

# CAR-T Zell Therapie

## & Multiples Myelom

Hermine Agis

Klinik für Inneren Medizin I

Abteilung Hämatologie & Hämostaseologie



European  
Reference  
Network

Hematological Diseases  
(ERN EuroBloodNet)



MEDIZINISCHE  
UNIVERSITÄT WIEN



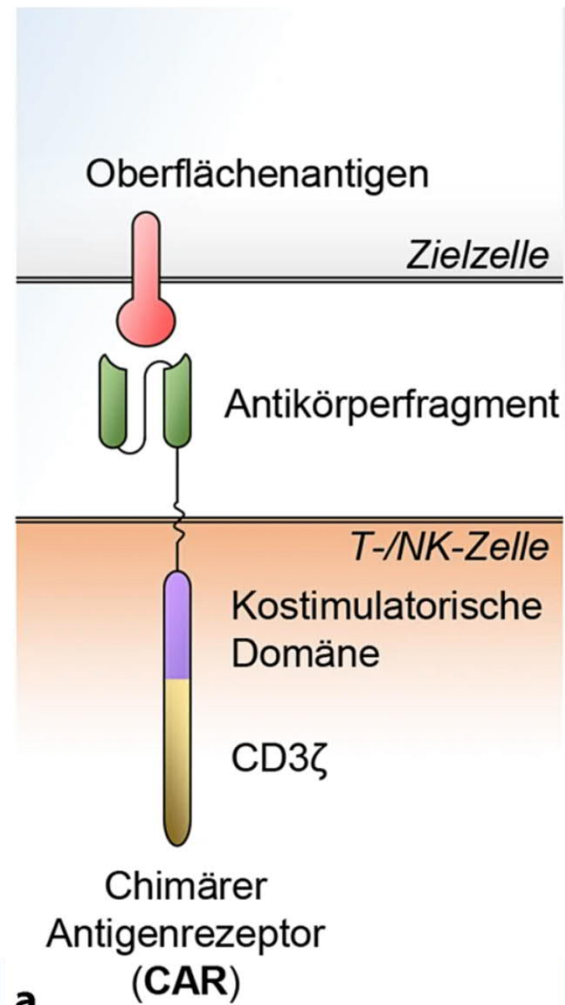
Verein zur Förderung  
Medizinisch-Wissenschaftlicher  
Forschung

**Karl Landsteiner Institut für  
seltene Erkrankungen in der  
Hämatologie**

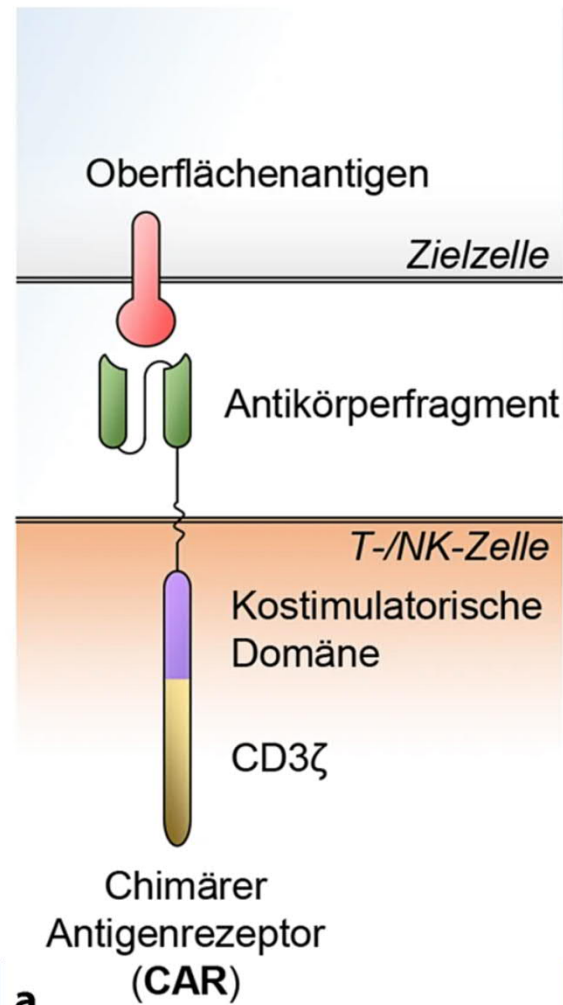
Institutsleitung: Univ. Prof. Dr. Paul Knöbl

