

# Bouclez votre ceinture! Les cellules CAR-T sont arrivées



**Philippe Bouchard, B.Pharm., M.Sc., BCOP**

Pharmacien, hémato-oncologie et transplantation de cellules hématopoïétiques  
Hôpital Maisonneuve-Rosemont  
CIUSSS Est-de-l'Île-de-Montréal

# Conflits d'intérêts

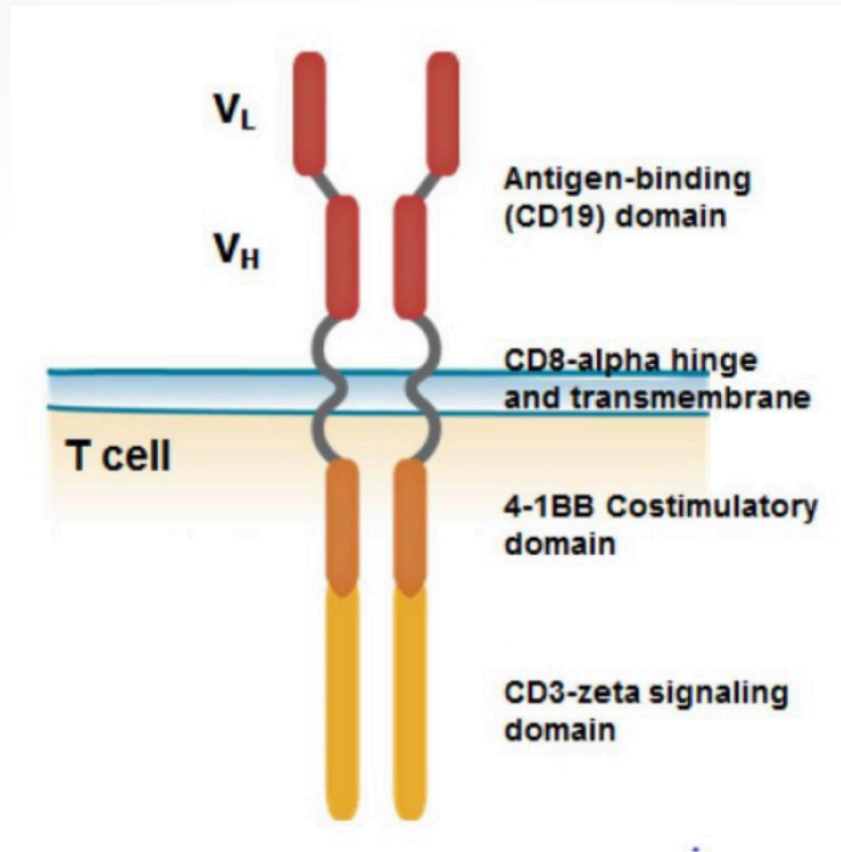
- Conférencier
  - Amgen
- Comité aviseur
  - Jazz
  - Otsuka
  - Sandoz

# Objectifs

- Comprendre le mécanisme d'action des cellules immunes effectrices
- Réviser les données cliniques sur l'efficacité et la toxicité des cellules CAR-T

# Introduction

- Oncologie : limite atteinte avec thérapie cytotoxique?
- 2 révolutions consécutives : thérapie ciblée et immunothérapie
  - Détruire ou inhiber spécifiquement les cellules cancéreuses
  - Stimuler le système immunitaire pour combattre le cancer
  - Pour l'instant, immunothérapie ciblée n'existe pas vraiment
    - Greffe de moelle osseuse allogénique
    - BCG intravésical (effet local mais non ciblé)
    - IL-2 haute dose, interféron en mélanome
    - Ipilimumab
    - Anti PD1/PDL1 : pas de lien clair pour expression PDL1 ou autre biomarqueur

