

CAR-T cell therapy in hematology

Poland

Jan Walewski



*Moje najgorętszym życzeniem jest powstanie
Instytutu Radowego w Warszawie.
Maria Skłodowska Curie*

*My greatest wish is that there would be
a Radium Institute in Warsaw*

Maria Skłodowska-Curie

„Independent Poland should have it's own Radium Institute”

× Maria Skłodowska-Curie, Chicago 1921



Radium Institute, 1932



Maria Skłodowska-Curie
National Research Institute of Oncology, 2020



Headquarters 2020, Warsaw



Maria Skłodowska-Curie planting a tree during
the opening ceremony of the Radium Institute, 1932



Maria Skłodowska Curie's tree, 2020



Prophylaxis Centre, Warsaw



Krakow Branch

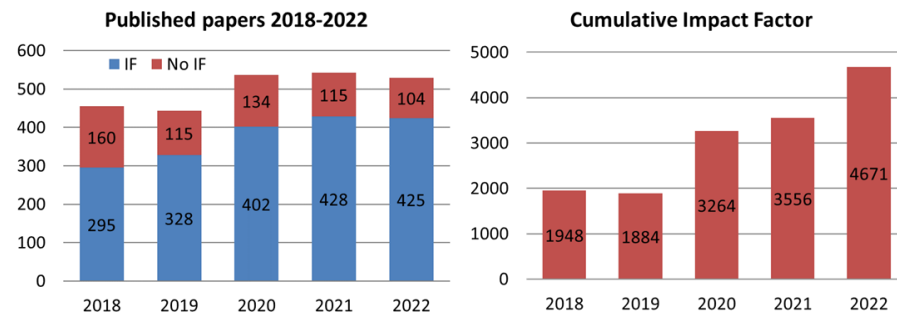
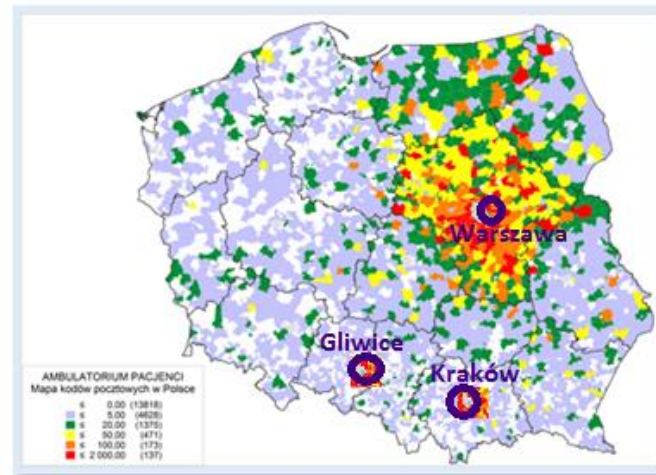


Gliwice Branch

	Numbers per year
Outpatients consultations	680 000
Outpatient treatments	120 000
Inpatient admissions	130 000
Hospital beds	1 400
New patient referrals	50 000
Follow up patients	700 000
Clinical trials in oncology	> 500
Employees	> 5 000

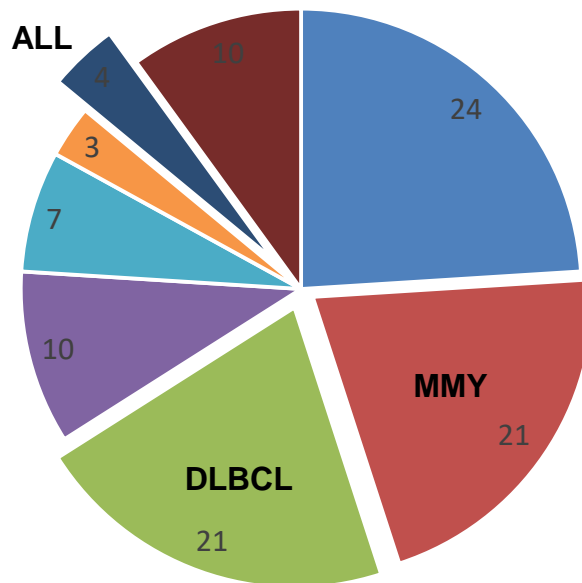
Annual budget:

EUR ~430 M



Neoplasms of lymphoid tissue, Poland 2020

n	6 860
% of all cancer	5



Structure

- CLL 24%
- MM 21%
- DLBCL 21%
- HL 10%
- FL 7%
- PTCL 3%
- ALL/LBL 4%
- Other 10%

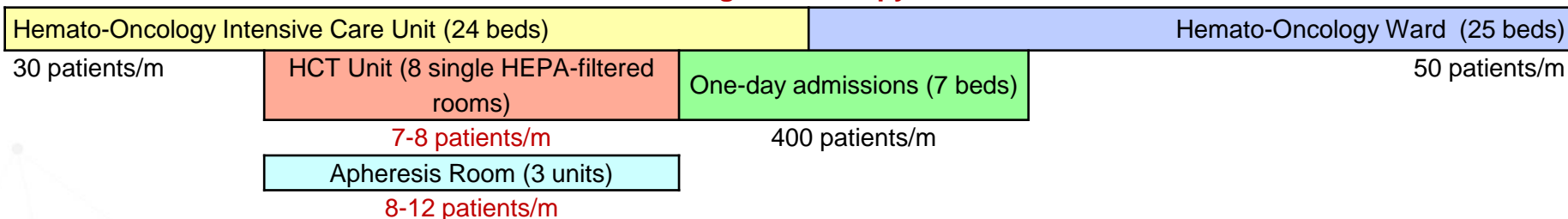
Department of Lymphoid Malignancies, MSCI Warszawa

