

TerCel | isciiii
Red de Terapia Celular



Terapias CART: Oportunidades y retos en investigación y en la práctica clínica

Madrid, 5 de Marzo, 2019

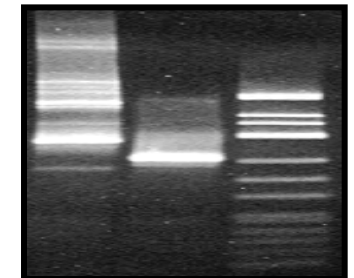
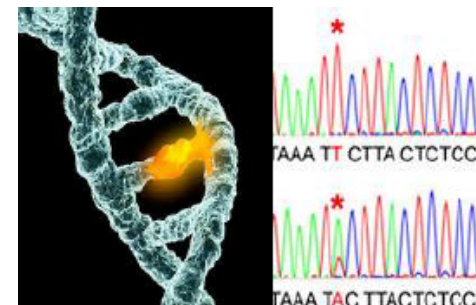
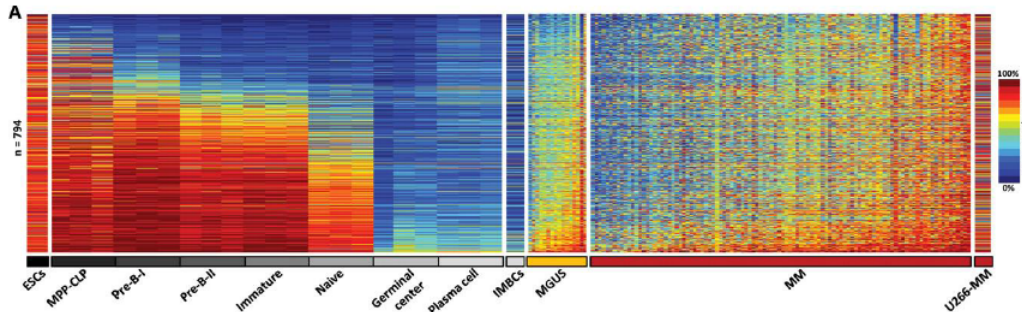
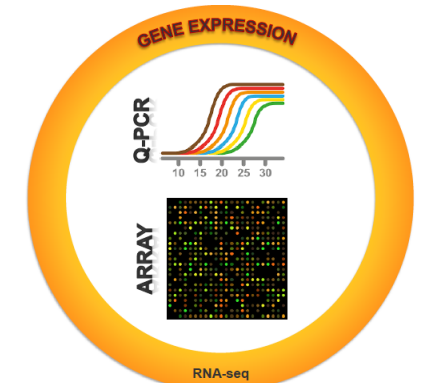
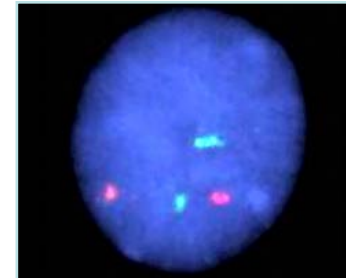
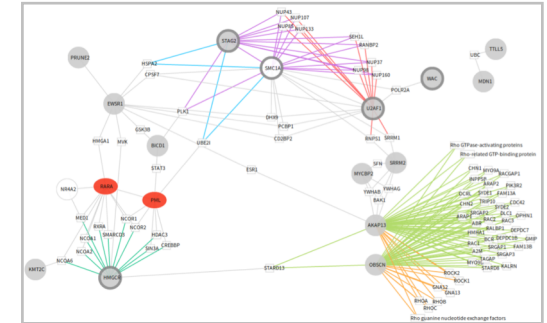
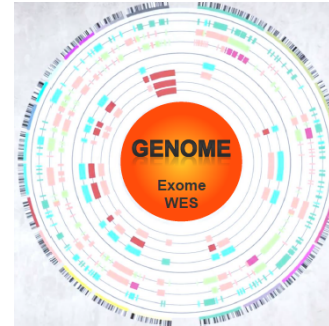
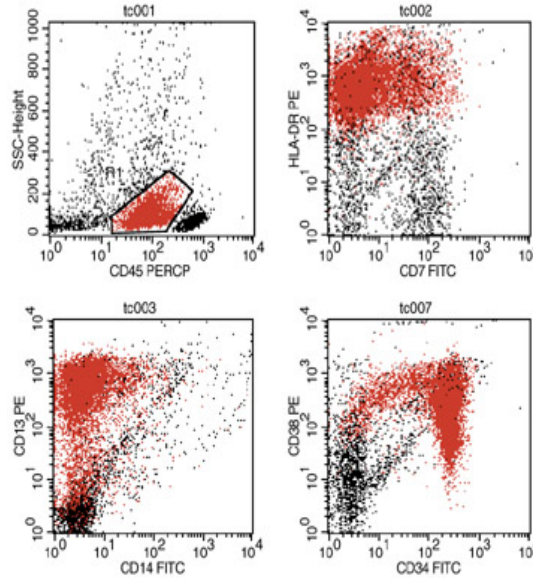
Neoplasias hematológicas

- Cáncer hematológico: enfermedad maligna que afecta a la sangre, médula ósea y órganos linfoides
- 5º cáncer más frecuente. 2ª causa de muerte por cáncer
- Los más comunes: Leucemias, Linfomas, Mieloma
- Incidencia EU, Noruega, Islandia y Suiza: 36 / 100.000 / año
- Total pacientes con cáncer hematológico: 483.000
- 100.000 muertes / año en la UE por cáncer hematológico.

Avances Diagnósticos: Medicina molecular

Nuevas técnicas:

- Citometría MP
- Citogenética
- Cit. Molecular
- Omicas:
 - Genómica
 - Epigenómica
 - Transcriptómica
 - Proteómica



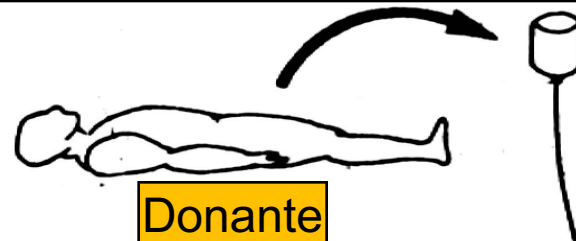
Tratamientos disponibles

- Tratamientos clásicos: Quimioterapia / Radioterapia
- Terapias innovadoras dirigidas a dianas:
 - Moléculas “small”: *Imatinib, Ibrutinib, Velcade, Lenalidomida*
 - Inmunoterapia antitumoral:
 - Anticuerpos monoclonales: *Rituximab, Brentuximab, Daratumumab, Inhibidores de punto de control (Pembrolizumab, Nivolumab)*
 - Moléculas biespecíficas. Virus oncolíticos. Vacunas.
 - **Terapia Celular:**
 - Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
 - **Terapia con células CAR-T**