# Chimärer Antigen Rezeptor Therapie = CART

# Chimärer Antigen Rezeptor Therapie = CART

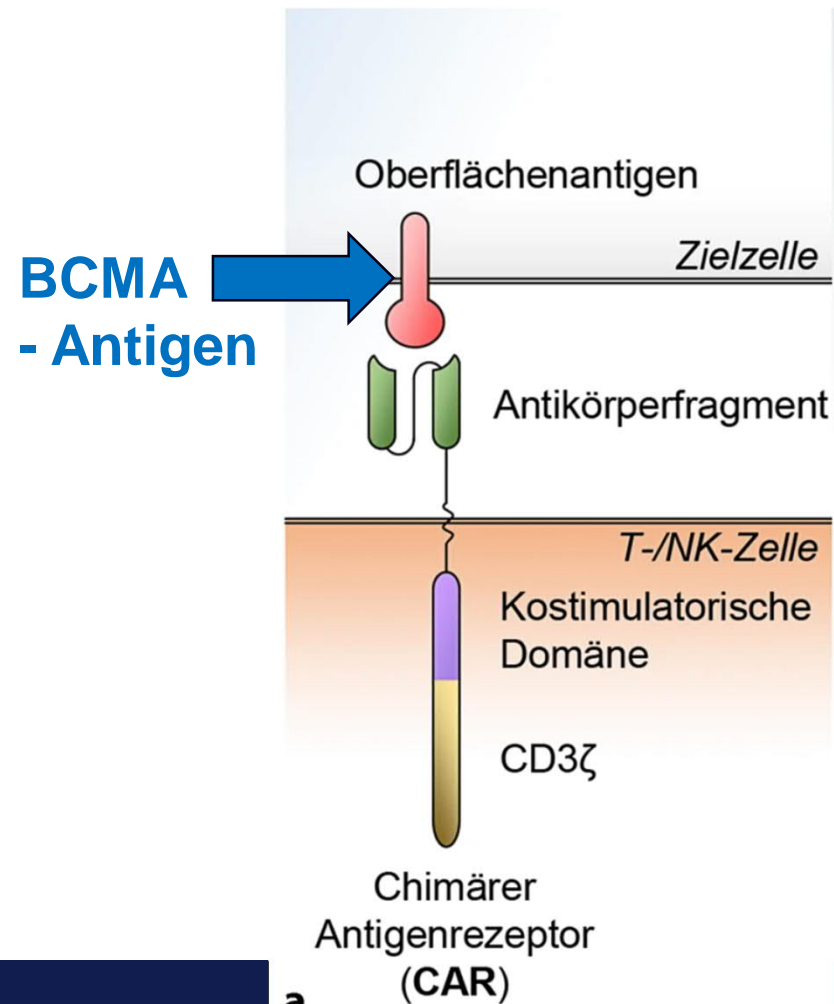


# Chimärer Antigen Rezeptor Therapie = CART



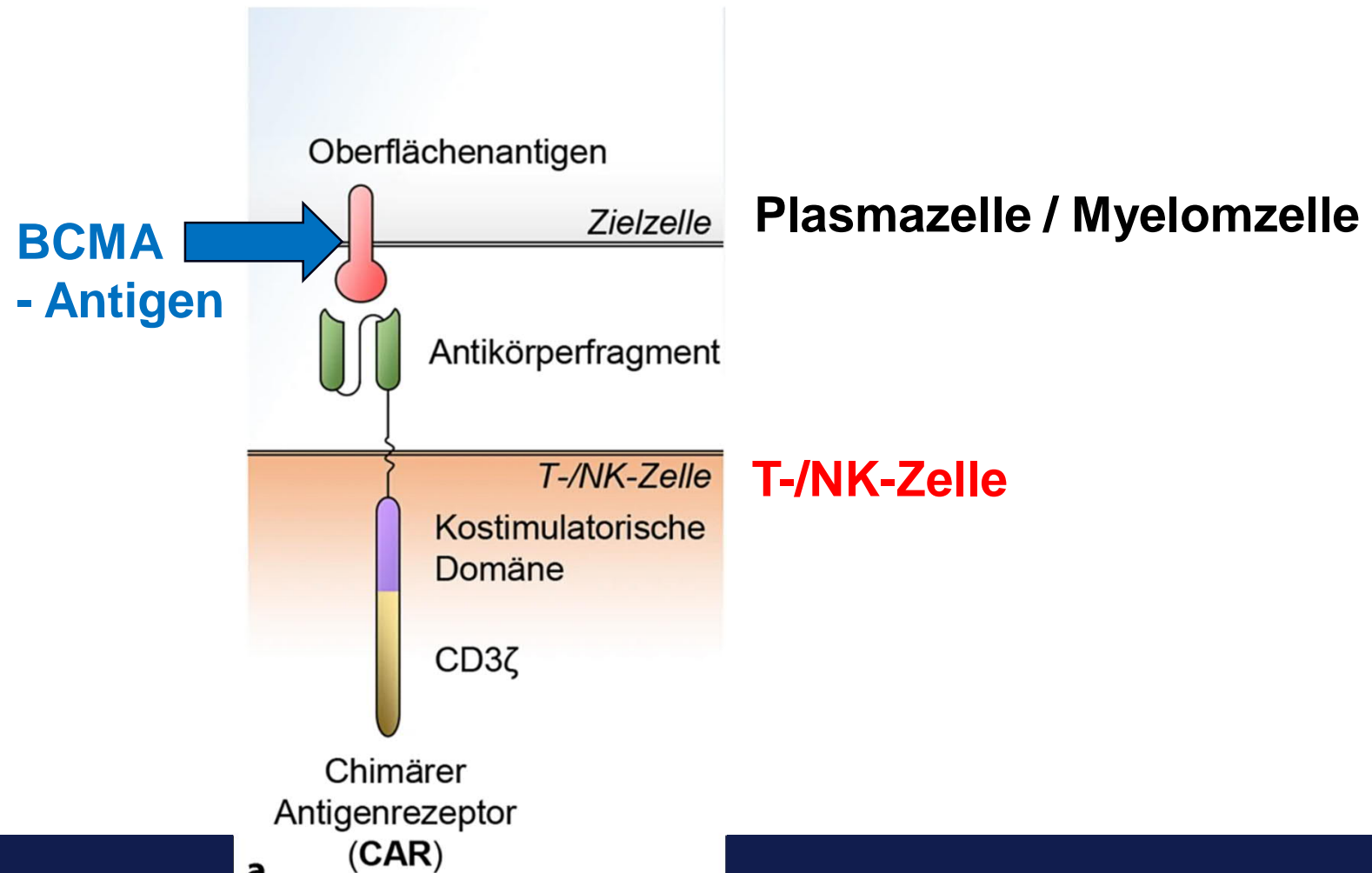
Plasmazelle / Myelomzelle

# Chimärer Antigen Rezeptor Therapie = CART

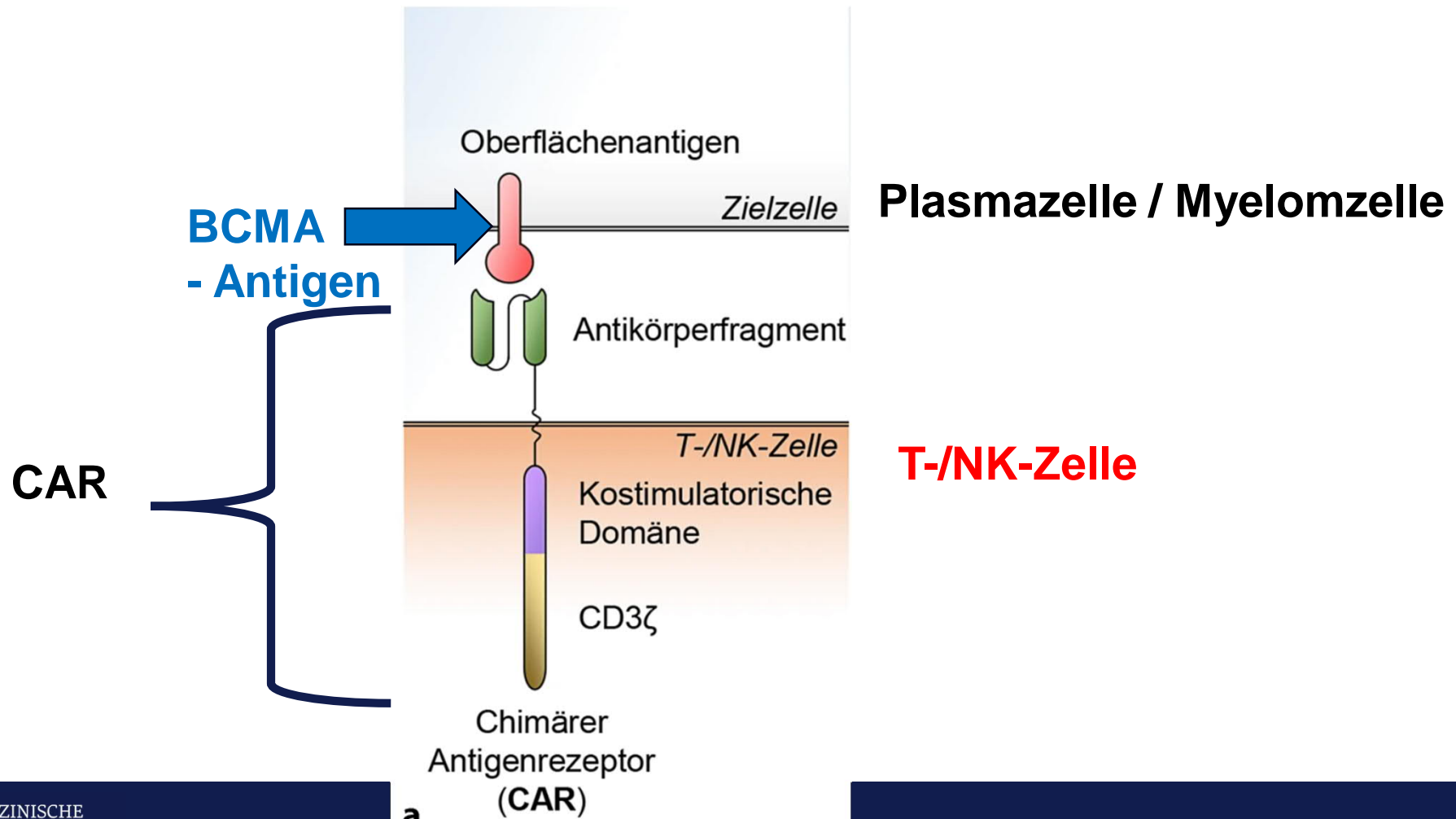


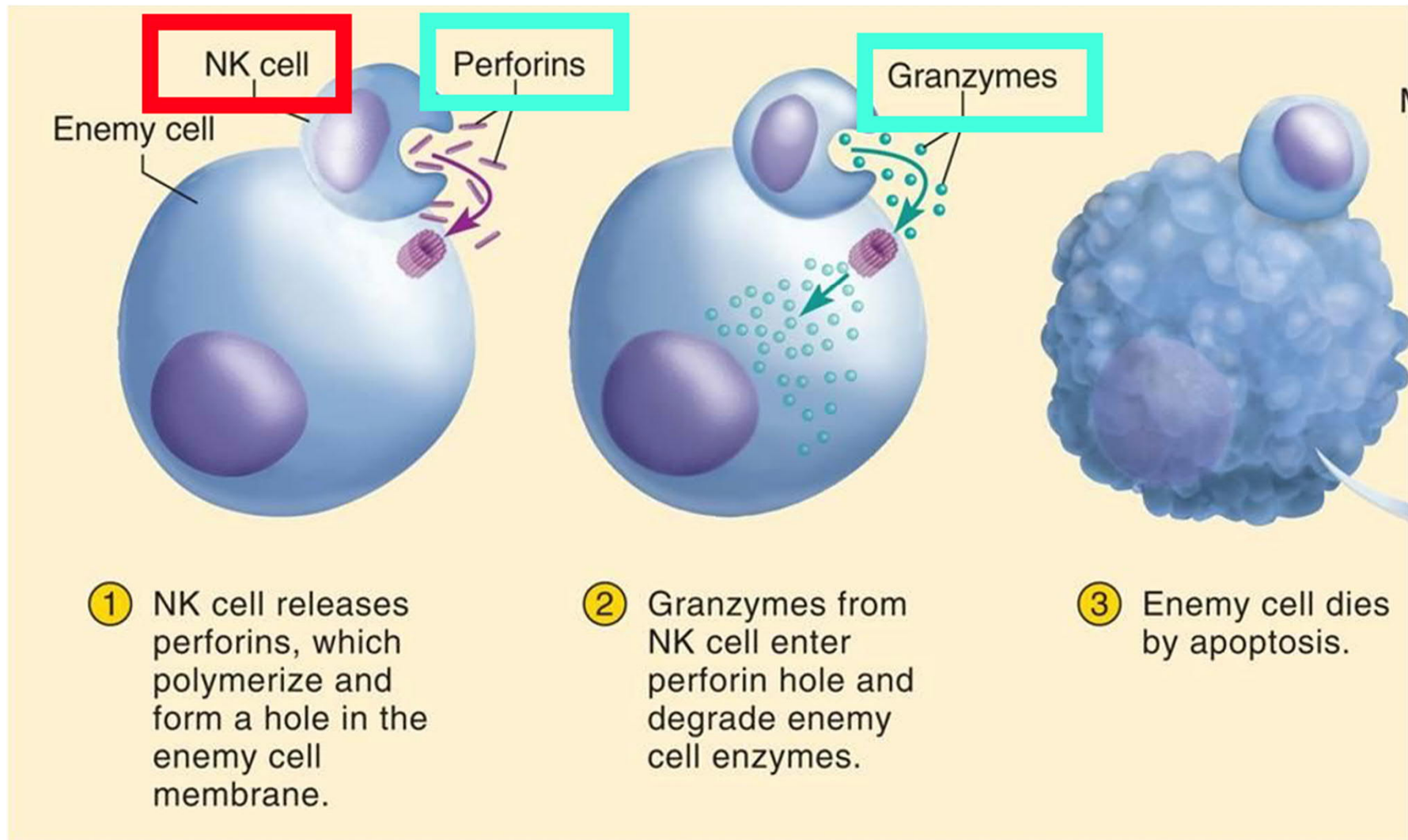
Plasmazelle / Myelomzelle

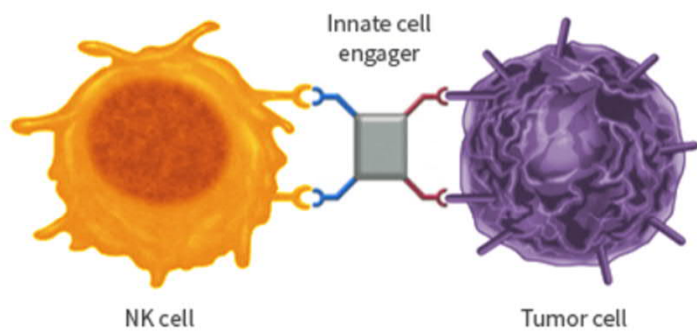
# Chimärer Antigen Rezeptor Therapie = CART



