Approved and new indications of CART T-cells in Non-Hodgkin Lymphomas

Benoît Tessoulin, Steven Le Gouill

▶ **To cite this version:**

Benoît Tessoulin, Steven Le Gouill. Approved and new indications of CART T-cells in Non-Hodgkin Lymphomas. Hématologie, 2020, 26 (S5), pp.24-37. 10.1684/hma.2020.1585 . inserm-03495948

HAL Id: inserm-03495948

https://inserm.hal.science/inserm-03495948

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Les indications actuelles et futures des cellules T à récepteur antigénique chimérique dans les lymphomes

Benoît Tessoulin, Service d'hématologie clinique, CHU de Nantes, Regulation of Bcl2 and p53 networks in Multiple Myeloma and Mantle Cell Lymphoma, CRCINA, Nantes
Steven Le Gouill, Service d'hématologie clinique, CHU de Nantes, Regulation of Bcl2 and p53 networks in Multiple Myeloma and Mantle Cell Lymphoma, CRCINA, Nantes

Tirés à part : B. Tessoulin
Benoit.TESSOULIN@chu-nantes.fr

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Approved and new indications of CART T-cells in Non-Hodgkin Lymphomas

Lymphome B agressif, lymphome à cellules du manteau, lymphome indolent, leucémie lymphoïde chronique, cellules T a récepteur antigénique chimérique (CAR-T)
Aggressive B lymphoma, mantle cell lymphoma, indolent lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, chimeric antigen receptor T cells (CAR T-cells)

Résumé

Les cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) ont fait leur apparition dans le paysage thérapeutique français il y a maintenant deux ans. L'efficacité dans les lymphomes B de haut grade est maintenant acquise avec une survie de 40 à 50 % à deux ans dans les essais thérapeutiques, bénéfice qui semble se reproduire dans les études en vie réelle. Actuellement, les efforts se concentrent sur l'amélioration de l'efficacité de ces traitements, en y associant des immunomodulateurs des fonctions lymphocytaires T, ou en précisant mieux les patients devant en bénéficier. Plusieurs essais sont en cours en première ligne, ainsi que trois essais randomisés qui les confrontent à l'intensification thérapeutique en deuxième ligne dans les lymphomes diffus à grandes cellules B. Dans le lymphome à cellules du manteau, les résultats sont plus récents, mais près des deux tiers des patients ont obtenu une rémission complète dans l'essai ZUMA-2. Avec un suivi moyen de deux ans, la réponse s'est maintenue dans 50 % des cas environ. Ces résultats permettent une utilisation temporaire du KTE-X19 dans le lymphome à cellules du manteau en

Abstract

Two years ago, the use of CAR T-cells emerged in the therapeutic landscape in France. Considering the accumulated evidence, CAR T-cells can provide high grade B cell lymphoma patients with a sustained efficacy from 40 % to 50 %, when infused after 2 years. Current efforts are now focusing in enhancing the efficacy of these treatments, either by combining CAR T-cells to T-lymphocyte function enhancers or by selecting the best patients and the best timing. Several trials are ongoing in 1st line, while 3 randomized trials are challenging autologous stem cell transplantation in the second line setting. Regarding mantle cell lymphoma patients, results of the ZUMA-2 trial are recent with 2/3rd of the patients obtaining complete remission. After a 2-year follow-up after infusion, a sustained response in half of the patients has been demonstrated. These results licence the temporary use of KTE-X19 in MCL in France. Regarding other subtypes, notably the follicular lymphoma, long term benefits of CAR T-cells will need time to be ascertained, in this indolent histology. CLL CAR T-cells strategies are struggling with both efficacy and toxicity

Pour citer cet article : Tessoulin B, Le Gouill S. Les indications actuelles et futures des cellules T à récepteur antigénique chimérique dans les lymphomes. *Hématologie* 2020 ; 26(supplément 5) : 24-37. doi : 10.1684/hma.2020.1585

doi: 10.1684/hma.2020.1585

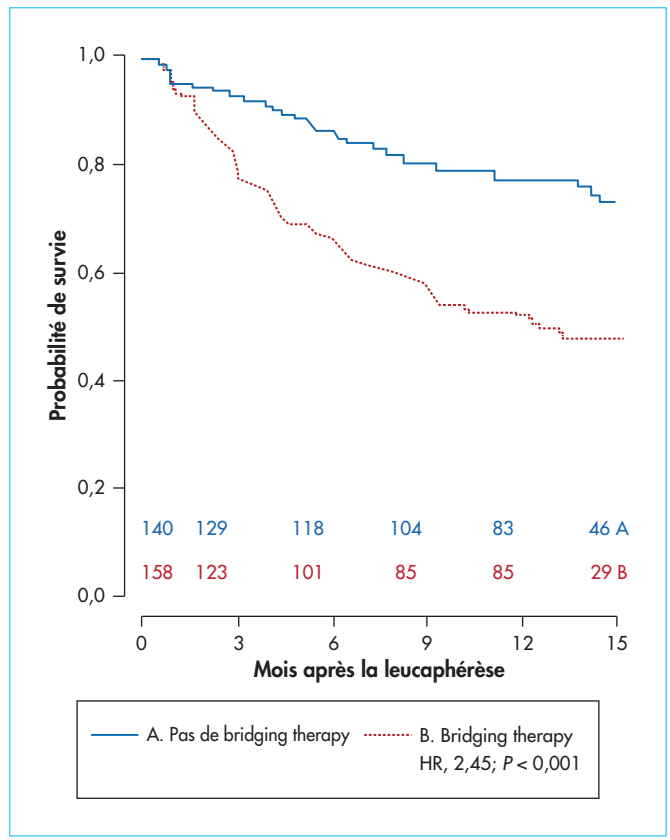
France. Dans les autres histologies, notamment le lymphome folliculaire, le recul nécessaire à l'appréciation du bénéfice thérapeutique va prendre du temps dans cette pathologie indolente. Le développement des CAR-T dans la leucémie lymphoïde chronique semble plus complexe, les résultats initiaux prometteurs, notamment en association avec l'ibrutinib, semblant difficile à reproduire.

concerns when used alone, and the promising combination results with ibrutinib are difficult to reproduce among trials.

Lymphomes diffus à grandes cellules B et lymphomes B agressifs de l'adulte : des résultats consolidés par des données en vie réelle

Après les autorisations d'utilisation de l'axicabtagene-ciloleucel (axi-cel, Yescarta®, Kite-Gilead) puis de tisagenlecleucel (tisa, Kymriah®, Novartis), dans les lymphomes diffus à grandes cellules B aux États-Unis puis en Europe, où en sommes-nous des cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) ? Les données de la phase II ZUMA-1 l'axi-cel dans les lymphomes agressifs ont été mises à jour lors du congrès 2019 de l'American Society of Hematology (ASH) après un suivi à plus de trois ans [1] (*tableau 1*). La médiane de survie était de 25,8 mois et la survie globale (SG) à trois ans de 47 %. Au moment de l'analyse, 60 % des patients avaient rechuté ou progressé. Ces données confirment celles que les auteurs nous

FIGURE 1



Suvie globale en fonction d'un traitement d'attente ou non, traités par axi-cel (d'après Jain *et al.*, ASH 2019).

