

Gestion clinique des CAR-T cells

Dr Sabine Fürst

Programme d'Immunothérapie Cellulaire

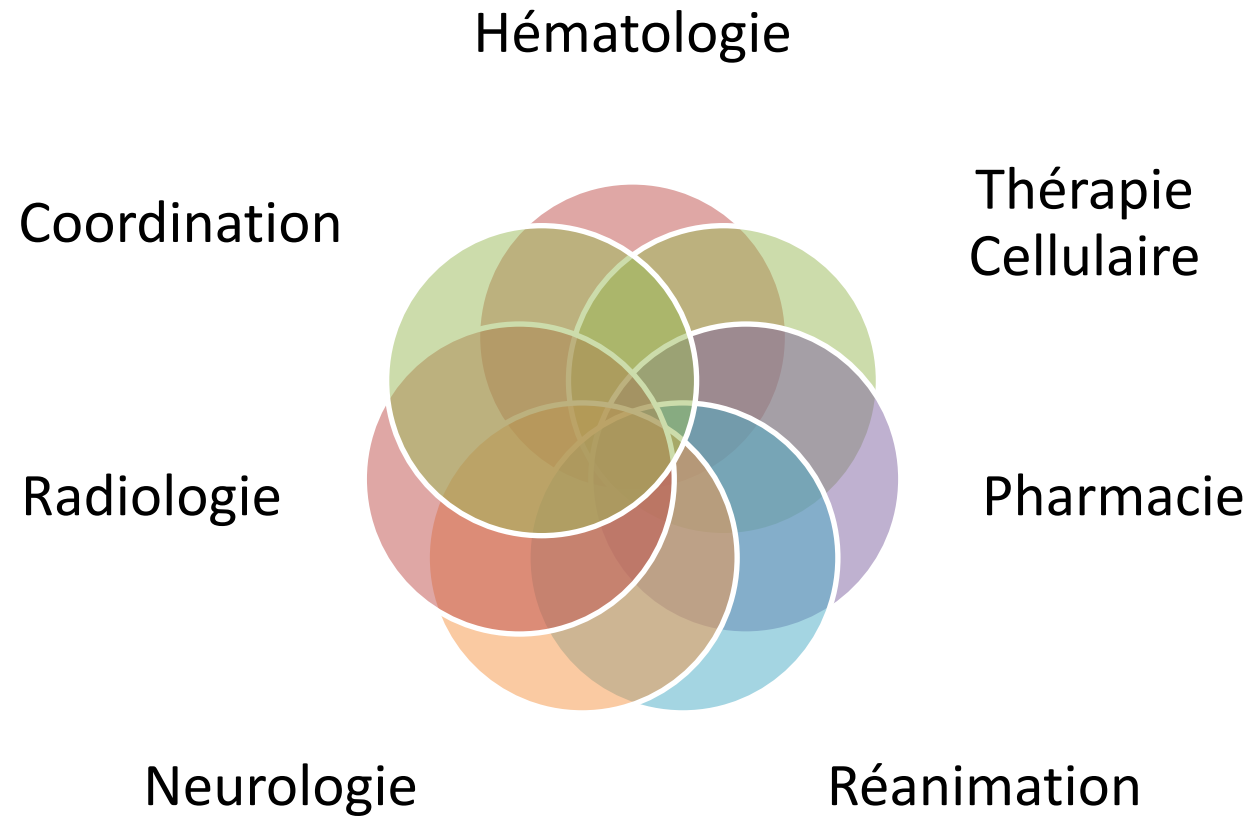
Institut Paoli Calmettes

18^{ème} congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique

Symposium Gilead - Kite

Marseille, le 27.01.2020

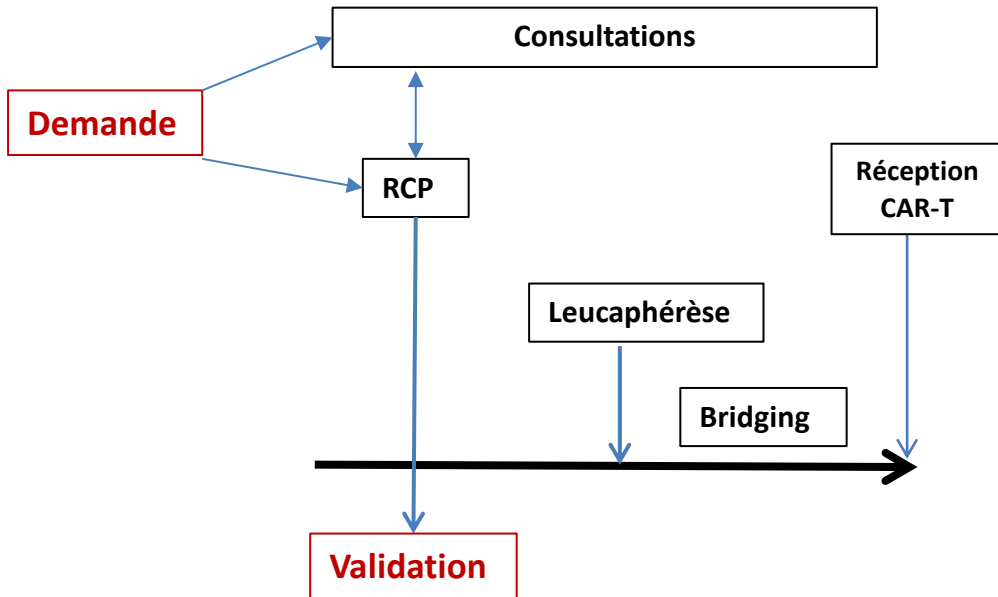
Approche complexe multidisciplinaire



Sélection des patients

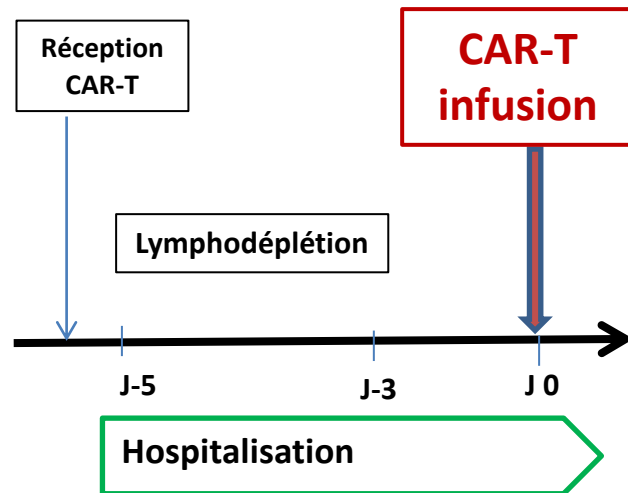
Critères d'éligibilité:

- Evaluation clinique et biologique:
 - Antécédents et comorbidités
 - Performans status
 - Bilan d'organe
 - Bilan biologique
- Bilan maladie

