

# Utilisation des CAR-T cells dans le traitement des maladies auto-immunes

---

Etienne Crickx

Service de médecine interne, hôpital Henri Mondor, Créteil

*16 mai 2023 - Actualités néphrologiques*



# Liens d'intérêt

---

Novartis, UCB, Sanofi, LFB, Amgen (boards, invitations congrès), sans rapport avec la présentation

# Utiliser des CAR-T cells dans les maladies autoimmunes?

---

- Quelles cellules utiliser ?
- Quel bénéfice par rapport aux monoclonaux ?
- Quel rationnel ?
- Quelles maladies ?
- Quelle tolérance ?
- Quel coût ?

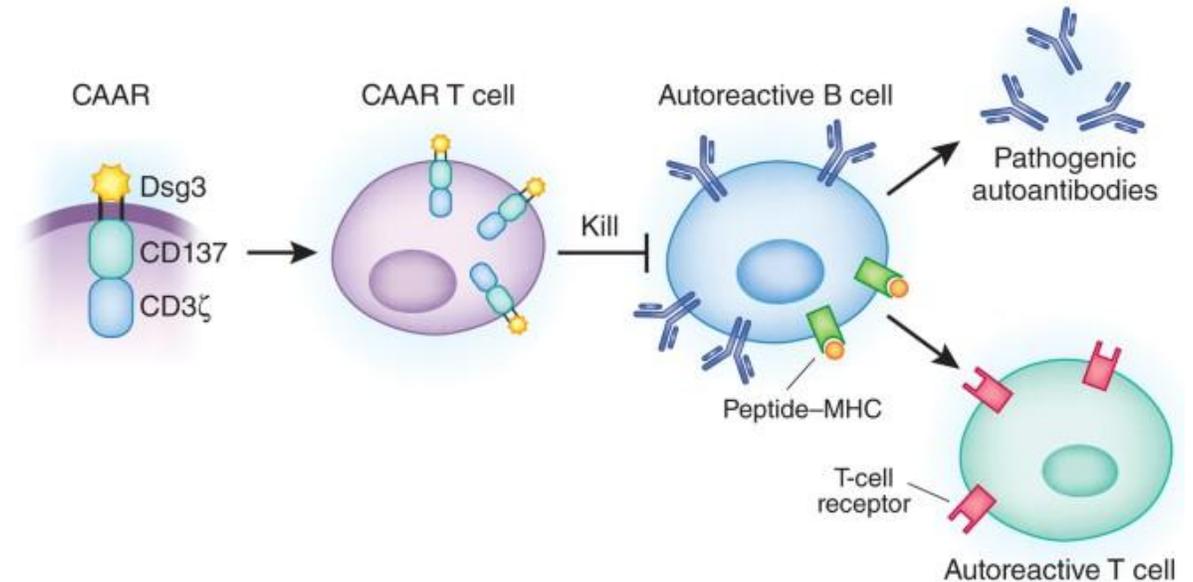


# Quelles cellules utiliser ?

---

- CAR-T Regs

- CAA(auto-antibody)R-T cells



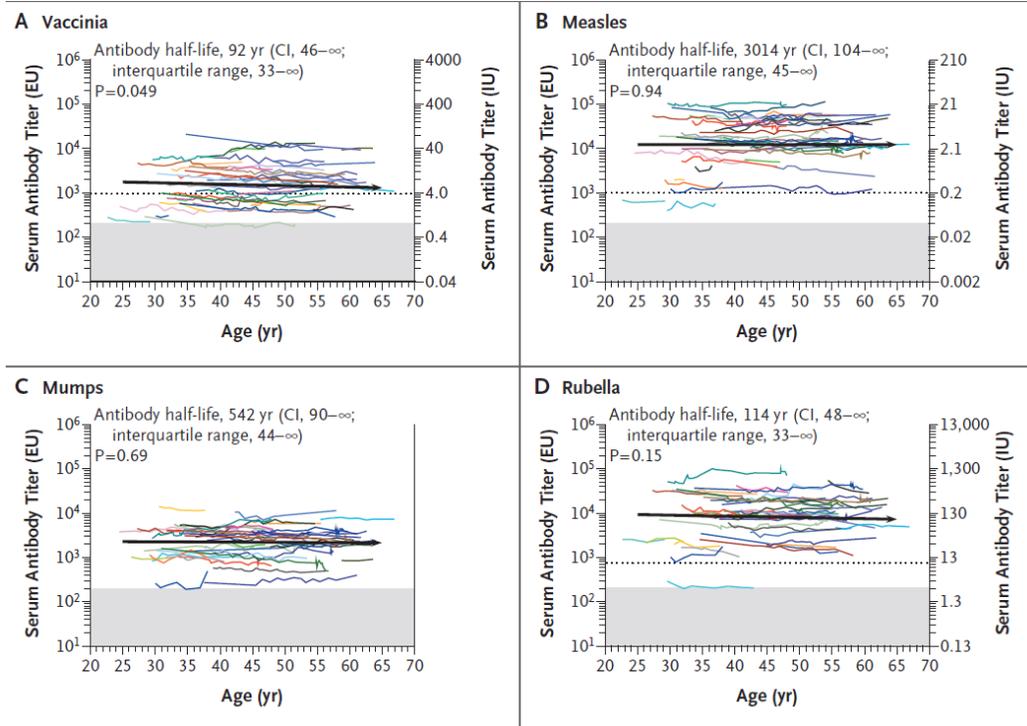
- **CAR-T cells « anti-B »**

- **CD19 : le plus de recul**

- Autres « anti-B » (BCMA, BAFF-R, CD138...)

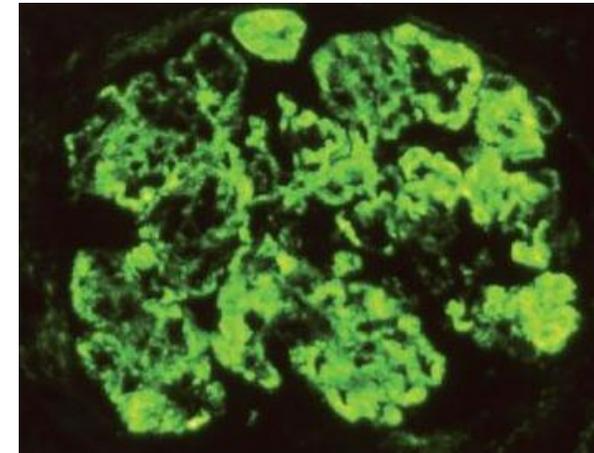
# Quel rationnel ?

L'immunité est un privilège...



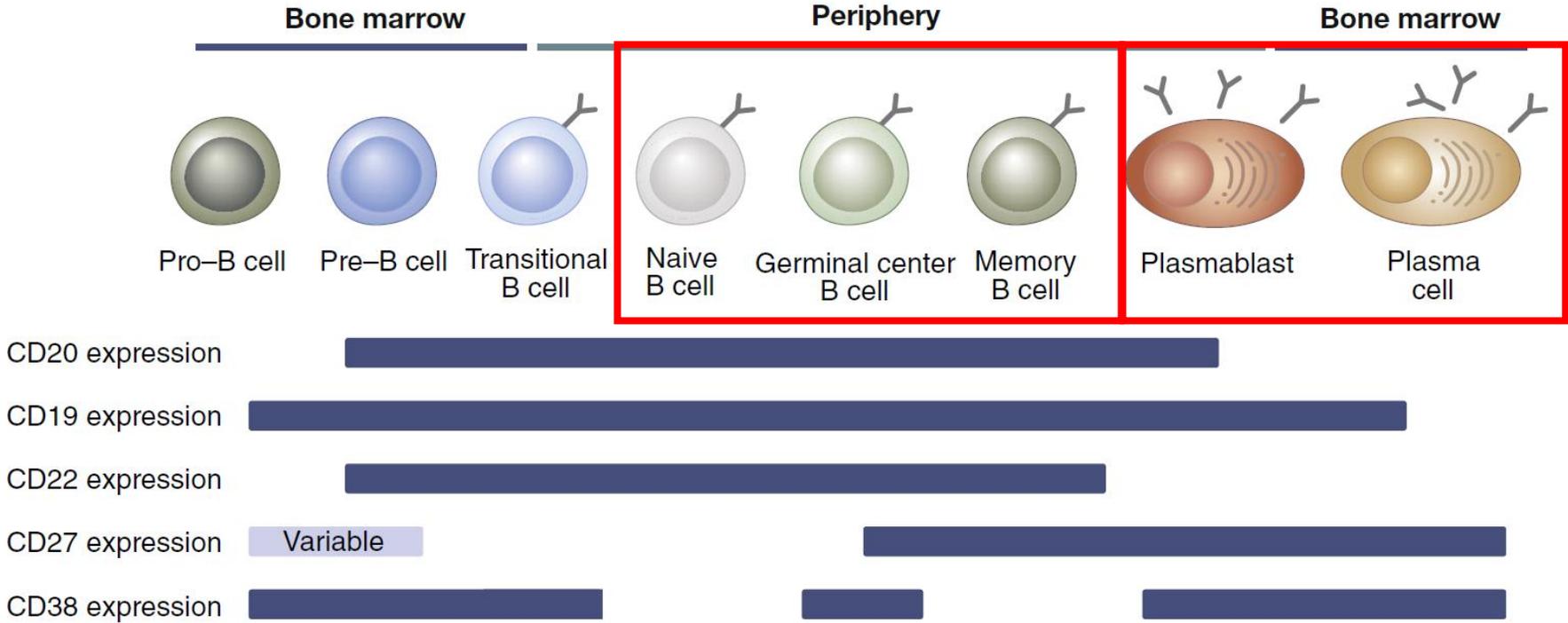
... qui peut persister toute la vie !