Trasplante de médula ósea

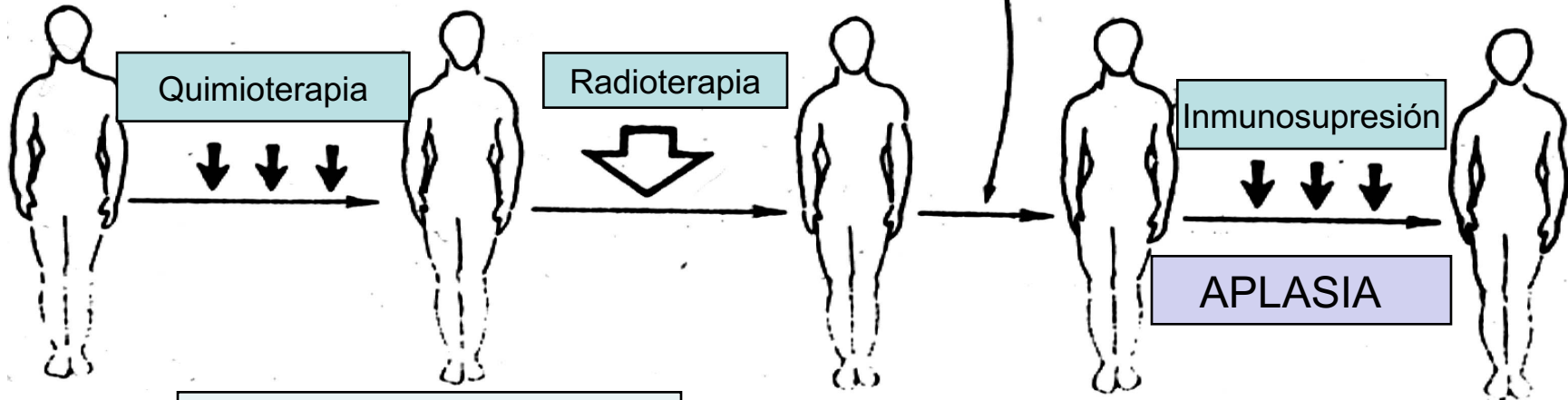


1. Obtención PH: Medula ósea, SP, CU



3. Infusión de PH (Terapia celular)

Paciente



2. Acondicionamiento

4. Injerto

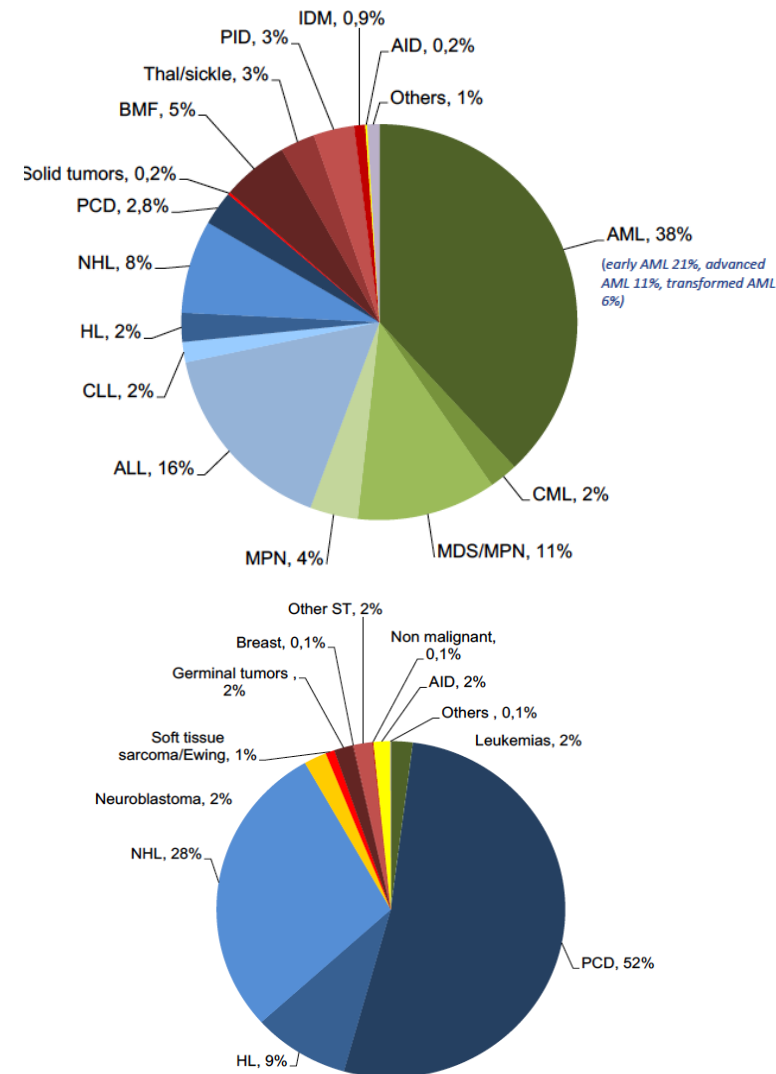
Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study.

Gratwohl A, et al. Lancet Haematol. 2015 Mar;2(3):e91-e100.

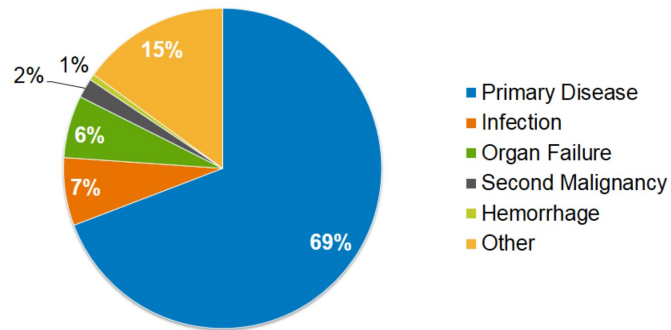
EBMT Activity Survey 2016: Main indications

Indication	Allogeneic 1 st HSCT	Autologous 1 st HSCT	Total
Leukemia	12,116	464	12,580
Lymphoma	1,648	8,543	10,191
Plasma cell disorder	463	11,931	12,394
Solid tumor	33	1,483	1,516
Non-malignant disorders	2,087	372	2,459
<i>Bone marrow failure</i>	894	5	899
Other	160	13	173
Total Patients	16,507 (42%)	22,806 (58%)	39,313



TPH: Causas de muerte

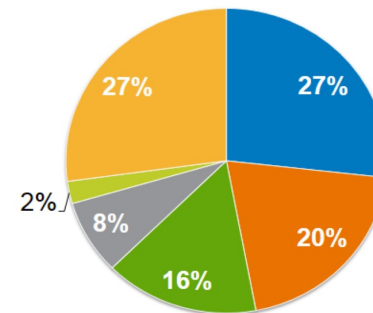
Causes of Death after Autologous HCT done in 2014-2015



Data reflects 3-year mortality 16

Causes of Death after HLA-Matched Sibling HCT done in 2014-2015

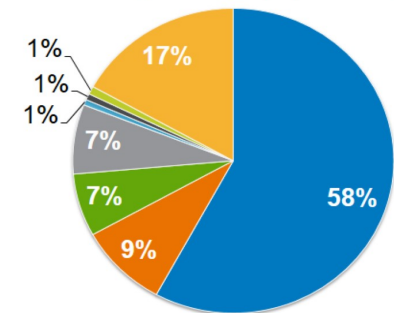
Died within 100 days post-transplant



Primary Disease
Infection
Organ Failure
GVHD
Hemorrhage
Other



Died at or beyond 100 days post-transplant*



Primary Disease
Infection
Organ Failure
GVHD
Graft Rejection
Second Malignancy
Hemorrhage
Other

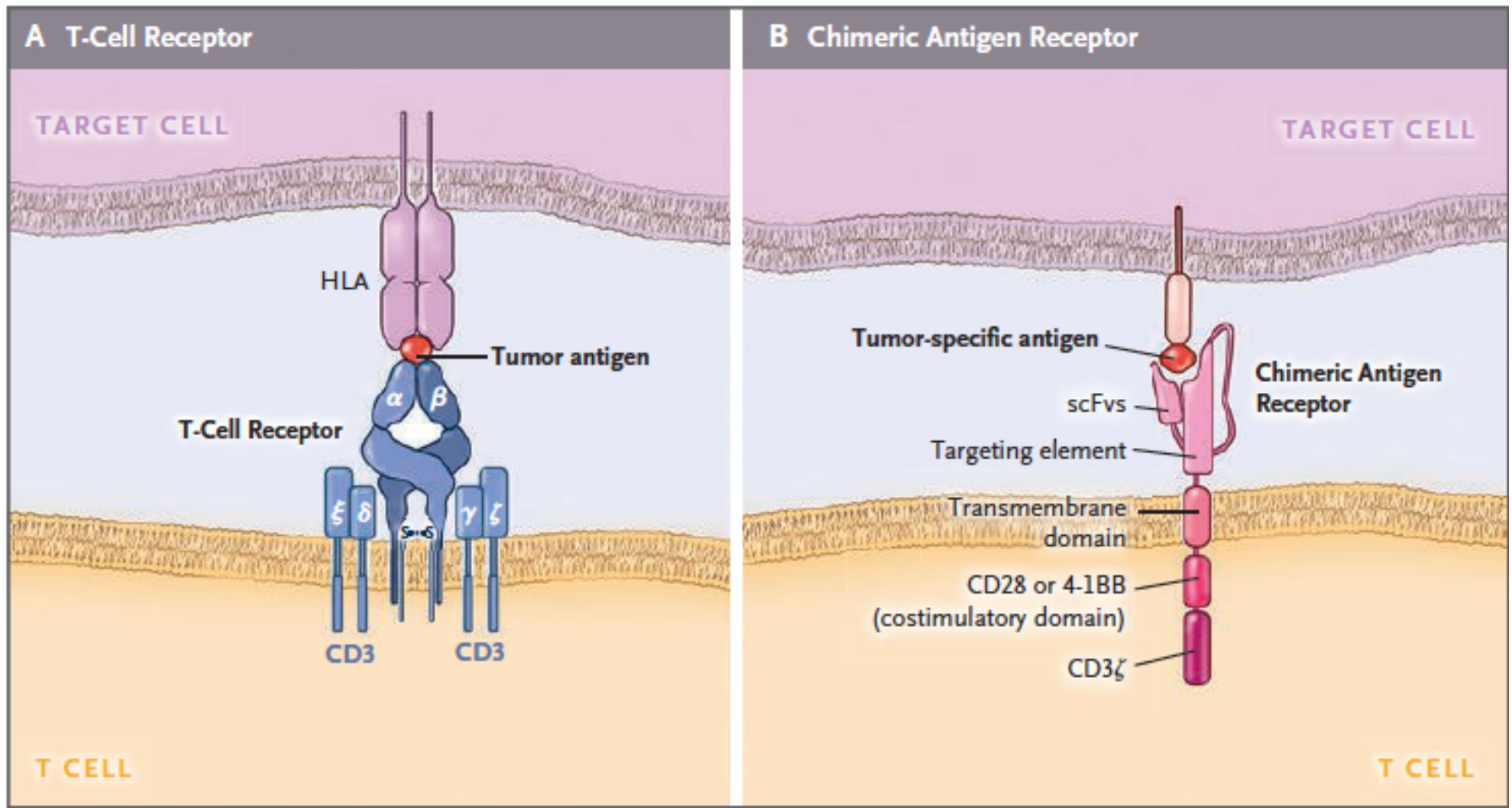
*Data reflects 3-year mortality

17

Cómo mejorar los resultados del TPH?