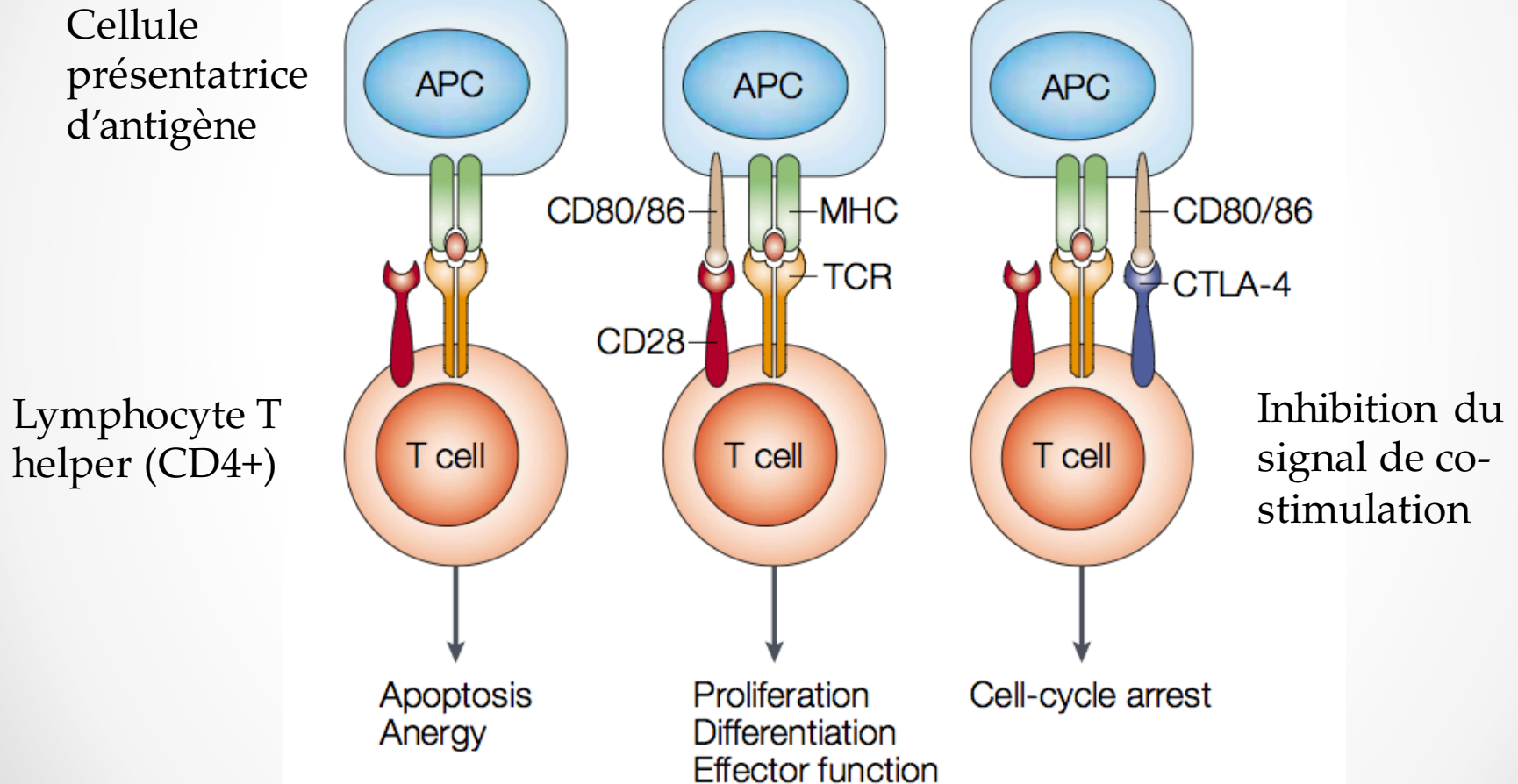


# Mécanisme d'action

Cellules CAR-T

# Immunologie 101

## Reconnaissance du non-soi

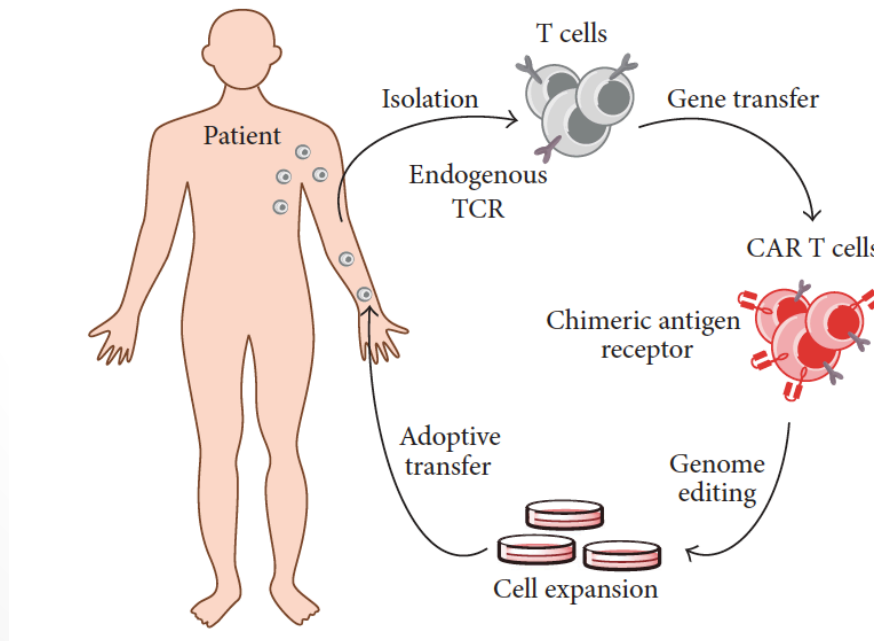


# Noël 1993

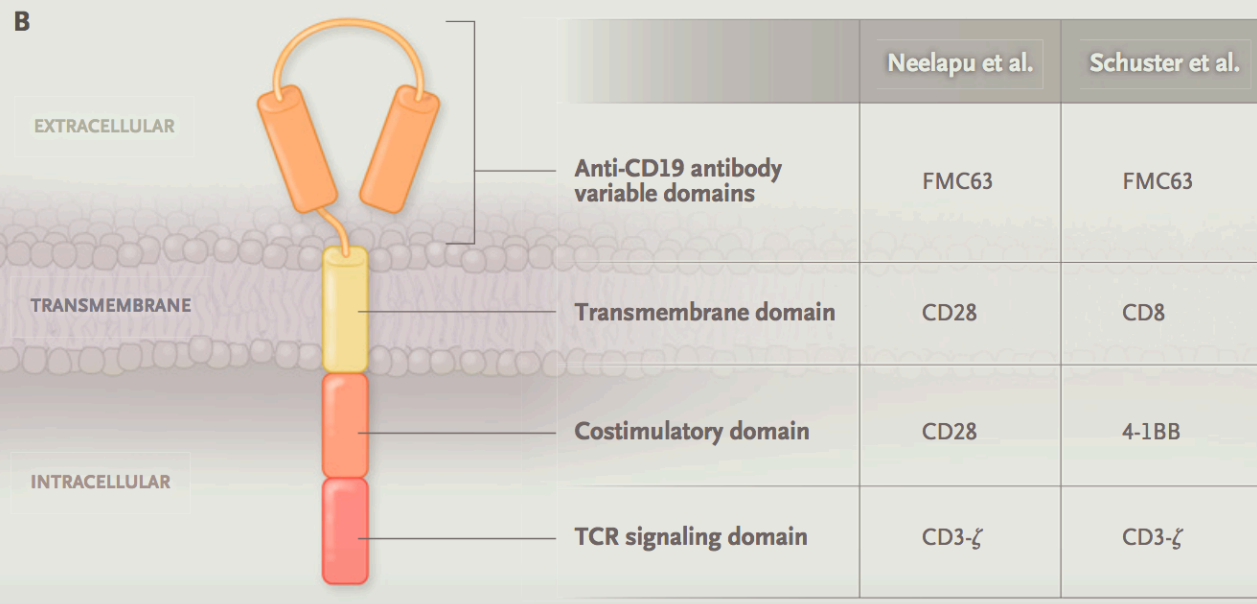
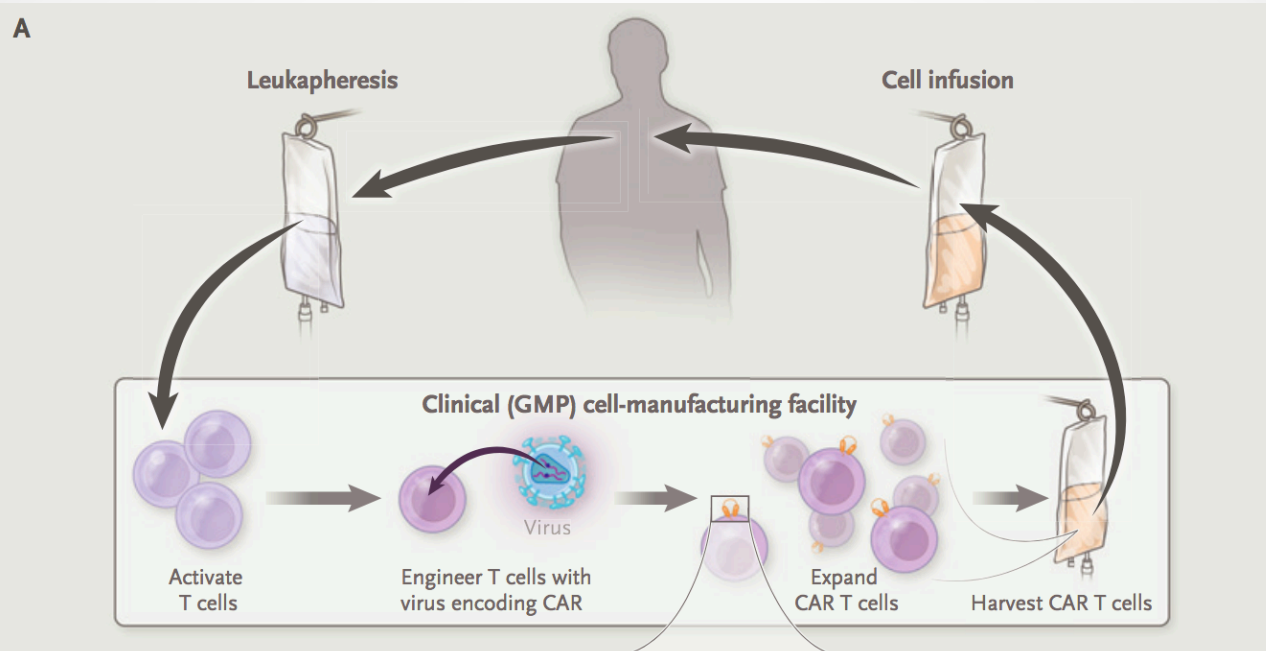