# Chimärer Antigen Rezeptor Therapie = CART



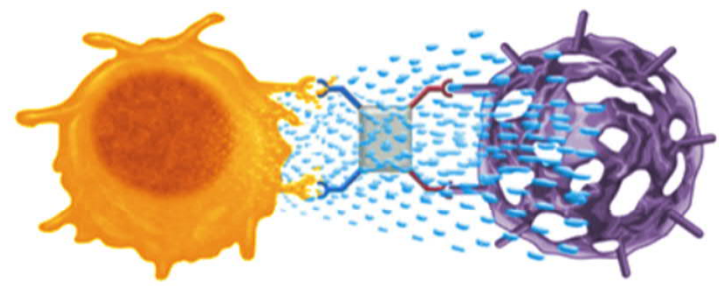




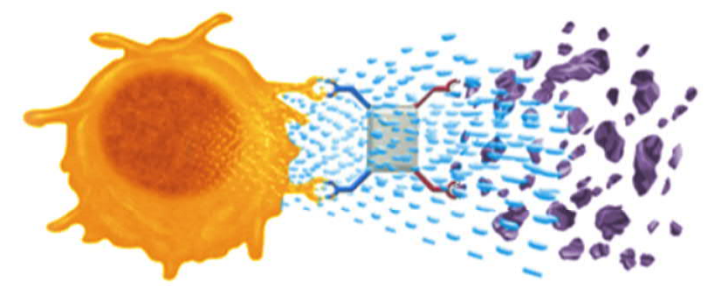
NK cell

Tumor cell

**Recognize**



**Activate**



**Kill**

# Kreislauf von Zelltod und Cytokine-Release-Syndrom (CRS)

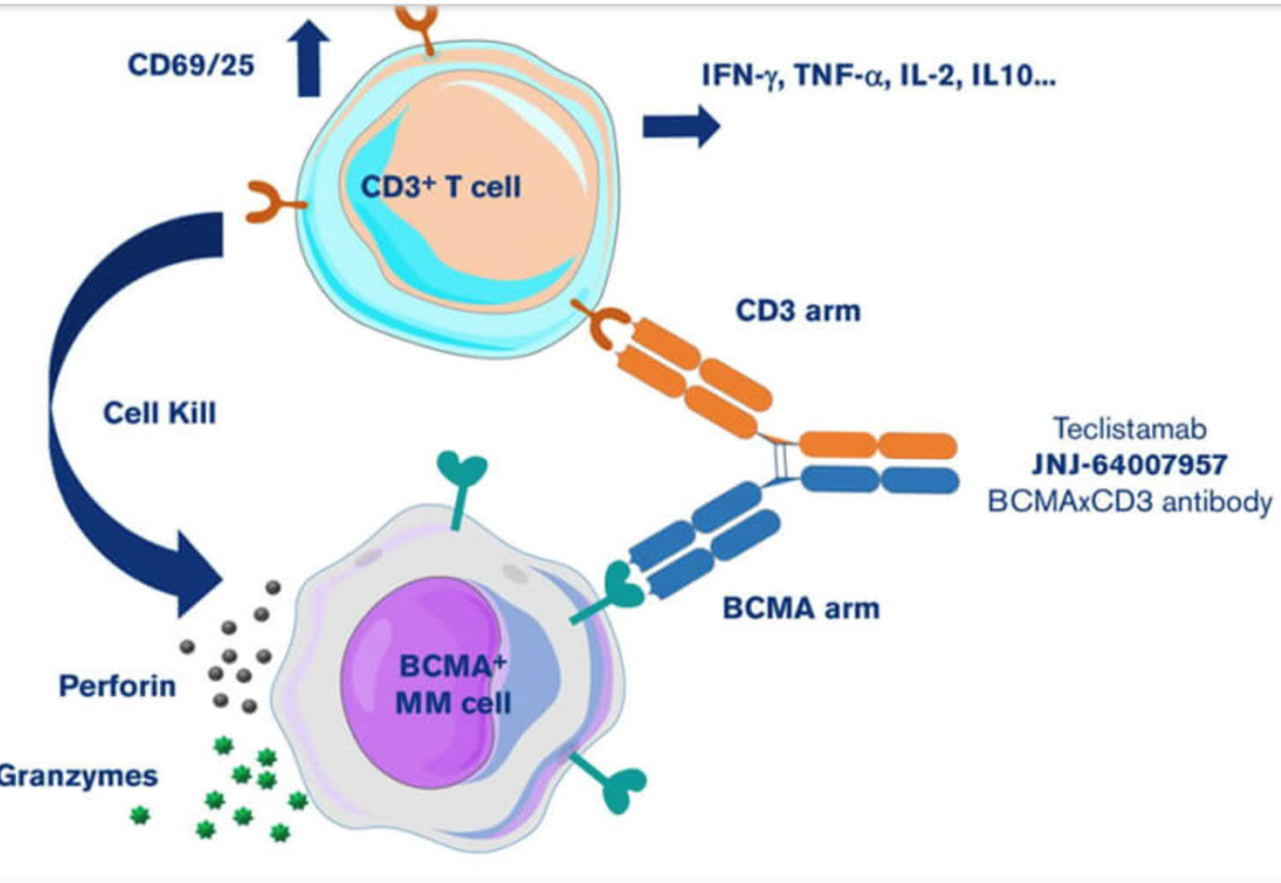
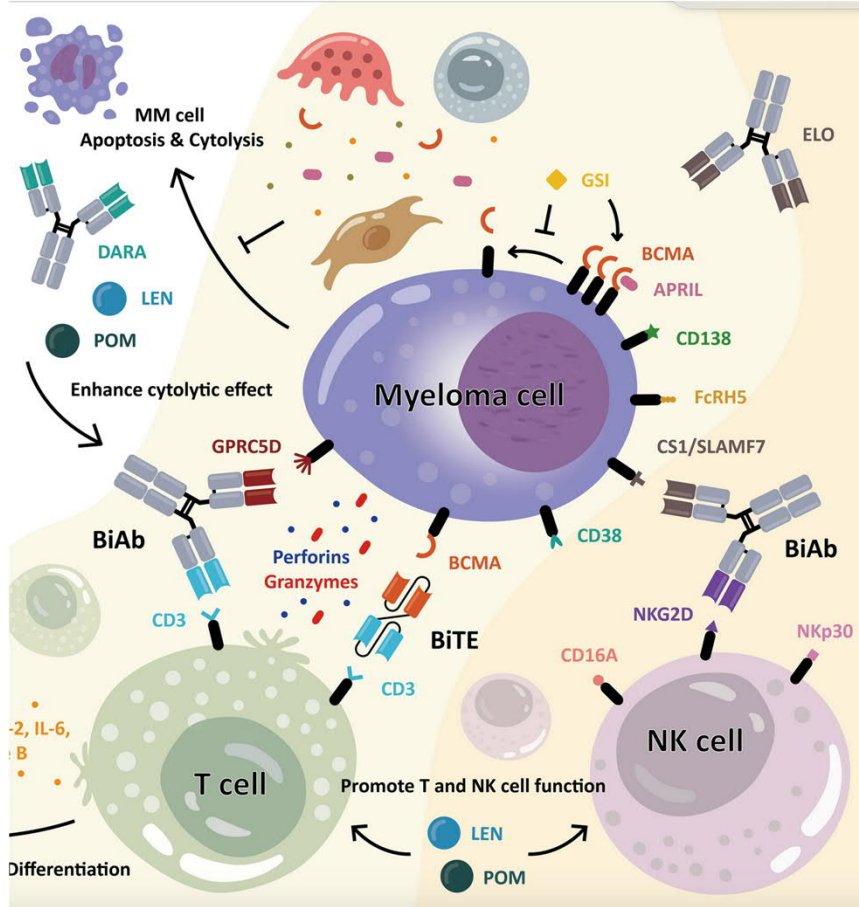
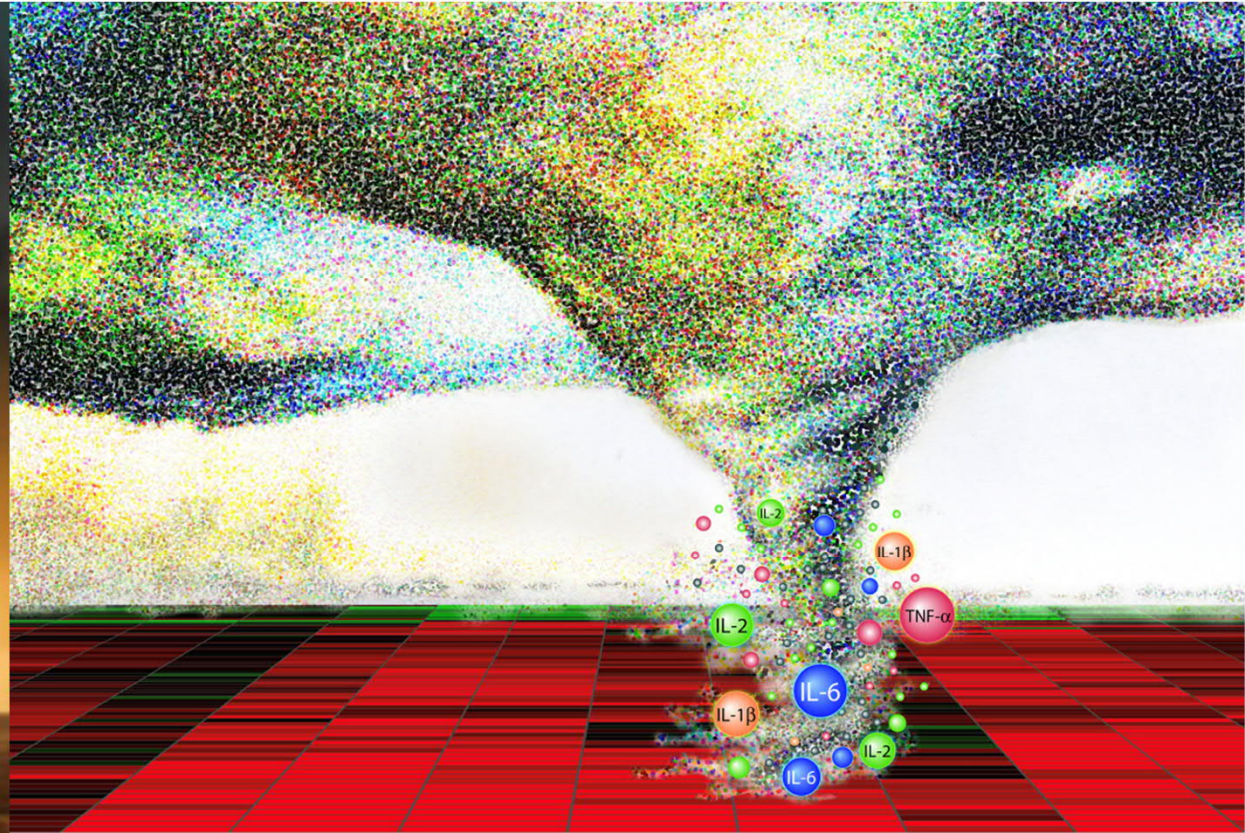


