

## SOMMAIRE

### ACTUALITÉS



- 2 *Off-the-shelf* : cellules NK à récepteur antigénique chimérique dérivées de cellules souches pluripotentes pour hémopathies malignes B
- 3 Azacitidine + APR-246 en première ligne chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique ou de leucémie aiguë myéloïde à TP53 muté

### FOCUS



- 4 Bispécifique rime avec... magique

### ACTUALITÉS



- 6 Lisocabtagène maraleucel, nouvel anti-CD19 à récepteur chimérique
- 7 Le vénétoclax associé à l'azacitidine dans les syndromes myélodysplasiques de haut risque
- 8 CC-486 en maintenance post-consolidation dans la leucémie aiguë myéloïde en première réponse complète

## TCE

pour *T cell engagers*  
(voir p. 4)

Avec le soutien institutionnel de



Attention, cette publication a pour objectif de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, les données présentées seront susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne devront donc pas être mises en pratique. Le laboratoire Pfizer n'est pas intervenu dans le choix et la rédaction des articles.

## édito

### « Immunothérapie, immunothérapie et encore immunothérapie »\*



Mohamad Mohty\*\*

Ce nouveau numéro d'*Hémato-Info*, newsletter de la revue *Hématologie*, est essentiellement consacré aux actualités les plus marquantes du dernier congrès de la Société Américaine d'Hématologie (ASH), qui a eu lieu à Orlando en décembre 2019. Ce congrès était extrêmement riche, et a présenté de multiples nouveautés et avancées, aussi bien au niveau des hémopathies malignes que bénignes. Naturellement, dans le cadre de cette newsletter, par essence succincte, nous avons dû, avec l'ensemble des rédacteurs, opérer des choix, nécessairement discutables. Comme vous le constaterez, l'immunothérapie, sous forme cellulaire ou pharmacologique, tient toujours le haut du pavé. De nouveaux produits anti-CD19 à récepteur chimérique (CAR) sont mis au point et testés dans des essais multicentriques. Alors que même les lymphocytes CAR ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) ne sont pas encore disponibles ou accessibles partout, voilà que de nouveaux produits entrent déjà en scène, où l'on cherche à peaufiner la composition de « la soupe lymphocytaire » qui sert de point de départ à la préparation des lymphocytes CAR. Mais la technologie CAR ne se résume pas à l'utilisation des lymphocytes T autologues. Rapidement, on voit émerger d'autres cellules qui peuvent être manipulées. Ainsi, les lymphocytes NK font une entrée triomphale dans le champ des hémopathies lymphoïdes B, forts d'un profil de toxicité, voire d'efficacité, possiblement meilleur que les produits CAR dérivés de lymphocytes T.

Le succès de l'immunothérapie n'est en outre pas uniquement celui des thérapies cellulaires. Les anticorps bispécifiques sont capables de concurrencer les lymphocytes CAR, avec des résultats très prometteurs chez des patients à un stade avancé de la maladie. Leur activité sur les leucémies aiguës lymphoblastiques était connue ; voici que d'autres pathologies candidates se révèlent, notamment les lymphomes et le myélome.

L'autre champ où l'actualité est très riche est celui des traitements des hémopathies myéloïdes. Après de nombreuses années de stagnation, de nombreuses molécules arrivent enfin, dotées d'une AMM, et d'autres, très prometteuses, sont testées à cet instant même. Quand on regarde le design des études impliquant ces nouveaux agents, on constate que l'azacitidine représente souvent la colonne vertébrale des nouvelles combinaisons à venir. Sur un plan pratique, l'introduction de l'azacitidine sous forme orale représente une avancée majeure, en raison du confort qu'elle procure aux malades et du bénéfice qui en découle en termes de qualité de vie.

Au-delà des objectifs de survie et de sécurité d'emploi, il est indéniable que les aspects pratiques et économiques, de confort et de qualité de vie doivent occuper une place prépondérante lors de l'évaluation de toutes ces nouvelles stratégies thérapeutiques. Cette passion du progrès, au sens le plus large, anime toute notre communauté hématologique – et nous devons en être très fiers.

Je vous souhaite bonne lecture. ]

\* Cet éditorial a été rédigé avant la crise sanitaire due à la Covid-19.

\*\* Honoraires ; financements de recherche : Amgen, Astellas, BMS, Celgene, GSK, Janssen, Jazz, Novartis, Pfizer, Sanofi, Takeda



# Off-the-shelf : cellules NK à récepteur antigénique chimérique dérivées de cellules souches pluripotentes pour hémopathies malignes B



**Jordan Gauthier\***

**L**es lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) ciblant CD19 (FT596) ont démontré leur efficacité dans le traitement des hémopathies lymphoïdes B réfractaires. De nombreuses limitations demeurent, cependant :

- il est souvent difficile de générer rapidement un produit autologue de qualité chez des patients multitraités et porteurs d'hémopathies agressives,
- il existe un nombre significatif de rechutes post-traitement avec perte d'expression de CD19 (25-30 % dans LAL).