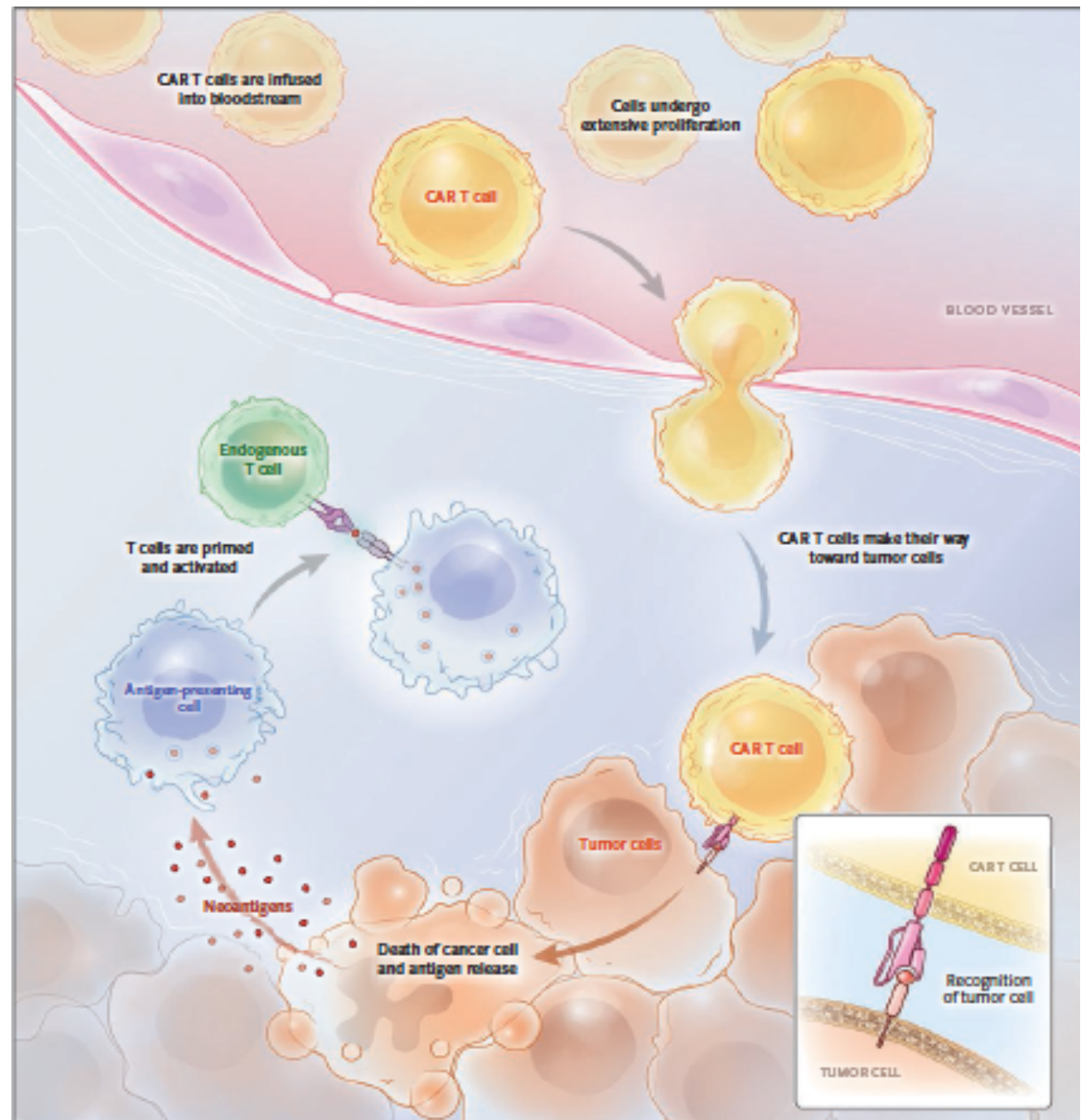
- ↓ Toxicidad:
 - ↓ MRT: AIR. Escalas co-morbilidad: ajustar riesgo
 - ↓ EICR.
 - ↓ Infecciones: acelerar reconstitución inmune
- ↓ Recaida: **Inmunoterapia antitumoral**

Chimeric Antigen receptor CAR-T cells



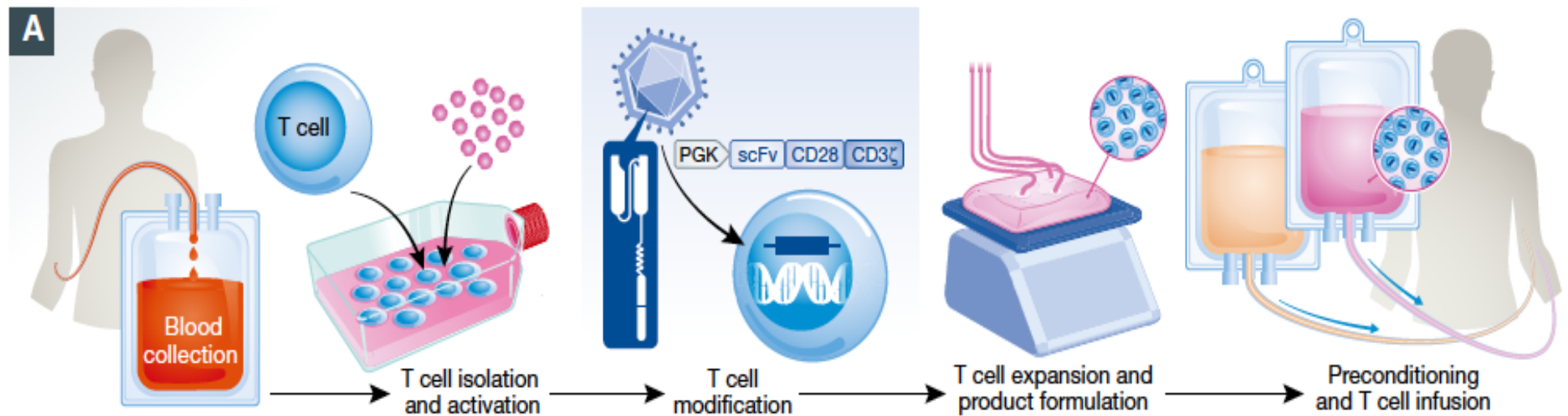
Chimeric Antigen Receptor Therapy

Carl H. June, M.D., and Michel Sadelain, M.D., Ph.D.



CAR-T cells

Nuevo concepto terapéutico: medicamento celular



Hartmann J, EMBO 2017

June C, et al. N Engl J Med 2018;379:64

CAR-T cells: Resultados clínicos

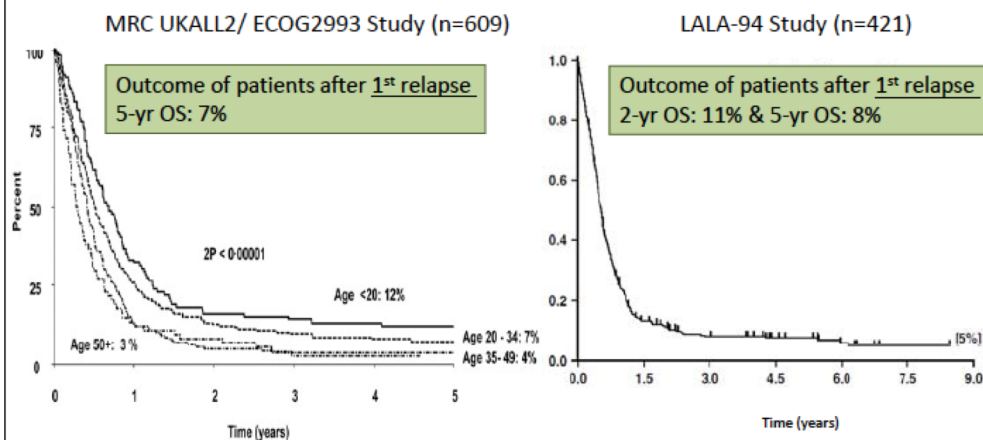
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells for Acute Lymphoid Leukemia

Stephan A. Grupp, M.D., Ph.D., Michael Kalos, Ph.D., David Barrett, M.D., Ph.D., Richard Aplenc, M.D., Ph.D., David L. Porter, M.D., Susan R. Rheingold, M.D., David T. Teachey, M.D., Anne Chew, Ph.D., Bernd Hauck, Ph.D., J. Fraser Wright, Ph.D., Michael C. Milone, M.D., Ph.D., Bruce L. Levine, Ph.D., and Carl H. June, M.D.