*Amanna et al, NEJM 2007*



*Peut-on oublier ce qui est délétère ?*

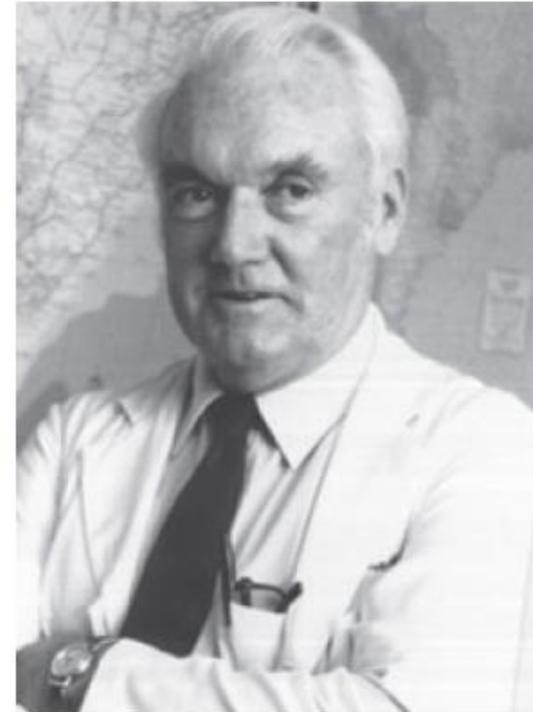
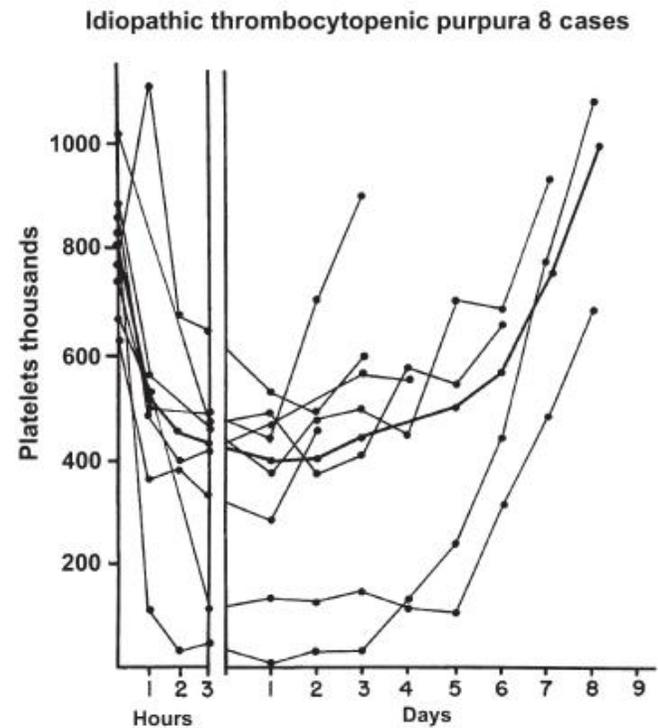
# Qu'attendre des CART cells anti-CD19 par rapport aux monoclonaux anti-CD20 ?



# Analyse des échecs du rituximab au cours du PTI

---

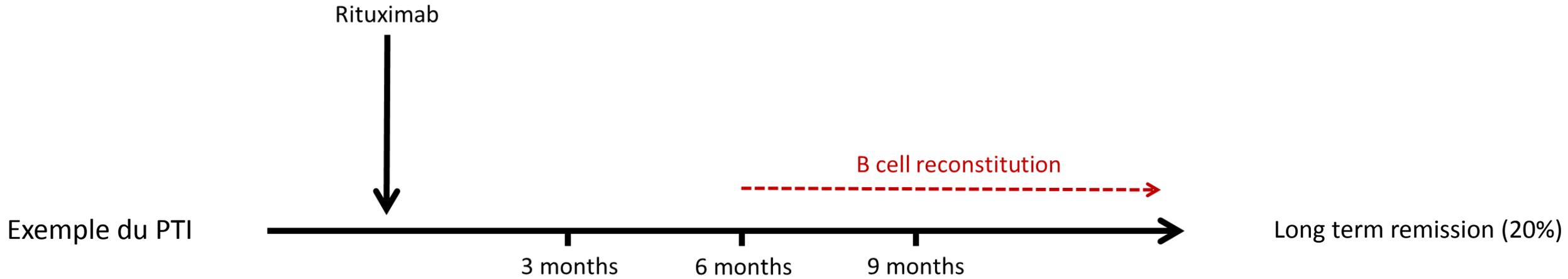
Exemple du PTI



*Harrington, J Lab Clin Med 1951*

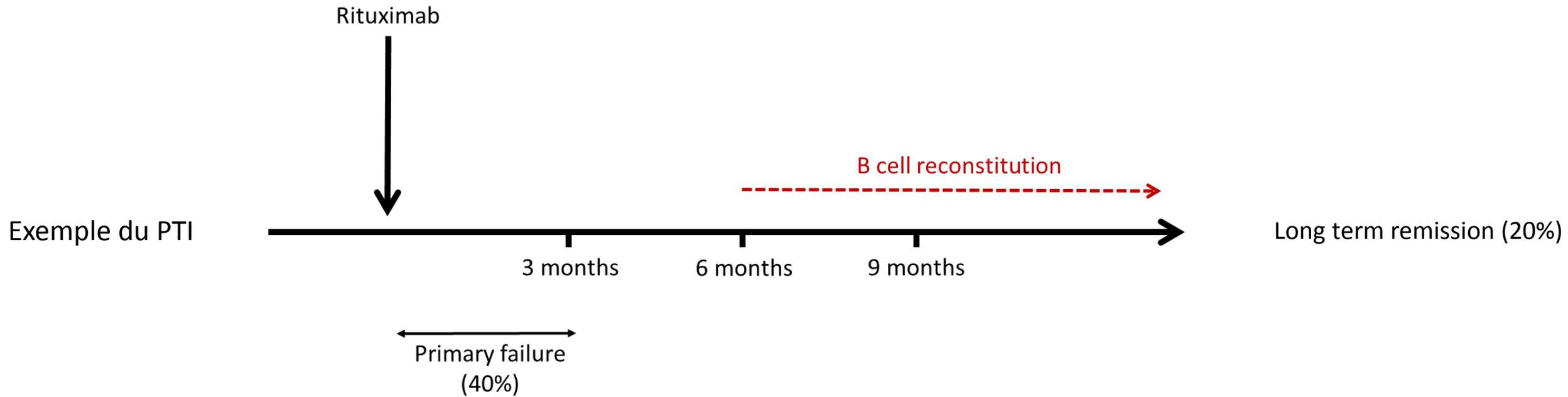
# Analyse des échecs du rituximab au cours du PTI

---



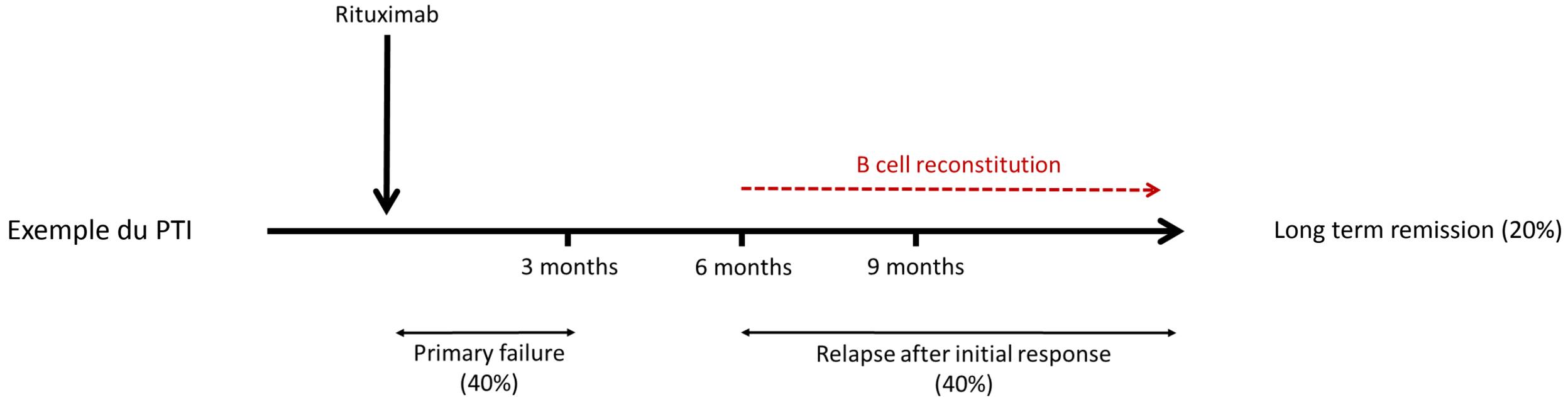
# Analyse des échecs du rituximab au cours du PTI