⇒ *CAR-T cell program under certification process*

Main patient pathways

800 - 1 000
new patients/yr

Integrated therapy



**Intensive immuno-
chemotherapy**

20%

- Burkitt
- Mediastinal
- Lymphoblastic
- CNS

**Hematopietic cell
transplantation**

15% (80 pts/yr)

- Hodgkin
- Myeloma
- DLBCL
- Mantle cell

Regular immuno-
chemotherapy

20%

- DLBCL
- Hodgkin
- Myeloma
- Indolent

Radiotherapy

15%

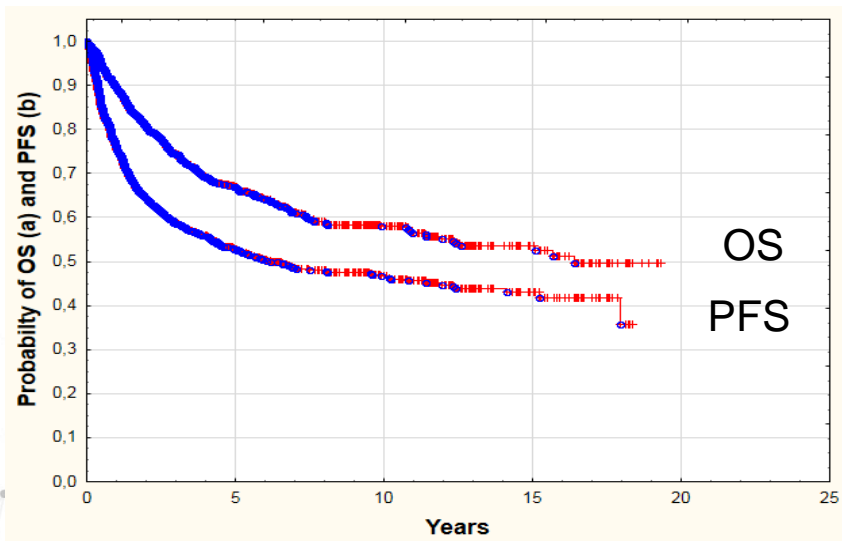
- Hodgkin
- DLBCL
- Myeloma
- Indolent

Salvage therapy
and complications

30%

- CNS
- Hodgkin
- Mediastinal
- Myeloma

Patient survival after auto-HCT for recurrent disease



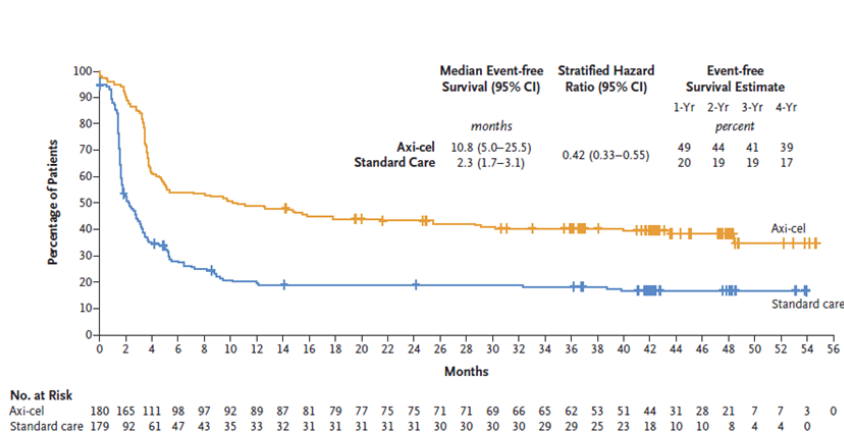
Median follow-up: 47 months (1- 232)

Median time to progression: 29 months (1-222)