Tableau 1

Principaux résultats d'efficacité des CAR-T dans les lymphomes agressifs.

Étude	CAR Cible/ costimulation	Histologie	Vecteur/ manipulation T	Chimiothérapie d'attente ?	Réinfusés/inclus dans l'essai (%)	Réponse globale	Réponse complète	SSP médiane	SG médiane
ZUMA-1 [25]	Axi-cel CD19/CD28	LDGCB, LFt, LPM	RV/Bulk T	Non	108/119 (91 %)	84 %	58 %	5,9 mois	25,8mois
Axi-cel vie réelle US [6]	Axi-cel CD19/CD28	LDGCB, LFt, LPM	RV/Bulk T	55 %	275/298 (92 %)	82 %	64 %	8,3 mois	NR
JULIET [26]	Tisa CD19/CD137	LDGCB, LFt	LV/Bulk T	93 %	115/165 (70 %)	52 %	40 %	2,9	12m
Tisa vie réelle US [6]	Tisa CD19/CD137	LDGCB, LFt	LV/Bulk T	NR	116 patients, 70 patients analysés pour l'efficacité	60 %	38,3 %	NR (FU :4,5m)	NR
TRANSCEND-NHL-001 [5]	Liso-cel CD19/CD137	LDGCB, LFt, LNHiT, LPM, LF3B	LV/CD4:CD8 1:1	59 %	268/342 (78 %)	73 %	53 %	6,8 mois	19,9 mois

avaient données jusqu'alors, avec un plateau qui se confirme traduisant l'absence de décès inattendus et de toxicités à long terme. Un élément intéressant émerge des biopsies appariées avant traitement par CAR-T et à la rechute : certaines tumeurs n'expriment plus CD19 (4/16 analysées, 25 %). Les auteurs émettent l'hypothèse que cette perte d'expression pourrait être liée à un épissage alternatif de *CD19*. Cet épissage alternatif conduirait à une perte de certains domaines extracellulaires reconnus par l'anticorps anti-CD19 (clone FMC63) utilisé dans le ScFv présent dans les constructions du transgène d'axi-cel et de tisa. La comparaison « standardisée » (c'est-à-dire avec des proportions équivalentes de patients présentant les mêmes caractéristiques) de ZUMA-1 avec les données de SCHOLAR-1 montre respectivement une SG à deux ans de 50 et 12 %, soit une réduction de 73 % du risque de décès lié à l'utilisation d'un traitement par CAR-T [2]. Cependant, on peut nuancer ces résultats, qui sont possiblement un peu moins « contrastés » dans la vraie vie :

– seuls les patients qui avaient pu attendre l'aphérèse dans ZUMA-1 ont été inclus,
– ces patients devaient pouvoir attendre sans chimiothérapie, ce qui constitue une sélection potentielle des patients les moins graves.

Ce sentiment est renforcé par une étude du registre américain qui a étudié spécifiquement l'impact de la chimiothérapie d'attente (*figure 1*). Sur 276 patients qui ont reçu axi-cel, 146 (53 %) ont reçu un traitement d'attente après aphérèse (23 % de corticothérapie, 54 % de chimiothérapie, 12 % d'irradiation et 10 % d'autres traitements). Ces patients présentaient des caractéristiques significativement moins bonnes : *performance status* défavorable, *international prognostic index* (IPI) plus élevé, volumes ganglionnaires plus importants, et tumeurs exprimant plus fréquemment *MYC* et/ou *BCL2* (beaucoup de ces patients n'auraient pas pu être éligibles à ZUMA-1). Les patients recevant ce traitement d'attente, du fait de caractéristiques cliniques plus défavorables, avaient une survie significativement plus faible en raison d'un excès de mortalité lié au lymphome mais également à un excès de toxicités [2].
Concernant le tisa, il n'y a pas eu de mise à jour récente des données de son efficacité dans les lymphomes agressifs en troisième ligne (*tableau 1*). Cependant, des données de vie réelle ont été présentées à l'ASH 2019 par Samantha Jaglowski [3]. Les résultats sont proches de ceux de l'essai JULIET, mais ces patients étaient plus âgés (65 *versus* 56 ans de médiane) et 41 % d'entre eux avec une anomalie génétique de mauvais pronostic (double ou triple-hit). Sur 116 patients, 89 % ont reçu une lymphodéplétion de type fludarabine (Flu)-25/cyclophosphamide (Cy)-250 (et 5 % de bendamustine). Sur la population évaluable pour la réponse (n = 70), les taux de réponse globale et complète étaient de 60 et 38,3 % (similaires à JULIET : 52 et 40 %), le suivi médian est trop court (4,5 mois) pour interpréter la survie sans progression (SSP). En effet, les chiffres communiqués à trois mois sont plus de 30 % supérieurs à JULIET pour la SSP (62 *versus* 46 %), tandis que la SG est cohérente (79 *versus* 83 %). Des CRS de grade 4-5 ont été rapportés chez 4 % des patients (contre 22 % dans JULIET), *idem* pour les toxicités neurologiques (4 % de grades 3/4 *versus* 12 % dans JULIET). Il y a eu cependant une utilisation importante du tocilizumab (41 %). La différence de toxicités sévères rapportée est-elle l'effet d'une intervention précoce ou d'un défaut de report dans les registres ? Difficile de trancher dans ces études rétrospectives.
Les résultats du lisocabtagène maraleucel (liso-cel, JCAR017, Celgene) dans les lymphomes agressifs n'ont pas fait l'objet d'une publication exhaustive. Depuis plusieurs années, les données de l'étude TRANSCEND-NHL-001 testant ce nouveau CAR-T, sont présentées de façon parcellaire. La communication, souvent en même temps, des différentes cohortes (Core, Full, USA et WOLRD) rendaient difficile toute confrontation avec ses concurrents. Une des caractéristiques biologiques de ce CAR-T est le choix de délivrer un produit fini avec un ratio CD4:CD8 fixe de 1:1.