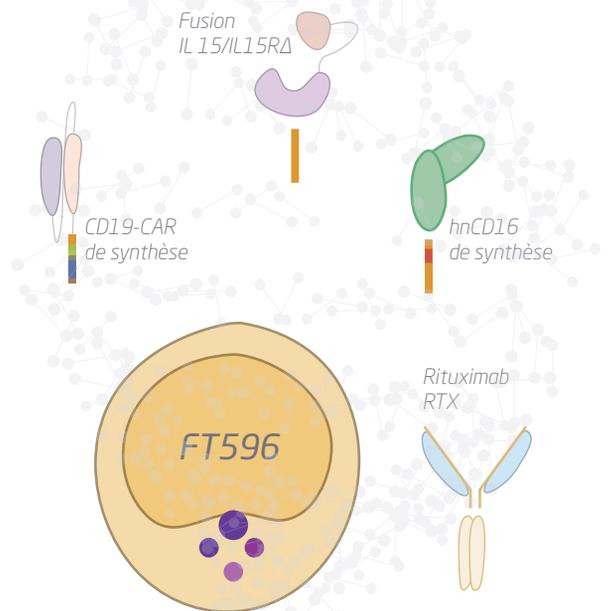
L'approche proposée par Goodridge *et al.* a l'ambition de répondre à ces deux limitations. Elle consiste à utiliser des cellules NK (pour *natural killer*) allogéniques dérivées d'un *master clone* de cellules souches pluripotentes (iPSC) et modifiées pour exprimer trois protéines (figure) :

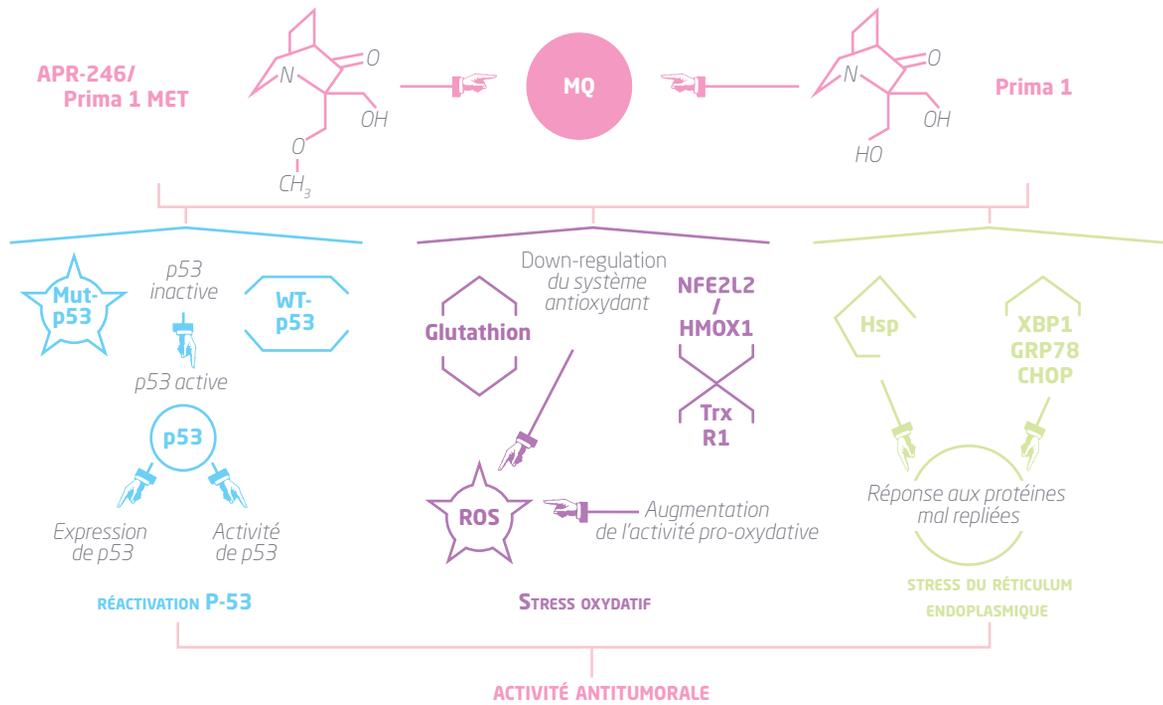
- un CAR ciblant CD19, de structure originale, car ayant pour molécule de costimulation le domaine intracellulaire SLAM du récepteur 2B4,
- une protéine de fusion composée de l'interleukine 15 et de son récepteur  $\alpha$  (IL-15/IL-15 $\alpha$ ), afin d'améliorer la longévité et la fonctionnalité *in vivo* des CAR-NK,
- un récepteur au Fc des immunoglobulines : CD16.