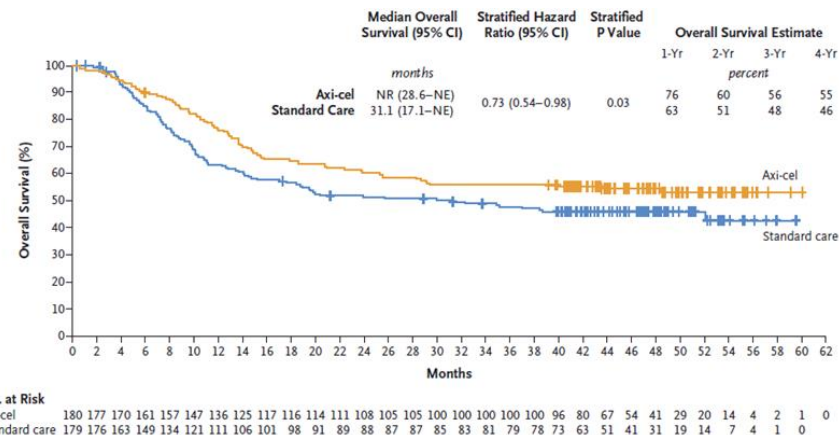
Survival from the date of transplant

	OS (95% CI)	PFS (95% CI)
5-yr	67% (64%, 70%)	62% (59%, 67%)
10-yr	58% (54%, 62%)	45% (41%, 49%)

Survival with axi-cel in large B-cell lymphoma



Primary endpoint: EFS



Secondary endpoint: OS

At a median follow-up of 47.2 months, axi-cel as **second-line** treatment for patients with early relapsed or refractory large B-cell lymphoma resulted in significantly longer overall survival than standard care:
OS 55% vs. 46%, EFS 39% vs. 17%.

FDA, EMA - approved CAR T-cell Therapies (May 2022)

Reimbursed in Poland

Commercial CAR T-cell therapy	Target	Indication	Date of EMA marketing authorization	Date of FDA marketing authorization
→ tisagenlecleucel/Kymriah®	CD19	Paediatric 3L+ ALL	September 2018 (EMA, 2021b)	August 2017 (FDA, 2021c)
		3L+ DLBCL	September 2018 (EMA, 2021b)	May 2018 (FDA, 2021c)
		3L+ HGBL	—	May 2018 (FDA, 2021c)
		3L+ DLBCL from FL	—	May 2018 (FDA, 2021c)
		3L+ FL	March 2022/positive CHMP opinion received (EMA, 2022c)	—
→ axicabtagene ciloleucel/Yescarta®	CD19	3L+ DLBCL	September 2018 (EMA, 2021d)	October 2017 (FDA, 2022c)
		2L+ DLBCL	—	April 2022 (FDA, 2022b)
		3L+ PMBCL	September 2018 (EMA, 2021d)	October 2017 (FDA, 2022c)
		3L+ HGBL	—	October 2017 (FDA, 2022c)
		3L+ DLBCL from FL	—	October 2017 (FDA, 2022c)
		4L+ FL (EMA)	April 2022/positive CHMP opinion received (EMA, 2022d)	April 2021 (FDA, 2022c)
		3L+ FL (FDA)	—	—
brexucabtagene autoleucel/Tecartus®	CD19	3L+ MCL (EMA)	December 2020 (EMA, 2021c)	July 2020 (FDA, 2021d)
		2L+ MCL (FDA)	—	—
		Adult 2L+ ALL	—	October 2021 (FDA, 2021d)
isocabtagene maraleucel/Breyanzi®	CD19	3L+ DLBCL	April 2022 (EMA, 2022a)	February 2021 (FDA, 2021b)
		3L+ PMBCL	April 2022 (EMA, 2022a)	February 2021 (FDA, 2021b)
		3L+ HGBL	—	February 2021 (FDA, 2021b)
		3L+ DLBCL from FL	—	February 2021 (FDA, 2021b)
		3L+ FL (grade 3B)	April 2022 (EMA, 2022a)	February 2021 (FDA, 2021b)
idecabtagene vicleucel/Abecma®	BCMA	4L+ MM (EMA)	August 2021 (EMA, 2021a)	March 2021 (FDA, 2021a)
		5L+ MM (FDA)	—	—
ciltacabtagene autoleucel/Carvykti®	BCMA	4L+ MM (EMA) 5L+ MM (FDA)	March 2022/positive CHMP opinion received (EMA, 2022b)	February 2022 (FDA, 2022a)

Therapeutic program B.65:

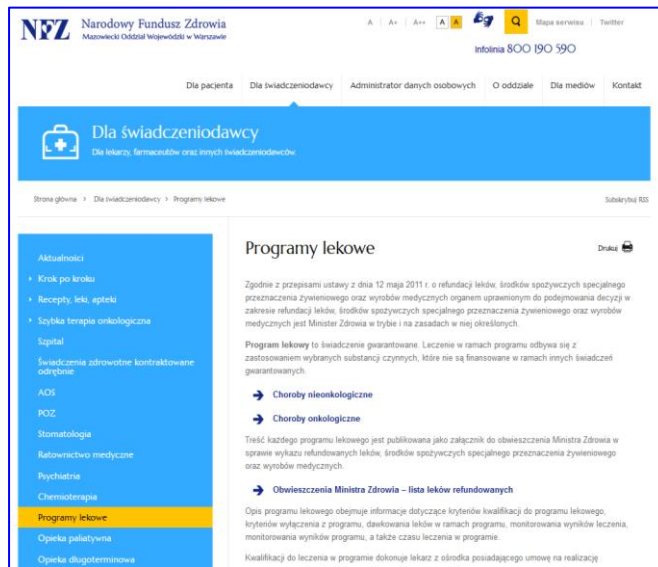
VII: Tisagenlecleucel

Since November 2021:

- Central accrual [Expert Committee named by the NFZ]
- rrB-ALL
- <25 y/o
- PS ≥ 50%
- Life expectancy ≥ 3 m
- At least one of the following:
 1. ≥2nd BM relapse
 2. BM relapse ≥ 4 m after allo-HSCT
 3. Primary refractory ALL: no CR after 2 induction cycles or 1 reinduction cycle
 4. Ph+ALL failed ≥ 2 TKI lines or ineligible for TKI
 5. Ineligible or no donor for allo-HSCT

Therapeutic program B.65: **VII.: Therapy of patients with ALL - Tisagenlecleucel**

Period	NOV 2021 – APR 2023
No.	15
M/F	10/5
Alive	11/15
Death (M/F)	2/2



NFZ Narodowy Fundusz Zdrowia
Marszałek Oddział Województwa w Warszawie

info@nfz.gov.pl 800 190 590

Dla pacjenta Dla świadczeniodawcy Administrator danych osobowych O oddziale Dla mediów Kontakt

Dla świadczeniodawcy
Dla lekarzy, farmaceutów oraz innych świadczeniodawców

Strona główna Dla świadczeniodawcy Programy lekowe Subskrypcja RSS

Programy lekowe

Zgodnie z przepisami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych organem uprawnionym do podejmowania decyzji w zakresie refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jest Minister Zdrowia w trybie i na zasadach w niej określonych.

Program lekowy to świadczenie gwarantowane. Leczenie w ramach programu odbywa się z zastosowaniem wybranych substancji czynnych, które nie są finansowane w ramach innych świadczeń gwarantowanych.

- Choroby nieonkologiczne
- Choroby onkologiczne

Treść każdego programu lekowego jest publikowana jako załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

→ **Obwieszczenia Ministra Zdrowia – lista leków refundowanych**

Opis programu lekowego obejmuje informacje dotyczące kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, kryteriów wyłączenia z programu, dawkowania leków w ramach programu, monitorowania wyników leczenia, monitorowania wyników programu, a także czasu leczenia w programie.

Kwalifikacji do leczenia w programie dokonuje lekarz z ośrodka posiadającego umowę na realizację

Therapeutic program B.93/B.12:

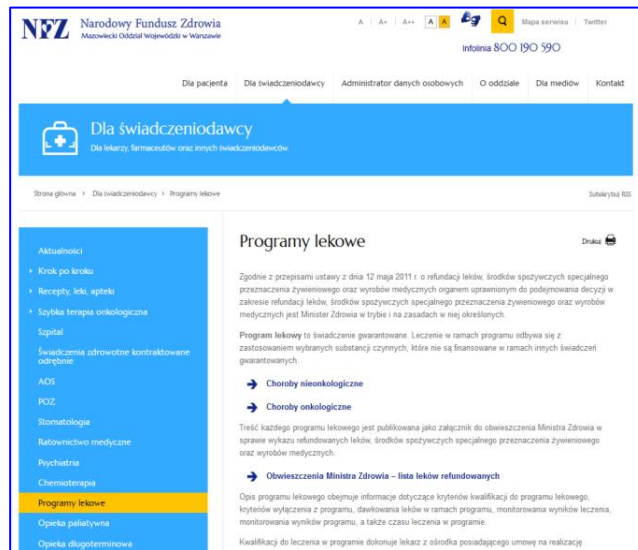
III.B.: Therapy of patients with large B-cel lymphoma – CAR-T

Since May 2022:

- Central accrual [Expert Committee named by the NFZ]
- Axi-cel
 - DLBCL
 - HGBL
 - tFL
 - PMBL
- Tisa-cel
 - DLBCL
 - HGBL
 - tFL
- ≥18 y/o
- ECOG PS 0-1
- Life expectancy ≥3 m
- Prior 2 or more lines of tx
- Resistance to the last tx or PD <12 m after ASCT

Therapeutic program B.93/B.12: III.B.: Therapy of patients with large B-cel lymphoma – CAR-T

Period	MAY 2022 – APR 2023	
	Axi-cel	Tisa-cel
No.	16	29
M/F		23/6
Alive	12/16	20/29



NFZ Narodowy Fundusz Zdrowia
 Mazowiecki Oddział Województwa w Warszawie

Infolinia 800 190 590

Dla świadczeniodawcy
 Dla lekarzy, farmaceutów oraz innych świadczeniodawców.

Strona główna | Dla świadczeniodawcy | Programy lekowe

Programy lekowe

Zgodnie z przepisami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych organem uprawnionym do podjęcia decyzji w zakresie refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jest Minister Zdrowia w trybie i na zasadach w niej określonych.

Program lekowy to świadczenie gwarantowane. Leczenie w ramach programu odbywa się z zastosowaniem wybranych substancji czynnych, które nie są finansowane w ramach innych świadczeń gwarantowanych.

