

NOUVELLES THERAPIES CELLULAIRE EN CANCEROLOGIE: CAR-T-CELLS



Formation TACT Octobre 2019

Dr Valérie Mialou,

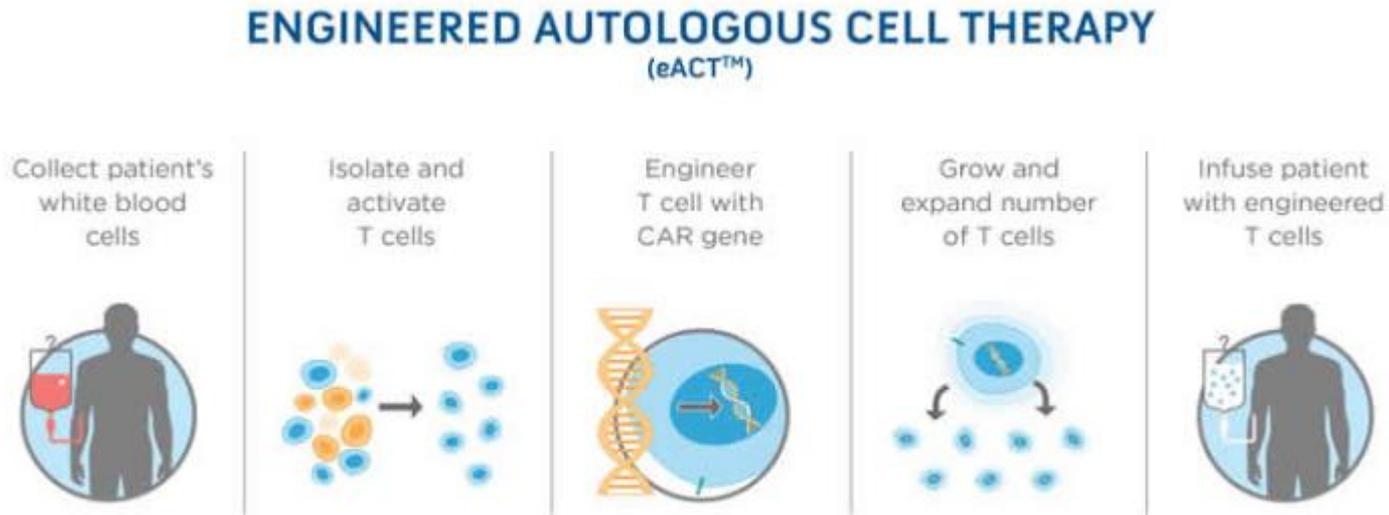
**Hémato-pédiatre, banque de tissus et cellules, EFS Lyon,
valerie.mialou@efs.sante.fr**

établissement français du sang – Valérie Mialou

CAR-T-CELLS: Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy

- Concept:

Utilisations des lymphocytes T propres du patient génétiquement manipulés pour lutter contre les cellules tumorales.



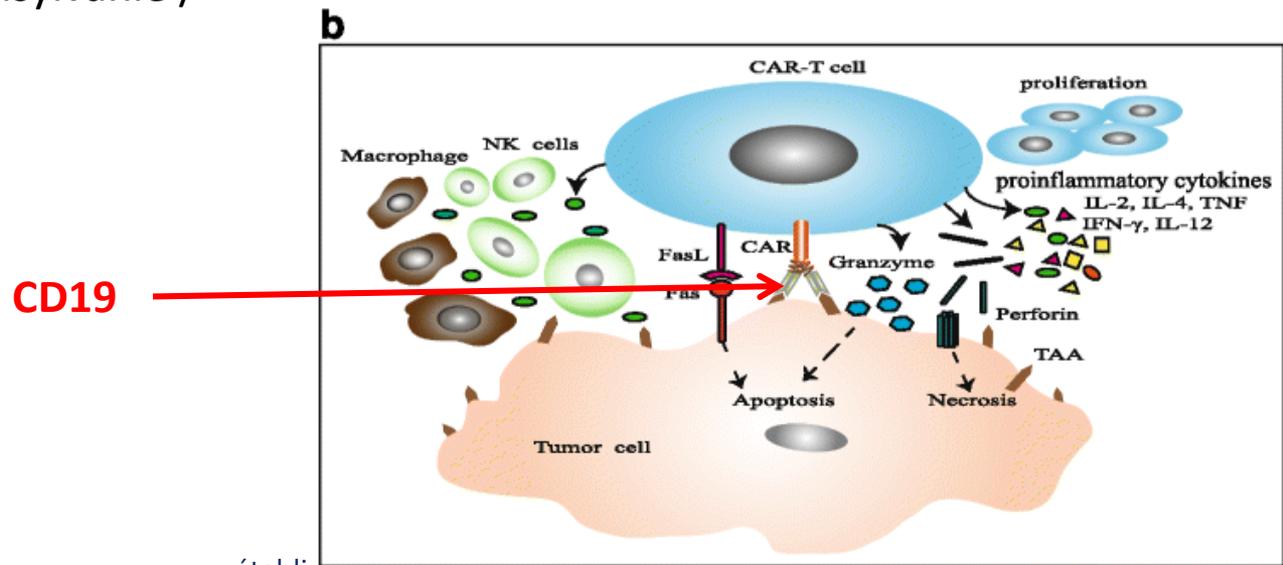
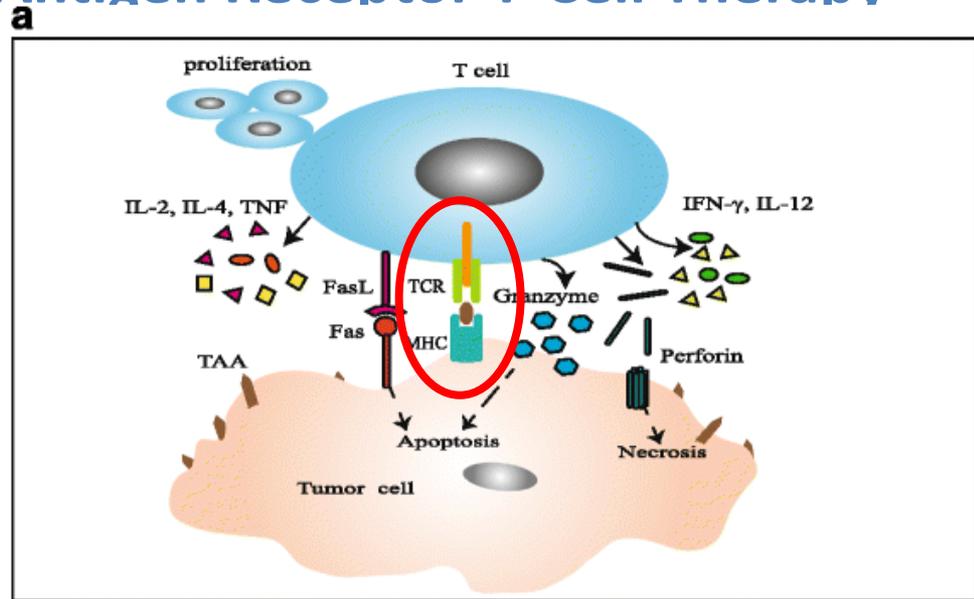
This process results in an expanded number of tumor-specific CAR T cells that circulate throughout the body to systemically target and kill cancer cells, including those that have metastasized.

CAR-T-CELLS: Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy

- Concept:

Carl June: Immunologiste
université de Pennsylvanie/
Philadelphie

Stephan Grupp: Pédiatre
université de Pennsylvanie /
Philadelphie



CD19

établi

Mialou

CAR-T-CELLS: Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy

- Histoire:

- 2010 Emily, LAL B CD19+ à 5 ans 1ere ligne: complications ++
- Rechute/ complications: traitement alternatif
- CAR-T: toxicité +++ (Il6: tocilizumab)
- Novartis et NCI (grant)

PERSPECTIVE

TRAGEDY,



Tragedy, Perseverance, and Chance — The Story of CAR-T Therapy

Lisa Rosenbaum, M.D.

N ENGL J MED 377;14 NEJM.ORG OCTOBER 5, 2017

CAR-T-CELLS: Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy

- Histoire:
 - Emily: 12 ans
 - Novartis et NCI (grant)
 - essai clinique



ORIGINAL ARTICLE

Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia

Shannon L. Maude, M.D., Ph.D., Noelle Frey, M.D., Pamela A. Shaw, Ph.D.,
Richard Aplenc, M.D., Ph.D., David M. Barrett, M.D., Ph.D.,
Nancy J. Bunin, M.D., Anne Chew, Ph.D., Vanessa E. Gonzalez, M.B.A.,
Zhaohui Zheng, M.S., Simon F. Lacey, Ph.D., Yolanda D. Mahnke, Ph.D.,
Jan J. Melenhorst, Ph.D., Susan R. Rheingold, M.D., Angela Shen, M.D.,
David T. Teachey, M.D., Bruce L. Levine, Ph.D., Carl H. June, M.D.,
David L. Porter, M.D., and Stephan A. Grupp, M.D., Ph.D.

N ENGL J MED 371;16 NEJM.ORG OCTOBER 16, 2014

CAR-T-CELLS

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

30 patients: enfants (25) et adultes (5) LALB CD19+

ORIGINAL ARTICLE

90 % RC à 1 mois

(y compris 50% post allogreffe)

67% Survie sans récidence à 6 mois

78% survie Globale à 6 mois

**El: Cytokine release Syndrom (très sévère dans 27%) + toxicité neurologique
Antiil6 (Tocilizumab)**

CAR-T-CELLS

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia

Shannon L. Maude, M.D., Ph.D., Noelle Frey, M.D., Pamela A. Shaw, Ph.D.,
Richard Armitage, M.D., Ph.D., David M. Barrett, M.D., Ph.D.,
Marty Eichenbaum, M.D., Anne C. Howland, Ph.D., Vanessa L. Gonzalez, M.B.A.,
Zhaohui Zheng, M.S., Simon F. Lacey, Ph.D., Yolanda D. Mahnke, Ph.D.,
Jan J. Melenhorst, Ph.D., Susan R. Rheingold, M.D., Angela Shen, M.D.,
David T. Teachey, M.D., Bruce L. Levine, Ph.D., Carl H. June, M.D.,
David J. Hone, M.D., and Stephen A. Grupp, M.D., Ph.D.

Prometteur +++++

CTL019 Novartis

N ENGL J MED 371;16 NEJM.ORG OCTOBER 16, 2014

CAR-T-CELLS

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Rechutes (6 sem à 8,5 mois): 7/30 (23%)

- **Perte des CART cells: 3**
- **Perte de l'expression de CD19 par le clone leucémique: 3**

Rechutes quasi uniquement dans la première année.

**Aout 2017: FDA: AMM américaine Novartis pour LAL
réfractaires ou en rechute chez patients < 25 ans**

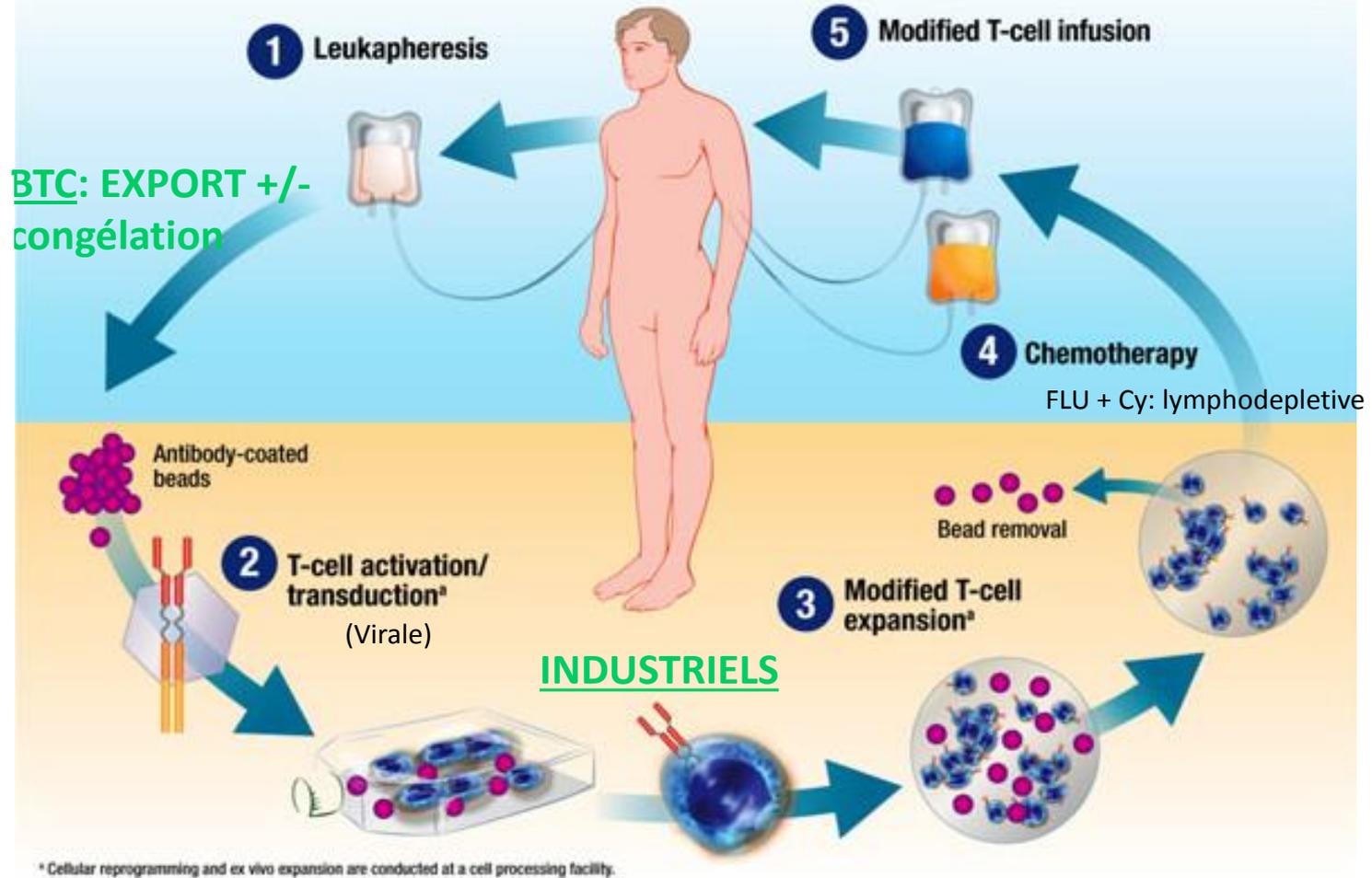
N ENGL J MED 371;16 NEJM.ORG OCTOBER 16, 2014

CAR-T-CELLS

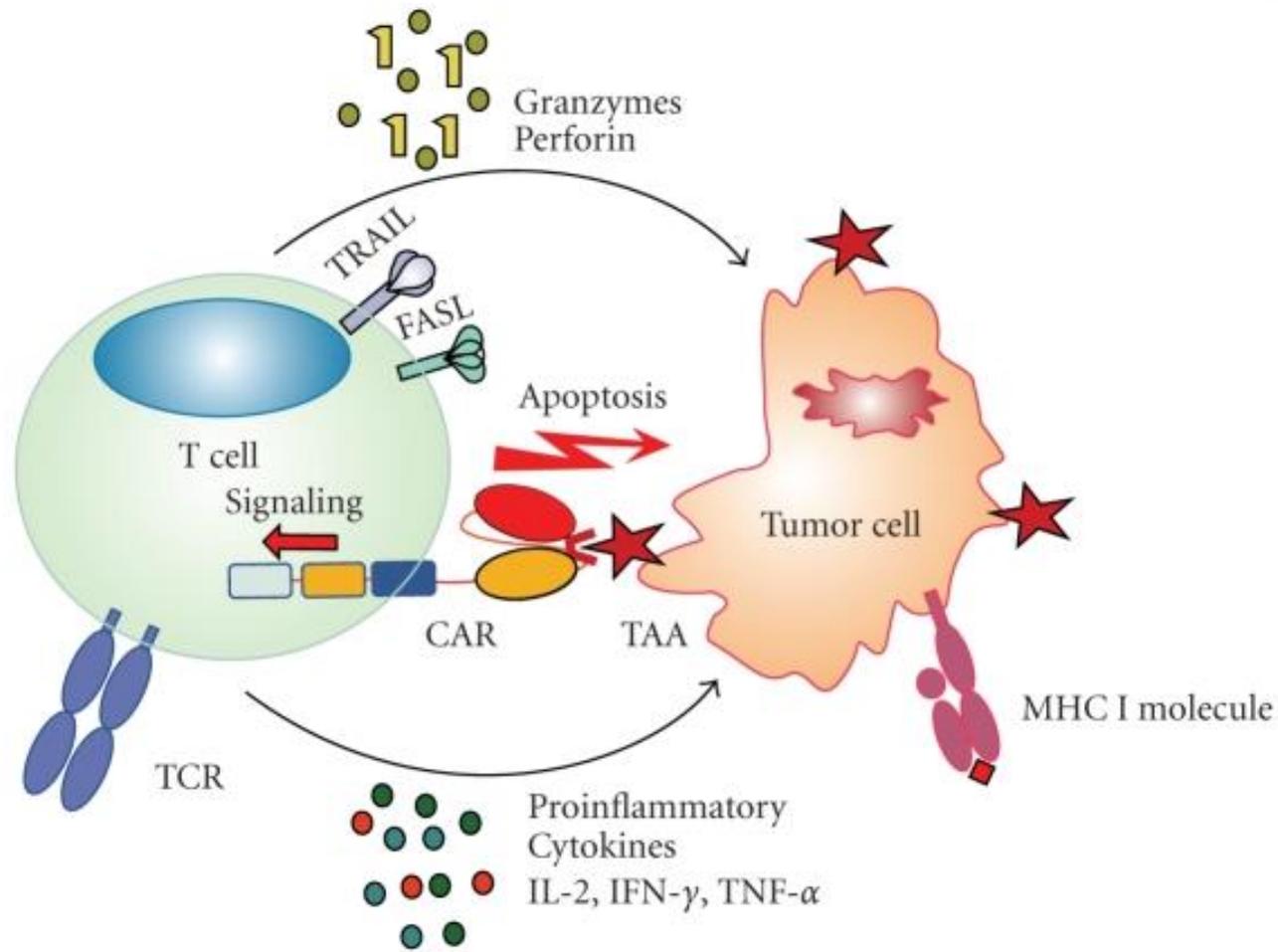


SERVICES CLINIQUES:

CDS: prélèvement

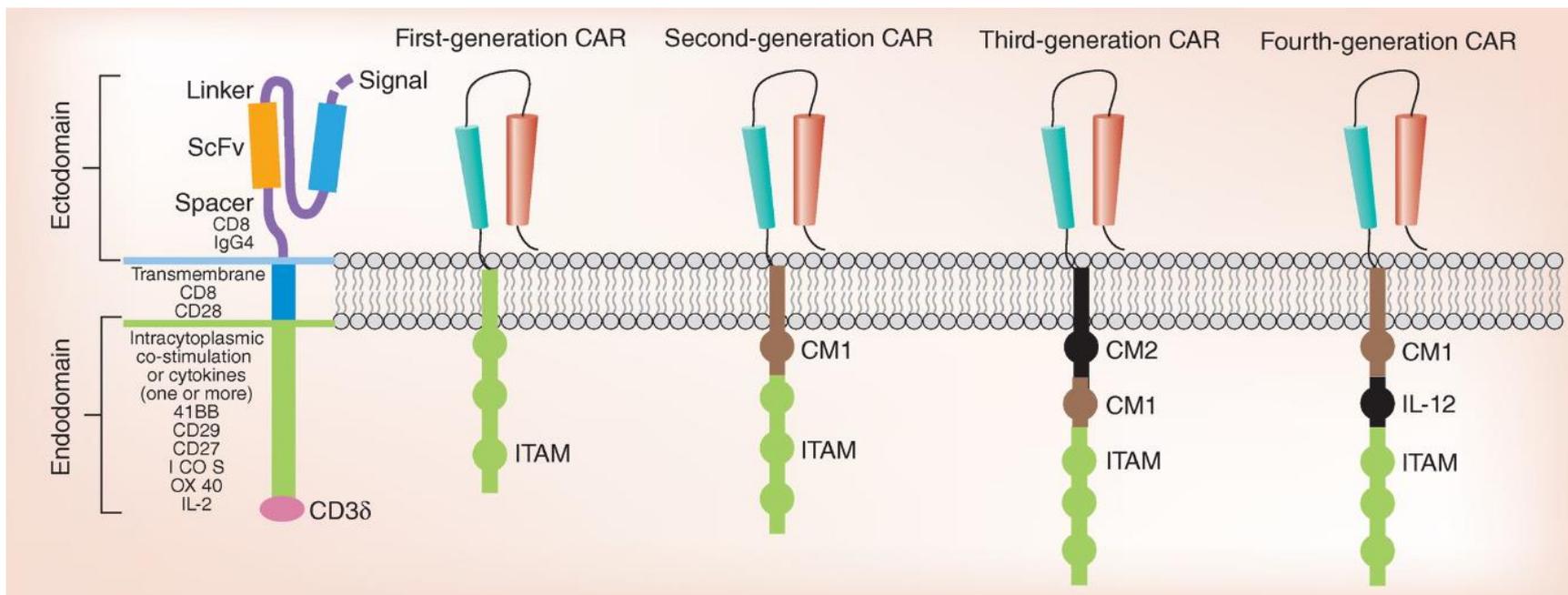


CAR-T-CELLS EFFICACITE ET TOXICITE



CAR-T-CELLS EFFICACITE ET TOXICITE

Plusieurs générations de récepteurs génétiquement modifiés:



Efficacité et pérennité: variable

CAR-T-CELLS: LIMITATIONS= TOXICITE

- CRS: Cytokine Release Syndrom ou SIRS: Systemic Inflammatory response
 - 79 à 100%
 - Sévérité
 - Fièvre, tachycardie et hypotension sévère voire défaillance multi-viscérale
 - Réanimation: 25-50%
- Neurotoxicité:
 - Confusion/ délire / convulsions/ encéphalopathie sévère / décès
 - Réversible dans la plupart des cas
 - Traitement: ?? Corticoïdes HD et/ou Tocilizumab
- Autres toxicités:
 - Cytopénies sévères et prolongées > 28j
 - Infections

Séjour en réanimation pour un grand nombre de patients: 25 à 50 % (couts +++)

CAR-T-CELLS

AMM Accepté par la Food and Drug Administration (US) et par EMA (Europe)

- **Pour CTL019 Novartis: Tisagenlecleucel: Kymriah®**
Indications: LALB R < 25 ans et LMNH B (475 k\$ et 320 k€ / patient)
- **Pour JCAR017 de Kite: Axicabtagene ciloleucel: Yescarta®** (375 k \$ et 350 k€ /patient) mêmes indications

CAR-T-CELLS

- Essais cliniques hématologiques en cours dans le monde:

- Différentes firmes pharmaceutiques: Novartis, Kite (Gilead), Celgene, Janssen, autolus... etc... Et essais académiques à venir (St Louis)

- Indications:

1. LAL B CD19+
2. LMNH B à grande cellules CD19+
3. LLC: premières études en cours de résultats
4. Myélome (
5. Autres en attente: tumeurs solides (surtout celles de mauvais pronostic)

- Spécificités françaises: Lourdeur administrative +++ frein aux développements des protocoles: process réalisé à l'étranger.

CAR-T-CELLS: QUESTIONS ET FUTUR

- Est-ce que les CAR-T-cells prendront d'ici quelques années le pas sur les allogreffes (LAL de l'enfant: maladies de très haut risques) voire sur les autogreffes (myélomes ? Lymphomes ?).
- Inscription des indication de CAR-T dans le parcours de soins d'un patient ?
Nécessité ou pas de consolider par une allogreffe (perte du clone) ?
- Mise en place pour d'autres hémopathies (LLC, Myélomes, autres types de LMNH)
- Mise en place dans tumeurs solides en cours d'investigation (essais cliniques à venir mais difficultés d'accessibilité des tumeurs ?)
- Nouveaux CAR-T cells anti-CD22 et CD19 et LAL-B (ASH 2016) pour les patients dont la maladie « échappe »
- Banques de CAR-T-Cells allogéniques (HLA Fréquents / à partir d'USP) ?