

Evolution of T cell Therapy *for Brain Tumors*



Nabil Ahmed, MD
Associate Professor
Baylor College of Medicine
Houston, Texas



Outline

CLINICAL TRIALS

HER2 CAR T cells in GBM

PRECLINICAL

- *Antigen Escape*
- *Broad Spectrum T cell products*

Louis Becker présente

Albert Dupontel
Marie-Josée Croze
Pierre Vanneck

DEUX JOURS A TUER

un film de Jean Becker

avec Christiane Reul, Mathias Malarek, Claire Nebout, Françoise Marthout, Anne Loret,
José Paul Gaspard, Boris Samuel Labadie et Alessandra Martines

d'après le roman de François et Émile Zola publié aux Editions du Livre de Poésie

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

musique originale de Jean et Patrick Goupier, images de Jean-Claude Lorrain, Jacques Plé

montage de Jean-Claude Lorrain, François et Émile Zola, Jacques Plé, Thomas Spil

costumes de Anne Paron, Jean-Claude Lorrain, François et Émile Zola, Jacques Plé, Thomas Spil

directeur de production Pierre Wolff

une coproduction de 3000 Productions (Paris) et de la France 3

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

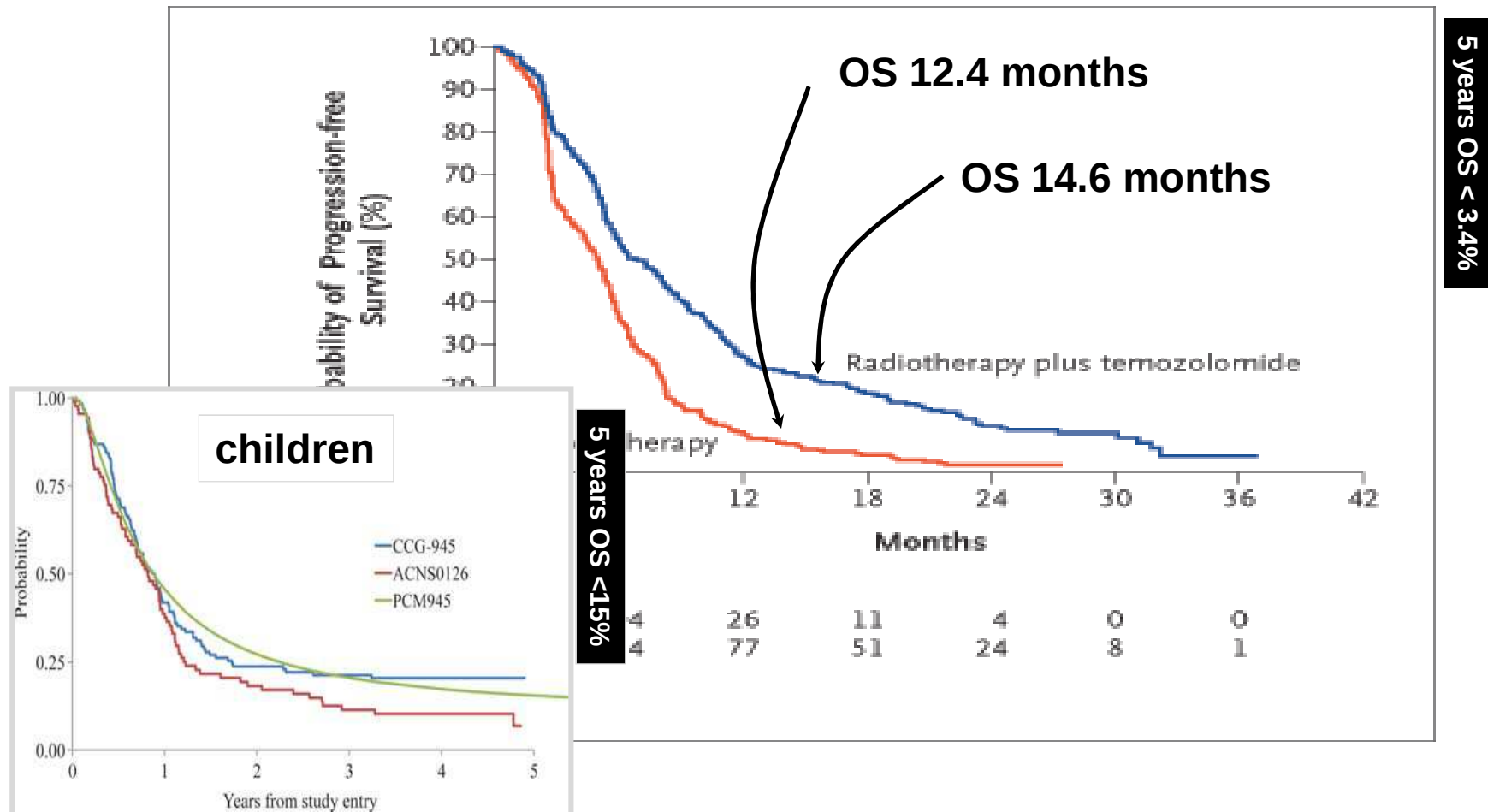
révisé et adapté par Éric Assolant, François et Émile Zola

NOSTALGIE
LA FORNIE

audipresse
www.audipresse.com



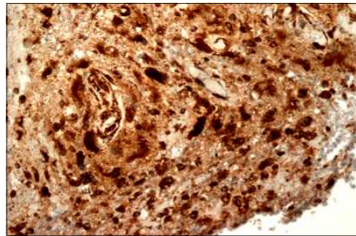
Glioblastoma



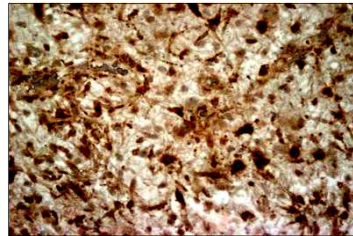
Stupp et al. *NEJM* 2005.

Targeting HER2 in GBM

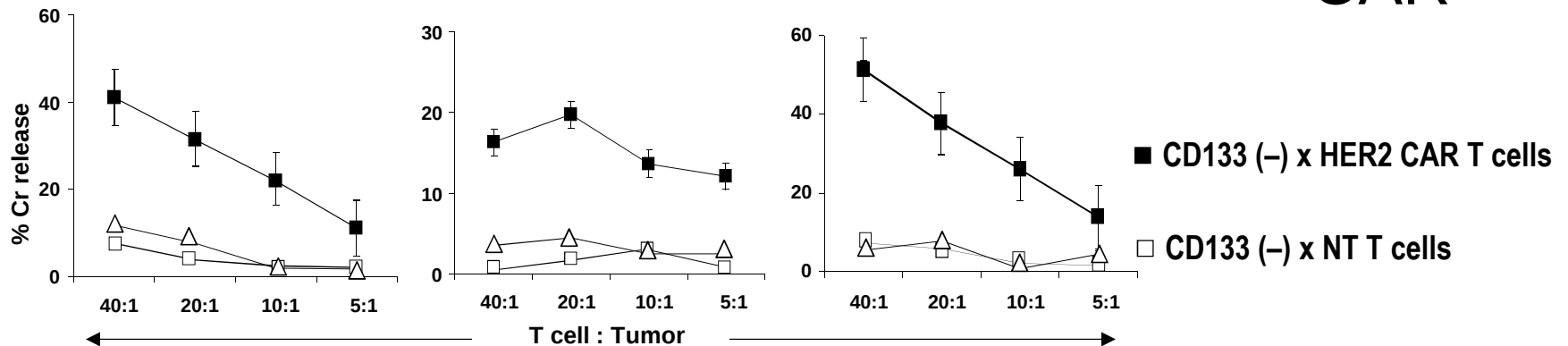
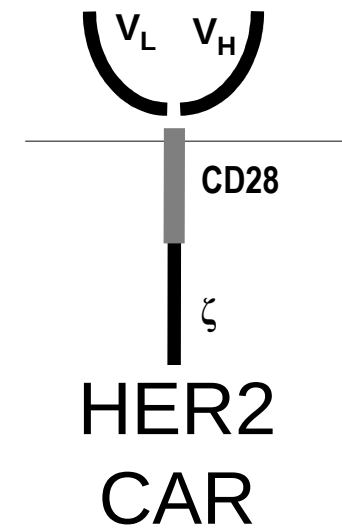
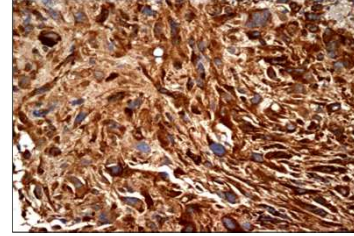
Patient 1