- Choroby nieonkologiczne
- Choroby onkologiczne

Treść każdego programu lekowego jest publikowana jako załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wyliczenia refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

- **Obwieszczenia Ministra Zdrowia – lista leków refundowanych**

Opis programu lekowego obejmuje informacje dotyczące kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, kryteriów wyłączenia z programu, dawkowania leków w ramach programu, monitorowania wyników leczenia, monitorowania wyników programu, a także czasu leczenia w programie.

Kwalifikacji do leczenia w programie dokonuje lekarz z ośrodka posiadającego umowę na realizację

Department of Bone Marrow Transplantation and Onco-Hematology



In-patient units:

- HSCT-A (11 beds)
- HSCT-B (20 beds)
- Hematology (28 beds)

Total no. beds: 59, including 31 HEPA-filtered with laminar flow

Apheresis unit

- 6 cell separators (Spectra Optia)

Out-patient unit

Stem Cell Bank

Stem cell laboratory

- Flow cytometry
- Molecular biology
- Cytogenetics
- Cell culture
- Graft engineering

Gliwice Staff

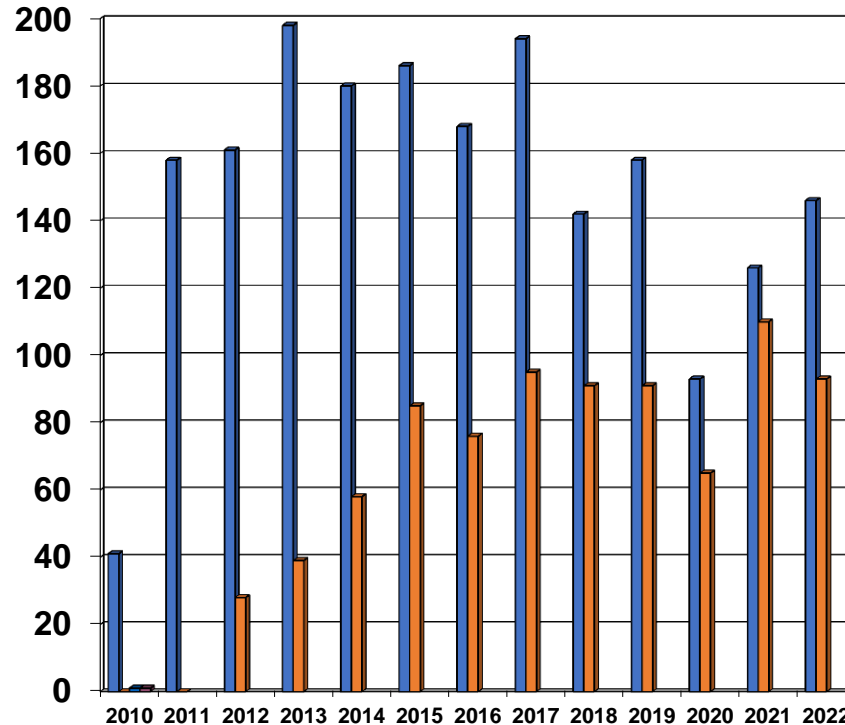
Head:

prof. Sebastian Giebel

- Deputy Director for Clinical Matters – COI Gliwice
- President of the Polish Adult Leukemia Group
- V-ce President of the Polish Lymphoma Research Group
- Leader of ALL subcommittee of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT

- 20 physicians, including 15 specialists of hematology/transplantation medicine
- 1 clinical psychologist
- 48 nurses
- 10 biologists/chemists
- 23 other staff members

Hematopoietic stem cell transplantation MSCI Gliwice



HSCT (2010-2022)	N
Auto	1 950
Allo	800
matched sibling	247
unrelated	460
haplo	93

CAR T-cells at MSCI Gliwice

Year	Axi-cel (DLBCL)	Tisa-cel (DLBCL+ALL)	Cilta-cel (MM)	Total
2020	3	1	-	4
2021	1	2	-	3
2022	2	6	1	9
2023	3	2	1	6...
Total	9	11	2	22

Access to CAR-T therapy **in Poland**



**Commercial CAR-T
certified centers in Poland**

- First patient treated: October 2019
- Kymriah reimbursed for ALL: September 2021
- Kymriah/Yescarta reimbursed for NHL (restricted to patients resistant to last line of systemic therapy or relapsed within 12 months after autoHCT): May 2022
- Janssen products used within CARTITUDE-4 and CARTITUDE-5 for MM: 2021-now

	NHL (Kymriah)	NHL (Yescarta)	ALL (Kymriah)	MM (Janssen)	TOTAL
Wroclaw (Children)	-	-	22	-	22
Poznan	7	16	2	4	29
Gliwice	9	9	1	1	20
Warsaw (IHIT)	6	-	-	7	13
Warsaw (WUM)	4	-	-	-	4
Gdansk	2	-	-	4	6
Katowice	4	-	-	-	4
TOTAL	32	25	25	16	98



Project: *Polish Chimeric Antigen Receptor
T-cell Network (CAR-NET)*

financed by the Medical Research Agency, Poland,
from state budget funds

Target: aggressive B-cell lymphomas (B-NHL) and
B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia
(BCP-ALL)

Budget: 100 MLN PLN/ 18 MLN EUR

Date: 01/01/2021 – 12/31/2026

The GOALS of the Project:

1. Optimization of therapy based on research and production in Poland (National Research Institute of Oncology, Warsaw)
2. Developing CAR T-cells for new indications,
3. Improving availability by reducing costs of the product and by creating a network of competent centers,
4. Creating modern scientific and clinical background for the development of CAR-T cell therapy.