---

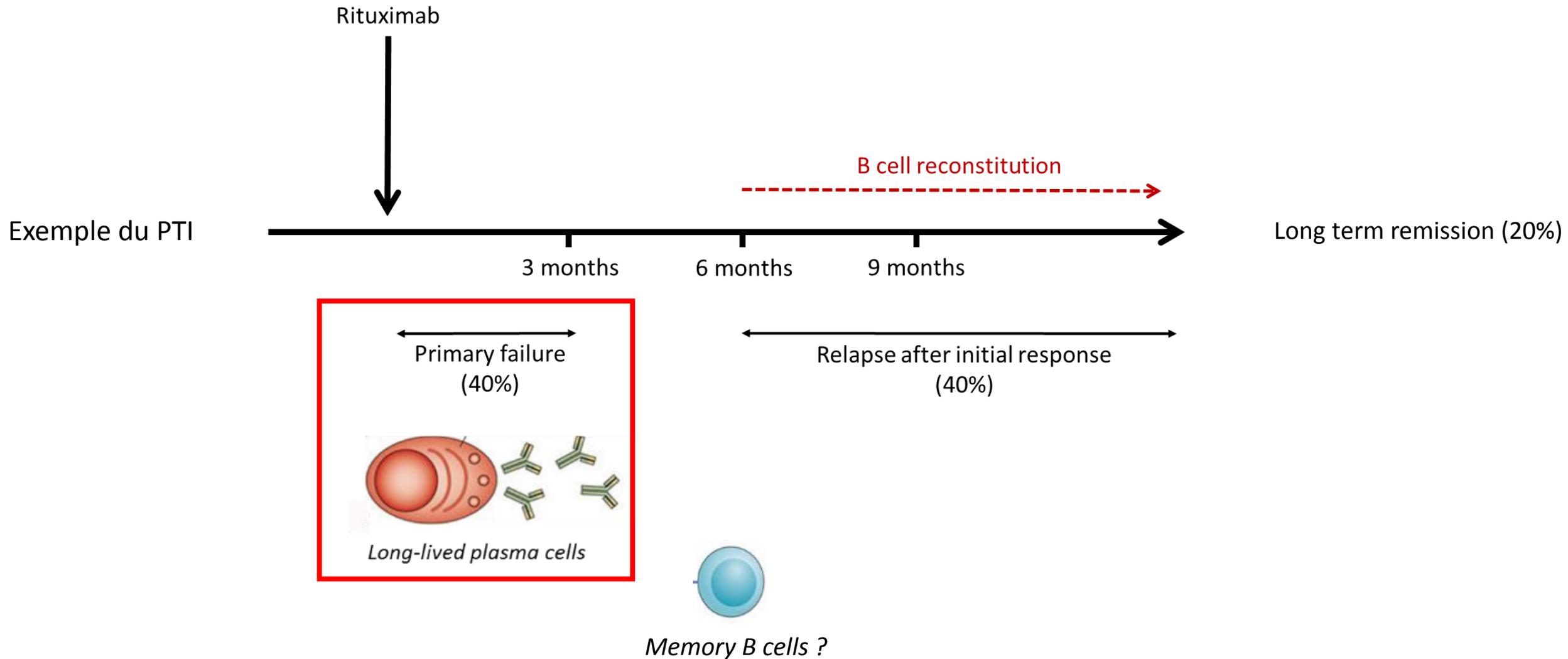


# Analyse des échecs du rituximab au cours du PTI

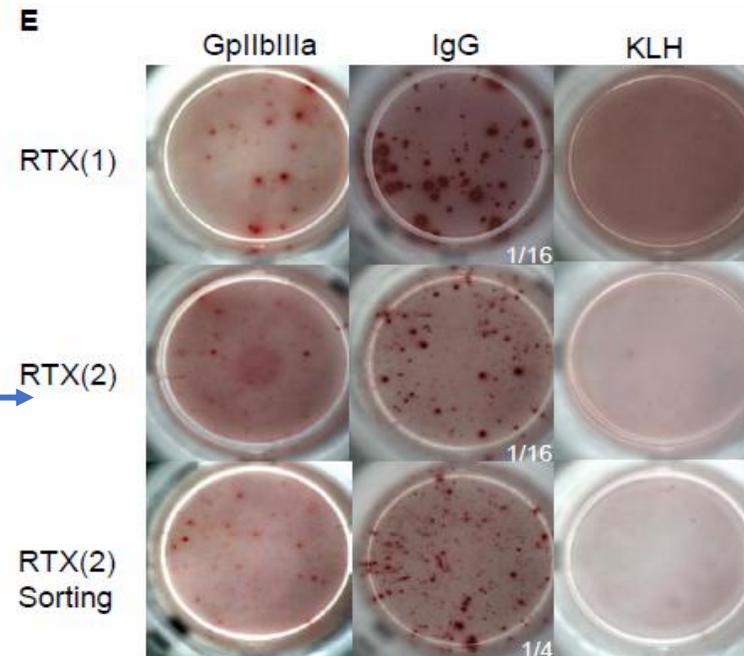
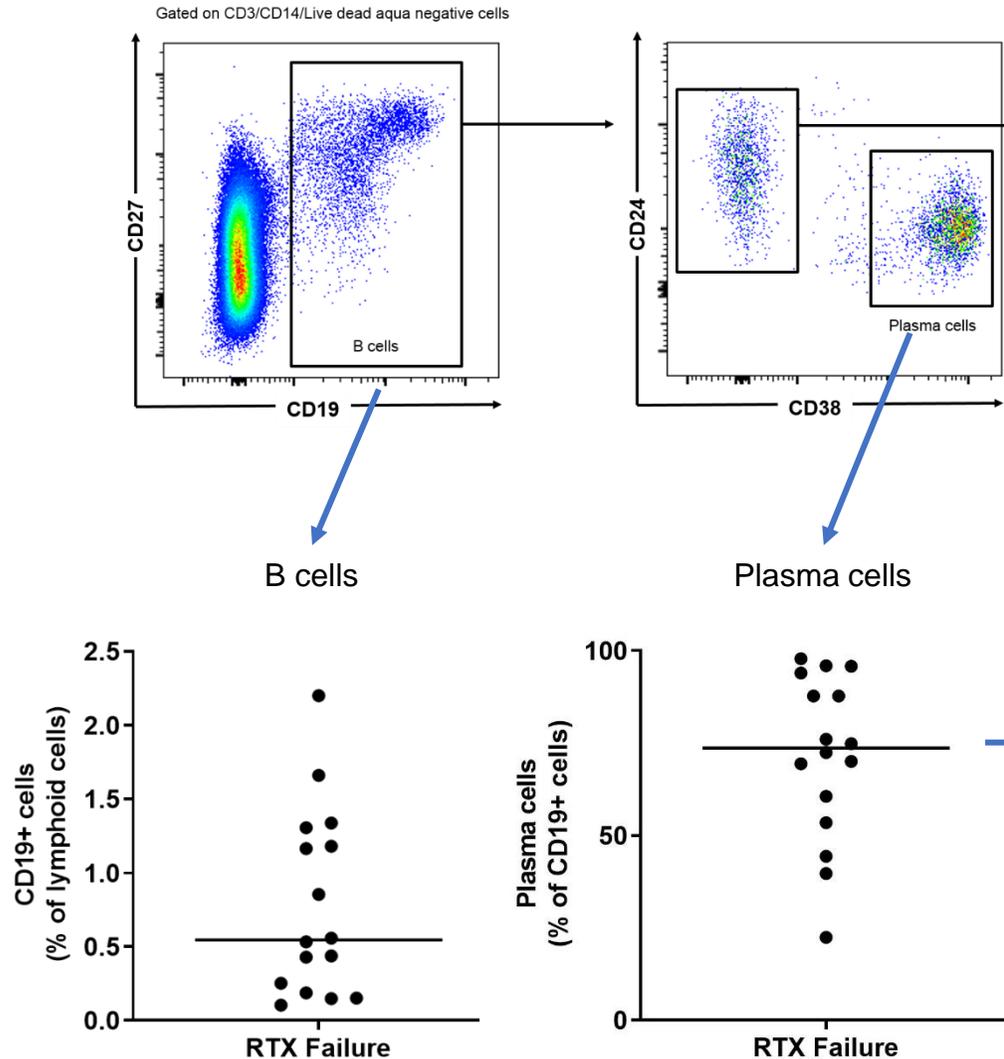
---



# Analyse des échecs du rituximab au cours du PTI

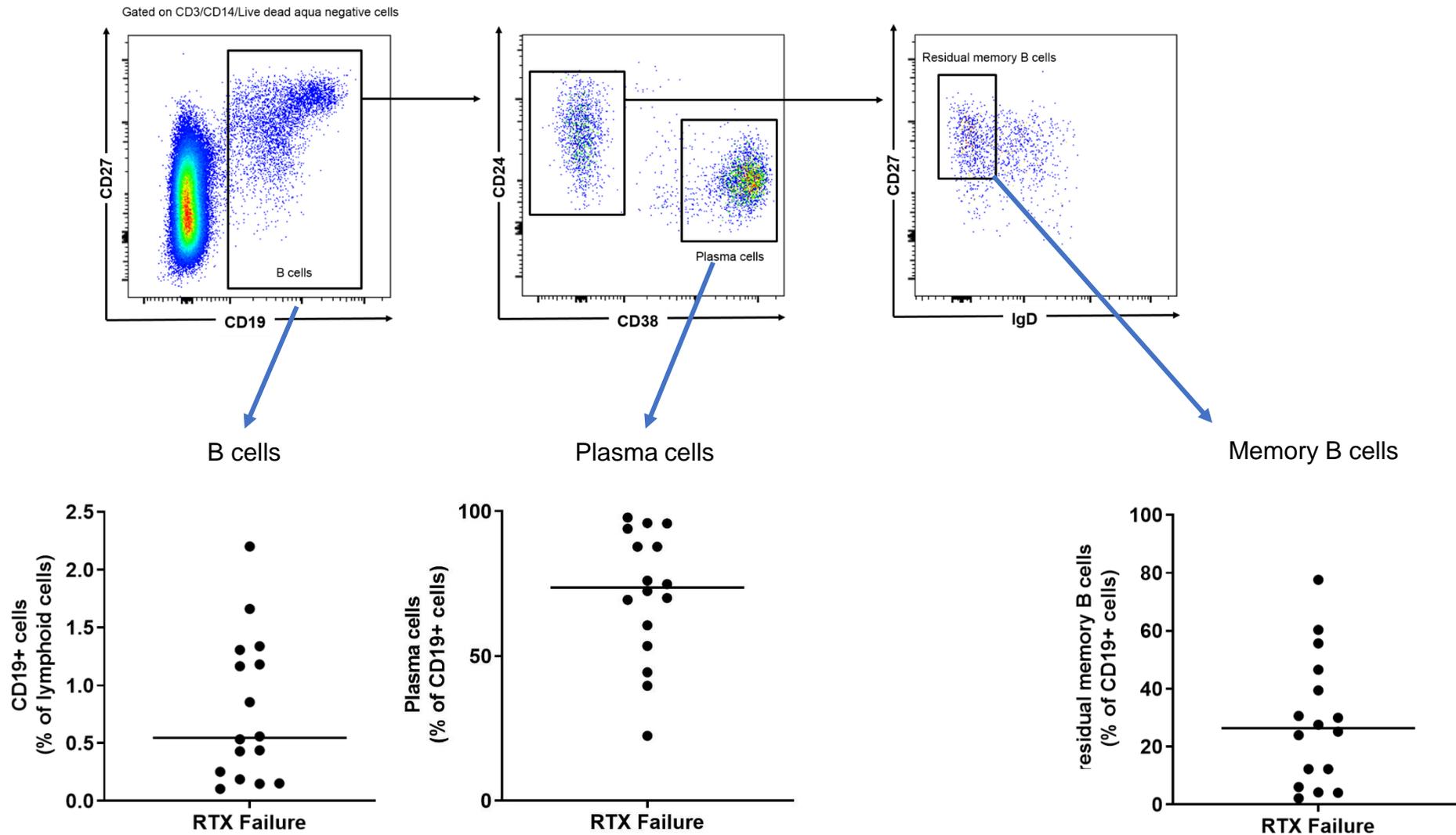


# Les plasmocytes sont les cellules spléniques CD19+ majoritaires après RTX et sécrètent des anticorps anti-plaquettes chez les patients réfractaires