Les auteurs démontrent, dans deux modèles murins, que ces CAR-NK sont aussi efficaces que des CAR-T CD19 conventionnels, et que cette efficacité est potentiellement améliorée par l'addition de rituximab. Enfin, les CAR-NK combinées au rituximab étaient capables d'éradiquer des tumeurs CD19<sup>+</sup>. En conclusion, ces cellules CAR-NK combinent divers avantages. Étant d'origine allogénique, elles peuvent être générées en amont et à partir d'un matériel cellulaire renouvelable, ce qui les rend rapidement disponibles. L'expression de CD16 permet d'envisager des combinaisons synergistiques avec des anticorps monoclonaux, notamment en cas de perte de l'antigène ciblé par le CAR. En septembre dernier, la Food and Drug Administration (FDA) a donné le feu vert à la société Fate Therapeutics pour initier les essais cliniques. **Affaire à suivre de près !**

\* Honoraires ; financements de recherche : Eusapharma JMP Multerra Bio

FIGURE - RÉCEPTEURS DE SURFACE DES NK-CAR





### MÉCANISME D'ACTION DE L'ASSOCIATION AZACITIDINE + APR-246

## Azacitidine + APR-246 en première ligne chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique ou de leucémie aiguë myéloïde à TP53 muté



**Thomas Cluzeau\***

L'APR-246 est un analogue conformationnel de TP53 permettant de restaurer la conformation *wildtype* de la protéine p53, et par là même sa fonction. David Sallman (#676) et Thomas Cluzeau (#677) ont rapporté les résultats de deux études de phase II, respectivement américaine et française (Groupe francophone des myélodysplasies), évaluant cette association. L'APR246 était administré par voie intraveineuse à la dose de 4 500 mg/j de J1 à J4 et l'azacitidine par voie sous-cutanée à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup>/j de J4 à J10 tous les 28 jours. Les patients recevaient un minimum de six cycles, et une évaluation médullaire était réalisée tous les trois cycles. En cas de réponse, les patients poursuivaient le traitement jusqu'à rechute, ou bénéficiaient d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (avec possibilité de maintenance dans l'étude française à doses diminuées avec l'APR-246 à la dose de 3 700 mg/j de J1 à J4 et l'azacitidine à la dose de 36 mg/m<sup>2</sup>/j de J4 à J8 tous les 28 jours). Cinquante-cinq et 53 patients ont été respectivement inclus dans les études américaine et française. Les taux de réponse globale étaient de 87 % – dont 53 % de réponse complète (RC) – dans l'étude américaine et de 66 % (dont 49 % de RC) dans l'étude française. L'étude du profil de tolérance montrait, dans les deux études, une toxicité hématologique non augmentée, une toxicité digestive (constipation, nausées/vomissements) ainsi qu'une toxicité neurologique réversible et sans récurrence après réduction de dose de l'ordre de 40 % (dont seulement 6 % de grade 3/4). Cette toxicité était corrélée à la fonction rénale et à l'âge du patient au début du traitement. La survie médiane était de 11,6 mois dans l'étude américaine et n'était pas atteinte dans l'étude française. ]

\* Honoraires ; financements de recherche :  
 Abbvie  
 Alexion  
 Amgen  
 Aprea  
 Astellas  
 Celgene  
 Jazz  
 Novartis  
 Pfizer  
 Roche  
 Sanofi  
 Syros



# Bispécifique rime avec... magique



**Éolia Brissot\***

Le blinatumomab (Bli), anticorps bispécifique CD19<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>, dont le bénéfice dans les leucémies aiguës lymphoblastiques B (LAL-B) en rechute ou réfractaire et en situation de maladie résiduelle positive de l'adulte a été publié (1, 2), continue à montrer ses pouvoirs. Brown *et al.* ont présenté une étude de phase III randomisant le Bli *versus* la chimiothérapie en consolidation dans les LAL de risque intermédiaire ou élevé chez l'enfant et le jeune adulte (ASH 2019, abstract #LBA-1). Après induction par chimiothérapie, les patients étaient randomisés, recevant soit chimiothérapie (deux blocs de consolidation), soit Bli (deux cycles). Après évaluation, les patients étaient allogreffés (figure 1).