Figure 2. Teclistamab is a BCMAxCD3 bispecific antibody. reference [3]

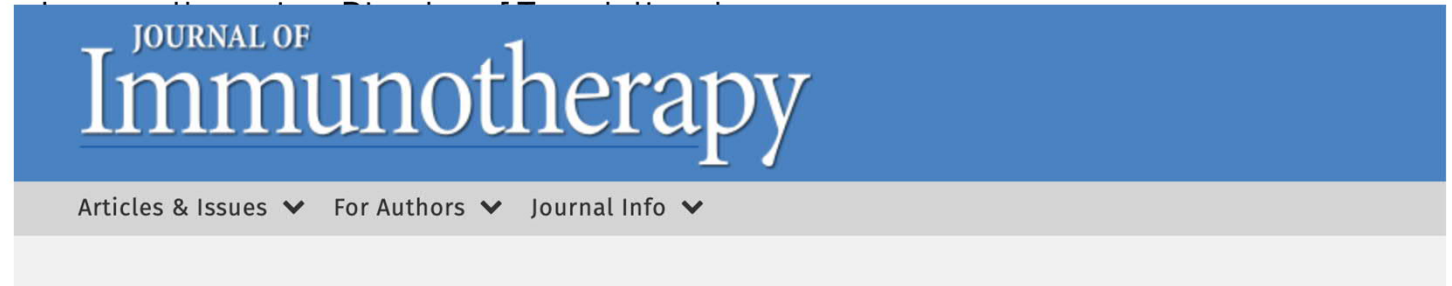






# Carl June, MD

Richard W. Vague Professor in Immunotherapy,  
Department of Pathology and Laboratory  
Medicine; Director of the Center for Cellular



- Cite
- Share
- Favorites
- Permissions

## COMMENTARY

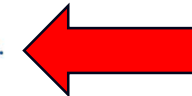
### Can't Get Any Help? New Approaches for Adoptive Immunotherapy of Cancer

June, Carl H.

[Author Information](#)

*Journal of Immunotherapy* 24(5):p 389-391, September 2001.

BUY



# Zulassung von BCMA CART-Zell Therapie bei MM

## FDA

BCMA CART cells

Ide-Cel

4 LT

04/2021



08/2021

3 LT

Ide-Cel

Cilta-Cel

4 LT

03/2022



05/2022

3 LT

Cilta-Cel

Ide-Cel

2 LT nach 1PI, 1IMiD & anti CD38

04/2024

Cilta-Cel

2 LT nach 1PI & 1 IMiD

04/2024



04/2024

2 LT nach 1PI & 1 IMiD

Cilta-Cel

Ide-Cel

2 LT nach 1PI, 1IMiD & anti CD38

04/2024

## EMA

# Rezente Zulassungserweiterungen:

## ABECMA®

*Idecabtagene vicleucel*

RRMM nach  $\geq 3$  Therapien inkl. PI,  
IMiD, CD38 Ab

$\geq 1$  Therapien inkl. Dara, PI  
und IMiD, Progress auf letzte  
Therapie

## CARVYKTI®

*Ciltacabtagene autoleucel*

RRMM nach  $\geq 3$  Therapien inkl. PI,  
IMiD, CD38 Ab

$\geq 1$  Therapie inkl. PI und  
IMiD, Len-refraktär und  
Progress auf letzte Therapie



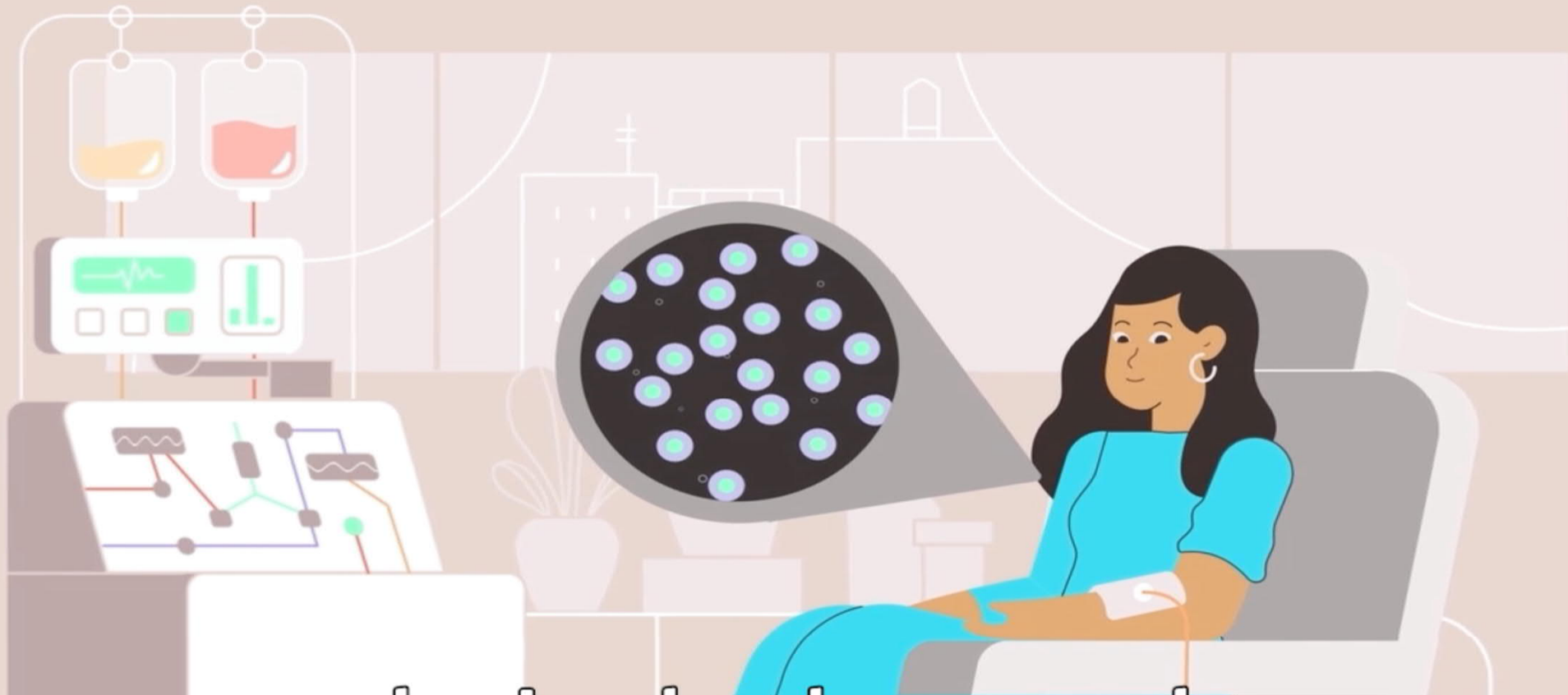
Mit dieser Technologie können wir heute viele Tumorerkrankungen sehr individuell behandeln



