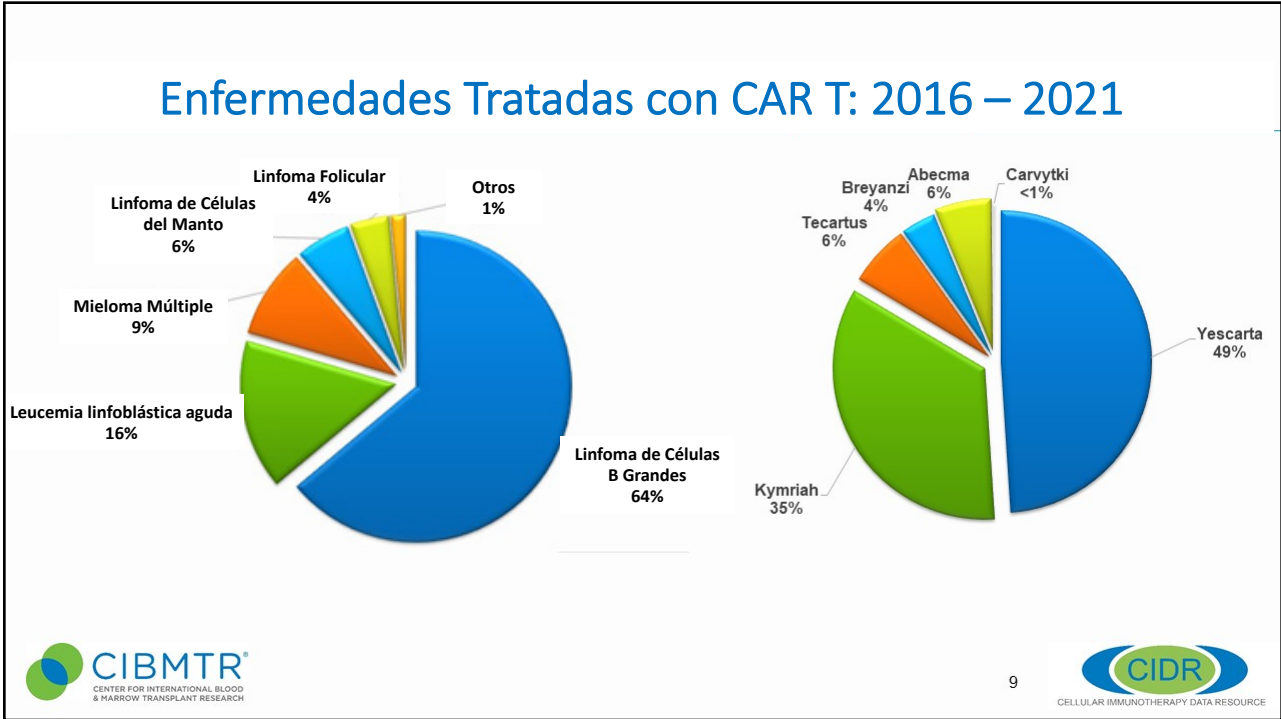
**U.S. Food and Drug Administration Approves Bristol Myers Squibb's and bluebird bio's Abecma (idecabtagene vicleuce), the First Anti-BCMA CAR T Cell Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma**  
 03/26/2021

**U.S. Food and Drug Administration Approves Bristol Myers Squibb's Breyanzi (lisocabtagene maraleuce), a New CAR T Cell Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma**  
 03/05/2021

**BMTinfonet.org** 30 YEARS EMPOWERING PATIENTS

**SIMPOSIO DE SUPERVIVENCIA 2023**

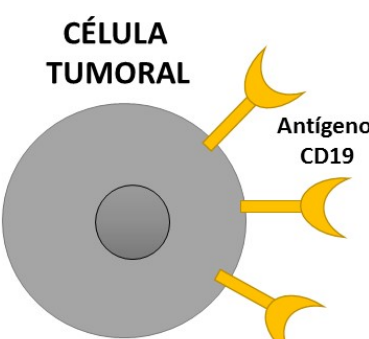




## Células CAR T Aprobadas por la FDA

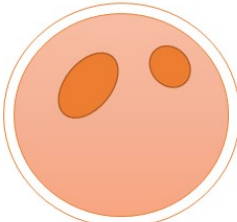
Nombre Genérico	Nombre Marca	Antígeno Objetivo	Enfermedad Objetivo
Tisagenlecleucel	Kymriah	CD19	Leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA)
			Linfoma no Hodgkin de células B (NHL): linfoma difuso de células B grandes (DLBCL); Linfoma folicular (LF)
Axicabtagene ciloleucel	Yescarta	CD19	Linfoma no Hodgkin de células B (LNH) Linfoma folicular (LF)
Brexucabtagene autoleucel	Tecartus	CD19	Linfoma de células del manto (LCM) Leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA)
Lisocabtagene maraleucel	Breyanzi	CD19	Linfoma no Hodgkin de células B (NHL): linfoma difuso de células B grandes (DLBCL); Linfoma folicular (FL3B)
Idecabtagene vicleucel	Abecma	BCMA	Mieloma múltiple
Ciltacabtagene autoleucel	Carvykti	BCMA	Mieloma múltiple