Poor Prognosis of Relapsed ALL in Adults

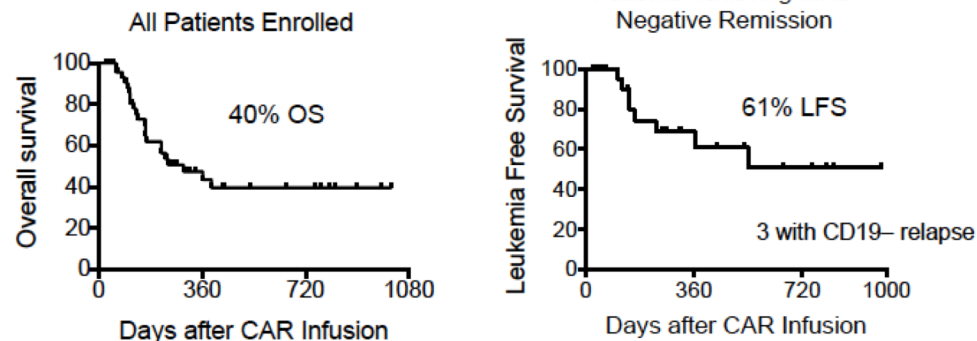


Fielding A, et al. *Blood* 2007;109(3):944-950.

Tavernier E, et al. *Leukemia* 2007;21:1907-1914.



61% Leukemia Free Survival: High-Disease Burden Negatively Impacts Response



Median F/U = 14.5 months

p=0.0032	CR rate (%)
Low Burden	16/19 (84%)
High Burden*	11/27 (40%)

* >25% marrow blasts, circulating blasts or lymphomatous disease

- High disease burden correlates with worse outcome (p=0.0032)
- Attempts to increase the response rate by intensifying the preparative regimen have not yet been successful

CAR-T cells: resumen resultados clínicos

 **NOVARTIS**

Tisagenlecleucel



Multicéntrico

75 pacientes (adultos y niños)

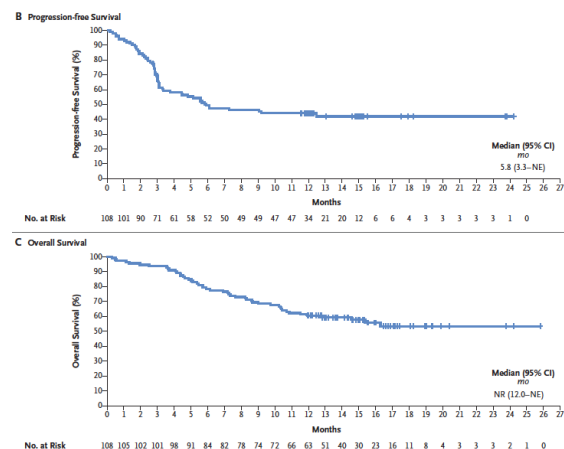
LAL refractaria 1ª o LAL en 2ª o posterior recaída

81% CR. EFS 50%. OS 76%@12m

Maude SL et al. N Engl J Med 2018;378:2449

 **Kite**
A GILEAD Company

NOW APPROVED
 **YESCARTA™**
(axicabtagene ciloleucel) Suspension for IV infusion



101 pacientes (adultos)

LNH B DCG (PM, LFT) refractarios a dos o mas tratamientos previos

83% ORR. 54% CR.

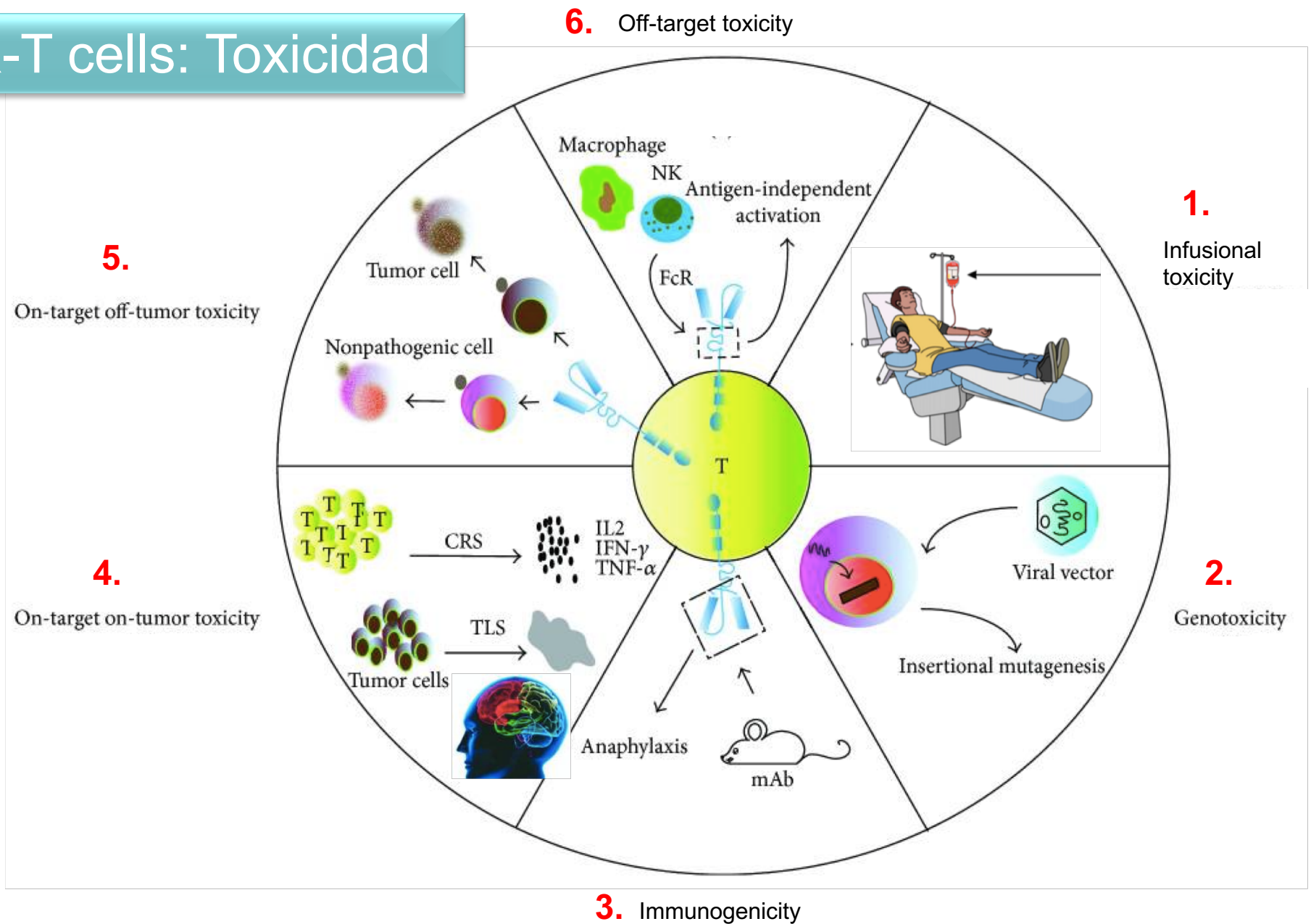
PFS 42%. OS 52%@18m, plateau.

Neelapu SS et al. N Engl J Med 2017;377:2531

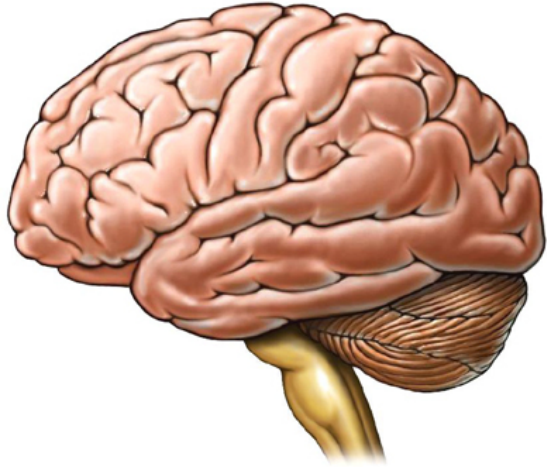
Competitive Profile for CD19-directed CAR-T therapies in r/r Lymphoma and Leukemia

				
Name		Axicaptagene ciloleucel [YESCARTA]	Tisagenlecleucel [KYMRIAHA]	Lisocaptagene maraleucel
Costimulatory Domain		CD28	4-1BB	4-1BB
Manufacturing		No defined cell composition	No defined cell composition	Defined cell composition
DLBCL	Status	Approved (ZUMA-1) [Oct. 2017]	Approved (JULIET) [May. 2018]	Pivotal (TRANSCEND-001) est. 2019 approval
	N	101	81	88
	mF/U	15 months	9 months	6 months
	ORR	84 (82%)	34 (50%)	65 (74%)
	CR	59 (58%)	22 (32%)	46 (52%)
	Gr 3+ CRS	13%	23%	1%
	Gr 3+ NT	31%	18%	12%
ALL	Approval	Ph 1 (ZUMA-3/4)	Approved (ELIANA) [Aug. 2017]	
	N	24	75	-
	ORR	-	81%	-
	CR	17 (71%)	60%	-
	Gr 3+ CRS	28%	46%	-
	Gr 3+ NT	52%	13%	-
Manufacturing failures		1/111 (<1%)	11/117 (~9%)	-
Product Sales	1Q18	\$ 40 mn	\$ 12 mn	-
	2Q18	\$ 68 mn	\$ 16 mn	-