Selon les auteurs, ce ratio, couplé à une costimulation par 4-1BB, augmenterait l'expansion et la persistance des CAR-T *in vivo* [4]. L'essai TRANSCEND incluait des lymphome diffus à grandes cellules B sans autre spécificité (LDGCB NOS), des double/triple-hits, des lymphomes indolents transformés, des lymphomes B primitifs du médiastin et des lymphomes folliculaires 3B (ainsi que des lymphomes à cellules du manteau dans une cohorte séparée). Enfin, les patients avec une atteinte cérébrale ou avec un antécédent d'allogreffes étaient éligibles dans la cohorte initiale. Trois doses ont été testées : 50-100 $\times$ 10^6 et 150 $\times$ 10^6 CAR-T viables, et la dose de 100 $\times$ 10^6 a été retenue pour la cohorte d'expansion. Un traitement d'attente était autorisé et a été réalisé chez 59 % des patients. Les données rapportées concernaient 342 patients ayant bénéficié d'une leucaphérèse. Seuls 268 patients ont été réinjectés, les détails concernant ces 22 % de patients n'ont pas été précisés, mais on compte 33 patients décédés. Concernant les toxicités, 42 % ont développé un syndrome de relargage des cytokines (SRC), mais seulement 2 % de grade $\geq$ 3, et 30 % une neurotoxicité (dont 10 % de grade $\geq$ 3). Sur les 255 patients évaluables, la réponse globale était de 73 % dont 53 % de réponse complète. La médiane de SSP était comparable aux essais JULIET et ZUMA et de l'ordre de 6,8 mois, tandis que la médiane de survie était de 19,9 mois [5]. Le développement commercial du lisocabtagène maraleucel est attendu pour 2021 et se trouvera être en concurrence avec axi-cel et tisa (Food and Drug Administration [FDA], novembre 2020).

Les données françaises de « vraies vies » ont été analysées récemment par la Lymphoma Study Association (Lysa) (n = 60, 45 réinjectés). Ces données confortent les résultats de ZUMA-1, de JULIET et celles des données de vie réelle aux États-Unis [6, 7], avec une SSP à trois mois de 51 %. Un point essentiel est la sélection des patients. Si l'on peut être satisfait de la réponse et de la survies des patients aphérésés et réinjectés, l'analyse en intention de traiter est bien moins satisfaisante : près de 22 % des patients présentent des pathologies non contrôlées qui ne pourront pas attendre la leucaphérèse et la production cellulaire [8].

Deux évolutions méritent d'être citées dans la manipulation et les indications de ces traitements. La première concerne une communication par Bachier *et al.* [9] d'utilisation « en hôpital de jour » du liscabtagène maraleucel (essais TRANSCEND NHL 001, PILOT, et OUTREACH) : 44 patients de ces essais ont été traités « en externe », avec 55 % de réhospitalisation, et des résultats superposables à ceux des autres patients. La deuxième concerne les atteintes du système nerveux central, de nombreux centres rapportent des expériences positives du traitement de patients avec des atteintes secondaires du SNC dans les LDGCB, avec le tisa, l'axi-cel et le liso-cel [5, 10, 11]. Avec seulement 29 patients injectés, les réponses atteignent près de 50 %.

Lymphomes diffus à grandes cellules B et lymphomes B agressifs de l'adulte : des pistes d'amélioration

De nombreux essais sont en cours afin d'améliorer les résultats de ces trois phases II. Il s'agit soit de nouveaux CAR-T se distinguant par des molécules de costimulation différentes, soit de CAR-T en association avec des traitements notamment immunomodulateur, soit en proposant ce traitement dans une autre situation clinique (*tableau 2*). Un tour d'horizon sur le site ClinicaTrials.org nous désoriente. Au-delà des grands essais à visées « commerciales », de nombreux groupes académiques conduisent des essais thérapeutiques utilisant les CAR-T, dans des populations différentes, avec de nouvelles cibles (CD20) ou avec des constructions innovantes incluant de nouvelles molécules de costimulation. Ces essais sont souvent de petite taille, avec des objectifs principalement biologiques et ne seront pas détaillés dans cette revue.

Tableau 2

Principales études en cours dans les hémopathies lymphoïdes B testant des CAR-T autologues anti-CD19.

Essai	CAR Cible/ costimulation	Histologie	Phase		Association	N	Statut	Date prévue de 1re communication
Lymphomes B Agressifs								
ZUMA-12	Axi-cel CD19/CD28	Ly. B de haut grade de haut risque	1re ligne	Phase II		40	En cours	Inconnue
ZUMA-11	Axi-cel CD19/CD28	Ly. B de haut grade réfractaire	Réfractaire#	Phase II	Utomilumab (anti-CD137 activateur)	48	En cours	Inconnue
ZUMA-14	Axi-cel CD19/CD28	Ly. B de haut grade réfractaire	Réfractaire#	Phase II	Rituximab ou lénalidomide	60	En cours	Inconnue
ZUMA-7	Axi-Cel CD19/CD28	LDGCB	2e ligne	Phase III – *Vs autogreffe*	-	359	En analyse	Inconnue
BELINDA	Tisa CD19/CD137	Ly. B de haut grade	2e ligne	Phase III – *Vs autogreffe*	-	318	En cours	Inconnue
PILOT	Liso-cel CD19/CD137	Ly. B de haut grade	2e ligne	Phase II – inéligibles Intensif	-	56	En cours	ASCO2020
TRANSFORM	Liso-cel CD19/CD137	Ly. B de haut grade	2e ligne	Phase III – *Vs autogreffe*	-	182	En cours	Inconnue
TIGER	Tisa CD19/CD137	Ly. B de haut grade	2e ligne 60-80 ans	Phase II		30	Attente recrutement	Inconnue
NCT03876028	Tisa CD19/CD137	LDGCB	3e ligne	Phase Ib	Ibrutinib (avant ou après cytaphérèse)	40	En cours	Inconnue
PORTIA	Tisa CD19/CD137	LDGCB	3e ligne	Phase Ib	Pembrolizumab	32	En cours	ASH 2020 ?
NCT04134117	Tisa CD19/CD137	LCP	1re ligne > 60 ans non éligible MTX	Ib	-	6	En cours	Inconnue
Lymphome à cellules du manteau								
TARMAC	Tisa CD19/CD137	LCM	2e ligne	Phase Ib	Ibrutinib	20	Attente recrutement	Inconnue

(*Suite*)

Tableau 2
(*Suite*)

Essai	CAR Cible/ costimulation	Histologie	Phase		Association	N	Statut	Date prévue de 1re communication
Lymphomes indolents								
ZUMA-5	Axi-cel CD19/CD28	LF/LZM	3e ligne	Phase II	-	160	En cours	Inconnue
ELARA	Tisa CD19/CD137	LF	3e ligne	Phase II	-	113	En cours	AACR/ASCO 2021 ?
NCT04257578	Axi-cel CD19/CD28	LDGCB, LPM, Ly. B de haut grade, LFt	3e ligne	Phase II	Acalabrutinib (avant cytaphérèse)	20	Attente recrutement	Inconnue
TRANSCEND-FL	Liso-cel CD19/CD137	LF/LZM	2e ligne	Phase II	-	188	Attente recrutement	Inconnue
TRANSCEND-PILOT	Liso-cel CD19/CD137	LDGCB, LFt, LNHiT, LPM, LF3B	2e ligne	Phase II	-	56	En cours	Inconnue
NCT02706405	JCAR014 CD19/CD137	LDGCB	2e ligne	Phase I	Durvalumab	52	En cours	ASH2019 (résultats partiels)

$: haut risque : double/triple-hit, IPI $\geq$ 3 avant la première ligne, en cas de DS4 ou 5 après 2 premiers cycles de traitements. # : lymphome chimiorréfractaire : pas de réponse à la 1re ligne (= progression ou MS perdue $<$ 6 mois après la fin du traitement), ou pas de réponse à la 2e ligne (même critères qu'en première ligne), ou rechute $<$ 1 an après une intensification. En vert les essais « monothérapie », en jaune les essais « combinés » à d'autres immunothérapies ou traitements ciblés

Les cellules T à récepteur antigénique chimérique plus tôt ?