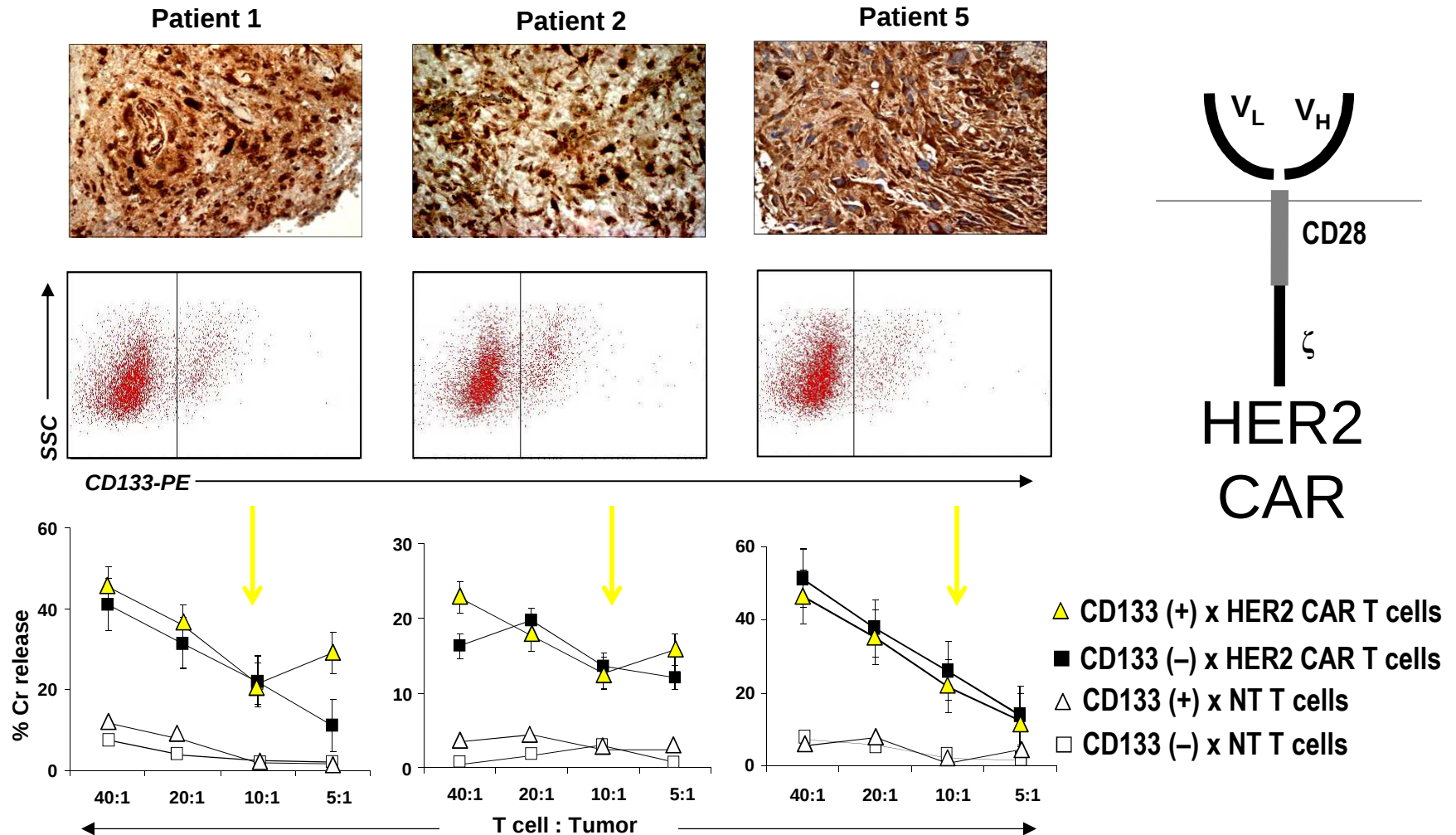
Patient 2



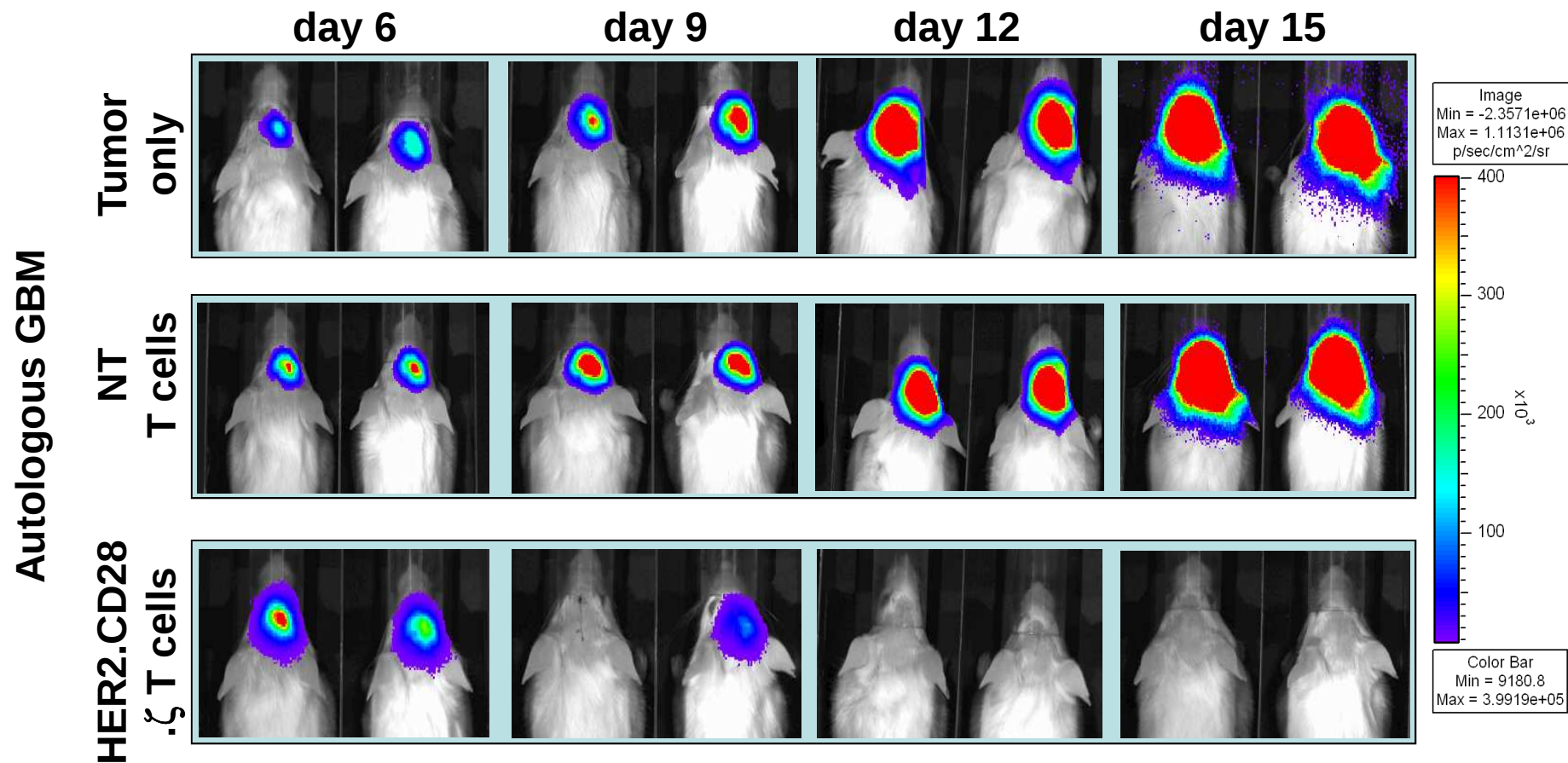
Patient 5



Targeting HER2 in GBM



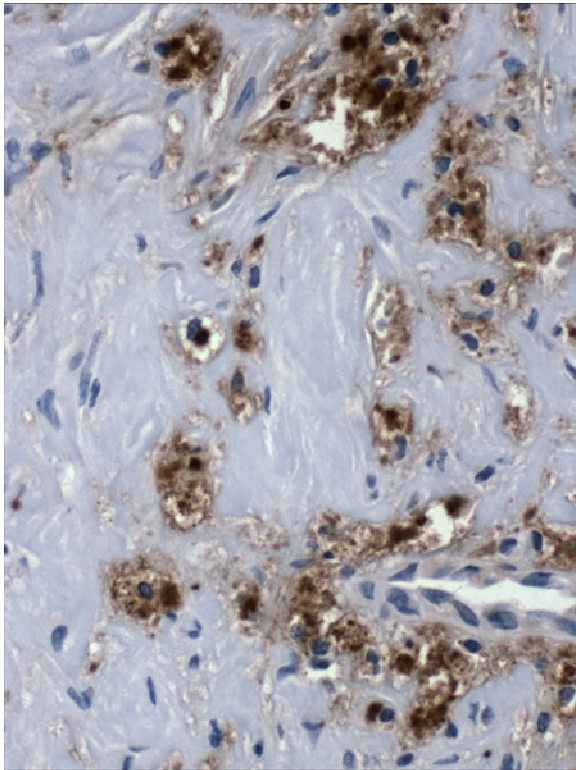
Regression of Autologous GBM



CMV and GBM

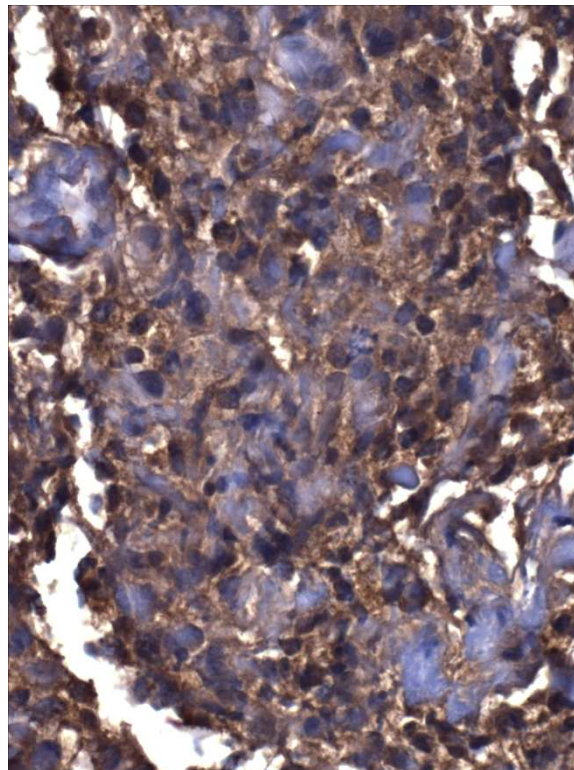
An Evolving Relationship

CMV pp65

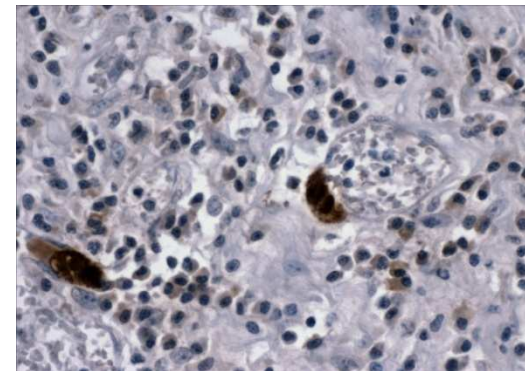


11/22 (50%)

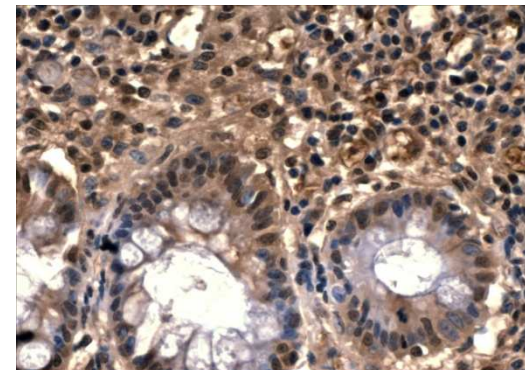
CMV IE1-72



19/22 (86%)



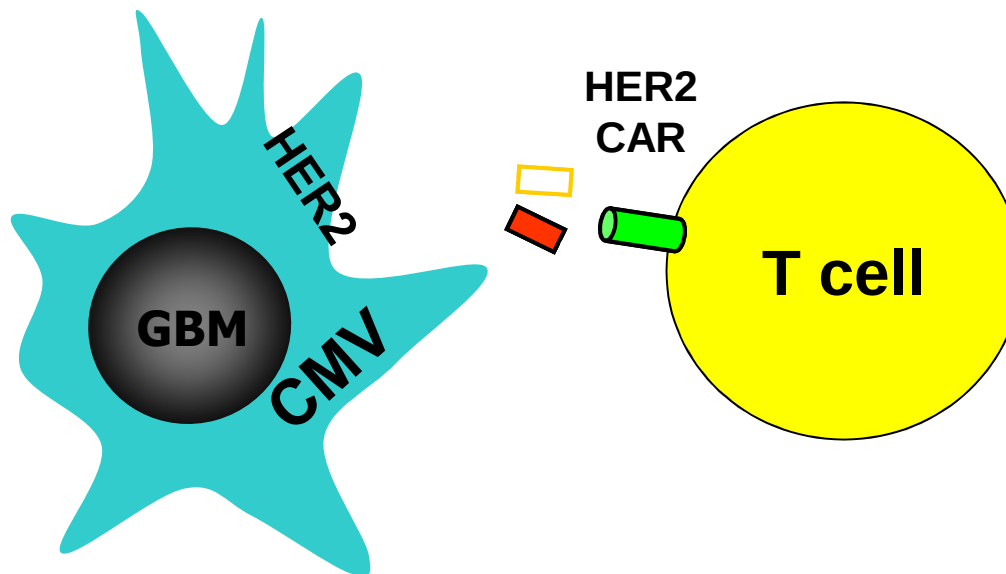
+ **CMV**
pp65



+ **CMV**
IE1-72

Scheurer. Act Neuropath '08; **Cobbs.** Can Res '03; **Mitchelle.** Neuronc '08
Ghazi. J ImmRx 2012; Pediatric data by **Corder** et al (in review)

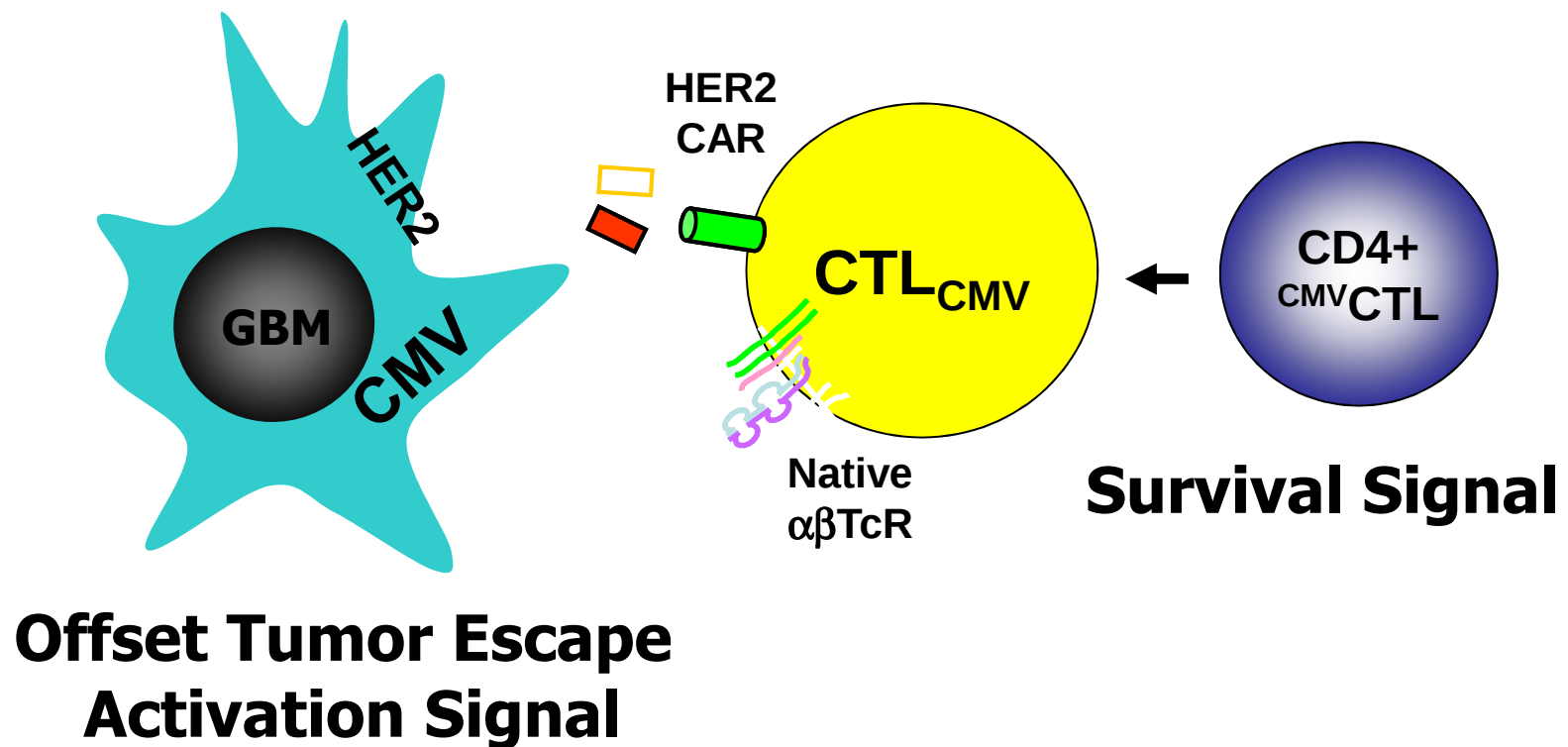
Rationale



Rossig et al. *Blood* 2002; Savoldo et al. *Blood* 2007; Pule et al. *Nat Med* 2008

HERT-GBM

HER2 CAR CMV T cells in GBM patients



HERT-GBM: *objectives*

Primary

Safety

Secondary

Persistence of infused T cells

Anti-tumor activity of T cells

HERT-GBM: *eligibility*

Subject

Progressive GBM
CMV seropositive
KPS/LPS ≥ 50

No therapy
 ≥ 4 wk before
 ≥ 6 wk after
Organ functions
Birth Control
Consent

Tumor

HER2 +

T cells

$\geq 15\%$ HER2 CAR
 $\geq 20\%$ killing

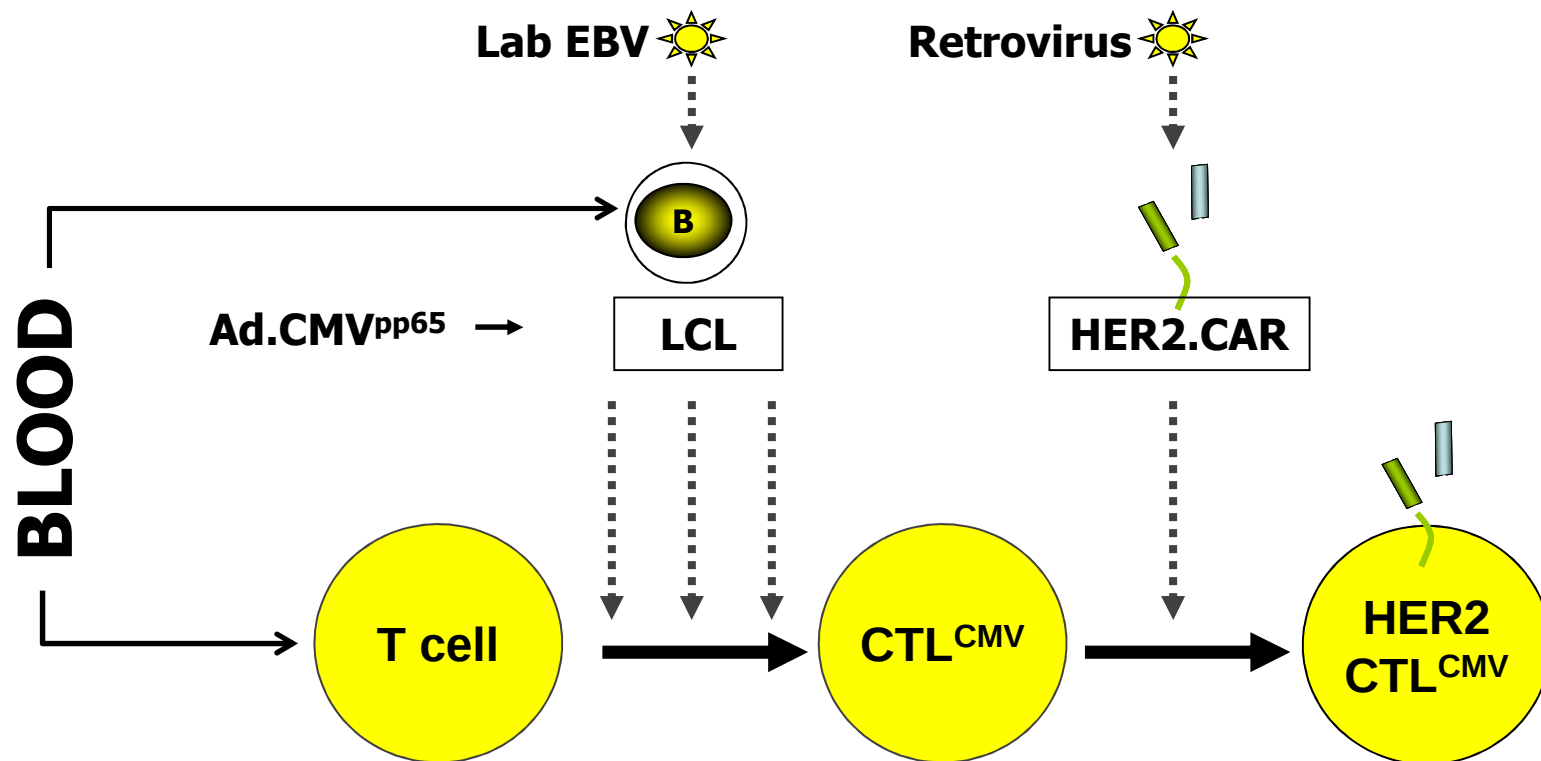
Excluded

- HIV
- Infection
- Pregnancy
- Lactation
- Murine Allergy

Subjects

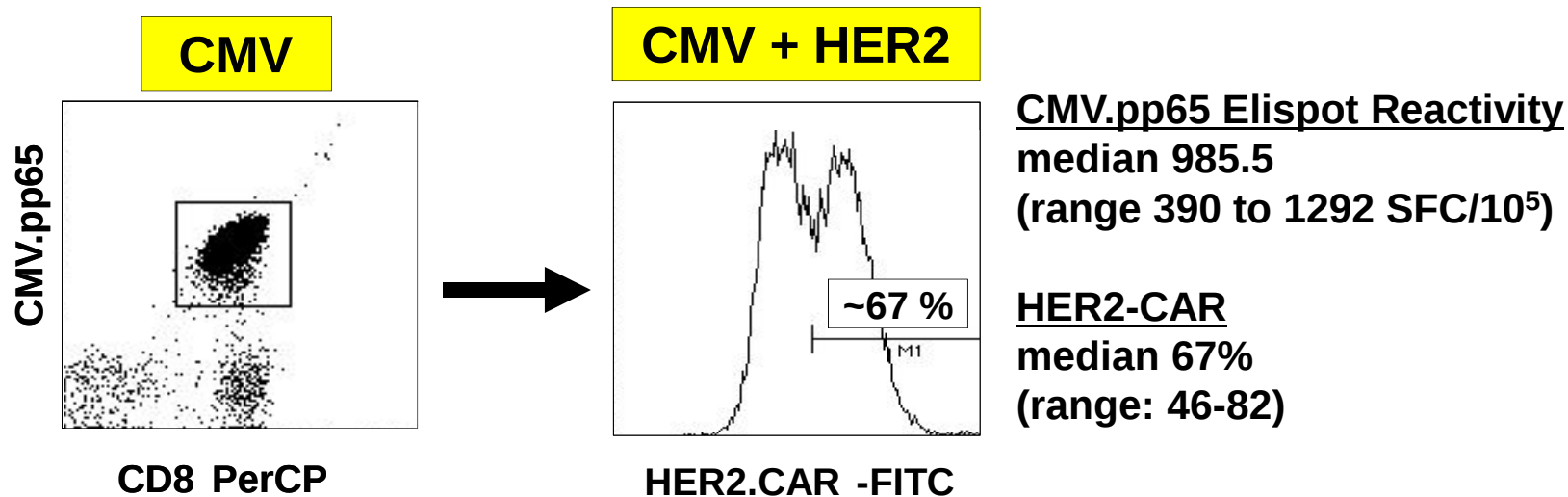
UPN	Age	Sex	Surgery	XRT	+TMZ	Salvage Therapies	Investigational
1	45	F	3	+x 5	+	5	2
2	60	M	1	+	+	1	0
3	30	M	1	+x3	+	2	1
4	18	M	NO	+	+	0	0
5	64	M	2	+	+	2	0
6	61	F	2	+	+	4	2
7	63	F	1	+	+	1	1
8	11	M	1	+	NO	0	0
9	65	M	2	+	+	0	1
10	51	F	1	+	+	1	0
11	64	M	1	+	+	0	0
12	14	M	2	+	+	1	0
13	71	F	1	+	+	0	0
14	16	M	1	+	+	0	0
15	15	F	2	+	NO	2	1
16	11	F	4	+	NO	0	0
17	17	F	2	+	+	1	0

