



# Infections compliquant l'immunothérapie par chimeric antigen receptor modified T cell (CAR-T) ciblant le CD19 : partage d'expérience française et nécessité d'un observatoire prospectif

Florence Rabian, Nicolas Boissel, Matthieu Lafaurie, Anne Brignier, Jérôme Larghero, Isabelle Madeleine, Elie Azoulay, Jean-Michel Molina, **Blandine Denis**  
**Hôpital St Louis, Paris**

# CAR T CELLS

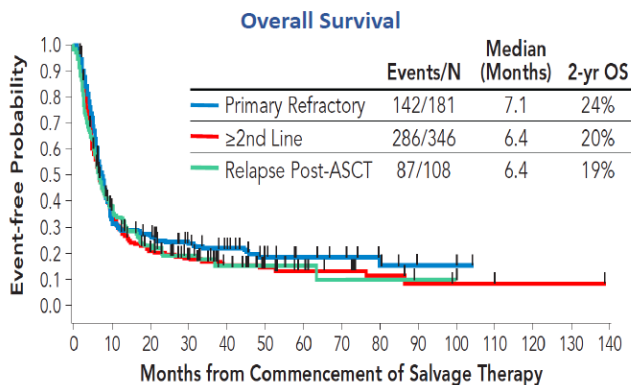
- **AMM dans leucémies aiguës lymphoblastiques réfractaires (LAL) et les lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute/réfractaire**
- **se développent dans le myélome et certaines tumeurs solides**
- **Ces thérapies s'adressent actuellement à des sujets lourdement prétraités et immunodéprimés, parfois receveur d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) préalable**

# CAR T CELLS : UN TRAITEMENT REVOLUTIONNAIRE

## Relapsed/refractory DLBCL

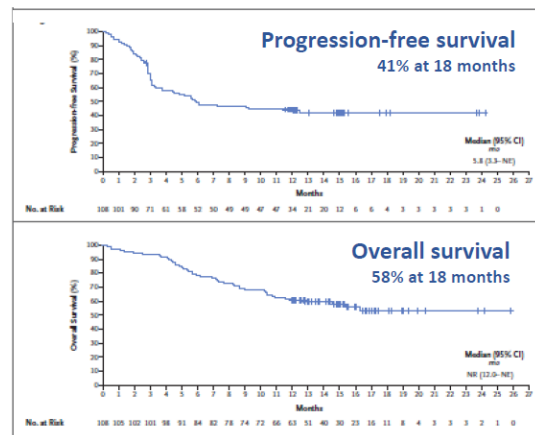
R/R DLBCL in adults

Objective Response Rate 26%



Axi-cell (ZUMA-1 study)

Objective Response Rate 82%



Median follow-up of 15.4 months

Crump M, et al. Blood. 2017 Oct 19;130(16):1800-1808.

Neelapu SS, et al. N Engl J Med. 2017 Dec 28;377(26):2531-2544.

# CAR T CELLS : UN TRAITEMENT REVOLUTIONNAIRE

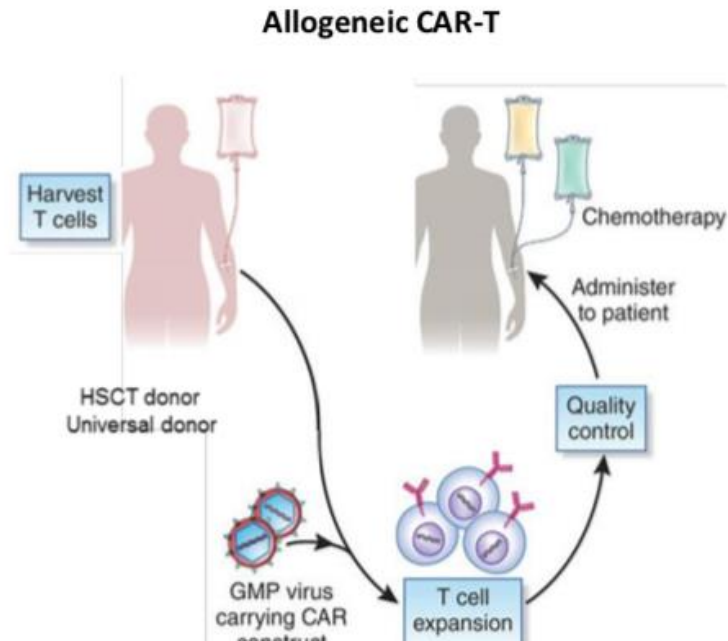
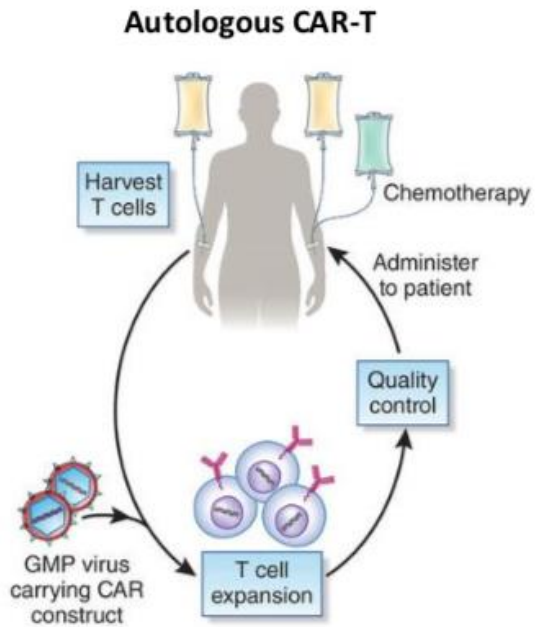
## Response to CD19 CAR-T therapy in patients with R/R BCP-ALL