Une première approche consiste à utiliser les CAR-T seuls, et à les faire remonter dans notre hiérarchie de traitement. C'est ainsi que trois grands essais sont en cours d'inclusion ou d'analyse dans le domaine des LDGCB en seconde ligne de traitement. Ils comparent les CAR-T à l'intensification avec autogreffe : BELINDA (tisa), ZUMA-7 (axi-cel), et TRANSFORM (liso-cel). Ces trois études partagent de nombreuses similitudes. Contrairement aux deux autres études randomisées, ZUMA-7 n'autorise pas de chimiothérapie d'attente et inclut uniquement des LDGCB. Toutes ces études incluent un grand nombre de patients (180-360), et l'objectif principal est la survie sans événement (SSE). Les premiers résultats ne sont pas attendus avant 2022. Cependant, pour BELINDA, la SSE sera évalué à la semaine 12 (trois mois après l'inclusion), ce qui, compte tenu du rythme d'inclusion, pourrait lui donner l'opportunité de publier ses résultats plus tôt. L'étude PILOT utilisant le liso-cel a montré ses premiers résultats en deuxième ligne chez les patients atteints d'un lymphome B agressif (LDGCB, lymphome folliculaire [LF] de grade 3B ou double/triple-hit) inéligibles à la chimiothérapie intensive et à l'autogreffe en deuxième ligne [12]. Près de trois quarts des patients avaient plus de 70 ans avec un score de comorbidité médian de 2,5 (0-9). Sur les 27 patients analysables (56 prévus dans le protocole), il n'y a eu aucun SRC de grade ≥ 3 et un seul évènement neurologique de grade 3. La réponse globale était de 89 % avec 56 % de réponse complète. Le suivi est cependant très court (cinq mois). L'essai ZUMA-12 se propose de tester l'utilisation des CAR-T en première ligne chez des patients atteints d'un lymphome agressifs en l'absence de réponse complète métabolique après deux cycles d'immunochimiothérapie.

Les cellules T à récepteur antigénique chimérique en association ?

L'association des CAR-T avec des inhibiteurs de l'épuisement des lympohyctes T (anti-PD1 [pour *programmed cell death 1*] ou anti-PDL1 [pour *PD1-ligand*]) est en cours d'évaluation dans les LDGCB. Un des premiers essais testant cette association, ZUMA-6, a été présenté lors de l'American Association for Cancer Research (AACR) du printemps 2020 [13]. Caron Jacobson y a présenté les résultats de l'association axi-cel er l'atézolizumab (anti-PDL1). Il s'agissait d'une phase I/II chez 34 patients atteints de LDGCB. Tous les patients ont reçu une lymphodéplétion (Flu/Cy) puis 2×10^6 CAR-T/kg, avant de recevoir quatre injections d'atézolizumab à partir J1, J14 ou J21 (3 cohortes) pour limiter l'inhibition des CAR-T. Les résultats sont globalement identiques à ceux obtenus avec CAR-T seuls. L'impact de l'association avec un anticorps anti-PDL1 n'a pas eu de traduction clinique en termes d'efficacité ou de toxicité. C'est dans la cohorte 2, où l'injection d'atézolizumab débute 14 jours après l'injection des CAR-T, qu'un signal biologique semble apparaître avec une plus grande concentration de CAR-T circulantes et de manière concomitante des concentrations plus élevées d'interféron γ (IFNγ) et d'interleukine 15 (IL-15). Cependant, aucune différence d'expansion n'est notée.

L'essai ZUMA-11 teste l'association d'axi-cel et d'utomilumab – un anticorps agoniste de CD137 [4-1BB]. On rappelle que l'axi-cell dispose d'un domaine de coactivation CD28 qui permettrait de favoriser une différentiation T effecteur-mémoire (TEM) utilisant les voies de glycolyse aérobie, tandis que la coactivation par CD137 (comme dans tisa) permettrait une différentiation T mémoire-central (TCM), utilisant les voies du métabolisme oxydatif et mitochondrial. L'idée d'associer axi-cel et utomilumab serait donc de bénéficier des deux voies de différentiation des T des CAR-T, sans avoir à recréer un nouveau CAR-T.

Lymphome à cellules du manteau : la nouvelle cible des cellules T à récepteur antigénique chimérique ?

Avec sa biologie particulière, le lymphome à cellules du manteau (LCM) souffre à la fois d'une incurabilité qui le rapproche des lymphomes indolents, mais une