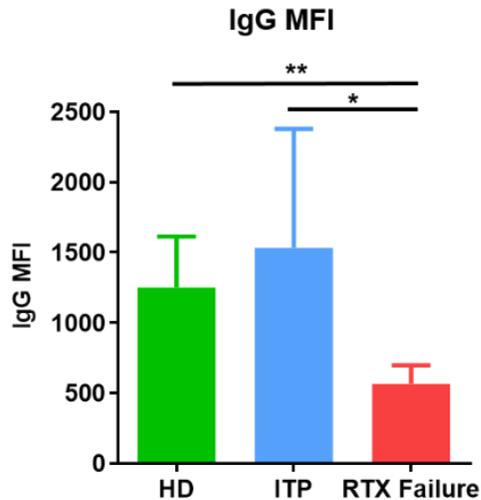
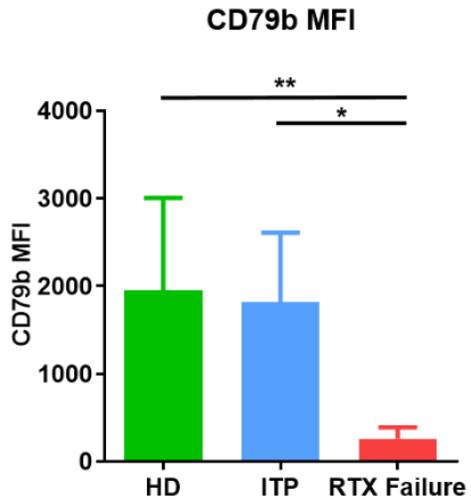
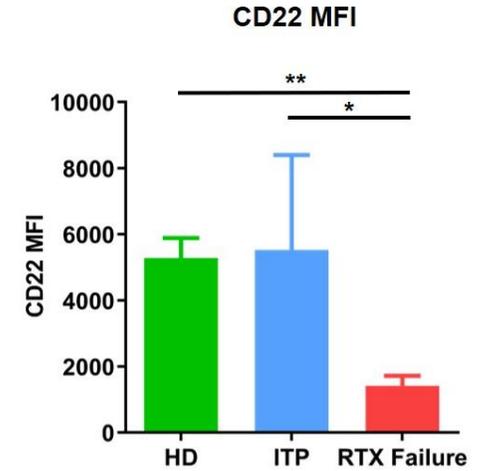
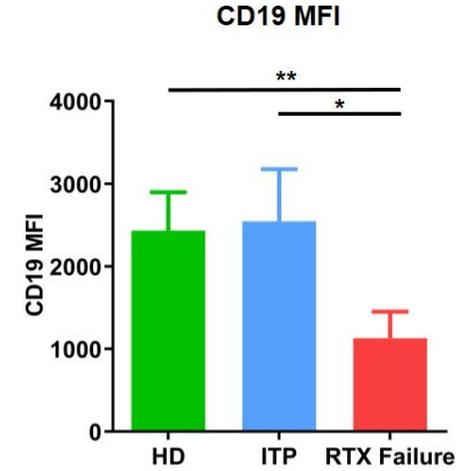
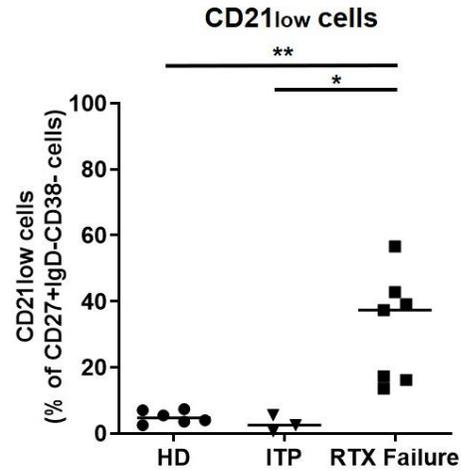
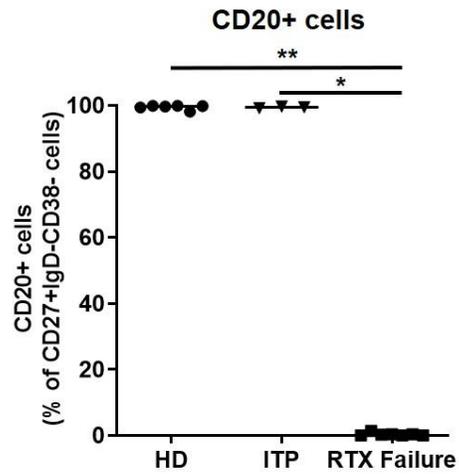
*Mahévas et al, JCI 2013*  
*Crickx et al, Sci Transl Med 2021*

# Présence de lymphocytes B mémoires résiduels dans la rate de patients en échec du RTX

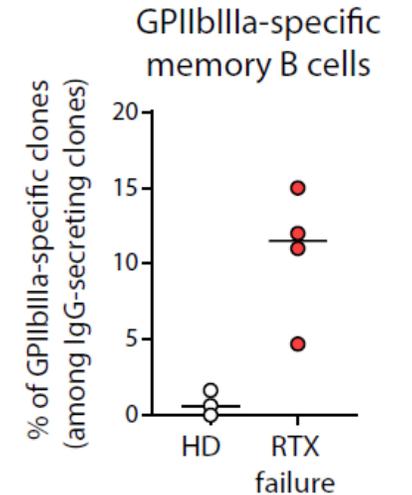
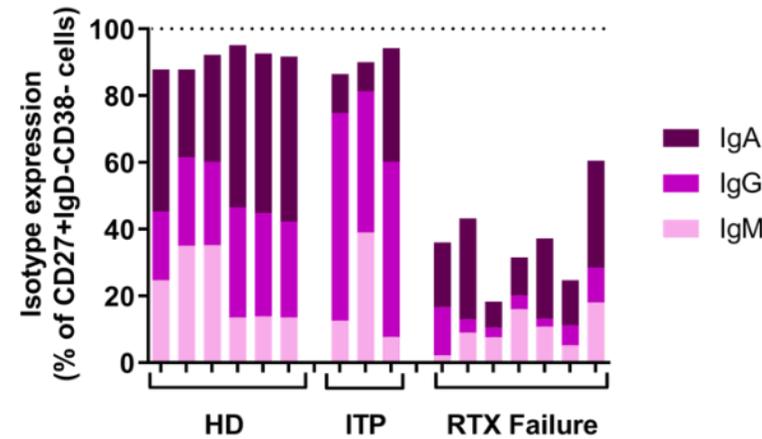


Memory B cells ?

# Les lymphocytes B mémoires résiduels ont un phénotype unique

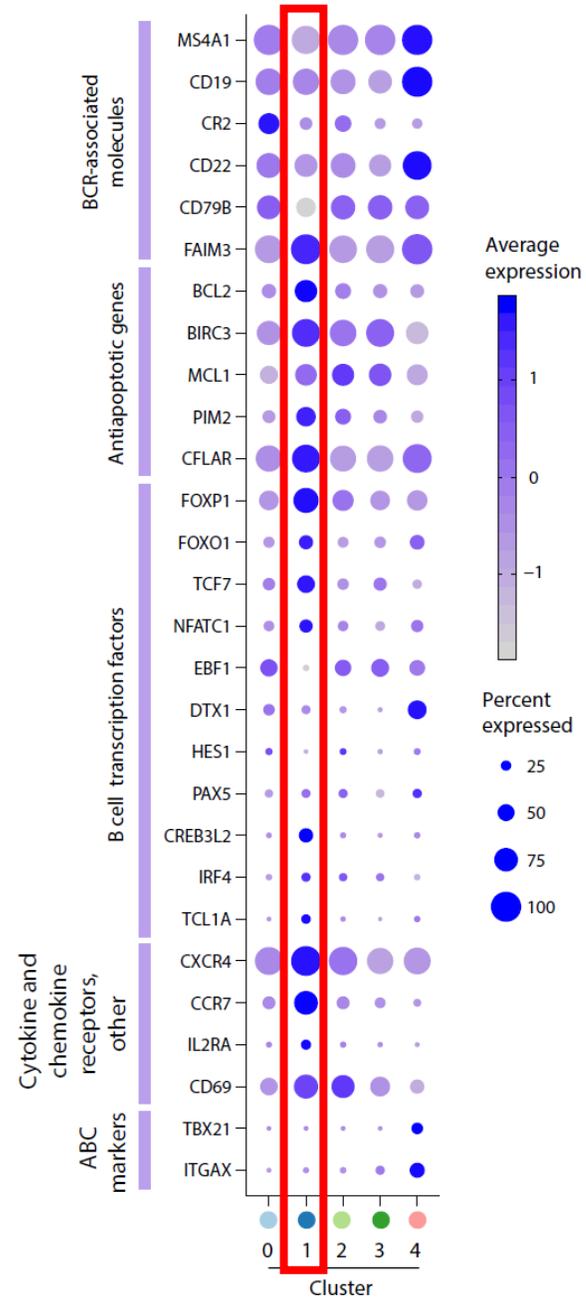
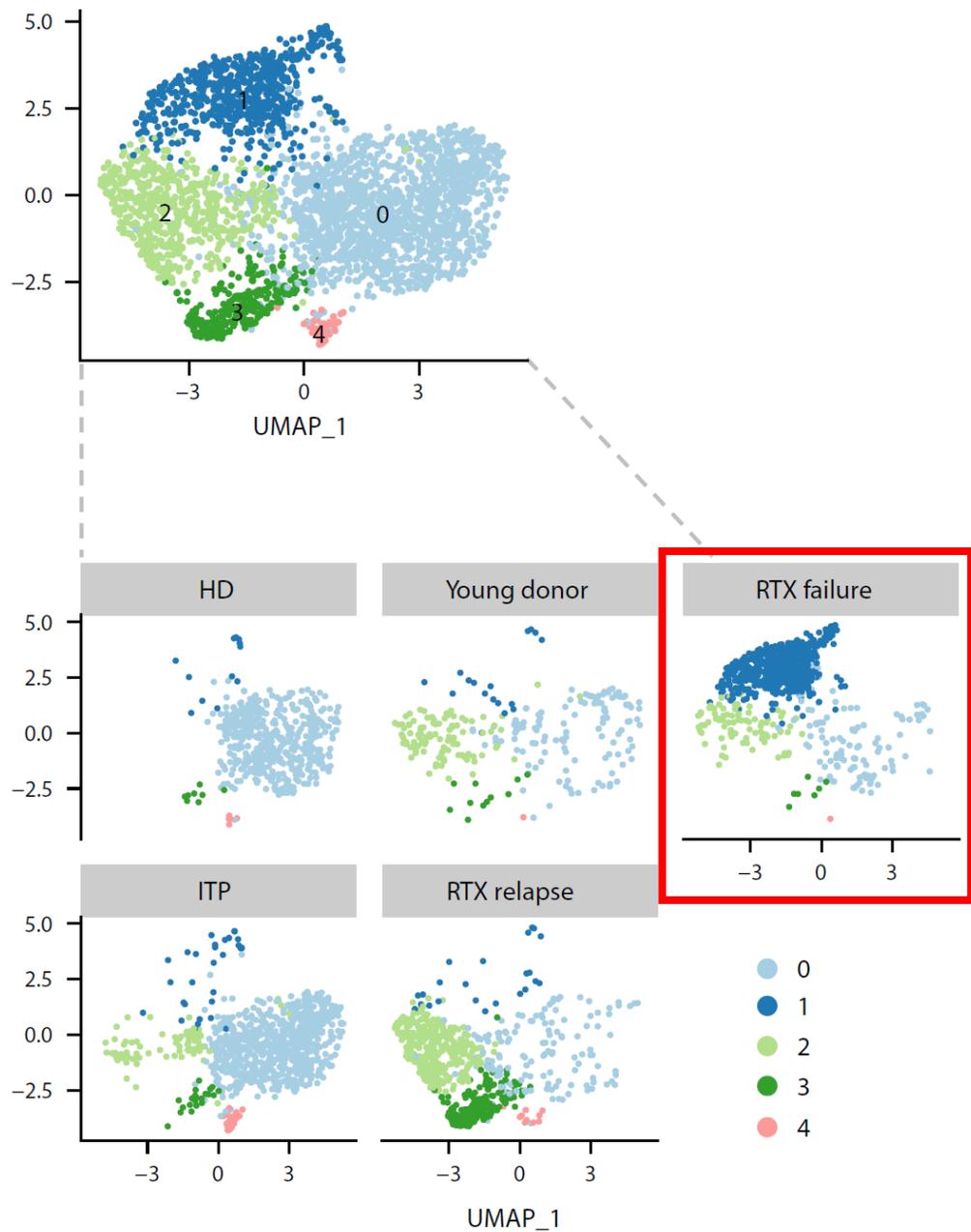


