

# **CAR T cell, la cellule médicament génétiquement modifiée.**

Un nouveau paradigme dans les thérapies anticancéreuses

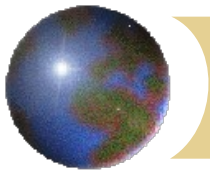
Docteur Tarik KANOUNI

Unité d'Aphérèse Thérapeutique et d'Hémovigilance

CHU SAINT ELOI MONTPELLIER

**TACT - Techniciens Associés des Centres de Transfusion**

Rencontres à Montpellier (Mars 2019) - Le 29/03/2019



# Introduction

## Technologie OGM

Mécanisme d'actions

## Indications

Indication actuelle  
Future

# CAR T Cells

Chimeric Antigen Receptor T  
Cellules T porteuses d'un récepteur chimérique

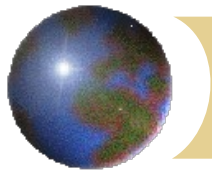
## Greffe Autologue

Situer le Car T dans les autres Greffes  
Autologues et allogéniques

Centre de greffe:  
Aphérèse  
Thérapie cellulaire

## Immunothérapie cellulaire

Immunothérapie anti  
cancereuse



# Immunité: Les bases

## Immunité innée non Spécifique

Très ancien dans l'évolution  
responsable de défense immédiate contre les pathogènes

macrophages, cellules NK, neutrophiles

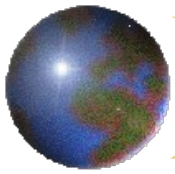
## Immunité Acquisée adaptative

apparue avec les vertébrés  
Caractérisée par un système de reconnaissance des molécules très spécifique  
Génération d'une mémoire immunologique après son activation

Lymphocytes B et Lymphocytes T

Immunité humorale (Anticorps)

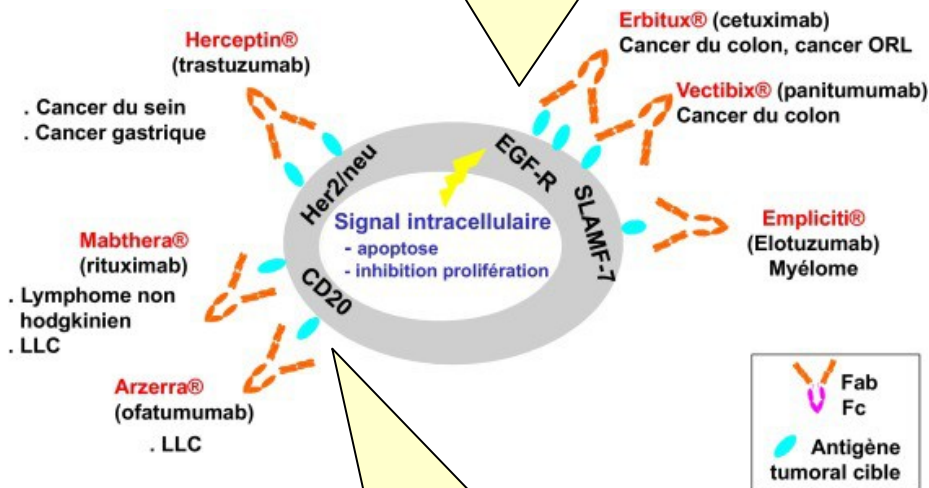
Immunité Cellulaire



# Immunité Anti tumorale Humorale

## Anticorps Monoclonaux

### Blocage de mécanismes intervenant dans la prolifération tumorale



C'est la plus développée à ce jour

- Facile à mettre en œuvre
- Production pharmaceutique très au point
- Fabrication Biomimétique (bactérie transfectée)

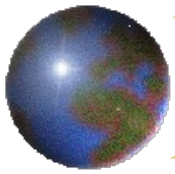
Principe:

- Des centaines sur le marché
- Grand saut technologique
- Thérapie ciblée
- Moins toxique que les chimiothérapies
- Souvent associée à la chimiothérapie

Cibles

- Cible pour destruction tumorale
- Blocage de la prolifération tumorale

### Destruction de la cellule par des cibles antigéniques identifiées



# Immunité anti tumorale Cellulaire

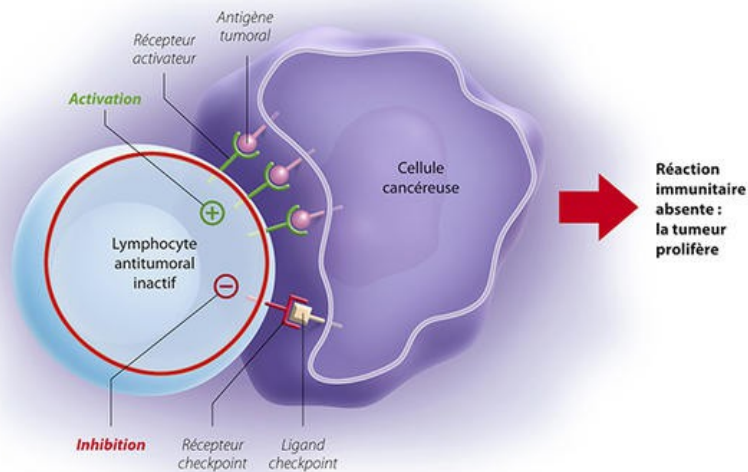
L'immunité anti tumorale cellulaire existe naturellement

Elle est programmée pour détruire les proliférations anormales d'agents infectieux ou de **cellules mutées**

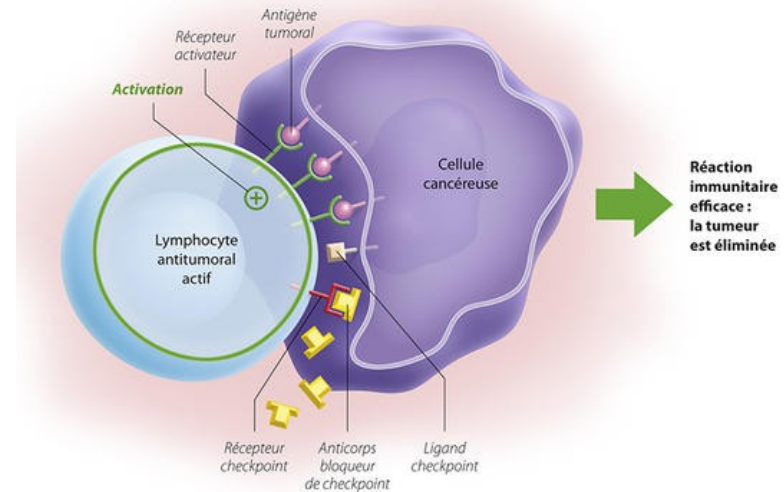
Potentiellement **beaucoup plus puissante** que l'immunité humorale

Or, son action sur les cellules cancéreuses **est souvent trop faible**, ou trop lente, pour endiguer la progression de la maladie et déclencher l'action destructrice des lymphocytes.

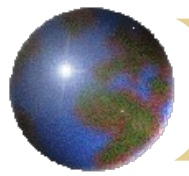
Est efficace sur des **tumeurs émergentes** et non sur une tumeur constituée



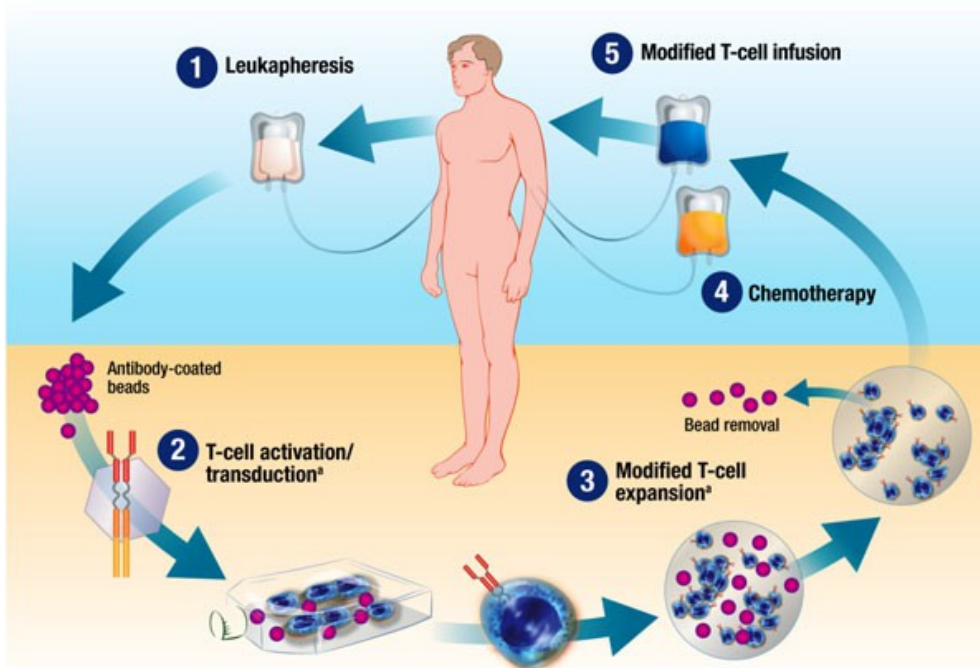
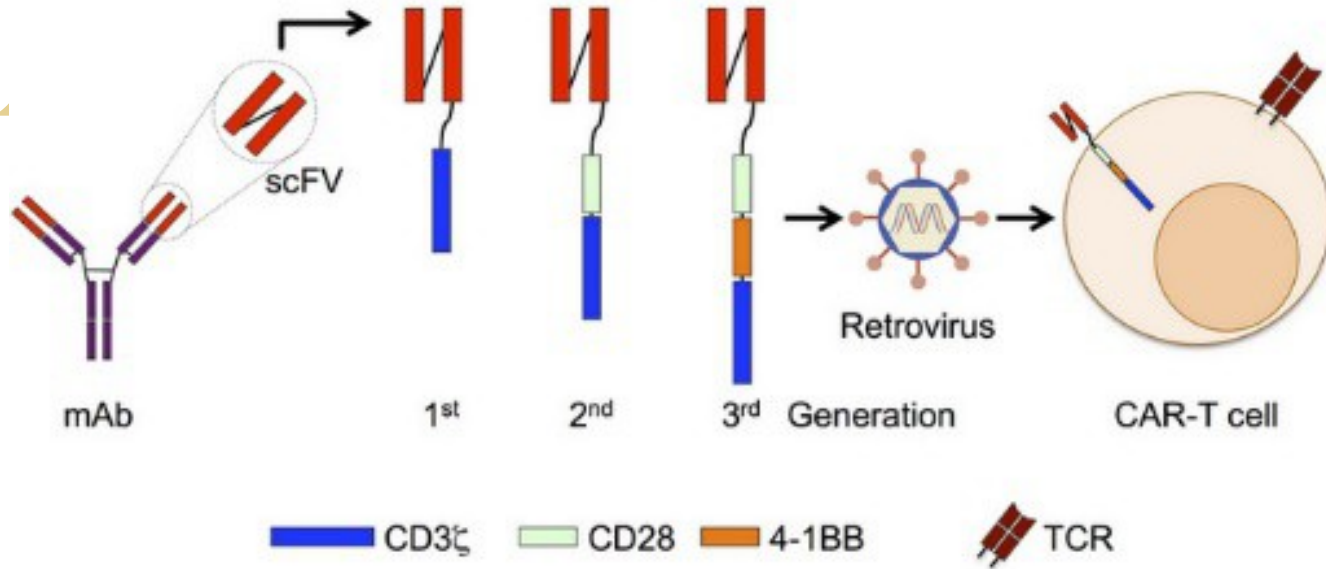
Reconnaissant les antigènes tumoraux de la cellule cancéreuse, le lymphocyte antitumoral devrait s'activer et provoquer la destruction de cette cellule. Mais il est bloqué par les ligands checkpoint de la cellule cancéreuse fixés à ses récepteurs checkpoint.



Après injection au patient, l'anticorps bloqueur de checkpoint se lie au récepteur checkpoint du lymphocyte empêchant le ligand checkpoint de s'y fixer : l'inhibition du lymphocyte antitumoral est alors bloquée.



# Chimeric Antigen Receptors



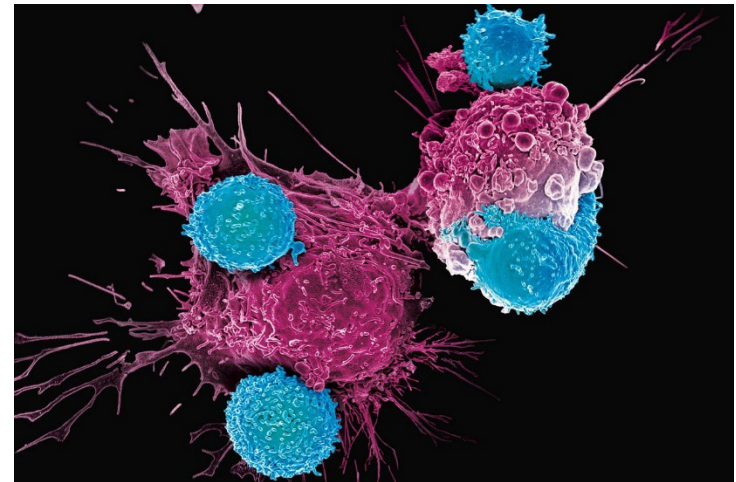
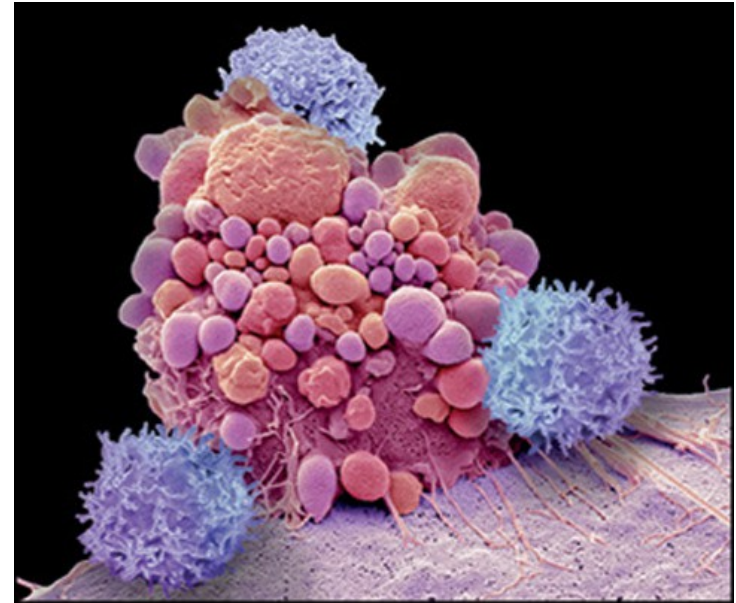
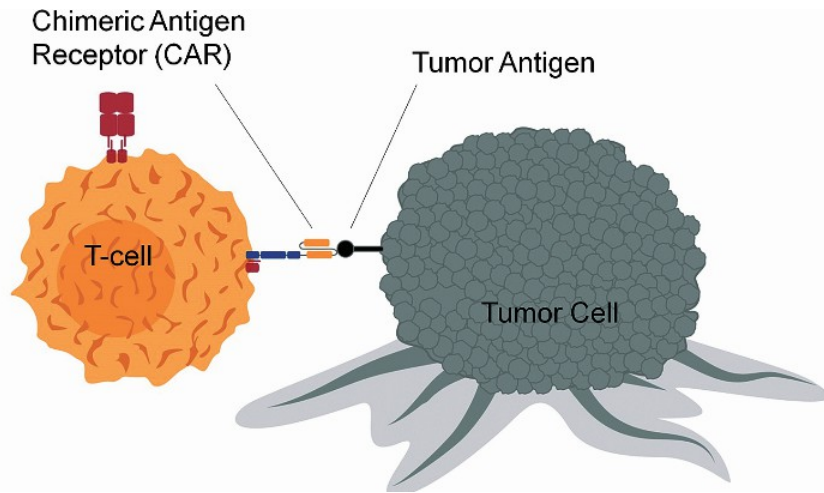
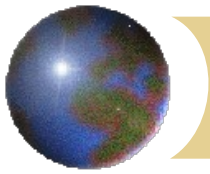
## Principe :

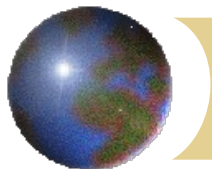
- On lève les freins
- On booste les leviers d'accélération

## Optimisation :

- Utilise la reconnaissance d'un Anticorps
- On libère la reconnaissance par le Système HLA
- On optimise le système d'activation du signal intracellulaire
- On augmente la production par multiplication au laboratoire

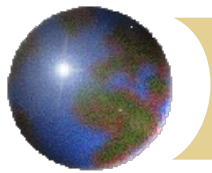






| Company   |                                 | Juno                        |            | Novartis                     |            | Gilead                                 |            |
|-----------|---------------------------------|-----------------------------|------------|------------------------------|------------|--|------------|
| Product   |                                 | JCAR017                     |            | KYMRIAH<br>Tisagenlecleucel  |            | YESCARTA<br>Axicabtagene<br>ciloleucel |            |
| US Status |                                 | P1-2                        |            | BLA Filed                    |            | Approved                               |            |
| Trial     |                                 | Transcend                   |            | Juliet                       |            | ZUMA-1                                 |            |
| Efficacy  | Follow-Up                       | 3 Mon                       | 6 Mon      | 3 Mon                        | 6 Mon      | 3 Mon                                  | 6 Mon      |
|           | Patients                        | N=19                        | N=14       | N=81                         |            | N=101                                  |            |
|           | Objective Response Rate (ORR)   | 74%                         | 50%        | 38%                          | 37%        | 54%                                    | 41%        |
|           | Complete Response (CR)          | <b>68%</b>                  | <b>50%</b> | <b>32%</b>                   | <b>30%</b> | <b>36%</b>                             | <b>36%</b> |
| Safety    | Patients                        | N=67                        |            | N=81                         |            | N=101                                  |            |
|           | Cytokine Release Syndrome (CRS) | <b>1% Severe</b><br>40% Any |            | <b>23% Severe</b><br>58% Any |            | <b>13% Severe</b><br>94% Any           |            |
|           | Neurotoxicity                   | 15% Severe<br>21% Any       |            | 12% Severe<br>58% Any        |            | 31% Severe<br>84% Any                  |            |

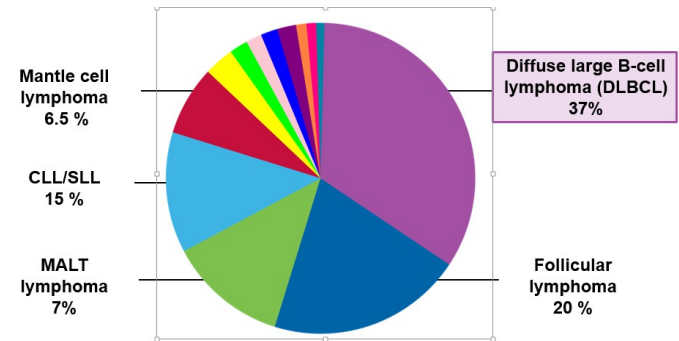




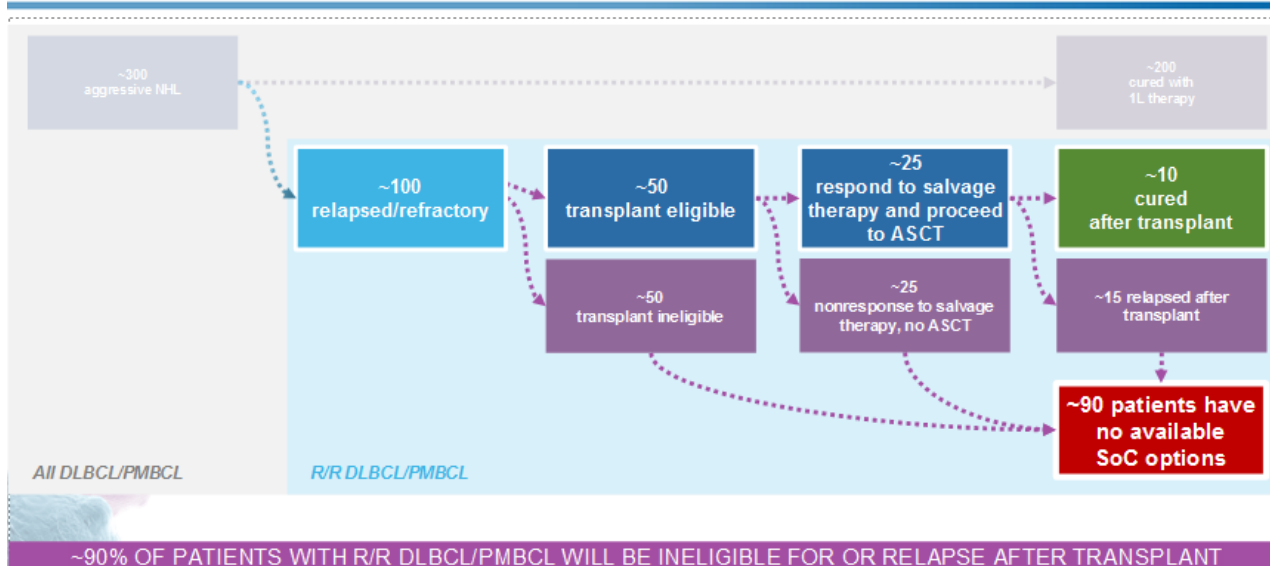
# Indications actuelles avec AMM

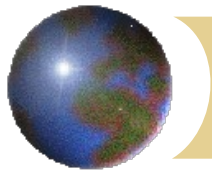
## Lymphome B Diffus à grande cellules

- réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique
- la population cible
  - estimée à 679 patients par an
  - 407 patients auraient un état général et une espérance de vie compatible avec la procédure de production et d'administration d'un CAR T



## There is no standard of care for patients with R/R DLBCL/PMBCL

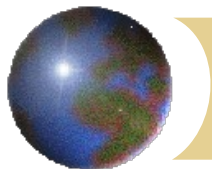




# Indications actuelles avec AMM

## Leucémie aiguë lymphoblastique

- Réfractaire
- Le taux de rémission à trois ans est de
  - **83%** avec l'aide des CAR-T Cells, contre
  - **15%** avec un traitement classique. Des résultats inattendus.



# Indications Futures

## CAR testés dans des hémopathies malignes

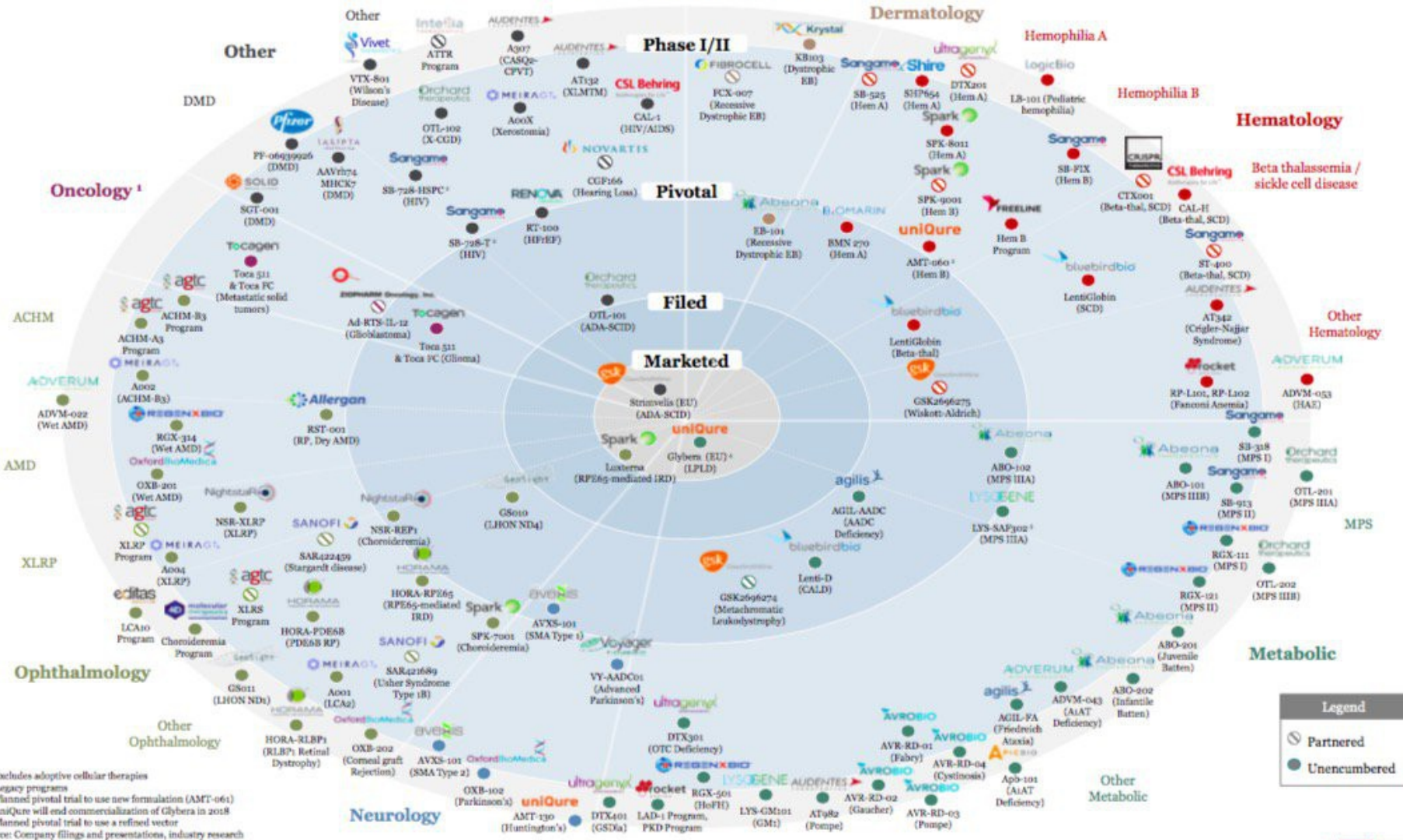
| Antigène ciblé | Indications  |
|----------------|--|
| CD19           | Hémopathies à cellules B                                       |
| BCMA           | Myélome multiple   |
| CD123          | Leucémie aiguë myéloblastique<br>Syndrome myéloïde dysplasique |
| CD20           | Hémopathies à cellules B                                       |
| CD22           | Hémopathies à cellules B                                       |
| CD38           | Myélome multiple   |
| LeY            | Leucémie aiguë myéloblastique<br>Syndrome myéloïde dysplasique |
| ROR1           | Leucémies ROR1 <sup>+</sup>                                    |

## CAR testés dans des tumeurs solides

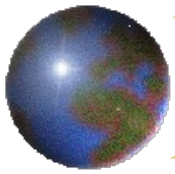
| Antigène ciblé | Indications  |
|----------------|--|
| c-MET          | Mélanome, sein   |
| CD133          | Foie, pancréas, cerveau  |
| CD171          | Neuroblastome  |
| CD70           | pancréas, rein, sein   |
| CEA            | foie, poumon, colo-rectal, estomac, pancréas                     |
| EGFR-VIII      | Glioblastome   |
| EpCAM          | foie, estomac, nasopharynx, sein, colon, œsophage, pancréas      |
| EphA2          | glioblastome   |
| FAP            | mésothéliome   |
| GD2            | neuroblastome, glioblastome, sarcomes, ostéosarcome, mélanome    |
| GPC3           | foie, poumon   |
| HER2           | sein, ovaire, poumon, glioblastome, sarcomes                     |
| IL-13Ra2       | glioblastome   |
| Mésothéline    | col de l'utérus, pancréas, ovaire, poumon                        |
| MUC1           | foie, poumon, pancréas, sein, glioblastome, estomac, colo-rectal |
| PSCA           | pancréas   |
| PSMA           | prostate, vessie   |
| ROR1           | cancers ROR1 <sup>+</sup>  |
| VEGFR2         | mélanome, rein   |



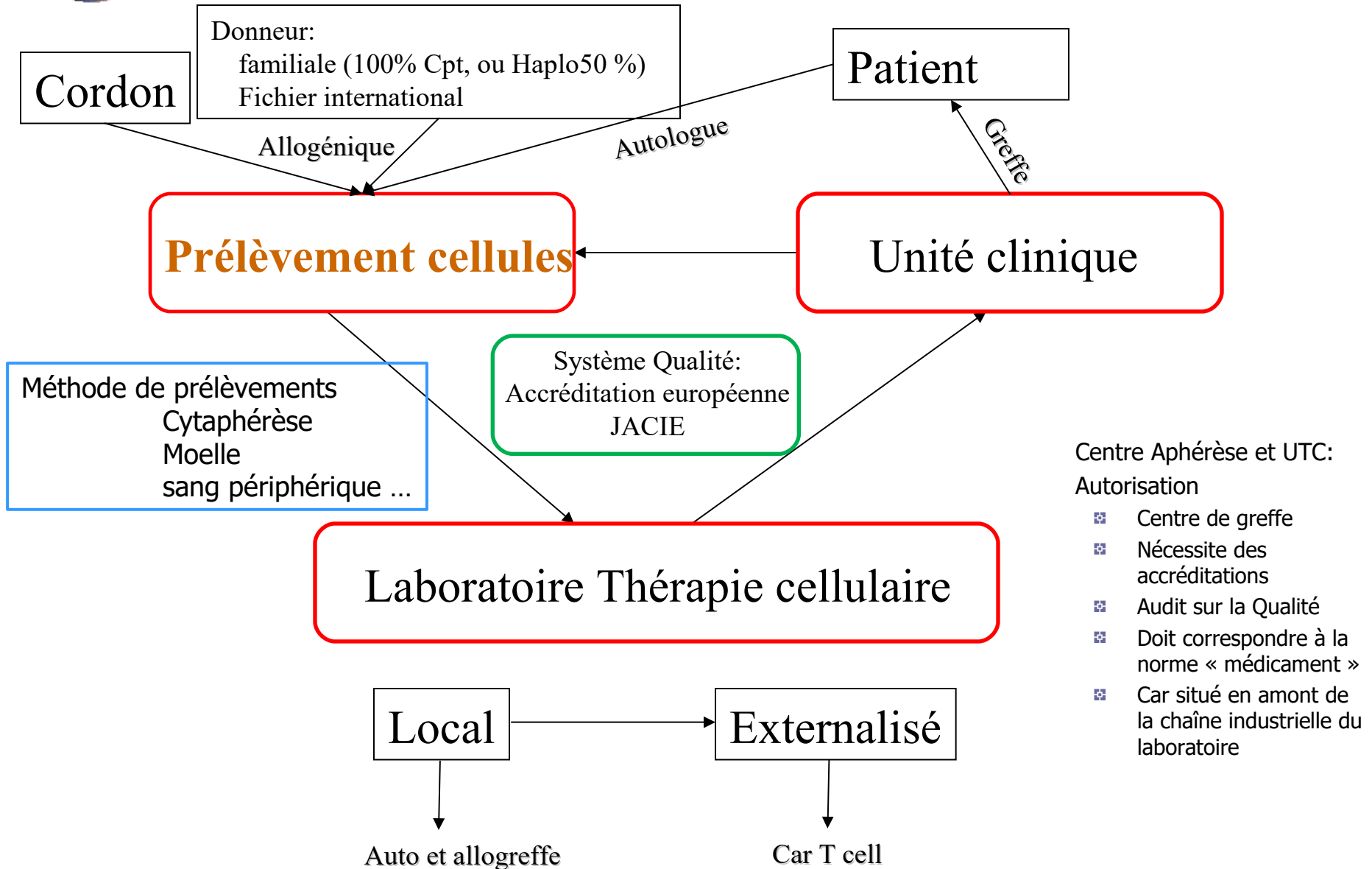
### Gene Therapy Landscape

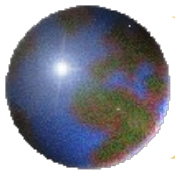


(1) Excludes adoptive cellular therapies  
 (2) Legacy programs  
 (3) Planned pivotal trial to use new formulation (AMT-061)  
 (4) uniQure will end commercialization of Glybera in 2018  
 (5) Planned pivotal trial to use a refined vector  
 Source: Company filings and presentations, industry research

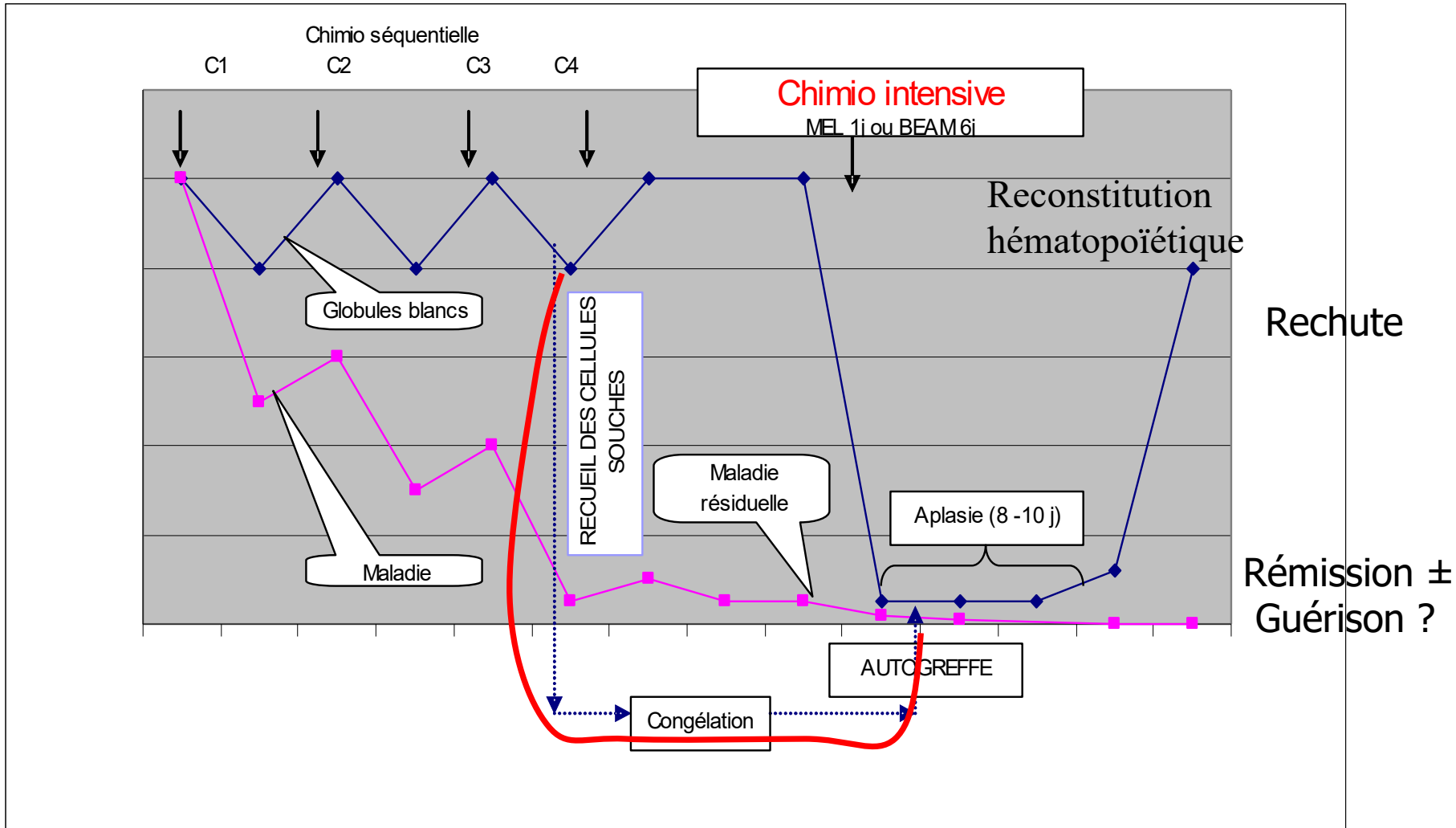


# Centre de greffe: Clinique, Prélèvement, Thérapie

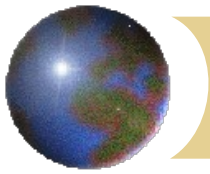




# Autogreffe: principe = Chimio intensive







# Allogreffe

## Immunothérapie cellulaire allogénique

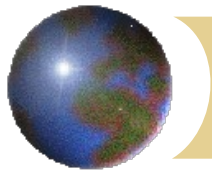
- Greffe d'un système immunitaire d'un donneur
  - Et hématopoïétique
- On recherche l'effet immunité anti tumorale
  - Effet souhaité: Réaction du greffon contre la leucémie (tumeur)
  - Effet indésirable: Réaction du greffon contre l'hôte
- Beaucoup de toxicité
  - 15-20% de TRM (mortalité due à la toxicité de la greffe)

## Donneur: selon la compatibilité HLA

- Familiale
  - Géno identique: compatible (dans la fratrie 1 sur 4)
  - Haploidentique 50% de compatibilité
    - 100% des parents
    - 100% des enfants
    - Fratrie: 3 sur 4
- Fichier national ou international
- Sang de cordon

## Indication

- LAM; LAL; Myélodysplasie ...



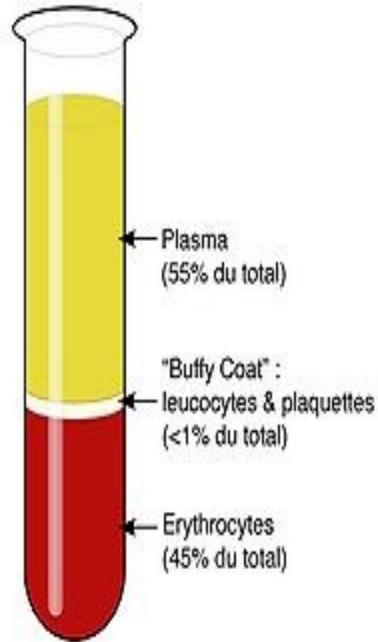
# Séparateurs cellulaires polyvalents



✚ COBE SPECTRA (TERUMO BCT)  
Fin production 2014



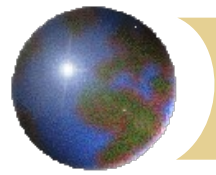
✚ COMTEC (Fresenius Vial)



✚ OPTIA (TERUMO BCT)

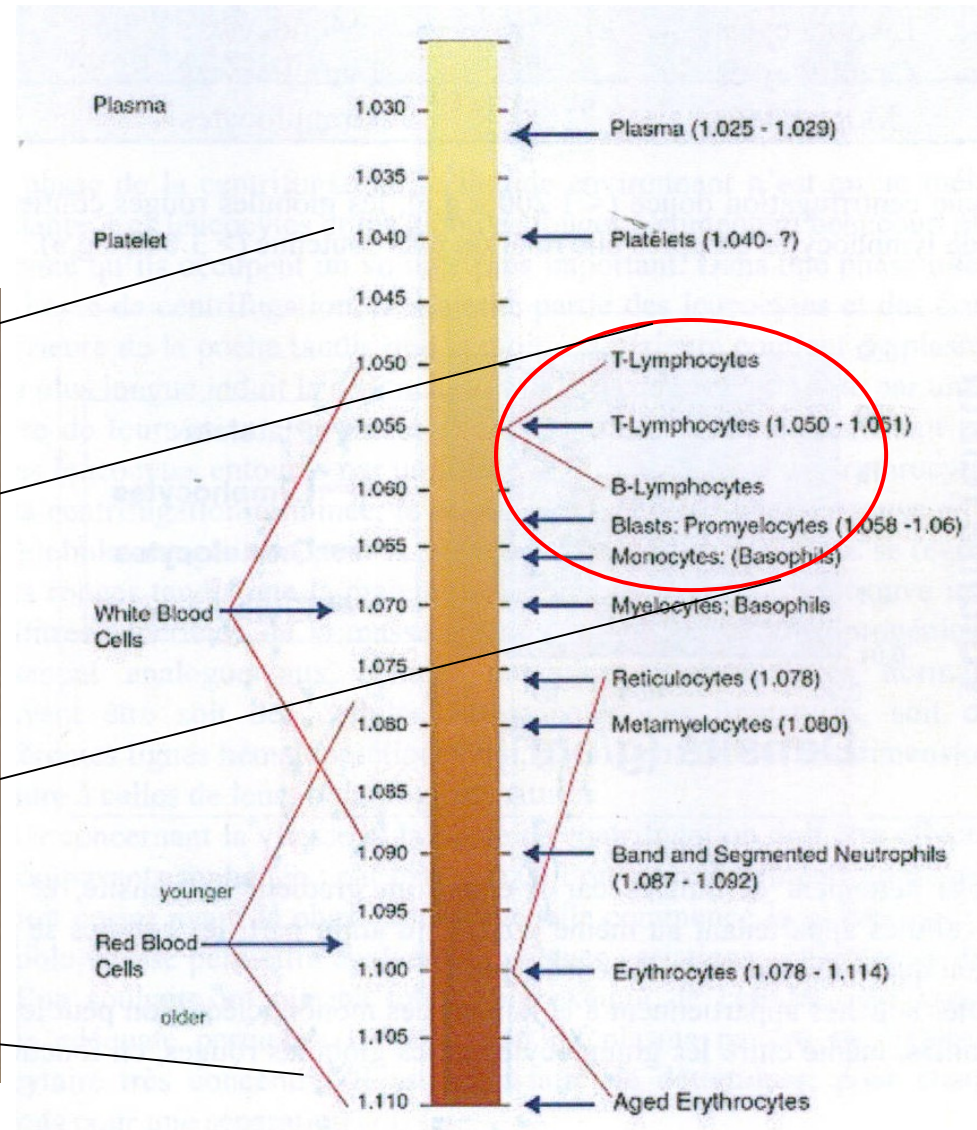
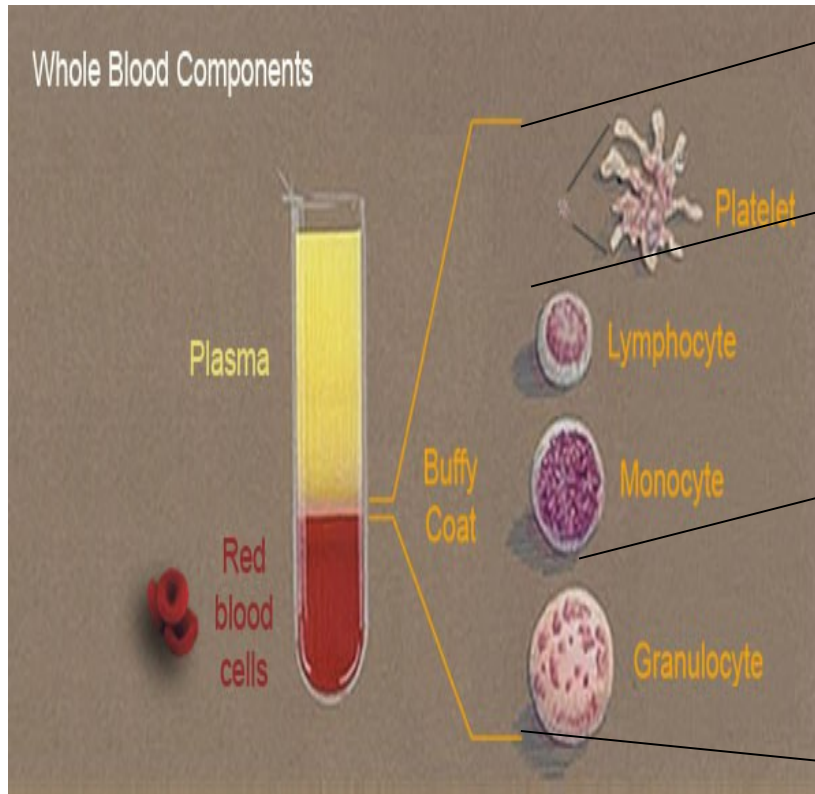


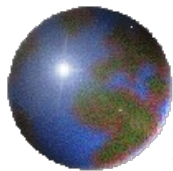
✚ AMICUS (Fresenius Vial)



# Cytaphérèse: Centrifugation

Collection des CMN sur le principe de la centrifugation

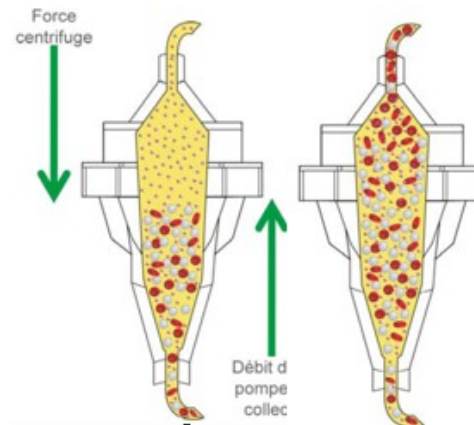
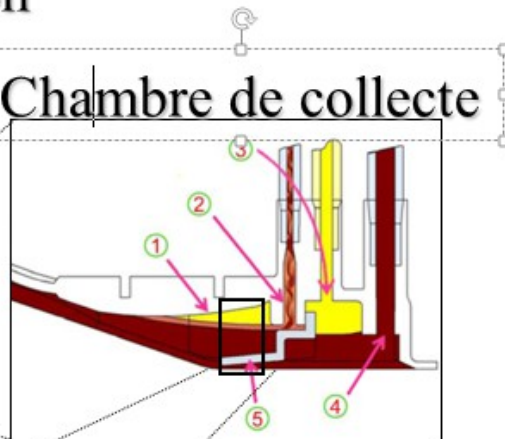




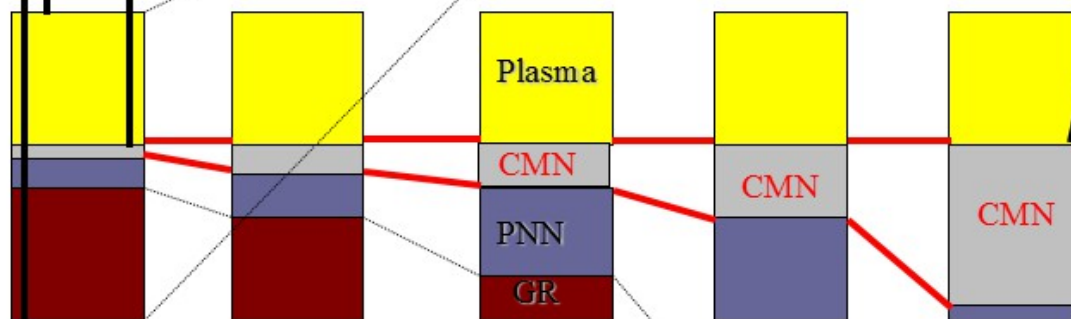
# Chambre centrifugation



## Chambre de collecte



4 3 2

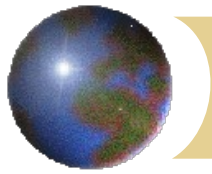


Interface

Force centrifuge

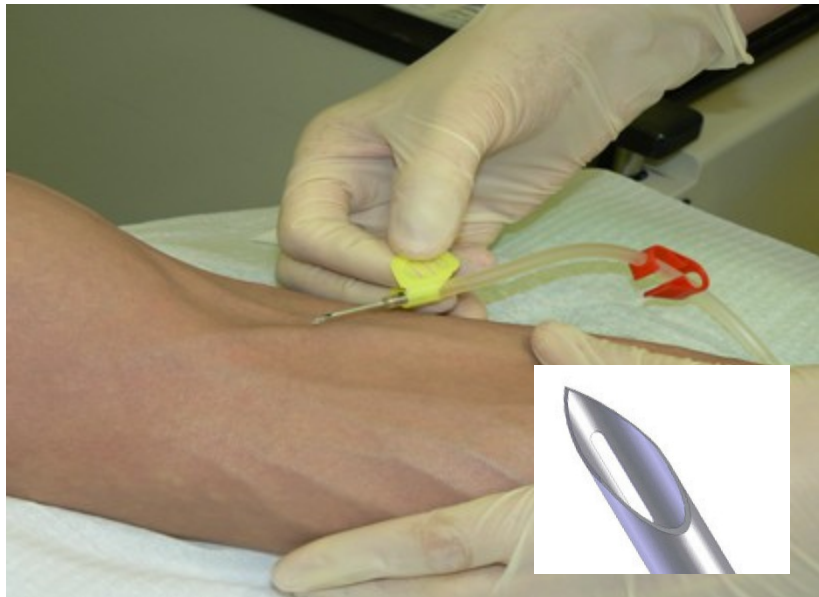






# Les voies d'abord veineuses

- Veines périphériques privilégiées
- Cathéters centraux : Fémoraux, Jugulaires
  - Indicateur qualité: 3% pour les recueils autogreffe.
- Fistule artério-veineuse pour les chroniques.



**Asepsie +++**

