

Réunion du Collège d'Hématologie des Hôpitaux
7 Avril 2023_Strasbourg

Les CAR T cells

Dr Etienne DAGUINDAU, MCU-PH

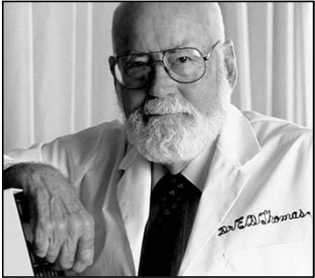
Service d'hématologie clinique, CHRU Besançon
Unité Mixte de Recherche 1098 (Inserm/ UFC/
EFS BFC)

Right
UNITÉ DE RECHERCHE EN SANTÉ

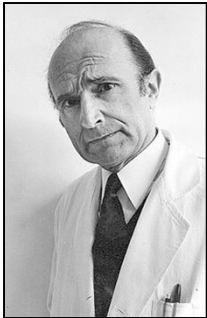
CHU
BESANÇON

UNIVERSITÉ DE
FRANCHE-COMTÉ

Greffes de cellules (souches) hématopoïétiques



→ 1957 - **Edward Donnall Thomas** à New-York, greffe de moelle chez l'homme, entre un patient leucémique et son vrai jumeau mais beaucoup de décès. **Prix Nobel** de médecine en 1990 partagé avec Joseph Murray (greffe de rein).



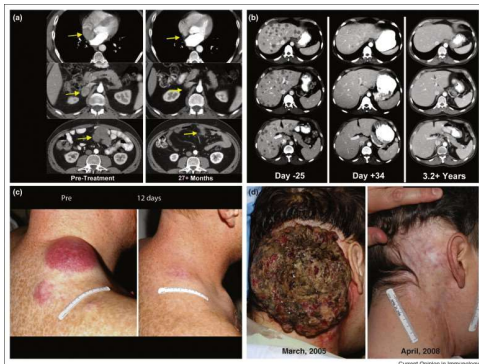
→ 1959 - **George Mathé** à l'hôpital **Saint-Louis** à Paris. Allogreffe chez **6 physiciens yougoslaves** irradiés à la suite d'un accident nucléaire, 4 ont survécus à la greffe. Les premiers succès prolongés datent des années **1970** et la première description de réussite en cas de donneur non apparenté est faite peu après.



→ En **1987**, **Eliane Gluckman** est à l'origine de la première greffe de **sang de cordon** (maladie de Fanconi).

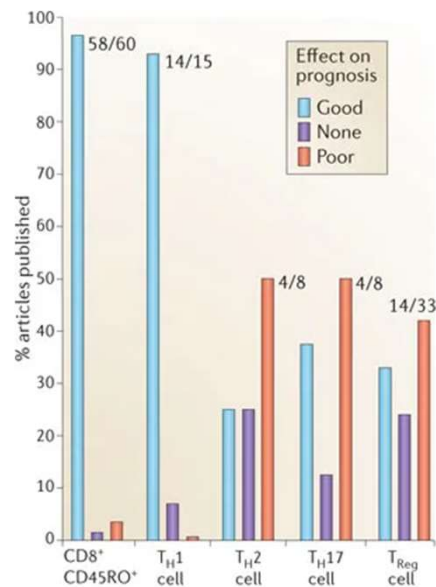
Immunosurveillance des tumeurs : les preuves

TIL : efficacité dans le mélanome



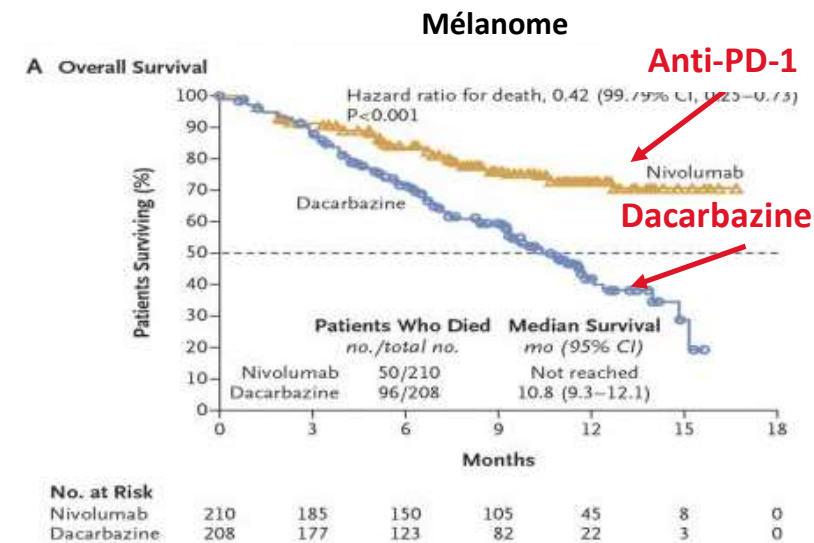
Rosenberg, *Current Opinion Immunology* 2009

Fort infiltrat de cellules immunosuppressives
-> mauvais pronostic



Fridman WH, *Nat Rev Cancer* 2012

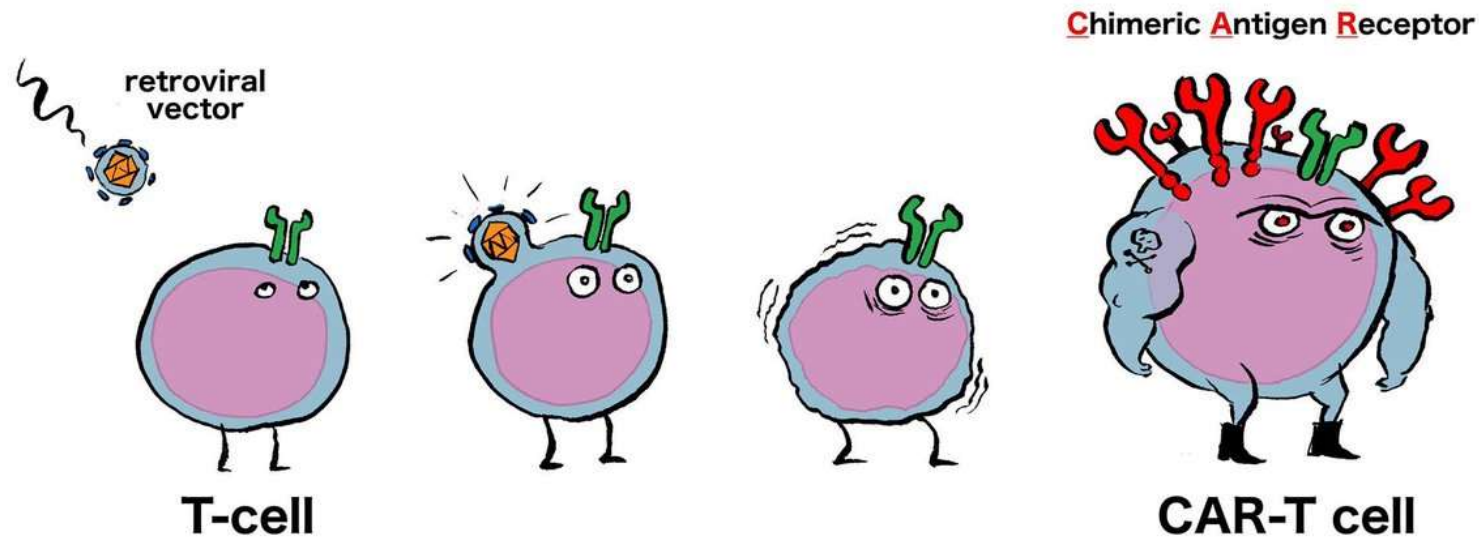
Efficacité des anticorps anti-PD-1/PD-L1 et Anti-CTLA-4



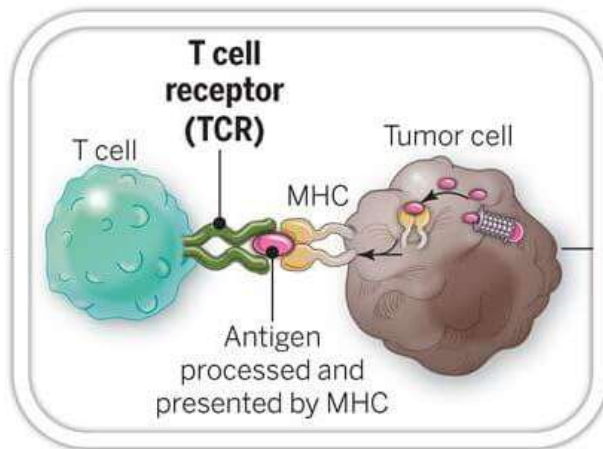
(Robert C et al., *N Engl J Med*, 2015)

Les CAR-T cells (*chimeric antigen receptor T-cells*)

Generating super-soldiers the production of CAR-T cells

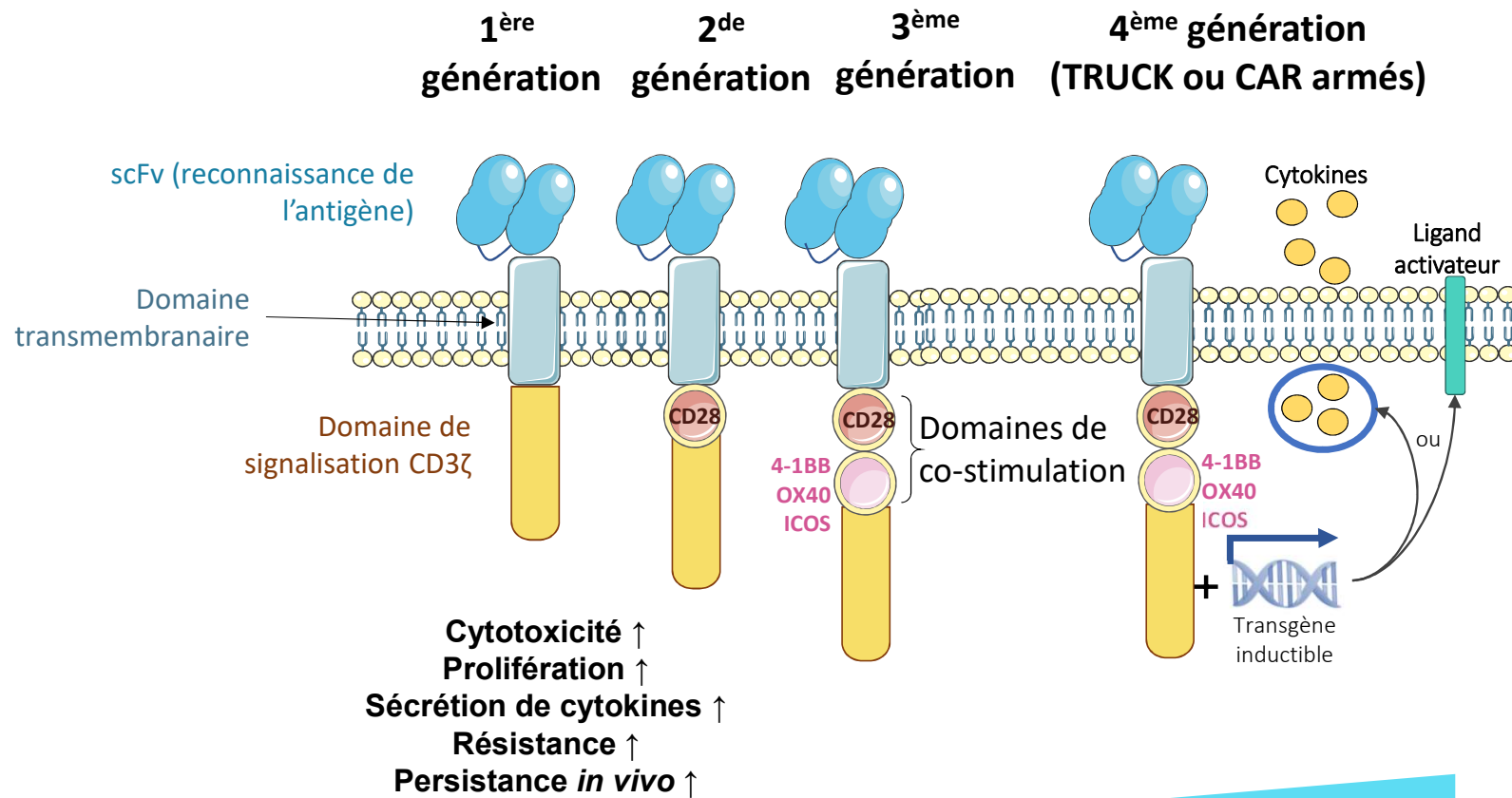


Les CAR-T cells (*chimeric antigen receptor T-cells*)