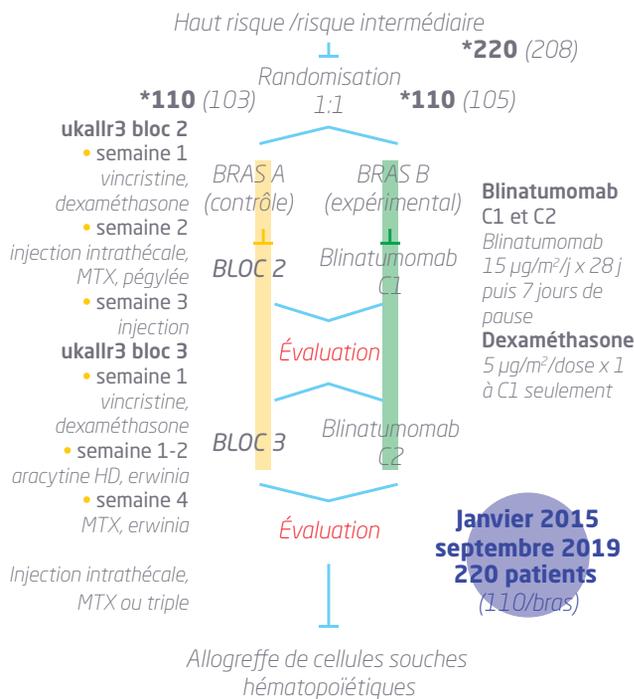
L'étude, débutée en janvier 2015, a été interrompue en septembre 2019, après que les analyses des données de suivi ont montré un bénéfice net en faveur du bras Bli, aussi bien sur la survie globale et la survie sans leucémie que sur la maladie résiduelle et les effets indésirables (figure 2).

L'allogreffe a été appliquée à 73 % des patients du bras Bli, *versus* 45 %. L'une des hypothèses avancées pour expliquer cet avantage est que la toxicité moindre du Bli a permis à plus de patients de bénéficier d'une allogreffe et d'améliorer leur survie sans leucémie.

L'un des mécanismes d'échappement postallo greffe est la diminution d'expression des molécules du CMH par les lymphoblastes, entraînant une diminution de la reconnaissance par les lymphocytes T (3). Le Bli augmente *in vitro* l'expression de ces molécules de CMH. Sur cette hypothèse d'immunomodulation, le Bli a été testé, en phase I, après greffe de cellules souches hématopoïétiques (Gojo *et al.*, abstract #778). Douze patients ont reçu en médiane un cycle de Bli à J144 (90-180). Aucun problème de tolérance n'a été noté – seul un cas de neutropénie, entraînant une réduction de dose –, ni d'exacerbation de maladie du greffon contre l'hôte ou de rejet de greffe. Le taux de rémission complète était de 83 % avec un suivi médian de 17,7 mois. La phase II est en cours. Cette approche est très intéressante pour potentialiser les effets antileucémiques de l'allogreffe.

Un deuxième anticorps bispécifique a fait l'objet d'une présentation – en session plénière, cette fois (Schuster *et al.*, abstract #6). Le mosunétuzumab (Mzb) est un anticorps CD20<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> (4), qui a été testé en phase I/Ib suivie d'une phase d'expansion dans les lymphomes B non hodgkiniens (LNH). À l'ASH, ont été présentés les résultats sur 270 patients. Le cycle 1 de Mzb était constitué d'une injection hebdomadaire de l'anticorps, un cycle durant 21 jours. L'âge médian de la population était de 62 ans (19-96), l'histologie des LNH correspondait à : 67 % de lymphomes agressifs (43 % de LNH-B diffus à grandes cellules, 12 % de lymphomes folliculaires transformés) et 32 % de lymphomes folliculaires. Les patients avaient déjà été lourdement traités. En effet, le nombre médian de lignes thérapeutiques était de trois (1-14) et 11 % des patients avaient déjà reçu des cellules T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T). Deux tiers des patients ont présenté un événement indésirable de grade 3-5, principalement des neutropénies et des hypophosphatémies. Vingt-neuf pour cent des patients ont présenté un syndrome de relargage cytokinique, majoritairement de grades 1 et 2. La neurotoxicité était rare (1,1 % des patients). Le taux de réponse dans les lymphomes agressifs était de 37 %, cette réponse étant complète dans 19 % des cas. ]

FIGURE 1 - SCHÉMA DE L'ÉTUDE AAL 1331 (#LBA1)



\* Honoraires ; financements de recherche : Alexion, Astellas, Gilead, Janssen, Jazz, Keocyt, MSD, Novartis, Pfizer, Sandoz

[1] Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, *et al.* Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):57-66.