Tasks

1. Implementing production of CAR T-cells in Poland
2. Conducting 3 non-commercial clinical trials in hematological malignancies
3. Initiating pe-clinical studies in solid tumors and autoimmune diseases
4. Trainings, network of clinical centers
5. Translational studies
6. Core facility for studies on CAR T-cells

Leader	1. Warsaw Medical University
Production, clinical trials, research,	2. Warsaw, Gliwice (National Institute of Oncology)
	3. Kielce (Cancer Center)
	4. Warsaw (Institute of Hematology and Transfusion Medicine)
Clinical trials, research	5. Warsaw (University Hospital)
	6. Poznań (University Hospital)
	7. Bydgoszcz (University Hospital)
	8. Łódź (University Hospital)
	9. Szczecin (University Hospital)
	10. Poznań (Medical University)
	11. Szczecin (Medical University)
Research	12. Łódź (Medical University)

CAR-NET (Chimeric Antigen Receptor T-cell Network)



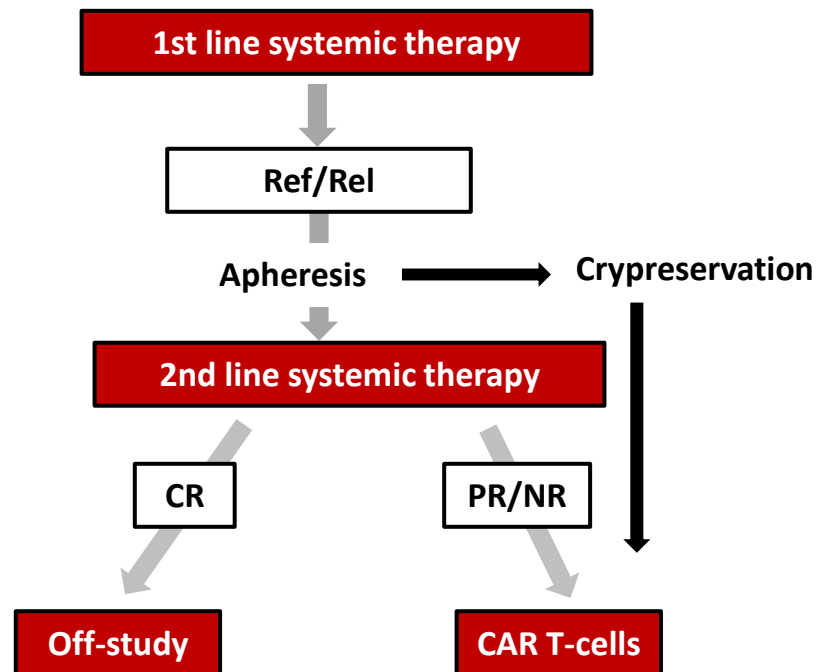
CAR-NET: clinical trials „Pre-emptive” T-cell collection



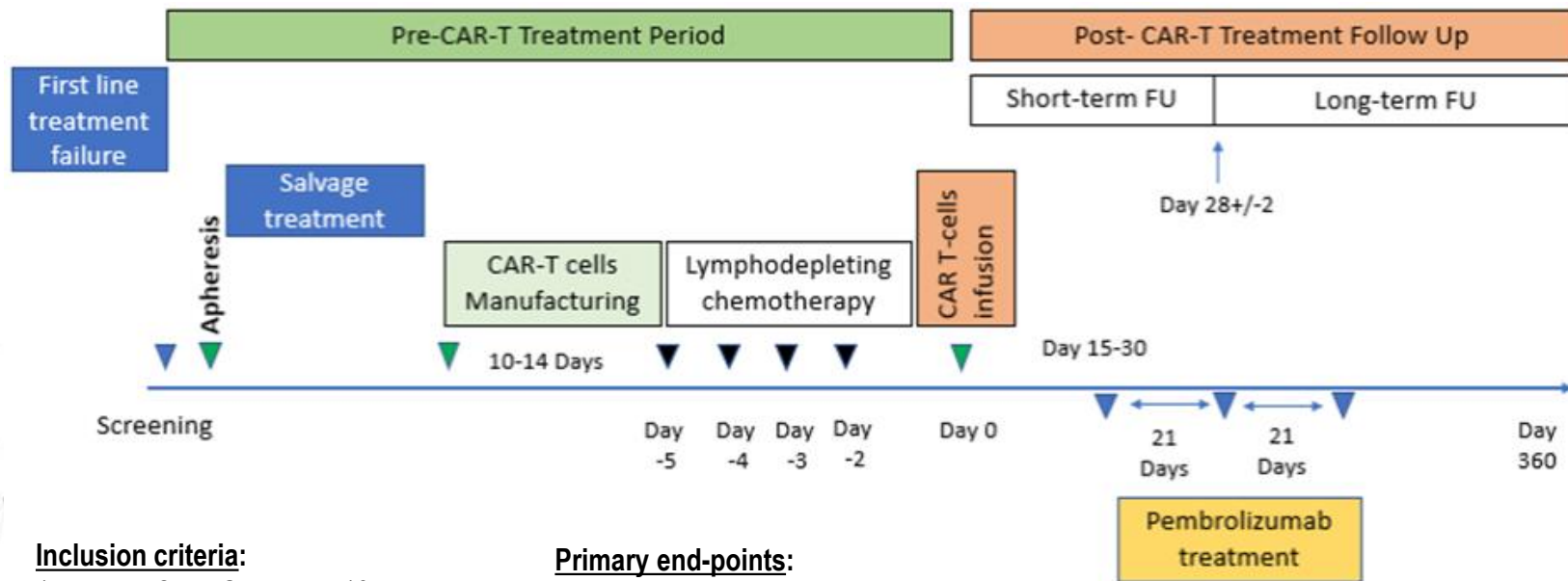
Rationale:

- 9%-33% patients in clinical trials fail to receive CAR T-cell treatment due to: collection/production issues, deterioration of patient clinical condition or death
- Resistance/relapse after CAR T-cell therapy may be caused by inadequate effector cell function

Early T-cell collection and cryopreservation may prevent these issues



CAR-NET-1: Study design



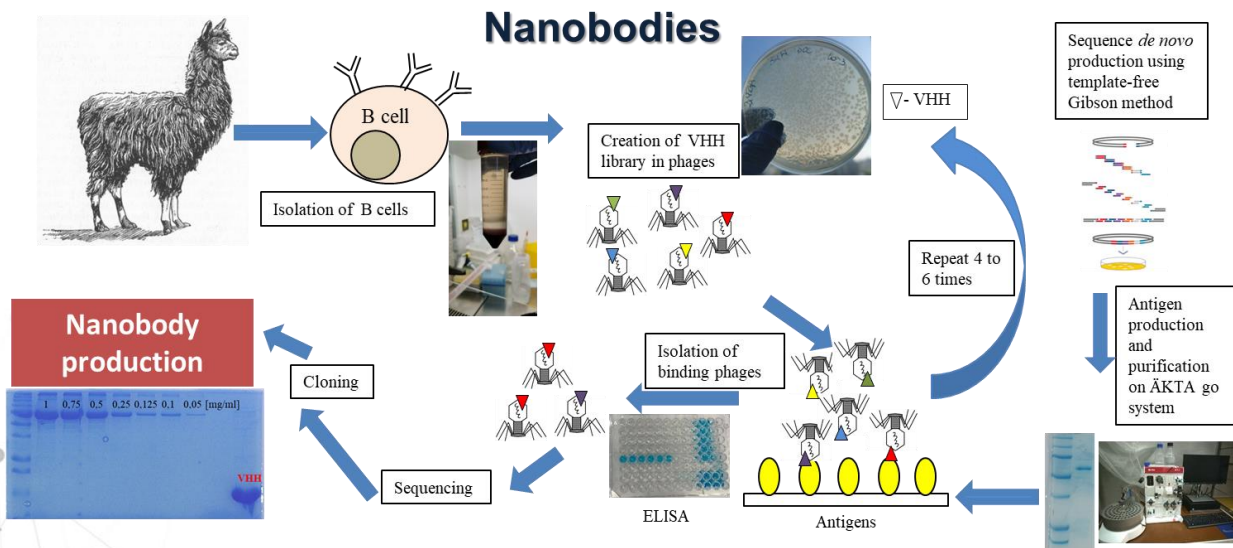
Inclusion criteria:

1. DLBCL, HGBL, tFL >18 y.o.
2. ALL <25 y.o.

Primary end-points:

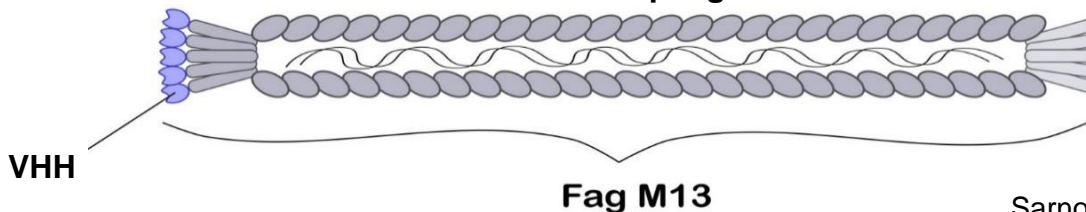
Part 1: feasibility of „pre-emptive” leukapheresis – patients treated/patients referred for CAR-T
 Part 2: safety - AEs

CAR-NET-2 („nano” CD19 CARs)