# Cellules CAR-T

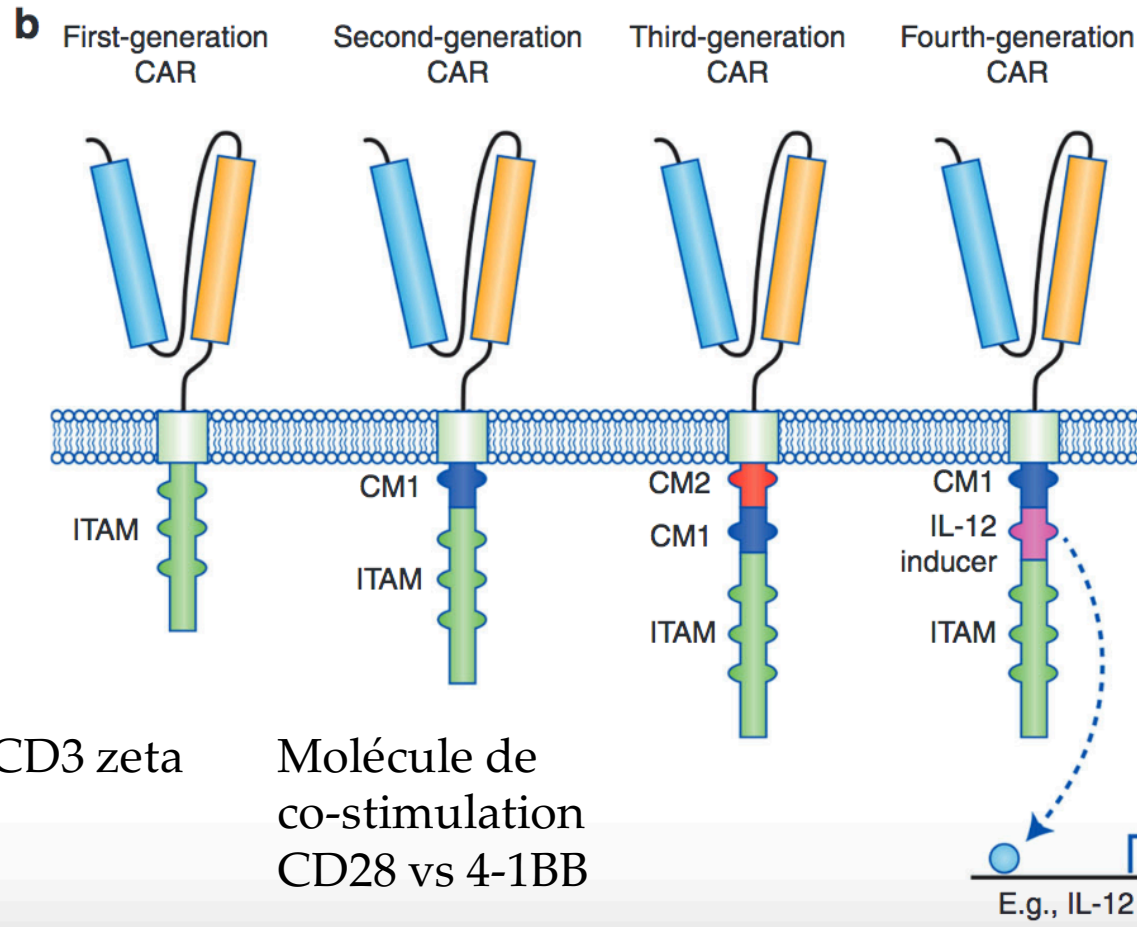
- Chimeric antigen receptor T cells
- Lymphocyte T avec récepteur d'antigène chimérique
- Cellules autologues du patient, manipulées génétiquement
- Gène du TCR (T-cell receptor)
- Anti-CD19, autres cibles en développement







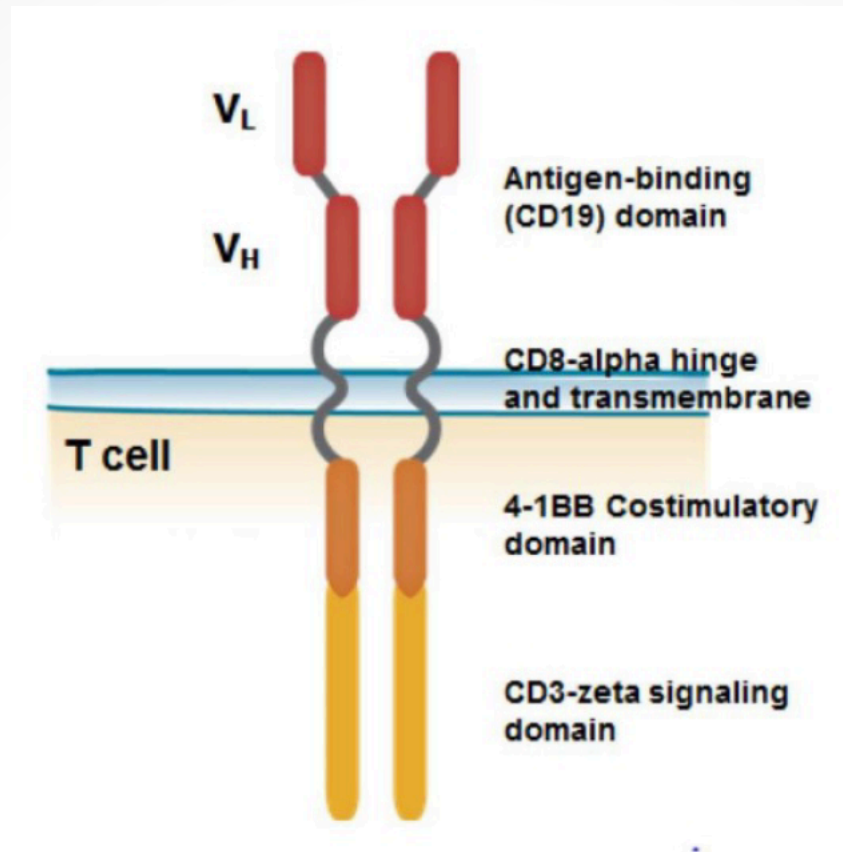
# Génération de CAR-T



TRUCK

# Lymphodéplétion

- Chimiothérapie préparatoire
  - Permettre expansion des cellules CAR-T
  - Destruction cellules T régulatrices et autres cellules immunosuppressives
- Régime typique
  - FC : Fludarabine et cyclophosphamide
  - Jours -5, -4, -3 avant infusion des cellules CAR-T
  - Posologies variables selon monographies



# Produits et indications

Cellules CAR-T

# Produits CAR-T

- Médicament-cellules
  - Désignation comme médicament par FDA et Santé Canada
- Kymriah<sup>MD</sup> (Novartis) : tisagenlecleucel
  - CTL019
  - Anti-CD19 – 4-1BB – CD3 zeta
  - Santé Canada - septembre 2018
    - Leucémie lymphoblastique aiguë B - patients âgés 3-25 ans
      - Réfractaire
      - 1<sup>e</sup> récurrence post alloGMO ou inéligible à alloGMO
      - 2<sup>e</sup> ou + récurrence
    - Lymphome non-hodgkinien à grandes cellules B, adultes
      - Maladie récidivante ou réfractaire à 2 ou + lignes de traitement systémique

# Produits CAR-T

- Yescarta<sup>MD</sup> (Kite -> Gilead) : axicabtagene ciloleucel
  - KTE-C19 (axi-cel)
  - Anti-CD19 – CD28 – CD3 zeta
  - Santé Canada – février 2019
    - Lymphome non-hodgkinien à grandes cellules B, adultes
      - Maladie récidivante ou réfractaire à 2 ou + lignes de traitement systémique
- Approbation imminente?
  - Juno -> Celgene : JCAR017 - Lisocabtagene maraleucel (liso-cel)
  - Anti-CD19 – 4-1BB – CD3 zeta
  - Ratio fixe cellules CD4 et CD8 1:1
  - Étude TRANSCEND-NHL-001