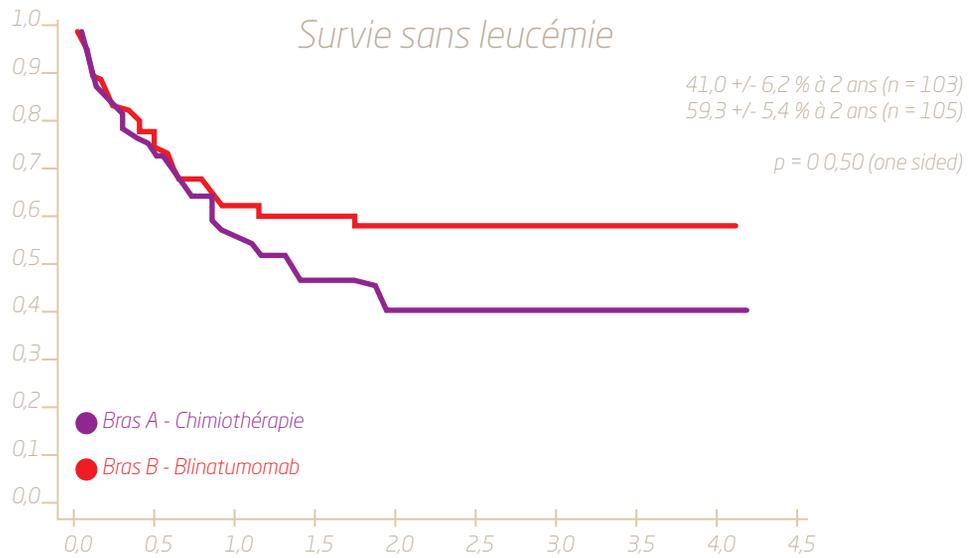
[2] Gokbuget N, Dombret H, Bonifacio M, *et al.* Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018;131(14):1522-31.

[3] de Charette M, Houot R. Hide or defend, the two strategies of lymphoma immune evasion: potential implications for immunotherapy. *Haematologica* 2018;103(8):1256-68.

[4] Sun LL, Ellerman D, Mathieu M, *et al.* Anti-CD20/CD3 T cell-dependent bispecific antibody for the treatment of B cell malignancies. *Sci Transl Med* 2015;7(287):287ra70.

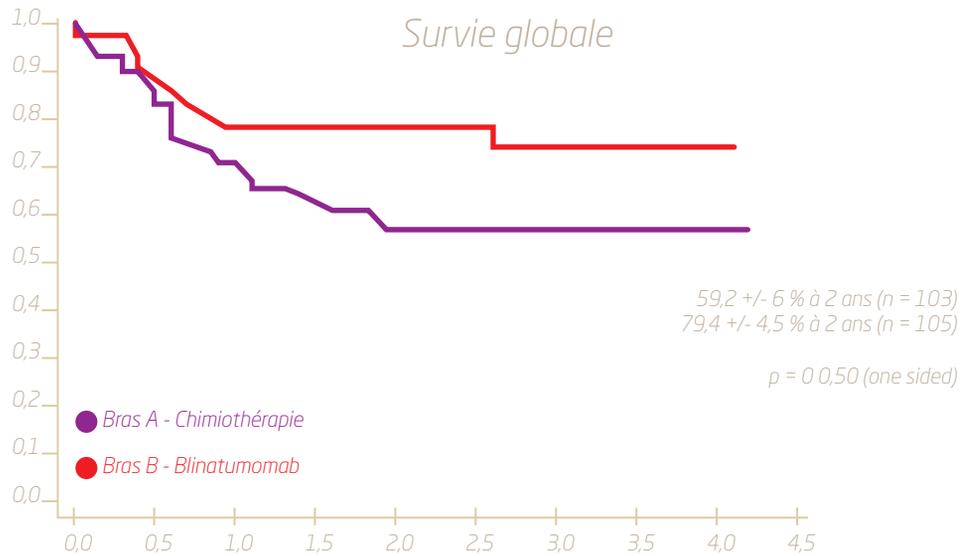


FIGURE 2 - DONNÉES DE SUIVI À 57 MOIS DE L'ESSAI BLI/CHIMIO



• Années après randomisation

BRAS A	0,3	55	39	29	18	10	4	1	1	0
BRAS B	0,5	69	47	38	31	19	10	5	2	0



• Années après randomisation

BRAS A	0,3	64	50	38	25	15	6	2	1	0
BRAS B	0,5	77	55	44	38	24	11	5	2	0



# Lisocabtagène maraleucel, nouvel anti-CD19 à récepteur chimérique

**Jordan Gauthier**

**A**bramson *et al.* ont présenté une mise à jour des résultats de l'essai de phase I multicentrique TRANSCEND NHL 001 : toxicité et efficacité des lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) chez des patients atteints de lymphomes B à grandes cellules réfractaires ou en rechute. Cet essai permettra très probablement l'approbation par la Food and Drug Administration d'un troisième produit de CAR-T dans cette indication, après au moins deux lignes de traitement.