HERT-GBM: *product generation*

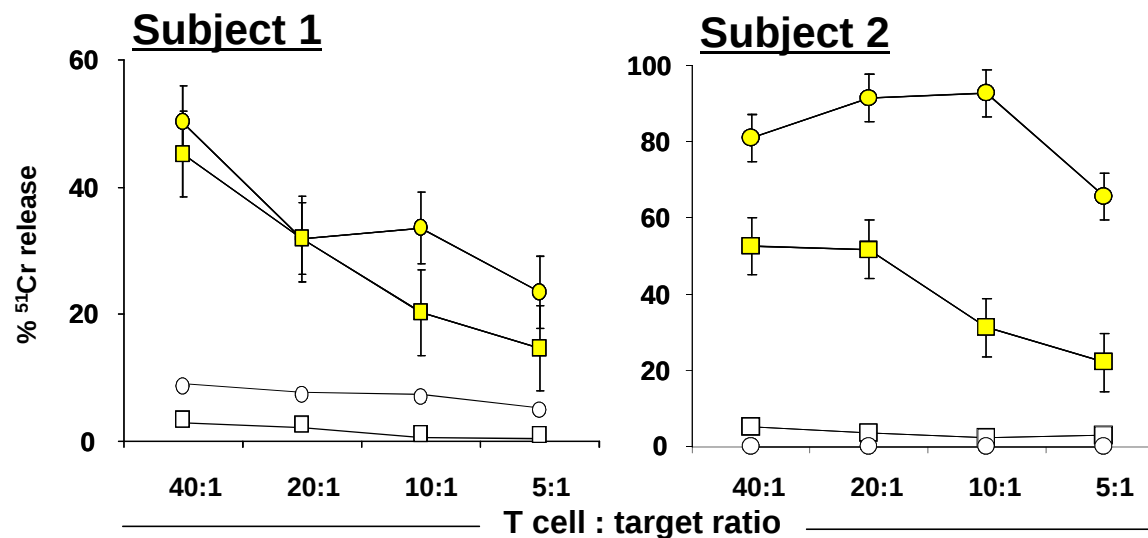


Rooney et al. *The Lancet* 1995; Pule et al. *Nat Med* 2009; Ghazi et al. *J ImmunoRx* '12

HERT-GBM: *bispecificity*

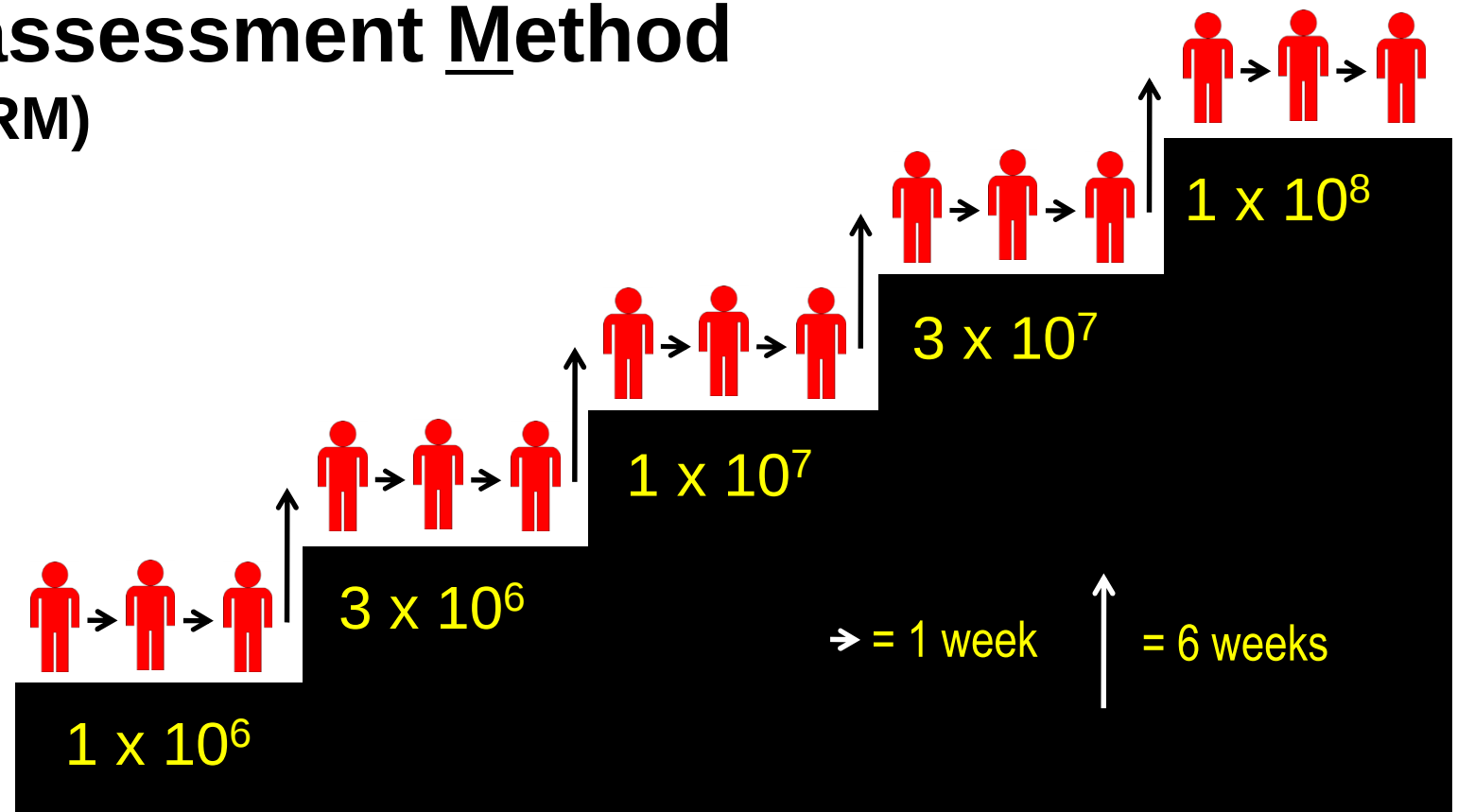


- HER2+
- CMVpp65 +ve
- MDA-MB-468
- autolo OKT3 blasts

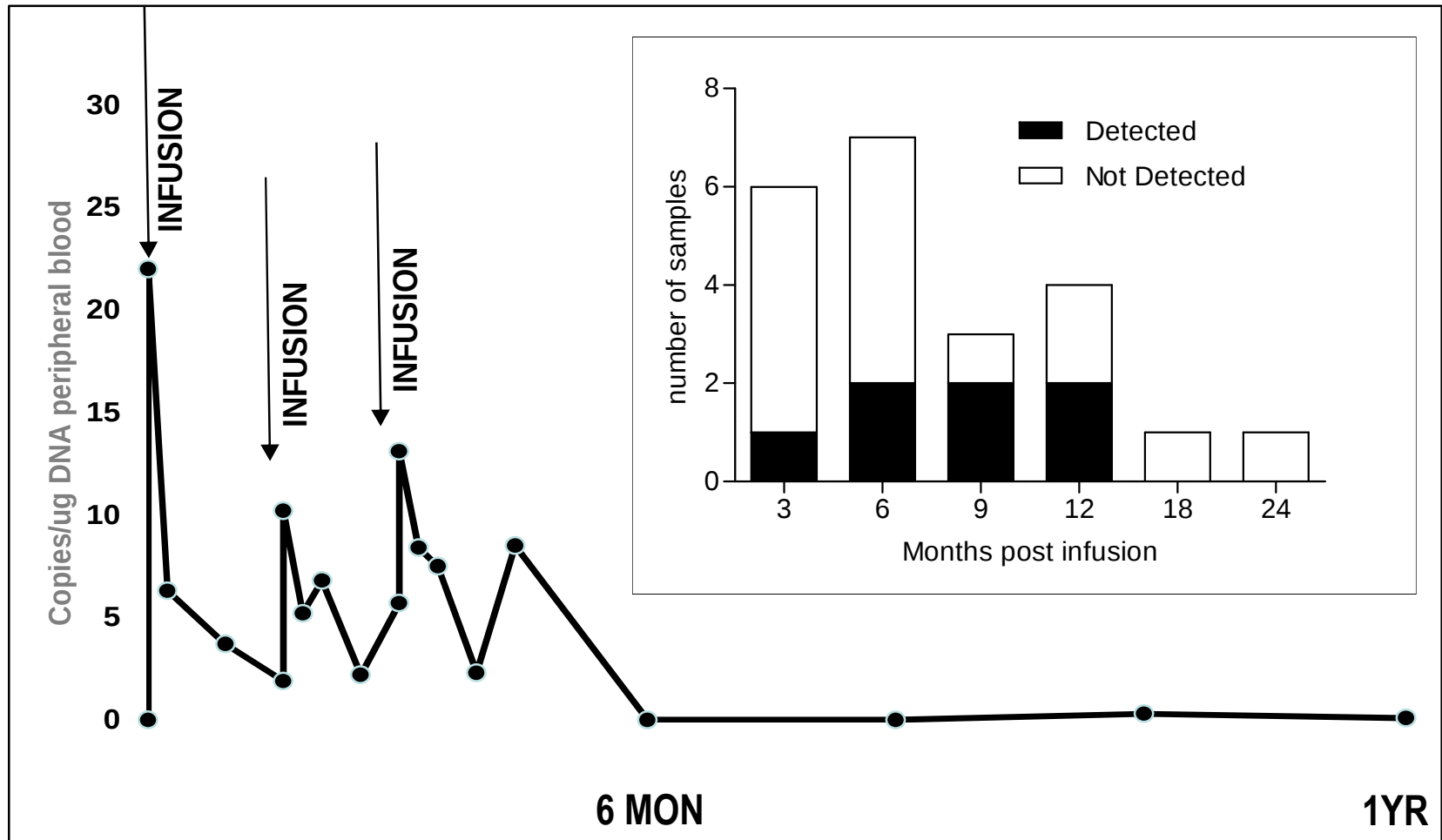


Escalation Design

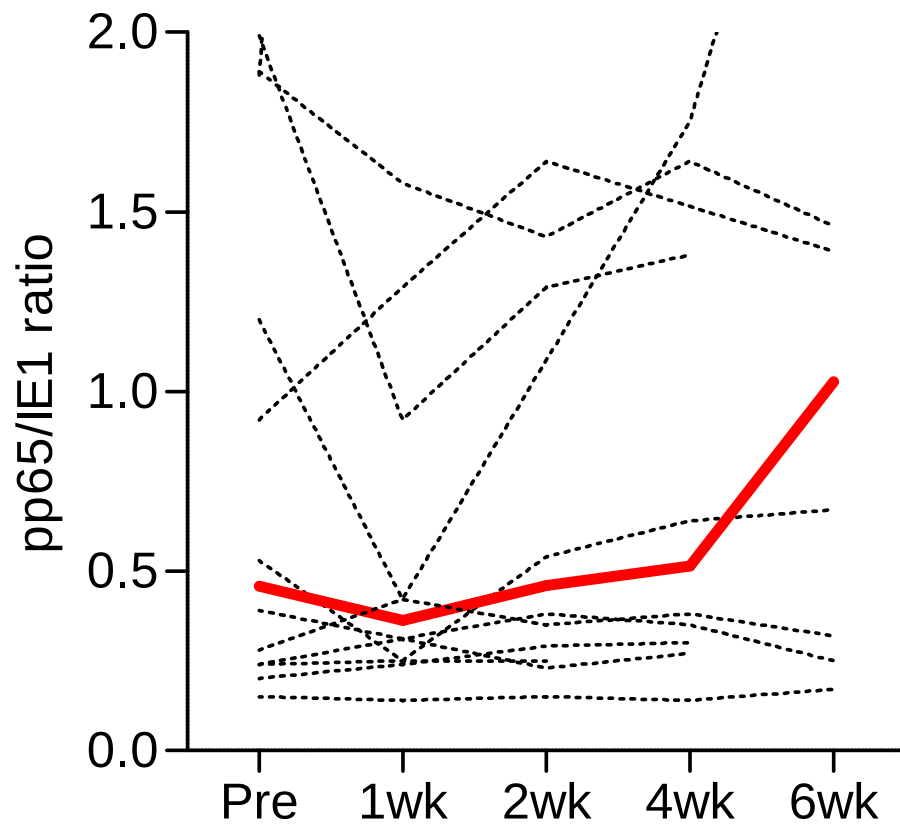
- Phase I dose escalation
- modified Continual Reassessment Method (mCRM)