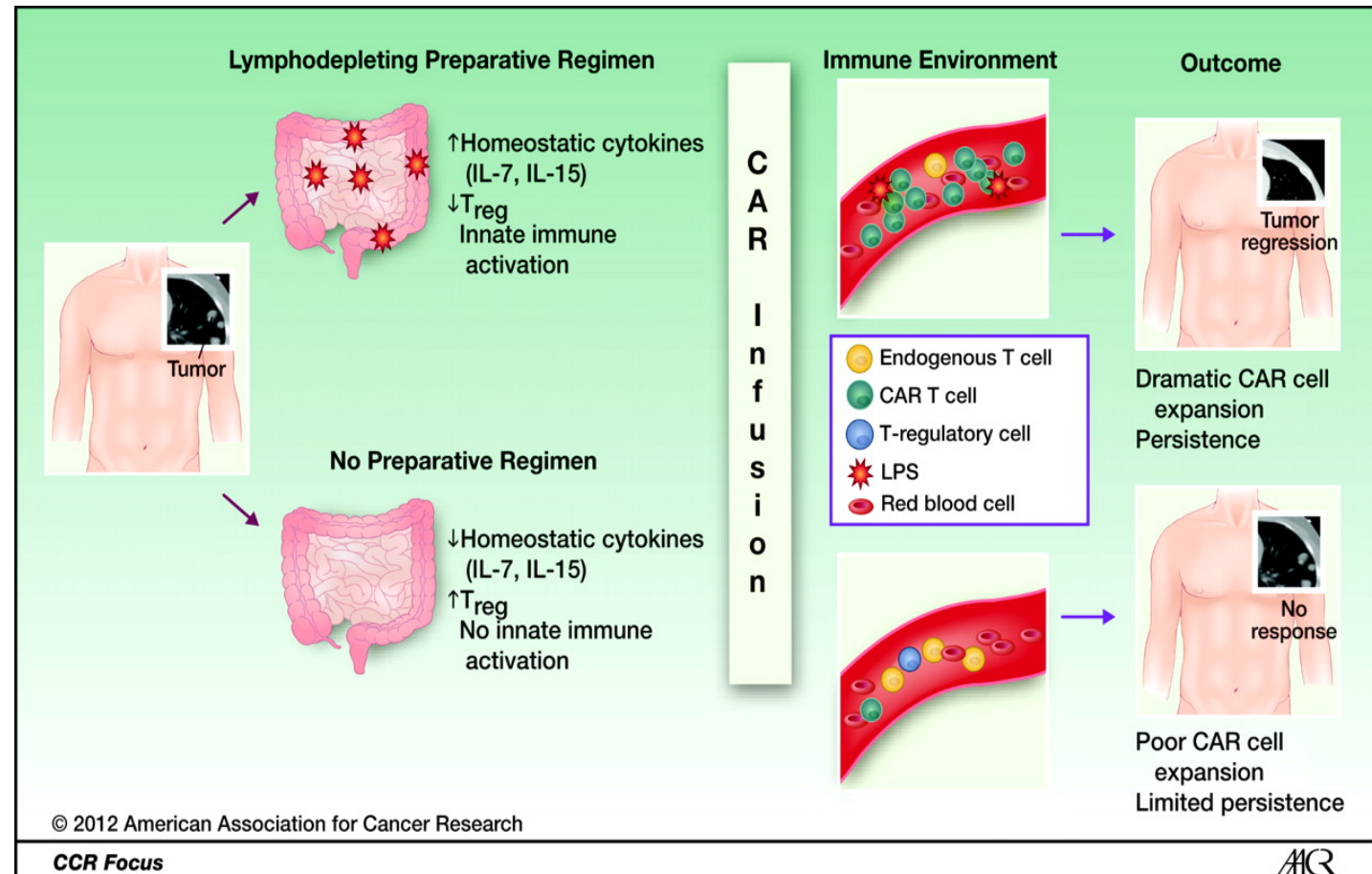


Préparer le receveur

Chimiothérapie lymphodéplétive

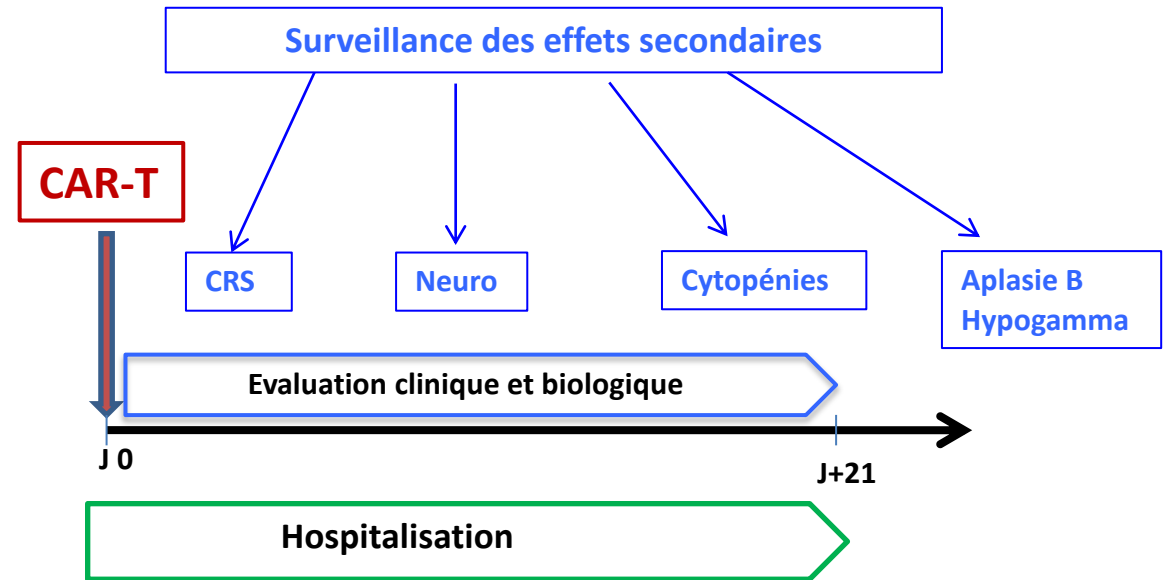


Lymphodéplétion	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1	J0
Axicaptagene ciloleucel						
Fludarabine 30mg/m ² IV	X	X	X			CAR-T
Cyclophosphamide 500mg/m ² IV	X	X	X			



Surveillance pendant l'hospitalisation

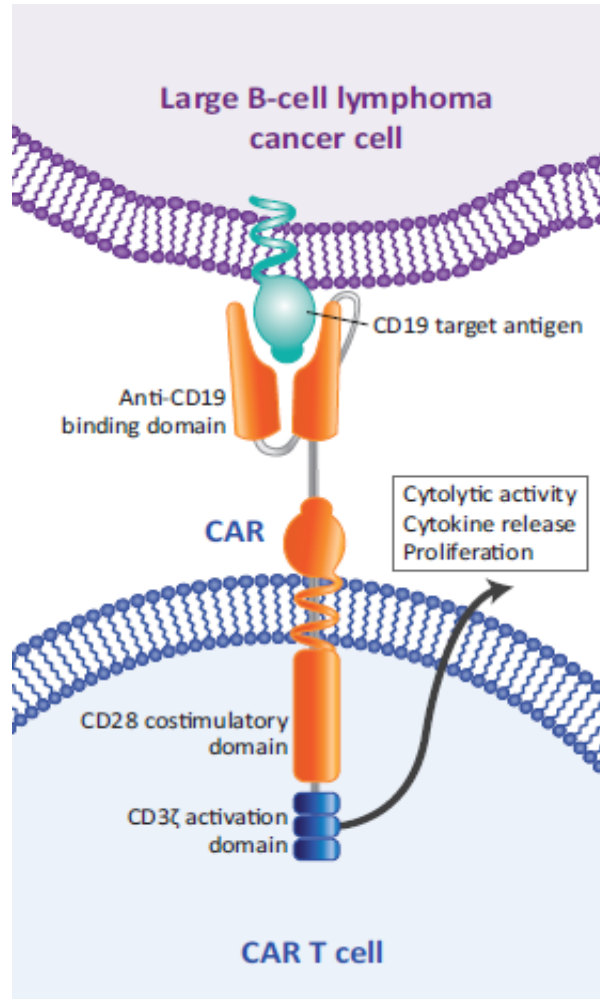
- Vérification de la disponibilité de 2 doses de Tocilizumab dans la salle de soins
- Prémédication 1 heure avant l'injection des *CAR-T cells* par Paracetamol 1g IV et Polaramine 1 Ampoule IV
- Monitoring des signes vitaux
- Evaluation clinique 2x /jour
- Bilan biologique