Study	Patient	CAR	V	N	Cond.	T cells	ORR
Davila, 2014	Adult	CD28	gRV	16	CY	Auto	88%
Maude, 2014	Ped.	4-1BB	LV	25	CF	Auto	90%
Lee, 2015	Ped.	CD28	gRV	21	CY	Auto	68%
Turtle, 2016	Adult	4-1BB	LV	29	CY/CF	1:1 CD4/8	93%
Qasim, 2017	Ped.	4-1BB	LV	2	IC	Allo	100%
Gardner, 2017	Ped.	4-1BB	LV	45	CF	1:1 CD48	93%
Maude, 2018	Ped.	4-1BB	LV	75	CF	Auto	81%
Park, 2018	Adult	CD28	gRV	53	CY/CF	Auto	83%

CY, cyclophosphamide; CF, cyclophosphamide + fludarabine;  
IC, intense conditioning;

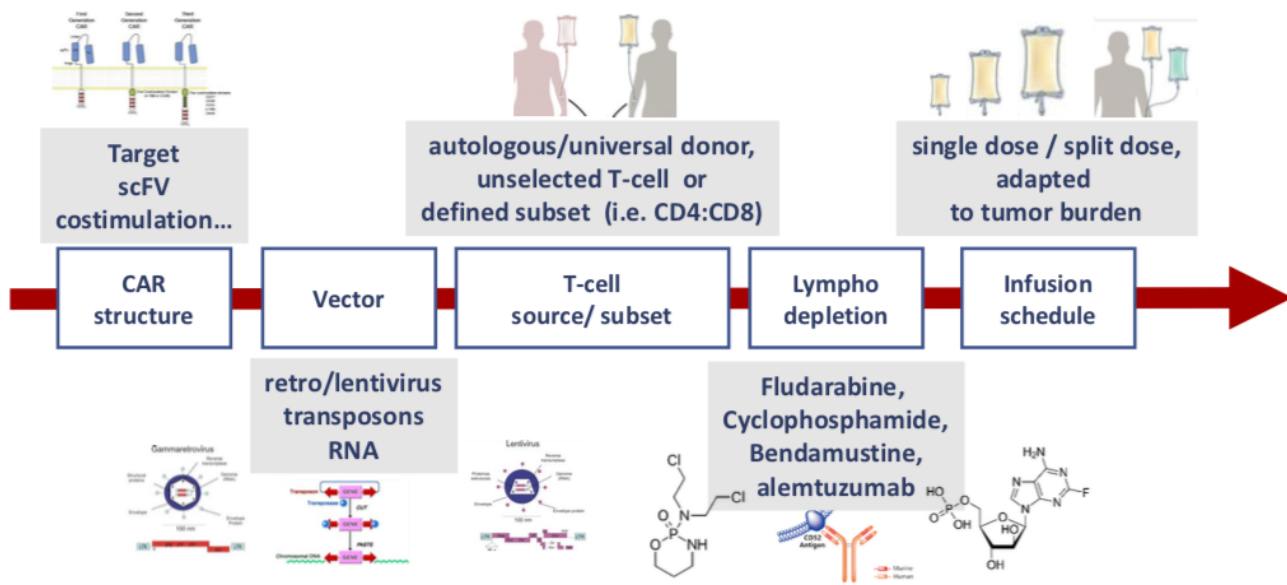
Adapted from  
Sadelain et al., *Nature*. 2017 May 24;545(7655):423-431