CAR T cell Persistence

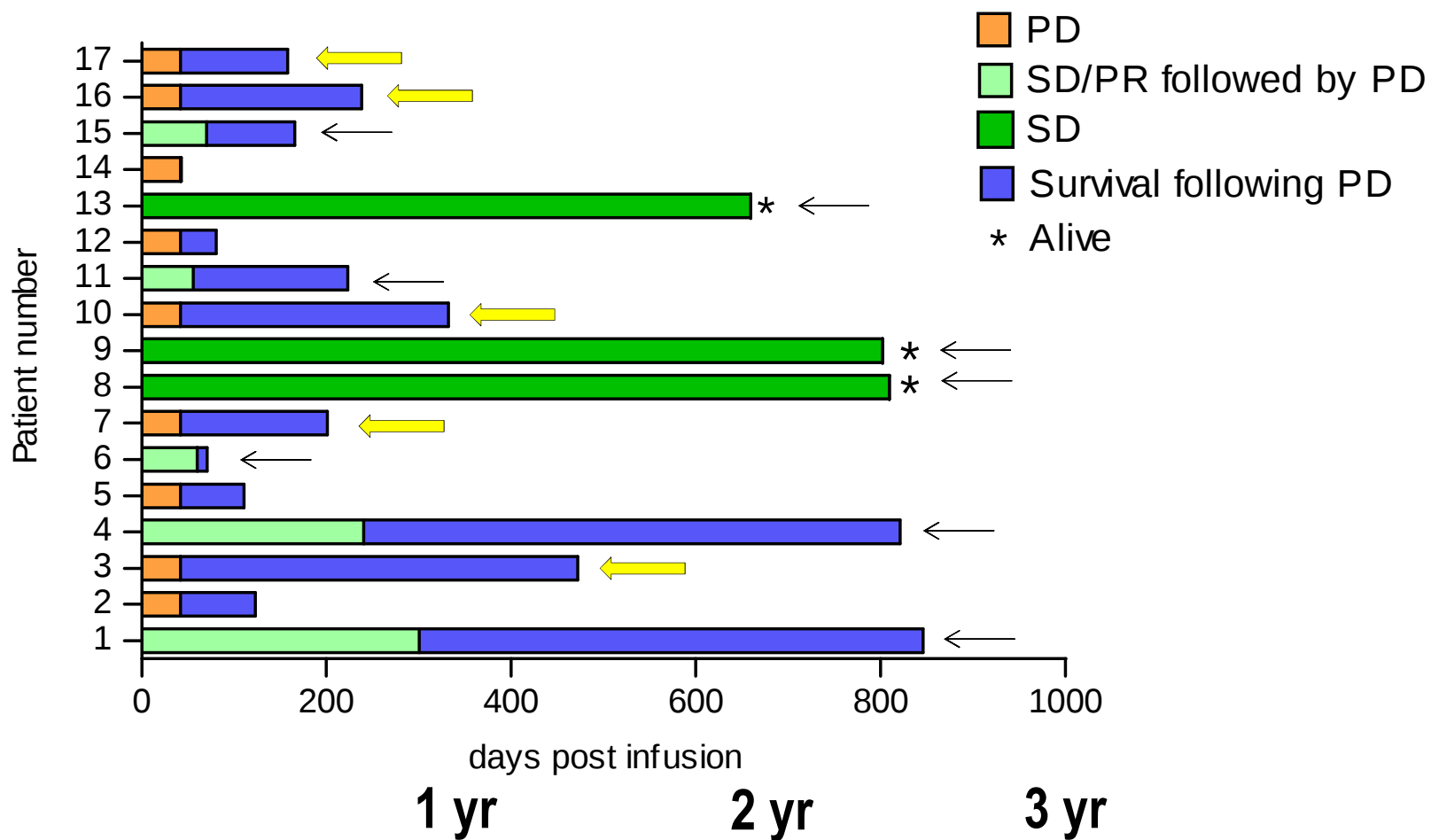


CMV Immune Reconstitution



→
**Data past 6 weeks
pending**

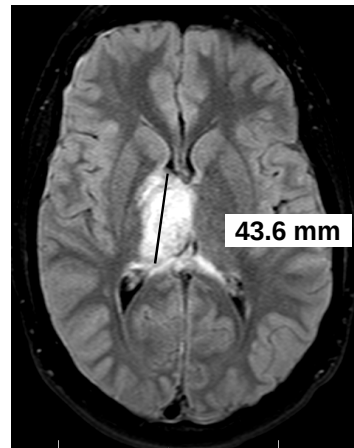
Outcomes



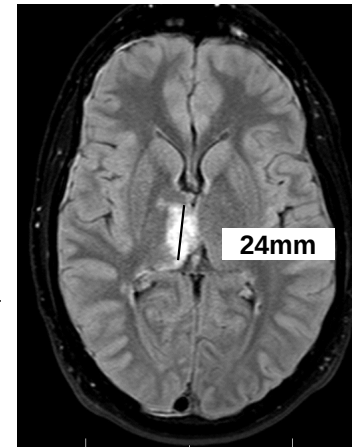
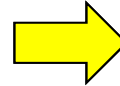
17 year old male

Thalamic tumor
Unresectable

Dose Level 2



DL2



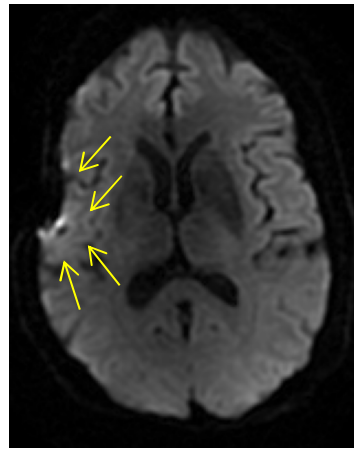
MRI

10 months

71 year old female

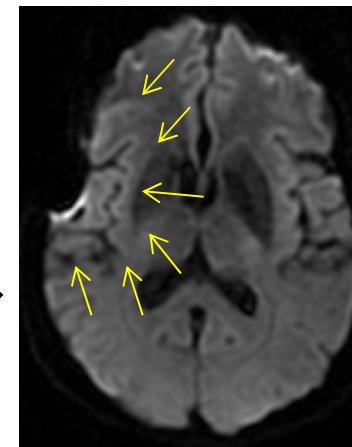
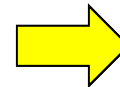
Parieto-temporal
GTR → Progressed

Dose Level 4



DL4

x2



>24 months

15 year old female

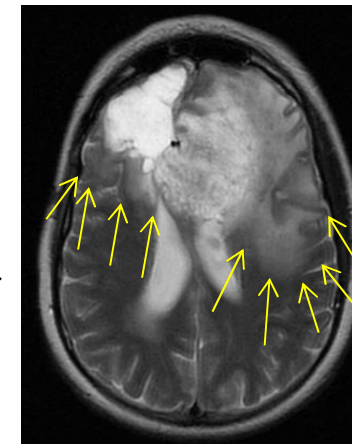
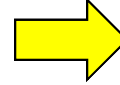
Fronto-caudate
Debulk → Progressed

Dose Level 5



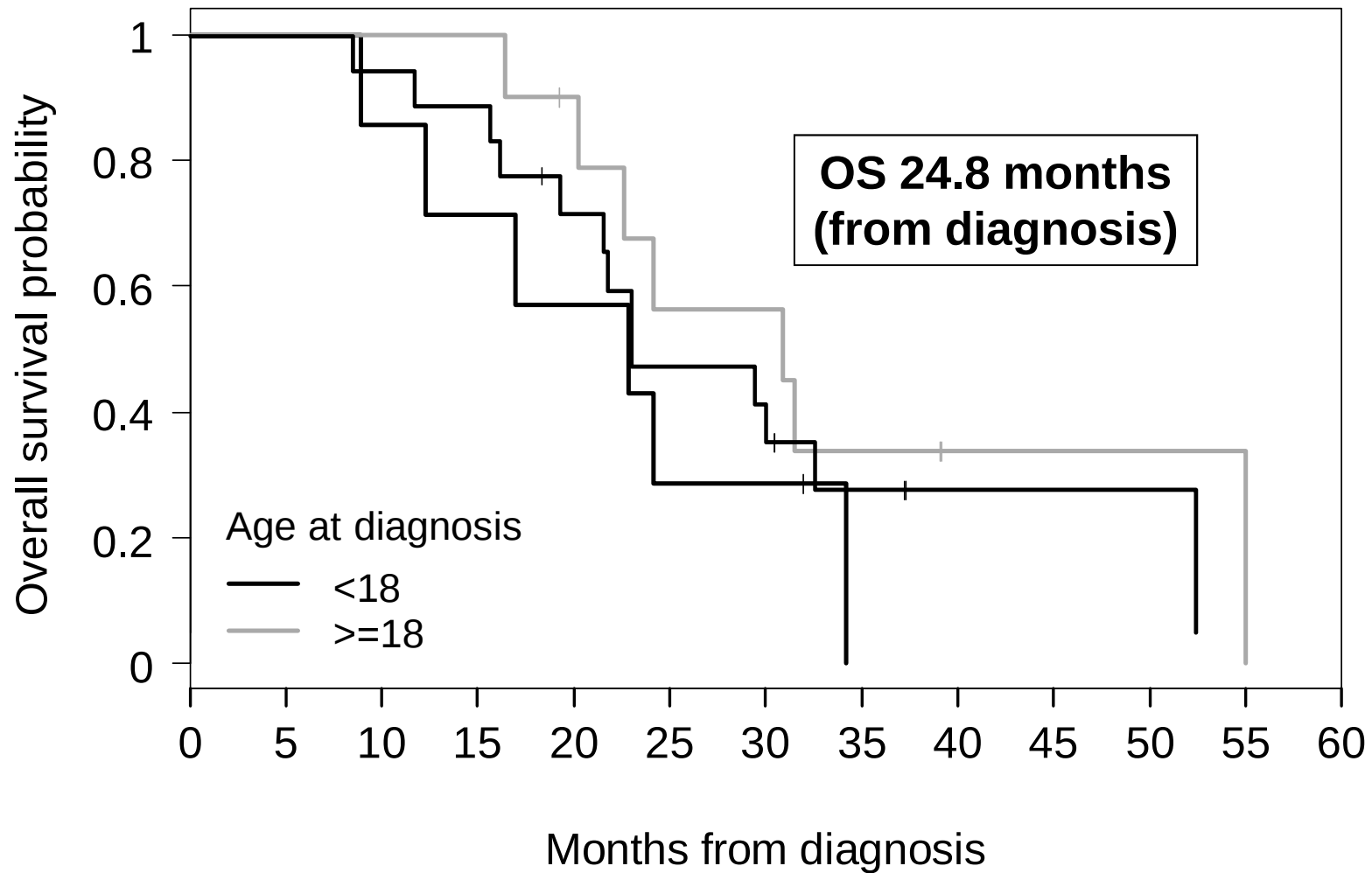
DL5

x2

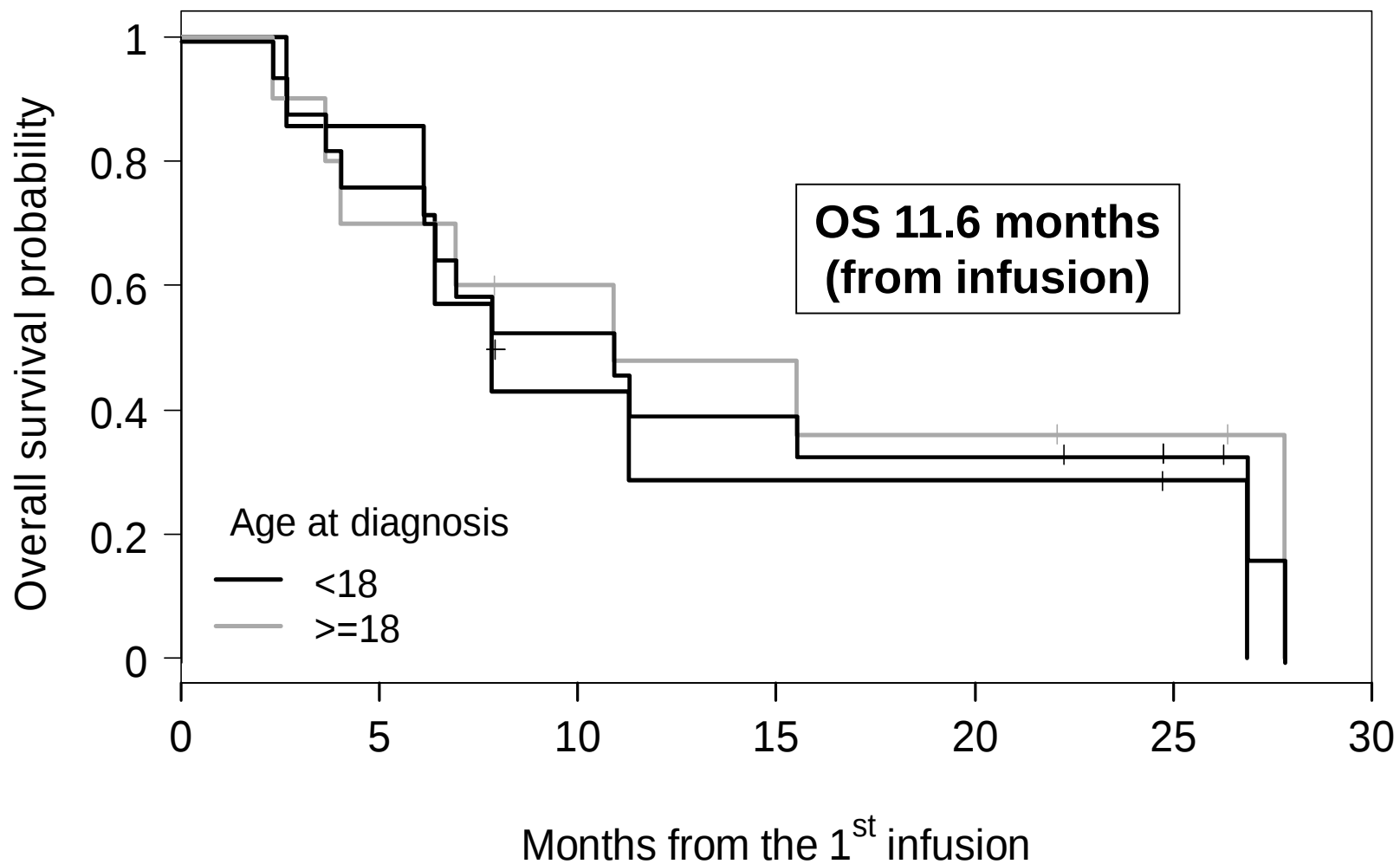


>5 months

Survival from Diagnosis



Survival from 1st Infusion



HERT-GBM: *summary*

Intent-to-treat: 20 lines; 17 subjects 5DL

- **Severe Adverse Events** *none*
- **Cytokine Release Syndrome** *none*

Efficacy

1/16 unevaluable

8/16 (50%) PD

8/16 (50%) SD (7/16) or PR (1/16)

3/16 (19%) LTS >30 months

Future

- **Optimizing T cell Expansion v2.0**
 - HDC Conditioning
 - CTX 30 mg/kg/day on day -7, -6
 - Flu 25 mg/m²/day day -5 to -1
- **Rapidly generated HER2 CAR^{CMV}CTLs**
 - pp65 and IE1 peptide pulsing (Ann Leen)
- **Intracranial Delivery (iCAR-GBM)**
primary HER2 CAR T cells [NCT 02442297](#)

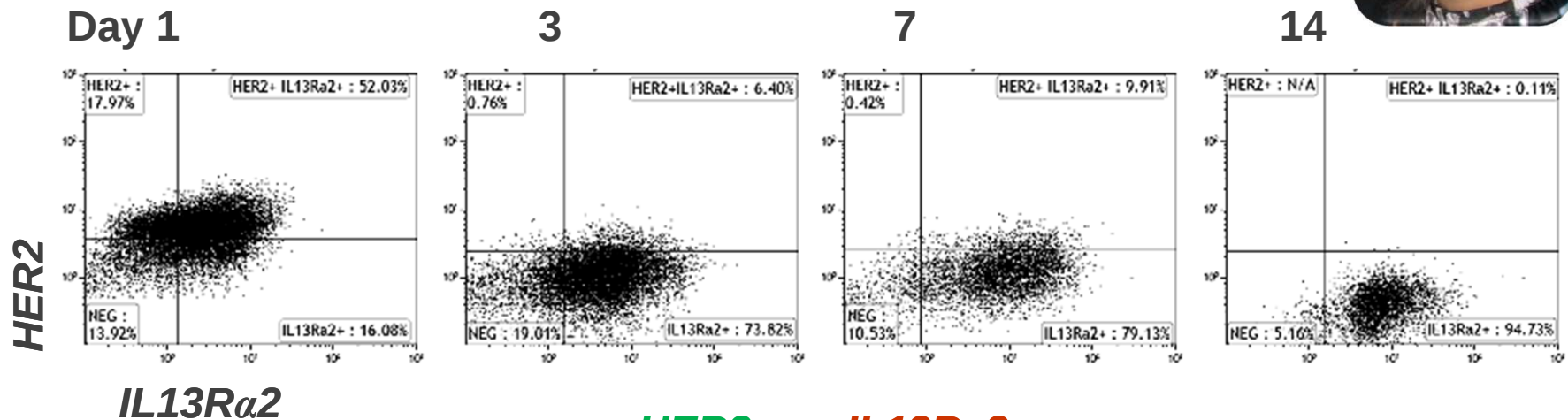


“The Great Escape” & Broad Spectrum Products

Antigen Escape



Meena Hegde

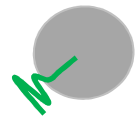


IL13Ra2

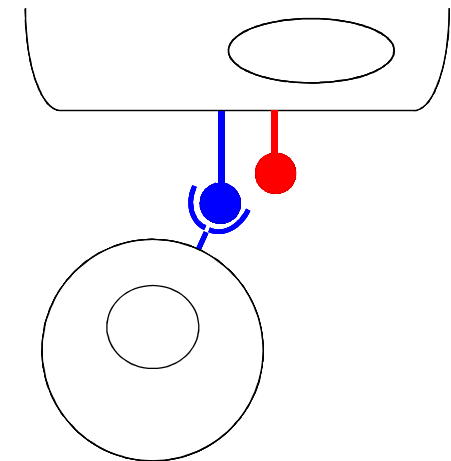
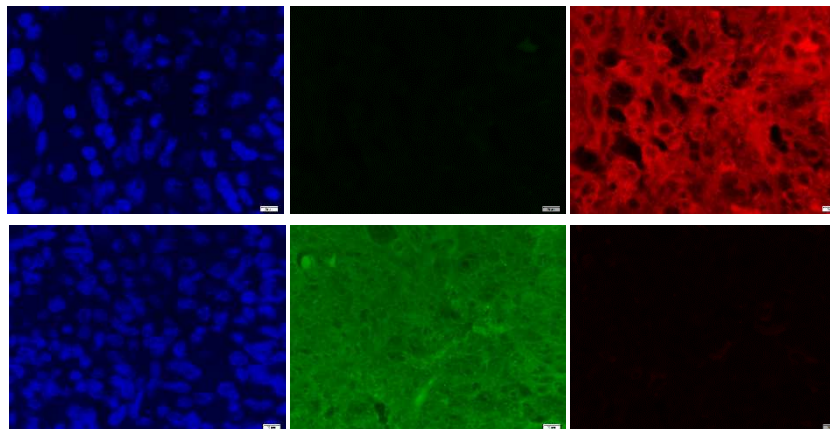
HER2