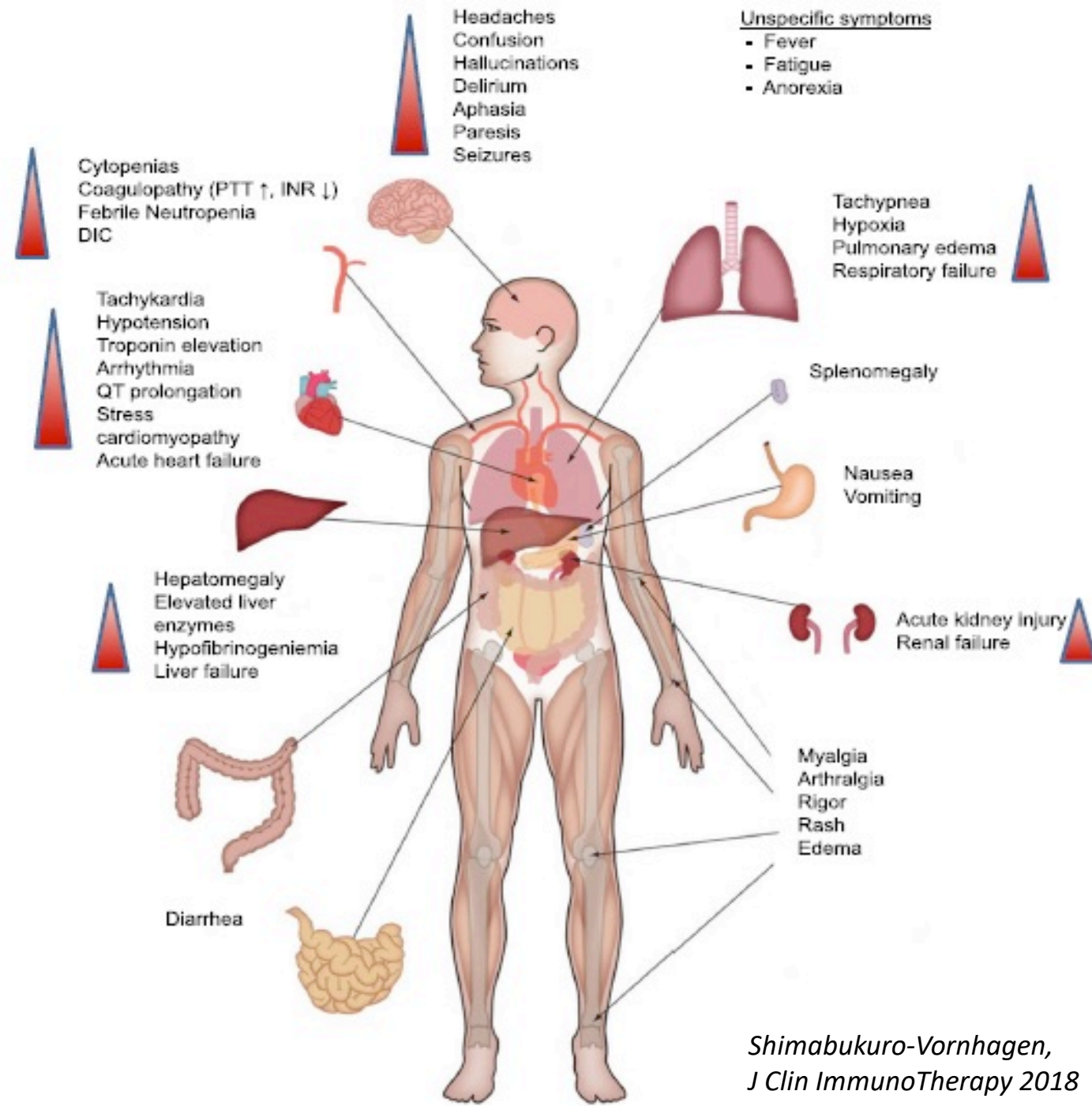
Le médecin est alerté si :

- Fièvre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$
- TA systolique > 140 ou < 90 mmHg (en fonction de la TA habituelle), Pouls > 120 ou $< 50/\text{min}$ ou arythmie
- Fréquence respiratoire > 30 ou $< 12/\text{min}$, Sat O2 $< 90\%$ air ambiant
- Diurèse < 1500 ml/jour

Syndrome de relargage cytokinique (CRS)



Jakobson, The Oncologist 2020



Shimabukuro-Vornhagen, J Clin ImmunoTherapy 2018

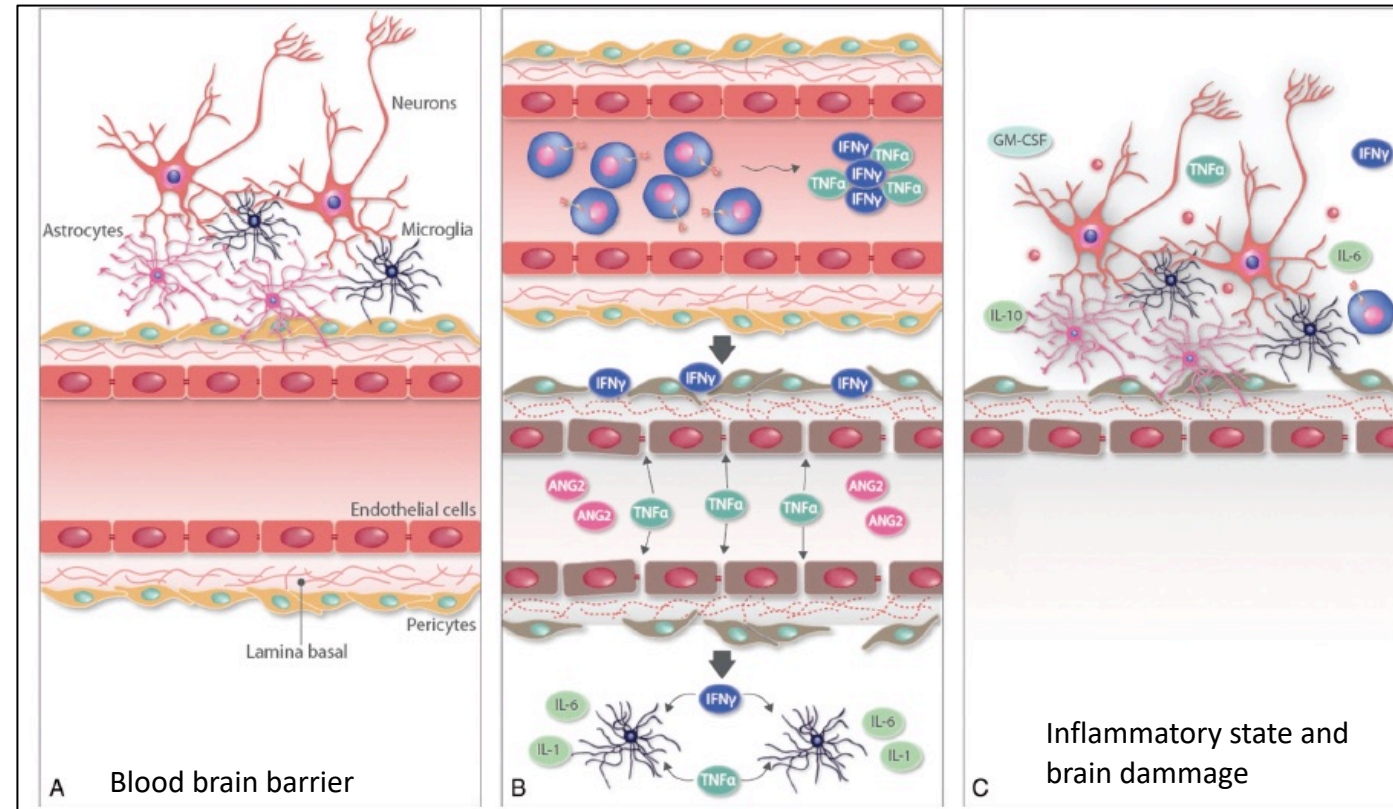
Toxicité neurologique (TN)



Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)

[Définition selon ASBMT]

- Symptômes/signes peuvent être progressifs:
 - Encéphalopathie (troubles de la vigilance, confusion, désorientation, somnolence, délir)
 - Tremblements, myocloni
 - Céphalées
 - Aphasie
 - Troubles cognitifs (apraxie)
 - Déficit moteur
 - Crises épileptiques
 - Manifestations d'HITC/œdème cérébral



Evaluation clinique de la TN

Score ICE (Immune effector Cell associated Encephalopathy)

Consensus ASBMT 2018

J0 CAR -T cell infusion=	Date :	Heure :
Questions	Points	
Orientation :	4 points	
• Année	1	
• Mois	1	
• Ville	1	
• Hôpital	1	
Nommer	3 points	
• P.ex. Montrer trois objets et demander au patient de les nommer		
Suivre des demandes	1 point	
• P.ex. fermez les yeux, tirez la langue		
Ecrire	1 point	
• Capacité d'écrire une phrase simple		
Attention	1 point	
• Compter de 100 en arrière par palier de 10		
	Somme :	
<u>Score ICE :</u>	10 : N	
Faible	7-9 : grade 1	
Modéré	3-6 : grade 2	
Sévère	0-2 : grade 3	
Pronostic vital engagé	0 : grade 4	

J 0

J'aime ma famille et mes enfants.