## Surface immunoglobulin

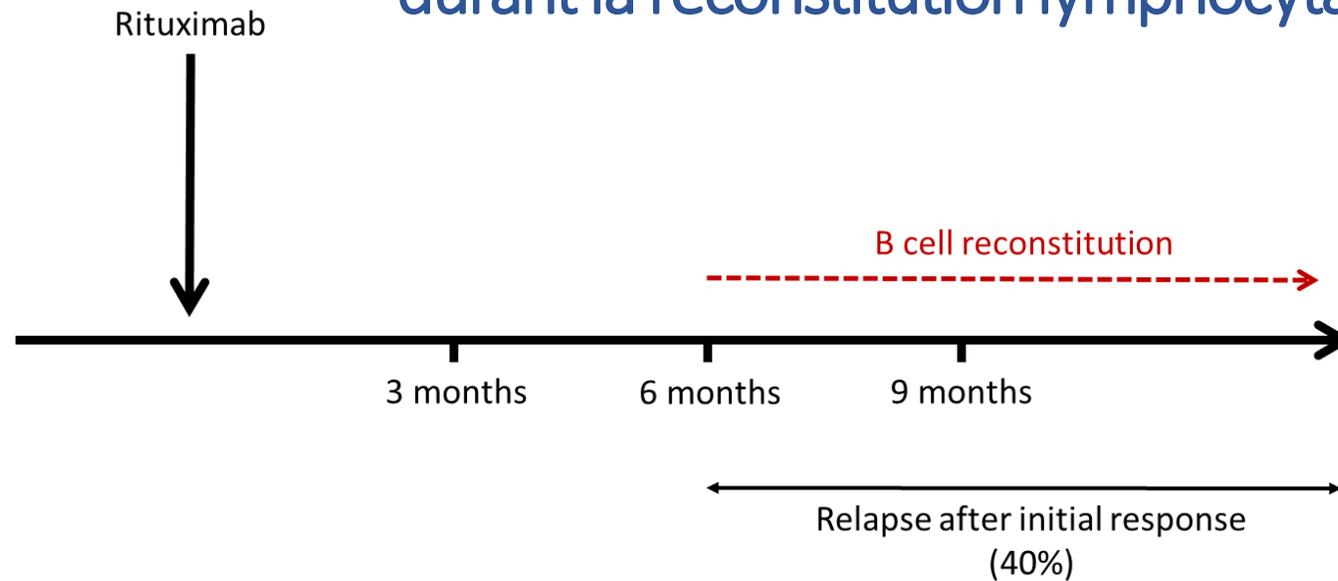


# Les lymphocytes B mémoires résiduels ont un transcriptome unique

Memory B cells (scRNA-seq)



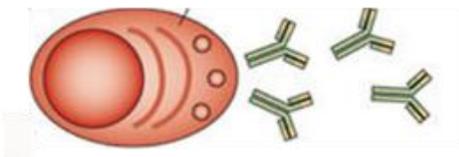
# Les lymphocytes B mémoires résistants au RTX contribuent aux rechutes durant la reconstitution lymphocytaire B



Memory B cells

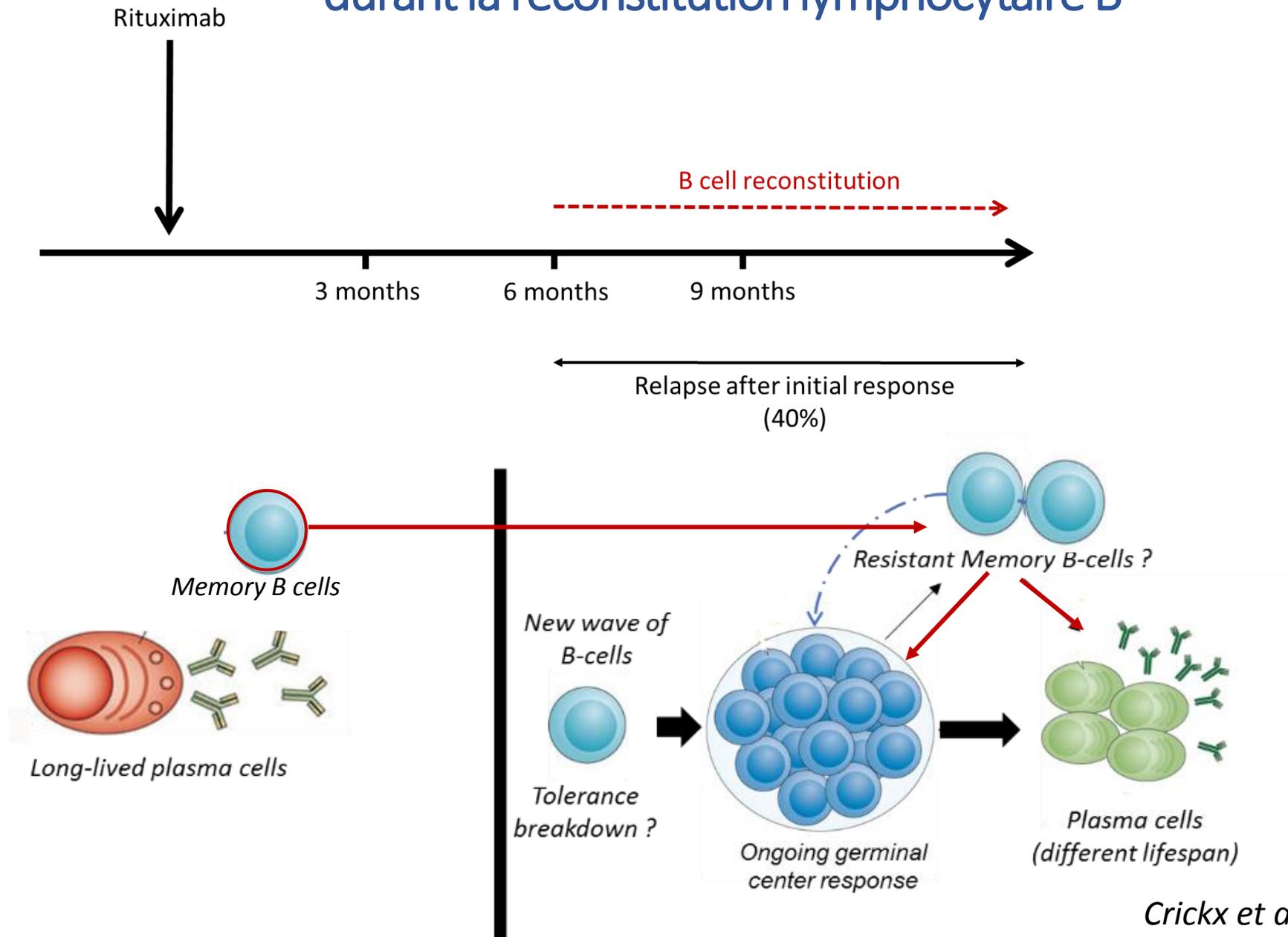
*Diminution d'expression de l'immunoglobuline de surface et modulation du CD20 après exposition au RTX*