IL13Ra2

HER2 CAR



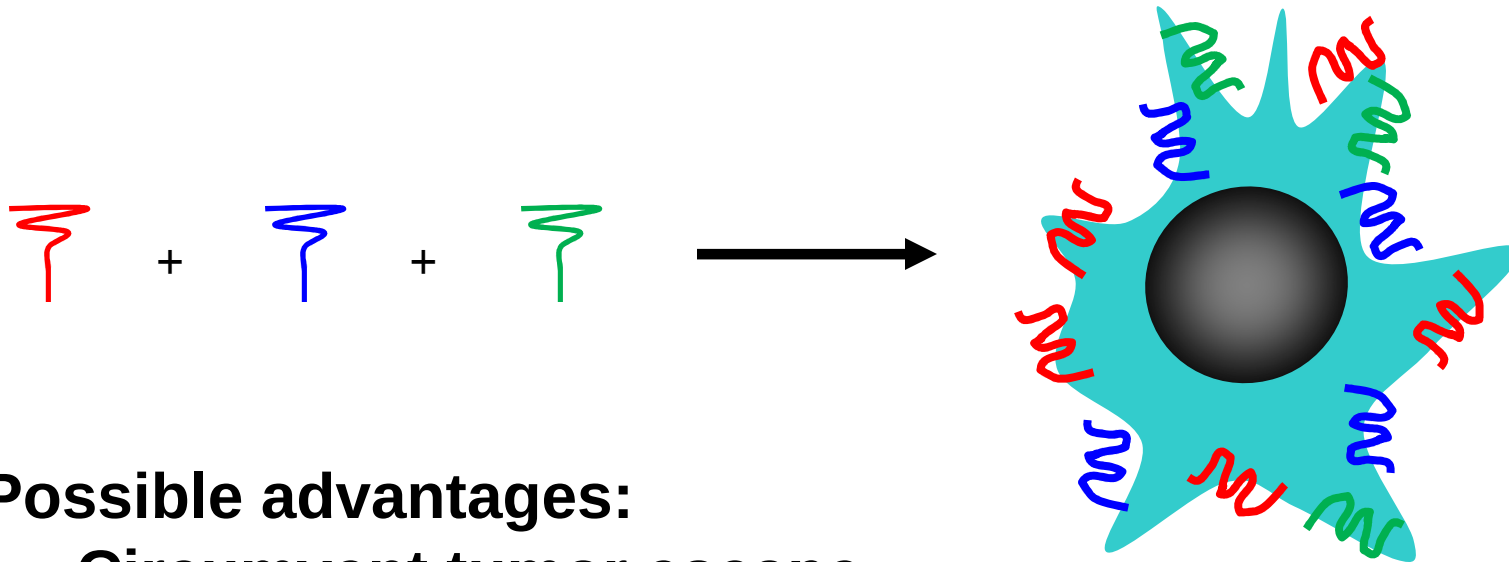
IL13Ra2 CAR



HER2 CAR T cell

Hegde et al. *Mol Ther* 2013; Biela et al. *Frontiers in Oncology* 2014

Hypothesis



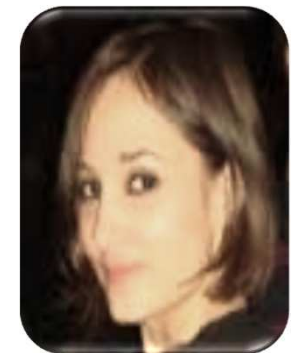
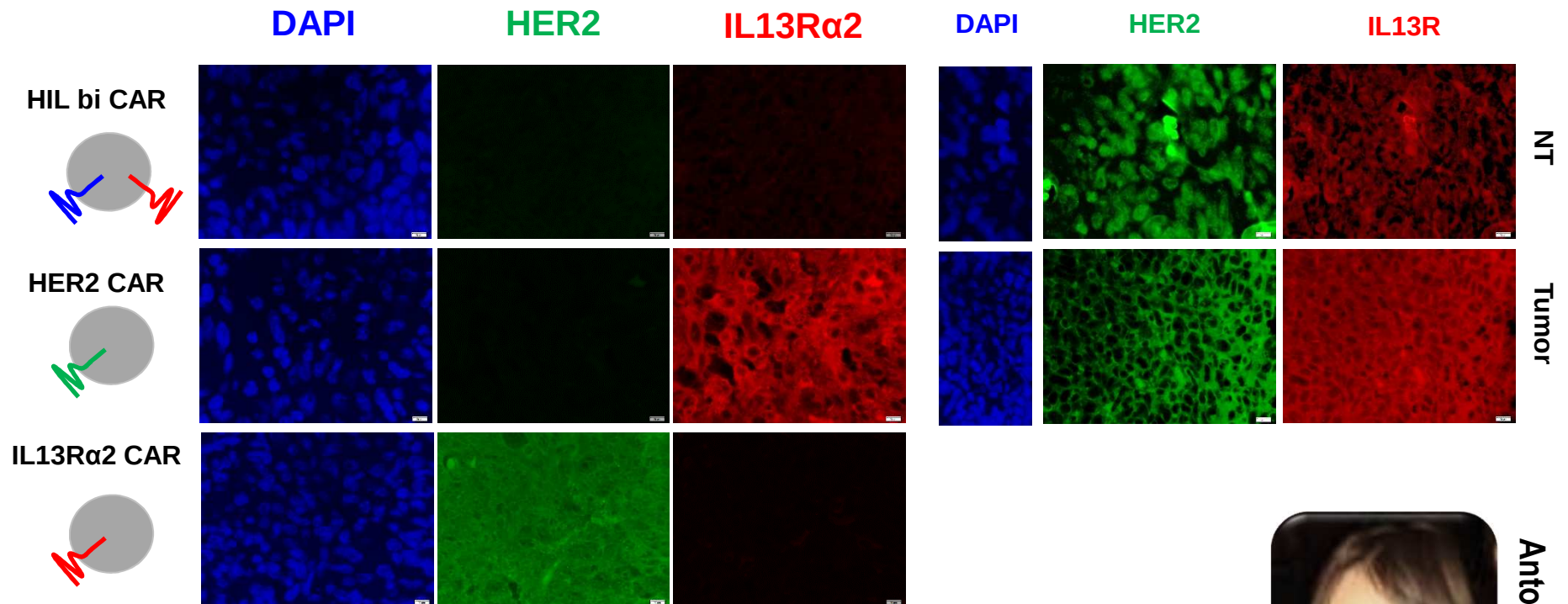
Possible advantages:

Circumvent tumor escape

- Heterogenous expression of target
- Down regulation of target
- Antigen loss variants