J +7 21:00h

J'aime ma famille et mes enfants.

J +8 14:00h

Score ICE 9

J'aime ma famille et mes enfants.

J +8 21:00h

Score ICE 0

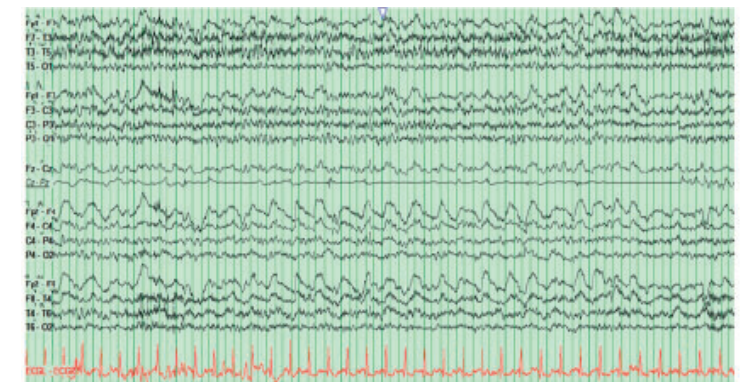
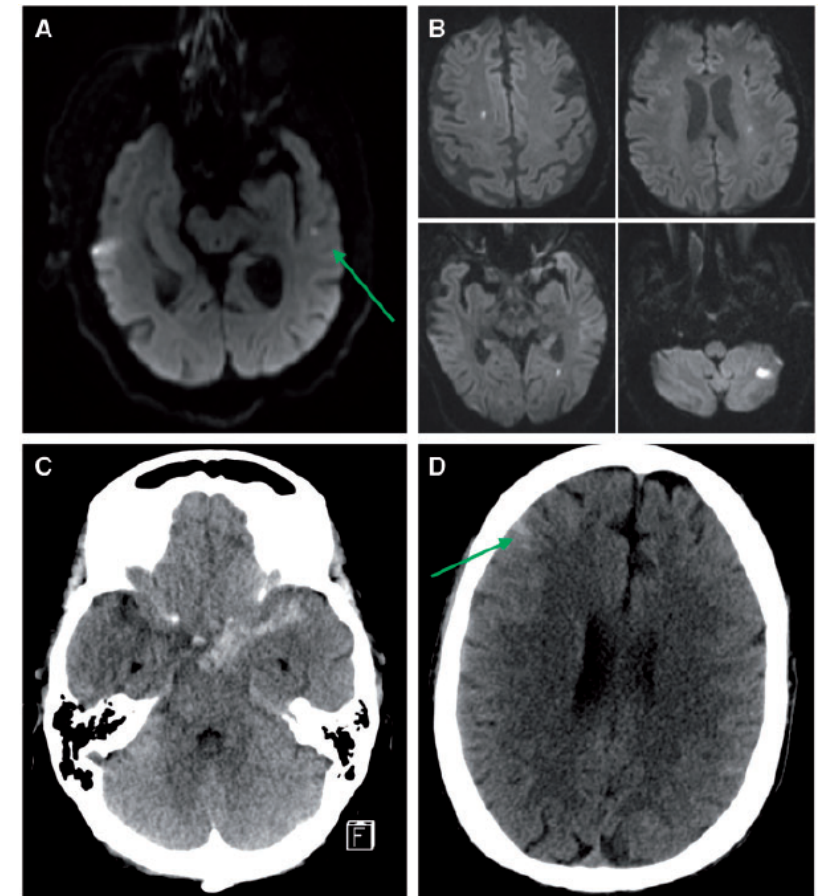
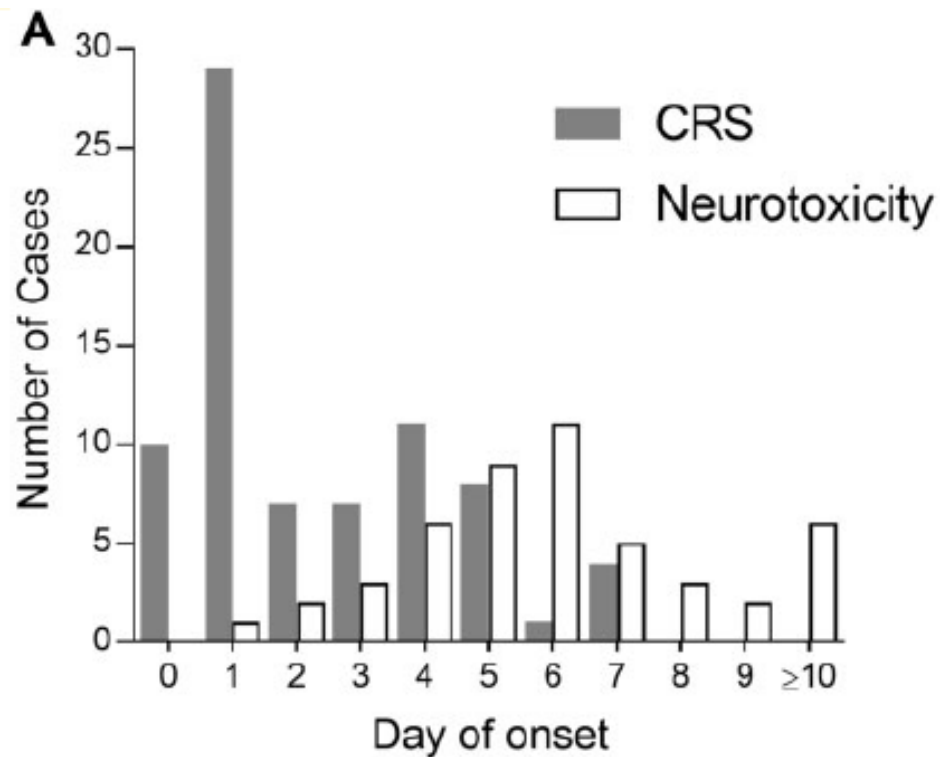
N'arrive plus à écrire

Système de classification de la toxicité neurologique

« Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome » (ICANS)

(Consensus ASBMT 2018)

Symptômes	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICE Score	faible 7-9	modéré 3-6	sévère 0-2	Critique patient ne répond pas
Niveau de conscience diminué	Se réveiller spontanément	Se réveiller aux voix	Se réveiller seulement aux stimuli tactiles	Ne se réveille seulement aux stimuli tactiles répétitives ; stupeur ; coma
Convulsion	NA	NA	Convulsion clinique ou EEG qui se résolve rapidement après traitement	Convulsions prolongée (> 5 min) ou répétitives
Evènements moteurs	N/A	N/A	N/A	Faiblesse motrice focale profonde ; p.ex. hémiparésie ou paraparésie
Augmentation de la pression intracrânienne/œdème cérébral	N/A	N/A	Œdème focal/local à l'IRM	Œdème cérébral diffus à l'IRM ; posture décérébrée ou décorticée ; ou paralysie du nerf cranial VI ; ou œdème papillaire