Lisocabtagène maraleucel (liso-cel) cible également CD19 et se distingue de Kymriah et de Yescarta par son ratio lymphocytes CAR-T CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup> fixé à 1:1 – cette approche ayant démontré une efficacité antitumorale supérieure dans les études précliniques [1]. Ce même ratio CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup> est extrêmement variable dans les deux autres produits. Liso-cel partage avec Kymriah la molécule de costimulation 4-1BB. Il faut rappeler que les critères d'exclusion de TRANSCEND NHL étaient moins stricts que ceux des essais ayant permis la commercialisation de Kymriah (JULIET) et de Yescarta (ZUMA-1) : la quasi-totalité des différents types de lymphomes agressifs B étaient éligibles (incluant le lymphome primitif du médiastin et le lymphome folliculaire de haut grade ou transformé). L'administration d'une chimiothérapie de sauvetage, en bridge, après la cytophérèse, était autorisée, ainsi qu'un antécédent d'allogreffe. Les patients avec envahissement neuroméningé étaient également éligibles. Les cytopénies, en particulier la lymphopénie, n'étaient pas non plus des critères d'exclusion.

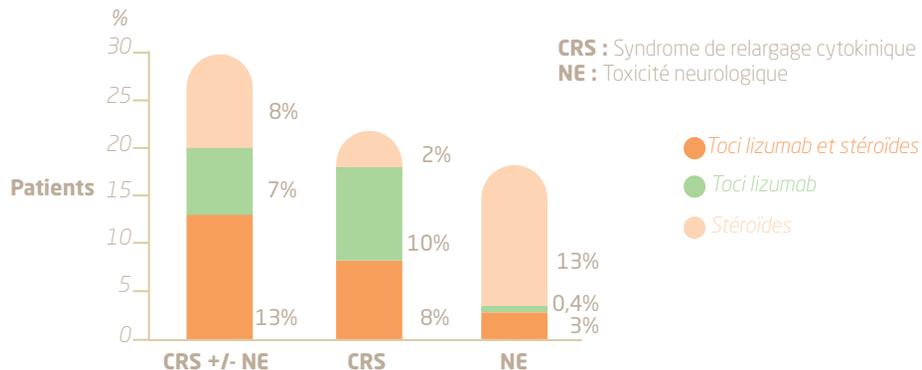
Parmi les 344 patients prélevés par aphérèse, 294 patients ont finalement reçu liso-cel après administration d'une chimiothérapie de lymphodéplétion. La principale cause (66 %) d'échec d'administration de liso-cel était le décès après la cytophérèse.

Les auteurs ont rapporté un taux élevé de réponse globale et complète (69 et 41 %, respectivement ; analyse en intention de traiter incluant tous les patients ayant reçu liso-cel). Ces réponses étaient durables, puisque après un suivi médian de 12 mois, la médiane de survie sans progression chez les patients répondeurs n'était pas atteinte. En cas de réponse complète après liso-cel, la probabilité de survie sans progression et de survie globale à 12 mois était de 65 et 85 %, respectivement. Ces résultats très prometteurs, comparables à ceux obtenus après traitement par Yescarta et Kymriah, s'accompagnaient de surcroît d'un profil de toxicité extrêmement favorable. Ainsi seuls 42 % des patients ont-ils développé un syndrome de relargage cytokinique, tous grades confondus (contre 90 % environ après traitement avec Yescarta), et 2 % un syndrome de relargage cytokinique de grade  $\geq 3$ . Une toxicité neurologique de grade  $\geq 3$  était rapportée chez 10 % des patients (figure).

En résumé, liso-cel est associé à des taux élevés de réponses durables chez les patients atteints de lymphomes B à grandes cellules réfractaires ou en rechute. Ce profil de tolérance semble plus favorable que son compétiteur Yescarta, ce qui permettrait un traitement ambulatoire chez un grand nombre de patients. La lourdeur logistique et les délais de production restent un problème crucial et une proportion non négligeable de patients prélevés ne recevra jamais le produit CAR-T (14 % dans cette étude). De nombreuses stratégies sont en cours d'évaluation pour améliorer ces processus de production, et particulièrement en raccourcir la durée. ]