*Phénotype réversible après disparition du RTX*

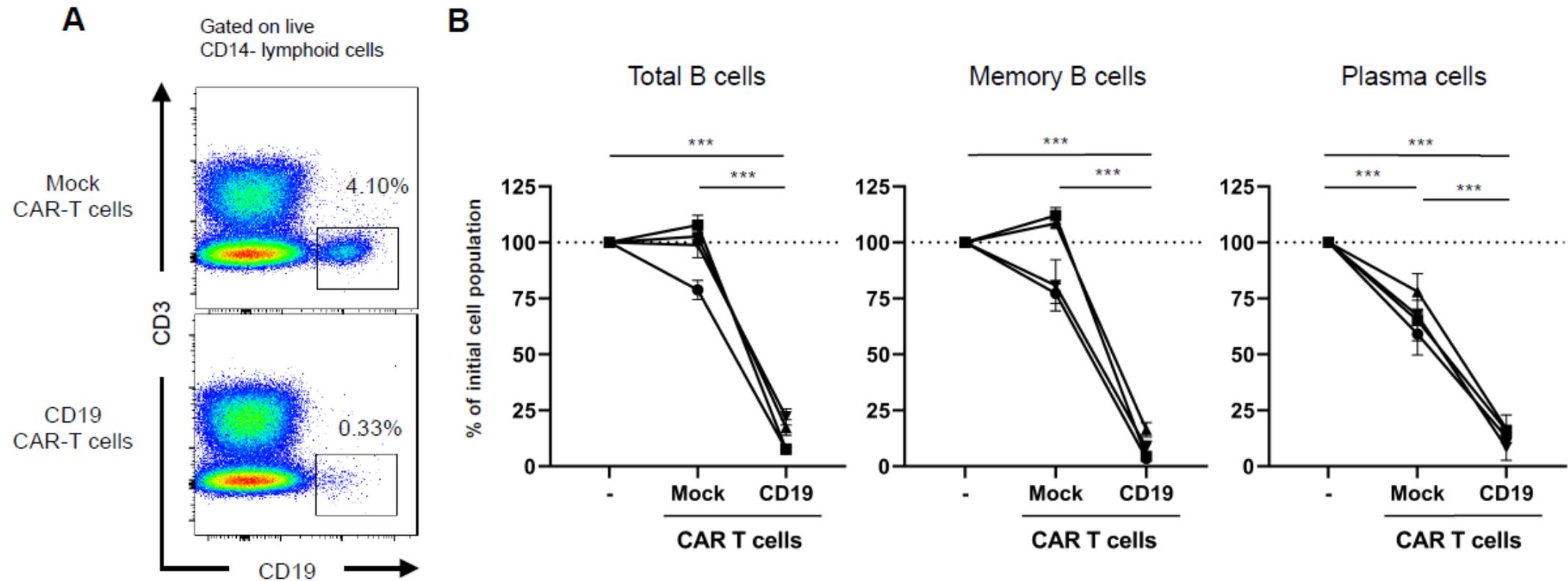


Long-lived plasma cells

# Les lymphocytes B mémoires résistants au RTX contribuent aux rechutes durant la reconstitution lymphocytaire B



# Les lymphocytes B mémoires résistants au RTX peuvent être déplétés *in vitro* par des CAR-T cells anti-CD19



# Pour quelles maladies ?

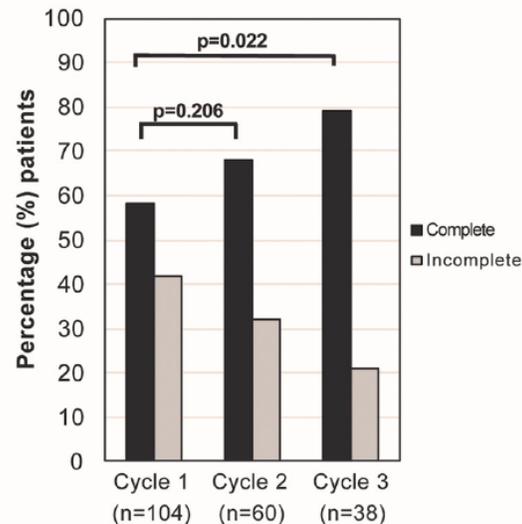
---

- Potentiellement graves et difficiles à traiter
- Médiée par des auto-anticorps
- Efficacité théorique des anti-lymphocytes B
- Mauvaise déplétion par anticorps monoclonaux ?

# Lupus et déplétion B

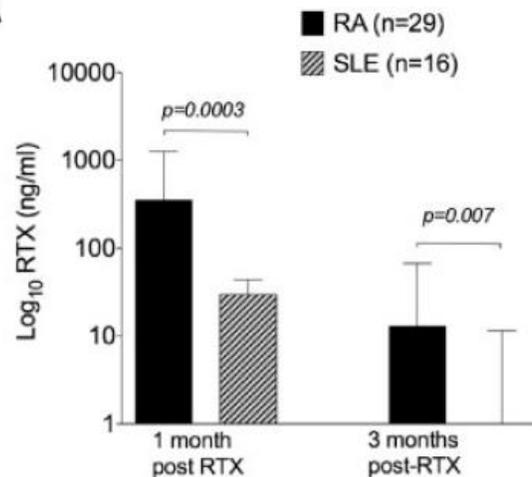
- Efficace dans certains modèles murins, échec du RTX chez l'homme
- Rôle des complexes immuns ?

**C** Rates of B-cell depletion over the first 3 cycles

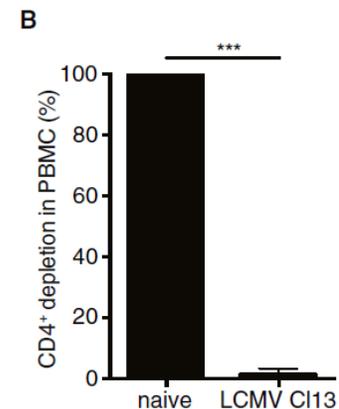
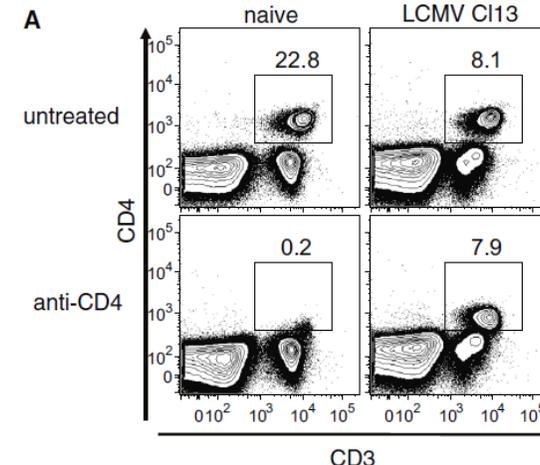


*Yusof et al, ARD 2017*

**A**



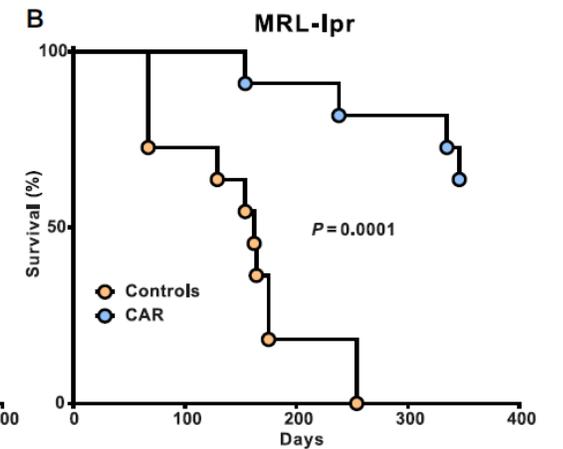
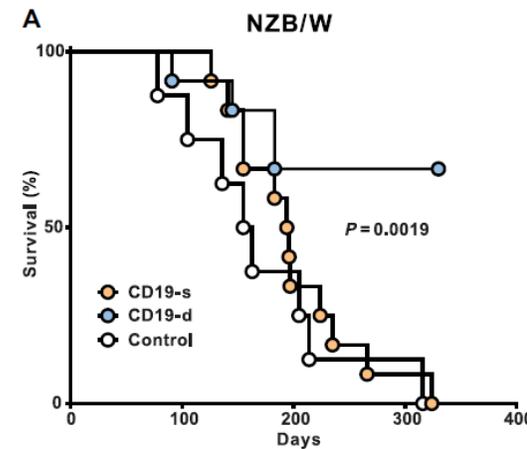
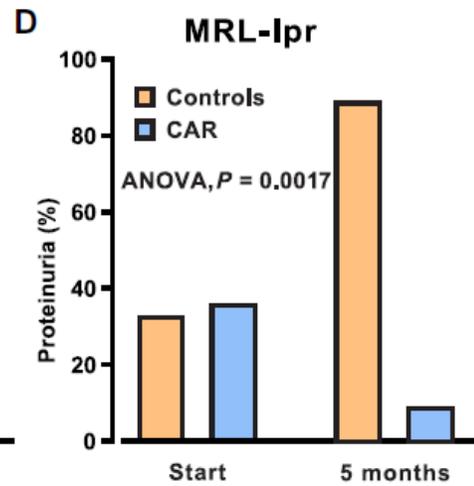
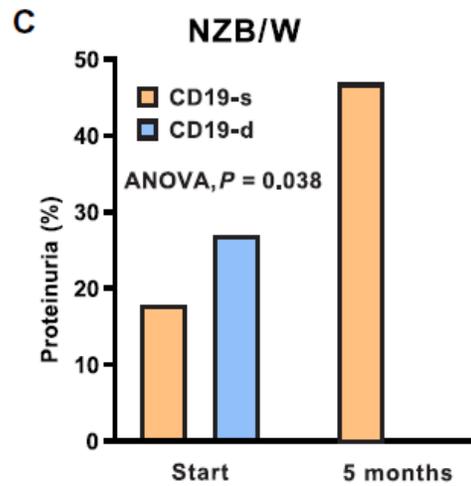
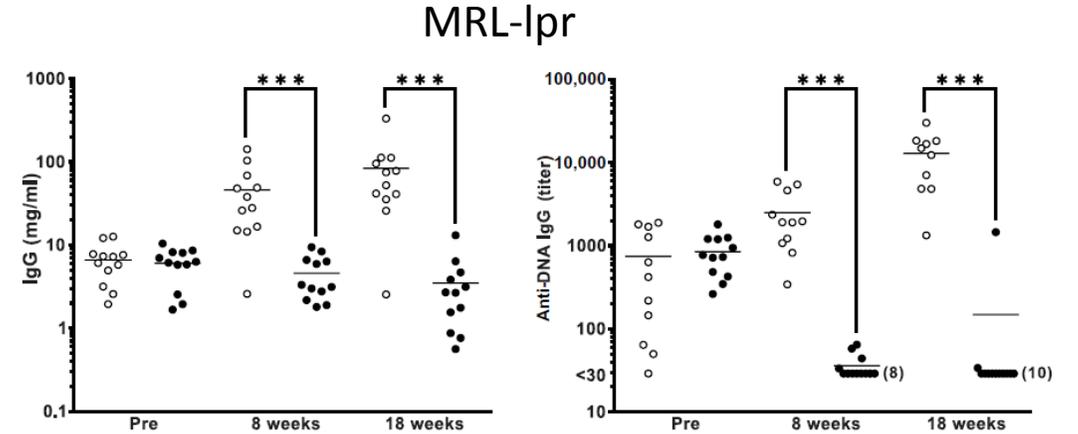
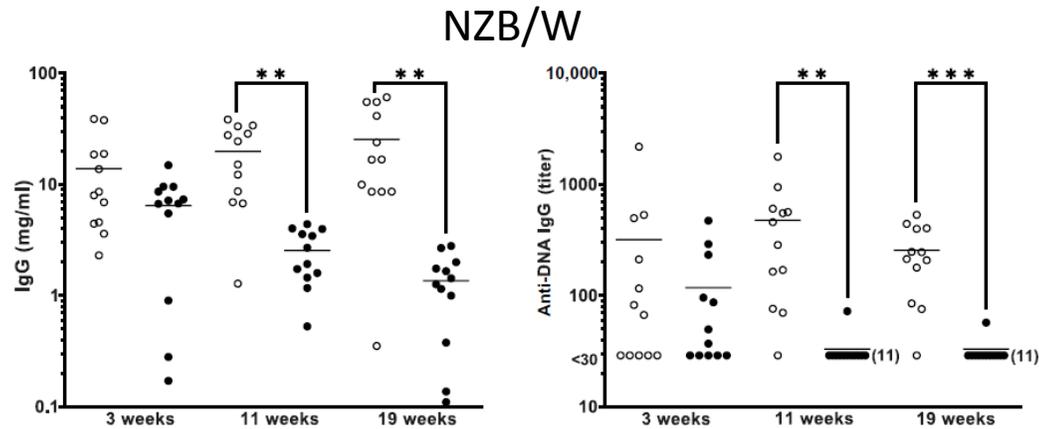
*Reddy et al, Rheumatology 2015*