Diagnostic clinique ++

Surveillance neurologique étroite

IRM cérébrale

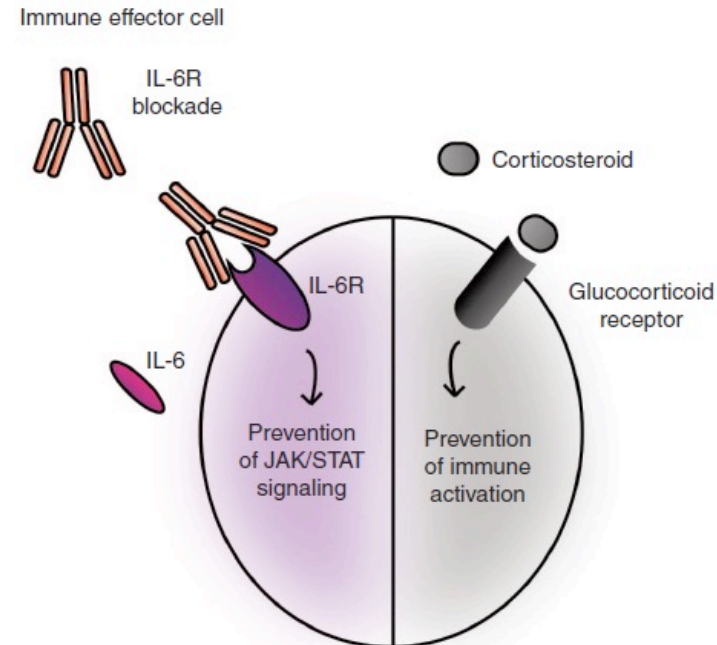
EEG

Éliminer d'autres causes d'encéphalopathie

Management et traitement des toxicités

Grade	CRS
Grade 1	❖ Surveiller le patient pour toute dégradation de l'état. ❖ Surveiller l'état neurologique. ❖ Traitement symptomatique ❖ Débuter antibiothérapie empirique large spectre et faire bilan infectieux. ❖ Alerter REA
Grade 2	❖ Considérer Transfert en REA ❖ Si hypotension persistante ou réfractaire au remplissage : Tocilizumab 8 mg/kg IV sur 1 heure, à répéter si pas d'amélioration et/ou aggravation ➤ Considérer Dexamethasone 10 mg/toutes les 6 heures ou Methylprednisolone 1 mg/kg IV x 2/jour ❖ Si hypoxie : Tocilizumab +/- corticostéroïdes
Grade 3	❖ REA Tocilizumab 8 mg/kg IV sur 1 heure, à répéter si pas d'amélioration et/ou aggravation ❖ Dexamethasone 10 à 20 mg IV toutes les 6 heures ou Methylprednisolone 1 mg/kg IV x 2 /jour ❖ Si pas d'amélioration prise en charge comme grade 4
Grade 4	❖ REA ❖ Tocilizumab identique à celle du grade 3 ❖ Methylprednisolone 1 g/jour IV/jour x 3/jours

	Dose recommandée	Dose max	Mécanisme d'action	Commentaire
Tocilizumab	8 mg/kg IV sur 1 heure 3 doses / 24h (max. 4 doses au total)	800 mg per dose	Il-6 récepteur antagoniste Bloque l'action des récepteurs de l'Il-6	Traitement de 1ère ligne



Management et traitement des toxicités

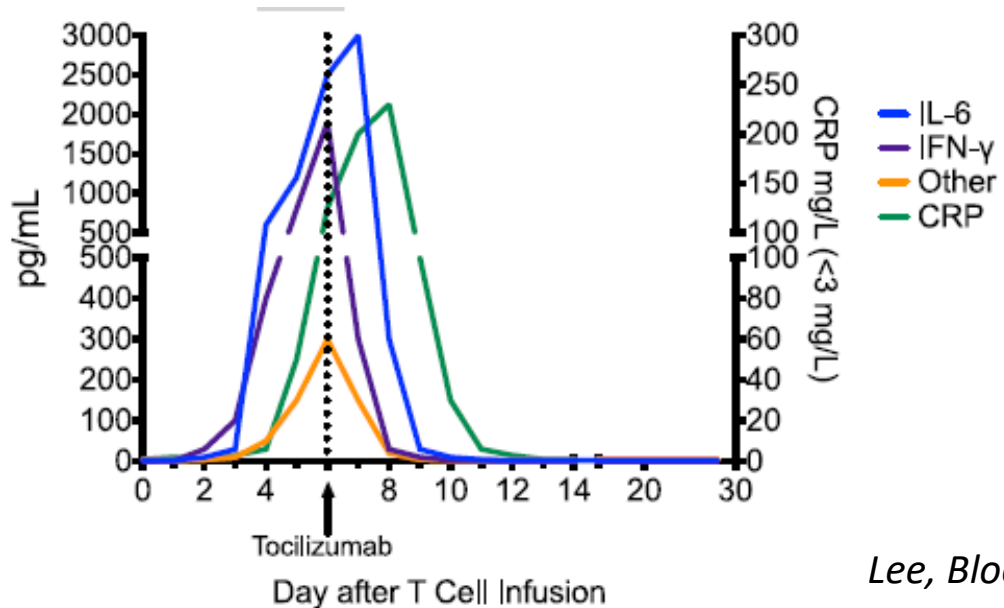
Pas de Tocilizumab si pas de CRS

	Dose recommandée	Commentaires
Dexamethasone	10 à 20 mg IV 1x ou toutes les 6 heures	Fréquence dépend de la sévérité et de la réponse
Methylprednisolone	1 mg/kg IV toutes les 12 heures	Peut être utilisé à la place de Dexamethasone
Haute dose Methylprednisolone	500 mg/kg toutes les 12 heures x 3 jours puis ❖ 250 mg IV /12h x 2j ❖ 125 mg/IV/12h x 2 j ❖ 60 mg IV/12h jusqu'à amélioration au grade 1 puis décroissance sur 2 semaines	Stop corticostéroïdes sans décroissance si amélioration au grade 1 < 1 semaine

Grade	Toxicité neurologique
Grade 1	❖ Avis neurologue ❖ Alerter REA ❖ Evaluation toutes les 6 heures ❖ IRM cérébrale, EEG ❖ Considérer l'ajout d'un traitement anticonvulsif ❖ Si agitation : Benzodiazépine 0,25-0,5mg IV toutes les 8 heures ou Haloperidol 0,5 mg IV toutes les 6 heures
Grade 2	❖ Avis neurologue ❖ Transfert en REA ❖ Evaluation toutes les 4 heures ❖ IRM cérébrale, Ponction lombaire, EEG ❖ Si agitation : cf grade 1 ❖ Dexamethasone 10 mg IV toutes les 6 heures ou Methylprednisolone 1 mg/kg IV toutes les 12 heures jusqu'à amélioration ❖ Si CRS associé : Considérer Tocilizumab 8 mg/kg IV
Grade 3	❖ Avis neurologue ❖ Prise en charge REA ❖ Cf grade 2 ❖ Considérer TDM/IRM cérébral répétés si troubles persistants ❖ Clonazepam (Rivotril) OU Diazepam (Valium) si convulsions
Grade 4	❖ Prise en charge REA ❖ Support cardiaque et ventilation artificielle si nécessaire ❖ TDM/IRM cérébrale répétés ❖ Cf grade 2 ❖ Haute dose de methylprédnisolone IV 1 g/jour x 3 jours