**CÉLULA TUMORAL**

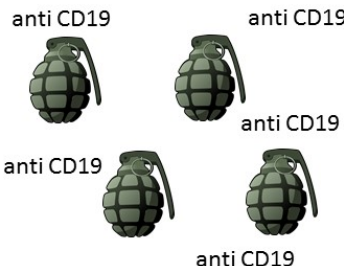



Las células tumorales de algunas leucemias y linfomas tienen unos receptores llamados **CD19**

**Linfocitos T**



Queremos dotar a los linfocitos T de un **"arma" anti-CD19**

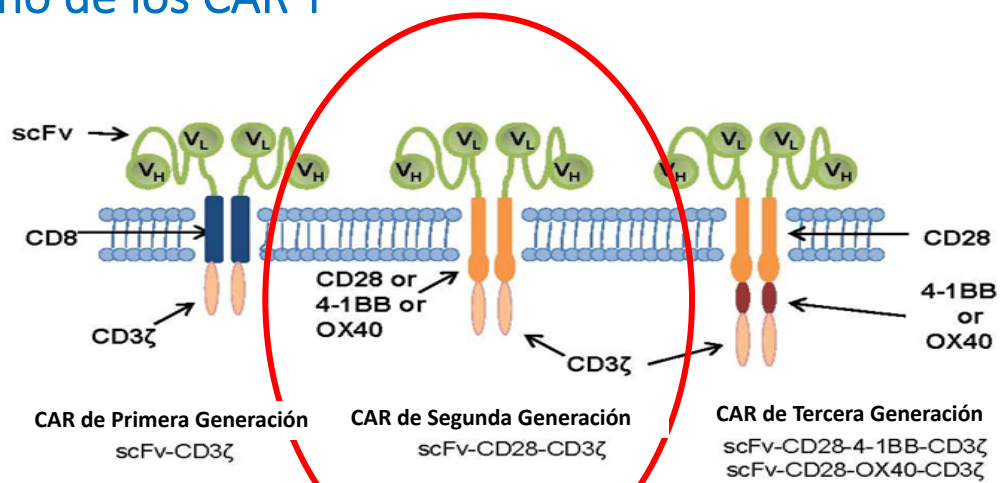



**CAR-T anti CD19**

Cortesía de Miriam Sanchez-Escamilla, MD  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

SIMPOSIO DE SUPERVIVENCIA 2023

## Diseño de los CAR T



**BMT** 30 YEARS EMPOWERING PATIENTS  
infonet.org

Park J et al. Discov Med. 2010;9(47):277-88.  
**SIMPOSIO DE SUPERVIVENCIA 2023**

## Cómo Activamos las Células T

### Señal 1



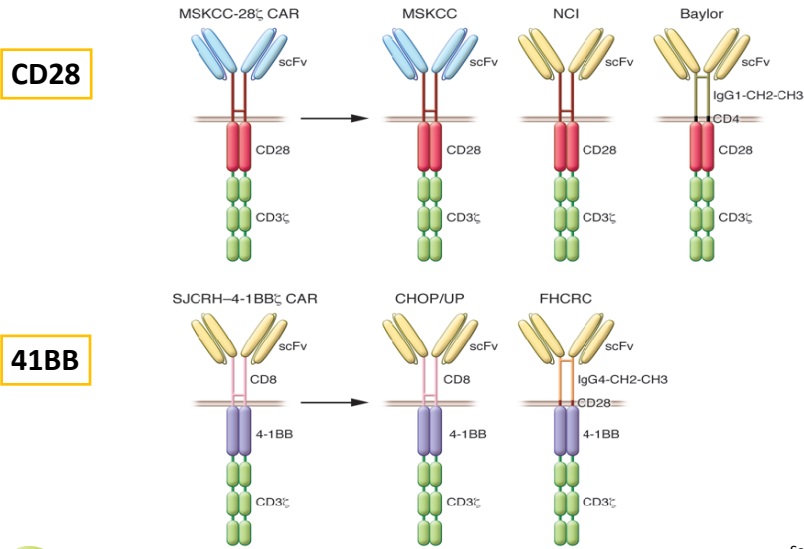
### Señal 2



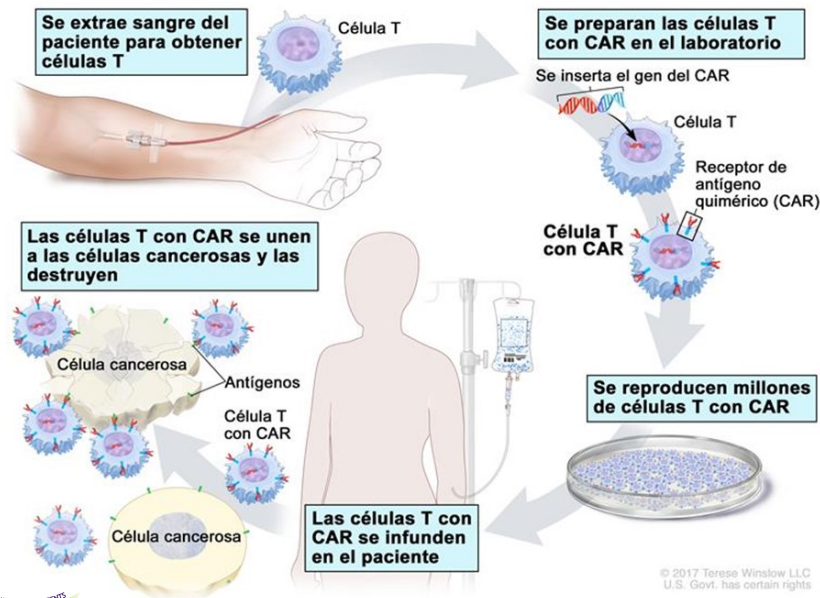
**BMT** 30 YEARS EMPOWERING PATIENTS  
infonet.org