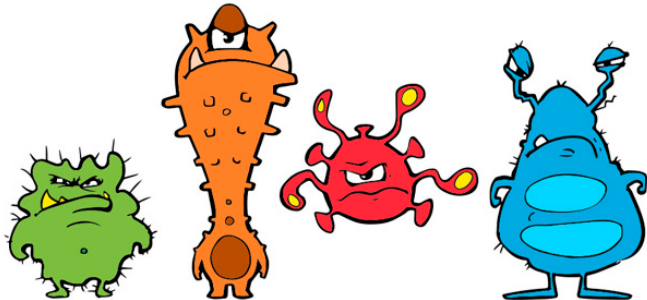
CAR-T cells: Toxicidad



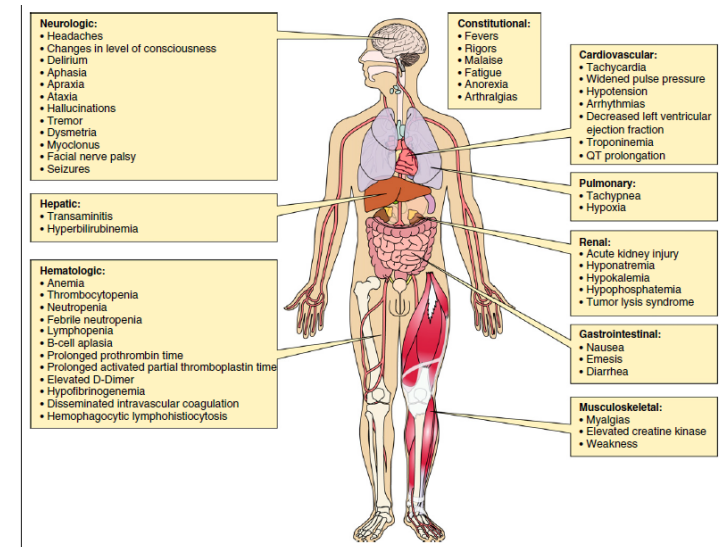
CAR-T cells: Toxicidad



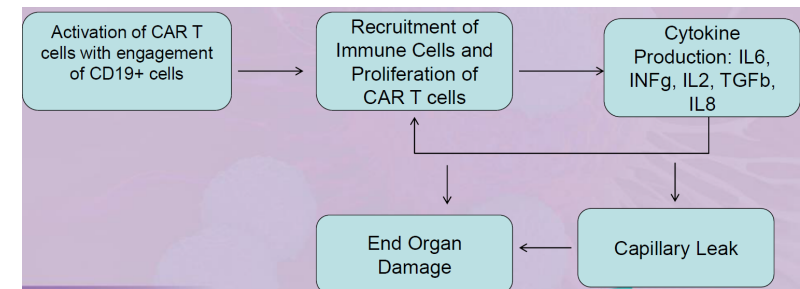
Toxicidad neurológica



Infecciones. Linfopenia B absoluta



Sdr. de liberación de citocinas



- Incidencia: 15-75%. Severo: 8-50%
- Depende de masa tumoral
- Dosis células CAR T
- Puede relacionarse con la respuesta
- Tto: Tocilizumab. Esteroides

CAR-T cells: puntos fuertes y débiles

Alta eficacia

Terapia personalizada

Seguro a medio plazo



Toxicidad precoz

Producción compleja

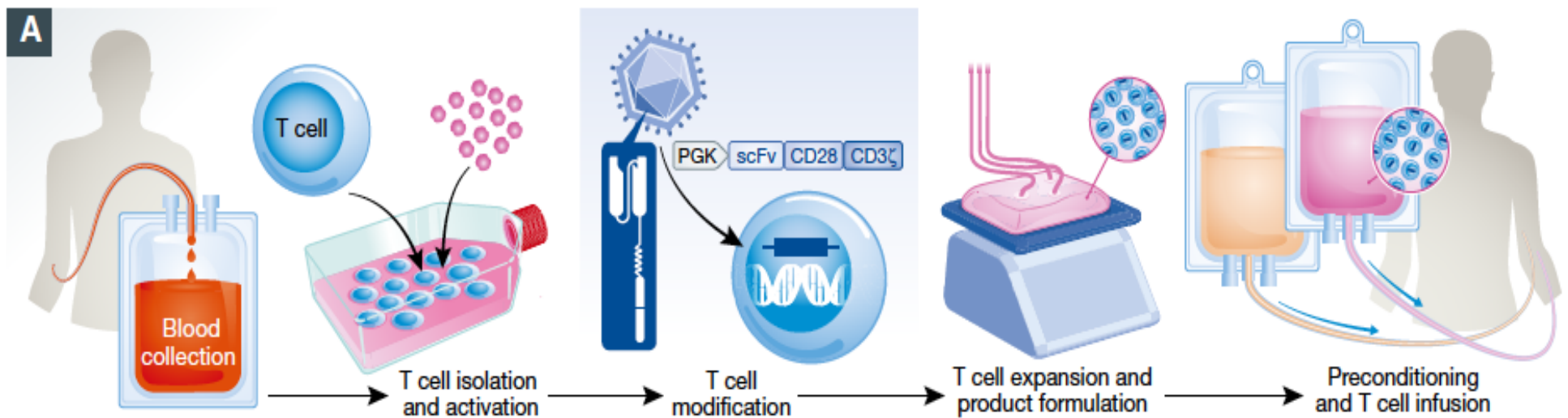
Efectividad a largo plazo?

Coste



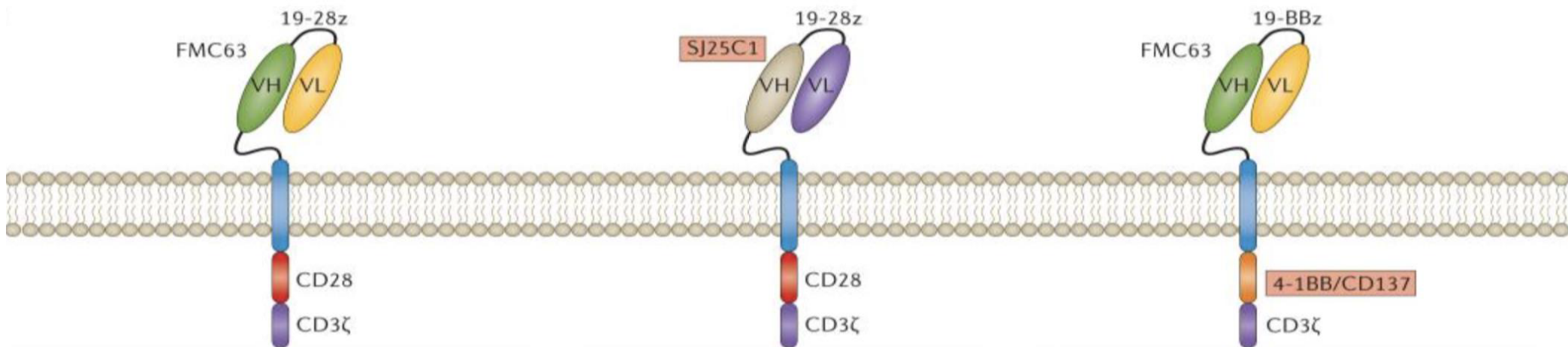
CAR-T cells: Manufactura compleja

Necesidad de equipos multidisciplinares entrenados



Hartmann J, EMBO 2017

CAR-T cells: diferentes productos terapéuticos



Institute	Transfection	Hinge/ transmembrane
NCI	Retrovirus	CD28
Baylor	Retrovirus	IgG-CD28
City of hope	Lentivirus	IgG4-Fc
MDACC	Sleeping beauty	IgG4-Fc
Fred Hutchinson	Lentivirus	IgG1-CD4

Institute	Transfection	Hinge/ transmembrane
MSKCC	Retrovirus	CD28

Institute	Transfection	Hinge/ transmembrane
U Penn (CTL019)	Lentivirus	CD8
Fred Hutchinson	Lentivirus	IgG1-CD4