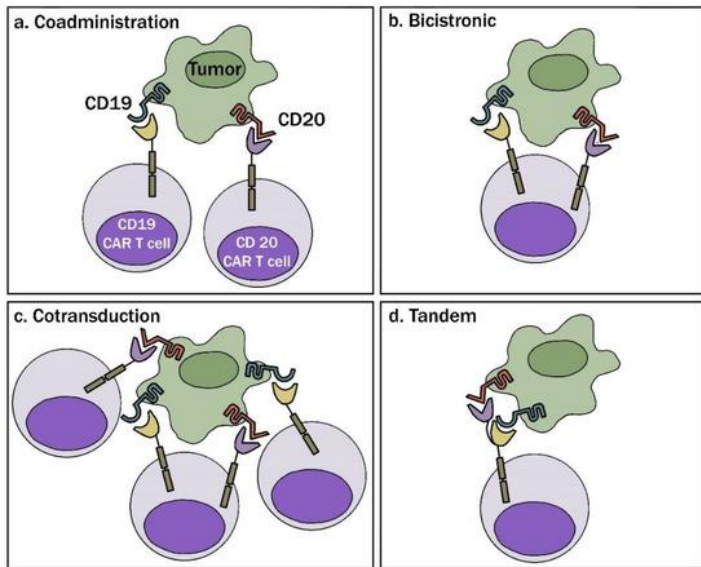
- 20 different anti-CD19 nanobodies from alpaca identified
- The strongest nanobodies in ELISA test were cloned into CAR backbone
- Functional, cytotoxic tests on DLBCL cell line in progress

M13 bacteriophage

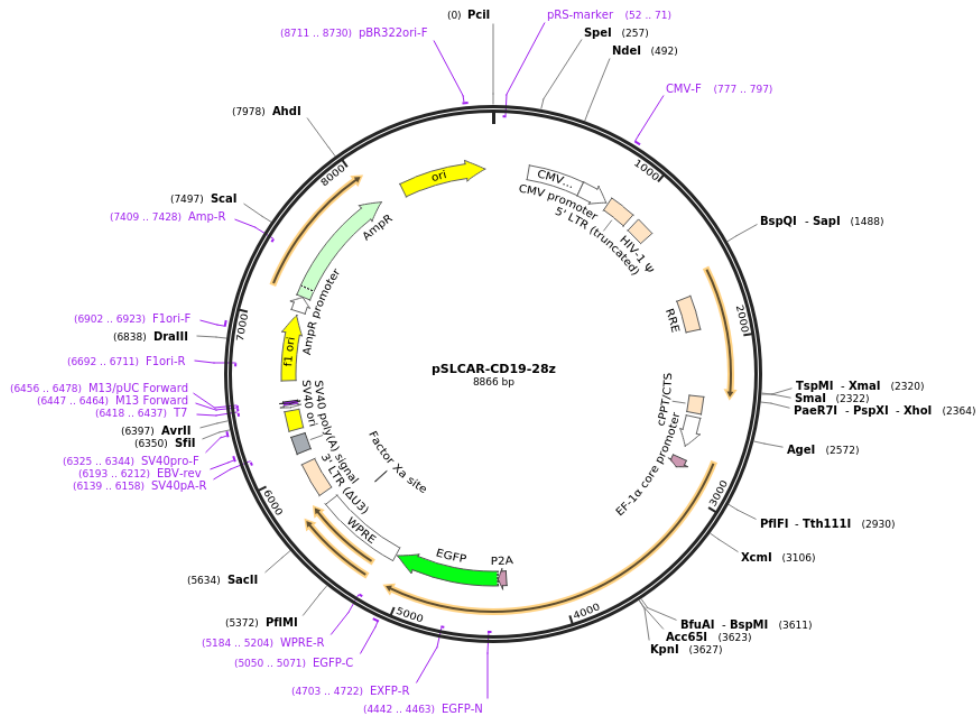


CAR-NET-3 (bicistronic switch-off/on anti CD19/22 CARs)

Created with SnapGene®



Cronk RJ et al, *Cancers* 2020



CAR-NET: Clinical trials

Trial	Aim	Phase	Production	Indication	N	Period
CAR-NET-1	Feasibility, safety, and efficacy of anti-CD19 CAR T-cells with „pre-emptive” T-cell collection	II	Commercial	DLBCL, ALL	40/60	2023-2024
CAR-NET-2	Safety and efficacy of genuine anti-CD19 „nano” CAR T-cells” with „pre-emptive” T-cell collection	I/II	CAR-NET	DLBCL	110 /160	2024-2025
CAR-NET-3	Safety and efficacy of genuine bicistronic „switch-on/switch-off” anti-CD19/CD22 CAR T-cells	I	CAR-NET	ALL	30	2024-2025



Translational agenda

1. CAR T-cell *in vivo* expansion and persistence
2. CAR T-cell immunophenotyping and epigenetics
3. Cytokine *in vivo* production
4. Macrophages and myeloid derived suppressor cells in tumor microenvironment

Thank you for your attention

Jan Walewski