Prise en charge du CRS

- Surveillance clinique +++
- Admission précoce en réanimation si CRS grade ≥ 2

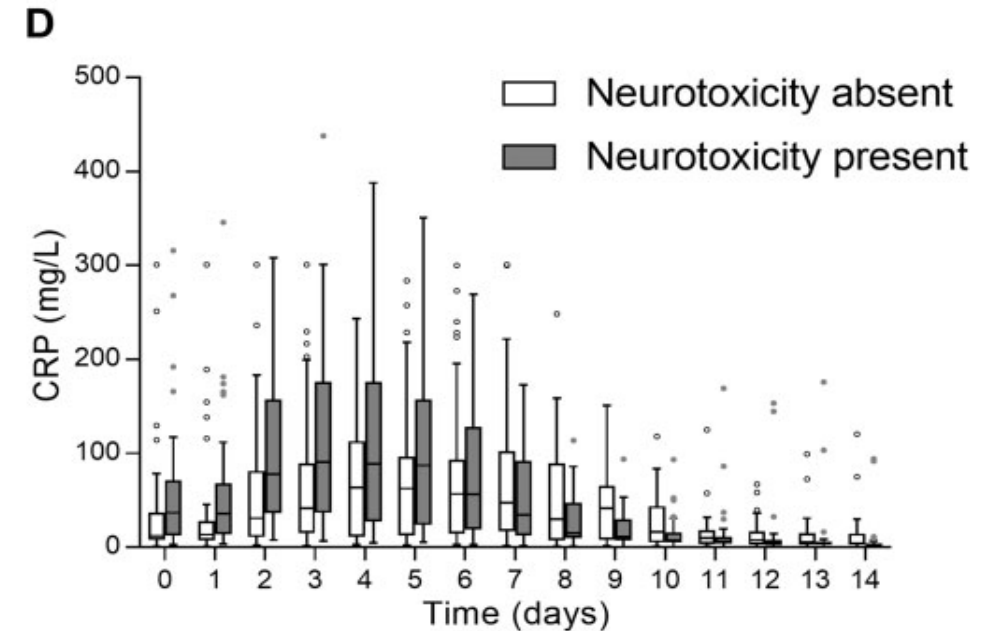


Facteurs de risque and markers biologiques:

- Masse tumorale, PS, thrombopénie, CRP, Ferritine, Cytokines
- Lymphodéplétion
- CAR-T cells

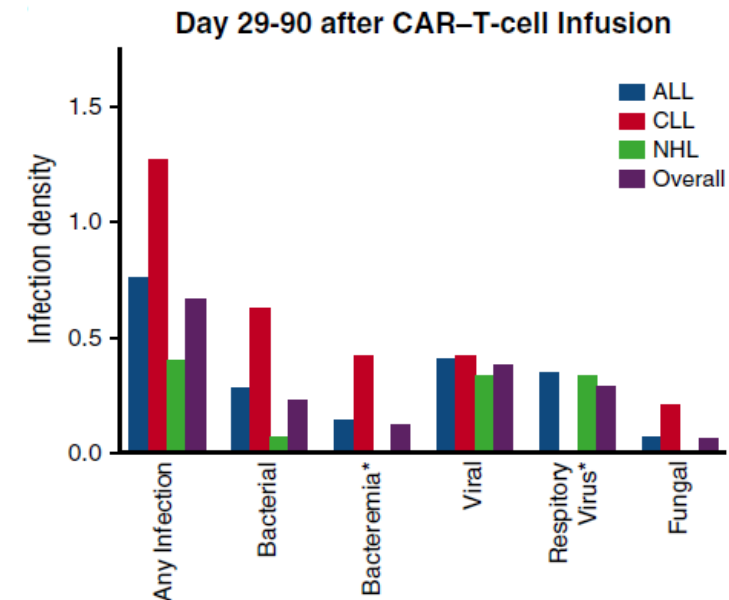
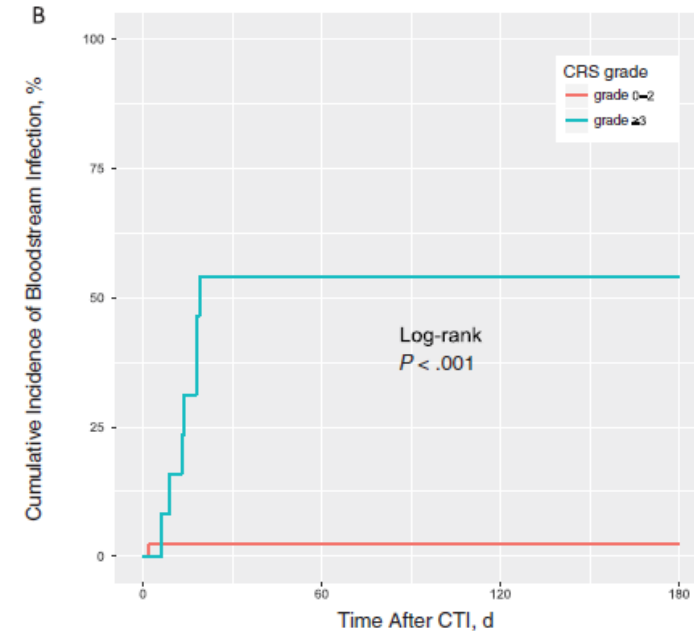
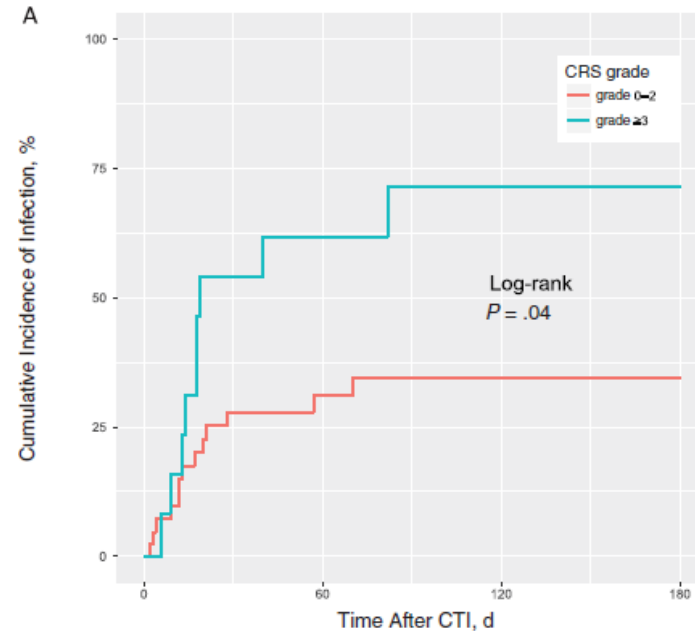
Prise en charge de la TN

- Surveillance clinique +++
- Admission précoce en réanimation TN grade ≥ 2
- Pas de Tocilizumab si pas de CRS
- Corticothérapie



Autres évènements indésirables

- Cytopénies prolongées avec dépendance transfusionnelle
- Aplasie B
- Hypogammaglobulinémie
- Infections
- Maladies malignes secondaires
- Évènements immunologiques
- Évènements neuro-/psychiatriques