Cortesía de Chocolatería San Ginés, 2019  
**SIMPOSIO DE SUPERVIVENCIA 2023**

## Los diferentes productos CAR T



### Terapia de células T con CAR



G Model  
MEDCLI-4632; No. of Pages 6

ARTICLE IN PRESS

Med Clin (Barc). 2018;xxx(xx):xxx-xxx



**ELSEVIER**

MEDICINA CLINICA

[www.elsevier.es/medicinaclinica](http://www.elsevier.es/medicinaclinica)



Artículo especial

## Células CAR T: el futuro ya es presente

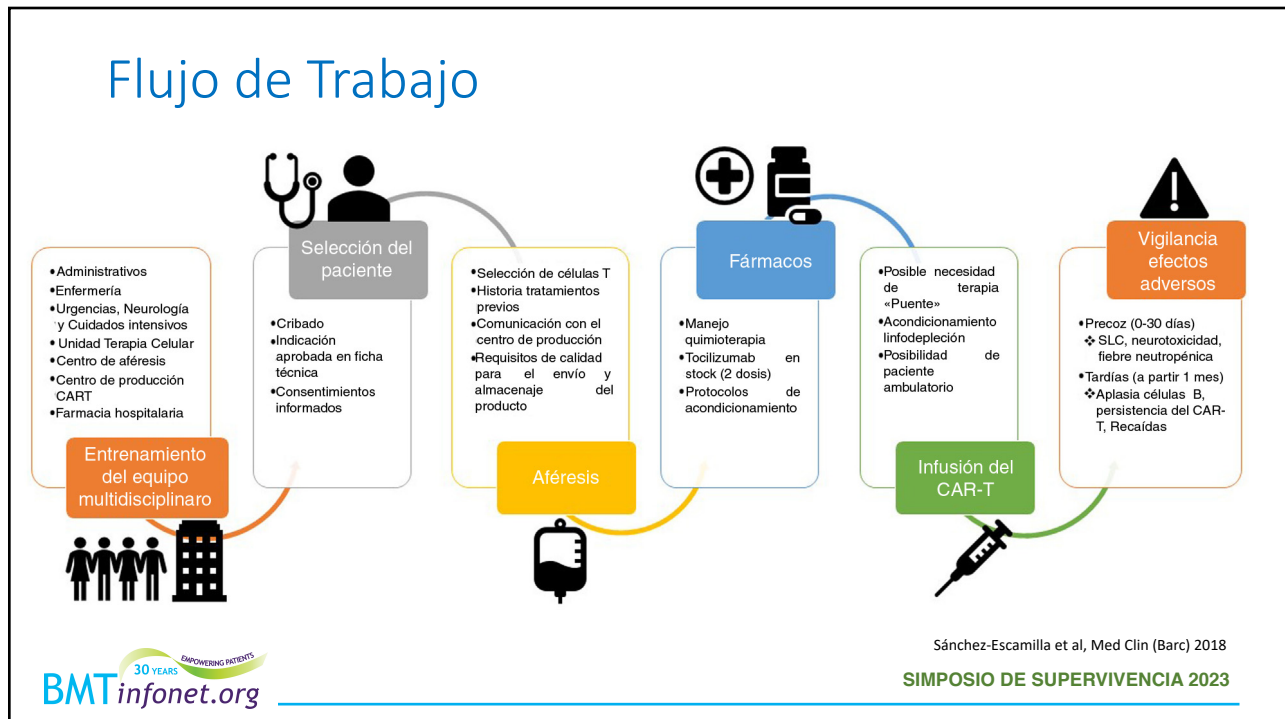
### CAR T cells: The future is already present