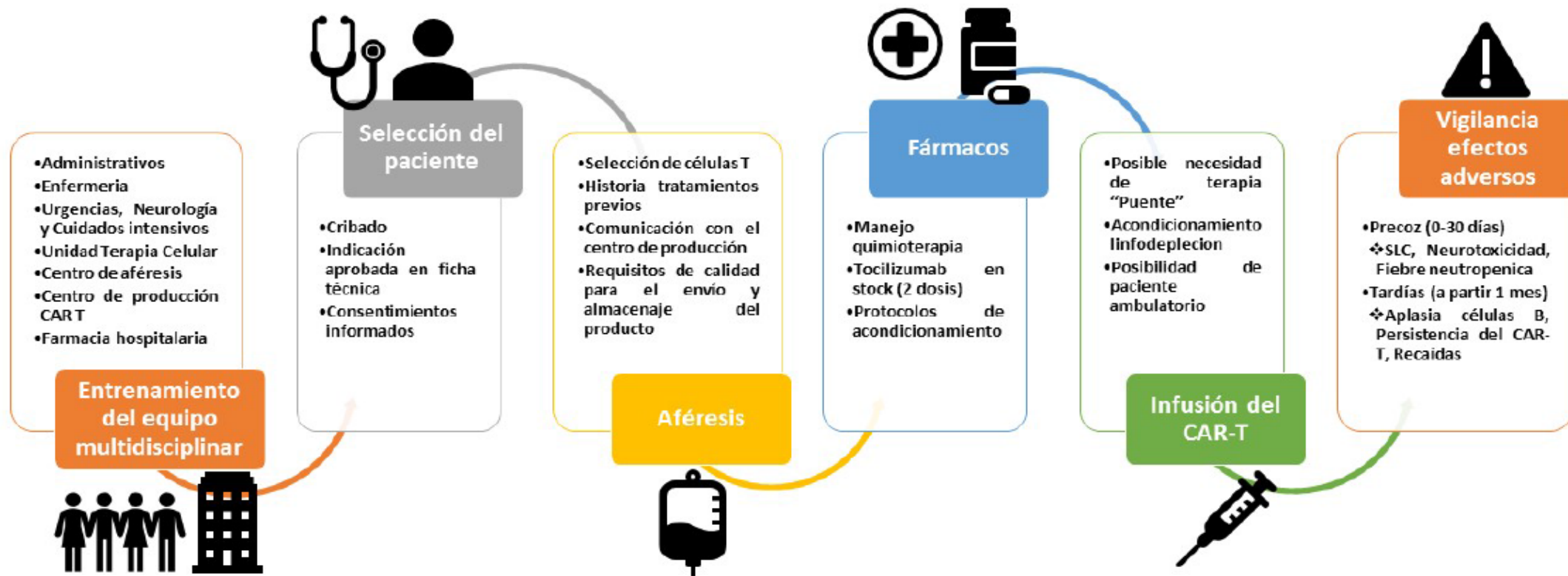
INTREXON®



Batleviet al. *Nat Rev ClinOncol.* 2016;13:1

CAR-T cells: Flujo de Trabajo

Necesidad de equipos multidisciplinares entrenados



Sanchez Escamilla et al. Med Clin 2018

CAR-T: OPORTUNIDADES

- OPORTUNIDADES:
- Eficacia muy alta
- SNS excelente:
- Experiencia en TPH/ITC:
 - Hematólogos TPH
 - Inmunólogos / Farmacia
- Hay infraestructura:
 - Aféresis /Criobiología
 - Gestión calidad: Jacie
 - Salas de producción

- OPORTUNIDADES:
- Investigación:
 - Grupo GECAR
 - Experiencia con CAR Académicos en España
 - Inversión / financiación:
 - Actitud muy proactiva ISCIII
 - Red Terapia Celular
 - Aprovechar infraestructura y talento en red.
 - Colaboración Público – Privada

CAR-T: RETOS

- Nuevo enfoque terapéutico:
 - Medicamento celular: legislación / organización
 - Enfoque multidisciplinar (Plan Terapias Avanzadas SNS)
 - Efectos 2ºs graves. Mejorar seguridad
 - Manufactura a gran escala y homologación medicamento. Abaratar costes.
 - Registro y evaluación resultados
 - Competencia con agentes biológicos ("bites", otros)
- Equidad: organización territorial
- Accesibilidad: organización territorial
- Sostenibilidad: modelo de financiación
- Investigación: modelo de investigación ? Redes?
- Colaboración academia – industria – autoridades SNS

Crupo Español GECAR: SEHH-GETCC

Álvaro Urbano-Ispizua
Coordinador



Javier Briones
Coordinador adjunto



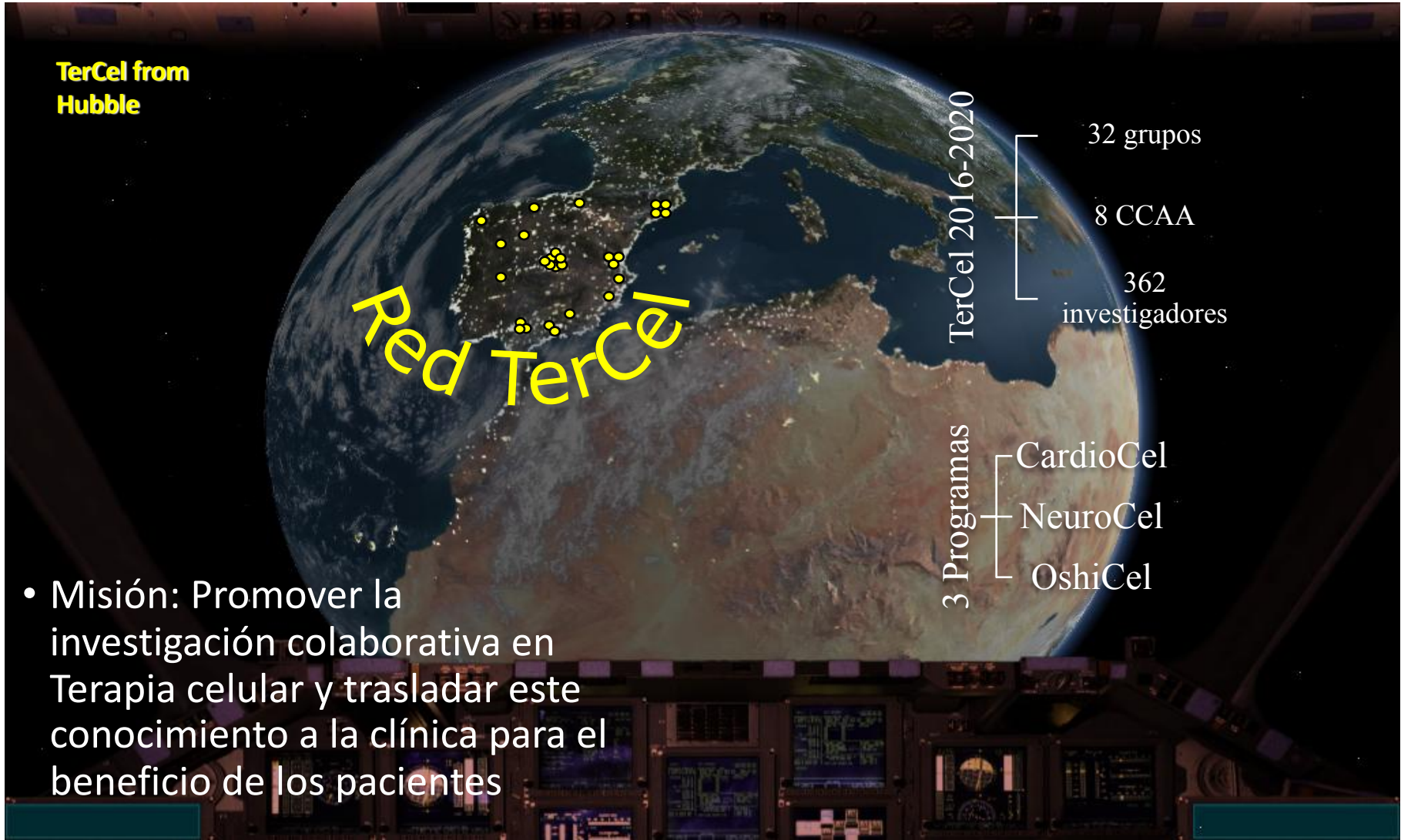
Joaquín Martínez
Coordinador adjunto



- **SEHH. TerCel. SEI. SEOM. SEOHP.**
- **Multidisciplinar: (hematologos, inmunologos, biologos, oncólogos, etc)**

OBJETIVOS:

- Poner en común técnicas y armonizarlas
- Compartir resultados y protocolos. Registro de pacientes, seguimiento.
- Hacer accesible esta técnica a los pacientes en el SNS
- Ser un referente ante las autoridades sanitarias y colectivos de pacientes
- Reciente posicionamiento del EBMT y la SEHH



TerCel from Hubble

Red TerCel

TerCel 2016-2020

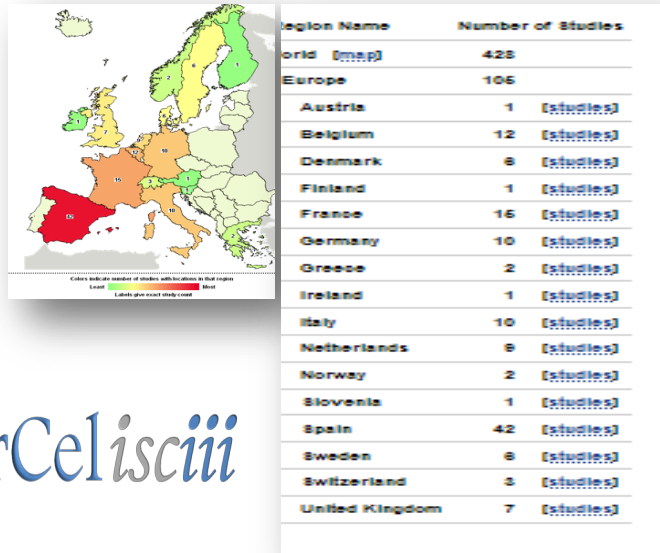
- 32 grupos
- 8 CCAA
- 362 investigadores

3 Programas

- CardioCel
- NeuroCel
- OshiCel

- Misión: Promover la investigación colaborativa en Terapia celular y trasladar este conocimiento a la clínica para el beneficio de los pacientes

Ensayos Clínicos



TerCelisciii

• Fases I-II



2012 Mar 13. **Neurotrophic Bone Marrow Cellular Nests Prevent Spinal Motoneuron Degeneration in ALS Patients: A Safety Study**



TRANSPLANTATION 2016
Sept 21.

Intervertebral disc repair by allogeneic mesenchymal bone marrow cells: a randomized controlled trial.



• Fase III

THE LANCET
Oncology

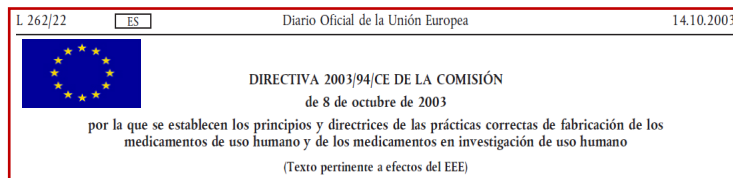
Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial

Julián Panés, Damien Garcia-Olmo, Gert Van Assche, Jean-Frédéric Colombel, Walter Reinisch, David C Baumgart, Axel Dignass, Mario Niechjorg, Marc Ferrante, Lili Kazemi-Shirazi, Jean C Grimaud, Fernando de la Portilla, Eran Goldin, Marie Paule Richard, Anne Lessebaum, Silvio Danese, for the ADMIRE CD Study Group Collaborators*



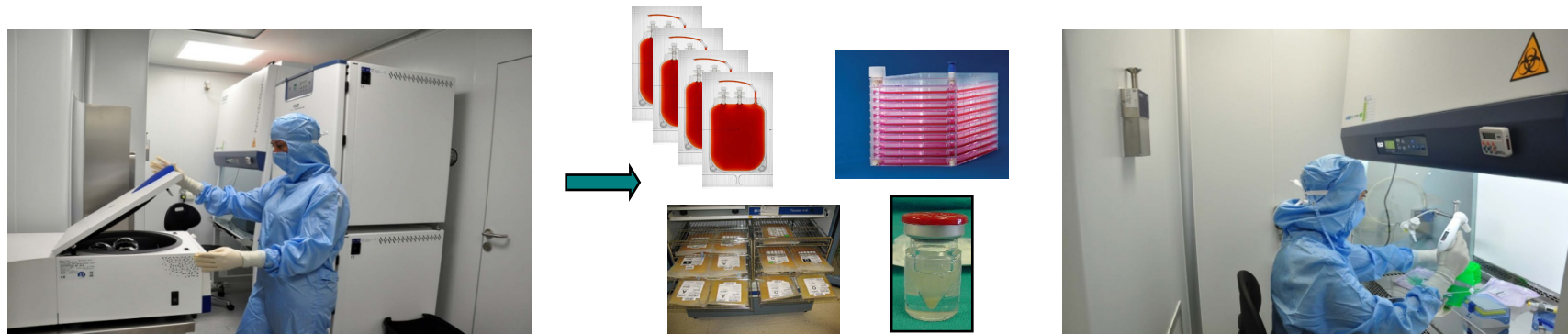
Salas de Producción Celular TerCel

- Adaptación a la normativa UE de manipulación de células y tejidos para uso humano
- Fabricar medicamentos de terapias avanzadas para el tratamiento de los pacientes
- Trasladar a la clínica la investigación desarrollada en el campo de la Terapia Celular y Medicina Regenerativa




**MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO**

Transposición de la Directiva Europea a nuestro ordenamiento jurídico a través del RD 2183/2004 y del RD 1301/2006 normas manipulación y uso en humanos



TerCel: PLATAFORMA DE PRODUCCIÓN CELULAR PARA USO HUMANO: 8 salas certificadas

GREGORIO MARAÑÓN (MADRID)	CABIMER (SEVILLA)	CLÍNICA UNIV. DE NAVARRA (PAMPLONA)	CIEMAT (MADRID)	IBGM – UNIVERSIDAD (VALLADOLID)	HOSPITAL CLÍNICO SALAMANCA	HOSP. VIRGEN ARRIXACA (MURCIA)	PLATAFORMA TCUB (BARCELONA)
---------------------------	-------------------	-------------------------------------	-----------------	---------------------------------	----------------------------	--------------------------------	-----------------------------

Actividad CAR en España

- **Ensayos comerciales: 19**

- *Patologías:*

- Leucemia aguda linfoblástica
 - Linfomas no Hodgkin
 - Mieloma Múltiple
 - Glioblastoma
 - Ca. pulmón.

- *Centros implicados:* 12 distribuidos en Madrid, Barcelona, Salamanca y Sevilla.

- **Ensayos académicos: 2 + 4 en preparación**

- H. Clinic Barcelona

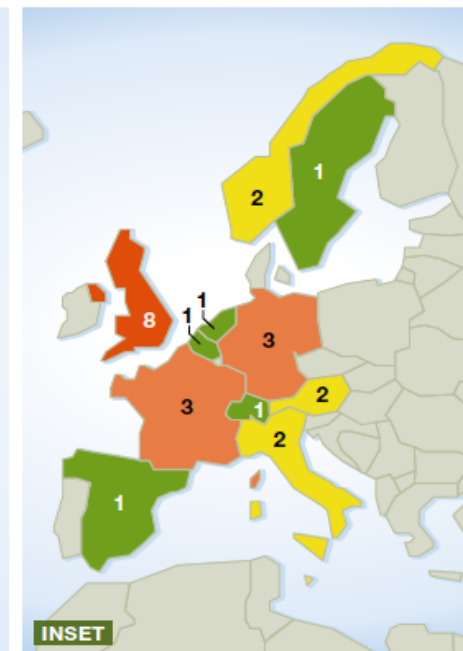
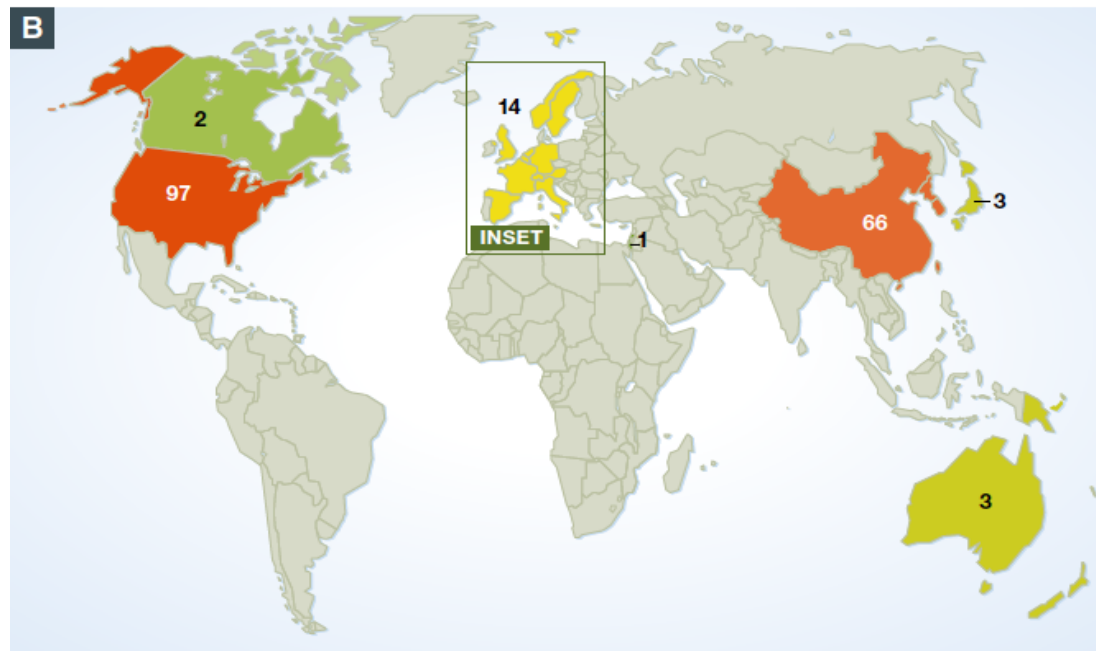
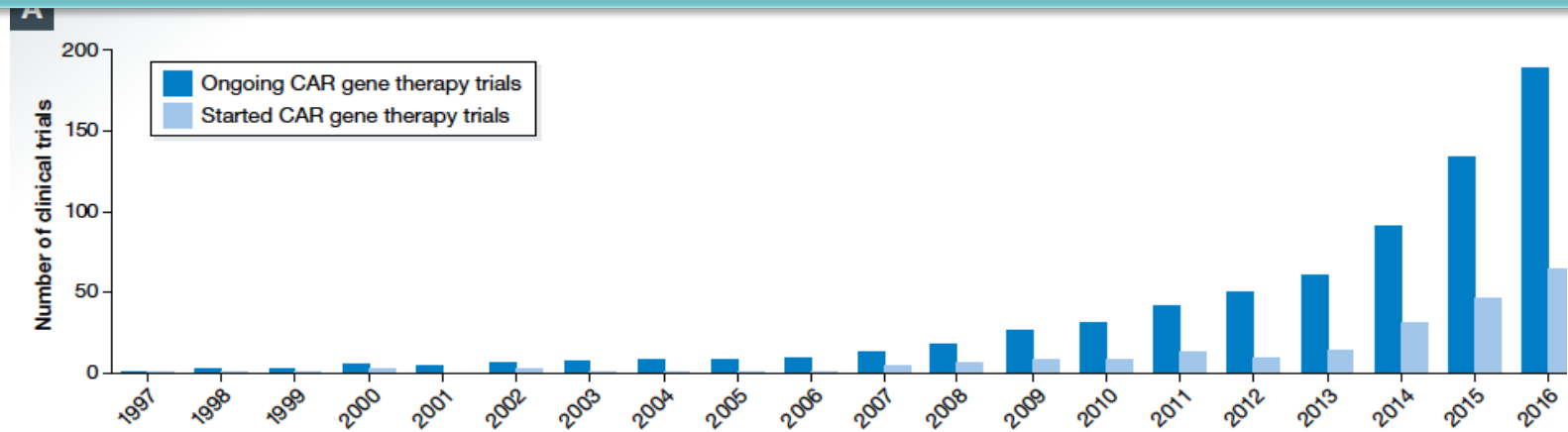
- ARI001 Fase I. Unicéntrico: LAL/LNH/LLC. Abierto
 - ARI001 Fase II. Multicéntrico. LAL. Financiado.
 - ARI002 Fase I (BCMA). Multicéntrico. MM R/R. En diseño.