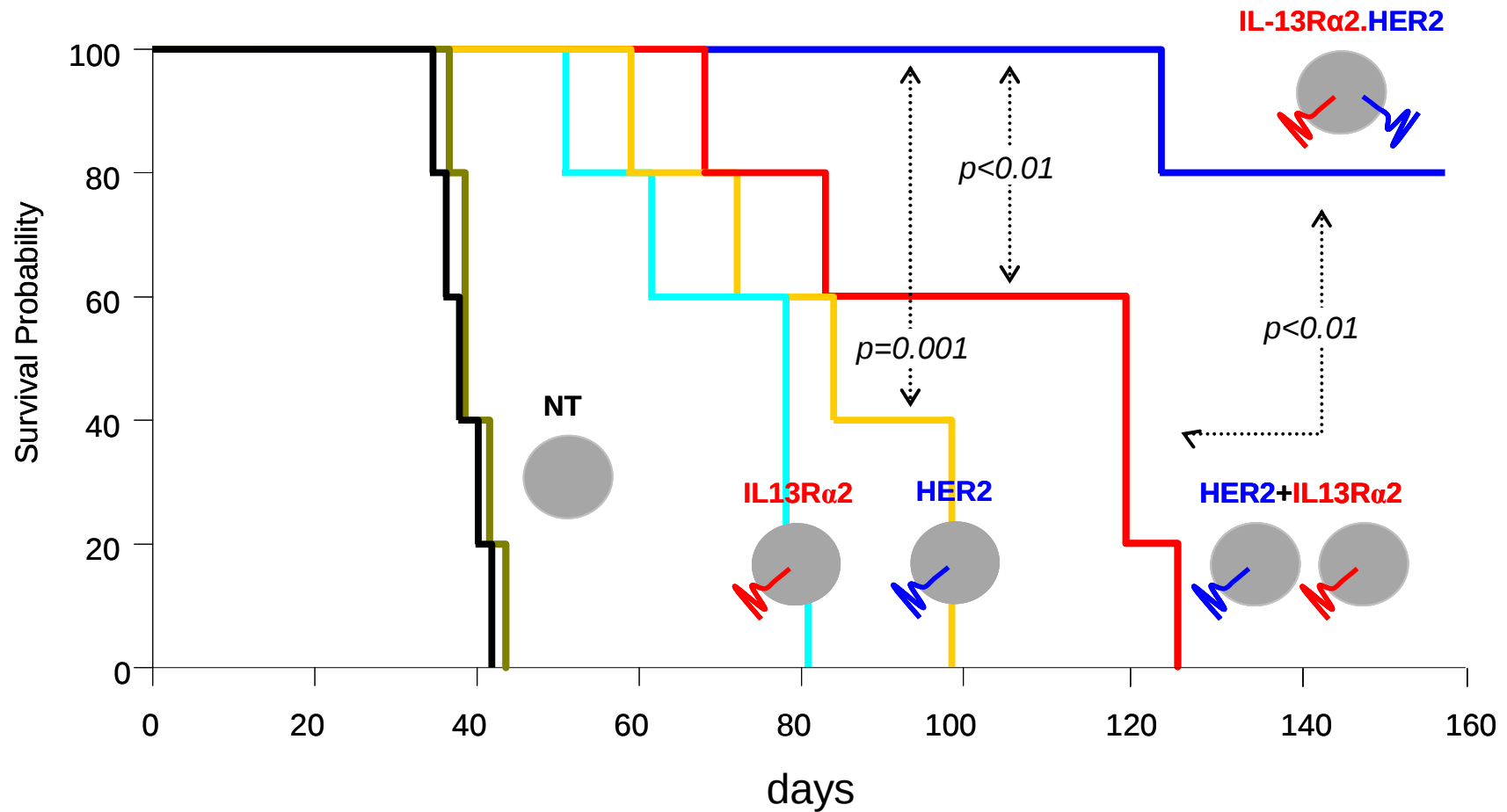
Improve T cell activation

Mitigating Antigen Escape



Antonella Pignata

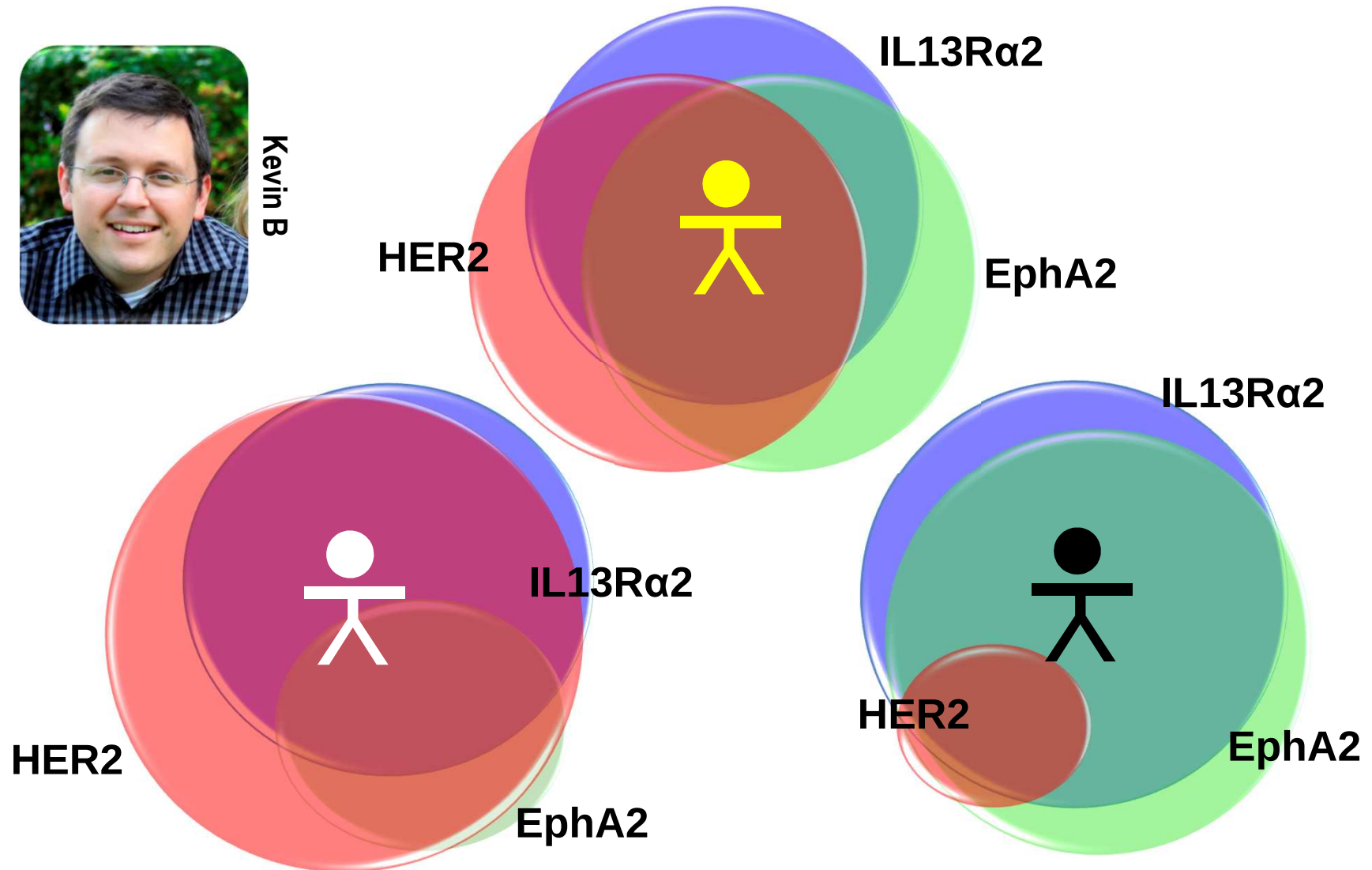
Antitumor Activity



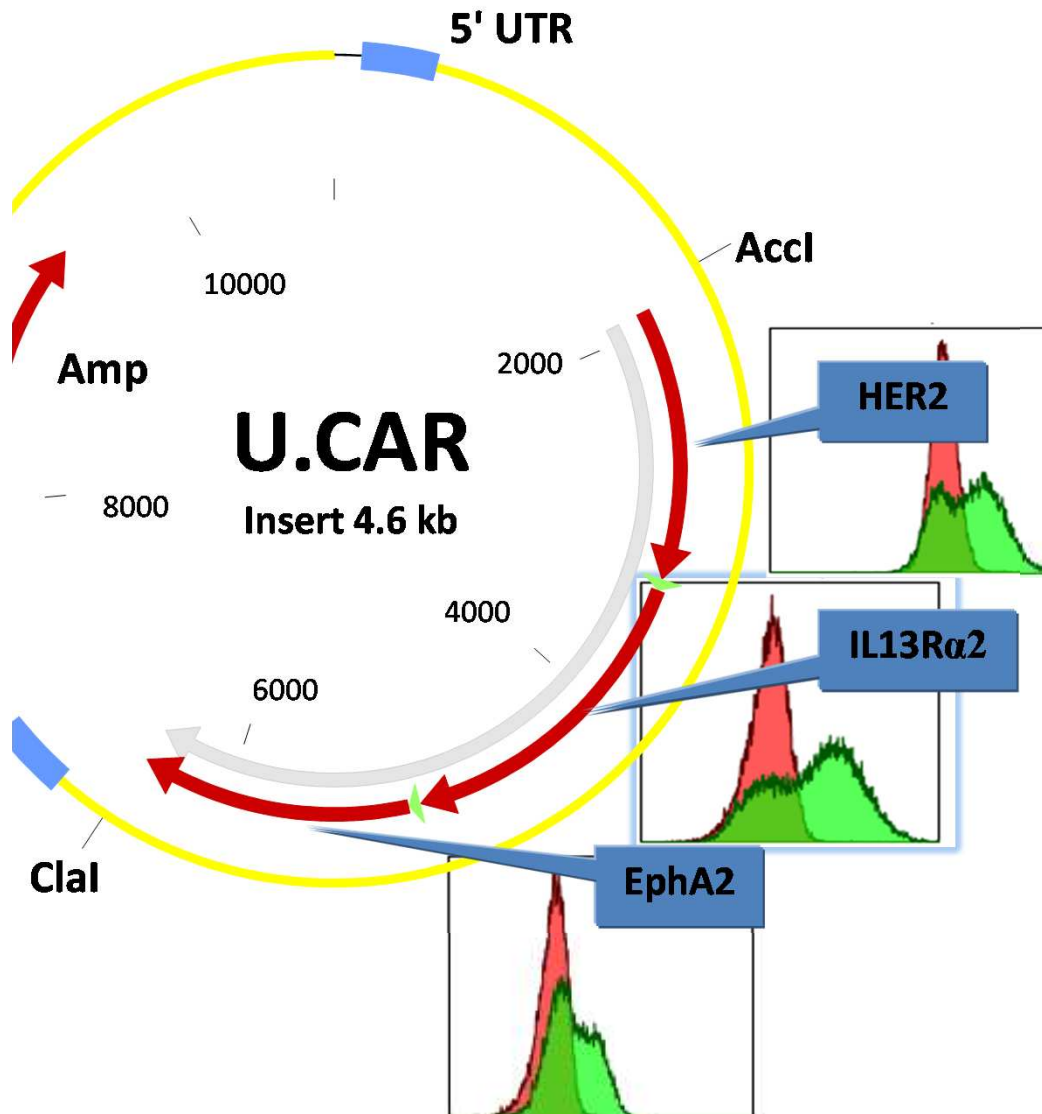
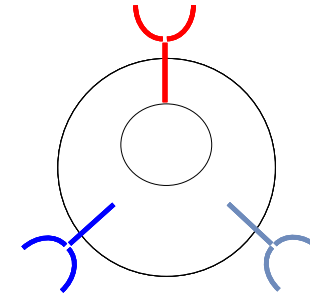
GBM: *inter-patient heterogeneity*