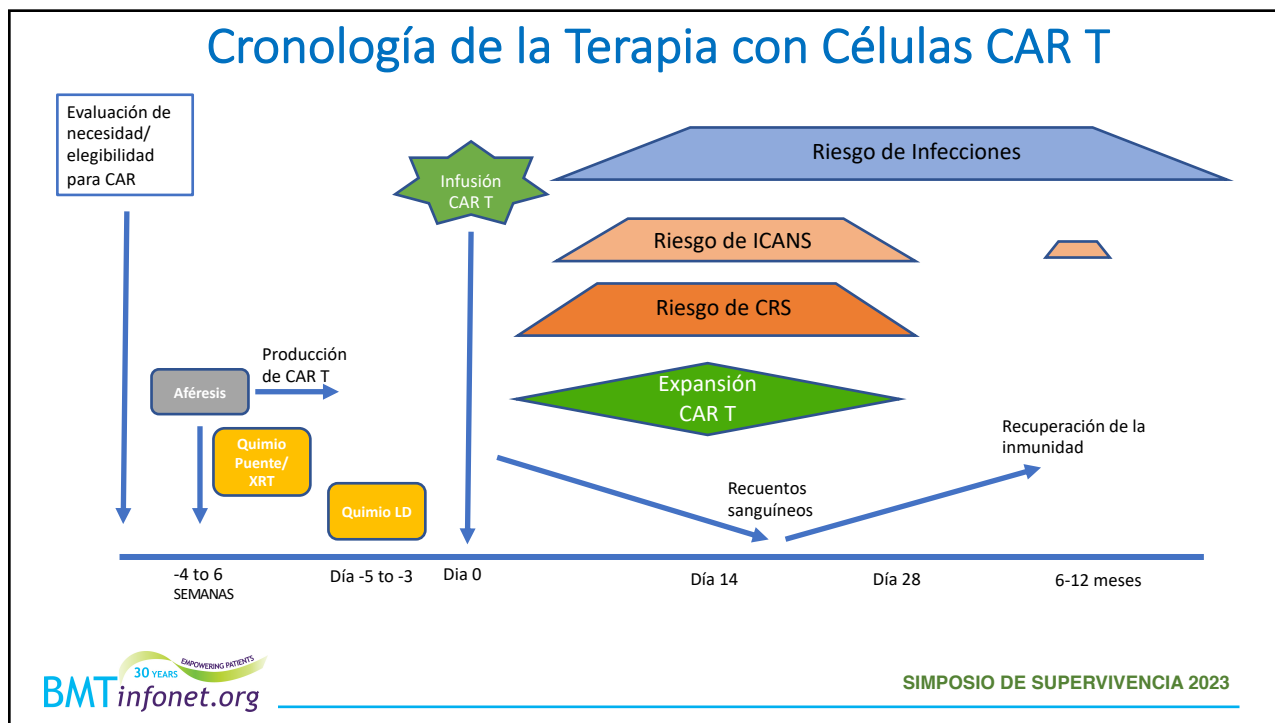
Miriam Sánchez-Escamilla<sup>a,b,\*</sup>, Lucrecia Yáñez San Segundo<sup>b,c</sup>, Álvaro Urbano-Ispizua<sup>d</sup>  
y Miguel-Ángel Perales<sup>a,e,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Medicine, Adult Bone Marrow Transplant Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nueva York (NY), Estados Unidos  
<sup>b</sup> Departamento de Enfermedades Hematológicas y Transplante de Médula Ósea, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, España  
<sup>c</sup> Departamento de Hematología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España  
<sup>d</sup> Departamento de Hematología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer e Instituto de Investigación Josep Carreras, Barcelona, España  
<sup>e</sup> Weill Cornell Medical College, Nueva York (NY), Estados Unidos



Sánchez-Escamilla et al, Med Clin (Barc) 2018  
**SIMPOSIO DE SUPERVIVENCIA 2023**