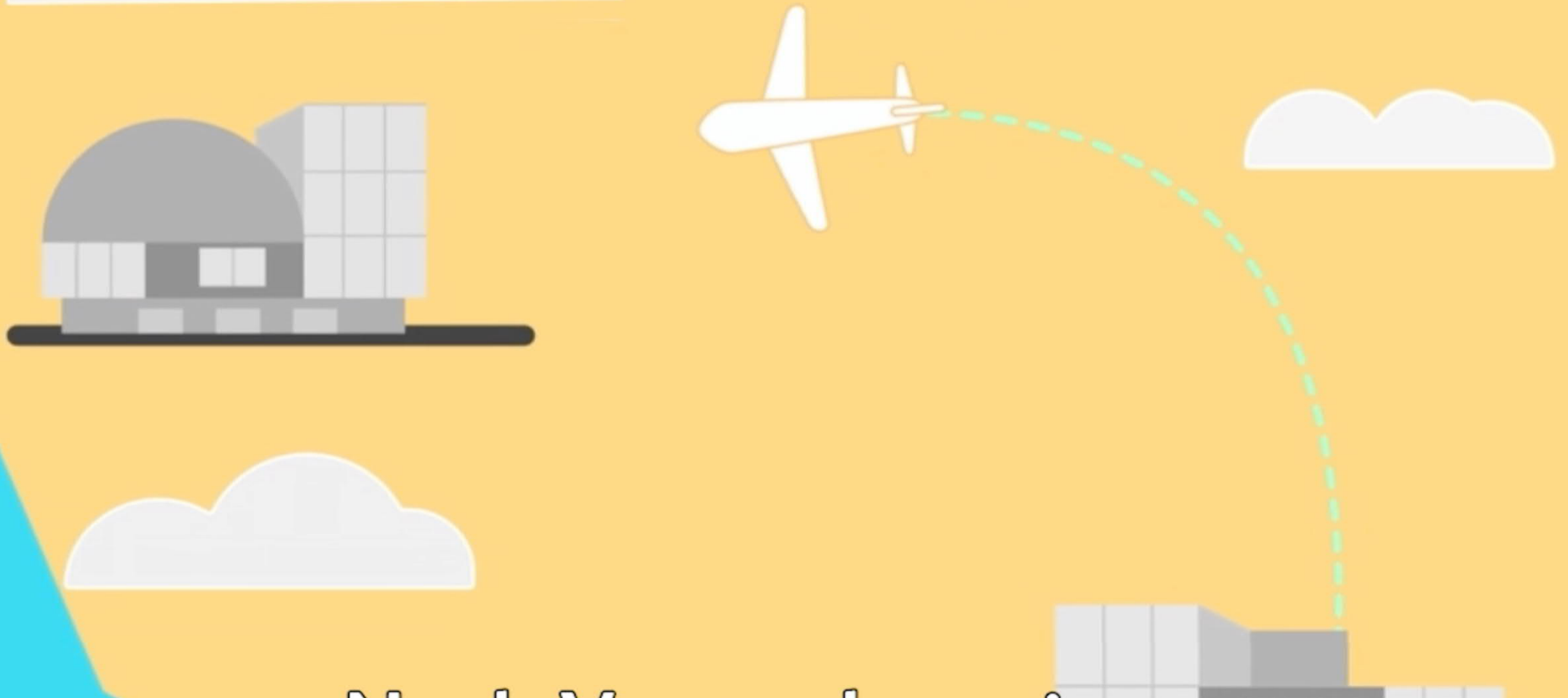
Extreme Form der personalisierten Therapie ist die  
CART Zell Therapie



CART-Zellen werden für jede Patientin und jeden Patienten individuell hergestellt



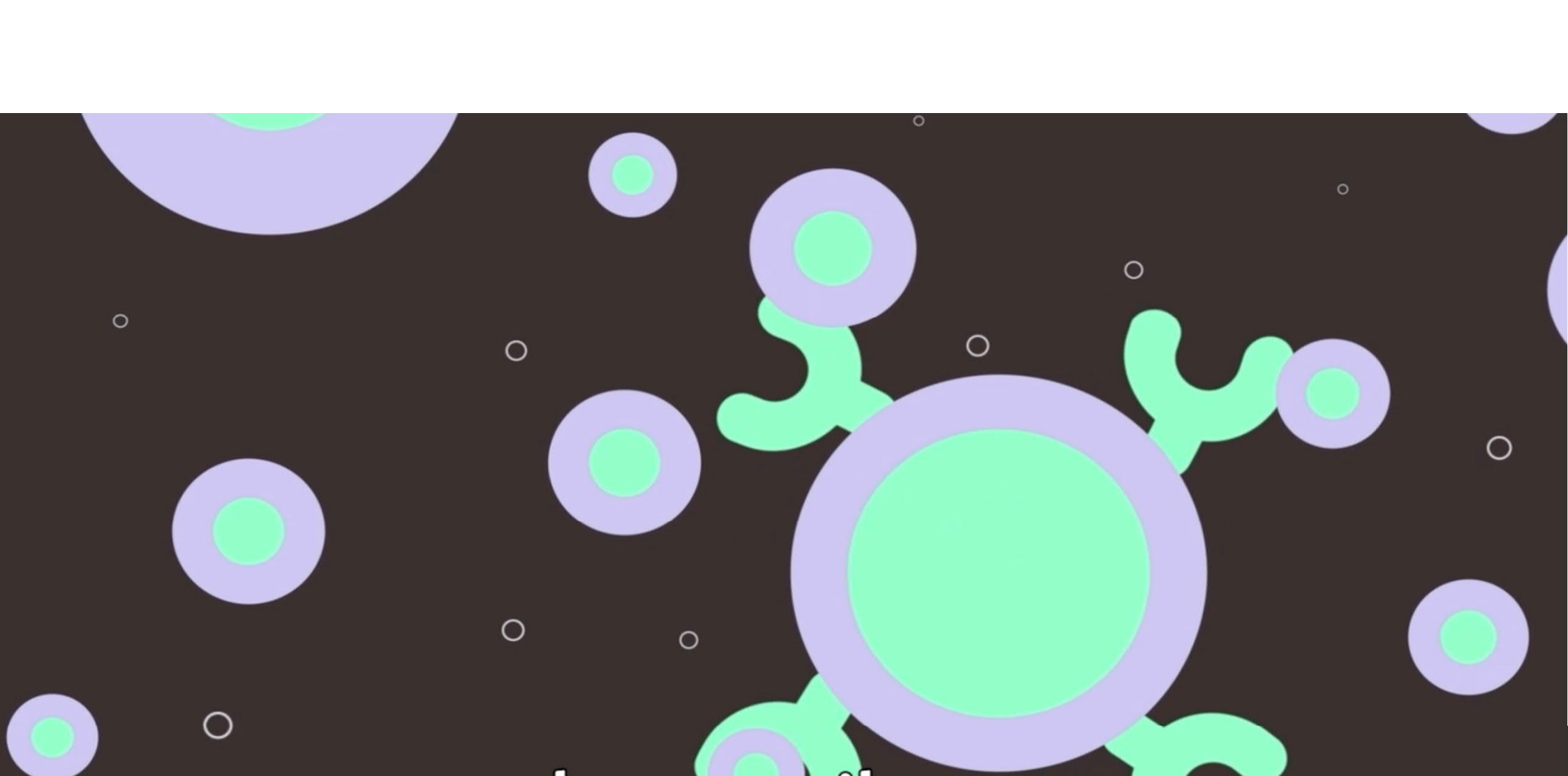
Zuerst werden weiße Blutzellen gesammelt durch Leuk-Apherese



Nach der Entnahme werden die Zellen direkt über eine vorher organisierte Transportkette nach USA geflogen



In Firmen-eigenen spezialisierten Labor-Einheiten werden die Zellen genetisch verändert