[1] Sommermeyer *Leukemia* 2015

FIGURE - PRISE EN CHARGE DES TOXICITÉS DANS TRANSCEND NHL 001



# Le vénétoclax associé à l'azacitidine dans les syndromes myélodysplasiques de haut risque



**Pierre Péterlin\***

**A**ndrew Wei a rapporté les résultats préliminaires de l'étude NCT02942290 dont l'objectif principal était d'étudier la sûreté, la pharmacocinétique et la dose recommandée pour la phase II de l'association du vénétoclax (VEN) à l'azacitidine (AZA) dans les syndromes myélodysplasiques (SMD) de haut risque. Les objectifs secondaires étaient d'étudier la réponse globale selon les critères IWG, l'indépendance transfusionnelle et la survie globale. Pour entrer dans l'étude il fallait avoir un SMD *de novo*, de score IPSS int-2 ou élevé, avoir < 20 % de blastes et un *performance status* ≤ 2. Les patients ayant un SMD secondaire à un traitement, une leucémie myélomonocytaire chronique ou un syndrome mixte myélodysplasique/myéloprolifératif étaient exclus.

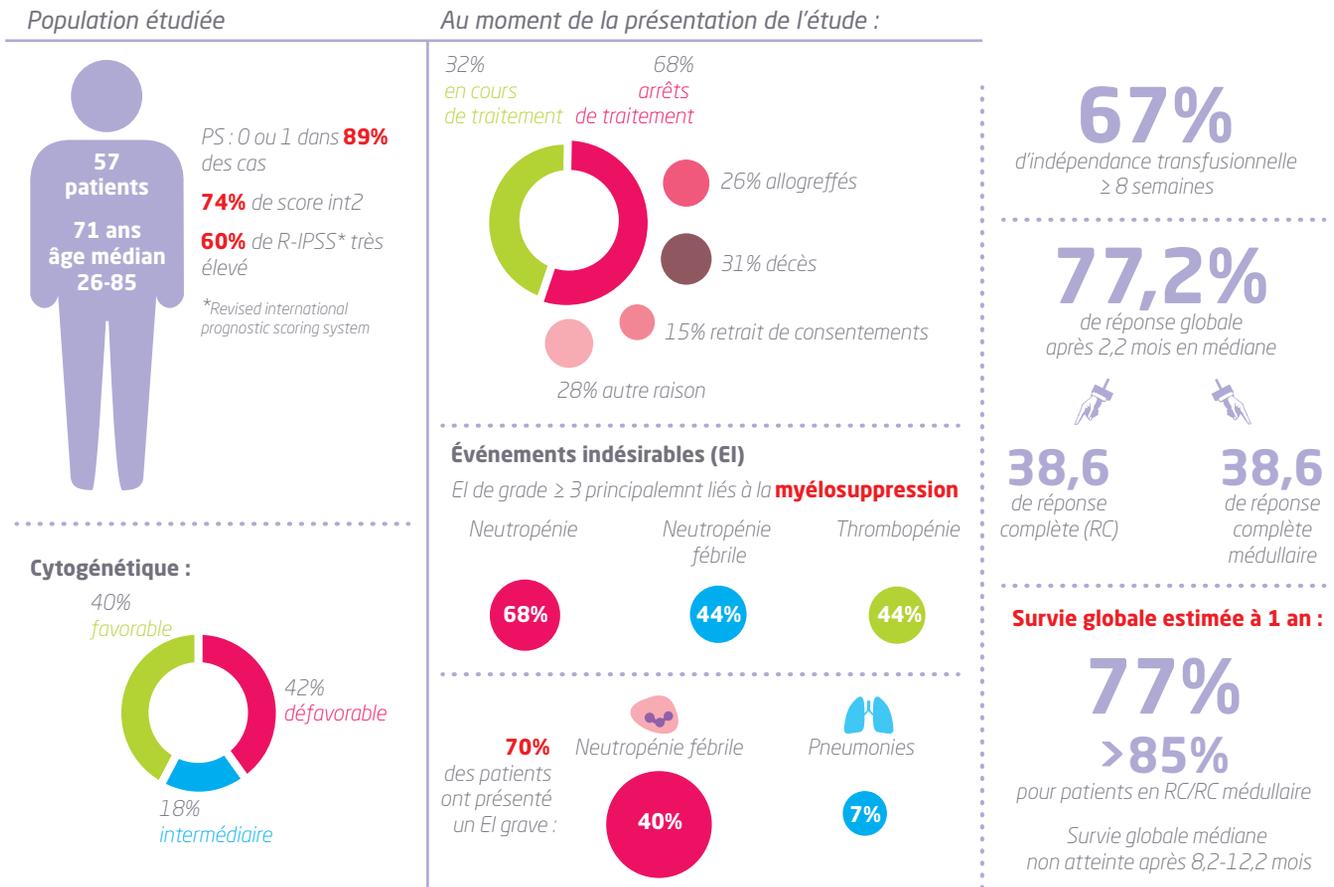
Partant de l'expérience de l'association dans les leucémies aiguës myéloïdes, le VEN a d'abord été administré en continu sur des cycles de 28 jours associé à l'AZA pleine dose (75 mg/m<sup>2</sup>/j, sept jours). Une randomisation à trois bras était prévue : bras A : VEN 400 mg/j pendant