### Tomografía Computada

### Pruebas de Laboratorio

### Ecocardiograma

### Resonancia Magnética del Cerebro

**BMTinfonet.org** 30 YEARS EMPOWERING PATIENTS

**SIMPOSIO DE SUPERVIVENCIA 2023**



**Seguro**

**Alojamiento**

**Cuidador**

**SIMPOSIO DE SUPERVIVENCIA 2023**

**BMT** 30 YEARS *EMPOWERING PATIENTS* [infonet.org](http://infonet.org)

**Se preparan las células T con CAR en el laboratorio**

Se inserta el gen del CAR

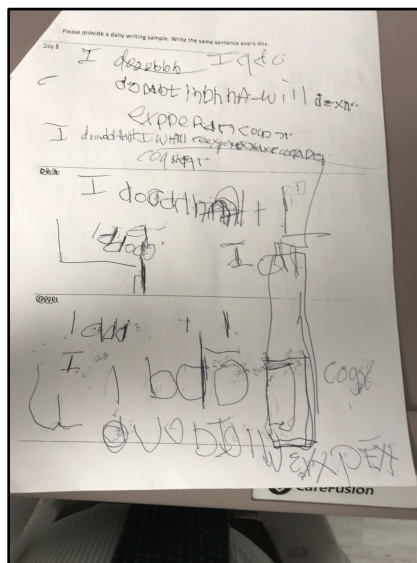
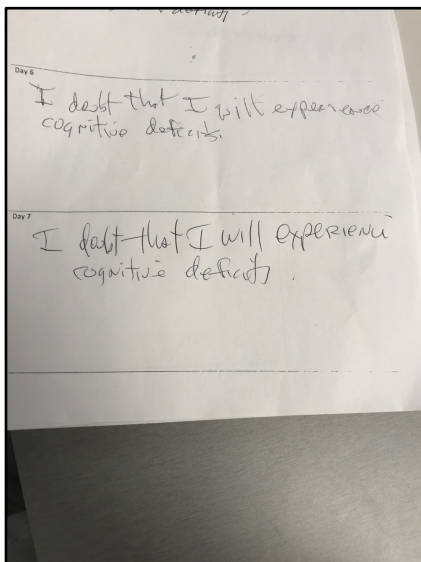
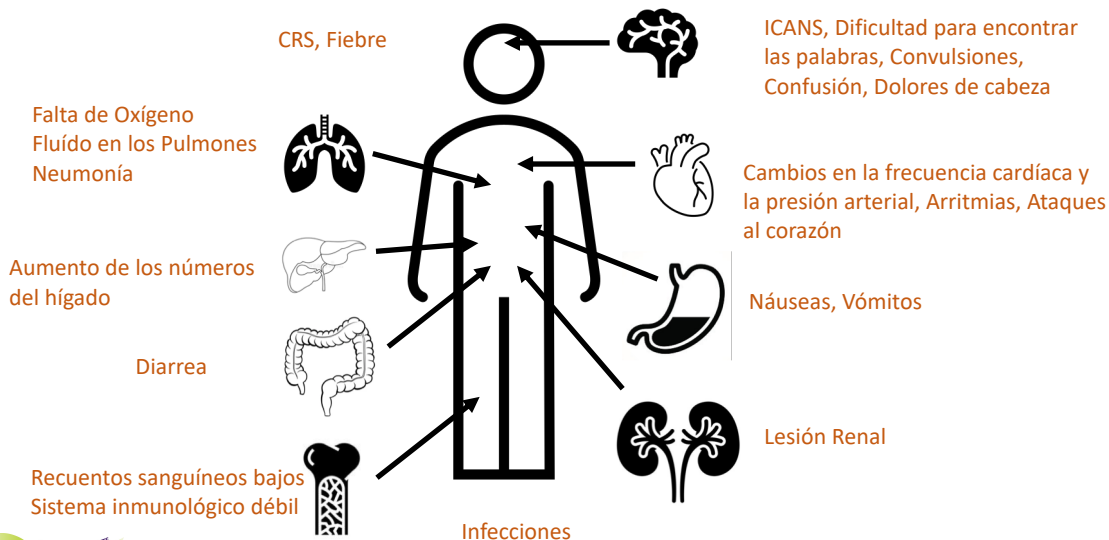
- Tiempo para preparar los CAR:
  - 3-5 semanas
- Tratamientos para controlar o disminuir la cantidad de enfermedad maligna
  - Quimioterapia
  - Radioterapia

**SIMPOSIO DE SUPERVIVENCIA 2023**

**BMT** 30 YEARS *EMPOWERING PATIENTS* [infonet.org](http://infonet.org)

## Efectos Secundarios relacionados con las Células CAR T

Síndrome de Liberación de Citocinas, Síndrome de Neurotoxicidad asociado a Células Efectoras Inmunitarias y más



Cortesía de John Levine, MD, de la Escuela de Medicina de Mount Sinai.

## Herramienta "ICE"

Fecha: / /	Orientación				Nominación			Sigue órdenes sencillas <sup>2</sup>	Capaz de contar hacia atrás desde 100 de 10 en 10	Puntuación total
	Año	Mes	Ciudad	Hospital	Objeto 1	Objeto 2	Objeto 3			
Hora: :	Puntuación								Puntuación escritura	
	Escritura									

Cortesía de Miriam Sanchez-Escamilla, MD del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

## Tasas de Respuesta y Resultados: Linfoma de Células Grandes

	ZUMA-1	JULIET	TRANSCEND NHL 001
CAR T	Axicabtagene ciloleucl YESCARTA	Tisagenlecleucl KYMRIAH	Lisocabtagene maraleucl BREYANZI
Pacientes	Adultos con DLBCL refractario	Adultos con DLBCL recidivante/refractario	Adultos con DLBCL recidivante/refractario
ORR, %	82%	52%	73%
CR, %	54%	40%	53%
PFS a los 12 meses	44%	-	44%
OS a los 12 meses	59%	-	58%

Los ensayos no fueron estudios directos y los resultados del estudio no se pueden comparar directamente entre sí

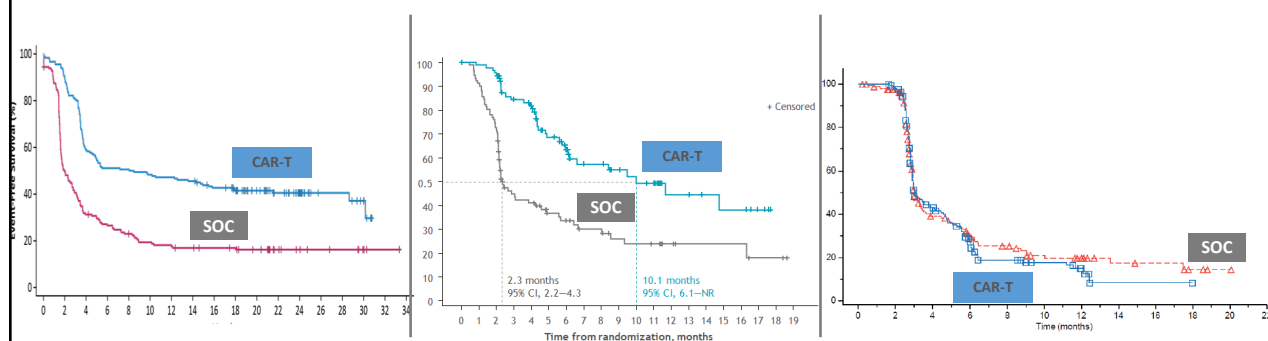
Neelapu, NEJM 2017; Schuster, NEJM 2019; Abramson, Lancet 2020