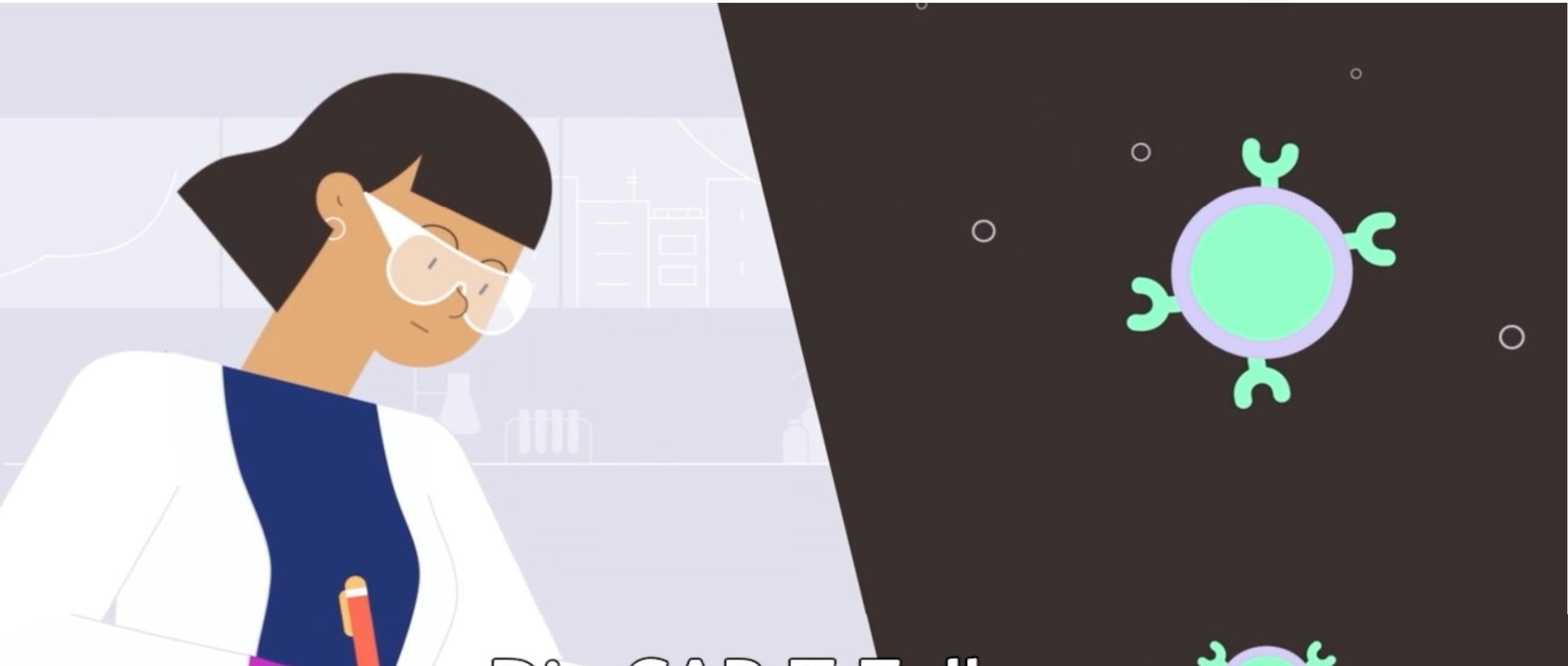
Über Virus-Vektoren wird die genetische Information  
in die T-Zellen eingebracht



CAR-T-Zelltherapie – innovative und personalisierte Immuntherapie gegen Blutkrebs

Zielstruktur ist ein Rezeptor der BCMA erkennt:  
Abecma/BMS & Carvykti/Janssen J&J



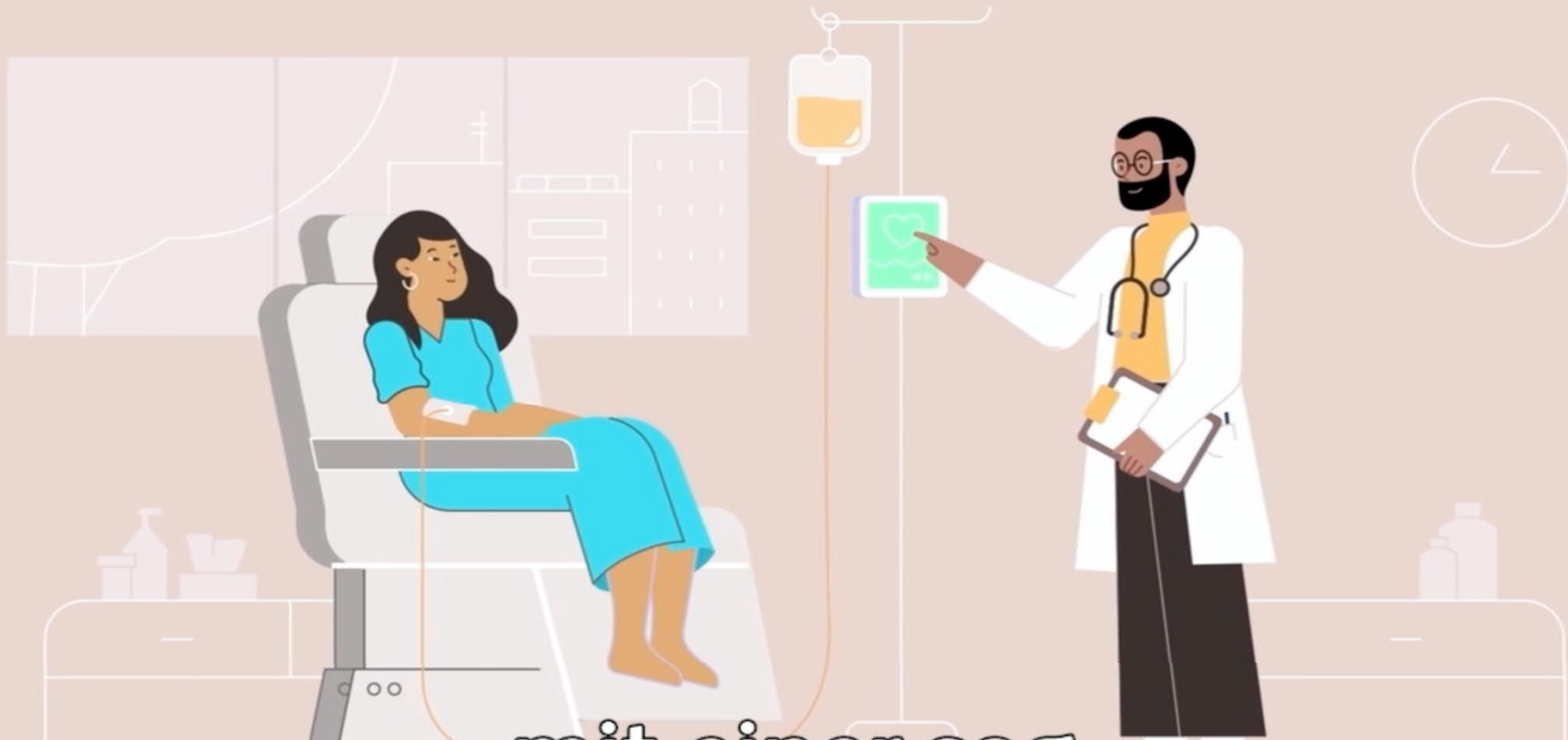


Dann werden die Zellen im Labor vervielfältigt bis die notwendige Ziel-Zellzahl / Behandlungs-Dosis erreicht ist

The background features a dark grey field with several stylized, colorful elements. There are large and small circular shapes with purple outlines and light blue centers, some with green, Y-shaped protrusions. There are also smaller, simpler green and purple shapes scattered throughout. The overall aesthetic is clean and scientific.

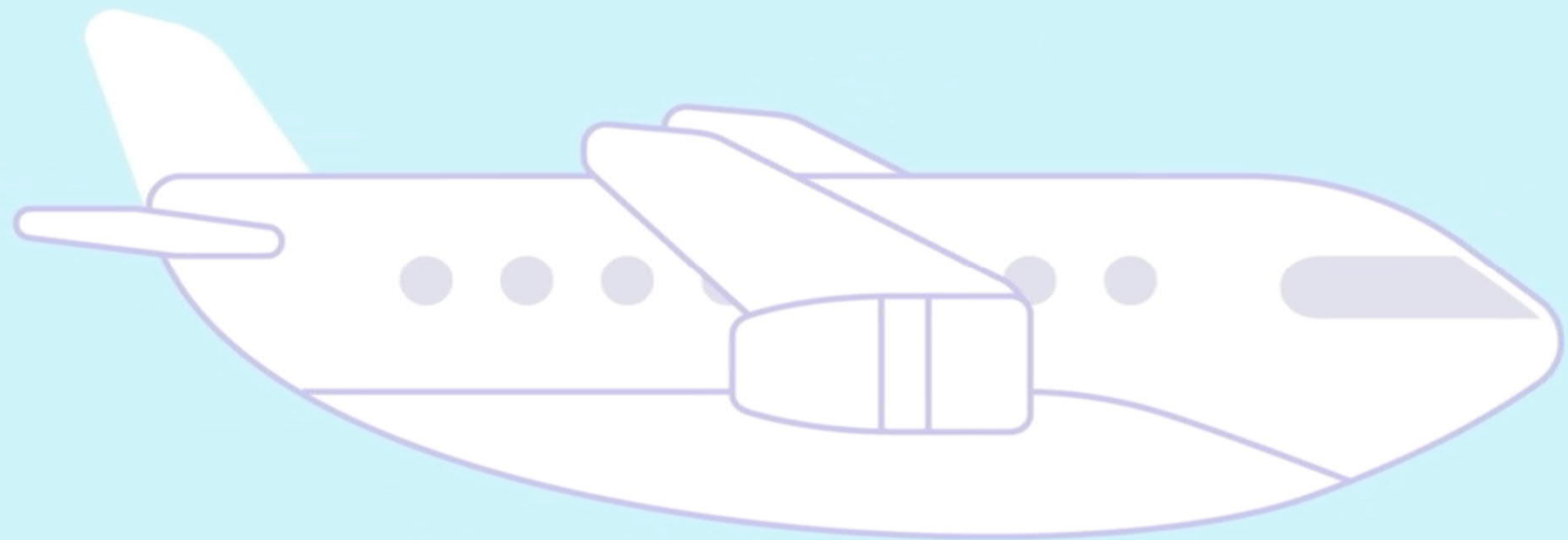
# MEHRERE WOCHEN

Der komplizierte Herstellungsprozess braucht  
mehrere Wochen



Während der Wartezeit wird – wenn notwendig –  
eine Bridging-Therapie verabreicht

Sobald ausreichend viele  
CAR-T-Zellen verfügbar sind,



werden sie  
eingefroren an das



Behandlungszentrum  
zurückgeschickt.



