



Références

[1] Kanakry CG, O'Donnell PV, Furlong T, et al. Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine

conditioning. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 3497-505.

[2] Alousi AM, Brammer JE, Saliba RM, et al. Phase II trial of graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide after reduced-intensity busulfan/fludarabine conditioning for hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015 ; 21 : 906-12.

[3] Shah MV, Saliba RM, Rondon G, et al. Pilot study using post-transplant cyclophosphamide (PTCy), tacrolimus and mycophenolate GVHD prophylaxis for older patients receiving 10/10 HLA-matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2019 ; 54 : 601-6.

doi: 10.1684/hma.2019.1469

Cellules T porteuses d'un récepteur chimérique anti-BCMA bb2121 chez les patients atteints d'un myélome multiple réfractaire et/ou en rechute

Rinzine Sammut
Valentine Richez

Le développement des cellules T porteuses d'un récepteur chimérique (CAR-T cells) dans le traitement des hémopathies lymphoïdes ouvre un nouvel horizon dans le traitement du myélome multiple, qui reste encore à ce jour une hémopathie incurable. Le bb2121 est un CAR autologue avec vecteur lentiviral de seconde génération anti-BCMA (antigène de maturation des cellules B exprimé par les plasmocytes tumoraux) qui possède un domaine de costimulation 4-1bb (CD137) ainsi qu'un domaine de signalisation CD3- ζ . Les résultats des études précliniques [1] de ce CAR sont prometteurs et ont permis la réalisation d'une étude clinique de phase I.

L'objectif de l'étude CRB 401 [2] est d'évaluer la sûreté et l'efficacité du CAR bb2121 avec une analyse d'escalade de dose et une analyse d'expansion du CAR chez des patients adultes atteint d'un myélome ayant déjà reçu au moins trois lignes de traitement. La médiane de suivi après perfusion était de 11,3 mois.

Du 31 janvier 2016 au 30 avril 2018, trente-trois patients ont été analysés, avec un âge médian à 60 ans,

et le diagnostic de myélome remontait à une médiane de cinq ans. La majorité des patients avaient bénéficié d'un traitement par inhibiteur du protéasome, immunomodulateur et anticorps monoclonal de type daratumumab, et tous les patients sauf un avaient eu une autogreffe. La moitié des patients avait une cytogénétique défavorable. Une thérapie de bridge a été réalisée chez 46 % des patients et contenait les molécules de type dexaméthasone, daratumumab, bortézomib et bendamustine. Les patients bénéficiaient d'une lymphodéplétion par fludarabine et cyclophosphamide avant de recevoir une perfusion de CAR à dose 50×10^6 ou 150×10^6 ou 450×10^6 ou 800×10^6 .

La principale toxicité était hématologique avec des cytopénies de grade 3 ou plus. La majorité des patients ont expérimenté un syndrome de relargage cytokinique, le plus souvent de grade 1-2. Des effets neurologiques ont été rapportés chez moins de la moitié des patients, et étaient majoritairement des grades 1-2. Le pourcentage de réponse était de 85 % avec quinze patients en réponse complète. Les réponses étaient meilleures chez les patients ayant reçu une dose d'au moins 150×10^6 . Une MRD négative a été

obtenue chez seize patients à l'issue du suivi. La médiane de survie sans progression était de 11,8 mois. Au cours du suivi, dix-sept patients ont progressé, dont douze ayant obtenu une réponse. La médiane de durée de réponse clinique était de 10,9 mois. L'expansion des CAR était associée à la réponse, avec une persistance du CAR à un an.

Bien que ces résultats soient préliminaires, ils montrent une efficacité prometteuse du bb2121, qui encourage le développement des thérapies cellulaires dans le traitement du myélome multiple. Une étude de phase II, l'essai KarMMA est d'ailleurs actuellement en cours de réalisation avec un recrutement estimé à 150 patients [3].

Références

[1] Friedman KM, Garrett TE, Evans JW, et al. Effective Targeting of Multiple B-Cell Maturation Antigen-Expressing Hematological Malignancies by Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Human gene therapy* 2018 ; 29 (5) : 585-601.

[2] Raje N, Berdeja J, Lin L, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 1726-37.

[3] Efficacy and Safety Study of bb2121 in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (KarMMA) (bb2121). In ClinicalTrials.gov.[en ligne] 5 décembre 2017 [consulté le 29 avril 2019].