## Tasas de Respuesta y Resultados: Linfoma de Células Grandes

	ZUMA-1	JULIET	TRANSCEND NHL 001
CAR T	Axicabtagene ciloleucl YESCARTA	Tisagenlecleucl KYMRIAH	Lisocabtagene maraleucl BREYANZI
Pacientes	101	111	269
CRS, %	93%	58%	42%
Grado $\geq$ 3 CRS, %	13%	22%	2%
NT, %	64%	21%	30%
Grado $\geq$ 3 NT, %	28%	12%	10%

Los ensayos no fueron estudios directos y los resultados del estudio no se pueden comparar directamente entre sí El sistema de calificación PENN se utilizó para CRS en el ensayo JULIET

## EFS: Zuma-7 vs. TRANSFORM vs. BELINDA\*



**ZUMA-7**

**Transform**

**BELINDA**

Median EFS = 8.3 vs. 2 mons

Median EFS = 10.1 vs. 2.3 mons

Median EFS = 3 vs. 3 mons

1. Progresión o muerte
2. Nuevo tratamiento
3. No CR/PR por 150 días

1. Progresión o muerte
2. Nuevo tratamiento
3. No CR/PR por 9 semanas

1. Progresión o muerte
2. SD/PD @/después de 12 semanas

\*ZUMA-7, TRANSFORM, BELINDA no fueron estudios directos y los resultados de los estudios no se pueden comparar directamente entre sí

## Tasas de Respuesta y Resultados: Mieloma Múltiple

	Idecabtagene	Ciltacabtagene
Seguimiento Promedio	14.7 meses	18 meses
Respuesta: Total/Completa	73% 33%	98% 80%
Duración de la Respuesta	10.7 meses	21.8 meses
Supervivencia libre de progresión	8.8 meses	>27 meses

\* No se pueden comparar directamente como datos de ensayos individuales con diferentes pacientes

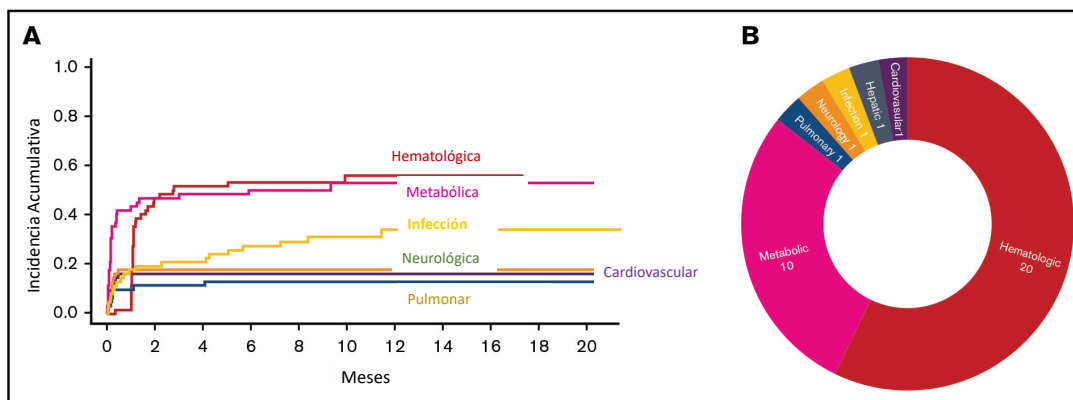
## Toxicidades Notificadas en Ensayos Clínicos: Mieloma Múltiple

	Idecabtagene		Ciltacabtagene	
	Cualquier Grado	Grado 3-4	Cualquier Grado	Grado 3-4
CRS	84%	5%	95%	4%
Tiempo de Inicio	1 día		7 días	
Duración	5 días		4 días	
ICANS	18%	3%	21%	9%
Tiempo de Inicio	2 días		8 días	
Duración	3 días		4 días	

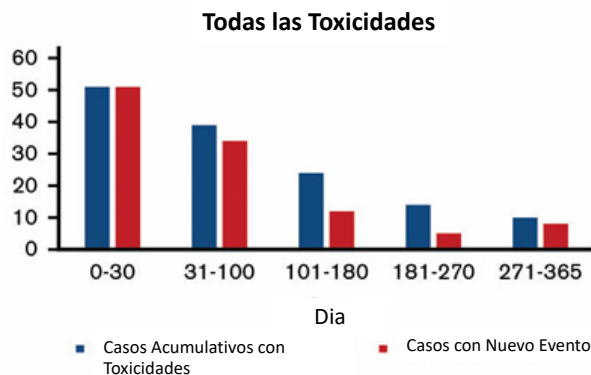
\* No se pueden comparar directamente como datos de ensayos individuales con diferentes pacientes

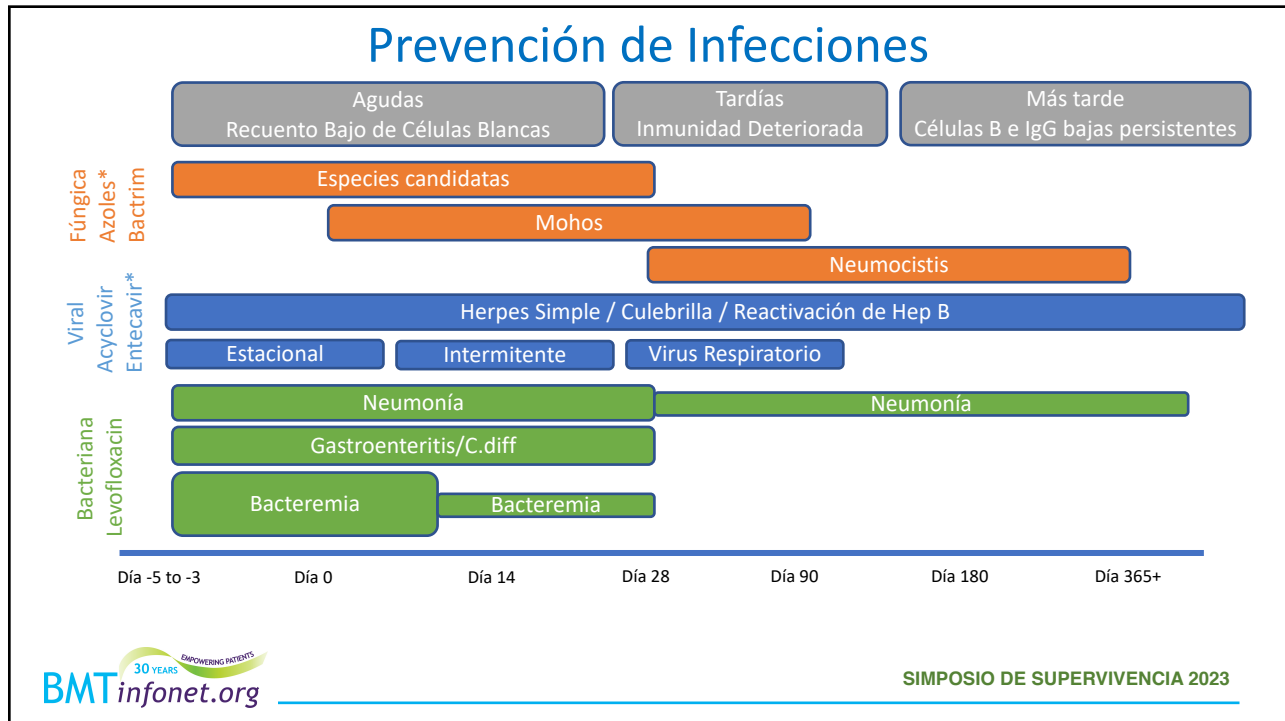
\* Muy rara vez se observa neurotoxicidad retardada con ambos productos (causa desconocida)

## Células CAR T CD19 asociadas con efectos secundarios pero bajo riesgo de complicaciones fatales



## Los efectos secundarios ocurren mayormente en los primeros 30 días después de la infusión de CAR T





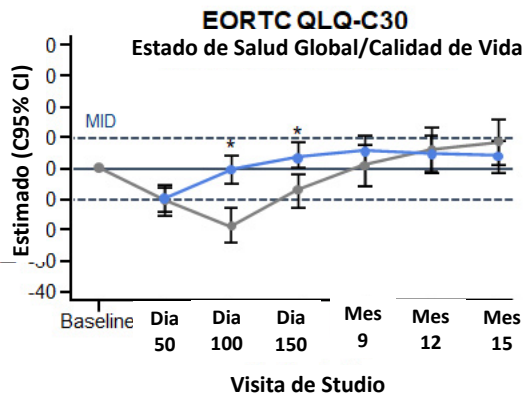
## Posibles efectos tardíos de las células CAR T

Efecto	Ocurrencia	Manejo
Citopenia (esp. neutropenia) Todos los grados >2	Dos meses después de la infusión: ~50% ~20%	Transfusión, factores de crecimiento, profilaxis de infecciones
Hipogammaglobulinemia	~50%, años prolongados después de la infusión	Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV)
Infecciones	Predominantemente tracto respiratorio superior, >50% bacterianas	IVIG, antibióticos, detección viral, vacunación
Malignidades secundarias	Tumor sólido > hematológicas	Vigilancia, conciencia
Efectos neurológicos	~10%, neuropatía y eventos cerebrovasculares	Atención de apoyo, enfoque interdisciplinario para el diagnóstico y la terapia
Problemas psiquiátricos	~10%, depresión y ansiedad	Atención de apoyo, enfoque interdisciplinario para el diagnóstico y la terapia
Problemas relacionados con la inmunidad	<10%, alveolitis, neumonitis, dermatitis, artralgia y miositis, etc.	Corticosteroides, inmunosupresión, enfoque interdisciplinario para el diagnóstico y la terapia

