

Endoxan postgreffe, tacrolimus et mycophénolate-mofétil : la clé pour diminuer la mortalité non liée à la rechute chez les sujets âgés après un conditionnement réduit et un donneur non apparenté HLA-identique ?

Arthur Bobin
Déborah Desmier

L'utilisation de cyclophosphamide post-greffe (PT-Cy) en association avec les inhibiteurs de calcineurine (CNI) et le mycophénolate-mofétil (MMF) dans les greffes haplo-identiques a permis de diminuer significativement les taux de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë et chronique (comparable aux donneurs non apparentés HLA-identiques), et par conséquent de diminuer la mortalité non liée à la rechute (NRM), en particulier chez les sujets âgés.

L'utilisation de PT-Cy seul en prévention de la GvHD est une option possible après un conditionnement myéloablatif et l'utilisation d'un donneur HLA-identique et un greffon de moelle osseuse [1].

Pour les patients ne pouvant pas recevoir de conditionnement myéloablatif, le PT-Cy seul après un conditionnement réduit (RIC) et donneur HLA-identique, apparenté ou non, a montré des résultats décevants avec une augmentation de la NRM, une augmentation de la GvHD aiguë de grade II-IV et une diminution de la survie globale (SG) par rapport à une plate-forme classique de prévention de la GvHD par CNI + méthotrexate (MTX) ± sérum antilymphocytaire (SAL), ne permettant pas de proposer ce traitement aux sujets âgés après un RIC [2].

L'équipe de Shah *et al.* [3] a évalué, dans le cadre d'une étude pilote, l'utilisation du PT-Cy en association au tacrolimus et au MMF chez les patients âgés, greffés avec un

donneur non apparenté HLA-identique après un conditionnement réduit.

Vingt et un patients ont été inclus, de façon prospective, entre 2009 et 2015. L'âge médian des patients était de 64 ans (58-66) ; la majorité des hémopathies étaient d'origine myéloïde ; plus d'un tiers des patients présentaient une hémopathie à haut risque (DRI élevé ou très élevé) ; le greffon était de la moelle osseuse dans 86 % des cas.

Tous les patients recevaient un conditionnement par fludarabine 160 mg/m² sur quatre jours et melphalan 100 mg/m² en dose unique, associé à une TBI 2 Gy (68 %) ou à une dose de thiotépa 5 mg/kg (32 %). Le PT-Cy était administré à la dose de 50 mg/kg à J+3 et J+4 et le tacrolimus et le MMF débutaient à J+5.

Le critère de jugement principal était la NRM à J100 et les critères de jugement secondaires étaient la SG et la survie sans progression (SSP) à un an, l'incidence cumulée de rechutes et de GvHD aiguë et chronique.

Après un suivi médian de dix-sept mois (6-38), onze patients sur vingt et un étaient décédés, principalement d'infections ou de rechutes. La NRM à deux ans était de 43 %. L'incidence cumulée de GvHD aiguë de grade III-IV à J100 et à deux ans était de 4 et 24 %, respectivement, avec l'apparition de GvHD aiguë tardive concomitante de la décroissance des immunosuppresseurs. Aucune GvHD chronique n'a été observée. La SG et la SSP à deux ans étaient de 48 % et l'incidence

cumulée de rechutes à deux ans de 9 %.

Ces résultats montrent une diminution de la NRM, une diminution de la GvHD aiguë et chronique et une augmentation de la SG, par rapport au PT-Cy seul, chez les patients âgés greffés avec un donneur non apparenté 10/10. Cependant, la NRM reste comparable à celle observée avec l'utilisation d'une plateforme classique (CNI-MTX-SAL). Une étude comparative serait souhaitable pour évaluer la non-infériorité, voire la supériorité, ainsi que la tolérance (cystite hémorragique, infections, etc.) de la plateforme avec PT-Cy *versus* la plateforme classique chez les sujets âgés après conditionnement réduit et donneur non apparenté.

Cette étude pilote confirme que le PT-Cy n'a pas sa place en monothérapie dans la prévention de la GvHD après un conditionnement réduit, d'autant que ces résultats ont été observés avec des greffons de moelle, pour la plupart, ce qui ne correspond pas à la pratique française qui utilise principalement des greffons de CSP, majorant le risque de GvHD.

Par ailleurs, le suivi est court et les patients ne sont pas si âgés (58 à 66 ans) ; il serait intéressant d'évaluer le bénéfice de cette plateforme « allégée » chez des patients âgés de 70 à 75 ans pouvant recevoir une allogreffe de CSH, cette catégorie de sujets étant fragile et pouvant bénéficier d'une prévention de la GvHD moins toxique, à condition de ne pas majorer la NRM.]



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].