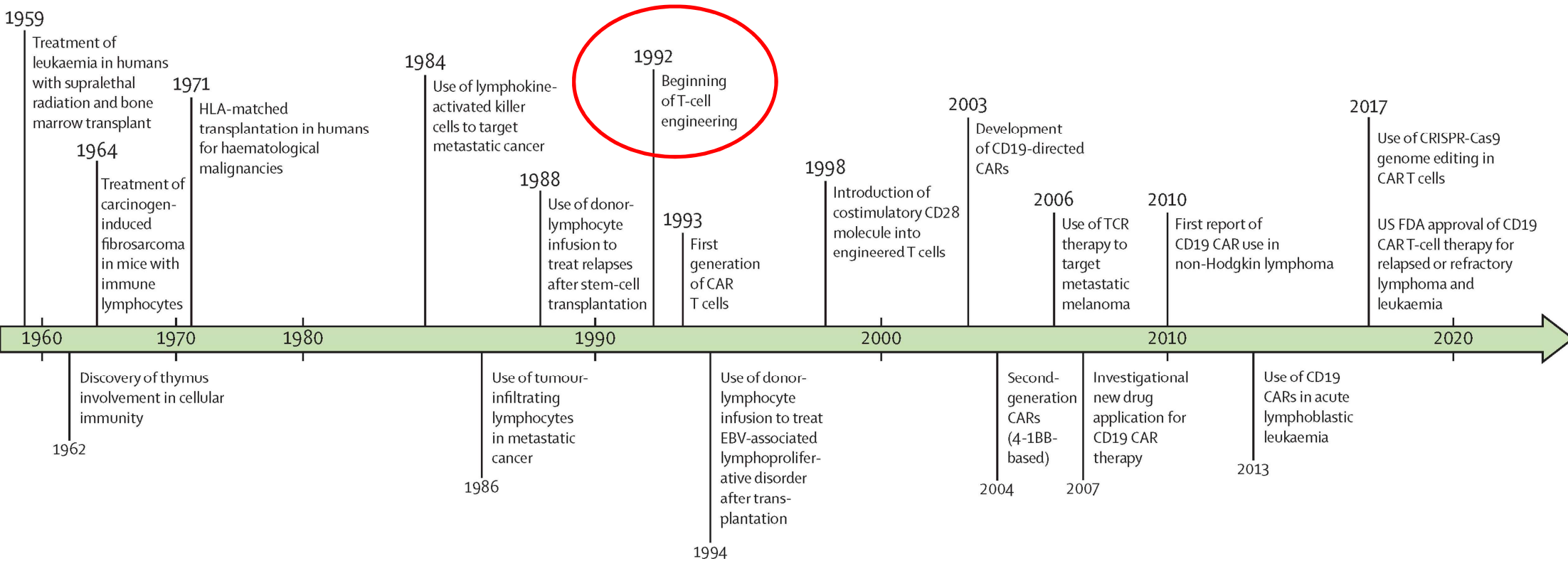


Le TCR requiert la présentation d'un antigène par une molécule du CMH

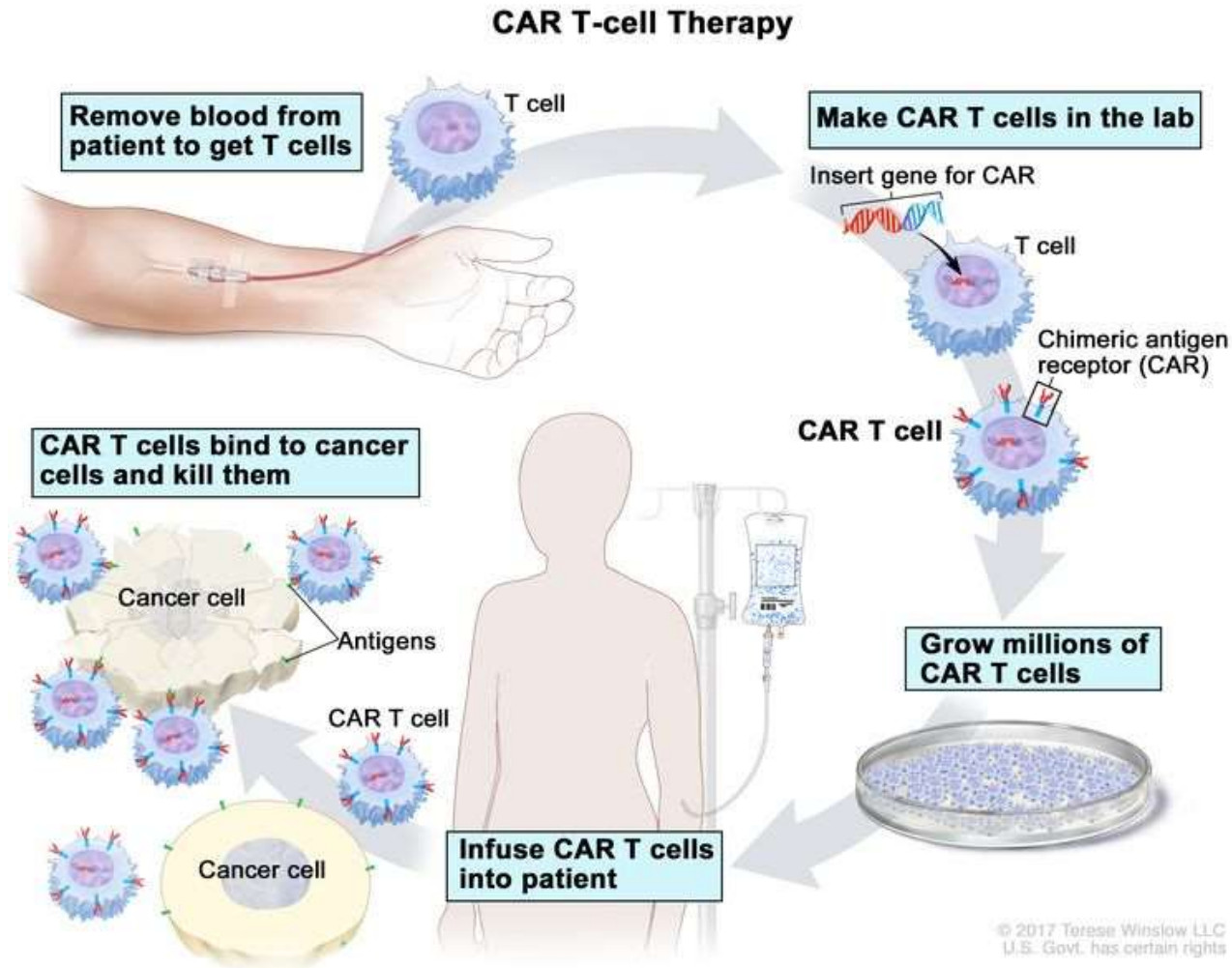
Structures des différentes générations de CAR



Les CAR-T cells, pas si nouveaux...

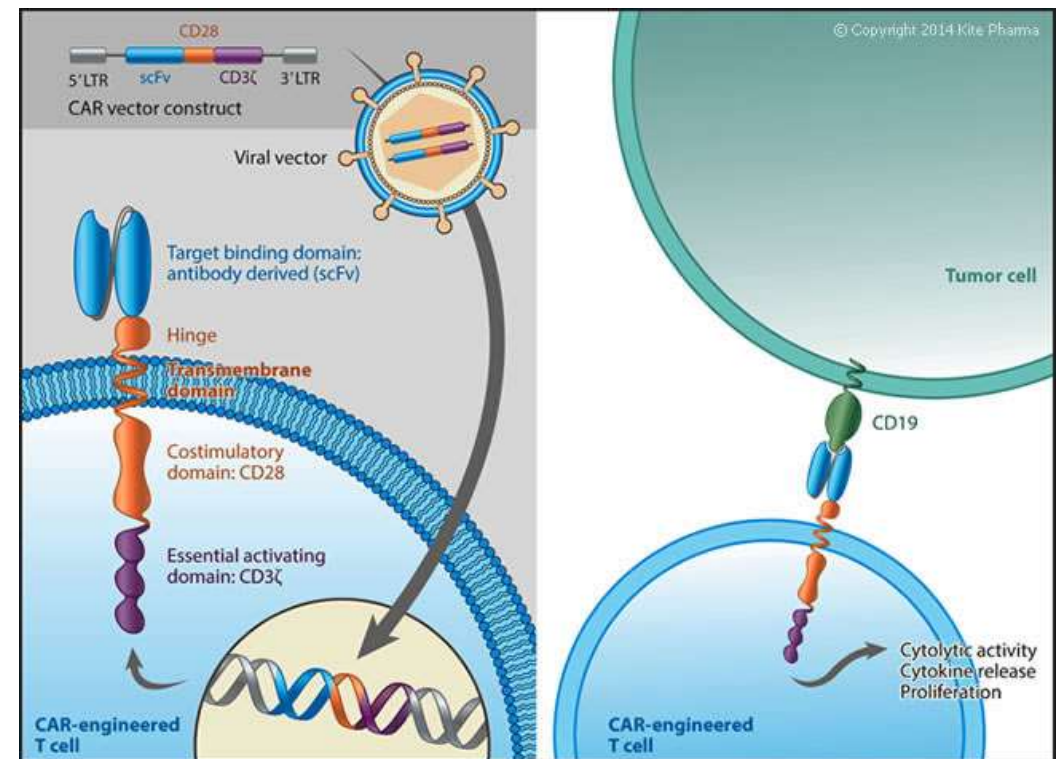


Production de lymphocytes T génétiquement modifiés par un CAR pour une application clinique



Une cible privilégiée en hématologie : le CD19

- **Antigène de surface** exprimé fréquemment et fortement
- **Expression restreinte** aux lymphocytes B
- **Exprimé** dans les **lymphomes** et **leucémies**, occasionnellement dans les **myélomes multiples**



Les CAR-T anti-CD19 disponibles en 2023

Lymphomes agressifs



- Kite Gilead
- Lymphomes B diffus à grande cellules en rechute ou réfractaire (2^{ème} ligne)
- Lymphomes primitifs du médiastin en rechute ou réfractaire (3^{ème} ligne)



- Novartis
- Lymphomes B diffus à grande cellules rechute ou réfractaire (2^{ème} ligne)



- BMS, accès précoce depuis Décembre 2022
- Lymphomes B diffus à grande cellules en rechute ou réfractaire dans les 12 mois (2^{ème} ligne)
- Lymphome primitif du médiastin en rechute ou réfractaire

Les CAR-T anti-CD19 disponibles en 2023

Lymphomes indolents



- Kite Gilead
- Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique



- Novartis
- lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après deux lignes de traitement ou plus)



- Kite Gilead
- Lymphomes du manteau réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton.

Les CAR-T anti-CD19 disponibles en 2023

Leucémie aigue lymphoblastique



- Novartis, AMM depuis 2018
- leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de type B réfractaire aux autres traitements chez l'enfant et le jeune adulte de moins de 25 ans

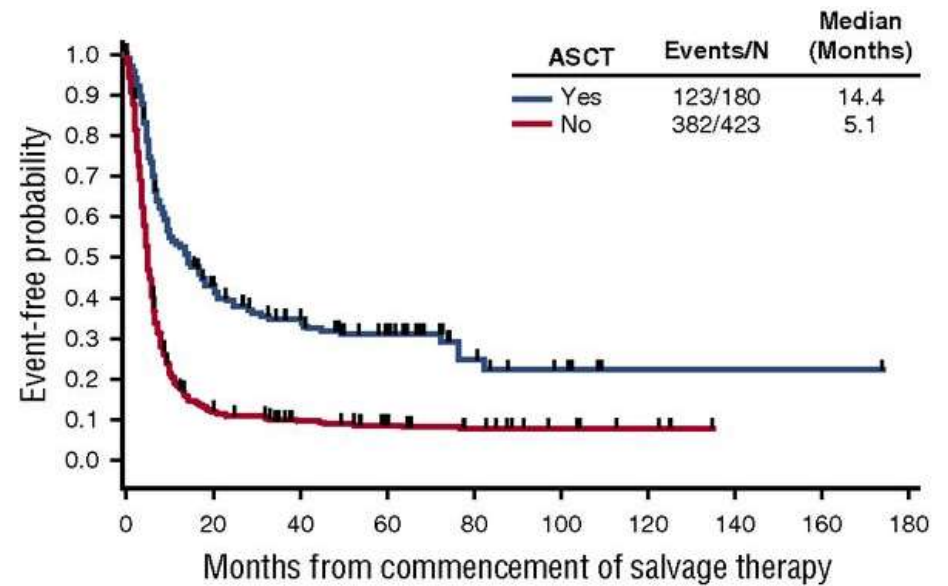
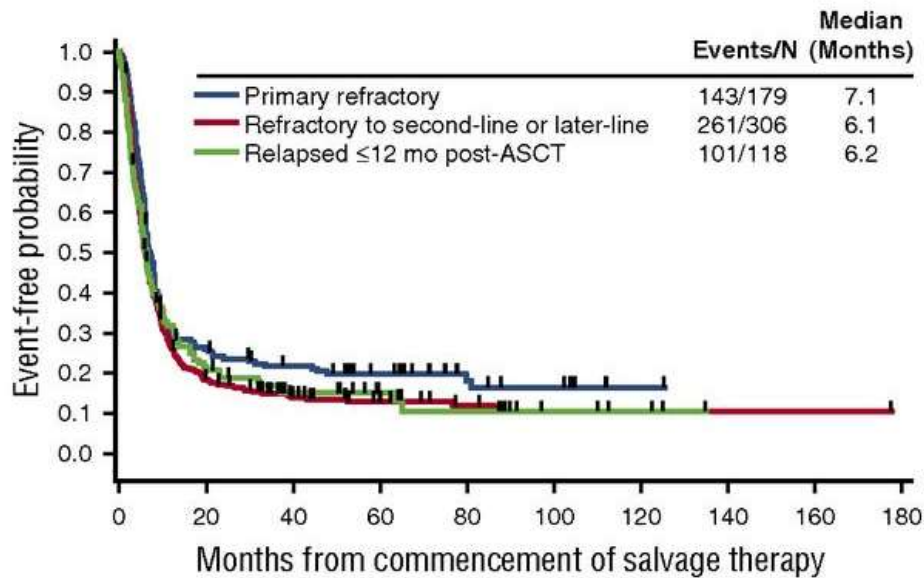


- Kite Gilead, Accès précoce
- 26 ans et plus et atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de la lignée B réfractaire ou en rechute en dernier recours

Quel paysage AVANT les CAR-T ?

Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study (Michael Crump et al, Blood 2017)

636 patients
1 à 4 lignes de traitement
Survie à 2 ans : 20%

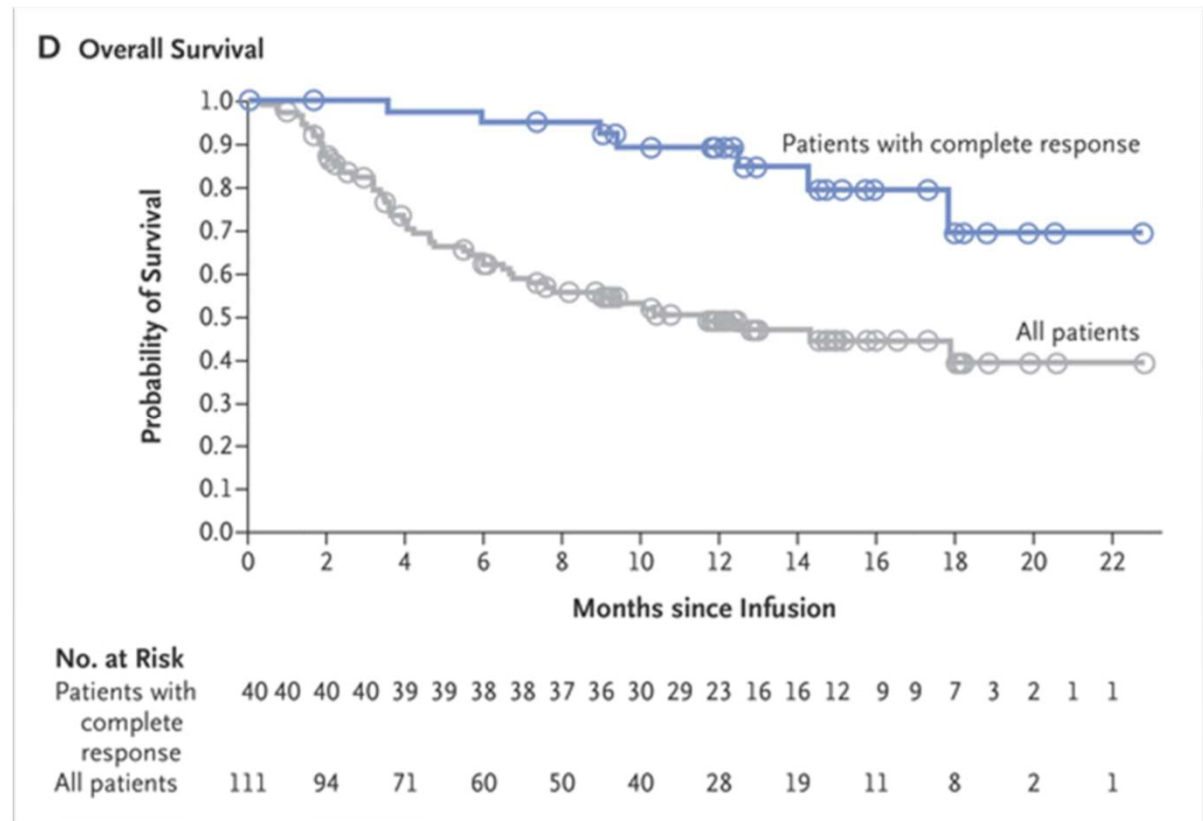


Efficacité des CAR-T dans les lymphomes B diffus à grandes cellules

Essai JULIET (Schuster et al, NEJM 2019)

Tisagenlecleucel

- Phase II
- 111 patients
- ≥ 2 lignes de traitement
- ORR = 52% (CR = 40%)
- 1 year OS = 49%

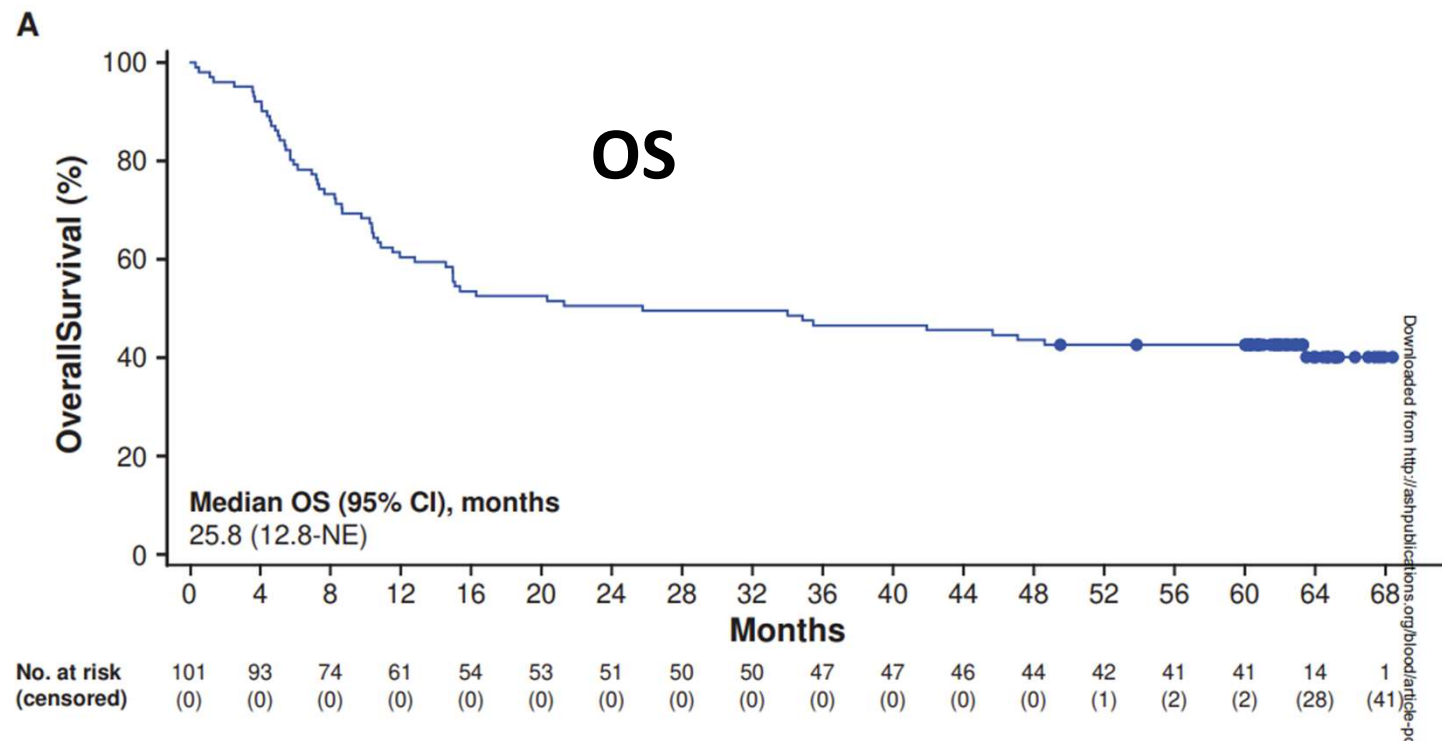


Efficacité des CAR-T dans les lymphomes B diffus à grandes cellules

Mise à jour de l'essai ZUMA-1 (Locke FL et al, Lancet Oncol 2019)

Axicabtagen ciloleucel

- Phase 2
- 101 patients
- ORR = 83%
- 2 years OS = 50.5%



Déclinaison des essais cliniques par Kite-Gilead

ZUMA trial	Inclusion criteria	Phase	CAR-T cells
ZUMA-1	DLBCL, 3+	II	Axi-cell
ZUMA-2	MCL, 5+	II	Brexucabtagene Autoleucel
ZUMA-3	ALL R/R	II	Axi-cell
ZUMA-5	iNHL (FL, MZL) , 2+	II	Axi-cell
ZUMA-7	DLBCL 2L, phase III, 2L	III	Axi-cell
ZUMA-12	DLBCL, 1L	II	Axi-cell
ZUMA-23	High Risk DLBCL, 1L	III	Axi-cell

ALYCANTE

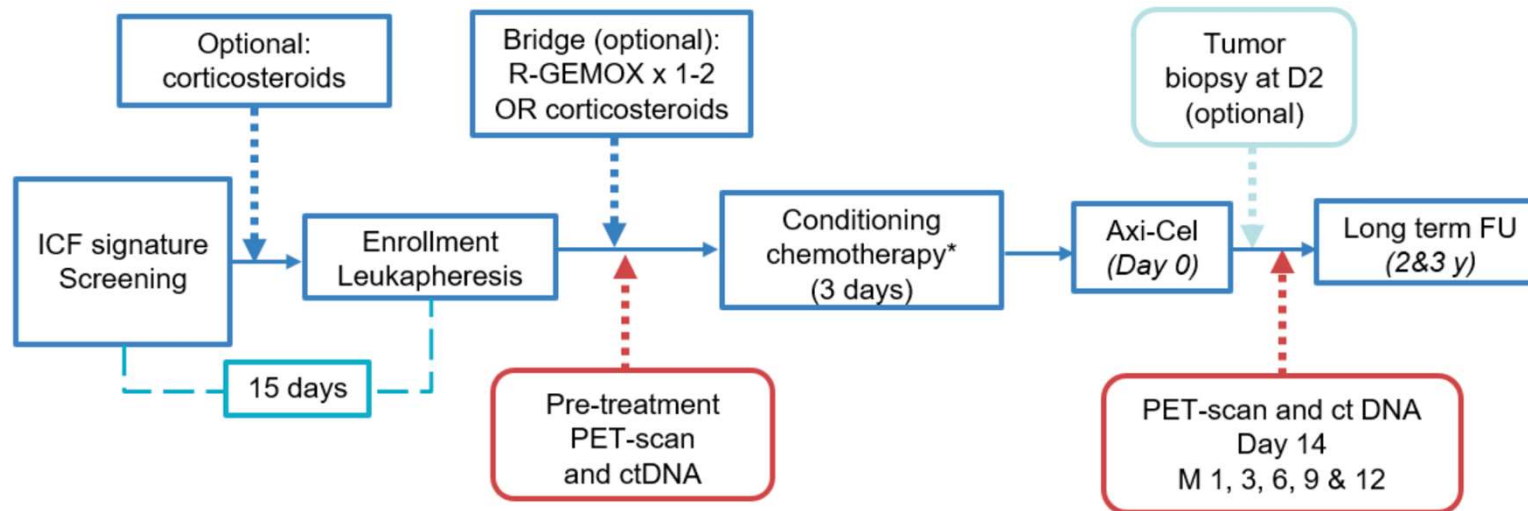
Un essai de phase 2 évaluant l'axi-cel en 2^{ème} ligne de traitement de LDGCB non éligibles à l'autogreffe



ALYCANTE

Axi-Cel in LYmphoma CAR eligible but Non Transplant Eligible

- Phase II, single arm, open label, prospective, multicenter study
- 20 centers in France and Belgium
- N = 40 patients infused between April 26th, 2021, and January 19th, 2022
- Data cutoff = October 17th, 2022



D'après la communication de R Houot (abs 166) "Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma in transplant-ineligible patients: primary analysis of Alycante, a phase 2 Lysa study"

ALYCANTE

Un essai de phase 2 évaluant l'axi-cel en 2^{ème} ligne de traitement de LDGCB non éligibles à l'autogreffe

Réponses

Response according to Lugano classification*	Response at 3 months from infusion	Best response
Overall response rate, n (%)	30 (75.0)	37 (92.5)
Complete Metabolic Response, n (%)	28 (70.0)	32 (80.0)
Partial Metabolic Response, n (%)	2 (5.0)	5 (12.5)
No Metabolic Response/stable disease, n	0	0
Progressive Metabolic Disease, n (%)	6 (15.0)	2 (5)
Death before assessment, n (%)	4 (10.0)	1 (2.5)

- The CMR at 3 months post-infusion (primary endpoint) in the 40 patients of the efficacy analysis set was 70% (95% CI, 53.5-83.4)
- 24 patients (60%) remain in CMR at 6 months

D'après la communication de R Houot (abs 166) "Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma in transplant-ineligible patients: primary analysis of Alycante, a phase 2 Lysa study"

L'avancée des CAR-T dans l'algorithme des traitements du lymphome, essais randomisés versus SOC

Zuma-7
BELINDA
TRANSFORM



3 essais de phase III randomisés
CAR-T cells versus SOC
DLBCL en 1^{ère} rechute



??

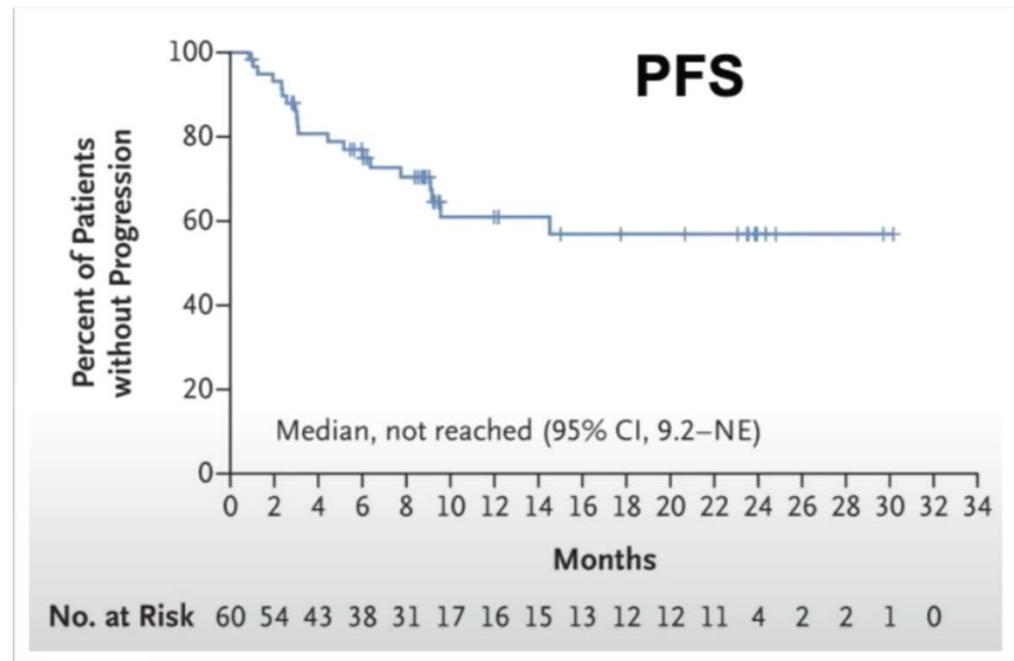
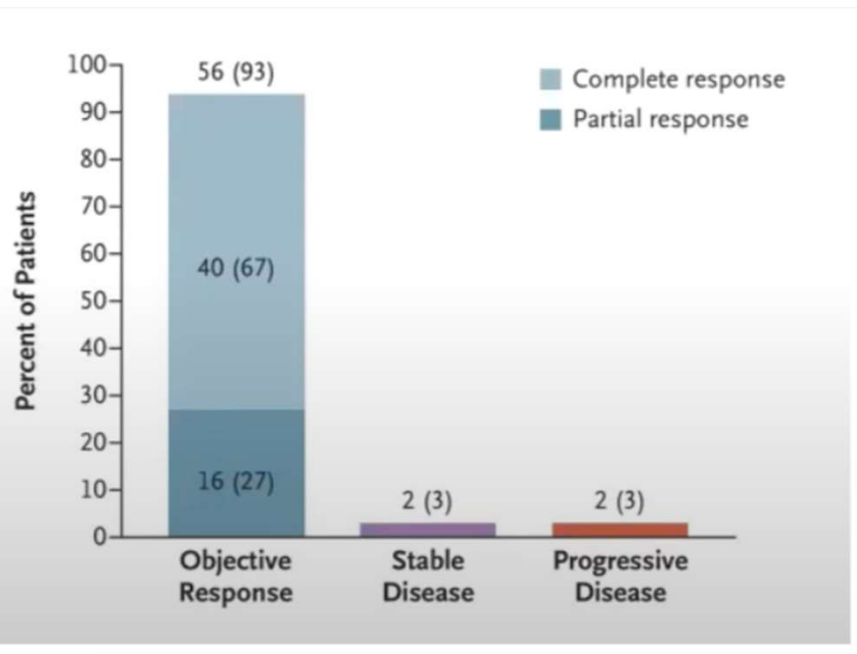
	Bridging allowed	% Bridging	% CAR-T	% ASCT	Crossover allowed	% Crossover	EFS	OS
ZUMA-7	No	0	94	36	No	56	✓	NS
Transform	Yes	63	97	46	Yes	51	✓	✓
Belinda	Yes	83	96	33	Yes	51	NS	NS

Efficacité des CAR-T dans les lymphomes du manteau

Essai ZUMA-2 (Wang et al, NEJM 2020)

- 74 patients
- R/R BTKi
- 1 year OS = 83%

Brexucabtagene Autoleucel



Efficacité des CAR-T dans les leucémies aiguës lymphoblastiques

Essai ELIANA (Maude et al, NEJM 2018)

Key eligibility criteria

- **Inclusion**
 - r/r B-cell ALL, aged 3–21 years*
 - Bone marrow with ≥5% lymphoblasts
- **Exclusion**
 - Isolated extra-medullary disease relapse
 - Prior CD19-directed or gene therapy

Endpoints

- **Primary endpoint: Overall remission rate (CR + CRi) within 3 months**
 - 4-week maintenance of remission
 - IRC assessment
- **Secondary endpoints**
 - MRD status, DOR, OS, EFS, cellular kinetics, safety

Study treatment

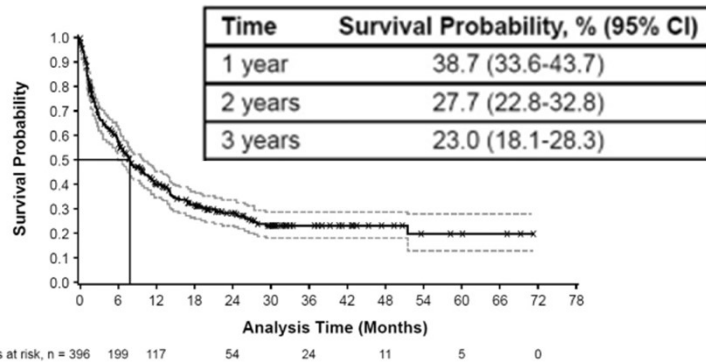
- **Lymphodepleting chemotherapy prior to infusion**
 - Fludarabine 30 mg/m² IV daily for 4 doses
 - Cyclophosphamide 500 mg/m² IV daily for 2 doses
- **Tisagenlecleucel dose range (single infusion)**
 - 0.2 to 5.0 × 10⁶ cells/kg for patients ≤50 kg
 - 0.1 to 2.5 × 10⁸ cells for patients >50 kg

Efficacité des CAR-T dans les leucémies aigues lymphoblastiques

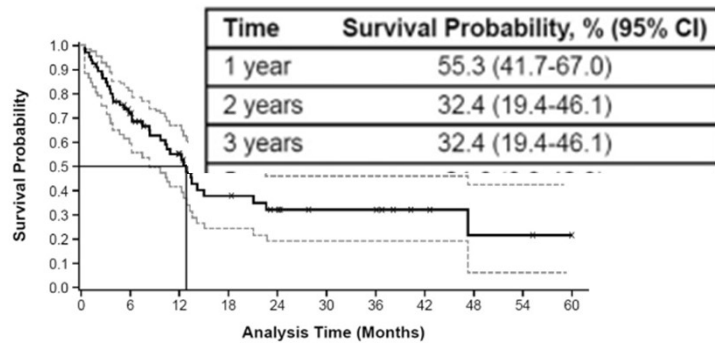
Essai ELIANA (Maude et al, NEJM 2018)

AVANT LES CAR-T cells

1^{ère} rechute post-greffe

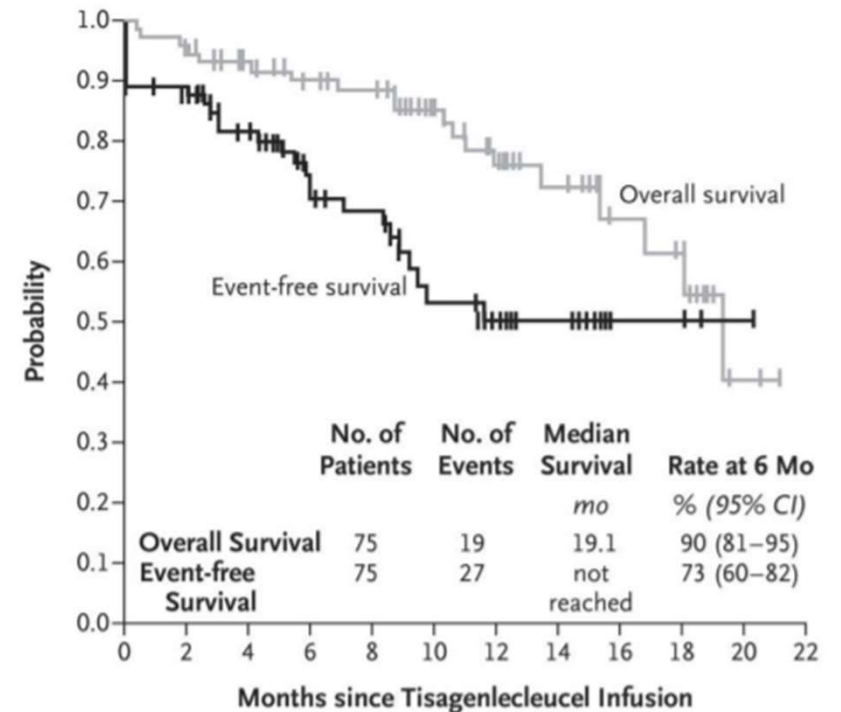


Seconde greffe



ELIANA study

B Event-free and Overall Survival

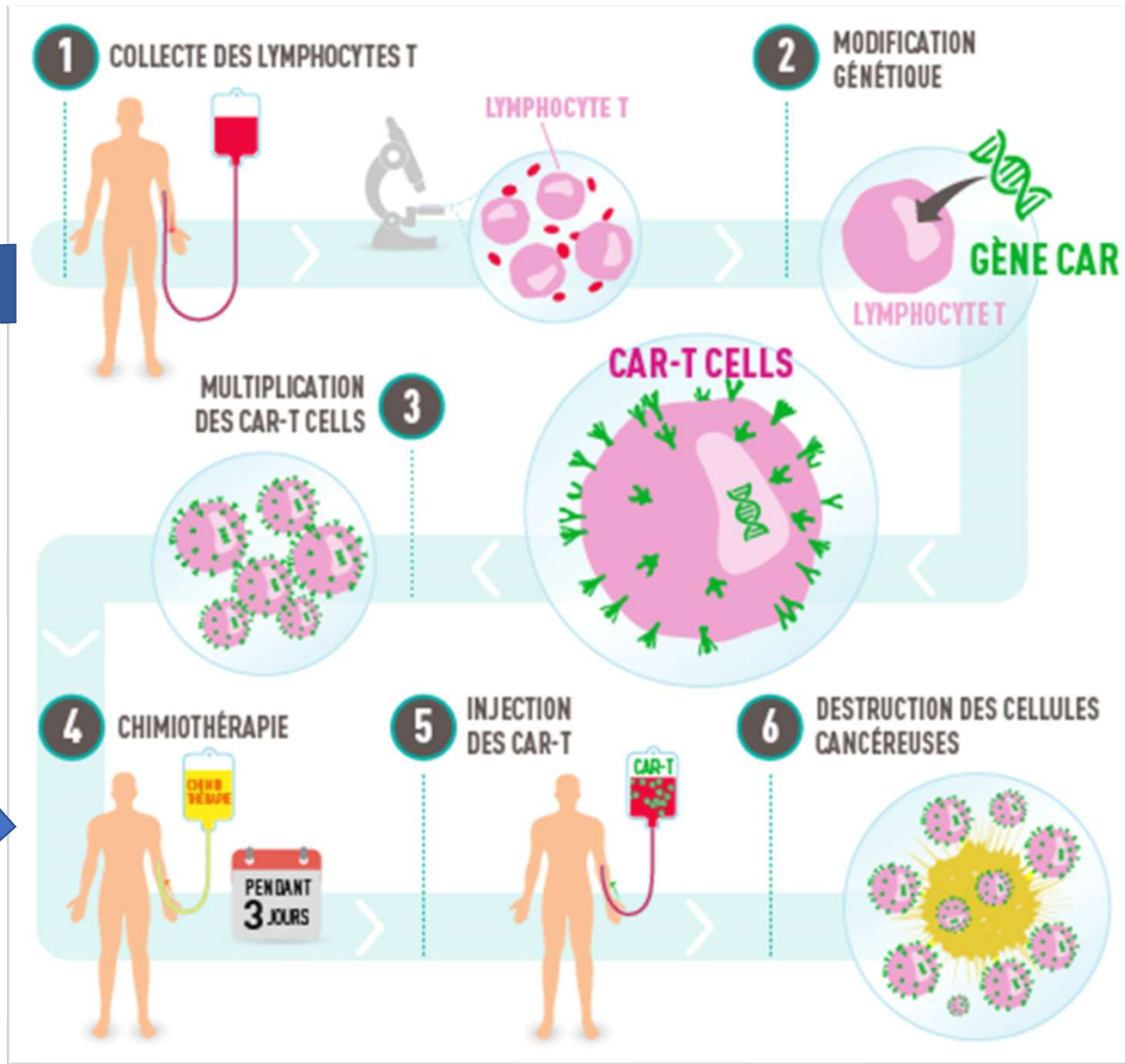


No. at Risk

Overall survival	75	72	64	58	55	40	30	20	12	8	2	0
Event-free survival	75	64	51	37	33	19	13	8	3	3	1	0



Les CAR-T cells en vraie vie

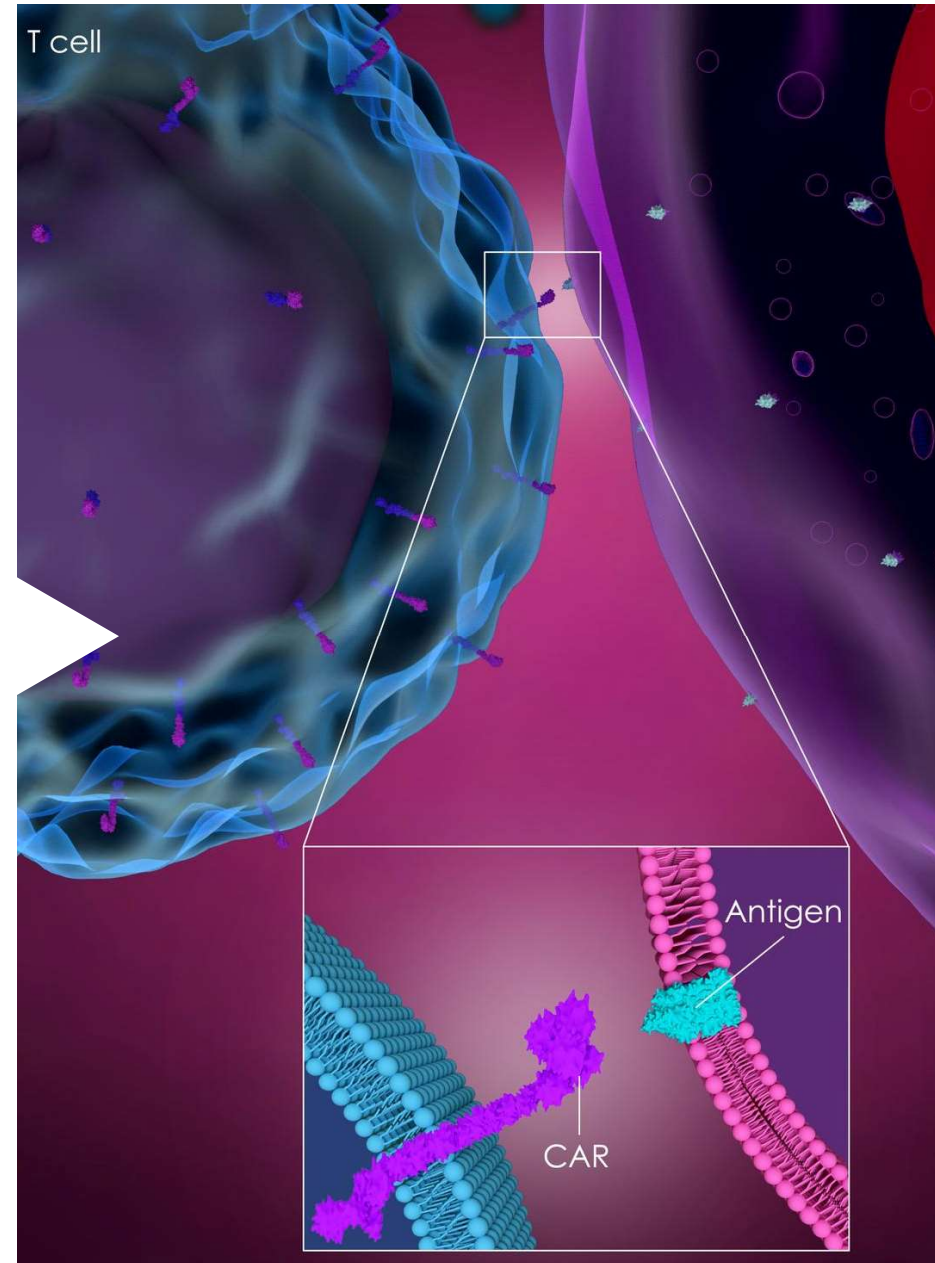


Risque de progression
(recours au « bridge »)

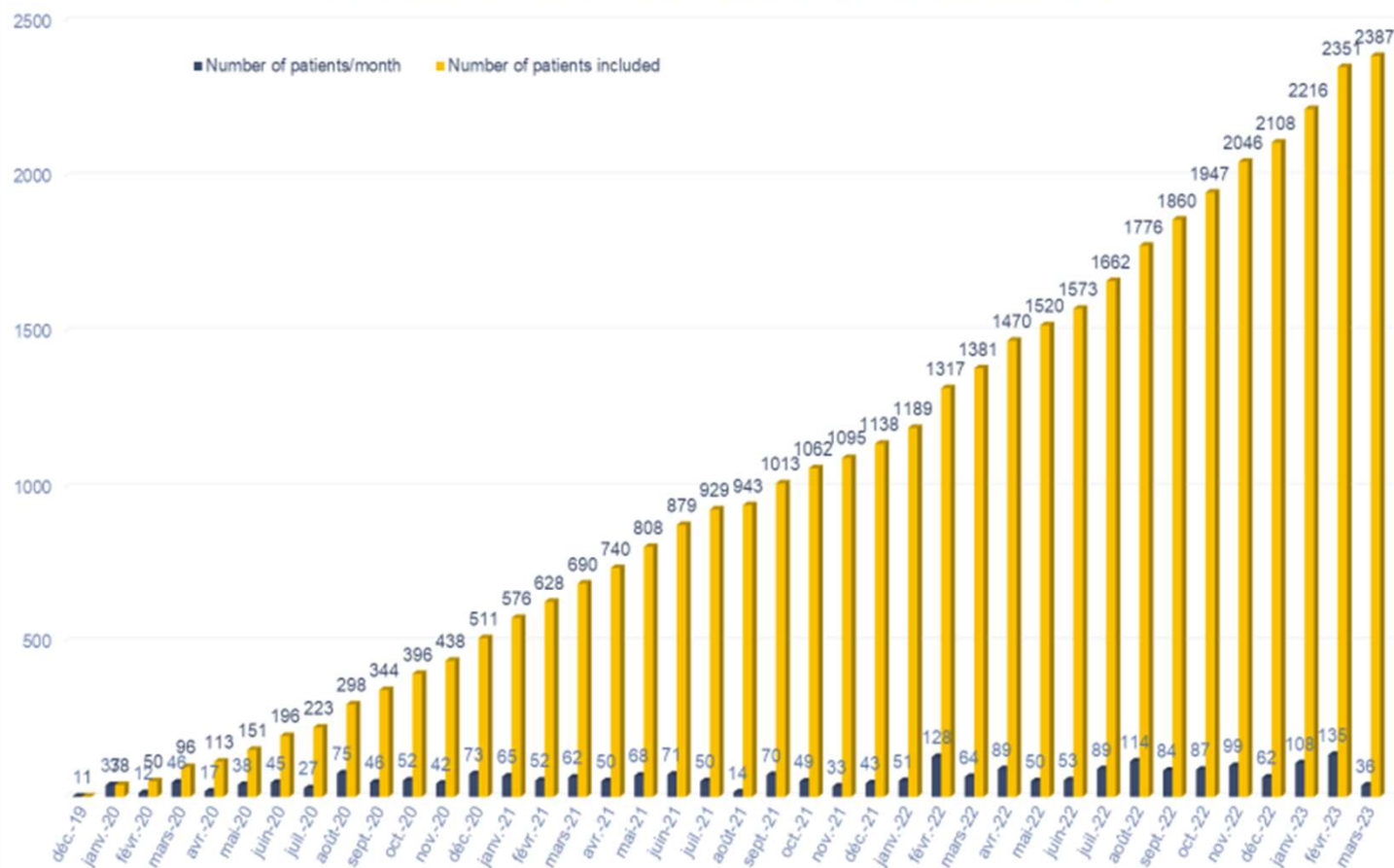


DESCAR-T

Dispositif d'Enregistrement et de Suivi des CAR-T
French CAR-T registry



DESCAR-T - FRANCE - GLOBAL RECRUITMENT



Nombre de patients au

13/03/2023

2476

(2387 inclus)

Inclusions en Février : 135

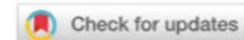
Inclusions en Janvier : 108

Inclusions en Décembre : 62

Leucémie : 182 (7,7%)

Myélome : 195 (8,3%)

Lymphome : 1981 (84,0%)



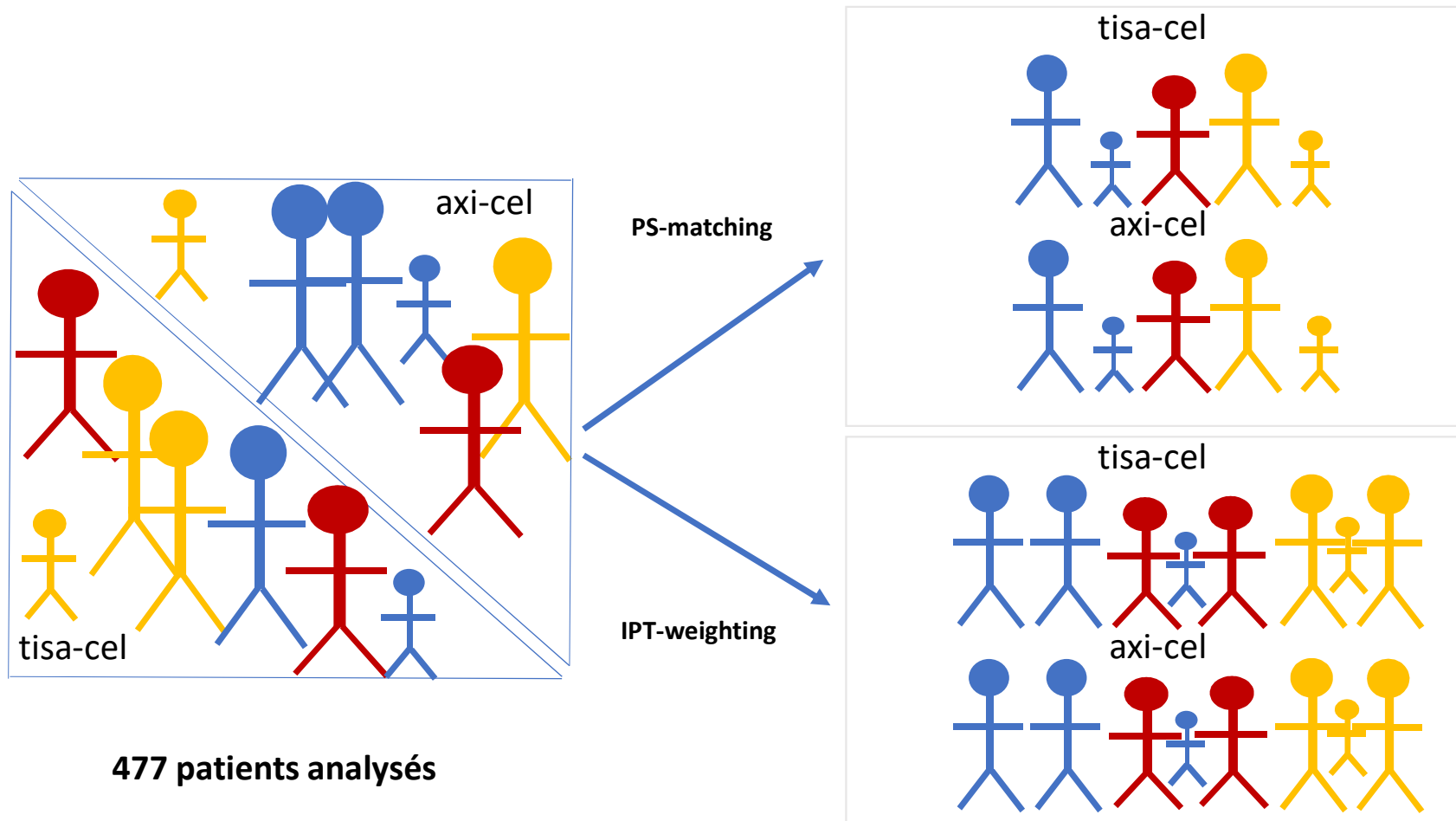
OPEN

A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma

Emmanuel Bachy ^{1,2}✉, Steven Le Guill³, Roberta Di Blasi⁴, Pierre Sesques¹, Guillaume Manson⁵, Guillaume Cartron⁶, David Beauvais ⁷, Louise Roulin⁸, François Xavier Gros⁹, Marie Thérèse Rubio¹⁰, Pierre Bories¹¹, Jacques Olivier Bay¹², Cristina Castilla Llorente¹³, Sylvain Choquet ¹⁴, René-Olivier Casasnovas¹⁵, Mohamad Mohty¹⁶, Stéphanie Guidez¹⁷, Magalie Joris¹⁸, Michaël Loschi ¹⁹, Sylvain Carras²⁰, Julie Abraham²¹, Adrien Chauchet²², Laurianne Drieu La Rochelle²³, Bénédicte Deau-Fischer²⁴, Olivier Hermine²⁵, Thomas Gastinne²⁶, Jean Jacques Tudesq ⁶, Elodie Gat²⁷, Florence Broussais²⁸, Catherine Thieblemont ⁴, Roch Houot⁵ and Franck Morschhauser^{7,29}

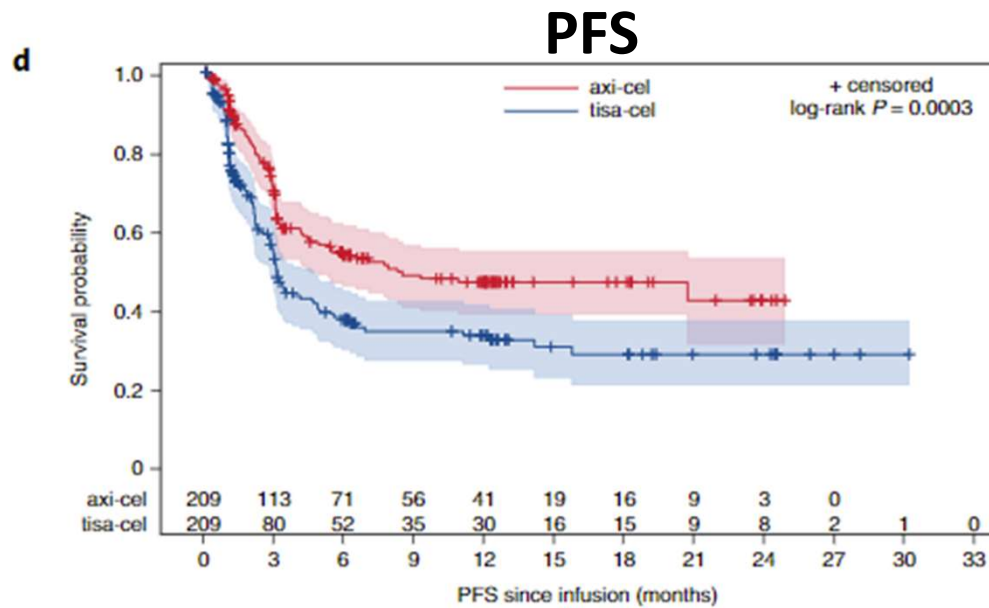
Etude du registre DESCAR-T

Emmanuel Bachy et al, Nat. Med 2022

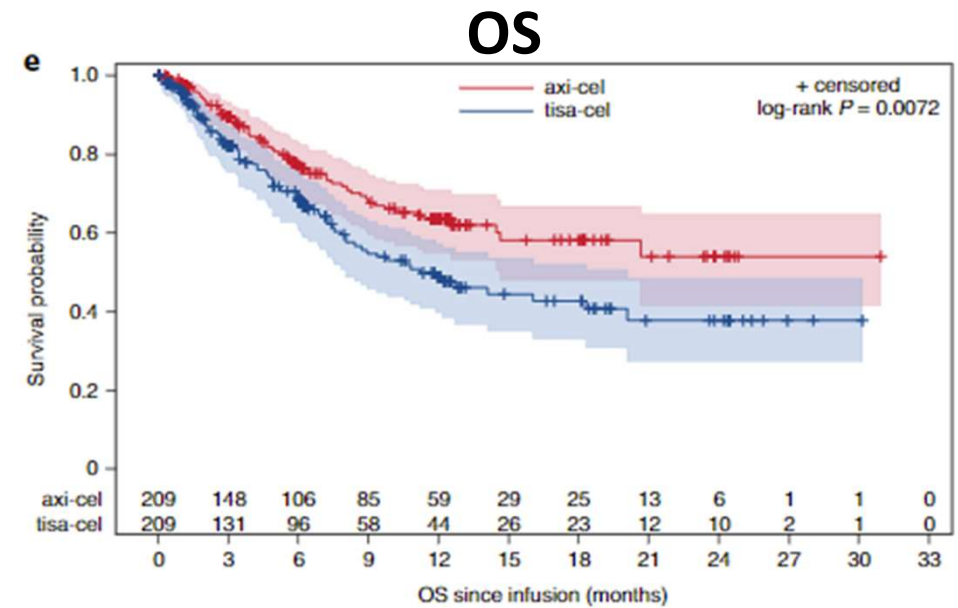


Propensity score-matching analysis

Emmanuel Bachy et al, Nat. Med 2022



	No. of patients	Event	Censored	Median survival (95% CL)
axi-cel	209	43.1 % (90)	56.9 % (119)	8.2 (4.4 ; NA)
tisa-cel	209	55.5 % (116)	44.5 % (93)	3.1 (2.8 ; 4.1)

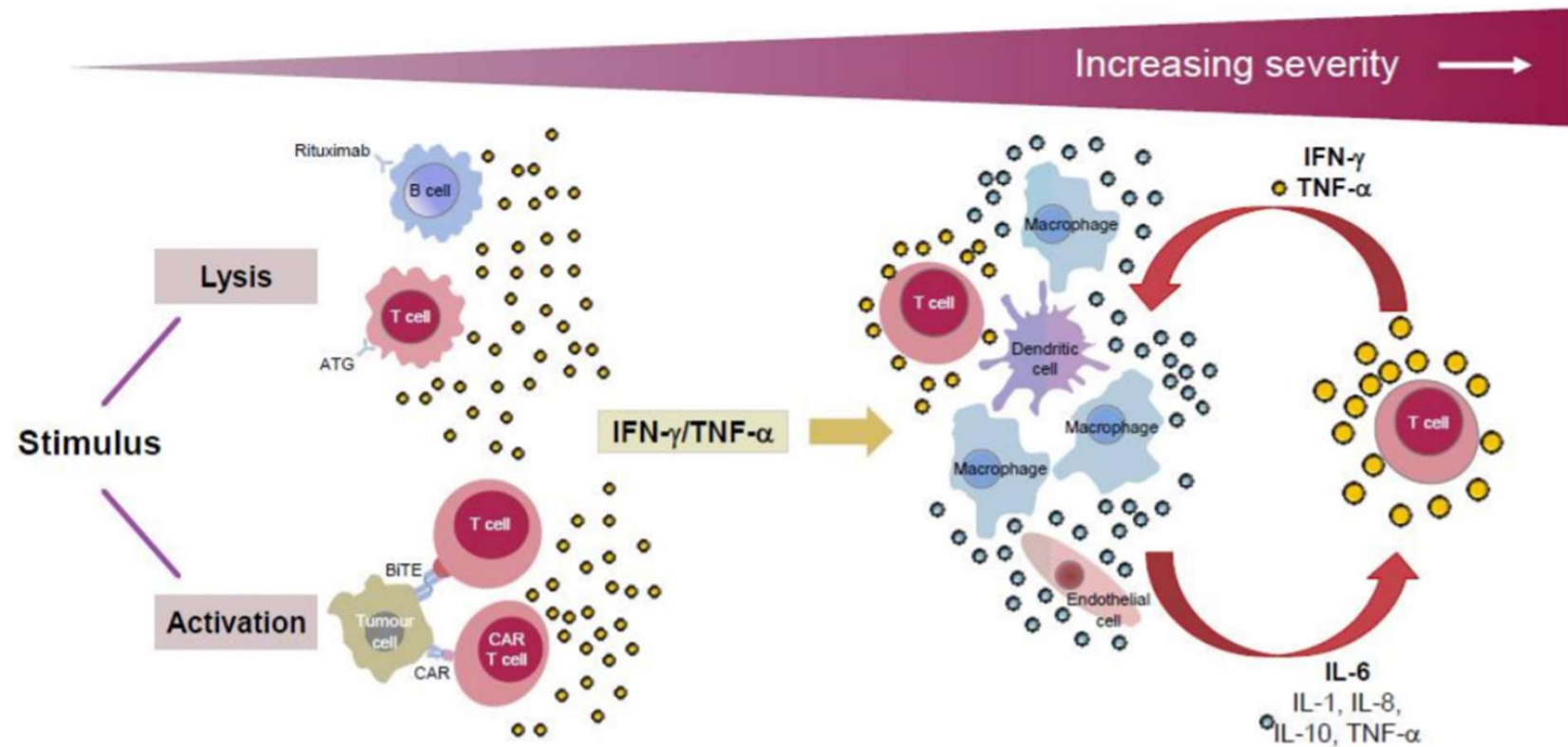


	No. of patients	Event	Censored	Median survival (95% CL)
axi-cel	209	28.2 % (59)	71.8 % (150)	Not reached (14.7 ; NA)
tisa-cel	209	37.8 % (79)	62.2 % (130)	11.2 (8 ; 20.1)



La toxicité des CAR-T cells

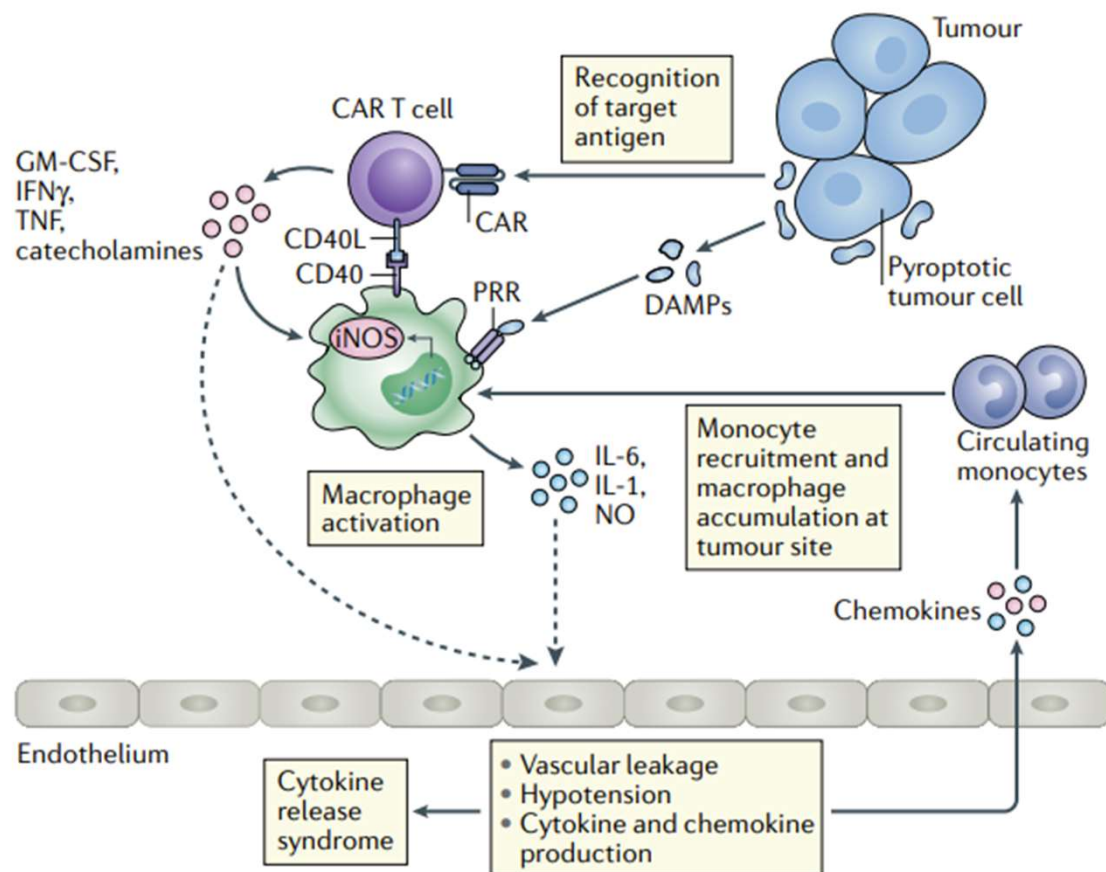
Complication des immunothérapies induisant la lyse ou l'activation massive de lymphocytes : le syndrome de relargage cytokinique (CRS)



Le syndrome de relargage cytokinique (CRS)

Modèle physiopathologique

(d'après Emma C. Morris et al, Nat Rev Immunol 2022)



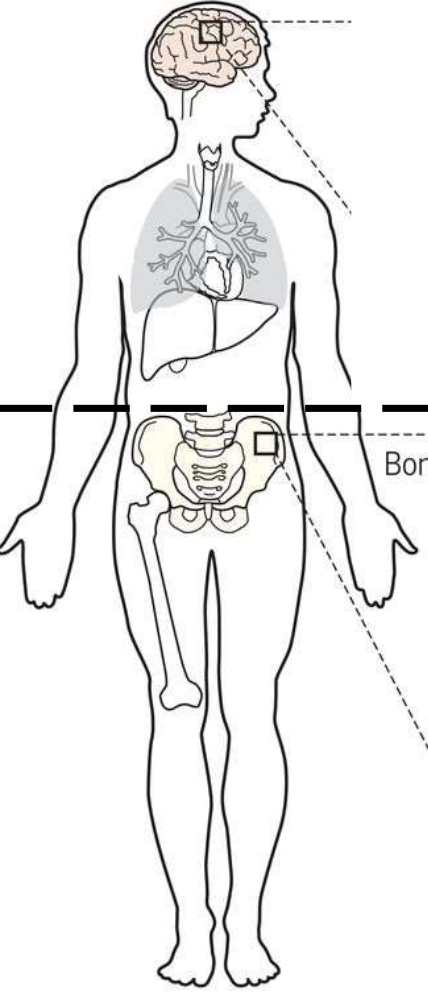
Traduction clinique



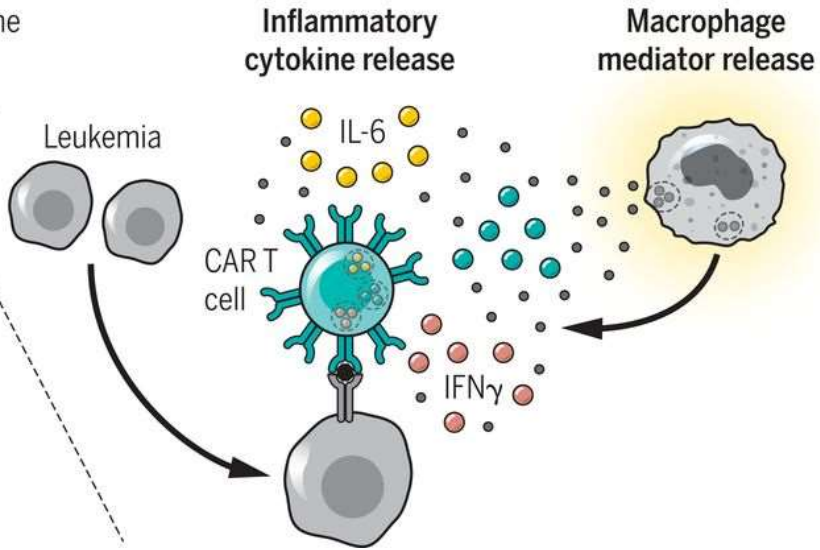
- Fièvre et hypotension
- +/- défaillances d'organes
- +/- syndrome d'activation macrophagique

ICANS

Immune effector
Cell-
Associated
- **Neurotoxicity**
Syndrome



Bone



Hemodynamic instability

- Tachycardia
- Hypotension
- Capillary leak syndrome

+ **fièvre**

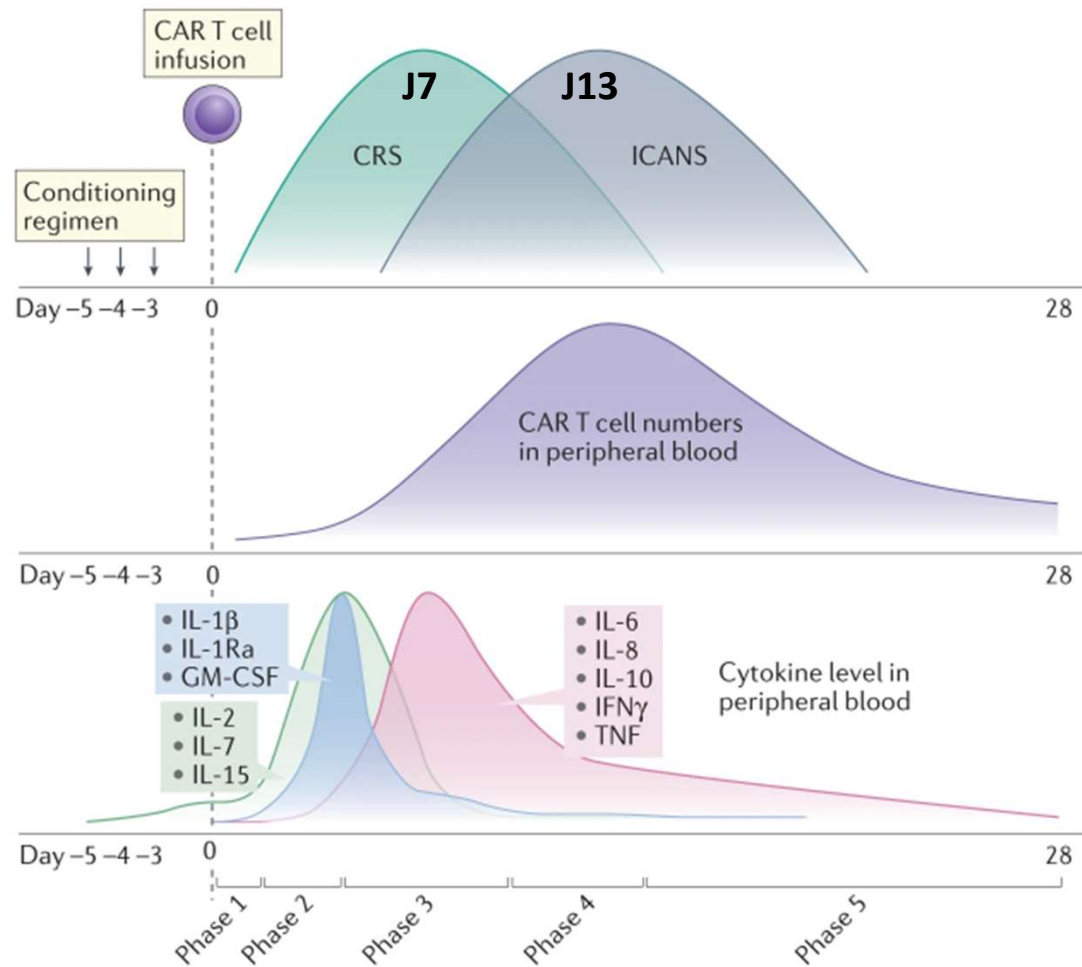
Organ dysfunction

- AST and ALT elevation
- Hyperbilirubinemia
- Respiratory failure

CRS

Cinétique du CSR et ICANS

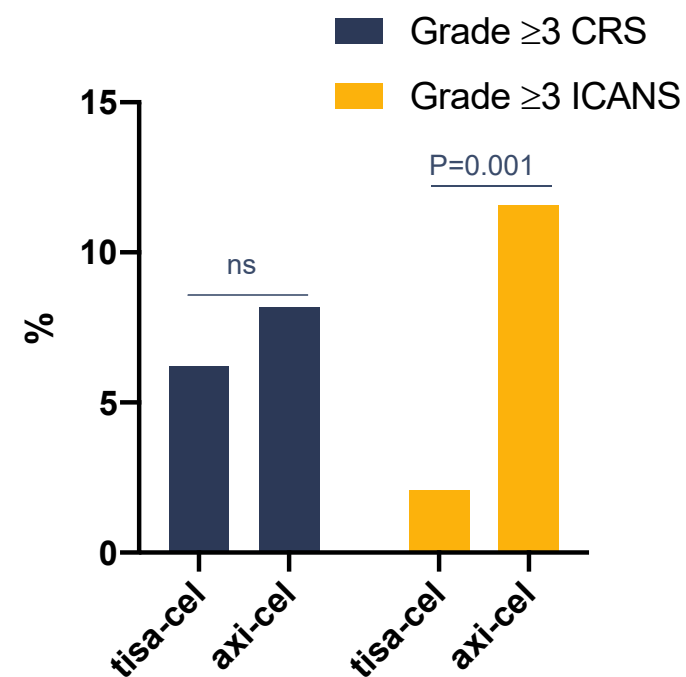
(adapté de Emma C. Morris et al, Nat Review immunology 2021)



Toxicité en “vraie vie”, données DESCAR-T

	tisa-cel N=146		axi-cel N=146		P-value
At least one CRS of grade $\geq 3^*$	106	(72.6%)	121	(82.9%)	P = 0.497
No	137	(93.8%)	134	(91.8%)	
Yes	9	(6.2%)	12	(8.2%)	
At least one Neurotoxicity of grade $\geq 3^*$	28	(19.2%)	63	(43.2%)	P = 0.001
No	143	(97.9%)	129	(88.4%)	
Yes	3	(2.1%)	17	(11.6%)	

*per ASTCT consensus grading criteria, Lee et al., BBMT, 2019



CD19 CAR-T therapy and sepsis “dancing with the devil”

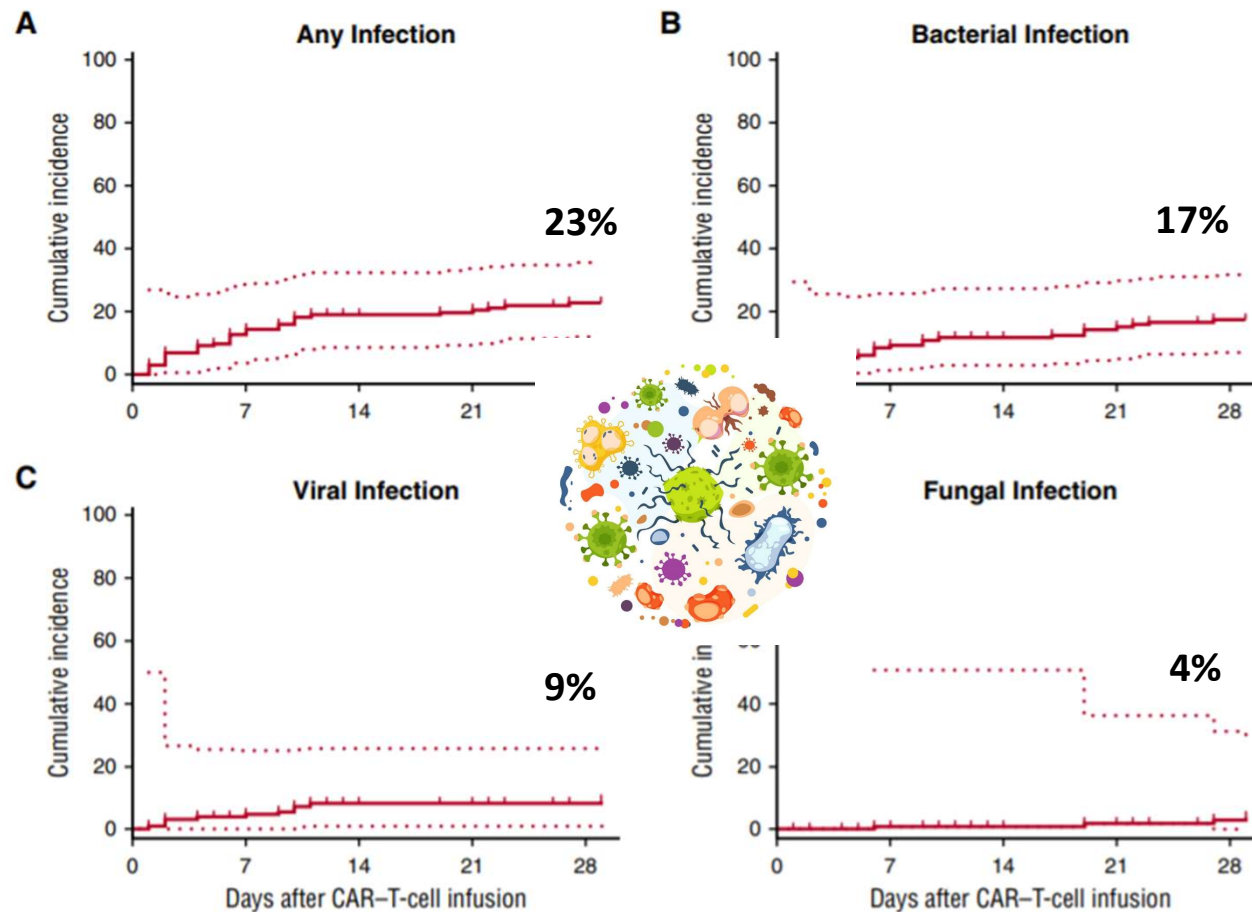


133 patients
J0 à J90

Cytokine release
syndrome (CRS)
severity



only factor
associated with
infection in a
multivariable
analysis



(Joshua A. Hill et al, Blood 2018)

The slide features a white background with three decorative curved lines. One line is on the left side, curving from the bottom towards the top. Another is on the right side, curving from the top towards the bottom. A third line is at the bottom center, curving from left to right. All lines have a gradient from light blue to light green.

L'avenir des CAR-T cells

L'avenir : les nouvelles cibles...

Translational Science

CML Hematopoiesis Can Be Treated by Targeting the JAK-STAT Pathway
Walid W. Ziad F. Sabatini, Olivera et al.

frontiers in Oncology

Early Dynamics and Depth of Response in Multiple Myeloma Patients Treated With BCMA CAR-T Cells
Sandy W. Wong¹, Nina Shah¹, Guy Ledergor¹, Thomas Martin¹, Jeffrey Wolf¹, Amy M. Shui², Chiung-Yu Huang² and Joaquin Martinez-Lopez^{1,3*}

¹ Bone Marrow Transplantation and Hematologic Malignancy Unit, Division of Hematology-Oncology, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, United States; ² Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, United States; ³ Hospital Universitario 12 de Octubre, Complutense University, Centro Nacional de Investigación en Oncología (CIBERONC), I+D+I, CIBER de oncología (CIBERONC), Madrid, Spain

Frédéric 1, Jean-René Pallandre 1, Christophe Roumier 6, Elise Klavé-Yune HoWangYin 9, Delphine Binda 10, Maïder Christophe Ferrand 11, Fann.

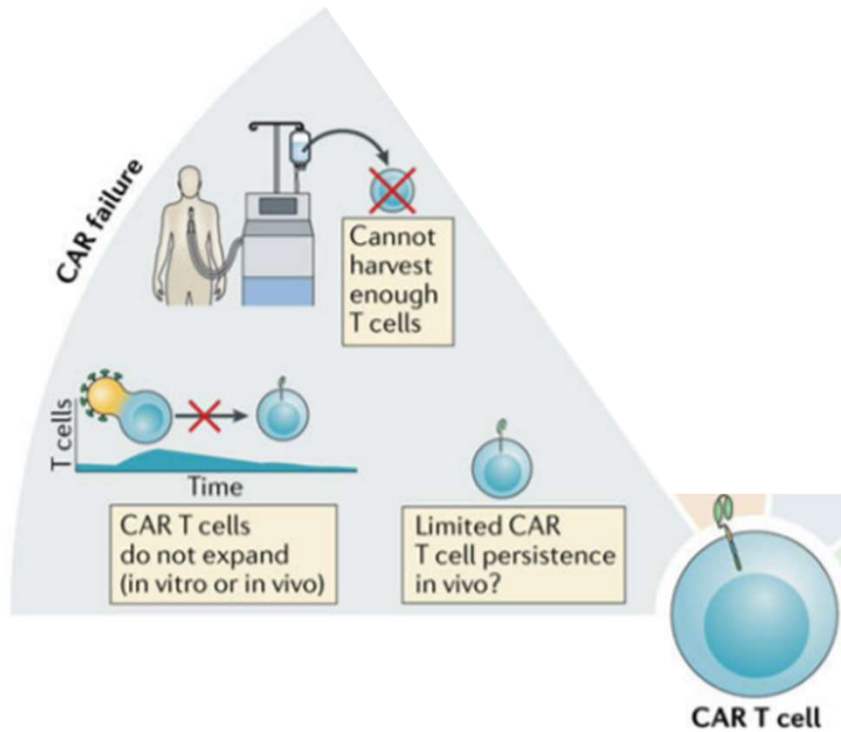
Received: 3 September 2019 / Revised: 17 October 2019 / Accepted: 18 October 2019 / Published: 06 December 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Frontiers Media SA. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY).

ORIGINAL RESEARCH
Published: 06 December 2021
doi: 10.3389/fonc.2021.783703

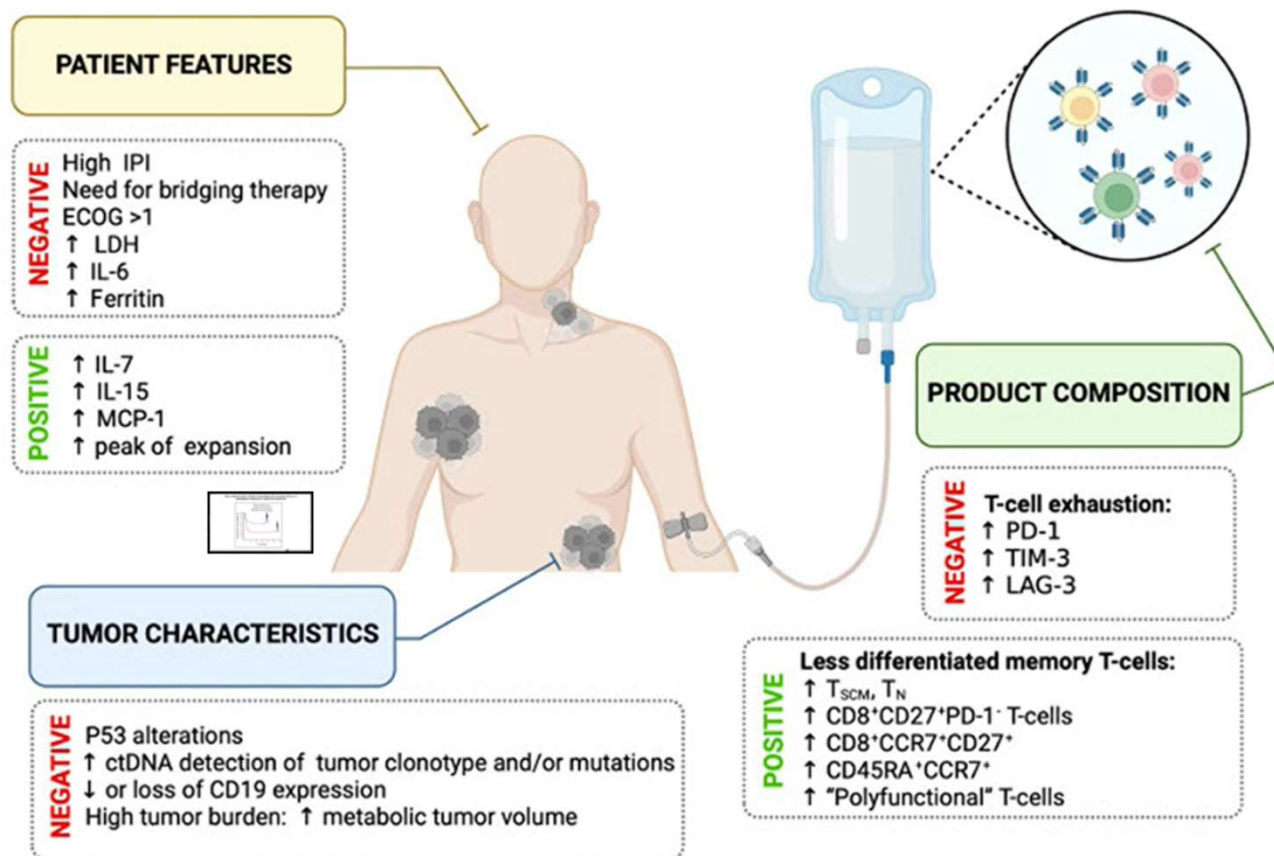
Check for updates

Limites à l'efficacité « durable » des CAR-T cells

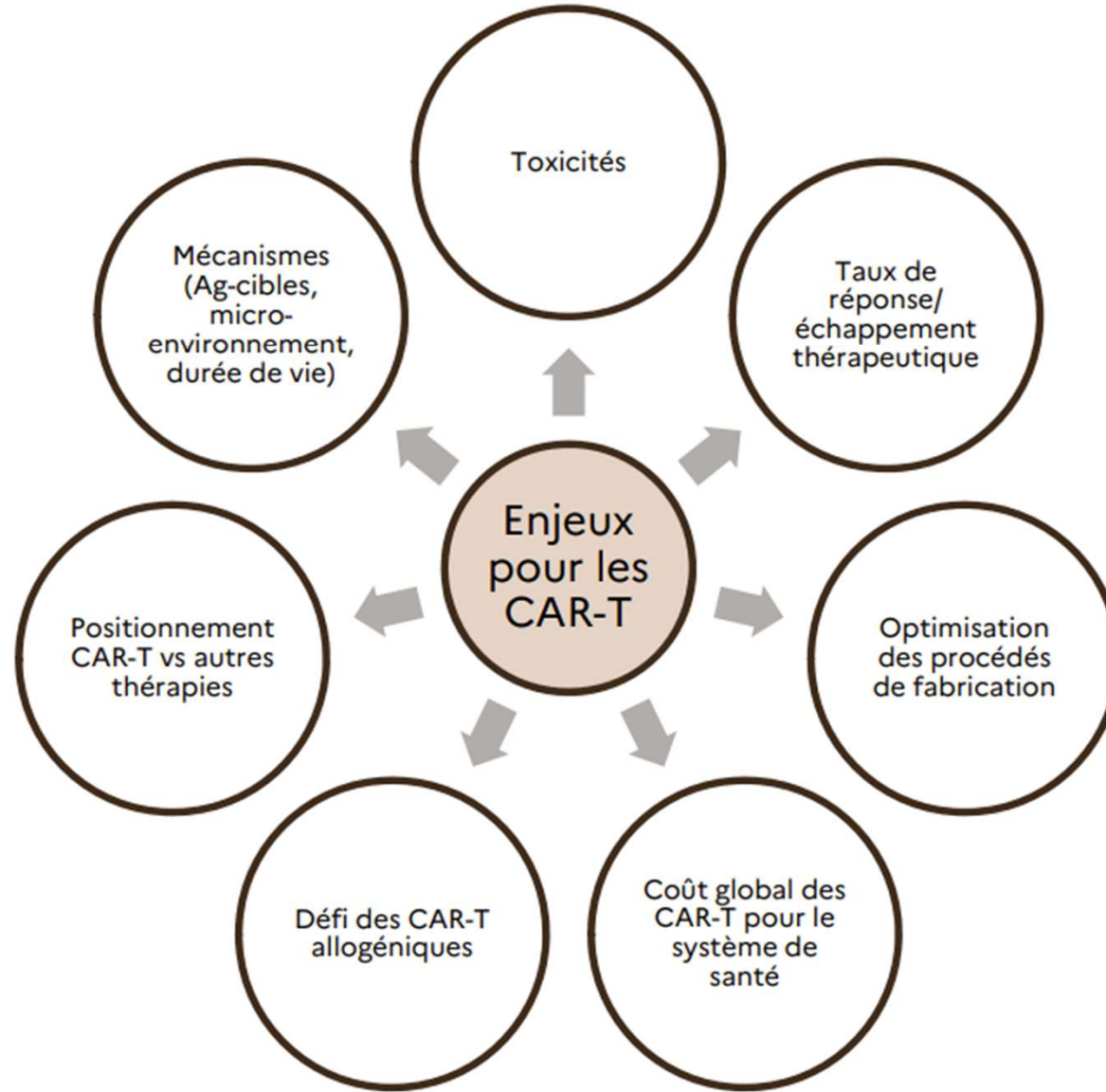
(selon Shah and Fry, Nat Rev Clin Oncol 2019)



Les critères pronostics chez les patients traités par CAR-T cells

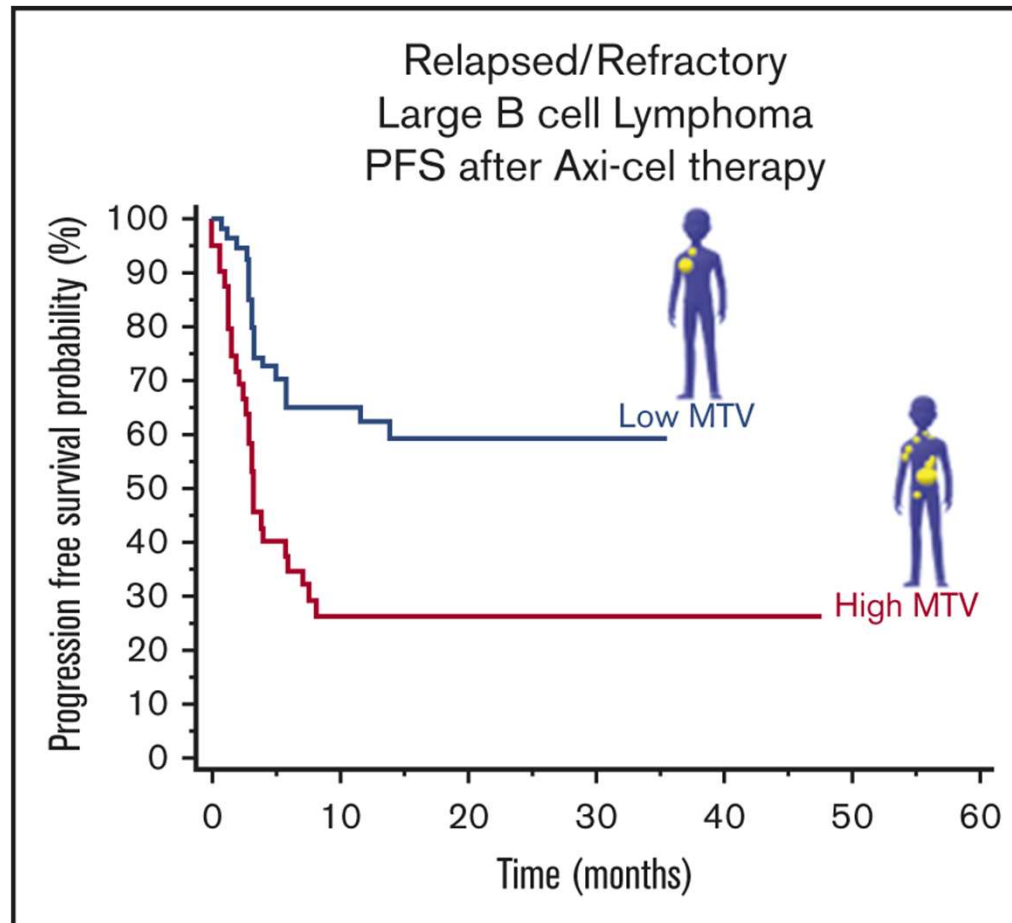


Quel monitoring?



Merci pour votre attention

High metabolic tumor volume is associated with decreased efficacy of axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma

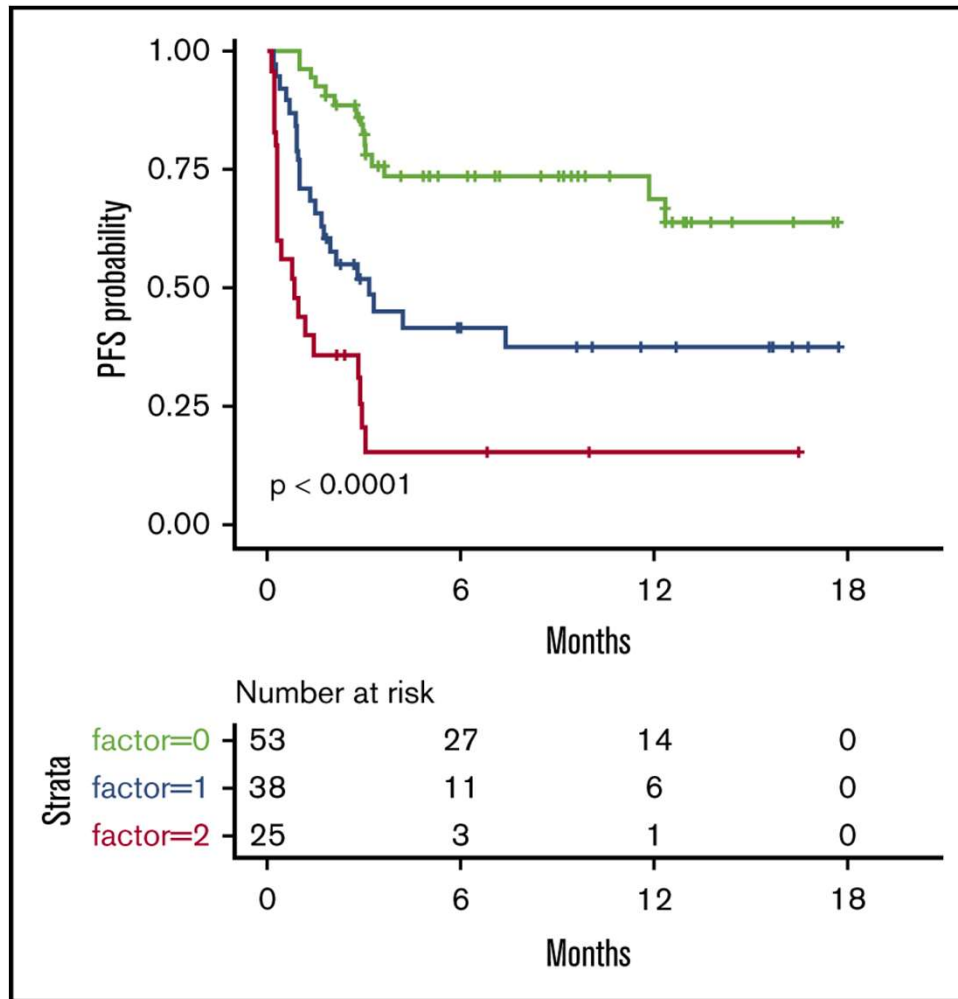


Erin A. et al., Blood Adv, 2020,



American Society of Hematology
Helping hematologists conquer blood diseases worldwide

Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma



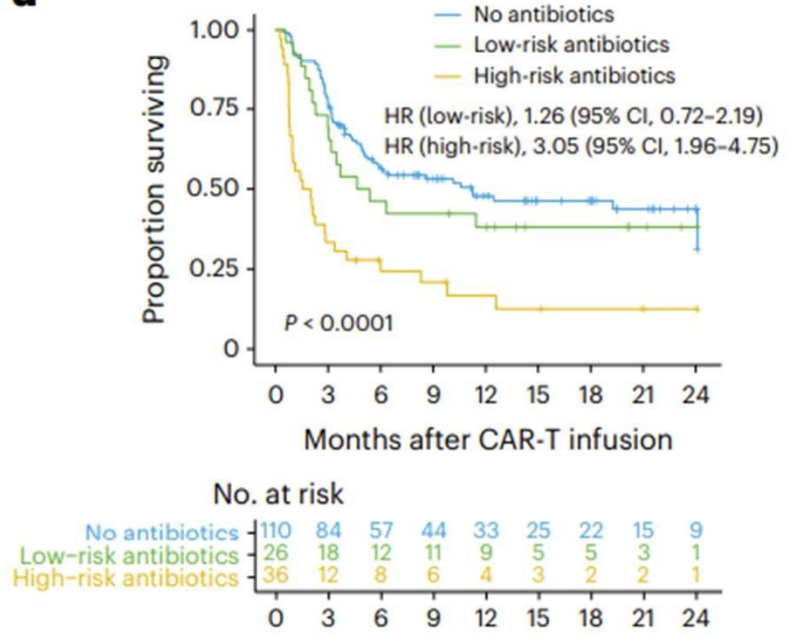
49% des rechutes servient dans le 1er mois

Facteurs de risque :

- Sites extra-nodaux ≥ 2
- CRP augmentée
- TMTV haute (à l'injection)

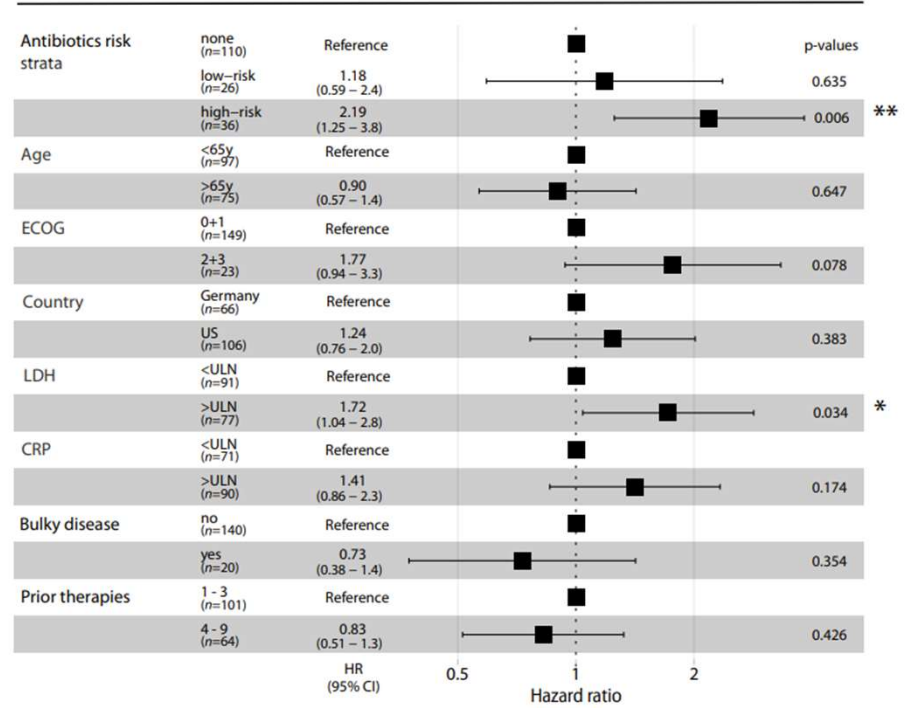
A non-antibiotic-disrupted gut microbiome is associated with clinical responses to CD19-CAR-T cell cancer immunotherapy