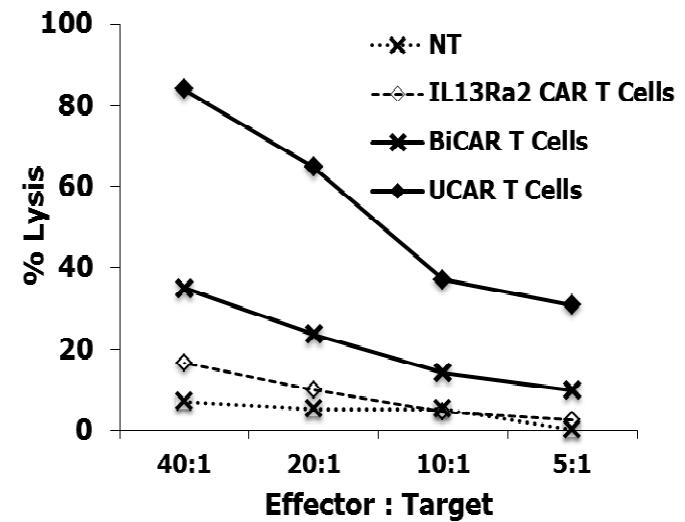
Kevin B



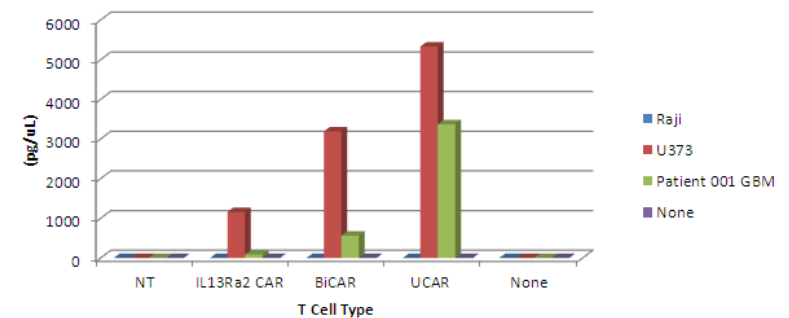
U-CAR T cells



Patient 001 Glioma



24-hr Co-culture ELISA IL-2 Release

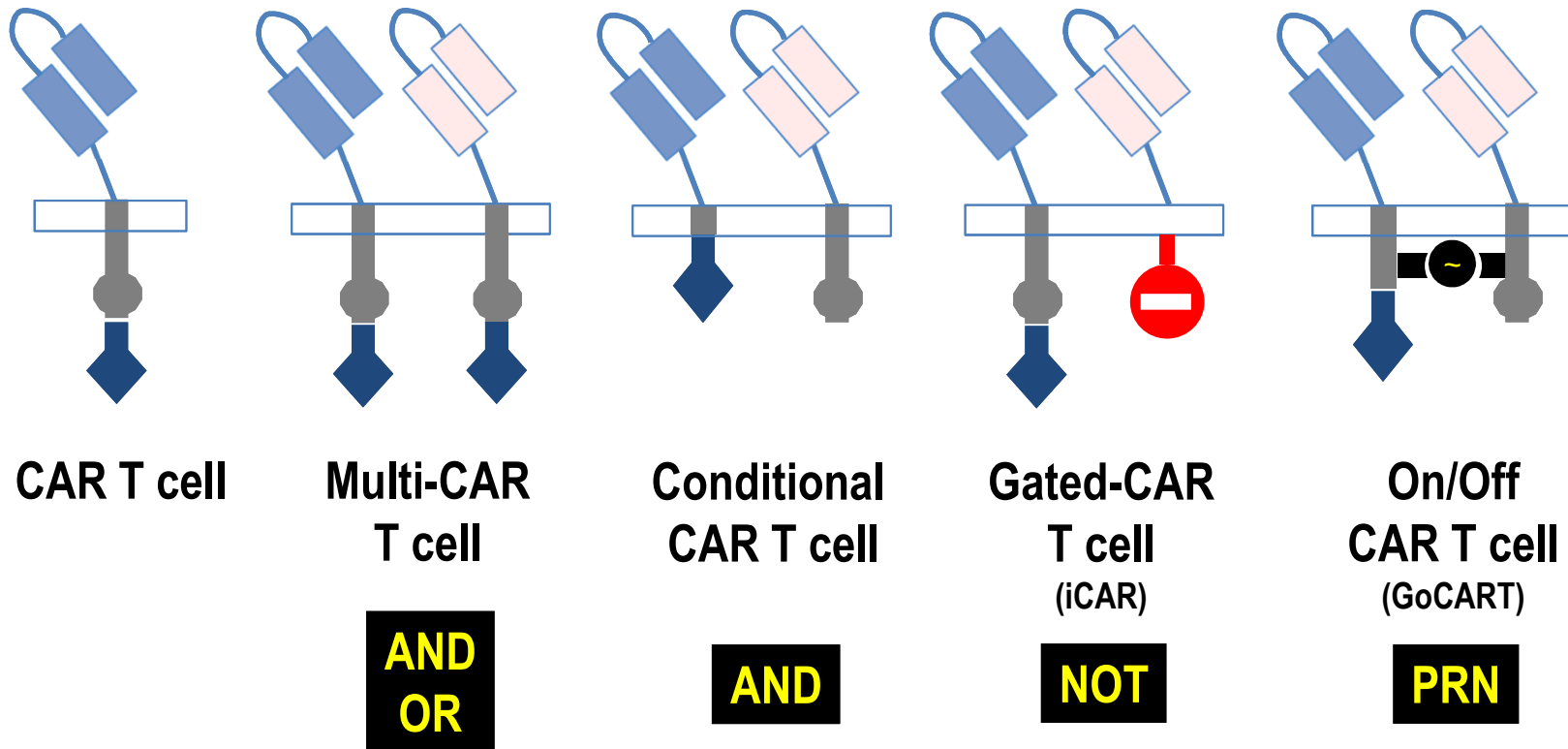




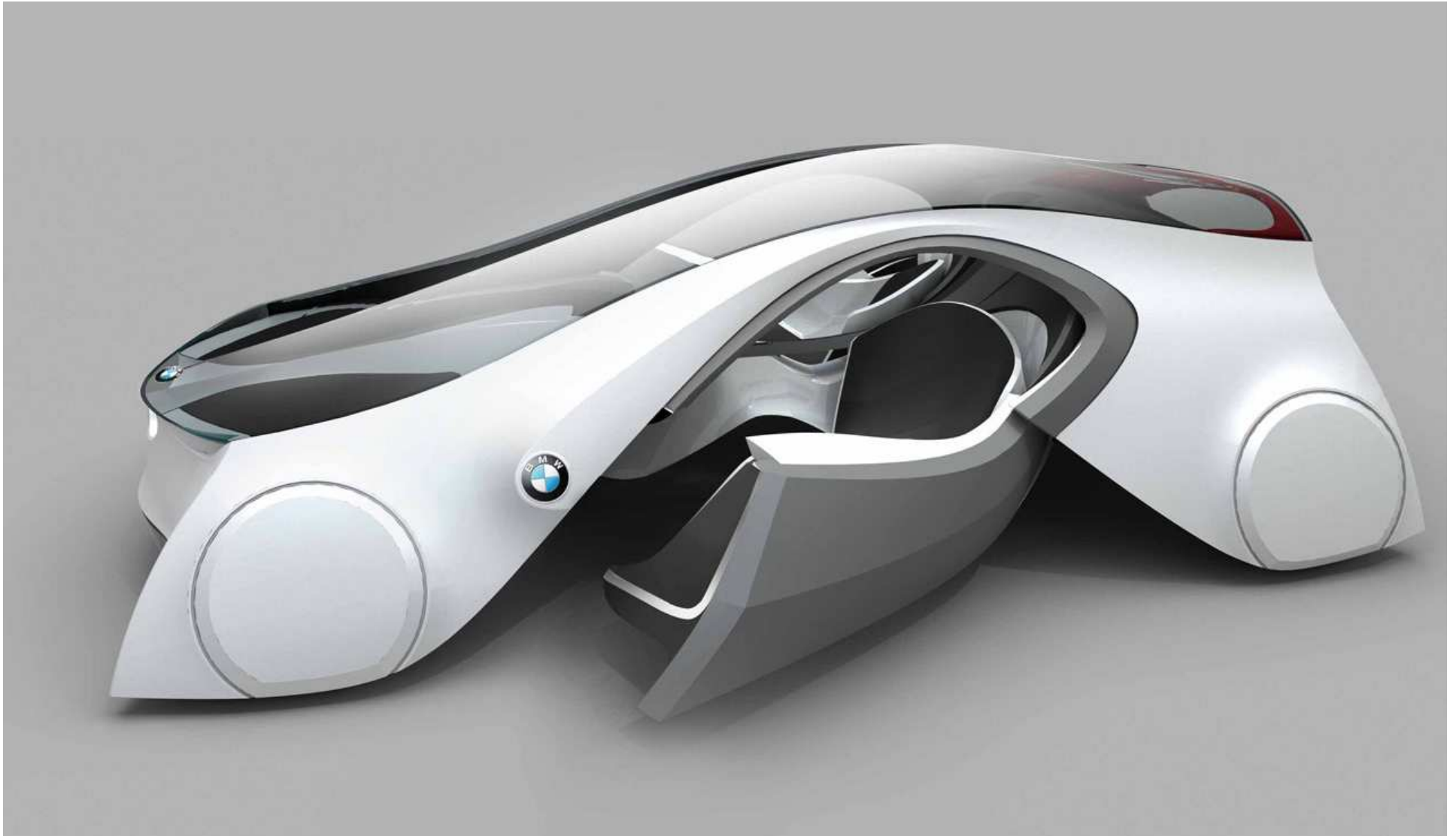
Smart CARs

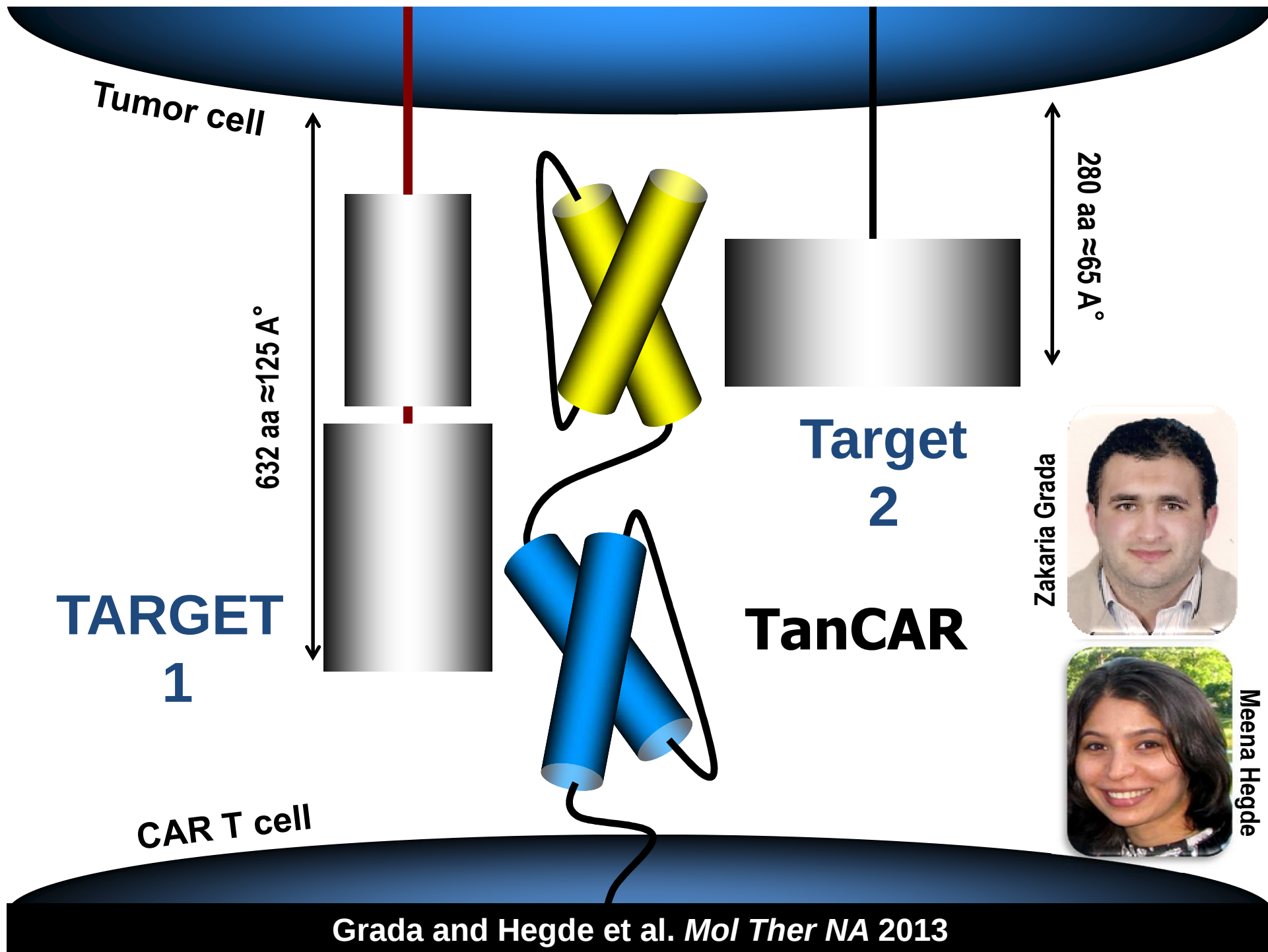


The Boolean Logic in Action



Concept CARs





Zakaria Grada



Meena Hegde



Matthew Baker



Tan.CAR Docking

TUMOR

Target 2

intracellular
domain

intracellular
domain

Target 1

CD19.scFv

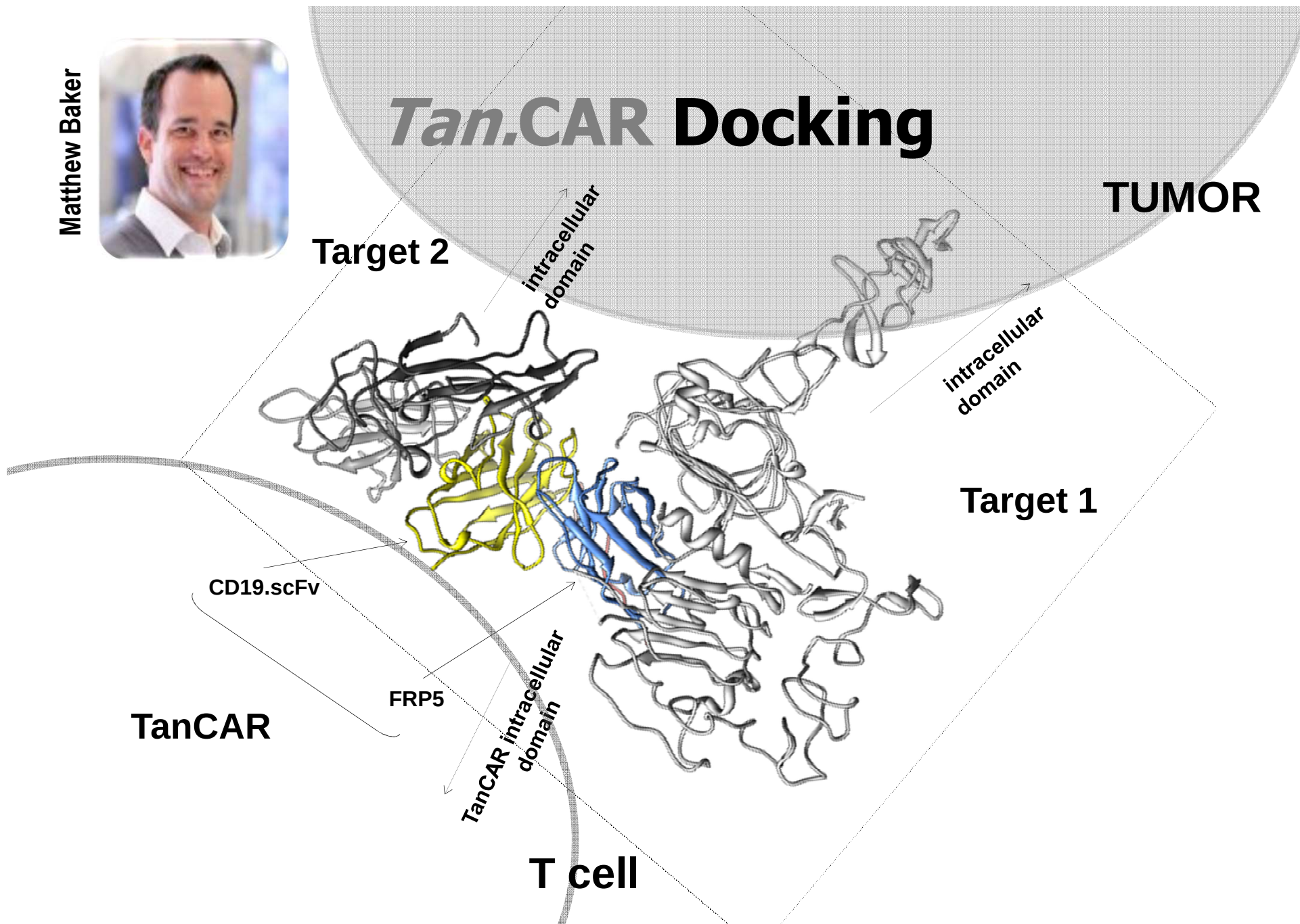
FRP5

TanCAR intracellular
domain

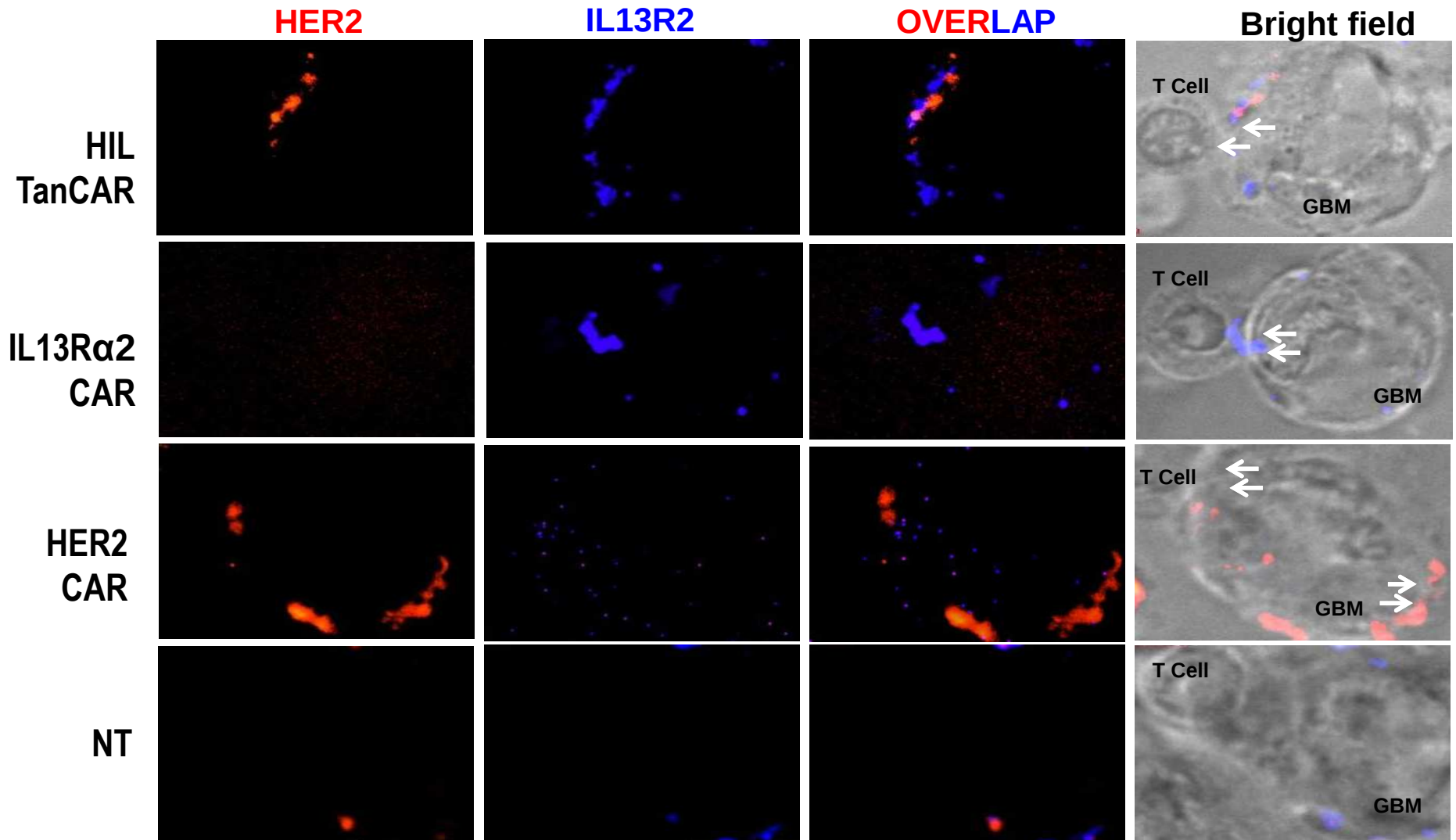
TanCAR

T cell

Grada and Hegde et al. Mol Ther NA 2013

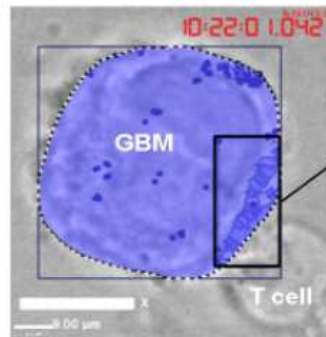


Bispecific HIL TanCAR Synapse

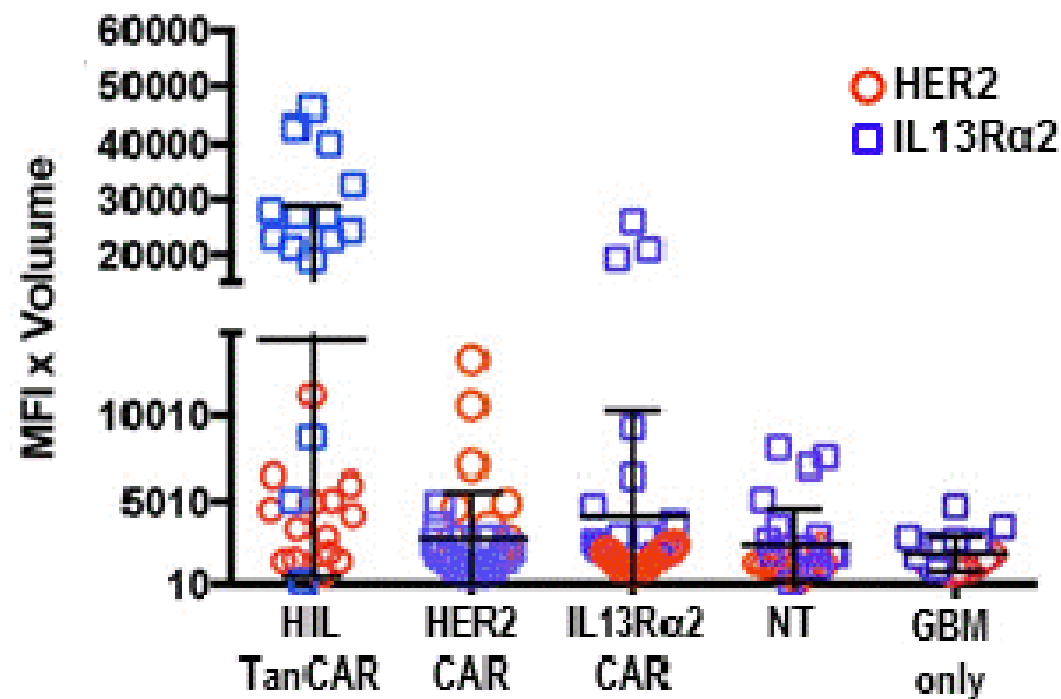


Mukherjee and Orange; Hegde et al.

Larger HIL TanCAR Synapse

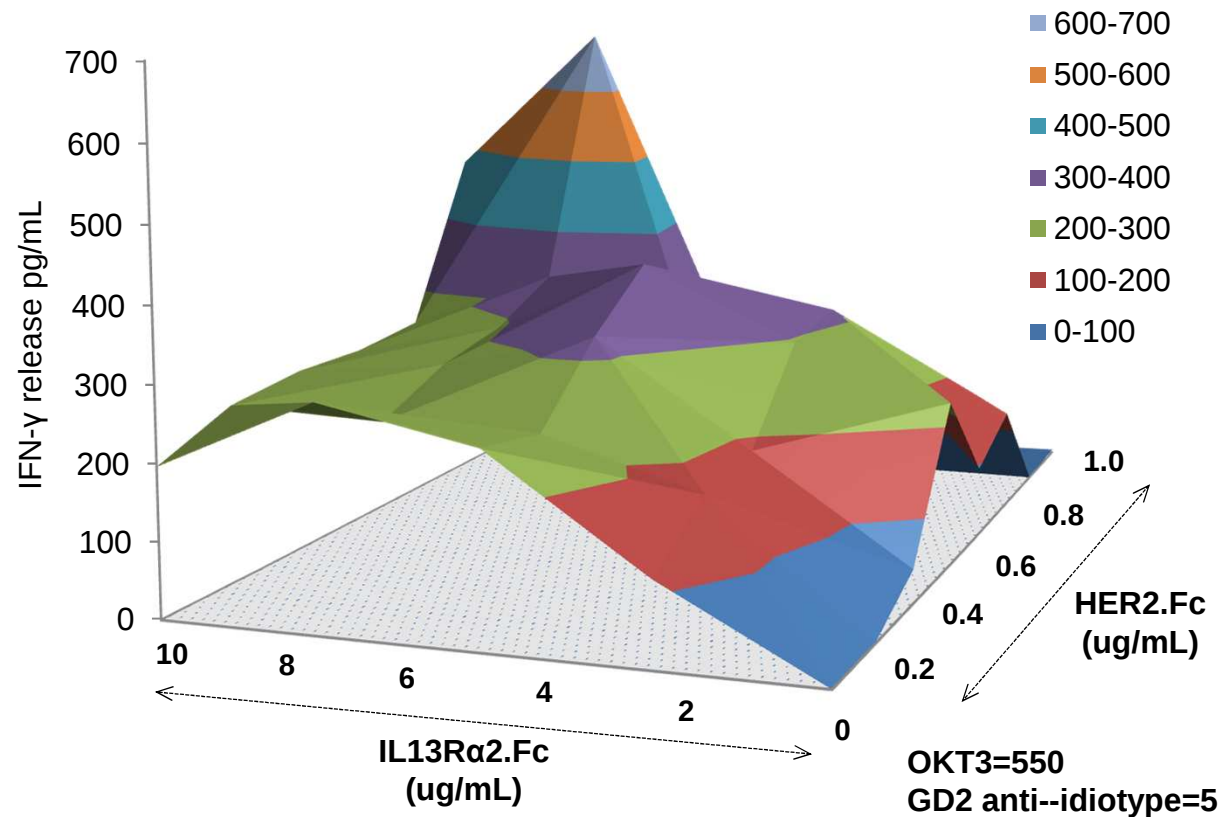


Immunological Synapse (IS)

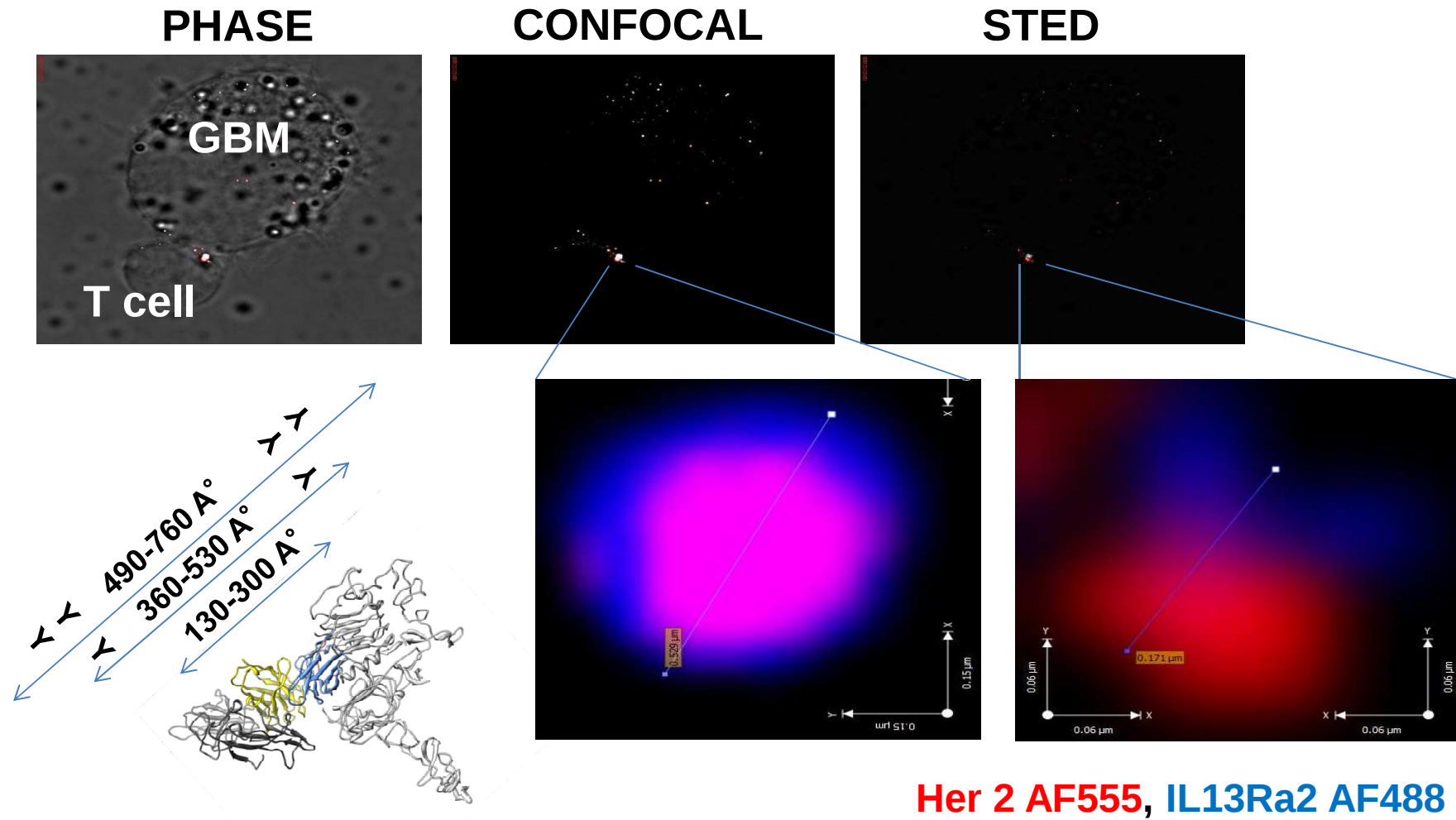


Mukherjee and Orange; Hegde et al.