28 jours, (n = 5) ; bras B : VEN 800 mg/j pendant 28 jours (n = 5) ; bras C : AZA monothérapie (n = 2). Il n'était pas noté pas de toxicité limitant la dose (DLT) mais deux décès dus à des neutropénies fébriles au cycle 2 : un dans le bras A, l'autre dans le bras B. De ce fait, un amendement a été porté par crainte d'une trop grande myélosuppression réduisant la durée d'administration du VEN à 14 jours avec trois paliers : 100, 200 puis 400 mg/j pour 25 patients au total. Aucune DLT n'a été notée, et la première dose recommandée pour la phase II était de 400 mg VEN de J1 à J14 + AZA 75 mg/m<sup>2</sup>/j sept jours. Enfin, une phase d'expansion sur 22 patients supplémentaires a été ouverte.

En conclusion, la dose recommandée pour la phase II est VEN 400 mg/j de J1 à J14 + AZA 75 mg/m<sup>2</sup>/j pendant sept jours ; le profil de sûreté paraît acceptable (surtout lié à la myélosuppression) et le taux de réponse élevé. L'évaluation de la durée de la réponse nécessitera une mise à jour avec un suivi plus long. ]

\* Honoraires ; financements de recherche : Abbvie Jazz

## NCT02942290 : POPULATION ET RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

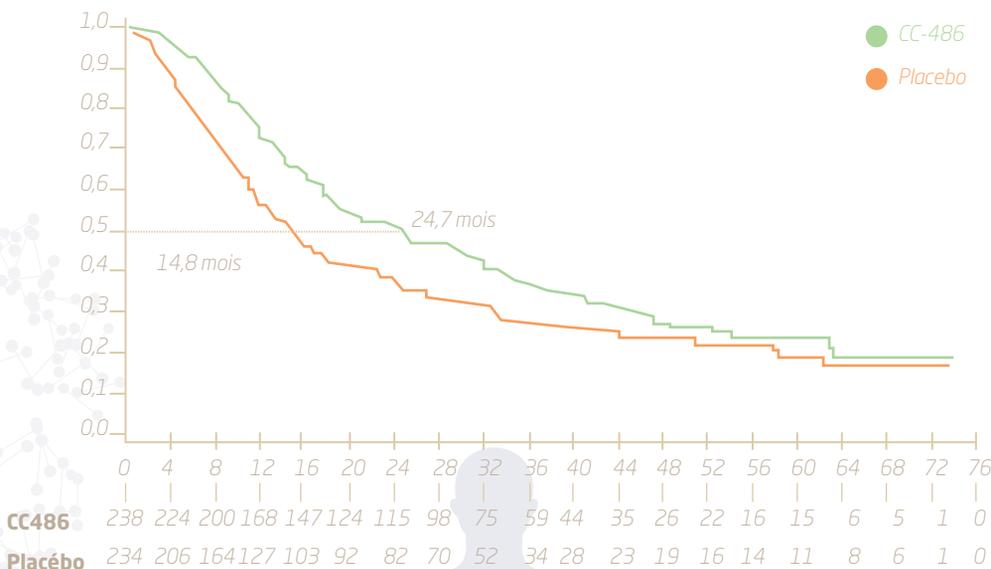




# CC-486 en maintenance post-consolidation dans la leucémie aiguë myéloïde en première réponse complète

## SURVIE GLOBALE

### • Mois après randomisation



### • Patients à risque

**Thomas Cluzeau** Le CC-486 est la formulation orale de l'azacitidine. Andrew Wei (LBA-3) a présenté les résultats de l'étude internationale de phase III QUAZAR AML-001, qui évaluait le CC-486 en traitement de maintenance de patients LAM en première ligne. Au total, 460 patients ont été inclus dans cette étude (238 CC-486 et 234 placebo). Quarante-trois pour cent des patients étaient en RC avec une maladie résiduelle (MRD) positive dans le bras CC-486, contre 50 % dans le bras placebo. En termes de tolérance, on observe majoritairement des effets secondaires digestifs, d'intensité modérée selon l'orateur, mais avec néanmoins 43 % d'interruption de traitement et 16 % de réduction de doses, relevant majoritairement d'une toxicité hématologique de type neutropénie. Les patients traités par CC-486 ont une survie globale médiane significativement plus élevée que les patients sous placebo : 24,7 *versus* 14,8 mois ( $p = 0,009$ ). Cette différence était encore plus marquée dans la population à MRD positive. ]