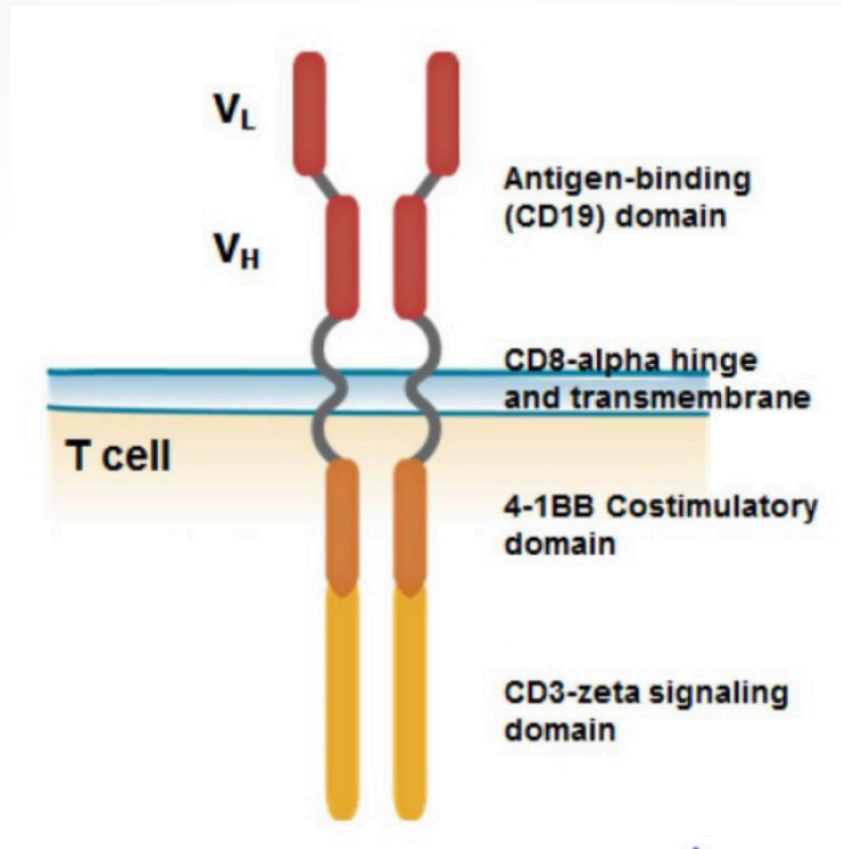
# Remboursement

- Inscription à la liste d'établissements
  - Évaluation par INESSS comme technologie de santé
    - Processus différent du médicament d'oncologie
  - Budget pharmacie!
- INESSS
  - Recommandation d'inscription en LLA
    - Atténuation du fardeau économique
  - Avis favorable pour 2 produits en LNH
    - Atténuation du fardeau économique
    - Statut temporaire avec suivi des résultats en contexte réel d'utilisation

# Disponibilité

- Manufacture longue et complexe
  - Rares échecs de production
  - Production centralisée – sites restreints (USA, Europe)
- Produit autologue spécifique au patient
- Étapes
  - Leucaphérèse -> collecte de lymphocytes
  - Compagnie pharmaceutique
    - Activation
    - Transfection du gène chimérique
    - Expansion
    - Congélation
  - Préparation du patient
    - Thérapie de pont (contrôle de la maladie durant manufacture)
    - Lymphodéplétion
  - Décongélation et infusion des cellules





# Résultats cliniques

Cellules CAR-T

# LLA-B r/r

## Étude ELIANA

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

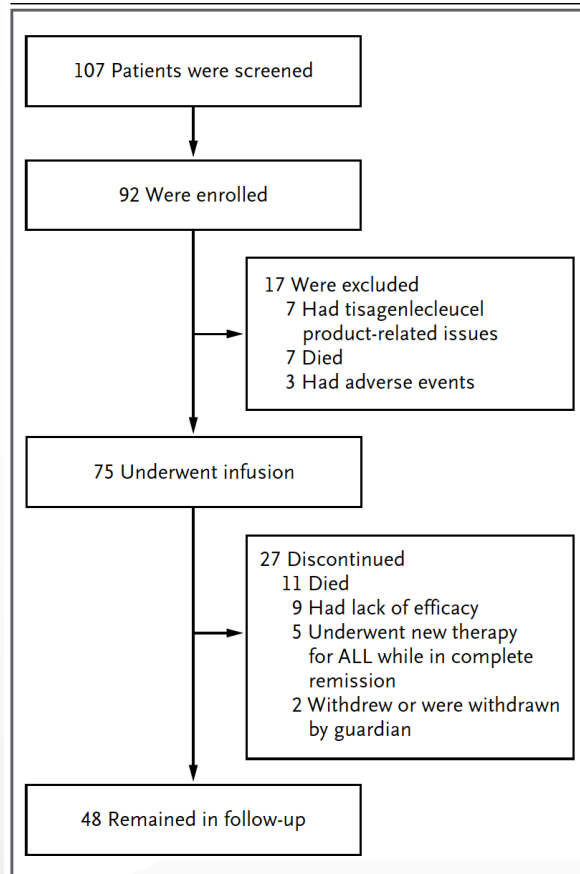
## Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia

S.L. Maude, T.W. Laetsch, J. Buechner, S. Rives, M. Boyer, H. Bittencourt, P. Bader, M.R. Verneris, H.E. Stefanski, G.D. Myers, M. Qayed, B. De Moerloose, H. Hiramatsu, K. Schlis, K.L. Davis, P.L. Martin, E.R. Nemecek, G.A. Yanik, C. Peters, A. Baruchel, N. Boissel, F. Mechinaud, A. Balduzzi, J. Krueger, C.H. June, B.L. Levine, P. Wood, T. Taran, M. Leung, K.T. Mueller, Y. Zhang, K. Sen, D. Lebwohl, M.A. Pulsipher, and S.A. Grupp

# LLA-B r/r

## ELIANA - Infusion

- Phase 2 – 25 centres
- Âge 3-25 ans



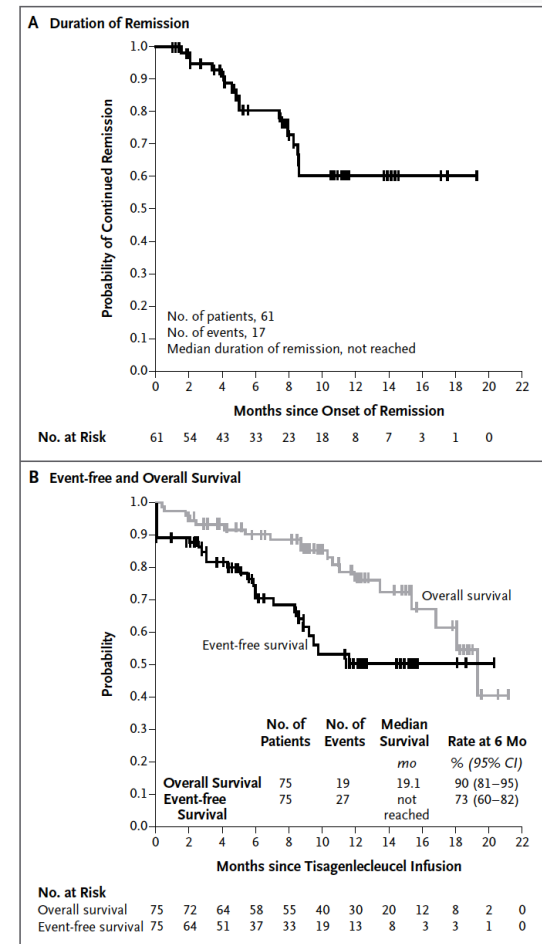
7 échecs de production  
7 décès (progression, infection)  
3 autres (GVH, infection)

Chimio de pont vers CAR-T : 87 %

# LLA-B r/r

## ELIANA - Efficacité

- Pour patients infusés
  - CR/CRi : 81.3 %
    - Toutes MRD négatives
  - Probabilité de maintenir réponse à 6 mois 80 %
  - Survie 76 % à 12 mois
  - Taux élevé de réponse
  - Réponses durables
  - Rechutes CD19 négatives



# LLA-B r/r

## ELIANA - Toxicité

**Table 1. Overall Safety of Tisagenlecleucel.**

| Event                                       | Any Time<br>(N=75) | ≤8 Wk<br>after Infusion<br>(N=75) | >8 Wk to 1 Yr<br>after Infusion<br>(N=70) |
|---|--------------------|-----------------------------------|---|
| <i>number of patients (percent)</i>         |                    |                                   |   |
| Adverse event of any grade                  | 75 (100)           | 74 (99)                           | 65 (93)                                   |
| Suspected to be related to tisagenlecleucel | 71 (95)            | 69 (92)                           | 30 (43)                                   |
| Grade 3 or 4 adverse event                  | 66 (88)            | 62 (83)                           | 31 (44)                                   |
| Suspected to be related to tisagenlecleucel | 55 (73)            | 52 (69)                           | 12 (17)                                   |