CAR-T cells – Toxicités

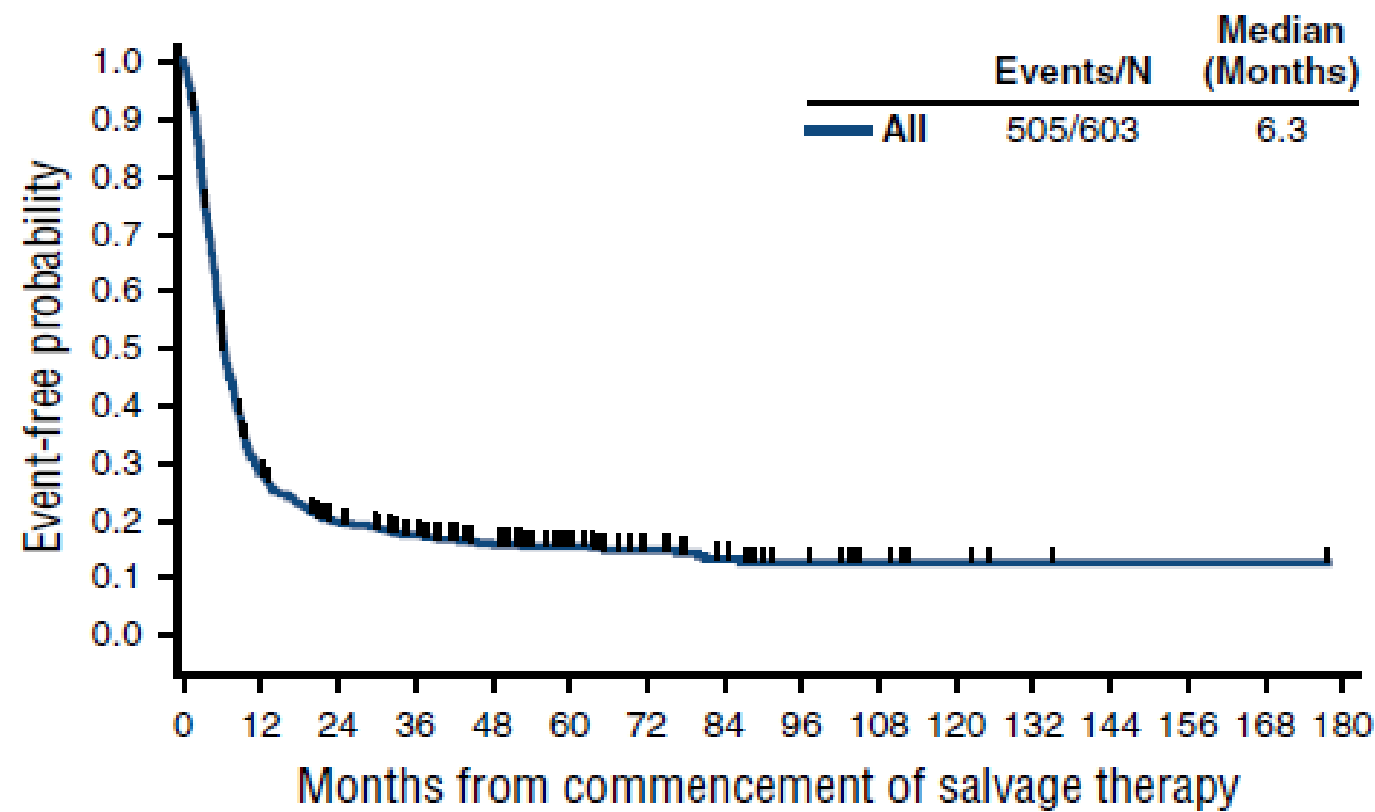
Etudes	ZUMA-1 Axi-cel <i>Locke, Lancet Oncol 2018</i>	JULIET Tis-cel <i>Schuster, NEJM 2018</i>	REAL WORD data Axi-cel <i>Nastoupil, ASH 2018</i>	REAL WORLD data Axi-cel <i>Jakobson, ASH 2018</i>
No patients traités	101	111	274	104
CRS				
- tout grade, %	93%	58%	92%	94%
- grade ≥ 3 , %	13%	22%	7%	16%
Neurotoxicité				
- tout grade, %	65%	21%	69%	76%
- grade ≥ 3 , %	31%	12%	33%	39%
Tocilizumab, %	45%	14%	63%	67%
Corticothérapie, %	29%	10%	55%	64%

Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study

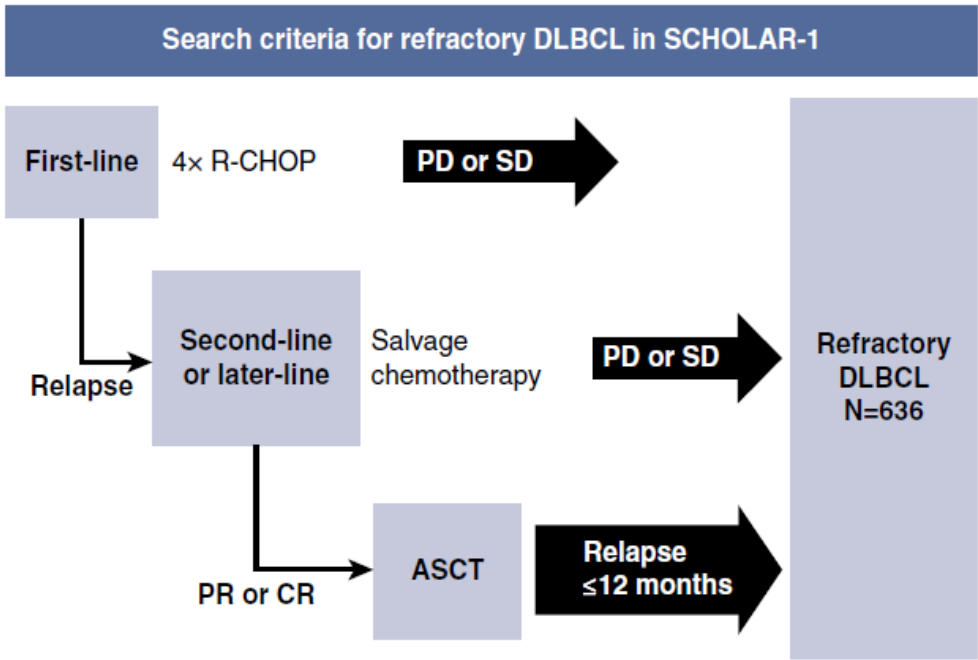
Michael Crump,¹ Sattva S. Neelapu,² Umar Farooq,³ Eric Van Den Neste,⁴ John Kuruvilla,¹ Jason Westin,² Brian K. Link,³ Annette Hay,¹ James R. Cerhan,⁵ Liting Zhu,¹ Sami Boussetta,⁴ Lei Feng,² Matthew J. Maurer,⁵ Lynn Navale,⁶ Jeff Wiecek,⁶ William Y. Go,⁶ and Christian Gisselbrecht⁴

Blood. 2017;130(16):1800-1808

OS from commencement of salvage therapy

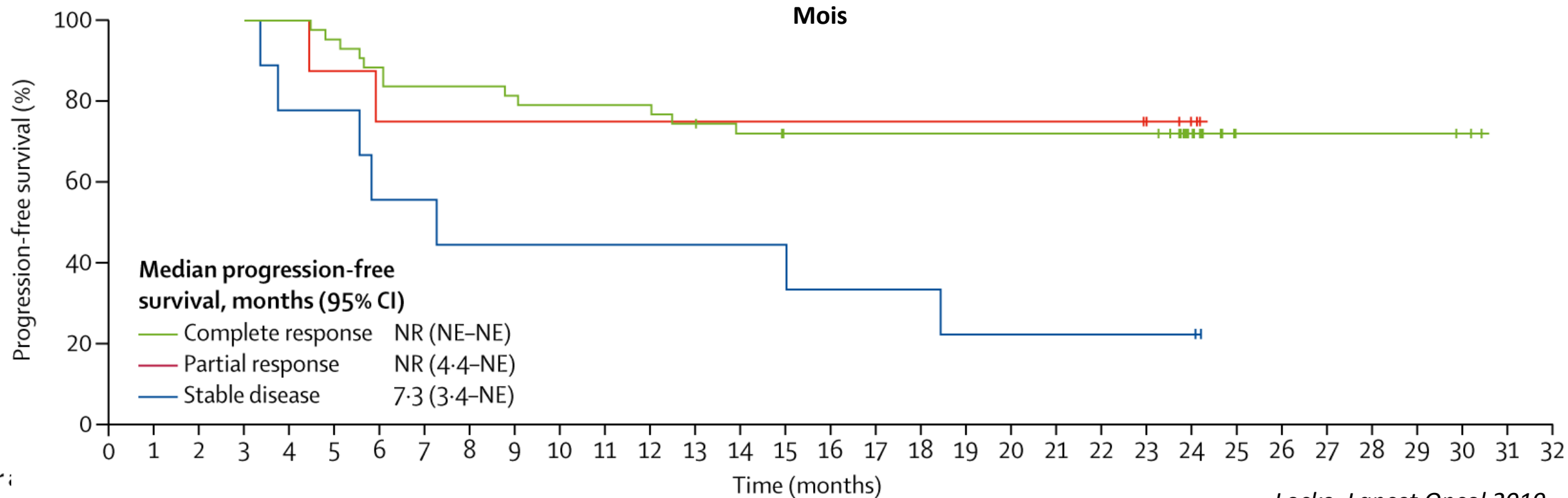
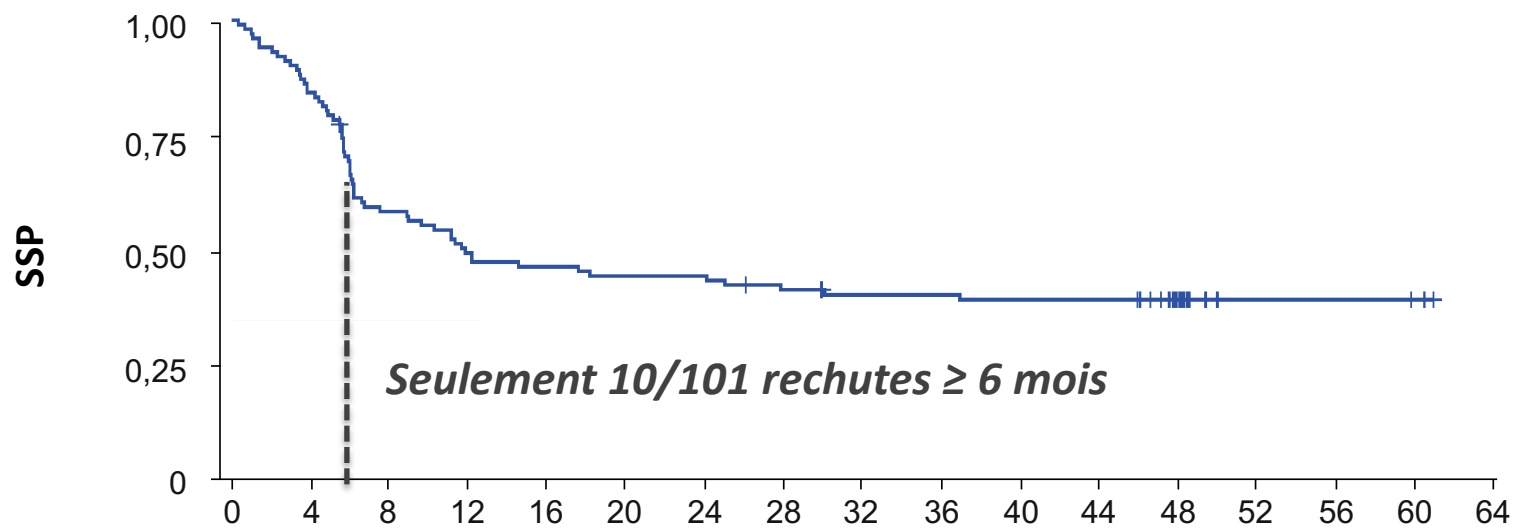