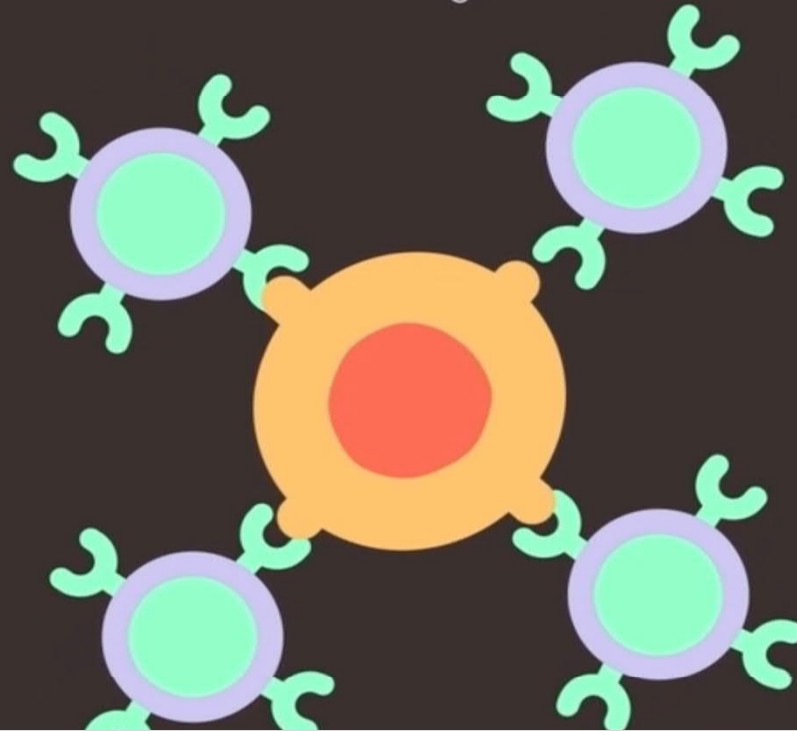
Wenn die CAR-T-Zellen an der Transfusionsmedizin angekommen sind dann werden die Patientin oder der Patient einberufen und



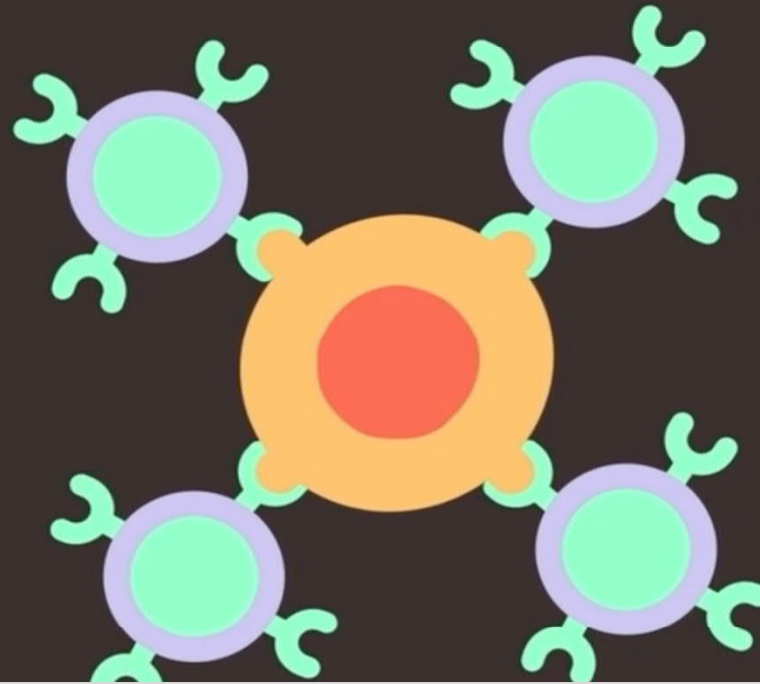
Und es wird mit einer **Lympho-depletierenden Therapie** gestartet  
Diese Therapie dauert von Tag 1-3



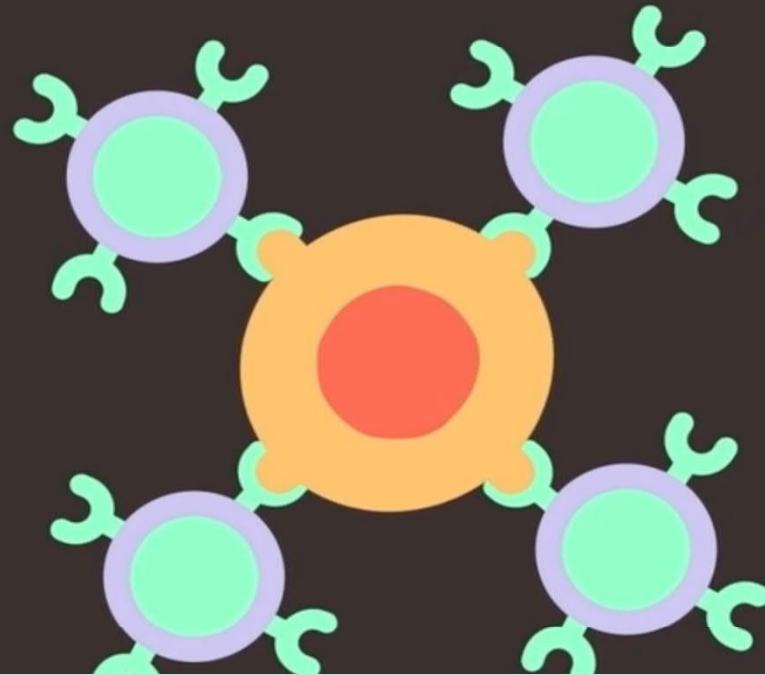
Dann erst kommen die **CART-Zellen**:  
Die werden als kurze Infusion verabreicht



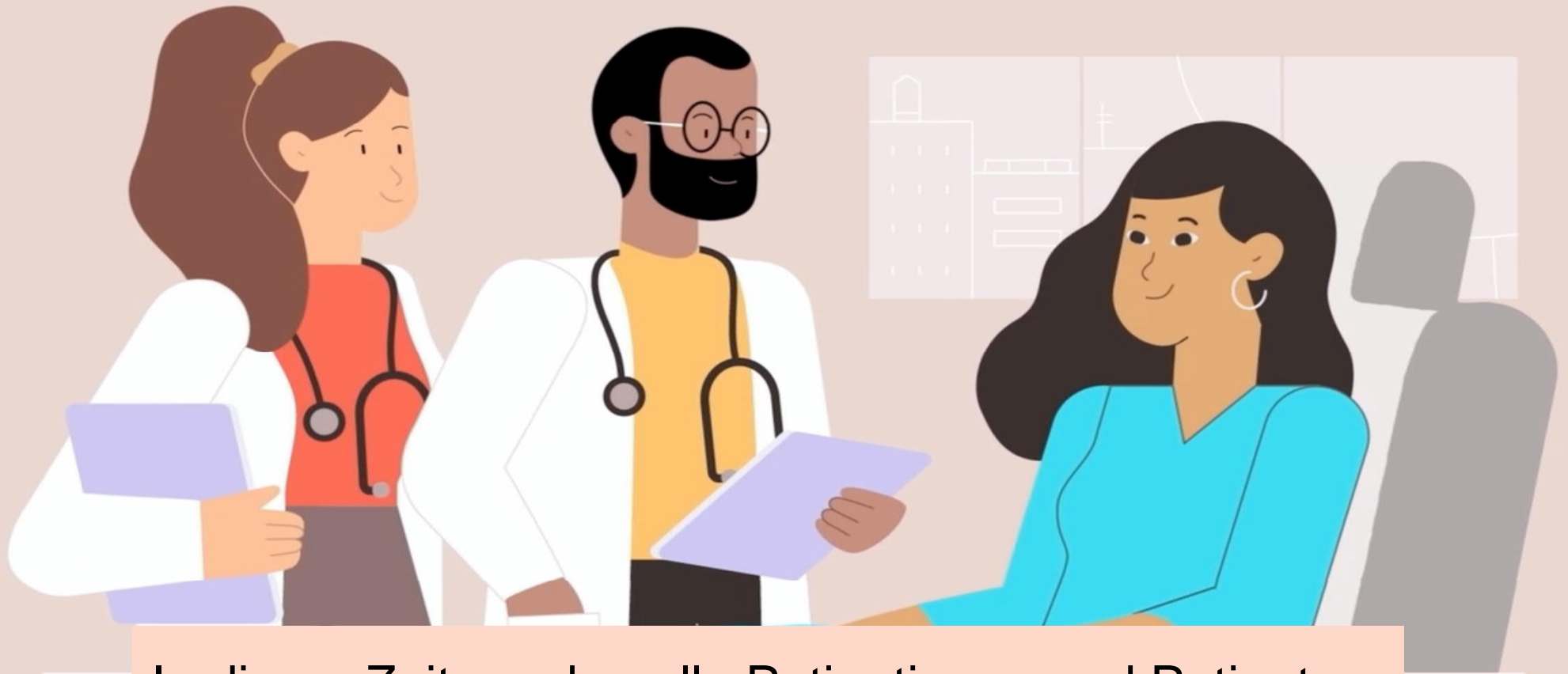
Im Körper kommt es zu Kontakt zwischen den modifizierten T-Zellen und den Ziel-Zellen: BCMA-positive Plasma-Zellen & Myelom-Zellen