- H. La Paz: NKG2D (unicentrico). LAL B/T, LAM, LMMCj, Sarcoma

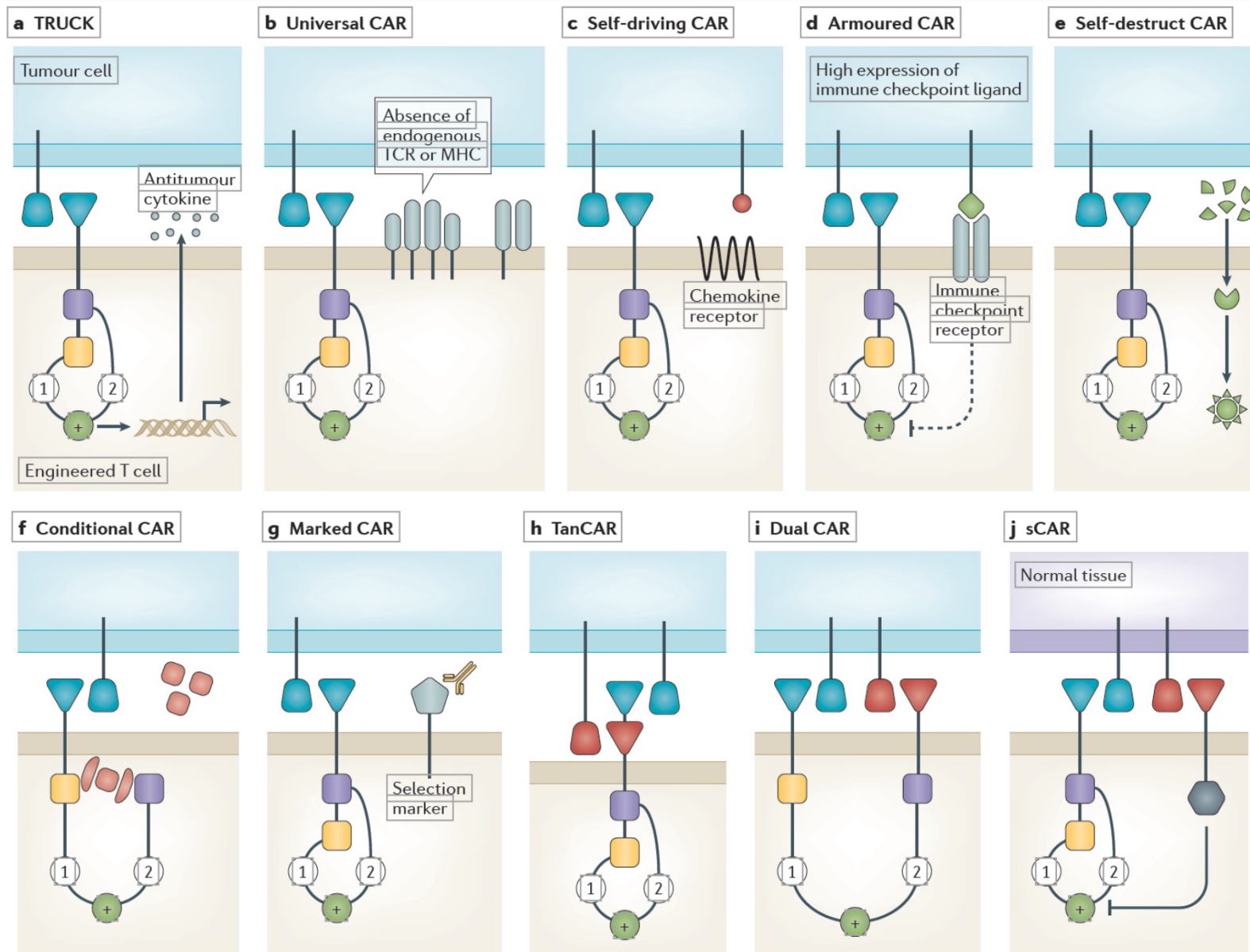
- H. Santa Creu i S. Pau: EH y LNH T. En preparación.

Total de pacientes tratados en España: 84.

CAR-T cells: ensayos clinicos en el mundo



CAR-T cells: nuevos conceptos



AND OTHER PRODUCTS ARE EXPECTED TO COME IN THE NEXT YEARS



Conclusiones

- La inmunoterapia Celular antitumoral está revolucionando el enfoque terapéutico del cáncer. Es una oportunidad única para la ciencia.
- El cáncer hematológico se curará /cronificará en un alto porcentaje de pacientes
- Ello requiere un enfoque multidisciplinar y una estrecha colaboración entre los investigadores académicos, la industria y las autoridades sanitarias, con objeto de mantener el sistema público de salud.
- Los “CAR” son de los pacientes, no de las instituciones. Tenemos que trabajar juntos para que lo reciban los pacientes que lo necesitan

*Muchas
Gracias!*

Actividad CART España

Oct 2018 n=55; Enero 2019 n=84

Hospital	Nº pacientes	Enfermedad
Hospital Clinic Barcelona	26	LAL, LNH, LLC
Sant Joan de Deu (Pediatria)	26	LAL
CUN Pamplona	10	MM
V de Hebron (Adultos)	10	LNH
Germans Trias Badalona	6	MM
12 Oct	4	LNH
La Paz (Pediatria)	2	Sarcoma

CAR-T cells CD19: resultados en LAL adulto

	CTL019 ^{1,a}				KTE-C19 ^{2,c}	JCAR014 ^{3,f}
Pt characteristics						
Disease state	r/r ALL, age 21-72				r/r ALL, ≥18 y	r/r ALL, ≥18 y
Pts treated, n	15 (high dose/split)	6 (high dose/single)	6 (low dose/split)	3 (low dose/single)	10	36
Follow-up, median	NR				NR	NR (range, 1-9 mo)
Efficacy						
ORR	86%	100% ^b	33%		82% ^{d,e}	94% ^g
Safety						
CRS	66% grade 3/4	50% grade 3/4 50% grade 5	66% grade 3/4		70% grade 1/2; 20% grade 3;	16% severe ^h
Neurotoxicity	27% grade 1/2; 3% grade 3				20% grade 1/2; 30% grade 3; 10% grade 4	31% grade ≥ 3 ^h

^a21/30 patients in this trial received split dosing of CTL019 over 3 days (10% day 1, 30% day 2, 60% day 3). Low dose was 5×10^7 cells, and high dose was 5×10^8 cells. ^bResponse in evaluable patients; does not include 3 patients with treatment-related mortality. ^cDose, 2×10^6 CAR T cells/kg. ^dAnalysis includes pediatric patients. ^eIncludes patients with CR, CRi, and CRh. ^fDose, 2×10^5 to 2×10^7 CAR T cells/kg. ^gAll responding patients achieved CR. ^hAnalysis includes patients with NHL and CLL.

1. Frey NV, et al. *J Clin Oncol*. 2016;34(suppl):abstract 7002; 2. Shah B, et al. *Blood*. 2016;128:abstract 2803; 3. Turtle CJ, et al. *J Clin Oncol*. 2016;34(suppl):abstract 102.

CAR-T cells CD19: resultados en LNH B-DCG

PRODUCT	TRANSCEND	ZUMA-1	JULIET
# apled	134	111	147
# treated	114	101	99
# not treated	20/134 (15%)	9/111 (8%)	43/147 (30%)
Bridging treatment	NA	0	89
ORR (%)	75	82	53
CR (%)	55	54	40
6m ORR (%)	NA	41	37
6m CR (%)	NA	36	30
CRS (%)	39	93	58
G3+ CRS (%)	1	13	23
NT (%)	23	64	21
G3+ NT (%)	13	28	12

*indirect comparisons of cohorts included in different clinical trials. For educational purposes only.