**Table 3. Adverse Events of Special Interest within 8 Weeks after Infusion, Regardless of Relationship to Tisagenlecleucel.\***

| Type of Event                         | Any Grade<br>(N=75) | Grade 3<br>(N=75) | Grade 4<br>(N=75) |
|---------------------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| <i>number of patients (percent)</i>   |                     |                   |                   |
| Any adverse event of special interest | 67 (89)             | 26 (35)           | 30 (40)           |
| Cytokine release syndrome             | 58 (77)             | 16 (21)           | 19 (25)           |
| Neurologic event                      | 30 (40)             | 10 (13)           | 0                 |
| Infection                             | 32 (43)             | 16 (21)           | 2 (3)             |
| Febrile neutropenia                   | 26 (35)             | 24 (32)           | 2 (3)             |
| Cytopenia not resolved by day 28      | 28 (37)             | 12 (16)           | 12 (16)           |
| Tumor lysis syndrome                  | 3 (4)               | 3 (4)             | 0                 |

# LLA-B r/r

## ELIANA - Toxicité

- Toxicité immédiate importante
- Syndrome de relâche de cytokines : 77 %
  - Admission soins intensifs : 47 % - séjour médian 7 jours
    - 25 % vasopresseurs                      13 % intubation
    - 44 % oxygène                              9 % dialyse
  - Médiane survenue 3 jours – durée 8 jours
  - Nécessité de tocilizumab 37 %
- Effets neurologiques 40 % (13 % grade 3)
  - Survenue corrélée avec CRS
  - Durée prolongée des symptômes
  - 2 décès attribuables
- Aplasie B persistante après 6 mois : 83 %

# LNH-B r/r

## Étude JULIET

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

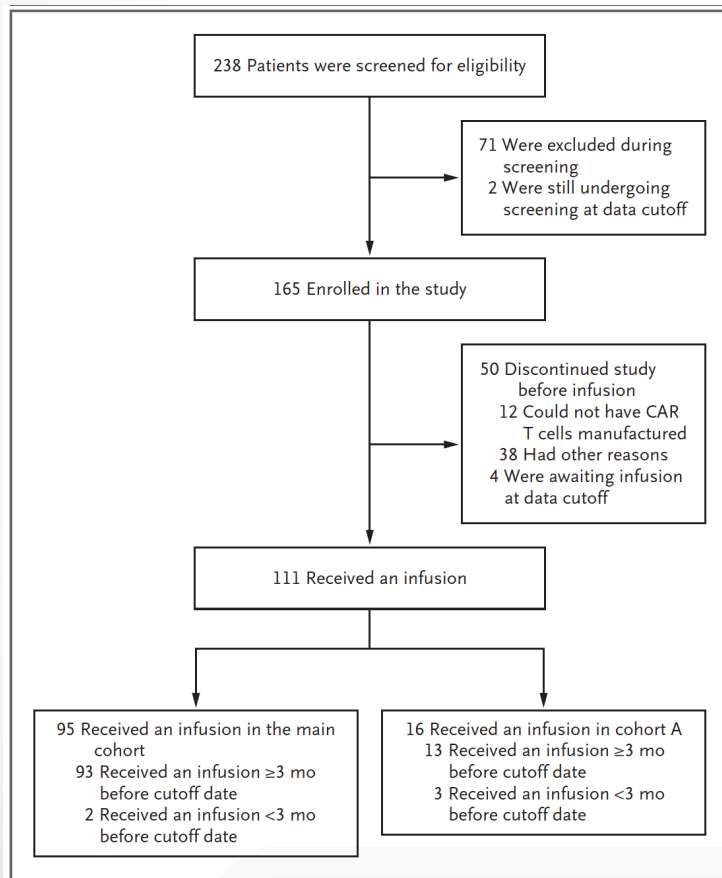
### Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Stephen J. Schuster, M.D., Michael R. Bishop, M.D., Constantine S. Tam, M.D., Edmund K. Waller, M.D., Ph.D., Peter Borchmann, M.D., Joseph P. McGuirk, D.O., Ulrich Jäger, M.D., Samantha Jaglowski, M.D., Charalambos Andreadis, M.D., Jason R. Westin, M.D., Isabelle Fleury, M.D., Veronika Bachanova, M.D., Ph.D., S. Ronan Foley, M.D., P. Joy Ho, M.B., B.S., D.Phil., Stephan Mielke, M.D., John M. Magenau, M.D., Harald Holte, M.D., Ph.D., Serafino Pantano, Ph.D., Lida B. Pacaud, M.D., Rakesh Awasthi, Ph.D., Jufen Chu, Ph.D., Özlem Anak, M.D., Gilles Salles, M.D., Ph.D., and Richard T. Maziarz, M.D., for the JULIET Investigators\*

# LNH-B r/r

## JULIET - Infusion

- Adultes avec LNH-B agressif R/R (à 2 tx)



Taux d'infusion des cellules 67 %  
 Délai inclusion à infusion : 54 jours  
 Chimio de pont vers CAR-T : 92 %

**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients in the Full Analysis Set at Baseline.\***

| Characteristic   | Patients (N=111) |
|--|------------------|
| Median age (range) — yr  | 56 (22–76)       |
| Age $\geq 65$ yr — no. (%)   | 25 (23)          |
| ECOG performance status — no. (%) <sup>†</sup>                         |                  |
| 0  | 61 (55)          |
| 1  | 50 (45)          |
| No. of previous lines of antineoplastic therapy — no. (%) <sup>¶</sup> |                  |
| 1  | 5 (5)            |
| 2  | 49 (44)          |
| 3  | 34 (31)          |
| 4–6  | 23 (21)          |
| Relapse after last therapy — no. (%) <sup>  </sup>                     | 50 (45)          |
| Refractory diffuse large B-cell lymphoma — no. (%)**                   | 61 (55)          |
| Previous autologous hematopoietic stem-cell transplantation — no. (%)  | 54 (49)          |