Durch den Kontakt zwischen CART-Zellen und BCMA positiven Zellen  
Kommt es zu einer Explosions-artigen Vermehrung der CART-Zellen

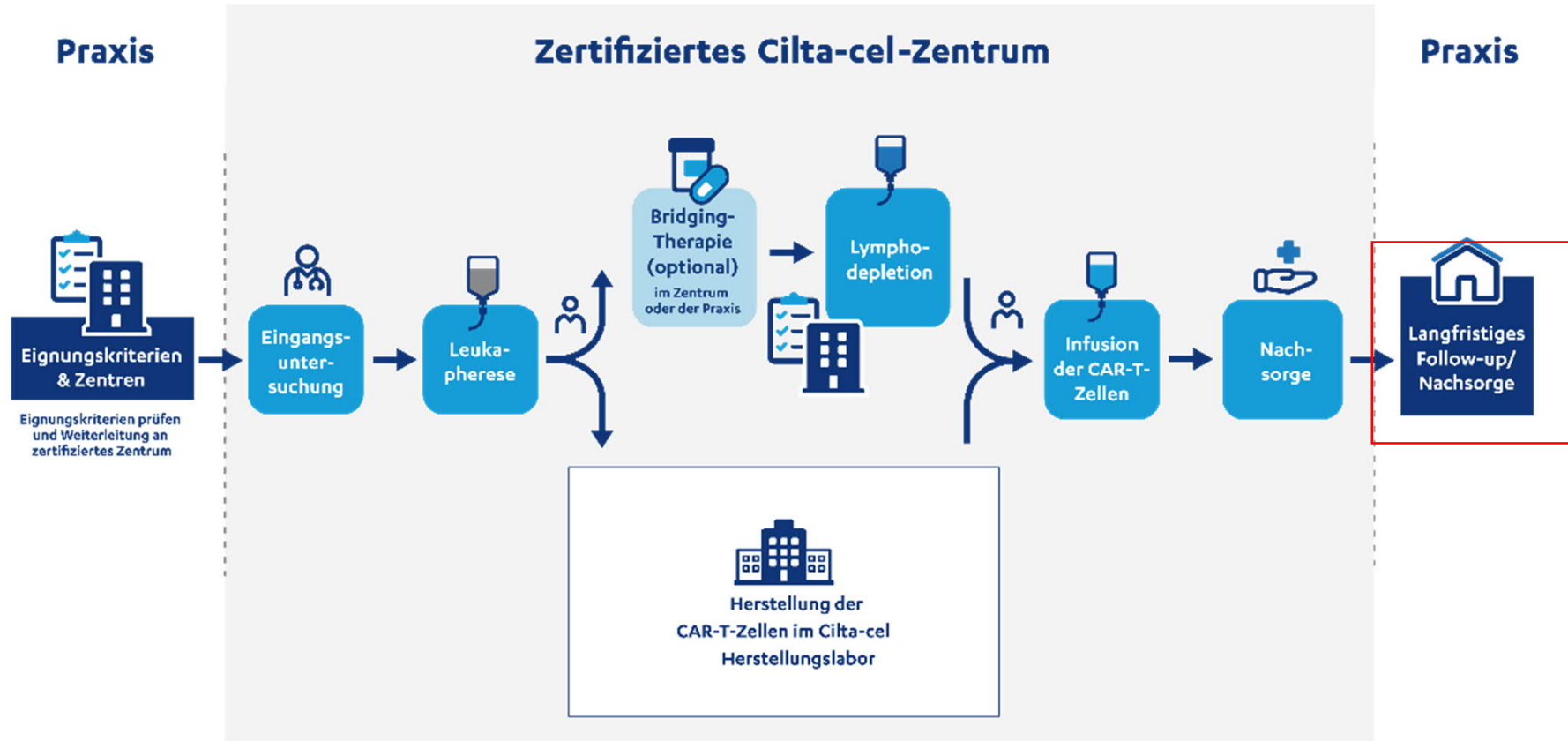


Diese rasche Vermehrung von CART-Zellen und Kampf und Tod der BCMA-positiven Zellen = **Zytokin-Release Syndrom**



In dieser Zeit werden alle Patientinnen und Patienten  
sehr engmaschig überwacht

# Ablauf der Therapie mit CAR-T-Zellen im AKH



CAR: Chimärer Antigenrezeptor

1. Yakoub-Agha I et al. Haematologica 2020;105:297-316. 2. Levine BL et al. Mol Ther Methods Clin Dev. 2016;4:92-101.

# Nebenwirkungen

einer CART-Zell Therapie

# Akute Nebenwirkungen

## Zytokin-Release-Syndrome (CRS)

- Schüttelfrost
- Fieber
- Erhöhe Herzfrequenz
- Blutdruckabfall

## Neurologische Toxizität (ICANS)

- Sprach/Sprechstörung
- Koordinationsstörungen
- Epileptische Anfälle bis zum Koma

# Therapie der akuten Nebenwirkungen

## Entzündungshemmende/antiinflammatorische Medikamente

- Novalgin / Metamizol
- Paracetamol
- **Steroid-Therapie / Dexamethason**

## Zytokin-Hemmung

- Interleukin 6 (IL-6) Hemmung mit Tocilizumab
- Interleukin 1 (IL-1) Hemmung mit Anakinra

Medikamentöse Kreislaufunterstützung, unterstützende Beatmung auf Intensivstation

# Nebenwirkungen im Verlauf

Hypogammaglobuliämie / Immunglobulin-Substitution

Anhaltende Verminderung der Abwehrzellen / Protrahierte Zytopenien

- Leukopenie / G-CSF Substitution und Infekt-Prophylaxe
- Granulopenie / G-CSF Substitution und Infekt-Prophylaxe
- Lymphopenie / Infekt-Prophylaxe
- Verminderung von Blutplättchen / Thrombozyten-Wachstumsfaktoren
- Blutarmut / Anämie mit Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Dyspnoe
- Gesteigerte Infektneigung / Infekt-Prophylaxe
- Selten aber doch akute Leukämien (akute lymphatische Leukämien)

# Patientenselektion für eine CAR-T Zell-Therapie beim Multiplen Myelom

## Auswahlkriterien

- Erhaltene Organfunktionen (EF > 45%, NYHA < 2, SpO<sub>2</sub> > 91%, LFP < 2,5 ULN, eGFR >30 ml/min\*)
- Keine schwere Zytopenie (ANC > 1,0 G/l, PLT > 50 G/l, Hb > 8 g/dl)
- Keine aktive ZNS-Beteiligung oder neurolog. Erkrankung
- ECOG ≤ 2\*

## Risikofaktoren für kürzeres/schlechteres Ansprechen

- ISS III
- High-Risk Zytogenetik
- Hohe Tumormasse
- EMD (paraskelettal ≠ Weichteil)
- ↑ inflammatorische Biomarker vor CAR-T
- „Exhausted“ T-Zell-Profil (↑ CD4+ Treg cell like phenotype, ↓ CD8+ stem-cell like phenotype)

## Risikofaktoren für erhöhtes Komplikationsrisiko

- Hohe Tumormasse
- CRS ≥ Grad 2
- ICANS
- Neurolog. Vorerkrankung
- ↑ inflammatorische Biomarker vor CAR-T
- Schwere Zytopenien vor CAR-T
- ↑ CAR-T Peak Expansion

\*basierend auf MM Real World Daten, entspricht nicht den aktuellen CAR-T Plattform Kriterien; Hansen DK et al, JCO 2023; Hansen DK et al, #8012, ASCO 2023; Greinix H et al, memo 2020; Martin T et al, JCO 2023; Montes de Oca R et al, #2099 ASH 2023; Cohen AD et al, Blood Cancer J 2022; Rejeski K et al, J Hematol Oncol 2023

# Kriterien für eine CART-Zell Therapie

- Derzeit zugelassen für die Therapie ab dem 1. Rezidiv
- Zulassungstext:
  - CARVYKTI: zugelassen nach einer Therapie mit PI & IMiD
  - ABECMA: zugelassen nach einer Therapie mit antiCD38, PI & IMiD
- Vorstellung in einem offiziellen Tumor/CART-Zell Board
- Bewilligung der Therapie durch die zuständigen Gremien

# Kriterien **gegen** eine CART-Zell Therapie

- Akute Bedrohung durch:
- Herzinfarkt, Lungeninfarkt, Hirninfarkt, akutes Blutungsereignis, unkontrollierte Infektion, unkontrollierte zusätzliche Tumor-Erkrankung, große OP mit nicht vollständiger Wundheilung
- Progredientes Myelom - trotz Bridging-Therapie
- Bridging-Therapie sollte eine Reduktion der Tumor-Last bewirken – das ist wichtig

## **Vermutete Kontraindikationen – nicht gesichert:**

- Direkt nach einer Stammzell-Transplantation
- Direkt nach mehreren Chemotherapien
- BCMA-CARTs nach vorangegangener BCMA-Therapie

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit**