

CAR-T cells au CHUGA

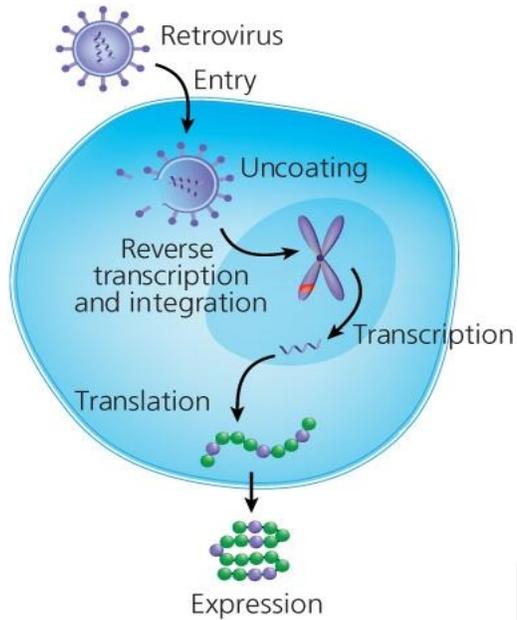
Retour sur 18 mois d'expérience

Dr Martin CARRE
Réunion Arc Alpin
2 Décembre 2022

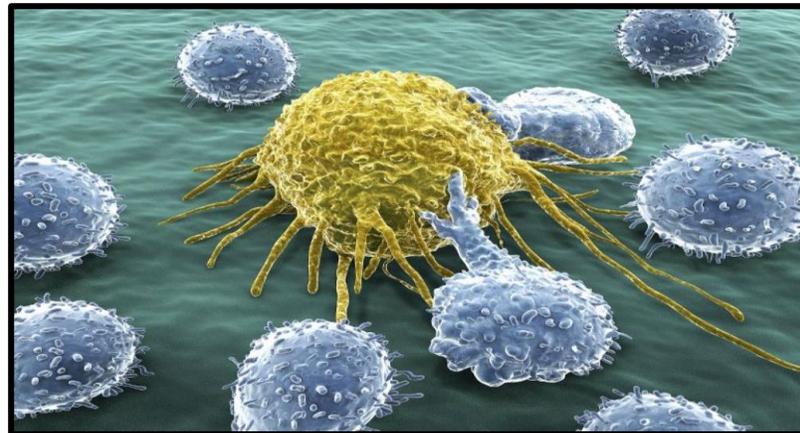
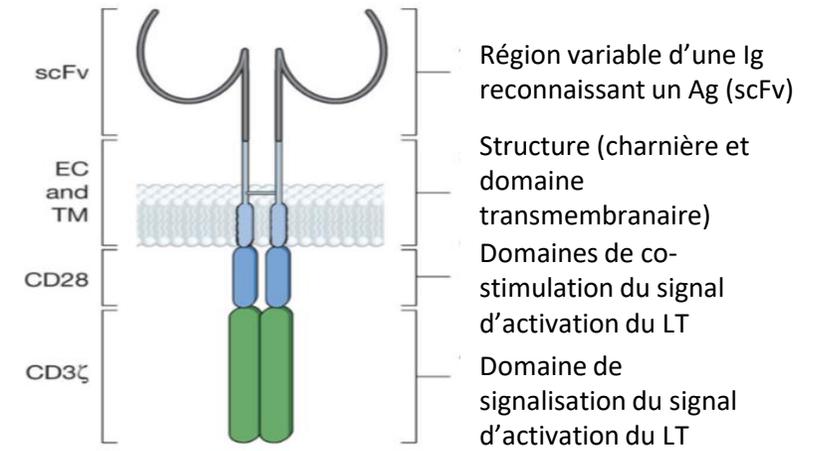


Immunothérapie cellulaire à visée anti-tumorale

Lymphocytes T génétiquement modifiés

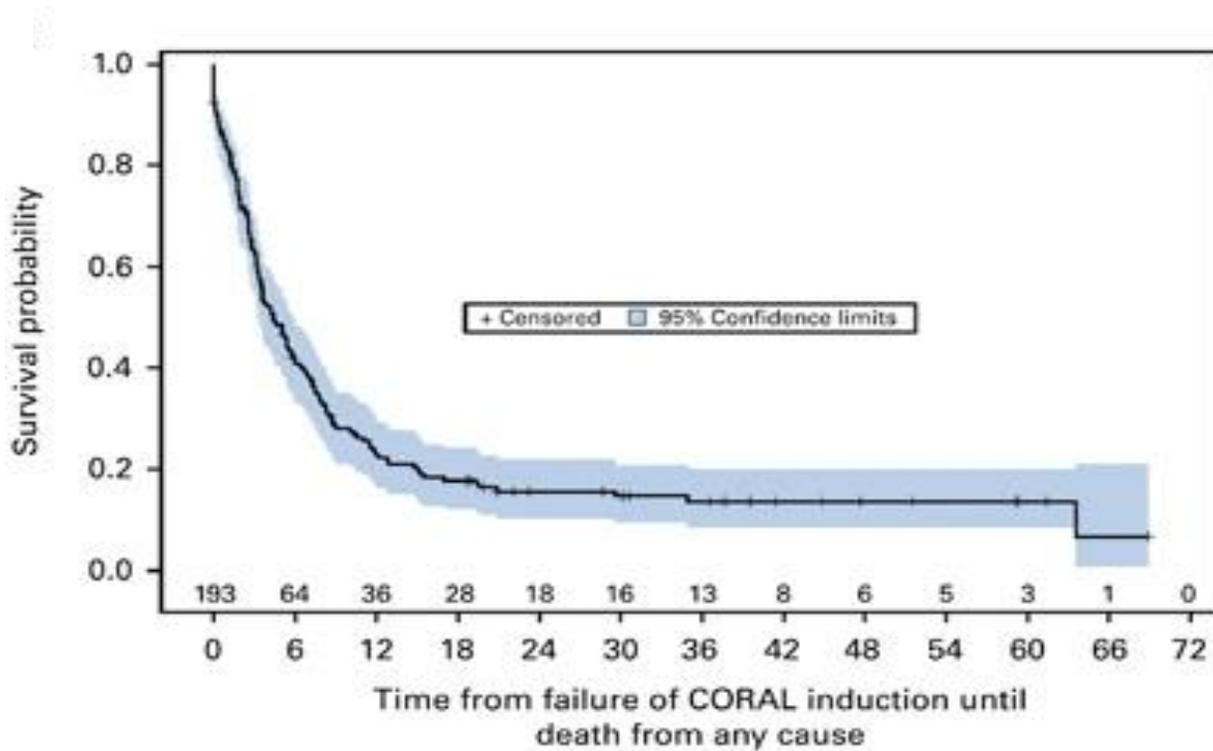


CAR (Chimeric antigen receptor)-T cells

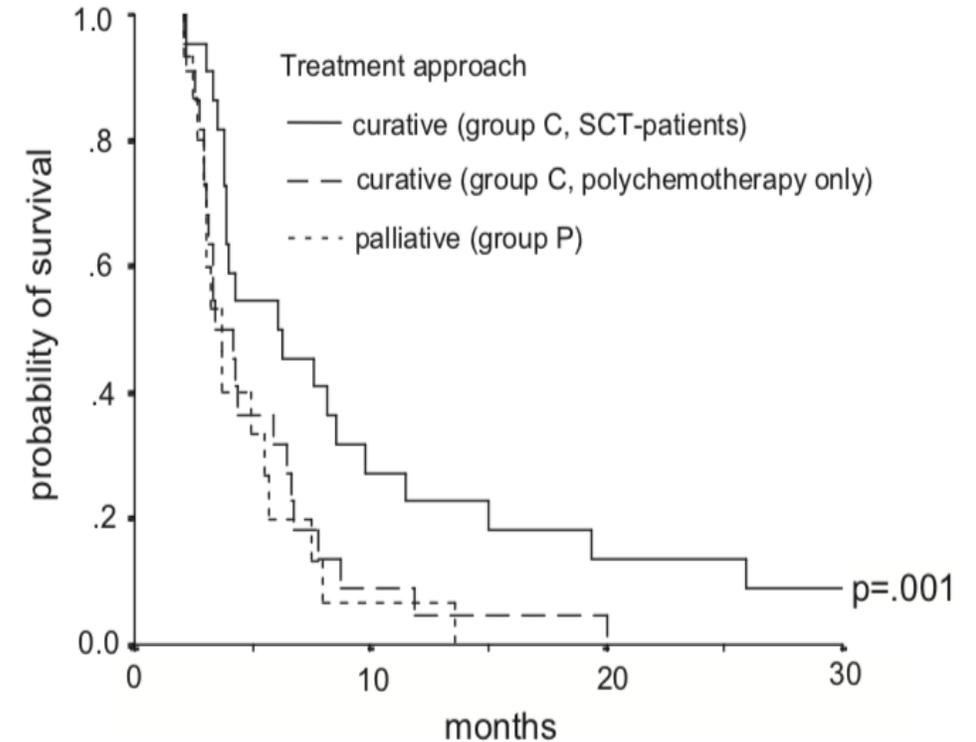


« An unmet medical need »

LBDGC réfractaire à une 2ème ligne de traitement

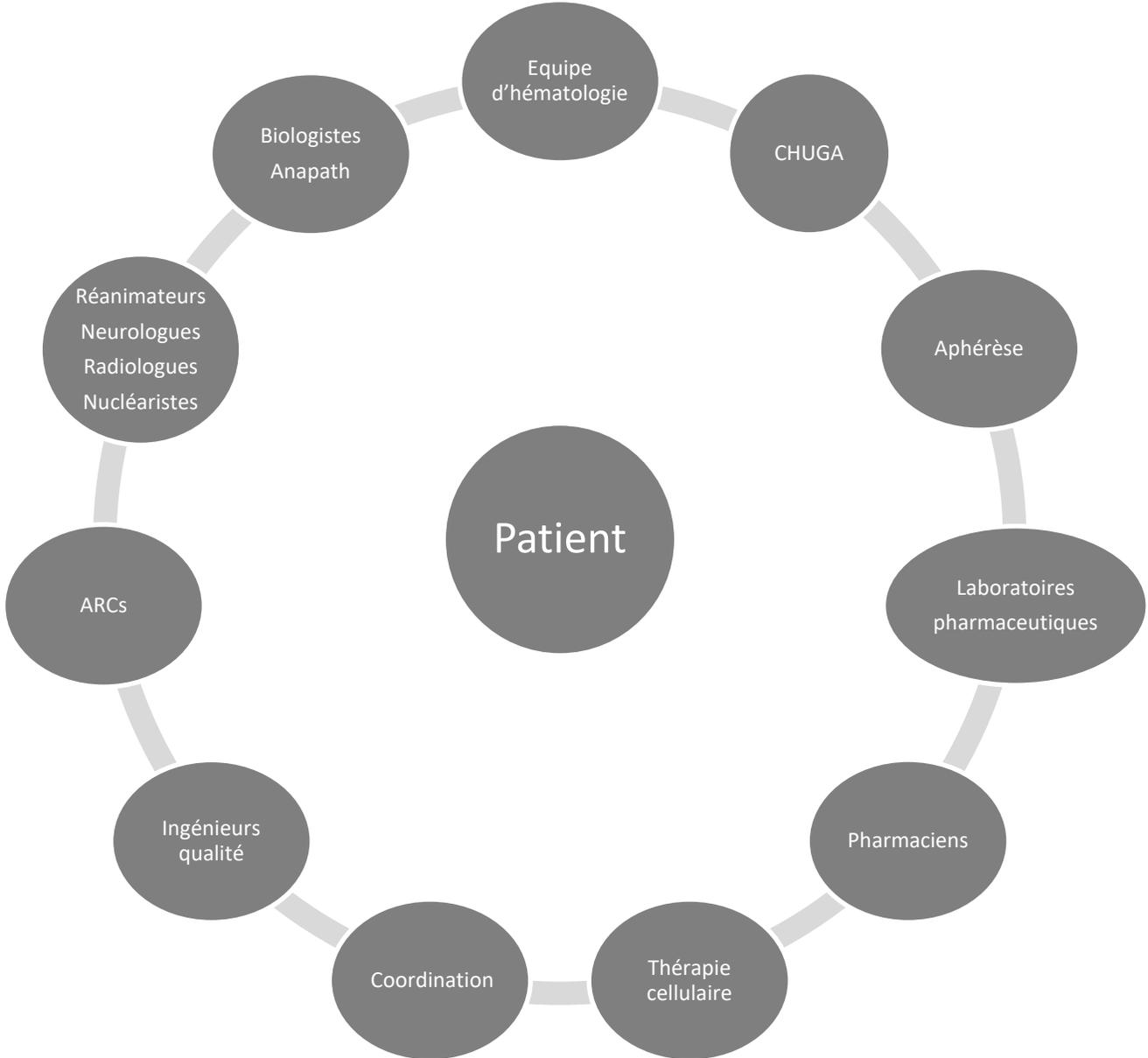


LAL R/R à 2 lignes de traitement



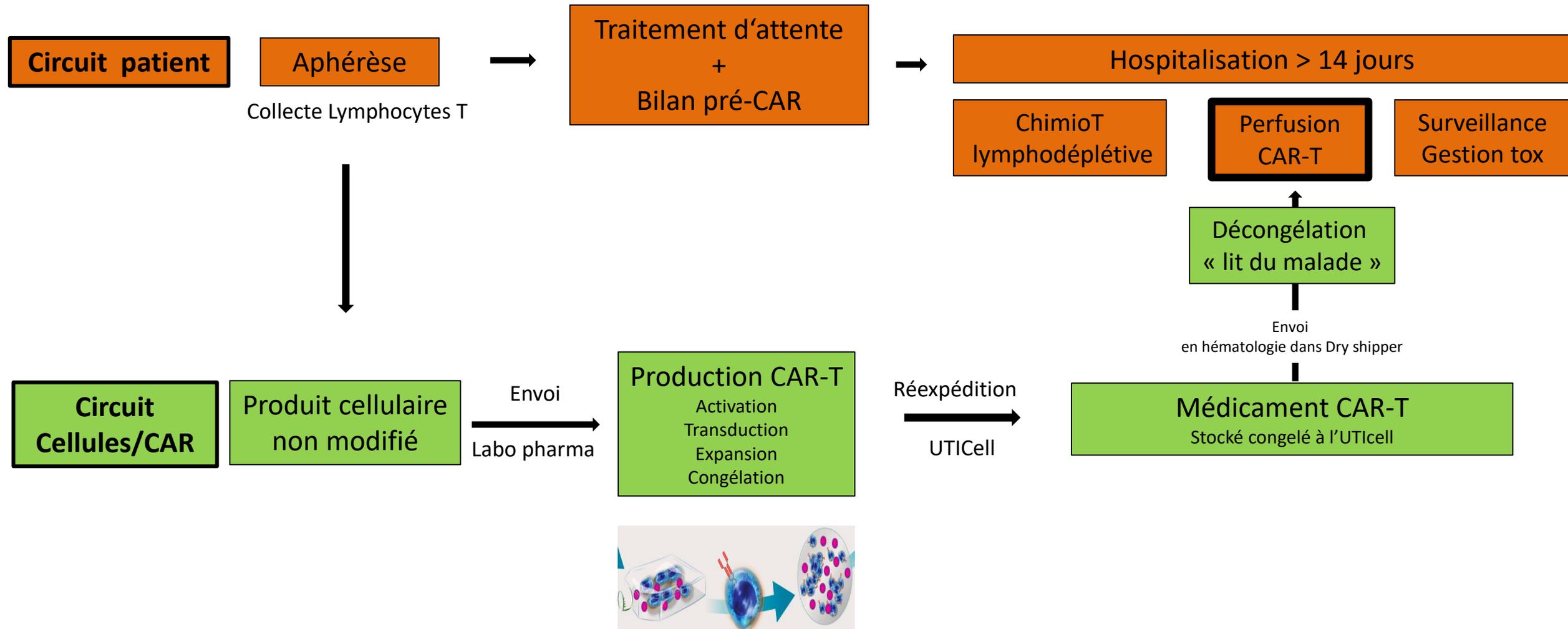
Mise en place au sein du CHUGA

Un travail d'équipe



- Accréditation ARS obtenue en Décembre 2019
- Qualification du CHUGA par les laboratoires pharmaceutiques
 - Novartis en Décembre 2020
 - Kite-Gilead en Février 2021
 - Celgene et Janssen prévu 2023-2024
- Procédures
 - Ingénieurs qualité
 - Programme JACIE

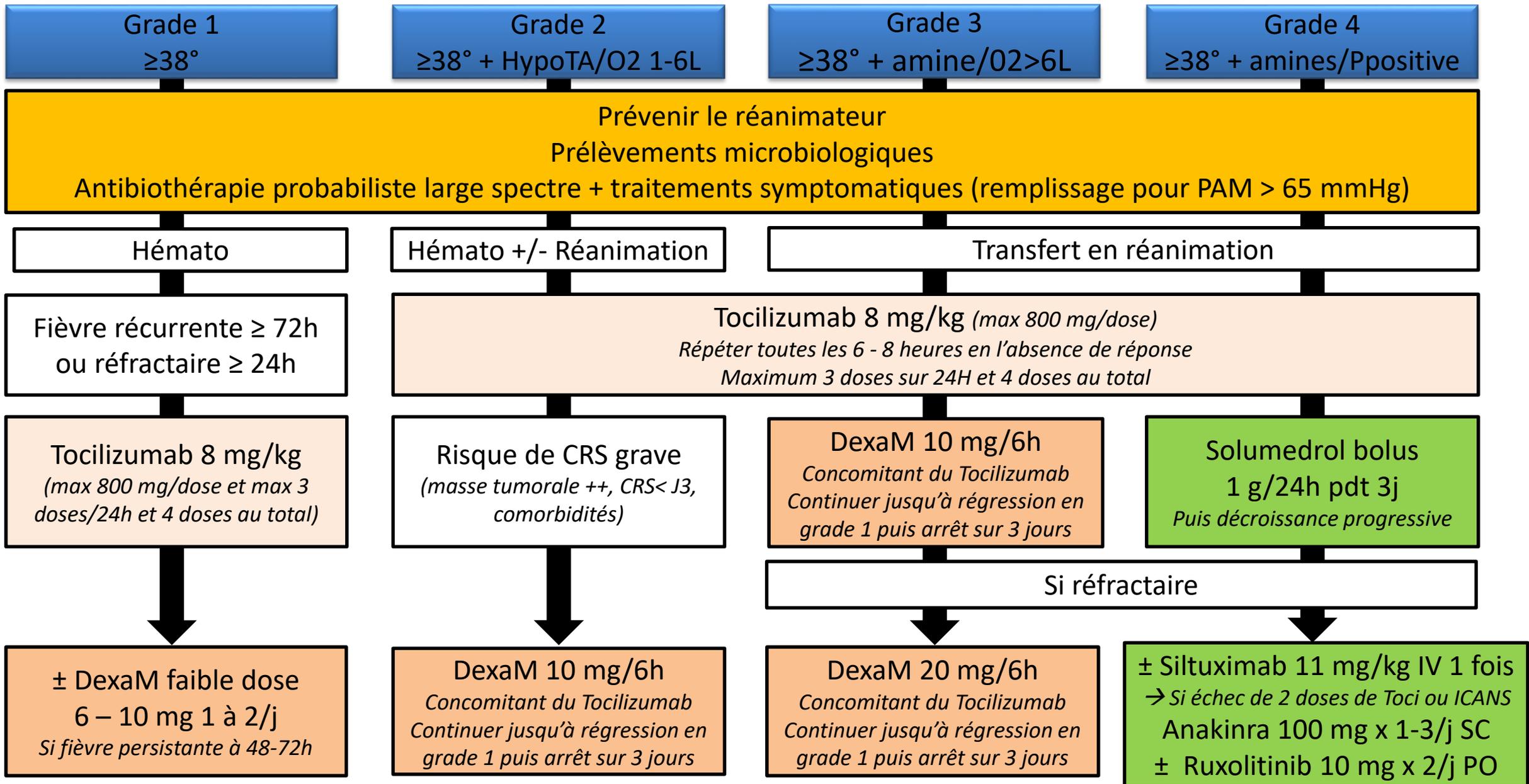
Circuit CHUGA



Syndrome de relargage des cytokines (CRS)

Grade	ASBMT 2018
Grade 1	Fièvre $\geq 38^\circ$ Pas d'hypoTA Pas d'hypoxie
Grade 2	Fièvre $\geq 38^\circ$ Hypoxie nécessitant de l'O2 bas débit aux lunettes $\leq 6L/mn$ Et/ou HypoTA répondant à un remplissage
Grade 3	Fièvre $\geq 38^\circ$ Hypoxie nécessitant de l'O2 haut débit $> 6L$ Et/ou Hypotension nécessitant un vasopresseur
Grade 4	Fièvre $\geq 38^\circ$ Hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs (sauf vasopressine) Et/ou Hypoxie nécessitant une ventilation avec pression positive

Prise en charge du CRS



Toxicité neurologique (ICANS)

10-point ICE Score

Item	Points
Orientation années	1
Orientation mois	1
Orientation ville	1
Orientation hôpital	1
Commande simple (fermer les yeux...)	1
Nommer 3 objets	3
Ecrire une phrase simple	1
Compter à l'envers de 10 en 10 à partir de 100	1

Phrase à écrire

Grading de la toxicité neurologique

Grade	ICE	Conscience	Convulsions	Moteur	Œdème cérébral
Grade 1	7-9	Réveillé spontanément	Aucune	Normal	Non
Grade 2	3-6	Réveillable à la parole	Aucune	Normal	Non
Grade 3	0-2	Réveillable à la stimulation tactile	Crise partielle ou généralisée Crise non convulsivante à l'EEG répondant aux BenzoD	Normal	Œdème focal en TDM/IRMc
Grade 4	NE	Stupeur Coma	Crise convulsive > 5 mn Crises cliniques ou EEG répétées sans retour à la normale	Hémi/paraparésie	Œdème diffus en TDM/IRMc Décérébration Décortication Paralysie VI Œdème papillaire Triade Cushing

la colere n'est que folie passagere 11^h 30
 la colere n'est que folie passagere 19^h 43
 la colere n'est que folie passagere 8^h 55 le 23-11-22
 la colere n'est que folie passagere 21^h le 23-11-22
 la colere n'est que folie passagere 8^h 30 le 24-11-22
 la colere n'est que folie passagere 20^h 00 le 24-11-22
 la colere n'est que folie passagere 8^h 00 le 25-11-22
 la colere n'est que folie passagere 20^h 00 le 25-11-22
 la colere n'est que folie passagere 8^h le 26-11-22
 la colere n'est que folie passagere 12^h le 26-11-22

la colere n'est que folie passagere 18^h le 26-11-22

la colere n'est que folie passagere le 26-11-22 à 21^h 00

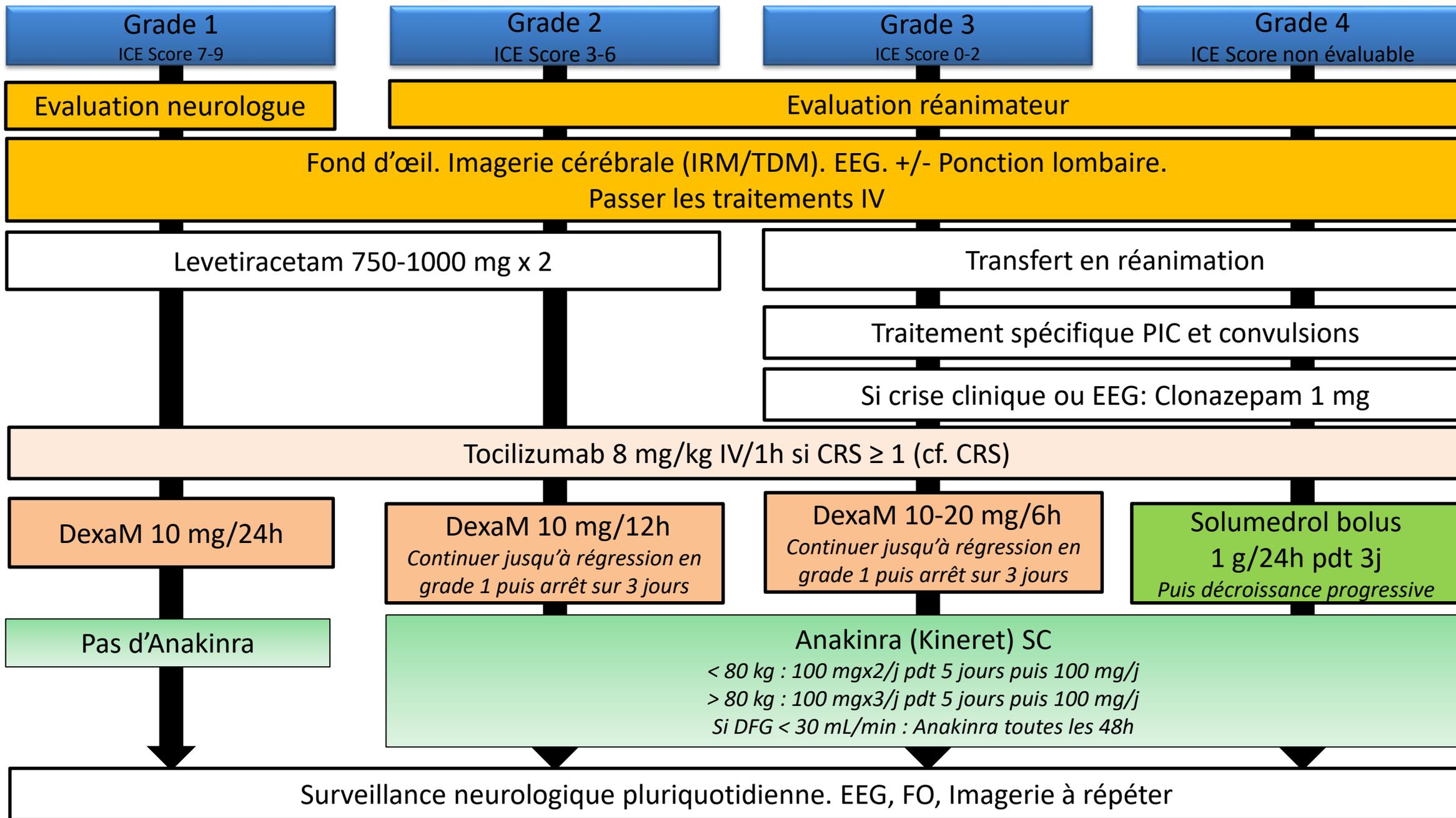
~~la colere n'est que folie passagere~~ le 26-11-22 à 22^h

~~la colere n'est que folie passagere~~ le 28/11/22 à 16^h

la colere n'est que folie passagere le 28/11/22 à 22^h
 la colere n'est que folie passagere le 29/11/22 à 00^h
 la colere n'est que folie passagere le 29/11/22 à 6^h

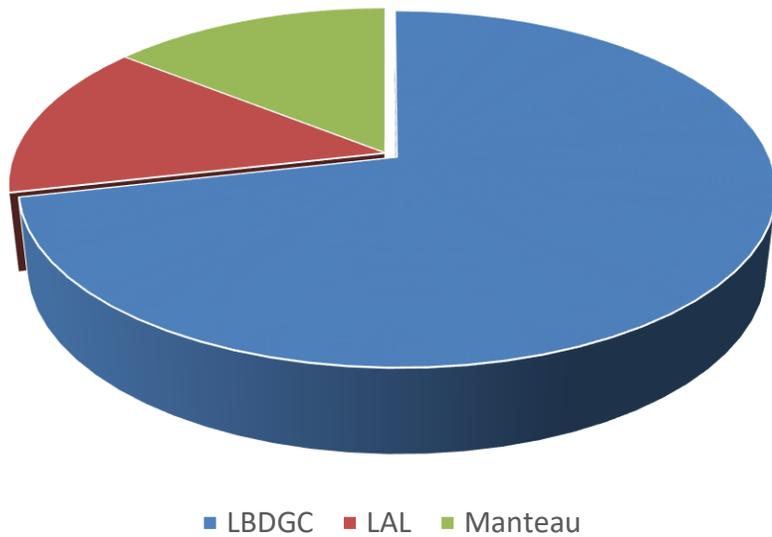
la colere n'est que folie passagere 29/11/22 à 12^h
 la colere n'est que folie passagere 29/11/22 à 20^h
 la colere n'est que folie passagere 30/11/22 à 8^h
 la colere n'est que folie passagere 30.11.22 à 16^h
 la colere n'est que folie passagere 1.12.22 à 8^h

Prise en charge de la toxicité neurologique

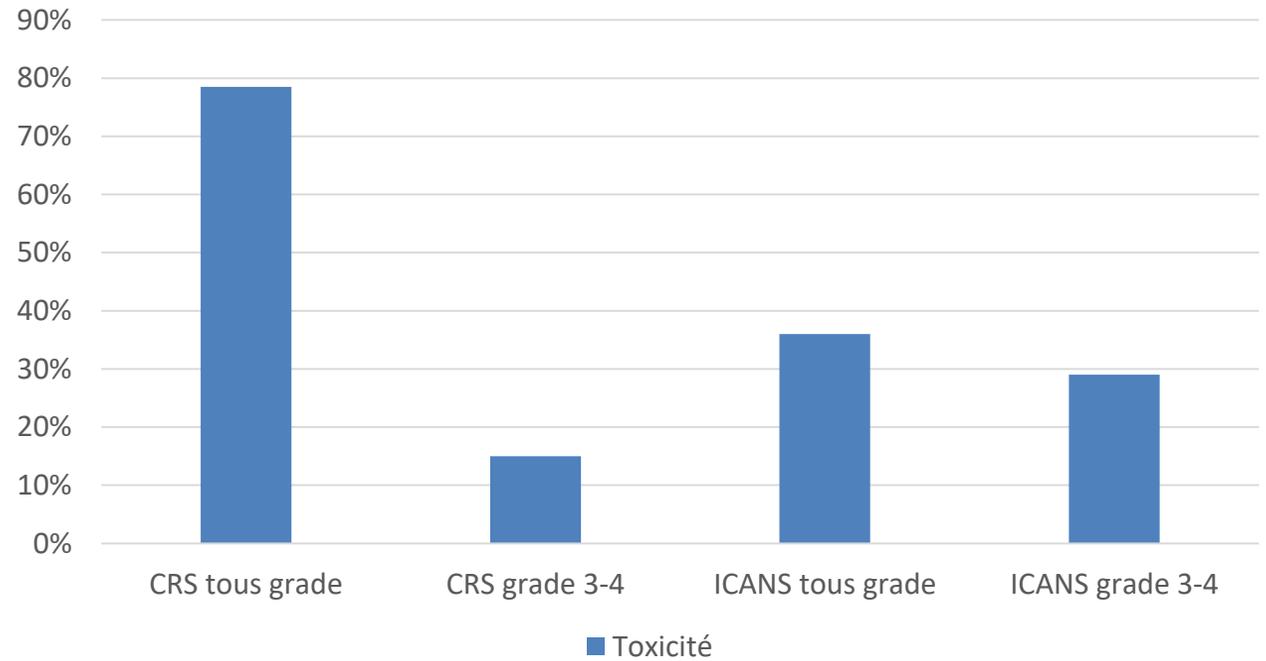


14 patients traités par CAR T cells

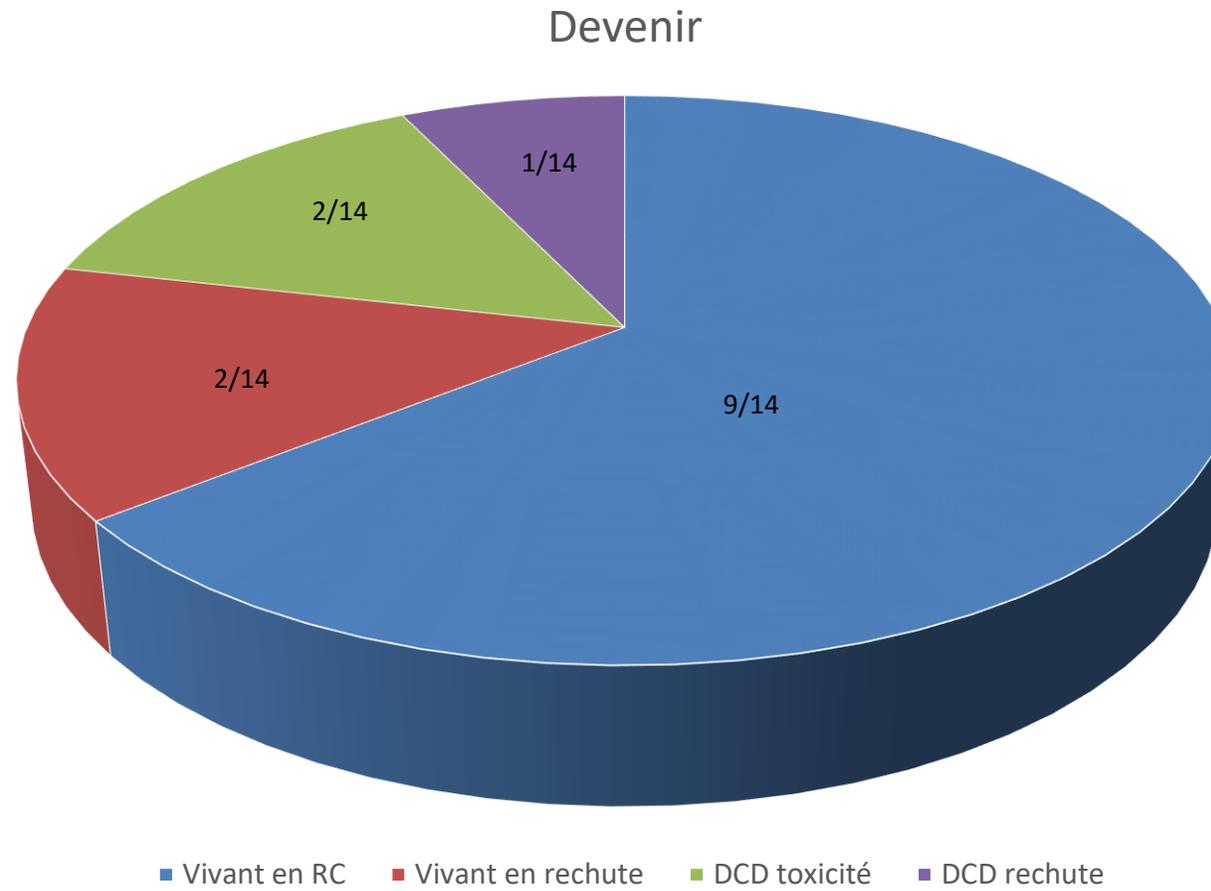
Indications



Toxicité

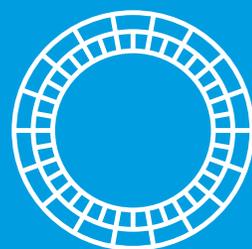


14 patients traités par CAR T cells



Indications et activité en France

Registre DESCAR-T



DESCAR-T

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

Molécules et indications

LBDGC

LAL

Lymphome folliculaire

Lymphome du manteau

Myélome

Molécules	AMM	Accès précoce/compassionnel
Kymriah® (Tisagenlecleucel)	LBDGC R/R en 3 ^{ème} ligne LAL B < 25 ans en rechute après allogreffe ou à partir de la 2 ^{ème} rechute	Lymphome folliculaire R/R en 3 ^{ème} ligne
Yescarta® (Axicabtagene ciloleucel)	LBDGC R/R en 3 ^{ème} ligne	LBDGC R/R en 2 ^{ème} ligne Lymphome folliculaire R/R en 4 ^{ème} ligne
Tecartus® (Brexucabtagene autoleucel)	Lymphome du manteau R/R ≥ 2 lignes dont un BTKi	
KTE-X19		LAL B R/R > 18 ans
Breyanzi® (Lisocel)	LBDGC R/R en 3 ^{ème} ligne	LBDGC R/R en 2 ^{ème} ligne
Abecma® (Idecabtagene vicleucel)		Myélome R/R > 3 lignes thérapeutiques (Immunomodulateur, IP, CD 38)
Carvykti® (Ciltacabtagene autoleucel)		Myélome R/R > 3 lignes thérapeutiques (Immunomodulateur, IP, CD 38)

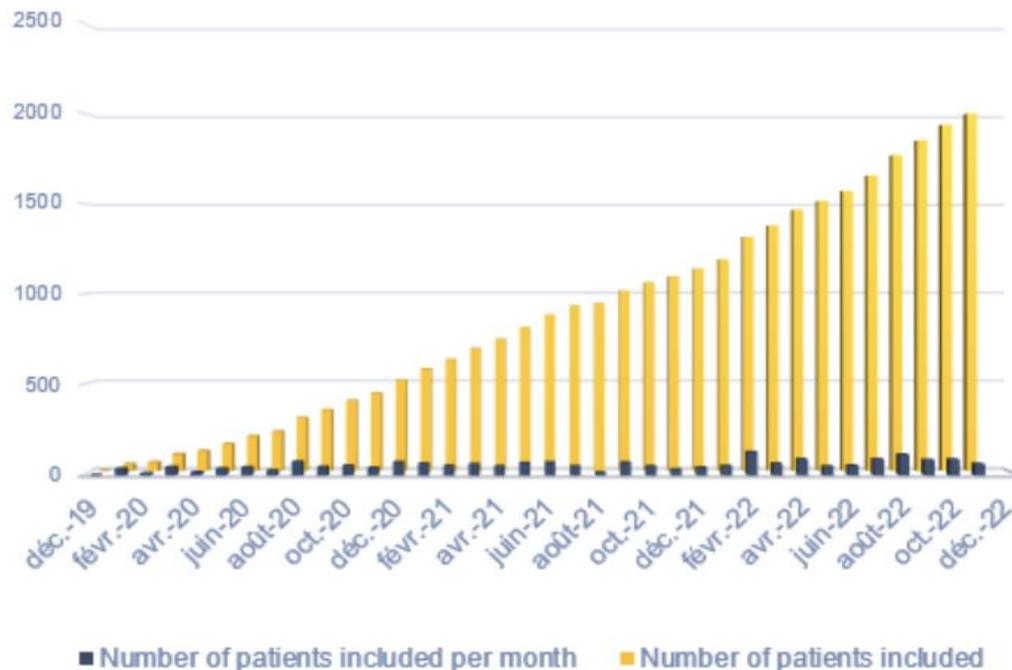


DESCAR-T

DISPOSITIF D'ENREGISTREMENT ET DE SUIVI DES CAR-T



DESCAR-T - France - Global Recruitment



Les patients

Nombre de patients au
21 nov. 22
2103
 (2011 inclus)

Inclusions en octobre: 87
 Inclusions en septembre: 84
 Inclusions en août: 114

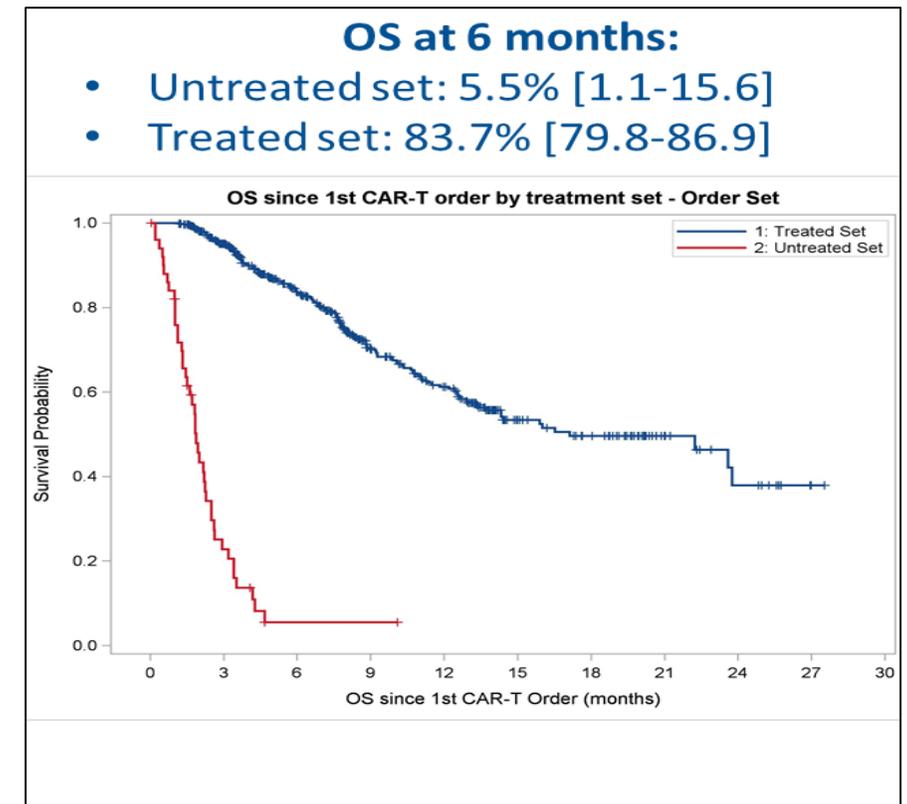
Leucémie : 161 (8%)
 Myélome : 145 (7,2%)
 Lymphome : 1705 (84,8%)

Données du registre français – DLBCL 3^{ème} ligne

First Results of DLBCL Patients Treated With CAR T-cells and enrolled in DESCAR-T Registry

Steven Le Guill, Emmanuel Bachy, Roberta Di Blasi, Guillaume Cartron, Favid Beauvais, Fabien Le Bras, François-Xavier Gros, Sylvain Choquet, Pierre Bories, Marie-Thérèse Rubio, René-Olivier Casasnovas, Jacques-Olivier Bay, Mohamad Mohty, Jean-Pierre Marolleau, Thomas Gastinne, Pierre Sesques, Jean-Jacques Tudesq, Franck Morschhauser, Elodie Gat, Florence Broussais, Catherine Thieblemont, Roch Houot (EHA & ICML 2021)

	CAR-T ORDERED TREATED PTS (N=550)	CAR-T ORDERED UNTREATED PTS (N=53)
SEX (M / F)	331 / 219	36 / 17
MEDIAN AGE AT CAR-T ORDER (range)	63 (18-79)	65 (39-76)
>= 65yrs	229 (44%)	26 (51%)
DIAGNOSIS AT REGISTRATION		
DLBCL, NOS	482 (90%)	46 (90%)
PMBL	21 (4%)	0
HGBL, with MYC, BCL2 and/or BCL6 rearrangements	9 (1.7%)	4 (7.8%)
Other(s) / Missing	23 / 15	1 / 2
aaIPI AT REGISTRATION		
0-1	226 (45.7%)	11 (23%)
2	239 (48.3%)	28 (58.3%)
3	30 (6.1%)	9 (18.8%)
Missing	55	5
MEDIAN LINE OF TREATMENT (Range)	3 (1;10)	3 (2;7)
Auto-SCT / Allo-SCT	121 (22.5%) / 10 (2%)	5 (9.6%) / 1 (2%)
RESPONSE AFTER BRIDGING (n=441; 80.2%)		
CR	37 (8.4%)	/
PR	83 (18.8%)	/
SD	53 (12%)	/
PD	239 (54%)	/
Not Evaluated / Missing	16 (3.6%) / 13 (2,9%)	/
MEDIAN TIME FROM CAR-T ORDER TO TTT (days; Q1-Q3)	50 (43;60)	/



Données du registre français DESCAR-T – DLBCL 3^{ème} ligne

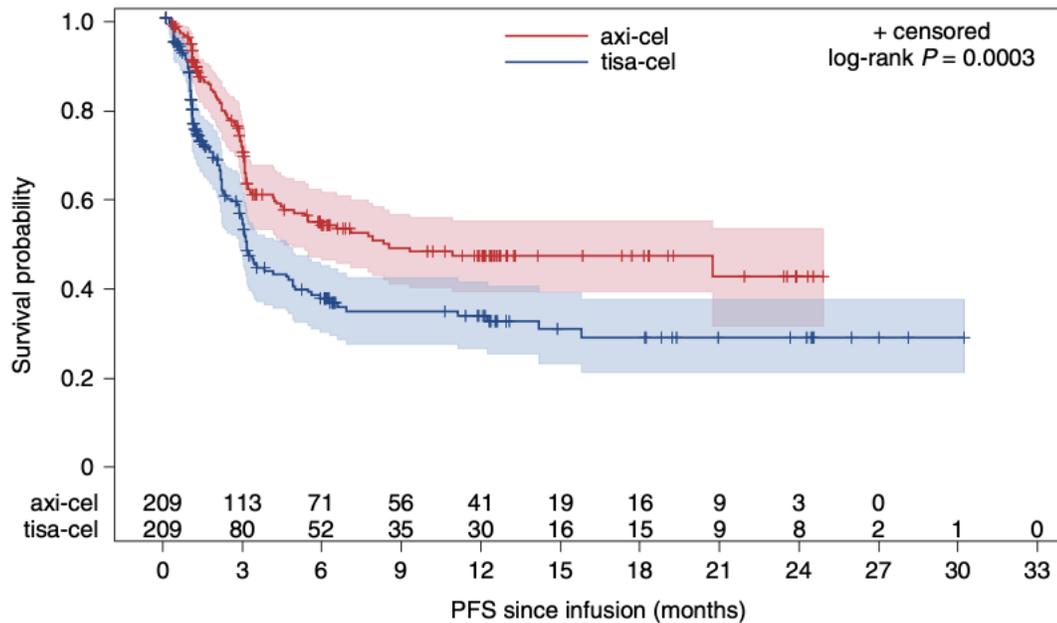
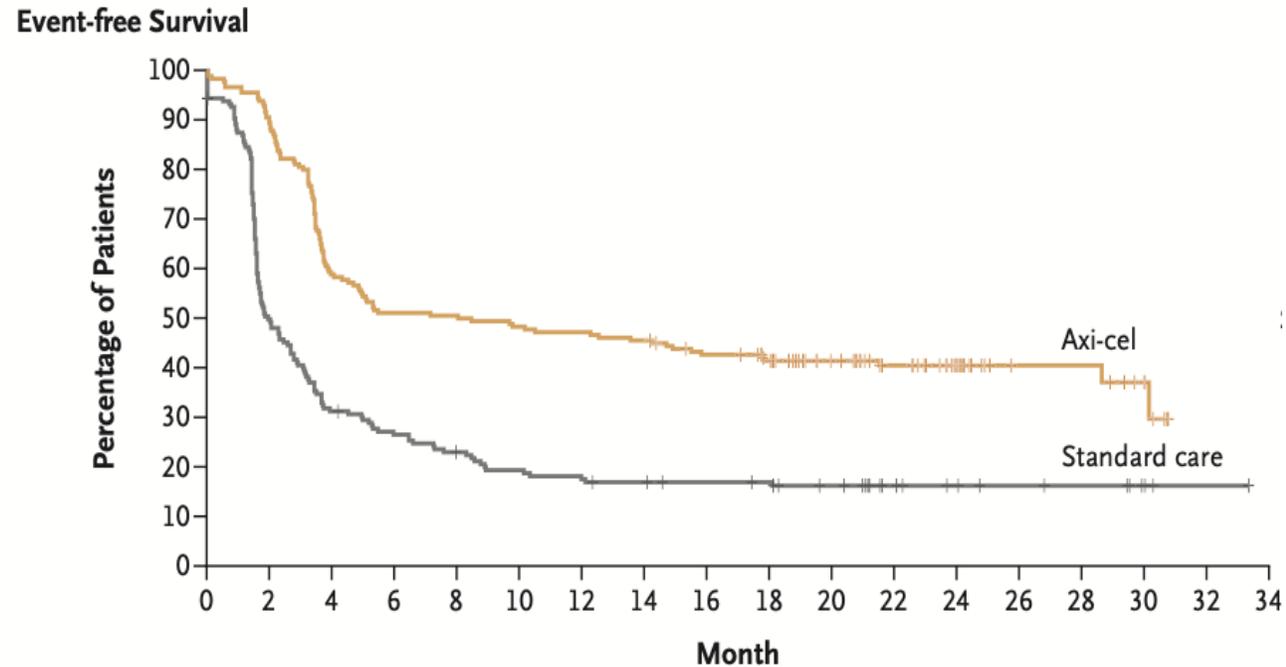


Table 3 | Toxicity after CAR T infusion according to CAR T product in the PSM cohorts

	axi-cel		tisa-cel		P
	$n = 209$		$n = 209$		
CRS of any grade	180	(86.1%)	158	(75.6%)	0.006
Grade 1-2	169	(80.9%)	139	(66.5%)	<0.001
Grade ≥ 3	11	(5.3%)	19	(9.1%)	0.130
ICANS of any grade	102	(48.8%)	46	(22.0%)	<0.001
Grade 1-2	73	(34.9%)	40	(19.1%)	<0.001
Grade ≥ 3	29	(13.9%)	6	(2.9%)	<0.001

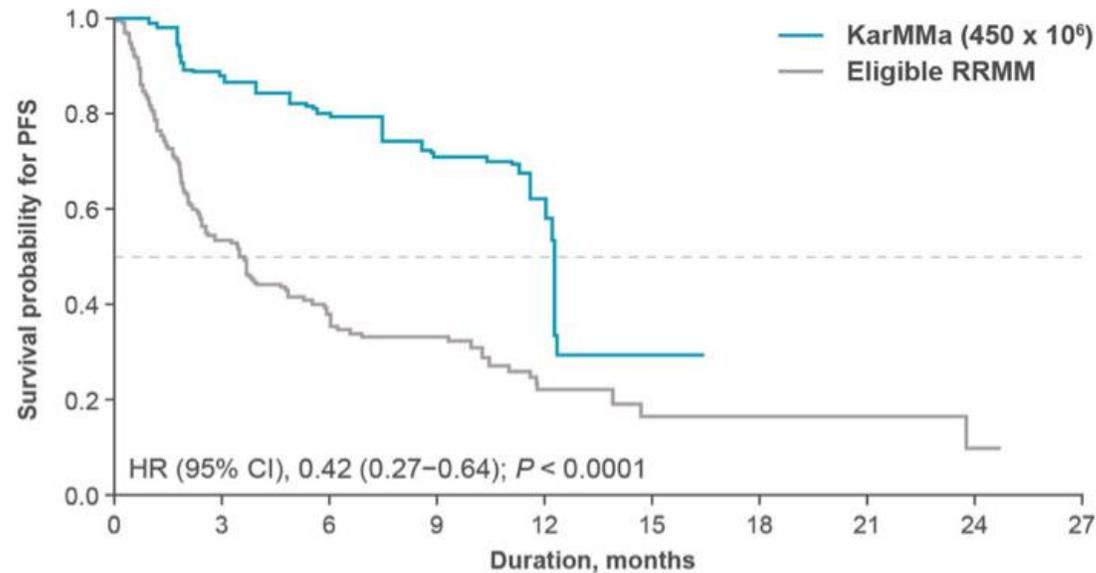
DLBCL rationnel en 2 ème ligne – Axi cel



CRS grade ≥ 3 : 6%
ICANS grade ≥ 3 : 21%

MM: Ide cel (étude KarMMa ph II non randomisé) compared to real world

Progression-free survival (KarMMa at dose of 450×10^6 CAR+ T cells)



ORR: 73%

Median PFS: 8.8 mois

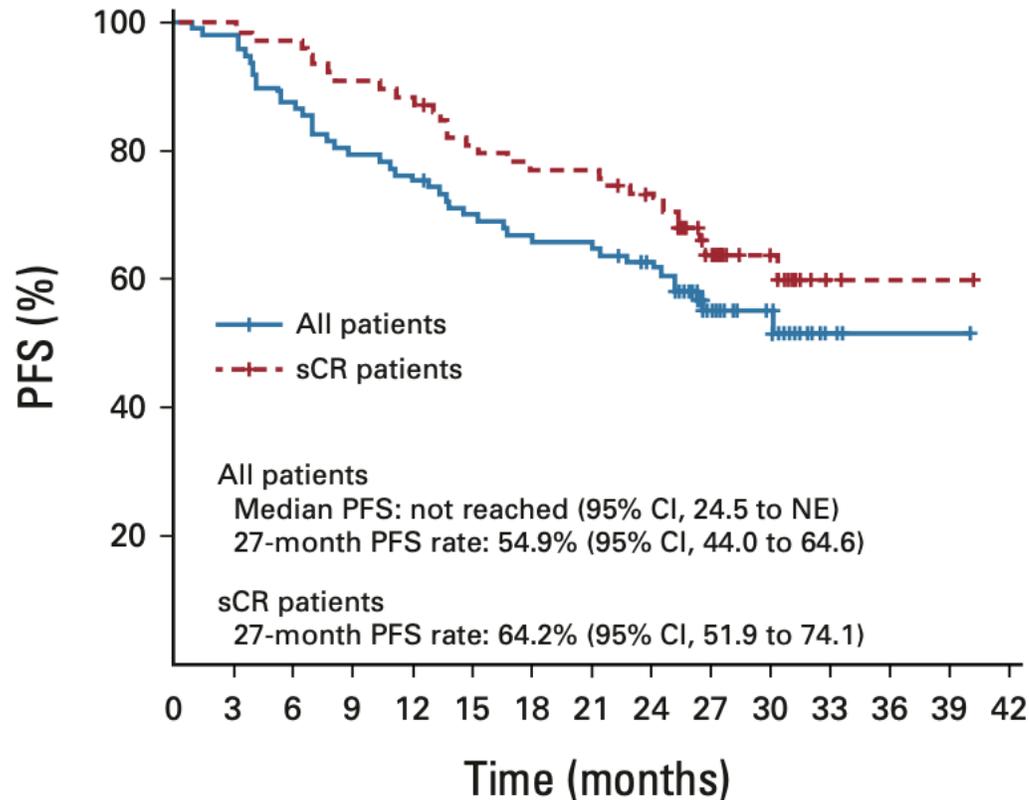
CRS: 84%. 5% gr >2

ICANS: 18% 3% gr 3

Ide cel étude KarMMa-3 ph III faite. Résultats en attente
Essais pour remonter les lignes, maintenance post auto

Limitation des slots car ASMR V

MM: Cilta cel (étude CARTITUDE-1 ph II non randomisé)



Median FU 28 mois

ORR: 98%

Median PFS and OS: not reached

27m PFS: 55%

27m OS: 70%

CRS: 95%. 4% gr >2

ICANS 21%. 9% Gr 3/4

Ide cel étude CARTITUDE-4 ph III en cours

Pas encore d'ASMR, peu de slots

Perspectives

CAR-T Perspectives

- Extension des indications
 - Lignes plus précoces
 - Autres pathologies: myéloïdes (LAM, SMD)
 - CAR T de production académique anti IL-1RAP, collaboration avec Besançon, Ph I à venir
- Challenge avec les Ac bi spécifiques?
- Suivi et monitoring des CAR-T (immuno et ddPCR)
 - En développement au CHUGA
- Stratégies de rechute post CAR-T
 - Essai BICAR (Glofitamab)
- Moyens humains logistiques et financiers en adéquation?

Conclusions

- Gros travail transversal de mise en place
- Circuits intra-CHUGA bien rodés
- Augmentation des indications à prévoir (lymphome, myélome, pathologies myéloïdes)
- Projets de recherche clinique et biologique
- Développer les liens avec les centres de la région
- Un joli travail d'équipe au service des patients, à poursuivre!