Dynamics of T cell Activation

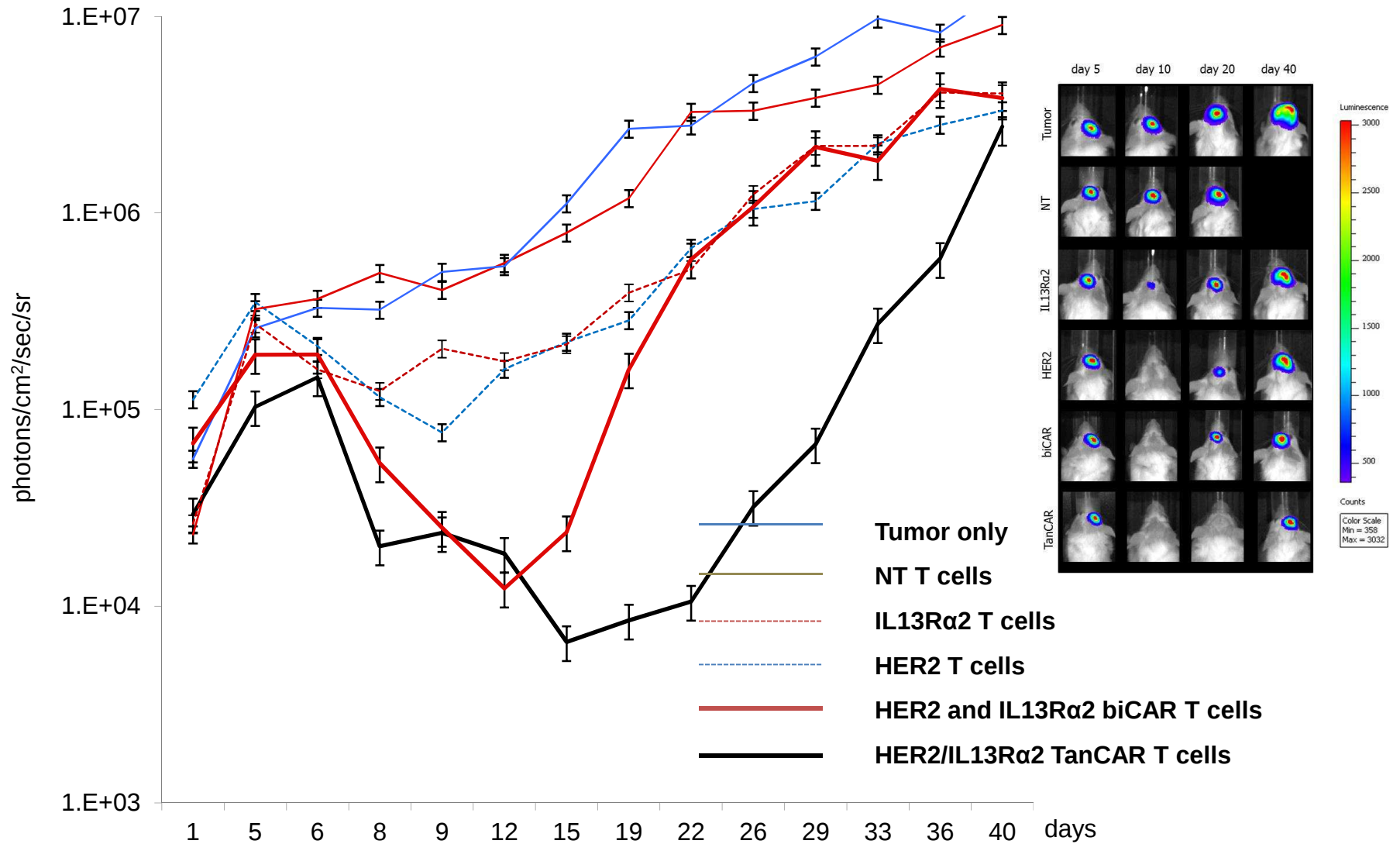


Can TanCAR Co-engage Targets?



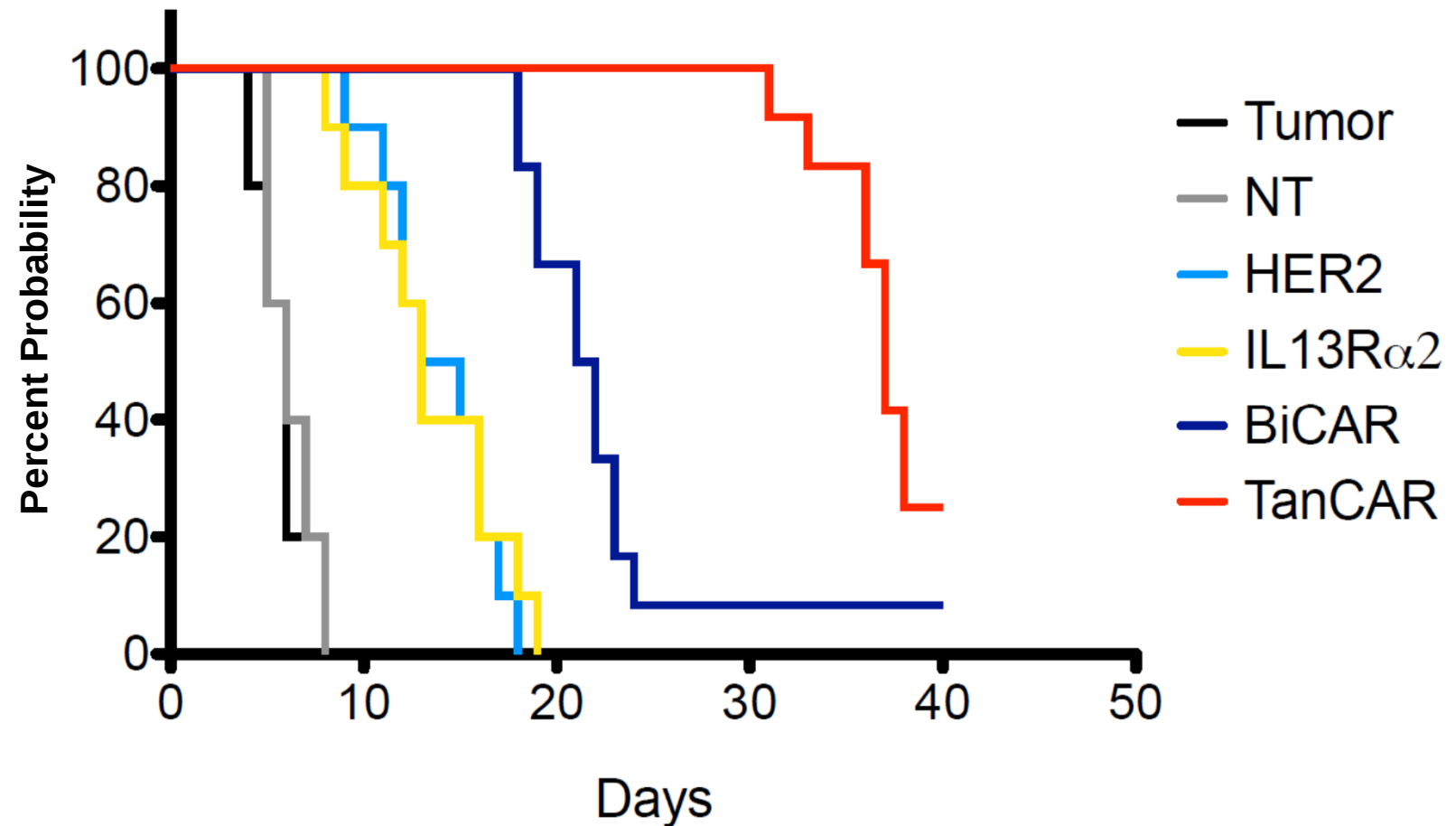
Mukherjee and Orange; Center for Immunobiology, Texas Children's Hospital

Anti-glioma *in vivo* Activity

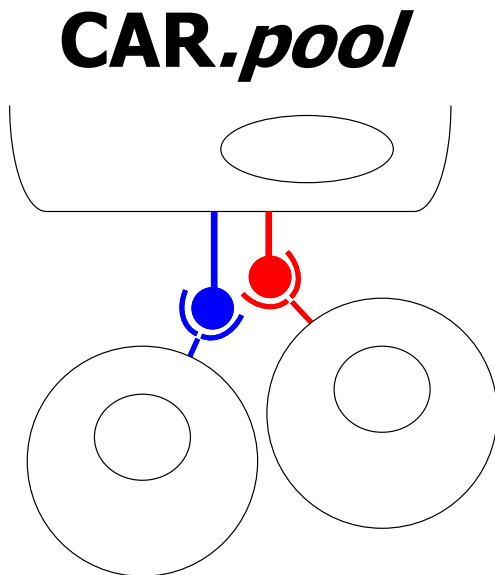


Hegde et al. *in review*

Improved TTP



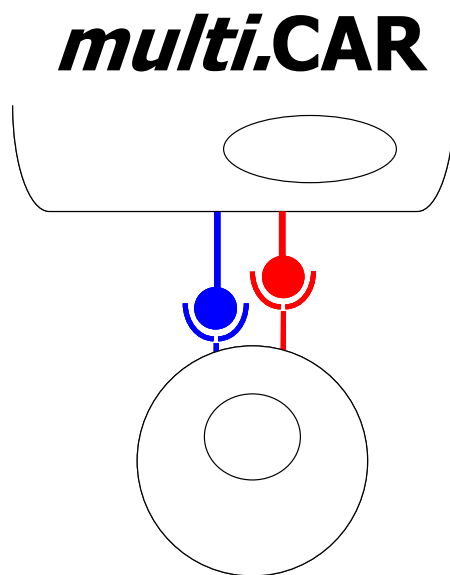
Conclusion: *Broad Spectrum Products*



offset antigen escape

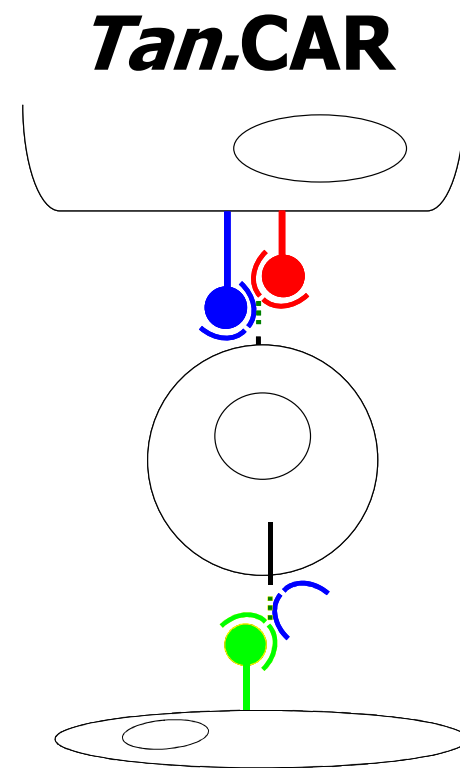
offset antigen escape

offset antigen escape



+ enhance T cell activation

+ enhance T cell activation



+ selective synergy?

Coming soon

TanCAR Molecules

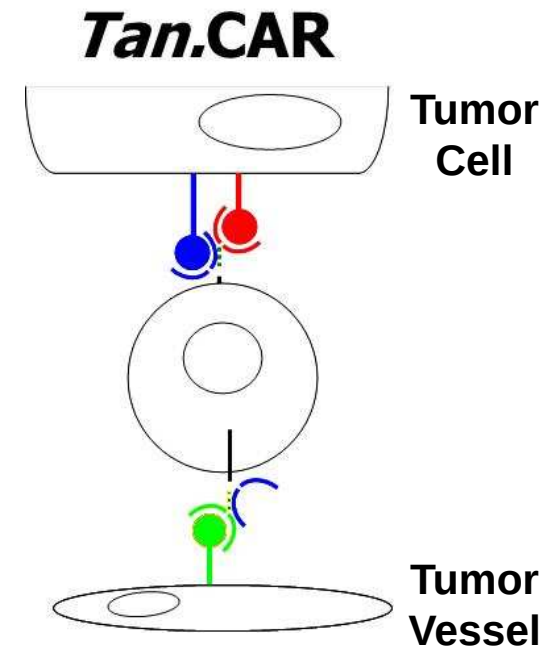
CIS: HER2/GD2

TRANS: TAA/TEM8

Target the tumor PROFILE

Custom-made vs. Universal CART

HIL TanCAR in a Phase I trial



Coming soon

TanCAR Molecules

CIS: HER2/GD2

TRANS: TAA/TEM8



Tiara Byrd

Target the tumor PROFILE

Custom-made vs. Universal CART

HIL TanCAR in a Phase I trial

NOSTROPOLIS 2014/5



Vita Brawley



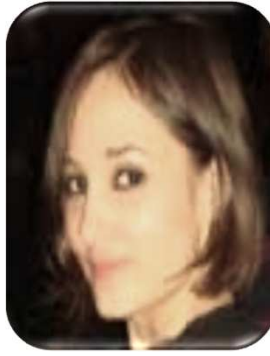
Tiara Byrd



Meena Hegde



Kevin B



Antonella Pignata



Daniel Landi



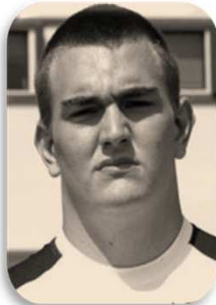
Kristen Fousek

present

past



Alexia Ghazi



Eddie Haupt



Aidin Ashoori



Zakaria Grada



Long Yuan



Amanda Corder

Acknowledgments

THE PATIENTS

Center for Cell and Gene Therapy
Baylor College of Medicine

Stephen Gottschalk
Helen Heslop

Baylor College of Medicine
Texas Children's Hospital
The Methodist

MD Anderson Cancer Center-UT (P Anderson,
E Kleinerman)

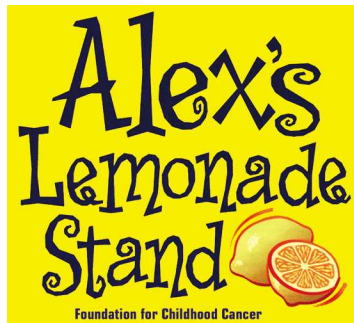
The Methodist Research Institute (Y. Kew, R.
Grossman, SZ Powell, D Baskin, J Zhang)

Children's Mercy and PACT (Doug Meyers)

The National Cancer Institute (B St Croix)

University of Florida (B Fletcher)

Georg Speyer Haus (J Koch; W Wels)



CAR T cell nuclei

perforin

GBM nucleus