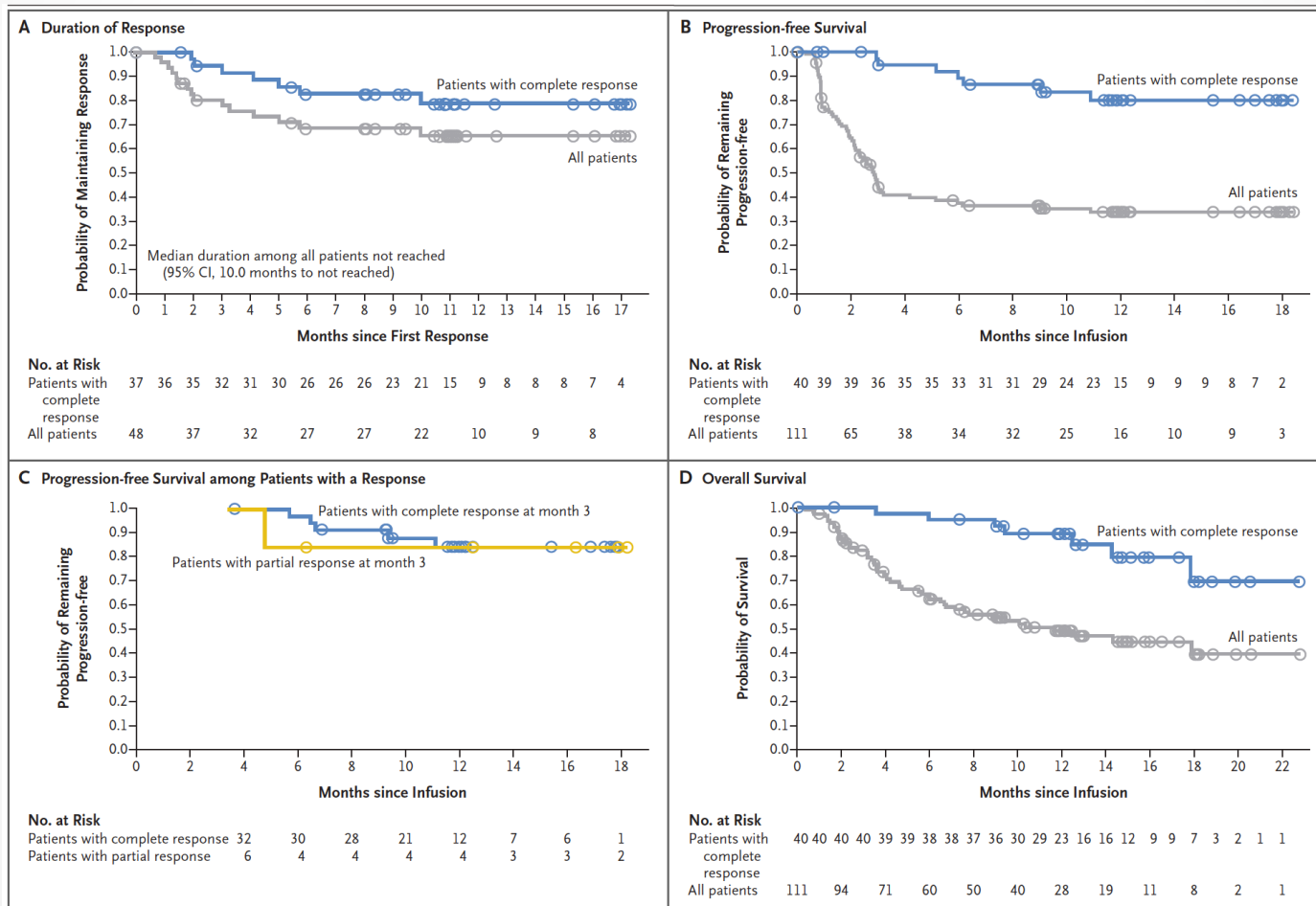
# LNH-B r/r

## JULIET - Efficacité

- Taux de réponse
  - RC 40 % + RP 12 %
  - Réponse parfois lente (>1 mois)
  - Intention de traiter 34 %
- Réponse très durable
  - RC : 80 % maintien réponse > 12 mois
  - RP : 65 % maintien réponse > 12 mois

# LNH-B r/r

## JULIET - Efficacité



# LNH-B r/r

## JULIET - Toxicité

**Table 2. Overall Safety of Tisagenlecleucel.\***

| Type of Adverse Event  | Patients with Any Event (N = 111)   | Patients with Events Starting ≤8 Wk after Infusion (N = 111) | Patients with Events Starting >8 Wk after Infusion (N = 96) |
|--|-------------------------------------|--|---|
|  | <i>number of patients (percent)</i> |  |   |
| Any adverse event  | 111 (100)                           | 111 (100)  | 69 (72)   |
| Adverse event suspected to be related to study drug              | 99 (89)                             | 96 (86)  | 30 (31)   |
| Serious adverse event  | 72 (65)                             | 55 (50)  | 30 (31)   |
| Serious adverse event suspected to be related to study drug      | 52 (47)                             | 46 (41)  | 9 (9)   |
| Grade 3 or 4 adverse event                                       | 99 (89)                             | 94 (85)  | 47 (49)   |
| Grade 3 or 4 adverse event suspected to be related to study drug | 70 (63)                             | 64 (58)  | 21 (22)   |
| Adverse events of special interest†                              |                                     |  |   |
| Cytokine release syndrome‡                                       |                                     |  |   |
| Any grade  |                                     | 64 (58)  | 0   |
| Grade 3  |                                     | 15 (14)  | 0   |
| Grade 4  |                                     | 9 (8)  | 0   |
| Neurologic event¶  |                                     |  |   |
| Any grade  |                                     | 23 (21)  | 5 (5)   |
| Grade 3  |                                     | 8 (7)  | 3 (3)   |
| Grade 4  |                                     | 5 (5)  | 0   |

# LNH-B r/r

## Étude ZUMA-1

ORIGINAL ARTICLE

### Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma

S.S. Neelapu, F.L. Locke, N.L. Bartlett, L.J. Lekakis, D.B. Miklos, C.A. Jacobson, I. Braunschweig, O.O. Oluwole, T. Siddiqi, Y. Lin, J.M. Timmerman, P.J. Stiff, J.W. Friedberg, I.W. Flinn, A. Goy, B.T. Hill, M.R. Smith, A. Deol, U. Farooq, P. McSweeney, J. Munoz, I. Avivi, J.E. Castro, J.R. Westin, J.C. Chavez, A. Ghobadi, K.V. Komanduri, R. Levy, E.D. Jacobsen, T.E. Witzig, P. Reagan, A. Bot, J. Rossi, L. Navale, Y. Jiang, J. Aycok, M. Elias, D. Chang, J. Wiecek, and W.Y. Go

# LNH-B r/r

## ZUMA-1 - Infusion

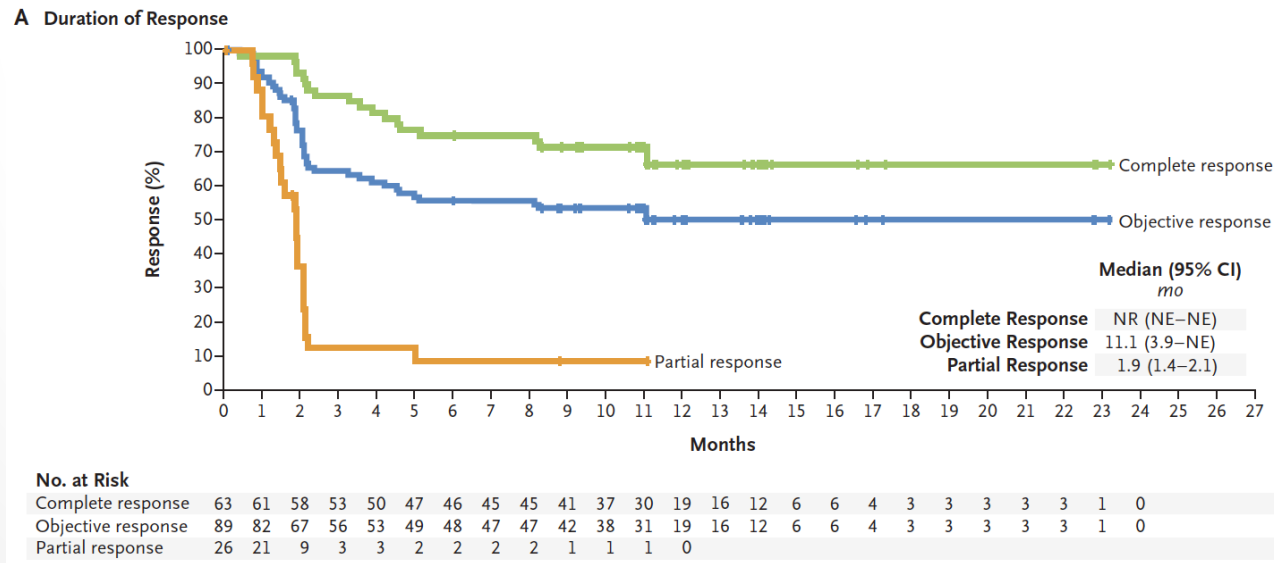
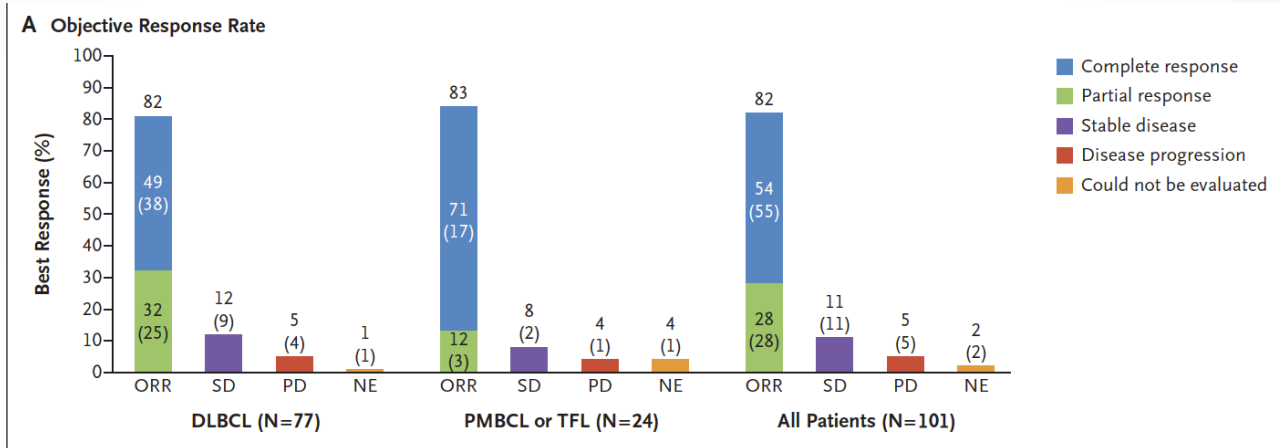
Taux d'infusion des cellules 91 %  
 Délai leucaphérèse à livraison : 17 jours  
 Chimio de pont vers CAR-T : interdite