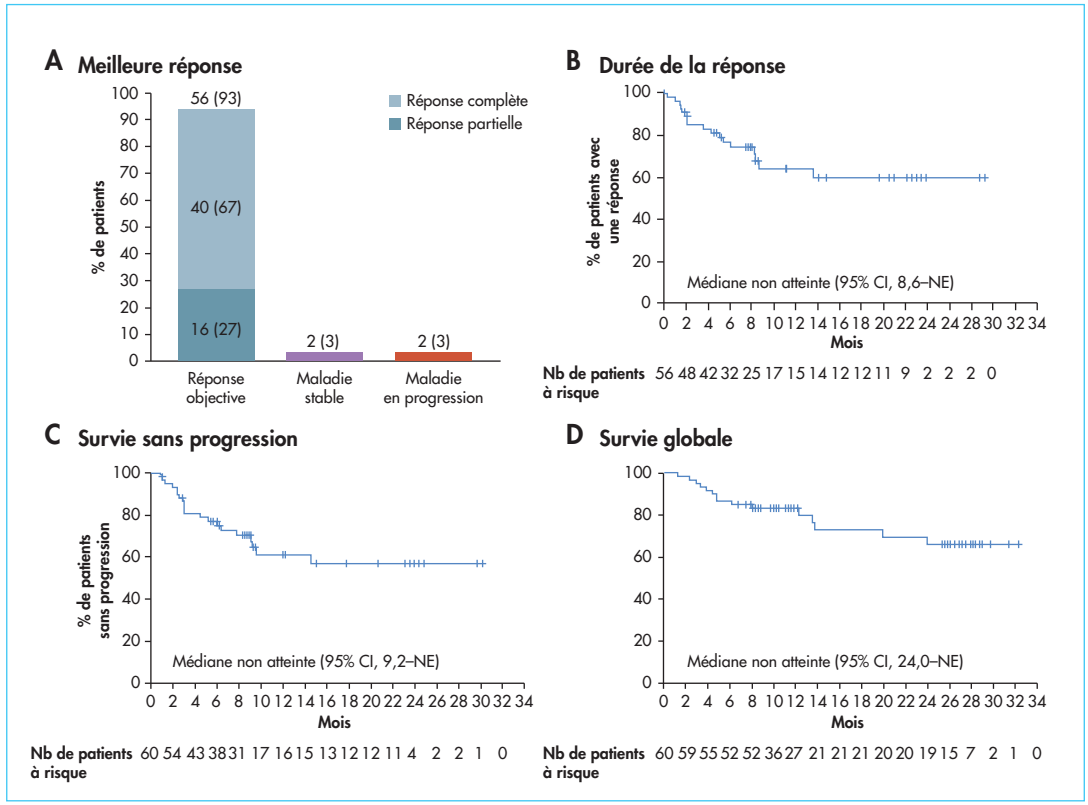
expression clinique parfois agressive qui le rapproche des lymphomes agressifs. Les résultats de ZUMA-2 ont été présentés à l'ASH en décembre 2019 et publiés en avril 2020 par Wang [14]. ZUMA-2 est un essai international de phase II, incluant des patients atteints d'un LCM préalablement exposés à un anticorps anti-CD20, aux anthracyclines et/ou à la bendamustine, et à un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTKi), ibrutinib ou acalabrutinib. Les patients pouvaient avoir reçu de une à cinq lignes de traitement, sans avoir à être « réfractaires » aux trois catégories de traitements. Les patients allogreffés et ceux avec des antécédents ou une maladie actuelle localisée au système nerveux central étaient exclus. L'objectif principal de l'essai était d'obtenir une réponse globale de 50 %, soit un doublement par rapport aux stratégies « classiques » (bien que les populations des essais « de référence » aient été un peu différentes de celles de ZUMA-2). Comme dans ZUMA-1, seuls les patients avec une aphérèse réalisée ont été inclus dans l'étude et un traitement d'attente était possible par corticoïde ± BTKi.

Ingénierie cellulaire, le KTX-X19

Le KTE-X19 (utilisé aussi dans les leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est un CAR-T anti-CD19, proche de l'axi-cel (même domaine de costimulation CD28) mais qui possède un procédé industriel de sélection des lymphocytes T CD4+ et CD8+ (tandis que l'axi-cel était réalisé à partir de cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) après leucaphérèse. Cette sélection permet de s'affranchir des cellules tumorales circulantes résiduelles qui se trouveraient dans la poche d'aphérèse du patient, et ainsi d'éviter l'épuisement du CAR-T induit par ces cellules tumorales. La stimulation de ces lymphocytes est alors obtenue *ex vivo* par incubation avec des anticorps anti-C28 et anti-CD3 en présence d'IL-2 en lieu et place d'une costimulation par les cellules mononuclées comme dans un processus sans sélection (axi-cel). Ce KTE-X19 est développé spécialement pour les hémopathies avec une phase circulante (LCM, LAL-B et leucémie lymphoïde chronique [LLC]), l'axi-cel restant indiqué dans les autres hémopathies B $CD19^{+}$.

Soixante-quatorze patients ont été inclus et ont bénéficié d'une leucaphérèse. Les CAR-T ont été produites chez 71 patients (trois échecs sans second prélèvement : progression, thrombose et retrait de consentement). Trois autres patients n'ont pas pu être réinjectés (progression et décès pour deux d'entre eux et exclusion pour arythmie chez un troisième après la lymphodéplétion), alors que le temps médian entre l'aphérèse et la délivrance sur site a été de 16 jours. Compte tenu de ce délai, seuls 37 % (n = 25) des patients injectés ont eu recours au traitement d'attente, dont la majorité un BTKi (28 %). Pour la majorité des patients (23/25), ce *bridge* n'a eu aucun impact tumoral, avec une progression morphologique.
Concernant les caractéristiques des patients effectivement traités, l'âge médian était de 65 ans (extrêmes : 38-79 ans), dont 85 % de stades IV, mais avec seulement 54 % d'atteinte médullaire. Un tiers des patients présentaient une variante blastoïde (25 %) ou pléomophique (6 %), l'index Ki-67 était > 30 % chez 82 % des patients et 17 % étaient mutés pour *TP53*. De façon étonnante, 8 % des patients testés (n = 4/51) n'exprimaient pas le CD19. Concernant les antécédents, 43 % avaient été autogreffés, 35 % avaient reçu du bortézomib et 28 % du lénalidomide, l'exposition au vénétoclax était anecdotique (9 %). Enfin, 40 % étaient réfractaires au dernier traitement reçu, 62 % aux BTKi et 26 % avaient rechuté sous BTKi, avec un nombre médian de lignes de trois (1-5).
Du point de vue de la toxicité, il n'y a pas de différence avec l'utilisation de l'axi-cel dans les LDGCB, avec principalement des cytopénies de grade ≥ 3 (94 %), et des

FIGURE 2



Réponse et survie des patients inclus dans l'essai de phase II, ZUMA-2 (lymphomes agressifs).

infections (32 %). Les CRS de grade 1-2 ont touché 76 % des patients et 15 % ont eu des grades 3 ou 4 ; 60 % des patients ont reçu du tocilizumab, 22 % des corticoïdes et 16 % des amines. Les évènements neurologiques ont touché 63 % des patients, dont 32 % de grades 1-2 et 31 % de grades 3-4 (un seul patient grade 4 mais chez qui une dérivation ventriculaire a dû être pratiquée).

Le suivi médian était de 12,3 mois (extrêmes, 7-32). Sur les 60 premiers patients atteignant sept mois de suivi (analyse prévue du protocole), 93 % ont obtenu une réponse globale dont 67 % de rémission complète (*figure 2A*). En intention de traitement, sur les 74 patients inclus, 85 % ont obtenu une réponse globale et 59 % une réponse complète. Aucun facteur pronostique classique n'était associé avec un avantage/désavantage en termes d'obtention d'une rémission au moins partielle. La durée pour obtenir la meilleure réponse était de un mois en médiane (extrêmes, 0,8-3,1 mois). Ainsi, 24 des 42 patients (57 %) ayant une réponse partielle ou une maladie stable à la première évaluation ont obtenu une rémission complète par la suite. Les données de maladie résiduelle sont prometteuses mais réalisées chez très peu de patients (seulement 29 analysés) : 83 % des patients avaient une maladie résiduelle indétectable (10^{-5}) et en réponse complète ou partielle métabolique.

Après 27 mois de suivi médian, 43 % des 28 premiers patients poursuivent leur rémission (*figure 2B*). Les résultats extrapolés à un an de SSP et de SG sont de 61 et 83 %, respectivement (*figure 2C, D*). Étonnamment, les trois patients dont les tumeurs n'exprimaient pas le CD19 étaient en RC !

Le pic de concentration en CAR-T a été identifié à J15 (8-31), et 60 % des patients testés (n = 10) avaient toujours des CAR-T détectables à 24 mois de l'injection.

Comme dans les LDGCB, la majorité des patients en réponse à six mois présentaient des lymphocytes B circulants (21/34, 62 %) tandis que les CAR-T étaient encore détectables chez 82 % d'entre eux.

Au total, dans une population de patients dont 88 % étaient en échec de traitement par BTKi (réfractaires ou rechute sous traitement), inaccessible à un traitement raisonnablement efficace et peu toxique, le KTE-X19 apporte une vraie option thérapeutique. Pour l'instant le recul ne permet pas de savoir si ces patients LCM pourront en tirer bénéfice à long terme. Enfin, et de façon un peu provocatrice, le KTE-X19 bouscule encore un peu plus les stratégies qui pouvaient reposer sur l'allogreffe pour ces patients. Probablement plus efficace, plus accessible et surtout moins toxique dans cette population dont la médiane d'âge au diagnostic est au-delà de 60 ans, ce traitement risque encore de restreindre les indications d'allogreffe dans cette maladie. Lors de la rédaction de cet article, le KTE-X19 était en cours d'approbation aux EU, et en cours d'évaluation par l'EMA avec une autorisation temporaire d'utilisaiton (ATU) en France. Une cohorte de LCM spécifique est également en cours dans l'essai TRANSCEND NHL 001, pour laquelle seuls des résultats préliminaires encourageants ont été présentés [15].

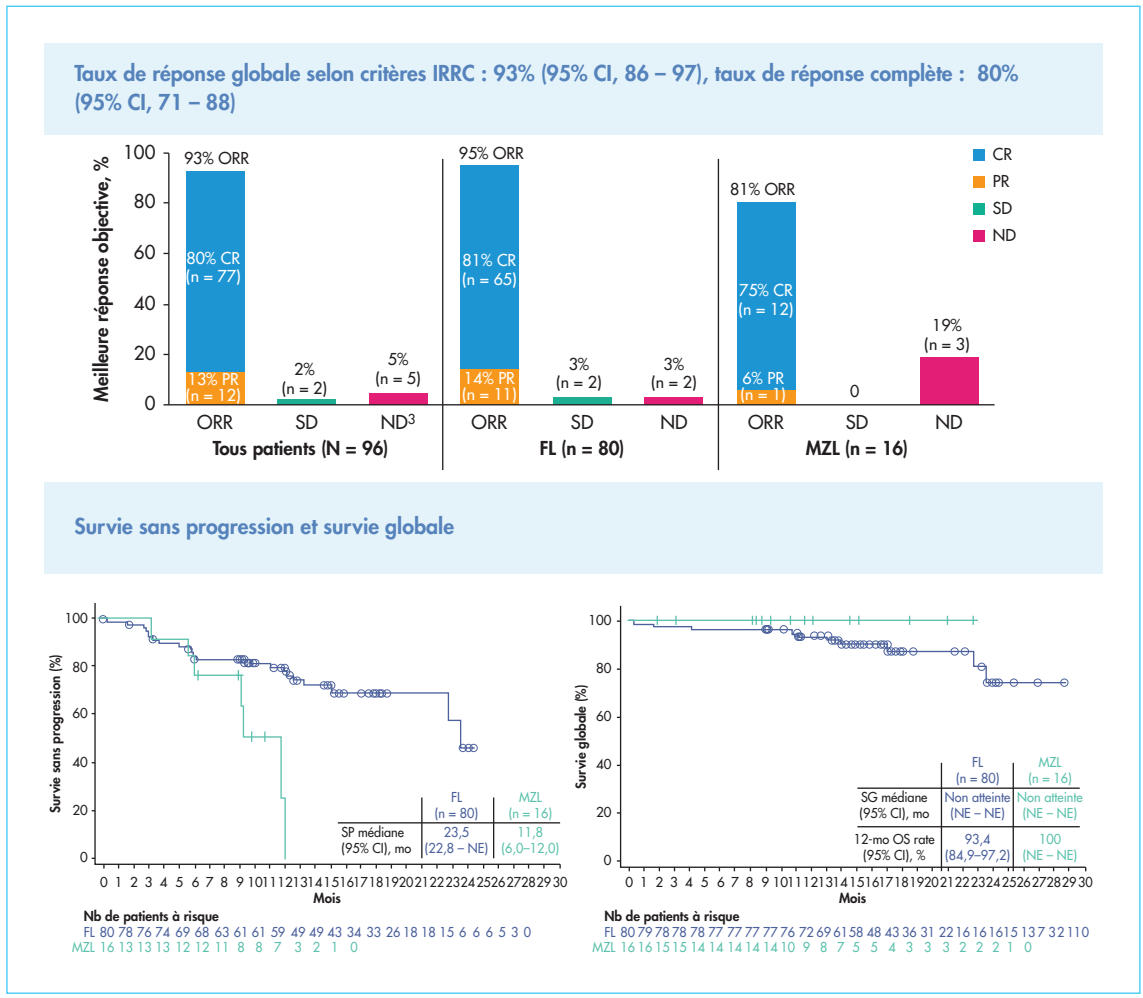
Dans les lymphomes indolents et la leucémie lymphoïde chronique : des résultats encore en attente et une place à définir

Alors que les premiers résultats de l'efficacité d'une immunothérapie par CAR-T ont été montrés dans le LF et la LLC [16, 17], les développements utilisables en clinique tardent à se concrétiser.

Concernant le LF, deux équipes nord-américaines séparées par quatre fuseaux horaires ont publié les résultats les plus intéressants à ce jour. L'équipe de de Carl June de l'université de Pennsylvanie a rapporté 14 patients atteints de LF, avec leur CTL019 (qui deviendra le tisa chez Novartis en 2017) [18]. Dix patients (71 %) ont obtenu une réponse complète, la SSP de ce groupe de patients était de 70 % à plus de deux ans de suivi. La seconde équipe est celle de David Malloney à Seattle, avec leur CAR-T de troisième génération (CD28/4-1BB) et un ratio fixe de CD4:CD8 [19]. Vingt et un patients atteints de LF (dont seulement huit LF non transformés) ont été traités, 7/8 des LF et 6/13 des LF transformés (LFt) ont obtenu une rémission complète. Ces excellents résultats issus de la recherche académique sont en cours d'évaluation dans des essais prospectifs incluant des LF et/ou des lymphomes de la zone marginale (MZL) : ELARA (phase II, 113 patients, résultats attendus début 2021, troisième ligne), ZUMA-5 (160 patients) et TRANSCEND-FL (188 patients, deuxième ligne), qui évalueront respectivement l'axi-cel, le tisa et le liso-cel.

Les résultats intermédiaires de l'essai ZUMA-5 ont été dévoilés lors de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) de 2020, à environ 50 % des effectifs (96 patients, dont 80 LF et 16 LZM). Concernant les patients atteints d'un LF, 40 % avaient plus de 65 ans, et seulement 50 % des critères de forte masse tumorale (selon le Groupe d'étude des lymphomes folliculaires [GELF]). Parmi les caractéristiques de ces patients, 70 % avaient reçu au moins trois lignes de traitement, 25 % avaient été autogreffés et 56 % étaient considérés comme progressant dans les 24 mois suivants le diagnostic, 74 % étaient considérés réfractaires. Les SRC ont concerné 79 % de l'ensemble des patients, dont 77 % des LF et 100 % des LZM. Les grades $\geq$ 3 étaient limités à 7 % pour LF et 13 % pour les LZM. Le taux de réponse globale était de 93 % et 80 % des patients étaient en réponse complète (81 % de réponse complète dans les LF) (*figure 3*). Après un suivi médian de 15 mois, la SSP médiane était de 23,5 mois pour les LF et de 11,8 mois pour les LZM, tandis que la SG à un an était de 93,4 % et 100 % pour le LF et le LZM, respectivement (*figure 3*). Les résultats sont très préliminaires et il n'est pas certain que les critères d'inclusion aient permis de sélectionner les patients les plus graves (50 % n'avaient pas de

FIGURE 3



Réponses, survie sans progression (SSP) et survie globale (SG) dans l'essai ZUMA-5.

critère GELF de traitement…). On attend donc avec impatience les résultats de l'ensemble de la cohorte et des autres essais s'adressant à ces mêmes histologies. Dans la LLC, les résultats des CAR-T en monothérapie dans des maladies non contrôlées sont assez décevants du point de vue de l'efficacité, en plus d'être assez toxique : 44 % de réponse globale et 28 % de réponse complète dans l'étude récemment publiée par Upenn [20]. Une excellente revue de l'ensemble des patients inclus dans les essais a été publiée en août 2019 par l'équipe de Clermont-Ferrand (Richard Lemal et Olivier Tournilhac) [21]. On ne revient pas sur les détails de leur analyse de ces patients particulièrement graves, on soulignera que le pourcentage de rémission complète oscille entre 20 et 30 %. Les explications de cette moindre efficacité seraient liées :

– aux situations sans contrôle tumoral,
– à l'immuno-subversion des lymphocytes T par le clone LLC favorisé ensuite par les lignes thérapeutiques, dont la fludarabine [22].

Les CAR-T issus des patients porteurs de LLC semblent déficients dans leur capacité d'expansion, en particulier en population $CD4^+$, et, lorsqu'ils s'expandent,

expriment des marqueurs d'épuisement compromettant des résultats durables dans le temps. Ce constat pose la question de l'intérêt des CAR-T allogéniques dans cette pathologie. L'ibrutinib administré autour de l'aphérèse semble améliorer la réponse et réduire la toxicité des CAR-T. Fraietta *et al*. en association avec l'équipe de Carl June, avait montré *in vitro* et *in vivo* que l'ibrutinib permettait d'améliorer la fonction lymphocytaire T des CAR-T, en réduisant, entre autres, l'expression du marqueur d'épuisement PD-1 [23]. La traduction clinique de ces constatations est contrastée. L'étude de Seattle a inclus 19 patients en échec d'ibrutinib, mais avec une « imprégnation » par ibrutinib, deux semaines avant la cytaphérèse et jusqu'à trois mois après injection des CAR-T. Le taux de réponse globale était de 83 %, et 61 % des patients avaient obtenu une maladie résiduelle indétectable. Cependant, certains de ces patients gardent des adénopathies détectables et ces résultats ne sont pas associés à une amélioration significative de la SSP à un an, tandis qu'était observée une réduction significative du taux de CRS grave. Enfin, l'équipe de l'université de Pennsylvanie a utilisé les CAR-T chez les patients qui n'obtiennent pas de réponse complète après six mois d'ibrutinib. Sur 19 patients ayant reçu le CTL119 (4-1BB, scFv de CD19 humanisé), cinq étaient en première ligne, et 14 étaient sous ibrutinib après une première ligne. Les toxicités ont été assez conséquentes (trois CRS 3/4, une atteinte neurologique de grade 4, un décès à J14 d'arythmie). Le taux de réponse chez ces patients « précoces » est là aussi assez décevant avec uniquement 43 % de réponse complète.

Enfin l'essai TRANSCEND-CLL-004 avec le liso-cel a mis à jour ses résultats. Sur les 23 premiers patients présentés (sur 200 prévus !), 61 % portaient une mutation de *TP53* et 40 % étaient en échec d'un BTKi et du vénétoclax. Le taux de réponse était de 81,5 % incluant 45 % de réponse complète, dont 8/9 patients réfractaires à l'ibrutinib et au vénétoclax ayant obtenu une réponse complète. Les CRS de grade 3 ont concerné deux patients, et cinq patients ont eu une neurotoxicité de grades 3-4 [24]. L'essai TRANSCEND-CLL-004 inclut également des cohortes de patients avec ibrutinib concomitant, mais aucun résultat n'a été rendu à ce jour. Plusieurs protocoles sont en cours pour la LLC : TRANSCEND-CLL-004, ZUMA-8 (actuellement interrompu). D'autres antigènes non-CD19 ont été utilisés dans la LLC : ROR-1 (NCT02194374), anti-Kappa (NCT00881920), avec des réponses, mais nous sommes sans nouvelles de développements récents de ces molécules…

Conclusion et perspectives : ce qu'on peut attendre pour 2021

L'avancée des CAR-T pour les lymphomes est complexe. En ce qui concerne les lymphomes de haut grade, compte tenu des études actuelles il n'y a pas de raison de pouvoir utiliser ces CAR-T dès la deuxième ligne avant fin 2021 ou 2022. Des essais comme ZUMA-12 pourraient cependant rapidement donner des signaux positifs forts (phase II) dans les formes réfractaires primaires de haut risque. Le liso-cel peut-il tenter son débarquement en Europe cette année 2021 ? Possible. La FDA a cependant repoussé l'examen de la molécule à novembre 2020. Le LCM a une ATU en France, et on peut espérer son utilisation en pratique courante en 2021. L'impact dans la LLC en monothérapie n'est probablement pas suffisant pour permettre une utilisation clinique. À ce jour, les essais en association sont peu nombreux et avec des effectifs trop faibles pour espérer une utilisation clinique et l'utilisation concomitante de l'ibrutinib n'a pas révolutionné les résultats d'efficacité. Le LF est probablement le meilleur candidat après les lymphomes agressifs et le LCM pour entrer dans une prescription du quotidien. Les résultats préliminaires de ZUMA-5 promettent un vrai bénéfice de cette stratégie, cependant, nous sommes en attente des résultats finaux ainsi que de ceux d'ELARA et de TRANSCEND-FL. Enfin pour le LZM : « il n'y a pas de raison que ça ne fonctionne pas ». Cependant, cette entité est assez hétérogène, et plus rare que les autres hémopathies lymphoïdes B, risquant de réduire les possibilités d'enregistrement dans cette indication.

Références

[1] Neelapu SS, Rossi JM, Jacobson CA, *et al.* CD19-loss with preservation of other B cell lineage features in patients with large B cell lymphoma who relapsed post-axi-cel. *Blood* 2019 ; 134 (Supplement_1) : 203.

[2] Jain MD, Jacobs MT, Nastoupil LJ, *et al.* Characteristics and outcomes of patients receiving bridging therapy while awaiting manufacture of standard of care axicabtagene ciloleucel CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory large B-cell lymphoma: results from the U.S. lymphoma CAR-T consortium. *Blood* 2019 ; 134 (Supplement_1) : 245.

[3] Jaglowski S, Hu Z-H, Zhang Y, *et al.* Tisagenlecleucel chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for adults with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): real world experience from the center for international blood & marrow transplant research (CIBMTR) cellular therapy (CT) registry. *Blood* 2019 ; 134 (Supplement_1) : 766.

[4] Sommermeyer D, Hudecek M, Kosasih PL, *et al.* Chimeric antigen receptor-modified T cells derived from defined CD8 + and CD4 + subsets confer superior anti-tumor reactivity *in vivo*. *Leukemia* 2016 ; 30 (2) : 492-500.

[5] Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, *et al.* Pivotal safety and efficacy results from transcend NHL 001, a multicenter phase 1 study of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in relapsed/refractory (R/R) large B cell lymphomas. *Blood* 2019 ; 134 (Supplement_1) : 241.

[6] Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, *et al.* Standard-of-care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: results from the U.S. lymphoma CAR T consortium. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 : 3119-28.

[7] Thieblemont C. Real-world results on CD19 CAR T-cell for 60 french patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma included in a temporary authorization for use (ATU) program. *EHA* 2019 ; 267354 : S160.

[8] Paillassa J, Di Blasi R, Chevret S, *et al.* CD19 CAR T-cell therapy in patients with relapse/refractory DLBCL: retrospective analysis of the eligibility criteria. *Blood* 2019 ; 134 (Supplement_1) : 2887.

[9] Bachier CR, Palomba ML, Abramson JS, *et al.* Outpatient treatment with lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in three ongoing clinical studies in relapsed/refractory (R/R) B cell non-hodgkin lymphoma (NHL), including second-line transplant ineligible patients: transcend NHL 001, outreach, and PILOT. *Blood* 2019 ; 134 (Supplement_1) : 2868.

[10] Bennani NN, Maurer MJ, Nastoupil LJ, *et al.* Experience with axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) in patients with secondary CNS involvement: results from the U.S. lymphoma CAR T consortium. *Blood* 2019 ; 134 (Supplement_1) : 763.

[11] Frigault MJ, Dietrich J, Martinez-Lage M, *et al.* Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma. *Blood* 2019 ; 134 (11) : 860-6.

[12] Sehgal AR, Hildebrandt G, Ghosh N, *et al.* Lisocabtagene maraleucel (liso-cel) for treatment of second-line (2L) transplant noneligible (TNE) relapsed/refractory (R/R) aggressive large B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL): updated results from the PILOT study. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (15_suppl.) : 8040.

[13] Jacobson CA, Westin JR, Miklos DB, *et al. Phase 1/2 primary analysis of ZUMA-6: axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in combination with atezolizumab (Atezo) for the treatment of patients (Pts) with refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL).* Presented at: 2020 American Association for Cancer Research Virtual Annual Meeting I. Abstract CT055. April 27-28, 2020.

[14] Wang M, Munoz J, Goy A, *et al.* KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2020 ; 382 (14) : 1331-42.

[15] Wang M, Gordon LI, Palomba ML, *et al.* Safety and preliminary efficacy in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL) receiving lisocabtagene maraleucel (Liso-cel) in TRANSCEND NHL 001. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (15_suppl) : 7516.

[16] Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor – Modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011 ; 365 (8) : 725-33.

[17] Kochenderfer JN, Dudley ME, Feldman SA, *et al.* B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. *Blood* 2012 ; 119 (12) : 2709-20.

[18] Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, *et al.* Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2017 ; 377 (26) : 2545-54.

[19] Hirayama AV, Gauthier J, Hay KA, *et al.* High rate of durable complete remission in follicular lymphoma after CD19 CAR-T cell immunotherapy. *Blood* 2019 ; 134 (7) : 636-40.

[20] Frey NV, Gill S, Hexner EO, *et al.* Long-term outcomes from a randomized dose optimization study of chimeric antigen receptor modified T cells in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 : 2862-71.

[21] Lemal R, Tournilhac O. State-of-the-art for CAR T-cell therapy for chronic lymphocytic leukemia in 2019. *J Immunother Cancer* 2019 ; 7 (1) : 202.

[22] Hoffmann J-M, Schubert M-L, Wang L, Hückelhoven A, Sellner L, Stock S, *et al.* Differences in expansion potential of naive chimeric antigen receptor T cells from healthy donors and untreated chronic lymphocytic leukemia patients. *Front Immunol* 2018 Jan 10; 8: 1956.

[23] Fraietta JA, Beckwith KA, Patel PR, *et al.* Ibrutinib enhances chimeric antigen receptor T-cell engraftment and efficacy in leukemia. *Blood* 2016 ; 127 (9) : 1117-27.

[24] Siddiqi T, Soumerai JD, Dorritie KA, *et al.* Rapid undetectable MRD (uMRD) responses in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) treated with lisocabtagene maraleucel (liso-cel), a CD19-directed CAR T cell product: updated results from transcend CLL 004, a phase 1/2 study including patients with high-risk disease previously treated with ibrutinib. *Blood* 2019 ; 134 (Supplement_1) : 503-1503.

[25] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, *et al.* Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017 ; 377 (26) : 2531-44.

[26] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, *et al.* Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019 ; 380 (1) : 45-56.