*Wieland et al, Immunity 2015*

# CAR-T cells anti-CD19 et lupus murin

Utilisation de T CD8 purifiés uniquement



# CAR-T cells anti-CD19 et lupus

## Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus

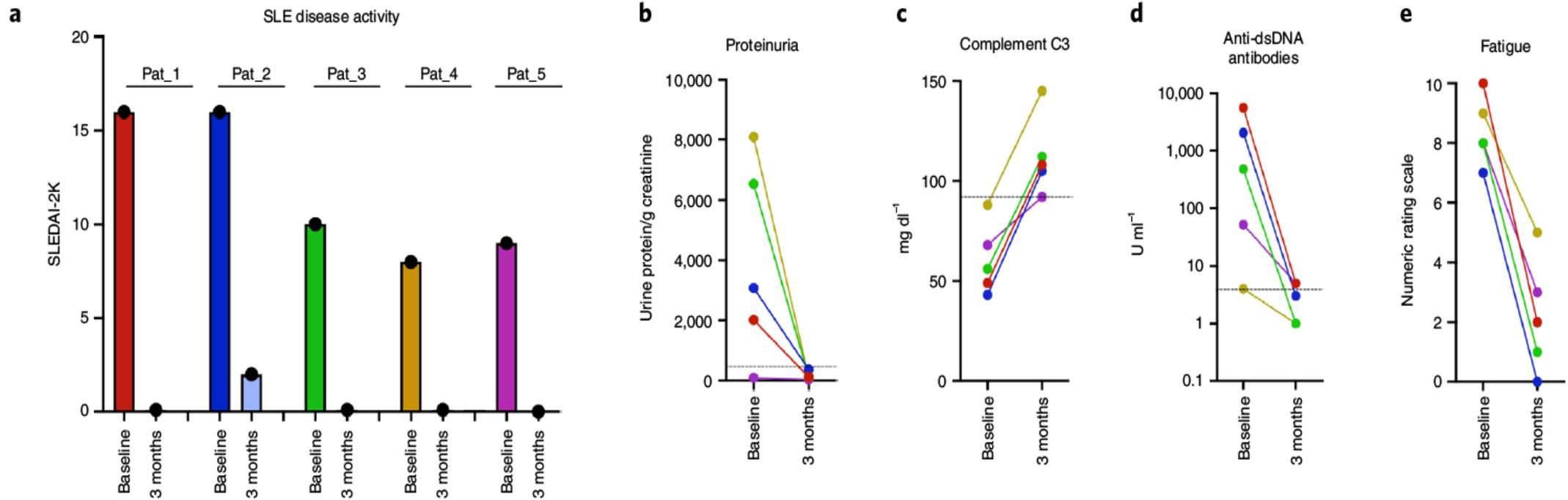
Andreas Mackensen<sup>1,2,8</sup>, Fabian Müller<sup>1,2,8</sup>, Dimitrios Mouggiakakos<sup>1,2,3,8</sup>, Sebastian Böltz<sup>2,4</sup>, Artur Wilhelm<sup>2,4</sup>, Michael Aigner<sup>1,2</sup>, Simon Völkl<sup>1,2</sup>, David Simon<sup>2,4</sup>, Arnd Kleyer<sup>2,4</sup>, Luis Munoz<sup>2,4</sup>, Sascha Kretschmann<sup>1,2</sup>, Soraya Kharboutli<sup>1,2</sup>, Regina Gary<sup>1,2</sup>, Hannah Reimann<sup>1,2</sup>, Wolf Rösler<sup>1,2</sup>, Stefan Uderhardt<sup>2,4</sup>, Holger Bang<sup>5</sup>, Martin Herrmann<sup>2,4</sup>, Arif Bülent Ekici<sup>6</sup>, Christian Buettner<sup>6</sup>, Katharina Marie Habenicht<sup>7</sup>, Thomas H. Winkler<sup>7</sup>, Gerhard Krönke<sup>2,4,8</sup> and Georg Schett<sup>2,4,8</sup>✉

**Table 1 | Patient characteristics at baseline**

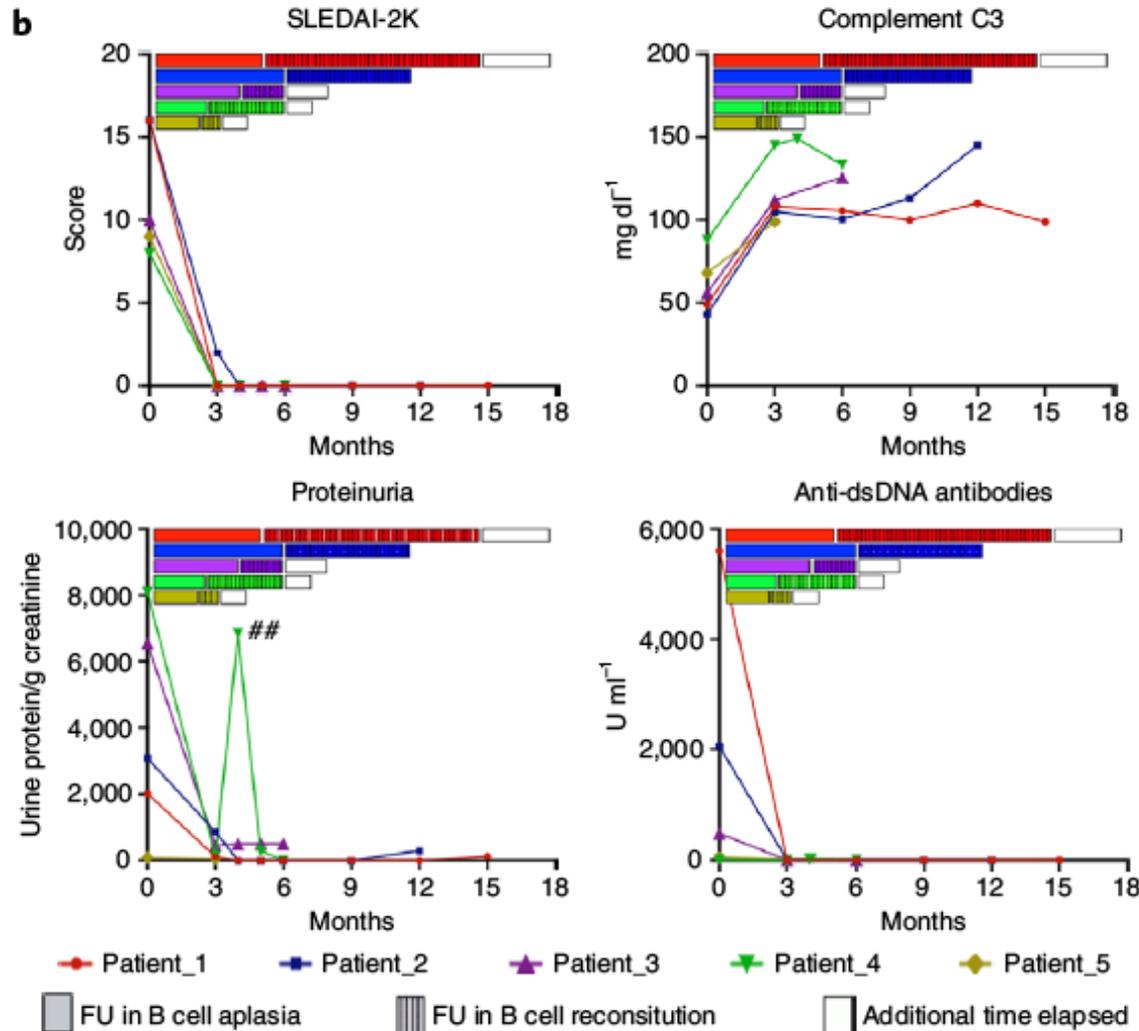
	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
<b>Demographics</b>					
Age (years)	22	23	22	24	18
Sex (female/male)	F	M	F	F	F
Disease duration (years)	4	1	6	9	3
Disease activity SLEDAI-2K (score)	16	16	10	8	9
<b>Organ involvement</b>					
Skin (presence/absence)	+	+	+	+	+
Kidney (presence/absence)	+ (stage III)	+ (stage III)	+ (stage IV)	+ (stage III/V)	+ (stage III/V)
Joints (presence/absence)	–	+	+	+	+
Lungs (presence/absence)	+	–	+	+/-	–
Heart (presence/absence)	+	–	–	+	–
Other (presence/absence)	HEM	–	SER	MYO	HEM
<b>Treatments</b>					
Glucocorticoid pulses (yes/no)	+	+	+	+	+
Hydroxychloroquine (yes/no)	+	+	+	+	+
MMF (yes/no)	+	+	+	+	+
Azathioprine (yes/no)	–	–	–	+	+
Cyclophosphamide (yes/no)	+	+	+	–	–
Rituximab (yes/no)	+	–	–	–	–
Belimumab (yes/no)	+	+	+	+	+
Other (yes/no)	TAC	–	–	MTX, LEF	–