International multicohort retrospeCtive non-HOdgkin LymphomA Research study



CAR-T cells - Efficacité

Etudes	ZUMA-1 Axi-cel <i>Locke, Lancet Oncol 2019</i>	JULIET Tis-cel <i>Schuster, NEJM 2019</i>
No patients traités	101	111
Age médiane (range)	58 (23-76)	56 (22-76)
Suivi médian	27,1 mois	19 mois
Meilleure Réponse globale	83%	52%
Meilleure Réponse complète	58%	40%
Réponse globale actuelle	39%	-
Réponse complète actuelle	37%	-
Survie globale à 12 mois	60%	49%
Survie globale à 18 mois	53%	43%
Survie globale à 24 mois	51%	-



CAR-T cells - Efficacité

Etudes	REAL WORD data Axi-cel Nastoupil, ASH 2018	REAL WORLD data Axi-cel <i>Jakobson, ASH 2018</i>
No patients traités	274	104
Age médiane (range)	60 (21-83)	64 (21-80)
Réponse objective	81%	71%
Réponse complète	57%	44%
Survie sans progression	6,2 mois	5,6 mois
Survie global à 6 mois)	72%	-

Traitement par CAR-T cells à l'IPC

- 17 patients traités en 2019
- 6 patients non injectés pour détérioration de l'état clinique
- Age= 61 ans (19-74)
 - ≥ 60 = patients (47%)
- Performans Status = 1 (0-3)
- Lignes de traitement= 3 (2-7)
 - Progression= 9
 - Maladie stable= 6
 - Rémission partielle= 1
 - Rémission complète= 1
- Chimiothérapie de bridging
 - 16 patients

Traitement par CAR-T cells à l'IPC

Délai leucaphérèse – Réception CAR-T cells = 32 jours (28-37)

Délai Réception – Réinjection CAR-T = 12 jours (6-27)

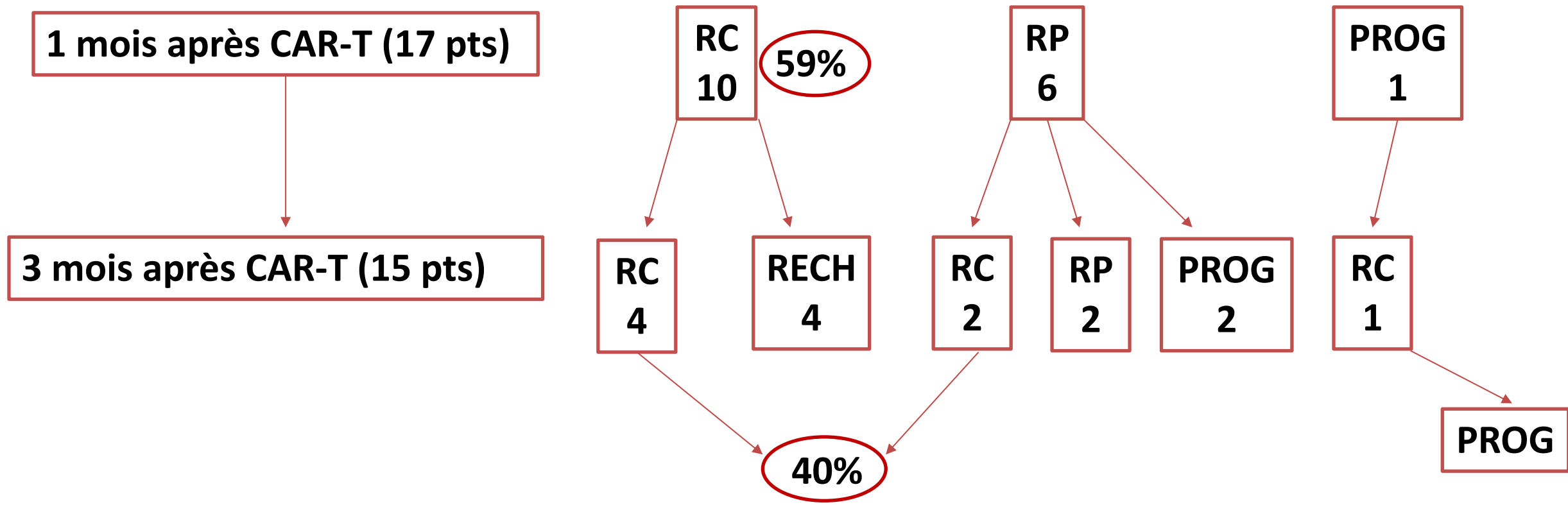
CRS = 17 patients (100%)	Neurotoxicité = 8 patients (47%)
Délai CART- CRS= 4 jours (0-7) – Grade médian = 2 (1-3) • Grade 1 = 6 (35%) • Grade 2 = 9 (53%) • Grade 3 = 2 (12%) TOCILIZUMAB= 4 patients (27%)	Délai CART- NT= 8 jours (7-25) – Grade médian = 1 (1-3) • Grade 1 = 3 (37,5%) • Grade 2 = 2 (25%) • Grade 3 = 3 (37,5%) DEXAMETHASONE= 8 patients (100%)

TEP à 1 mois après Axi-cel



Monitoring et Résultats

- TEP tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant la première année



Evolution après CAR-T cells

- Pas de décès lié au traitement
- 2 décès liés à la progression du lymphome à J+94 and J+59
- Durée d'hospitalisation = 30 jours (24-72)
- Transfer en REA= 7 patients (41%)
- Infections (< 3 mois) = 6 patients (35%)
 - Aspergillose pulmonaire, septicémie, réactivation virale, kyste infecté
- Cytopénie prolongée (> 3 mois) = 5 patients (33%)
- Suivi = 189 jours (49-328)