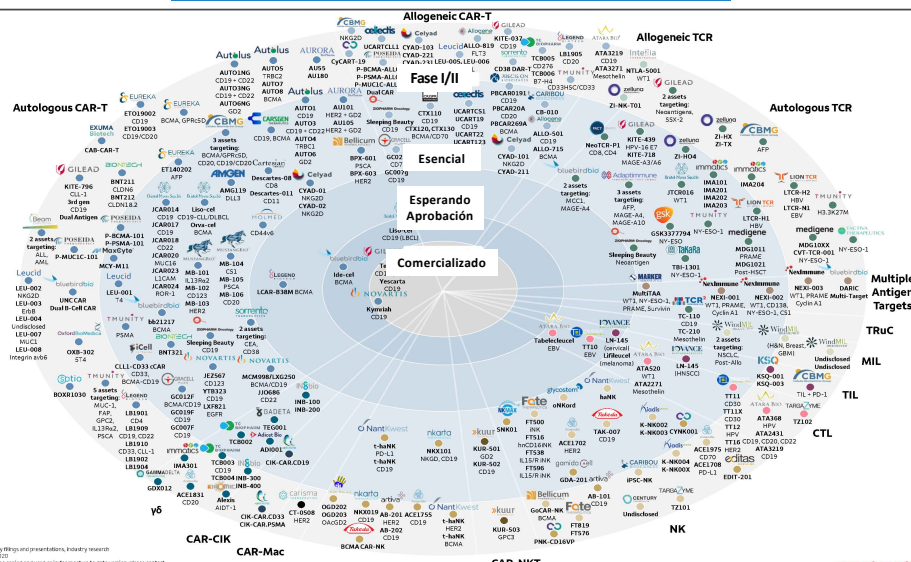
**Logos:** BMT infonet.org (30 YEARS EMPOWERING PATIENTS), SIMPOSIO DE SUPERVIVENCIA 2023

Hayden P, et al. The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook. Springer; 2022.

# La mayoría de los pacientes se sienten mejor a los 3 meses.



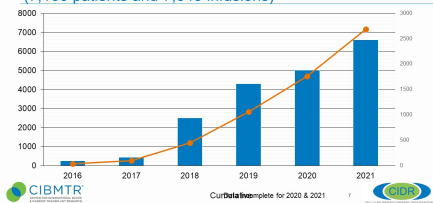
## Panorama de la inmunooncología de la terapia celular adoptiva



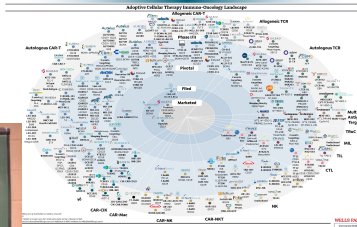


## Número de infusiones de CAR T está aumentando

Number of CAR T cell infusions: 2016-2021  
(7,166 patients and 7,545 infusions)



## Tremendo desarrollo en Células CAR T



## Las lecciones de RWE pueden informar la práctica



Transplantation and Cellular Therapy  
Journal homepage: [www.tctjournal.org](http://www.tctjournal.org)



Full Length Article

Cellular Therapy

Patterns of Use, Outcomes, and Resource Utilization among Recipients of Commercial Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Lymphomas

Peter A. Riedel<sup>1</sup>, Wei-Ting Hwang<sup>2</sup>, Loretta J. Nastoupil<sup>3</sup>, Marina Pinnisi<sup>4,5</sup>, Joseph P. McGuirk<sup>6</sup>, Richard T. Maziarz<sup>7</sup>, Veronika Bachanova<sup>8</sup>, Olalekan O. Oluwole<sup>9</sup>, Jamie Brower<sup>10</sup>, Oscar A. Flores<sup>11</sup>, Nausheen Ahmed<sup>12</sup>, Levanto Schachter<sup>13</sup>, Kharmen Bharucha<sup>14</sup>, Bhagirathbhai K. Dholaria<sup>15</sup>, Stephen J. Schuster<sup>16</sup>, Miguel-Angel Perales<sup>17</sup>, Michael R. Bishop<sup>18</sup>, David L. Porter<sup>19,20</sup>

**SIMPOSIO DE SUPERVIVENCIA 2023**



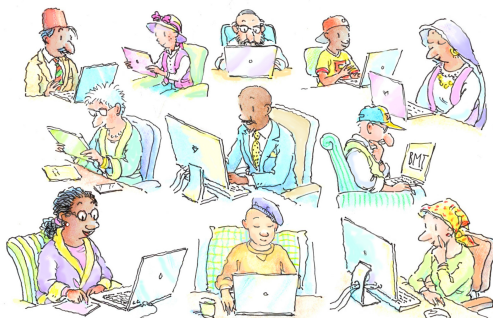
## Preguntas?



**Miguel-Angel Perales MD**  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

@DrMiguelPerales

## ¡Háganos saber cómo BMT InfoNet puede ayudarlo!



Visite nuestro sitio web: [bmtinfonet.org](http://bmtinfonet.org)

Envíenos un correo electrónico: [help@bmtinfonet.org](mailto:help@bmtinfonet.org)

Llámenos al teléfono: 888-597-7674 o al 847-433-3313

**¡Estamos aquí para ayudarlo en cada paso  
del camino!**