| Variable   | Patients with DLBCL | Patients with PMBCL or TFL | All Patients |
|--|---------------------|----------------------------|--------------|
| Refractory subgroup at study entry — no. (%)       |                     |                            |              |
| Primary refractory                                 | 2 (3)               | 0                          | 2 (2)        |
| Refractory to second-line or subsequent therapy    | 59 (77)             | 19 (79)                    | 78 (77)      |
| Relapse after autologous stem-cell transplantation | 16 (21)             | 5 (21)                     | 21 (21)      |
| Prior therapies — no. (%)                          |                     |                            |              |
| ≥Three prior lines of therapy                      | 49 (64)             | 21 (88)                    | 70 (69)      |
| History of primary refractory disease**            | 23 (30)             | 3 (12)                     | 26 (26)      |
| History of resistance to two consecutive lines     | 39 (51)             | 15 (62)                    | 54 (53)      |

|  |            |            |            |
|--|------------|------------|------------|
| Disease type — no. (%)                       |            |            |            |
| DLBCL  | 77 (100)   | 0          | 77 (76)    |
| PMBCL  | 0          | 8 (33)     | 8 (8)      |
| TFL  | 0          | 16 (67)    | 16 (16)    |
| Age  |            |            |            |
| Median (range) — yr                          | 58 (25–76) | 57 (23–76) | 58 (23–76) |
| ≥65 yr — no. (%)                             | 17 (22)    | 7 (29)     | 24 (24)    |
| Male sex — no. (%)                           | 50 (65)    | 18 (75)    | 68 (67)    |
| ECOG performance-status score of 1 — no. (%) | 49 (64)    | 10 (42)    | 59 (58)    |

# LNH-B r/r

## ZUMA-1 - Efficacité



# LNH-B r/r

## ZUMA-1 - Toxicité

| Cytokine release syndrome |         |         |         |
|---------------------------|---------|---------|---------|
| Any                       | 94 (93) | 81 (80) | 13 (13) |
| Pyrexia                   | 77 (76) | 66 (65) | 11 (11) |
| Hypotension               | 41 (41) | 32 (32) | 9 (9)   |
| Hypoxia                   | 22 (22) | 13 (13) | 9 (9)   |
| Tachycardia               | 21 (21) | 20 (20) | 1 (1)   |
| Chills                    | 20 (20) | 20 (20) | 0       |
| Sinus tachycardia         | 8 (8)   | 8 (8)   | 0       |
| Headache                  | 5 (5)   | 5 (5)   | 0       |

| Event                               | Any Grade | Grade 1 or 2 | Grade ≥3 |
|-------------------------------------|-----------|--------------|----------|
| <i>number of patients (percent)</i> |           |              |          |
| <b>Neurologic event</b>             |           |              |          |
| Any                                 | 65 (64)   | 37 (37)      | 28 (28)  |
| Encephalopathy                      | 34 (34)   | 13 (13)      | 21 (21)  |
| Confusional state                   | 29 (29)   | 20 (20)      | 9 (9)    |
| Tremor                              | 29 (29)   | 28 (28)      | 1 (1)    |
| Aphasia                             | 18 (18)   | 11 (11)      | 7 (7)    |
| Somnolence                          | 15 (15)   | 8 (8)        | 7 (7)    |
| Agitation                           | 9 (9)     | 5 (5)        | 4 (4)    |
| Memory impairment                   | 7 (7)     | 6 (6)        | 1 (1)    |
| Mental-status change                | 6 (6)     | 4 (4)        | 2 (2)    |

# Toxicité

## Risque et gestion

...

Cellules CAR-T



# Toxicité des CAR-T

## Consensus 2019



Biology of Blood and  
Marrow Transplantation

journal homepage: [www.bbmt.org](http://www.bbmt.org)



### Guideline

## ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells



Daniel W. Lee<sup>1,#</sup>, Bianca D. Santomaso<sup>2,#</sup>, Frederick L. Locke<sup>3</sup>, Armin Ghobadi<sup>4</sup>, Cameron J. Turtle<sup>5</sup>, Jennifer N. Brudno<sup>6</sup>, Marcela V. Maus<sup>7</sup>, Jae H. Park<sup>8</sup>, Elena Mead<sup>9</sup>, Steven Pavletic<sup>6</sup>, William Y. Go<sup>10</sup>, Lamis Eldjerou<sup>11</sup>, Rebecca A. Gardner<sup>12</sup>, Noelle Frey<sup>13</sup>, Kevin J. Curran<sup>14</sup>, Karl Peggs<sup>15</sup>, Marcelo Pasquini<sup>16</sup>, John F. DiPersio<sup>4</sup>, Marcel R.M. van den Brink<sup>8</sup>, Krishna V. Komanduri<sup>17</sup>, Stephan A. Grupp<sup>18,\*</sup>, Sattva S. Neelapu<sup>19,\*\*</sup>

# Toxicité des CAR-T

- CRS : cytokine release syndrome
  - Syndrome de relâche de cytokines
  - Fièvre non-infectieuse, symptômes grippaux
  - Progression vers
    - Leak capillaire -> hypotension réfractaire (collapsus circulatoire),
    - Oedème pulmonaire avec insuffisance respiratoire
    - Défaillance d'organe (IRA)
  - Symptômes doivent pouvoir être attribué à thérapie activant les lymphocytes
  - Syndrome très similaire à hémophagocytose (HLH / syndrome d'activation des macrophages)
  - Survenue en général dans la première semaine post infusion
    - CD28 plus rapidement que 4-1BB

# Toxicité des CAR-T

## Gradation du CRS

**Table 2**

ASTCT CRS Consensus Grading

| CRS Parameter      | Grade 1                               | Grade 2                                      | Grade 3   | Grade 4  |
|--------------------|---------------------------------------|--|---|--|
| <b>Fever*</b>      | Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ | Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$        | Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$   | Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$  |
|                    |                                       | With   |   |  |
| <b>Hypotension</b> | None                                  | Not requiring vasopressors                   | Requiring a vasopressor with or without vasopressin                               | Requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin)                              |
|                    |                                       | And/or†                                      |   |  |
| <b>Hypoxia</b>     | None                                  | Requiring low-flow nasal cannula‡ or blow-by | Requiring high-flow nasal cannula‡, facemask, nonrebreather mask, or Venturi mask | Requiring positive pressure (eg, CPAP, BiPAP, intubation and mechanical ventilation) |

# Toxicité neurologique

- CRES : CAR related encephalopathy syndrome
- ICANS : immune cell associated neurologic symptoms
  - Premiers symptômes (spécifique) : difficulté expressive (élocution, écriture)
    - Évaluation neurologique simple : écrire la même phrase à tous les jours
  - Atteinte de l'état de conscience
  - Convulsions, coma, décès
  - Présentation fulminante avec œdème cérébral
  - Céphalées -> sx non spécifique exclut de la définition de ICANS
- Survenue précoce (simultanée avec CRS ou sans CRS) ou tardive