- 5 patients avec SLE réfractaire (médiane évolution 4 ans), multitraités (mais EDX 3/5 seulement)
- Conditionnement par fludarabine et endoxan
- CAR-T cells anti-CD19

# CAR-T cells anti-CD19 et lupus

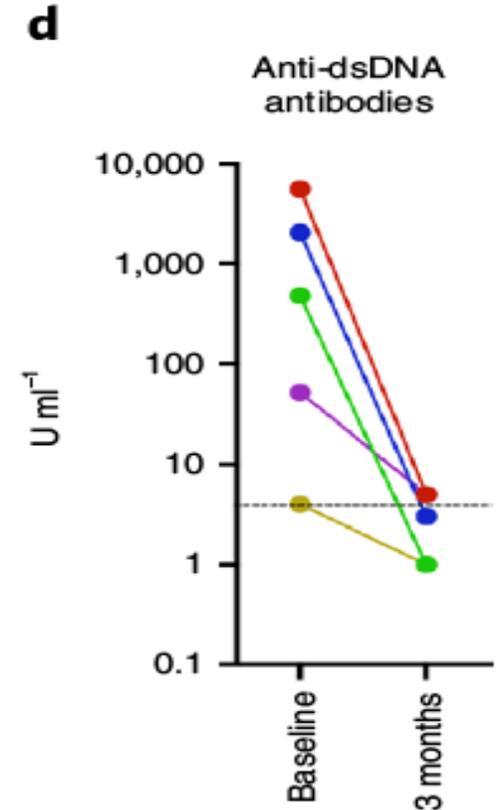
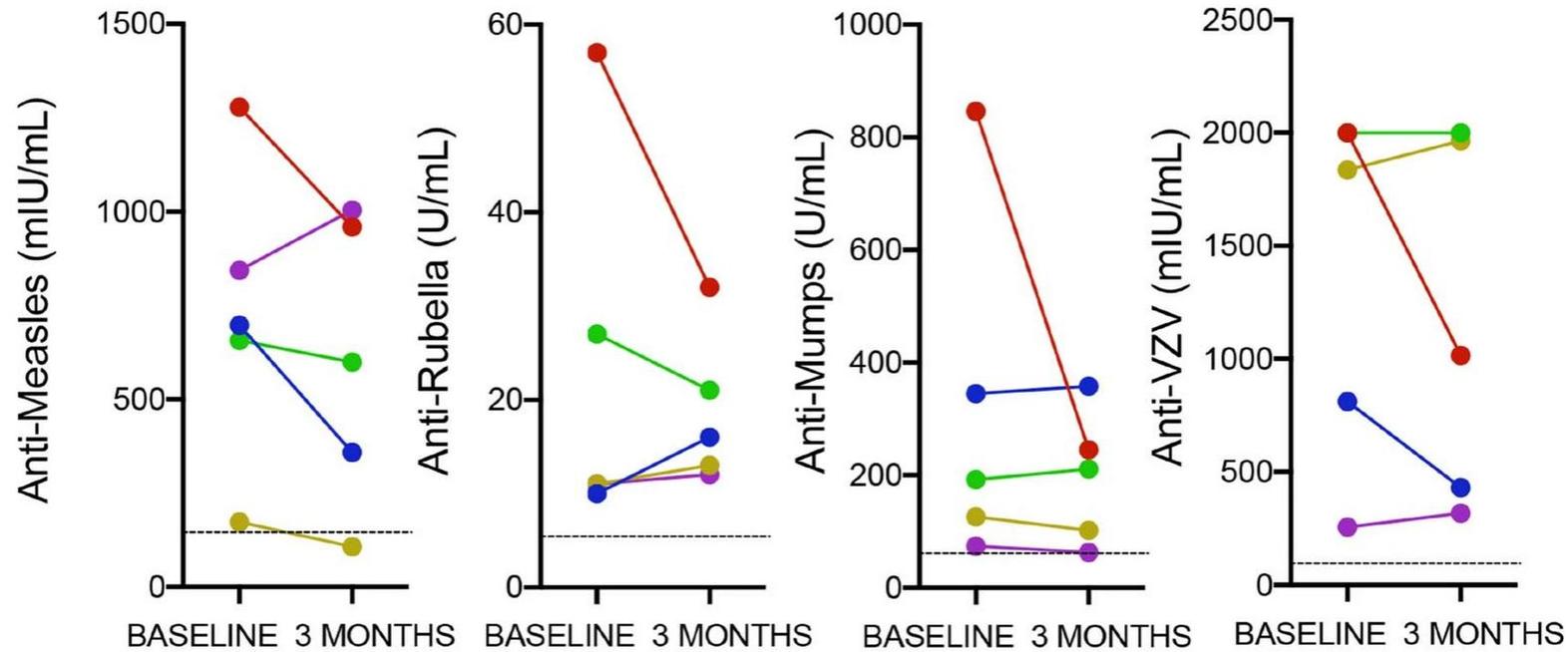


# CAR-T cells anti-CD19 et lupus



- Durée de suivie courte
- Pas de comparateur avec une déplétion B conventionnelle ou nouvelle génération

# CAR-T cells anti-CD19 et plasmocytes à longue vie



# Quelle tolérance ?

---



- Peu de recul
- Tolérance correcte chez les rares patients traités (pas/peu de CRS)

# Quelle tolérance ? Quel coût ?

---



- Peu de recul
- Tolérance correcte chez les rares patients traités (pas/peu de CRS)



- 350 000 euros environ !
  - Médecine de riche...
- ... mais une étude médico-économique pour des patients sévères serait intéressante !

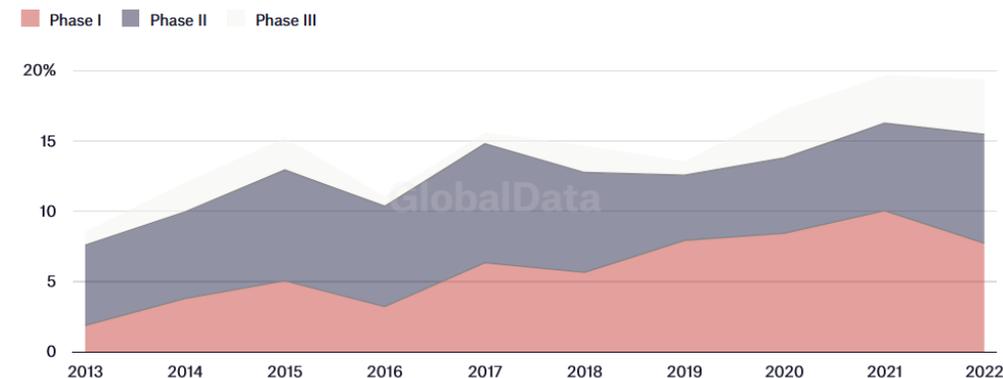
# Quelles alternatives ?

- Monoclonaux de nouvelle génération:
  - Anti-CD20 nouvelle génération (meilleure tolérance et déplétion ?)
  - Anti-CD19
  - Anti-BAFF-R
- Et autres thérapies innovantes...

Drug name	Mechanism	Phase	Endpoint	Results	References
<b>Adaptive immunity</b>					
BIB059	anti-BDCA2	II SLE/CLE	DAS28 w24 CLASI w16	Successful	NCT02847598
		III SLE	SRI-4 w52	Ongoing	NCT04895241 NCT04961567
Obinutuzumab	anti-CD20	II LN	CRR w52	Successful	Furie et al. (46)
		III LN	CRR w76	Ongoing	NCT04221477
Belimumab	anti-BAFF	III LN	PERR w104	Successful	Furie et al. (107)
Rituximab-belimumab	Sequential CD20-BAFF inhibition	II SLE	IgG anti-dsDNA w52	Successful	Shipa et al. (102)
Rituximab-belimumab (CALIBRATE)	Sequential CD20-BAFF inhibition	II LN	Safety (met); Secondary: CR or PR w48 (not met)	Failed	Atisha-Fregoso et al. (105)
Belimumab-rituximab (BLISS-BELIEVE)	Sequential BAFF-CD20 inhibition	III SLE	Remission w52	Failed	Aranow et al. (104)
Dapirolizumab	anti-CD40L	II SLE	BICLA w24	Successful	NCT02804763
Small molecules	Baricitinib	III SLE	BICLA w48	Ongoing	NCT04294667
		II SLE	Resolution of arthritis or rash w24	Successful	Wallace et al. (108)
Baricitinib BRAVE I, II	anti-JAK1	III SLE	SRI-4 w52	Terminated	NCT03616912 NCT03616964
Tofacitinib	anti-JAK1/3	I SLE	Safety	Drug stopped	Hasni et al. (109)
BMS-986165	anti-TYK2	II LN	Safety; Secondary: CRR or PRR w24	Terminated	NCT03943147
Deucravacitinib	anti-TYK2	II DLE, SCLE	Change in CLASI-A w16	Ongoing	NCT04857034
Upadacitinib	anti-JAK1	II SLE	SRI-4 w24	Ongoing	NCT03978520
<b>Indirect impact on B cells</b>					
Anifrolumab	anti-IFNAR	III SLE	SRI-4 w52	Failed	Furie et al. (94)
		III SLE	BICLA w52	Successful	Morand et al. (95)
		III LN	CRR w52	Ongoing	NCT05138133
Secukinumab	anti-IL17A	II LN	CRR w52	Ongoing	NCT04181762
Ustekinumab	anti-IL12/23	II SLE	SRI-4 w24	Successful	van Vollenhoven et al. (110)

## Clinical trials in SLE are slowly on the rise

Drug trials in SLE by start year as percentage of autoimmune disorder trials initiated each year





Preuve de concept faite, mais encore des questions:

L'efficacité et les bénéfices à long terme seront ils supérieurs...



... aux effets secondaires, à la complexité et au coût ?

... aux alternatives thérapeutique (monoclonaux de nouvelle génération) ?