d



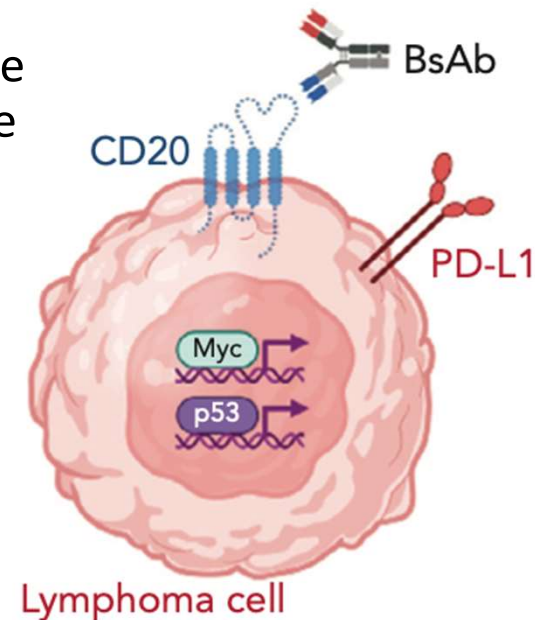
A

Progression-free survival - multivariate Cox - Regression



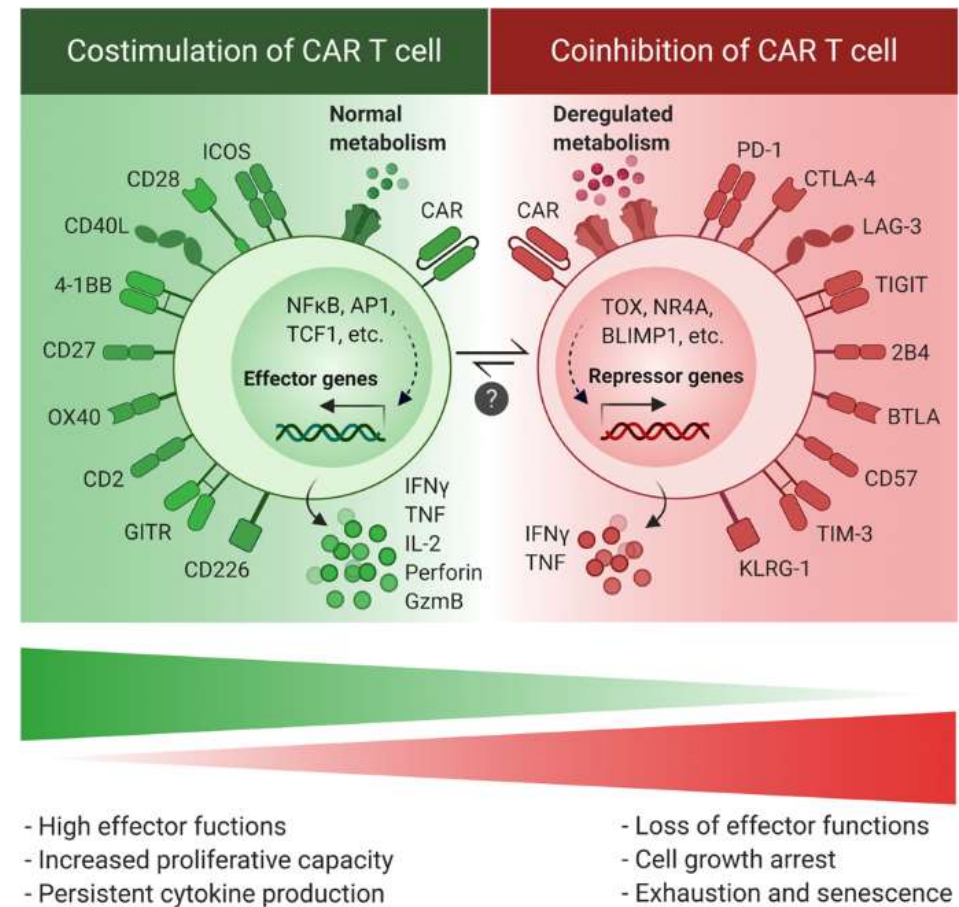
Echappement immunitaire lié à la cellule tumorale (bispé et CAR T)

- Perte ou mutation du CD20 ou CD19 (pas on/off)
 - Même si les CAR ont une affinité meilleure, et un plus grand nombre de CAR exprimé (en comparaison avec le complexe TCR)
 - Le complexe TCR normal s'active complètement à moins de 100 peptide par CPA alors que les CARs nécessitent plus de 1000 peptides par cellule cible
- Surexpression des checkpoints immunologiques
- Influence des mutations de TP53 et des amplifications de Myc



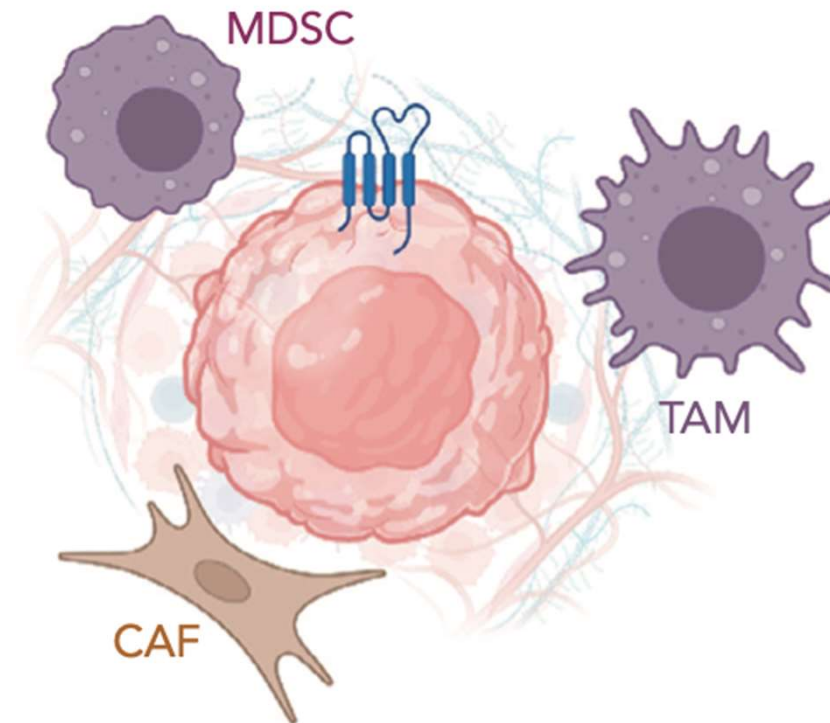
Dysfonction des CAR T cells

- Diminution de l'expression du CAR
- Problèmes d'activation et d'expansion
- Exhaustion :
 - rôle du domaine de costimulation
 - « tonic signaling »
 - différence CD4 / CD8

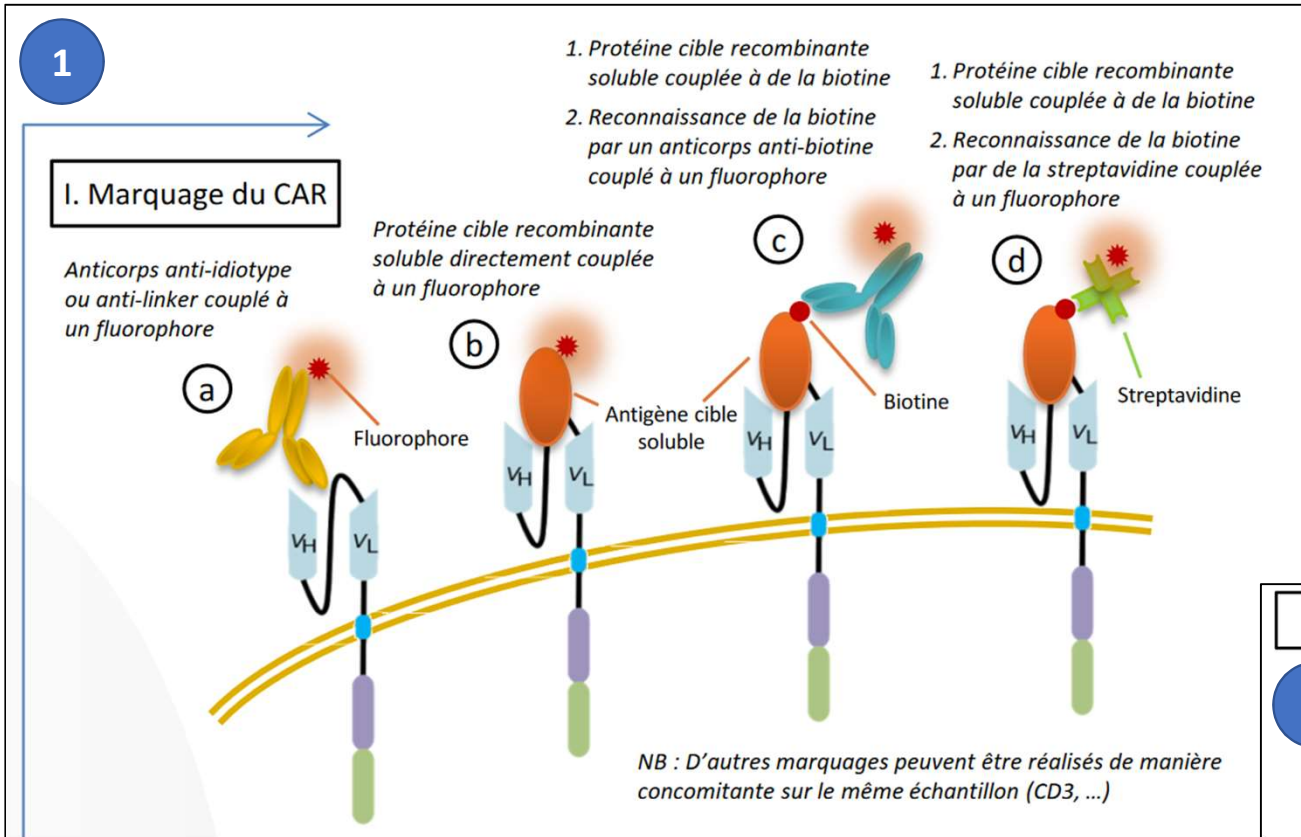


Microenvironnement tumoral supprimeur (bispé et CAR T)

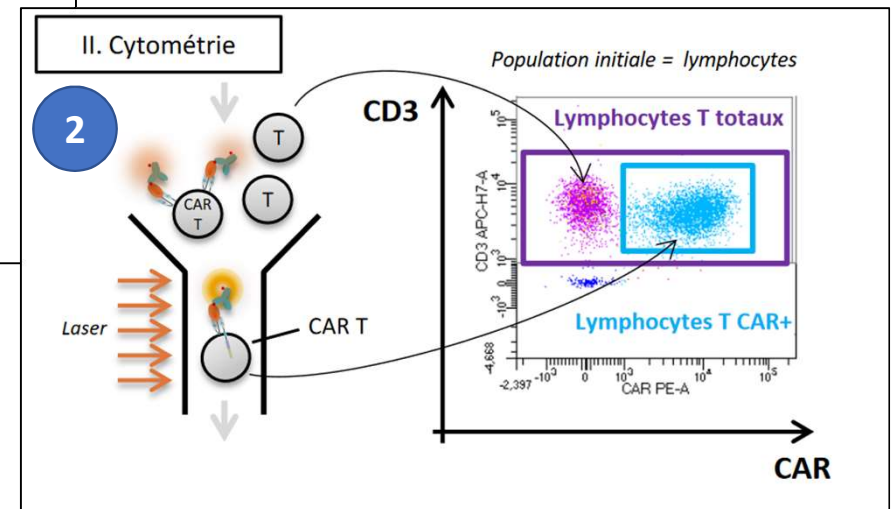
- MDSC
- CAF
- TAM



Principales méthodes de détection des cellules CAR-T

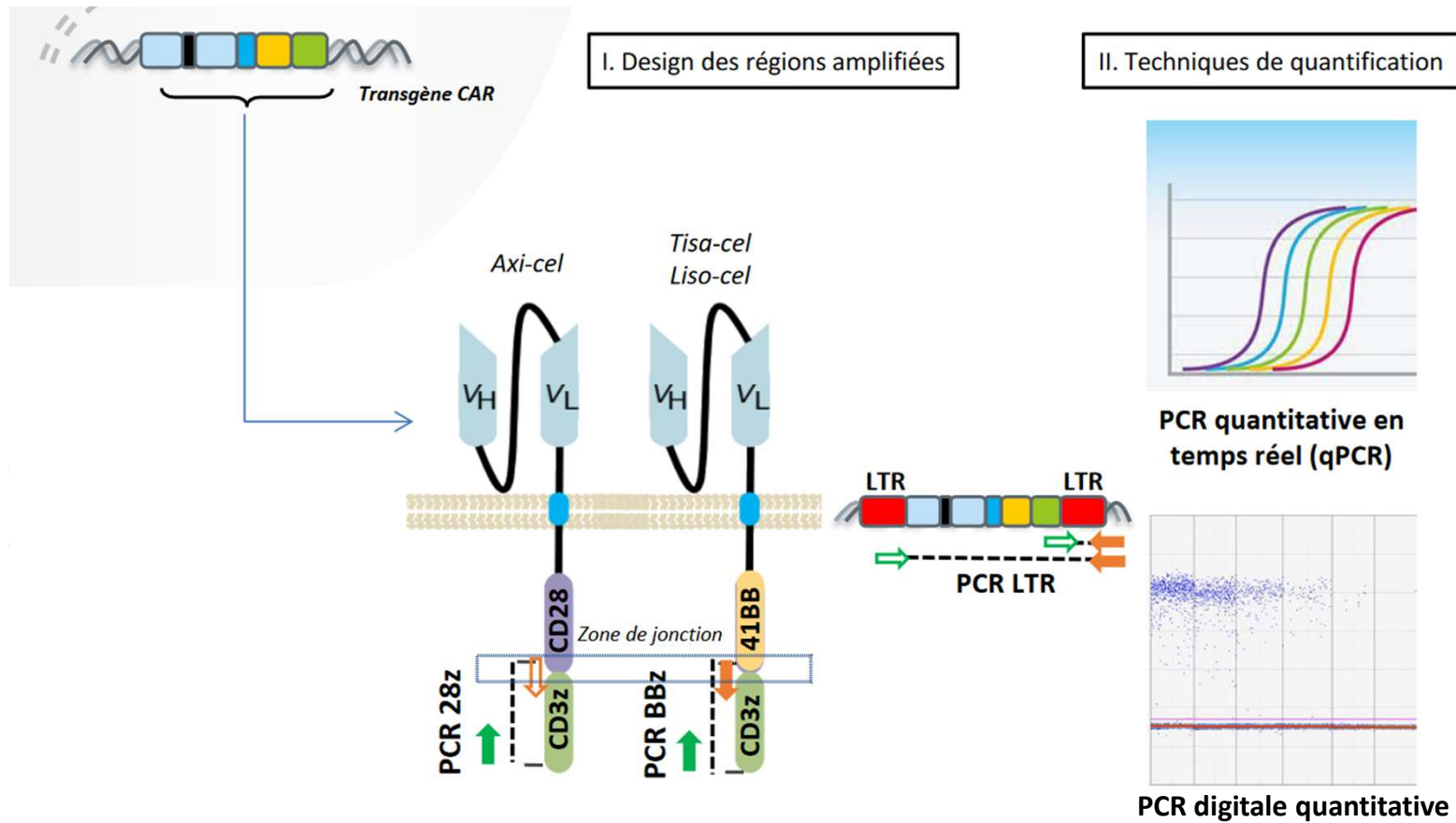


Cytométrie






Principales méthodes de détection des cellules CAR-T

Quantification du transgène CAR



Recommandations de suivi immunologique chez les patients traités par cellules CAR-T

Rubio et al, Bulletin du Cancer 2021

	Produit d'aphérèse ou sang périphérique 	CART-cells 	Patient 
Analyses Fortement recommandées		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Quantification des cellules CAR-T par CMF (% et VA): -à J0, 2 à 3x/sem jusqu'à J21, J28=M1, M2, M3, M6 puis/6 mois (arrêt en cas de disparition du signal) ✓ Quantification des Lymphocytes T (CD3, 4, 8), B et NK: -à chaque point d'analyse des CAR-T ✓ EPP et gammaglobulines : -à M1, M2, M3, M6 puis / 6 mois 	
Analyses Recommandées	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Phénotypage des lymphocyte -T CD3, CD4, CD8 -B, NK -T naïfs/mémoires ✓ Congélation de sérum 	<ul style="list-style-type: none"> -viabilité et % ✓ Phénotypage T : -CD3/4/8 	<ul style="list-style-type: none"> -Après disparition du signal en CMF puis M2, M3, M6 puis / 6 mois ✓ Quantification des cellules CAR-T dans la MO et le LCR : -lors de prélèvements dans ces tissus ✓ Congélation de sérum: - Pour dosage de cytokines ou sBCMA à J0 et à chaque point de suivi des CAR-T
Analyses Optionnelles			<ul style="list-style-type: none"> ✓ Phénotypage élargi des lymphocytes T: -à J0 et 1 fois par semaine tant que CAR-T > 1% des T CD3 -T naïfs/mémoires, marqueurs d'activation ((CD25, HLA-DR) et d'épuisement (PD1/Tim3/ LAG3) ✓ A chaque point de suivi des CAR-T : -reconstitution des populations immunes non CAR (T, NK, monocytes...) -dosages de cytokines ou congélation de sérum (protocoles recherche) ✓ Quantification des cellules CAR-T et phénotypage étendu dans d'autres prélèvements que le sang (PL, MO, ganglion..)