# Toxicité des CAR-T

## Évaluation neurologique

**Table 5**  
Encephalopathy Assessment Tools for Grading of ICANS

| CARTOX-10 [12]  | ICE   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Orientation:</b> orientation to year, month, city, hospital, president/prime minister of country of residence: 5 points</li> <li>• <b>Naming:</b> ability to name 3 objects (eg, point to clock, pen, button): 3 points</li> <li>• <b>Writing:</b> ability to write a standard sentence (eg, “Our national bird is the bald eagle”): 1 point</li> <li>• <b>Attention:</b> ability to count backwards from 100 by 10: 1 point</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Orientation:</b> orientation to year, month, city, hospital: 4 points</li> <li>• <b>Naming:</b> ability to name 3 objects (eg, point to clock, pen, button): 3 points</li> <li>• <b>Following commands:</b> ability to follow simple commands (eg, “Show me 2 fingers” or “Close your eyes and stick out your tongue”): 1 point</li> <li>• <b>Writing:</b> ability to write a standard sentence (eg, “Our national bird is the bald eagle”): 1 point</li> <li>• <b>Attention:</b> ability to count backwards from 100 by 10: 1 point</li> </ul> |

# Toxicité des CAR-T

## Gradation effets neurologiques

**Table 6**  
ASTCT ICANS Consensus Grading for Adults

| Neurotoxicity Domain              | Grade 1               | Grade 2          | Grade 3   | Grade 4   |
|-----------------------------------|-----------------------|------------------|---|---|
| ICE score*                        | 7-9                   | 3-6              | 0-2   | 0 (patient is unarousable and unable to perform ICE)  |
| Depressed level of consciousness† | Awakens spontaneously | Awakens to voice | Awakens only to tactile stimulus  | Patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse. Stupor or coma   |
| Seizure                           | N/A                   | N/A              | Any clinical seizure focal or generalized that resolves rapidly or nonconvulsive seizures on EEG that resolve with intervention | Life-threatening prolonged seizure (>5 min); or Repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between            |
| Motor findings‡                   | N/A                   | N/A              | N/A   | Deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis  |
| Elevated ICP/cerebral edema       | N/A                   | N/A              | Focal/local edema on neuroimaging§  | Diffuse cerebral edema on neuroimaging; decerebrate or decorticate posturing; or cranial nerve VI palsy; or papilledema; or Cushing's triad |

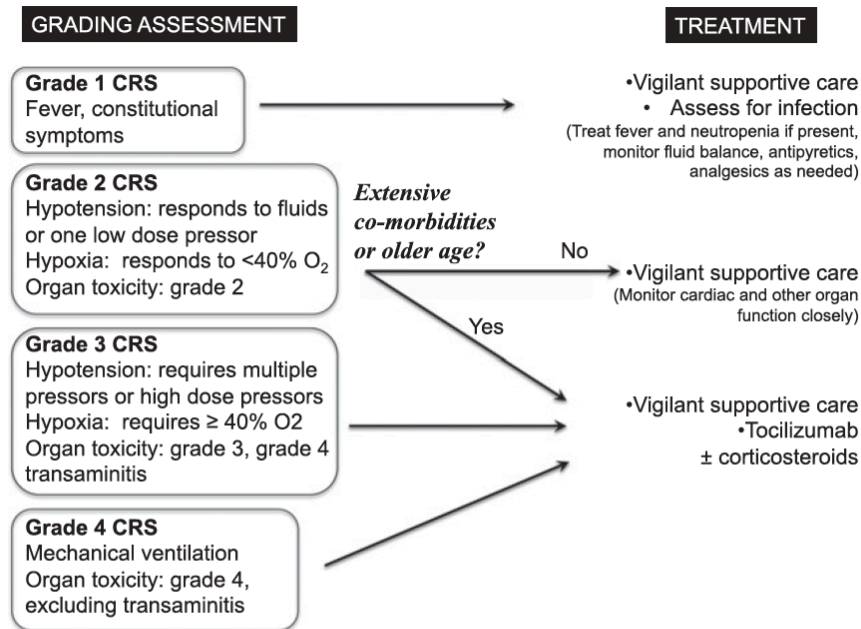
# Traitement du CRS

## Principes de base

- Traitement de support
  - Exclusion des autres étiologies
    - Neutropénie fébrile / infection
  - Antipyrétiques
  - Hydratation – vasopresseurs
  - Oxygène et assistance respiratoire
  - Observation étroite
- Antidote
  - Taux élevés IL-6 : essai antagonistes
  - Tocilizumab
    - Réponses rapides et spectaculaires
    - N'interfère pas avec effet antitumoral
- Éviter corticostéroïdes
  - Effet lympholytique : destruction potentielle des CAR-T
  - Traitement de dernier recours (grade 3-4)

# Traitement du CRS

## Lee et coll.



**Figure 2. Treatment algorithm for management of CRS based on the revised CRS grading system.** The algorithm uses the revised grading system for CRS to direct clinical management for patients with immunotherapy-associated CRS. We recommend vigilant supportive care including empiric treatment of concurrent bacterial infections and maintenance of adequate hydration and blood pressure for every grade. Immunosuppression should be used in all patients with grade 3 or 4 CRS and instituted earlier in patients with extensive comorbidities or older age. Grades 2-4 organ toxicities are dictated by CTCAE v4.0.



# Tocilizumab

- Actemra<sup>MD</sup> : anti-IL6
  - Approbation Santé Canada : arthrite rhumatoïde
  - Antidote rapide et puissant pour CRS relié à cellules CAR-T
  - 8 mg/kg max 800 mg
  - Déjà dilué
  - Retirer volume de médicament - diluer dose dans 100 mL NS - administrer en 1 heure
  - Coût environ 2000 \$ pour 800 mg
  - Monographies de produits Kymriah<sup>MD</sup> et Yescarta<sup>MD</sup>
  - 4 doses de 800 mg requises sur place pour patient traité par CAR-T
    - HMR : disponibilité dans cabinet contrôlé en tout temps

# Siltuximab

- Sylvant<sup>MD</sup> : anti-IL6
- Affinité plus forte que tocilizumab pour récepteur IL-6
- Indication Santé Canada : maladie de Castleman
- Échec au tocilizumab
  - Dose 11 mg/kg dans 250 mL D5% sans PVC en 1 heure avec tubulure avec filtre 0.22 microns sans PVC
  - Dilution 5.2 mL ESI fiole 100 mg - 20 mL ESI fiole de 400 mg = 20 mg/mL
- Produit très dispendieux : 6400 \$ pour 80 kg
- Utilisation potentielle très limitée
- Disponibilité limitée chez McKesson / compagnie Janssen
- Pour l'instant à HMR : non conservé en stock

# Toxicité neurologique

- Traitement de support
  - Retirer médication diminuant état de conscience
  - Faibles doses médicament pour contrôler agitation
- Ne répond pas au tocilizumab
  - Tocilizumab doit être utilisé si CRS concomittant
- Anticonvulsivants
  - Levetiracetam
  - Certains centres -> utilisation prophylactique
- Corticostéroïdes pour grade  $\geq 2$

# Conclusion

...

Cellules CAR-T

# Mécanismes de résistance

- Non persistance des cellules CAR-T
- Perte d'expression antigène cible
  - Sélection de cellules tumorales n'exprimant pas antigène
- Surexpression PDL1
  - Combinaison avec anti-PD1
  - Étude PORTIA Kymriah + pembrolizumab
- Tumeur solide : microenvironnement immunosuppresseur, diversité phénotypique
  - Cellules TRUCK : CAR-T avec gène pour production cytokine pro-immunitaire (IL-12)

# Thérapie par cellules immunes effectrices

## Avantages

- Immunothérapie ciblée
  - Mécanisme d'action puissant
  - Large potentiel d'application
- Taux de succès élevé et réponses très durables

## Inconvénients

- Délai de disponibilité
  - Progression de la maladie
- Potentiel de toxicité
  - Sévère/mortelle
  - Rapidement progressive
- Coût exorbitant
- Résultats moins impressionnants lorsque considérés en intention de traiter...
- Absence d'études comparatives
- Efficacité pour tumeur solide

# L'avenir

## Défis

- Sécurité
- Disponibilité
- Résistance
- Tumeur solide

## Pistes de solution

- Gènes suicide
- Cellules off-the-shelf
- Combinaison avec anti-PD1
- Manipulation du micro-environnement

# Références

- Lee et coll. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 2014;24:188-95
- Neelapu et coll. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities Nat Rev Clin Oncol 2018;15:47-62
- Lee et coll. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625-38.



# Questions?

...