# CAR T CELLS



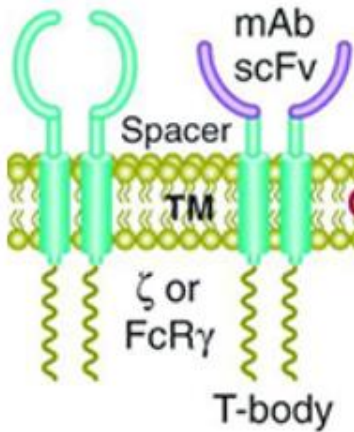
# CAR T CELLS

## Inter-CAR-T Heterogeneity

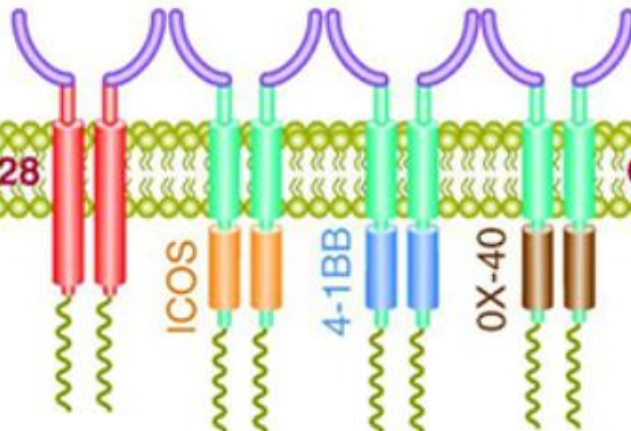


# CAR T CELLS

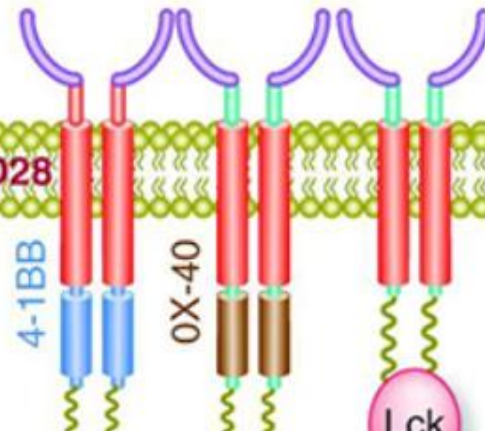
First-generation CAR activation only



Second-generation CAR dual signaling



Third-generation CAR multiple ( $\geq 3$ ) signaling



# CAR T CELLS : COMPLICATIONS

- **Syndrome de relargage cytokinique (CRS) : proche d'un syndrome d'activation macrophagique, si  $CRS \geq 2$  : immunomodulateurs comme le tocilizumab ou siltuximab et/ou corticothérapie**
- **Toxicité neurologique**
- **Hypoplasie B avec hypogammaglobulinémie**
- **Effets à long terme ?**



# CAR T CELLS : COMPLICATIONS INFECTIEUSES

## IMMUNOBIOLOGY AND IMMUNOTHERAPY

### Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor–modified T-cell immunotherapy

Joshua A. Hill,<sup>1,2</sup> Daniel Li,<sup>2</sup> Kevin A. Hay,<sup>4,5</sup> Margaret L. Green,<sup>1,2</sup> Sindhu Cherian,<sup>6</sup> Xueyan Chen,<sup>6</sup> Stanley R. Riddell,<sup>1,4</sup> David G. Maloney,<sup>1,4</sup> Michael Boeckh,<sup>1,2</sup> and Cameron J. Turtle<sup>1,4</sup>

Table 2. Incidence of specific infections through 28 days after CAR–T-cell infusion

Type of infection	ALL, n = 47		CLL, n = 24		NHL, n = 62		Total, N = 133	
	Events	No. of patients (%)	Events	No. of patients (%)	Events	No. of patients (%)	Events	No. of patients (%)
Any infection	21	14 (29.8)	8	5 (20.8)	14	11 (17.7)	43	30 (22.6)
<b>Bacterial infections</b>	13	12 (25.5)	4	4 (16.7)	7	6 (9.7)	24	22 (16.5)
Bacteremia*	8	7 (14.9)	2	2 (8.3)	2	1 (1.6)	12	10 (7.5)
Bacterial site infections†	5	5 (10.6)	2	2 (8.3)	5	5 (8.1)	12	12 (9.0)
<b>Viral infections</b>	6	5 (10.6)	3	2 (8.3)	4	4 (6.5)	13	11 (8.3)
Respiratory virus‡	6	5 (10.6)	1	1 (4.2)	3	3 (4.8)	10	9 (6.8)
Other virus§	0	0 (0.0)	2	1 (4.2)	1	1 (1.6)	3	2 (1.6)
<b>Fungal infections  </b>	2	2 (4.3)	1	1 (4.2)	3	1 (1.6)	6	4 (3.0)
Nonmold¶	1	1 (2.1)	0	0 (0.0)	3	2 (3.2)	4	3 (2.3)
Mold#	1	1 (2.1)	1	1 (4.2)	0	0 (0.0)	2	2 (1.5)

\*Events\* can include multiple entries per patient; the "No. of patients" column includes patients only once per category.

CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus.

†Gram-positive, n = 7 (coagulase-negative Staphylococcus aureus, n = 4; streptococcal species, n = 2; Enterococcus faecium, n = 1); gram-negative, n = 4 (Escherichia coli, n = 1; Acinetobacter baumannii, n = 1; Serratia marcescens, n = 1; Capnocytophaga putgensis, n = 1); other, n = 1 (Mycobacterium fortuitum).

‡Gastrointestinal tract (Clostridium difficile colitis), n = 5; lower respiratory tract, n = 2; skin and soft tissue (perirectal abscesses), n = 3; urinary tract, n = 1; paranasal sinuses, n = 1.

§Upper respiratory tract infection, n = 8 (rhinovirus, n = 4; parainfluenza virus 3, n = 1; influenza A, n = 1; metapneumovirus, n = 1; coronavirus, n = 1); lower respiratory tract infection, n = 2 (parainfluenza virus 3, n = 1; parainfluenza virus 4, n = 1).

¶CMV viremia, n = 1; EBV viremia, n = 1; EBV in cerebrospinal fluid of unclear clinical significance, n = 1.

||Lower respiratory tract disease in 3 of 6 events.

¶Candida glabrata fungemia, n = 2; Candida glabrata pneumonia, n = 1; Candida braccensis pneumonia, n = 1.

#Aspergillus ustus proven pneumonia, n = 1; mold not otherwise specified invasive sinusitis, n = 1.

- 133 patients, LAL : 47, LLC : 24, LNH : 62
- 43 infections chez 30/133 patients dans les 28 j après injection CAR T
- 6 patients avec IFI (5%)
- FDR à baseline : LAL,  $\geq 4$  lignes chimio ant, doses CAR T reçue  $>2 \times 10^7$
- FDR multivarié d'inf : sévérité du CRS

# CAR T CELLS : COMPLICATIONS INFECTIEUSES

## Predictors of infection 19-28z CAR-T for R/R ALL (MSKCC)

Variable	Predictors of Infection				Predictors of Bloodstream Infection			
	Univariate HR (95% CI)	PValue	Multivariate HR (95% CI)	PValue	Univariate HR (95% CI)	PValue	Multivariate HR (95% CI)	PValue
Age ≥50 y	1.04 (.43–2.39)	.92	...	...	0.64 (.12–2.51)	.54	...	...
Female sex	1.29 (.51–3.00)	.57	...	...	2.76 (.71–10.69)	.14	2.63 (.67–10.37)	.16
Prior chemotherapy (≥3 lines)	0.86 (.38–2.03)	.72	...	...	1.66 (.42–9.04)	.48	...	...
Prior allogeneic HSCT	0.77 (.30–1.79)	.55	...	...	1.07 (.25–4.03)	.92	...	...
Conditioning regimen								
Cy 1.5 g/m <sup>2</sup>	1.00 (—)	...	1.00 (—)	...	1.00 (—)	...	...	...
Cy 3.0 g/m <sup>2</sup>	0.47 (.18–1.36)	.16	0.35 (.12–1.05)	.06	1.12 (.21–11.16)	.9	...	...
Cy/Flu or Cy/Clo	1.41 (.49–4.21)	.52	0.83 (.23–3.02)	.77	2.58 (.42–26.63)	.31	...	...
Morphologic disease (≥5% blasts or extramedullary disease)	1.76 (.74–4.72)	.21	0.65 (.18–2.25)	.50	1.72 (.44–9.35)	.45	...	...
CAR T-cell dose (3 × 10 <sup>6</sup> /kg vs 1 × 10 <sup>6</sup> /kg)	0.44 (.19–1.01)	.05	0.47 (.16–1.35)	.16	0.72 (.19–2.78)	.62	...	...
Hypogammaglobulinemia (IgG <600 mg/dL)	1.10 (.32–5.66)	.89	...	...	2.21 (.24–292.76)	.56	...	...
CRS grade ≥3 <sup>a</sup>	2.64 (1.11–6.03)	.03	2.67 (1.00–7.34)	.05	20.21 (4.40–192.13)	<.001	19.97 (4.32–190.31)	<.001

# CAR T CELLS : COMPLICATIONS INFECTIEUSES

Table 1. Infections epidemiology

<b>Infections</b>	<b>Microbiology</b>	<b>N</b>
Bacterial		
Bloodstream infection	<i>E. faecium</i>	1
	<i>S. epidermidis</i>	1
Colitis	<i>C. difficile</i>	2
Nosocomial pneumonia	<i>S. maltophilia</i>	1
Urinary Tract Infection	<i>E. coli</i>	1
Viral		
Respiratory virus	Virus parainfluenza 3	1
	Influenza A	1
	Rinovirus	2
Viremia	Human Herpes Virus 6	1

29<sup>TH</sup> ECCMID 2019 AMSTERDAM

C. Cardozo et al

19 patients, 14 LAL (74%), 4 LNH (21%), 1 refractory CLL (5%)

Incidence of infections : 37%

# CAR T CELLS A L'HOPITAL ST LOUIS

- **Nous rapportons les infections chez 9 cas de LAL B réfractaire traités par CAR-T tisagenlecleucel (Kymriah®) dans notre centre depuis 07/2017**

# RESULTATS

## AVANT l'injection de CAR T Cells

### Données à baseline :

- 7/9 (78%) sexe masculin
- Age médian : 21 ans (18-30),
- LAL-B en rechute/réfractaire, en médiane après 2 lignes de traitement (1 à 6),
- 5/9 (56%) en rechute d'une HSCT
- 5/9 (56%) en aplasie pré-CAR-T

## APRES l'injection de CAR T Cells

- Dose injectée :  $>2 \times 10^7$  pour 7/8
- 2/ 9 : jamais sortis d'aplasie
- médiane de sortie d'aplasie : 13 j (0 -20 j)
- 7/9 (78%) ayant eu un CRS,
- 6/7 (86%) CRS  $\geq$  de grade 2
- Réanimation dans 5/7 (71%) cas,
- 3/7 (43%) ont reçu du tocilizumab, 2 siltuximab
- 4/7 (57%) une corticothérapie

# 9 PATIENTS : INFECTIONS ENTRE L'APHERESE ET L'INJECTION DE CAR T CELLS ( médiane de délai entre apherèse et injection : 2.5 mois)

COLONISATION	INFECTIONS BACTERIENNES	INFECTIONS VIRALES	INFECTIONS MYCOLOGIQUES/ PARASITAIRES
2 <i>E coli</i> BLSE	2 infections à <i>Pseudomonas</i> (inf KT et pneumopathie)	1 réactivation CMV > 3 log (1 mois de foscavir)	2 Aspergilloses invasives possibles
1 <i>Pseudomonas oleovorans</i> Oxa 14	1 colite à <i>Clostridium difficile</i>	1 infection à Rhinovirus	
1 <i>Kp</i> BLSE	Bactériémies : <i>Strepto gallolyticus</i> <i>E coli</i> + <i>E. faecium</i>		

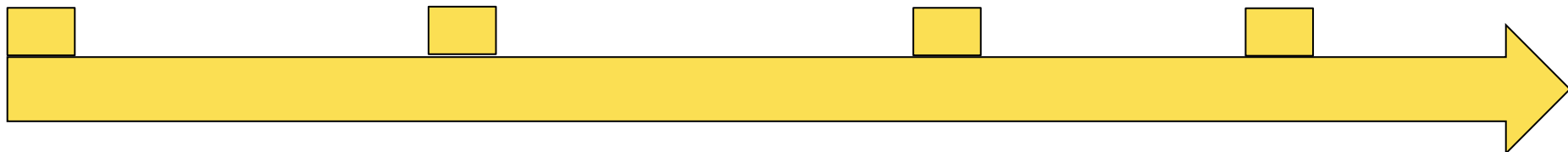
# 9 PATIENTS : INFECTIONS APRES L'INJECTION DE CAR T CELLS

**J 0**  
**INJECTION**  
**CAR T**

**M1**  
**INJECTION**  
**CAR T**

**M3**  
**INJECTION**  
**CAR T**

**M6**  
**INJECTION**  
**CAR T**



- 1 colite *Cl. difficile*
- 2 infections de KT : *Pseudomonas* et *Staph haemolyticus*
- 1 bactériémie à Kp
- 1 réactivation CMV

- 1 bactériémie à *Providencia*
- 1 réactivation adénovirus
- 1 cystite BK virus
- 1 sinusite invasive probable à *Alternaria* et mucorale

- 1 entérite adénovirus

- 1 AI probable

# EVOLUTION

- **Après > 6 mois de suivi :**
  - Vivants : 5/9 (56%), RC : 4/9
  - 4/9 (44%) patients décédés :
    - 1 était en échec,
    - 2 avaient une rechute de leur LAL
    - 1 un CRS de grade 5.



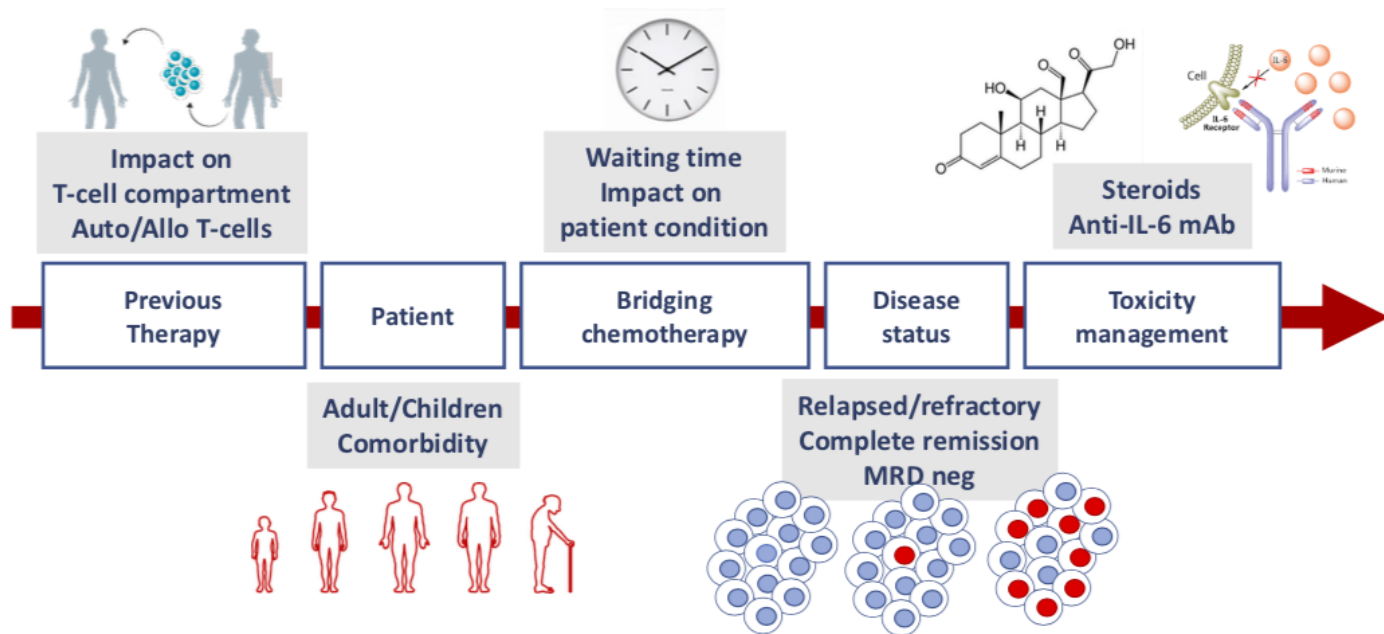
# DISCUSSION CAR T CELLS CD19

les mises à jour autom.

PLUS

- Patients lourdement immunodéprimés en rechute ou réfractaires de leurs maladies, mais avec cependant de grandes différences au moment de l'injection
- Importance du délai entre l'hémaphérèse et l'injection de Car T
- Importance du CRS et de la distinction avec une infection
- Gestion des toxicités
- Pour les LAL post CART : même infections qu'en post HSCT

## Intra-CAR-T Heterogeneity



# CONCLUSION

- **CAR-T CD19 : extrêmement prometteurs**
- **Actuellement pour des patients très immunodéprimés, en rechute de leur maladie, qui vont développer après l'injection de CAR-T des réactivations virales, des septicémies et infections invasives fongiques parfois très sévères**
- **Ces épisodes infectieux constituent le diagnostic différentiel principal des CRS qui nécessitent, dans leur forme grave, un traitement rapide par tocilizumab et une corticothérapie**
- **Nécessité de la mise en place d'un observatoire : mieux appréhender l'incidence de ces événements et préciser les liens entre CRS et infections après traitement par CAR-T**

# Merci pour votre attention

Merci aux patients + équipes du service d'hématologie Adolescents et Jeunes Adultes de l'hôpital St Louis

“In Girl’s Last Hope, Altered Immune Cells Beat Leukemia”: NY Times December 2012



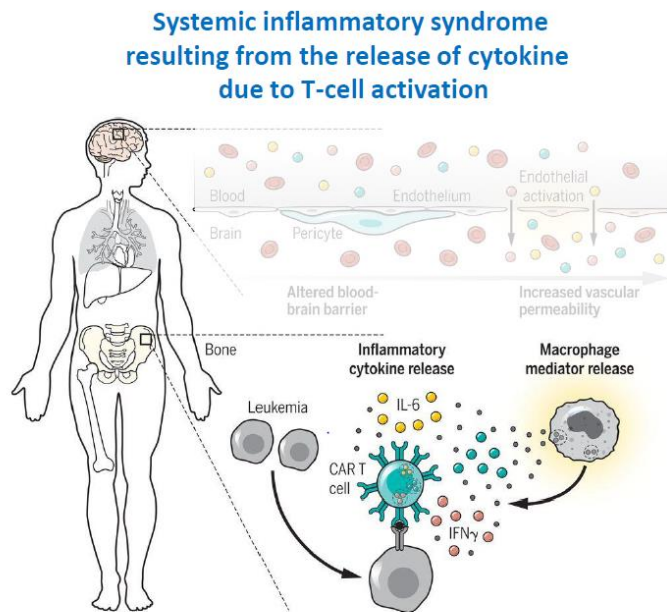




# Cytokine release syndrome

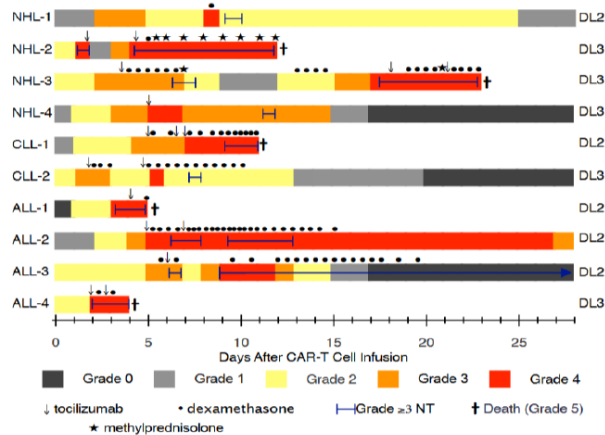
- **Constitutional:** fever, arthralgia, myalgia, fatigue
- **Skin:** rash
- **Cardiovascular:** tachycardia, hypotension
- **Renal** failure
- **Hepatic:** transaminitis, hyperbilirubinemia
- **Neurologic:** encephalopathy, confusion, aphasia, seizures
- **Gastrointestinal:** nausea, vomiting, diarrhea  
+ cytopenia, coagulation activation

**Severity is variable**  
**May be life-threatening**



June CH. et al., *Science*. 2018 Mar 23;359(6382):1361-1365

# CRS evolution upon steroid & tocilizumab therapy



## GRADING ASSESSMENT

**Grade 1 CRS**  
Fever, constitutional symptoms

**Grade 2 CRS**  
Hypotension: responds to fluids or one low dose pressor  
Hypoxia: responds to <40% O<sub>2</sub>  
Organ toxicity: grade 2

**Grade 3 CRS**  
Hypotension: requires multiple pressors or high dose pressors  
Hypoxia: requires ≥ 40% O<sub>2</sub>  
Organ toxicity: grade 3, grade 4 transaminitis

**Grade 4 CRS**  
Mechanical ventilation  
Organ toxicity: grade 4, excluding transaminitis

*Extensive co-morbidities or older age?*

No

Yes

## TREATMENT

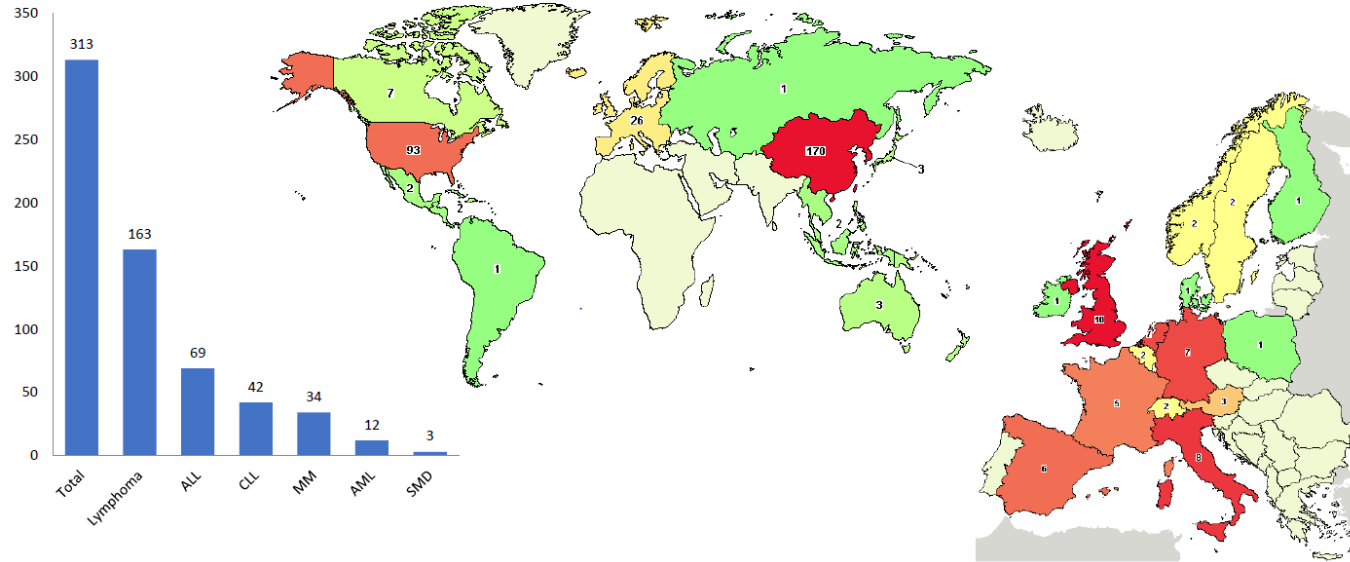
•Vigilant supportive care  
• Assess for infection  
(Treat fever and neutropenia if present, monitor fluid balance, antipyretics, analgesics as needed)

•Vigilant supportive care  
(Monitor cardiac and other organ function closely)

•Vigilant supportive care  
•Tocilizumab  
± corticosteroids

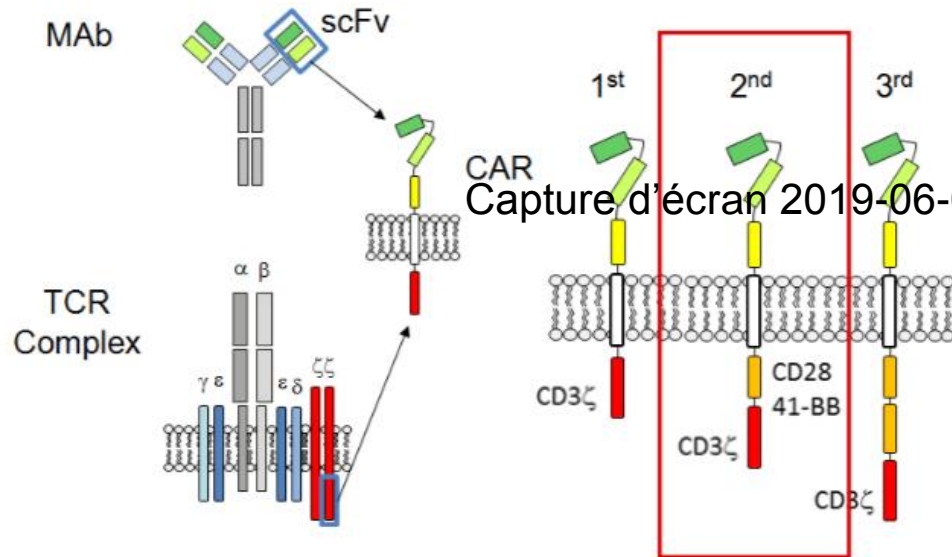
Hay KA et al., Blood 2017 Nov 23;130(21):2295-2306  
Lee DW et al., Blood. 2014 Jul 10;124(2):188-95

# CAR-T trials worldwide



Clinicaltrials.gov, Oct 2018





Capture d'écran 2019-06-03 à 23:46:06

- T-cell activation is improved by costimulation domains :
  - CD28, 4-1BB
  - OX40, CD244, ICOS
- Consequences :
  - ↑ cytokine release
  - ↑ cytotoxicity
  - ↑ proliferation
  - ↑ *in vivo* expansion & persistence