

À PROPOS DE L'AUTEUR



Christopher Lemieux, M.D., FRCPC

Le Dr Christopher Lemieux est hématologue au CHU de Québec-Université Laval. Il a suivi une formation spécialisée en transplantation et en thérapie cellulaire à l'Université de Stanford en Californie, pour laquelle il a reçu la bourse Detweiler du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada et le prix Stephen Couban de la Société canadienne d'hématologie. Fort de cette expérience, il dirige actuellement le programme CAR-T au CHU de Québec-Université Laval et est membre du réseau de thérapie immunocellulaire au Québec. Il est professeur agrégé de médecine clinique et directeur du programme de bourses de recherche en hématologie à l'Université Laval.

Affiliations :

CHU de Québec-Université Laval, Laval, Québec

LES THÉRAPIES CELLULAIRES DANS LE TRAITEMENT DE LA LLC ET DU LNHi : LES AGENTS THÉRAPEUTIQUES EN COURS DE DÉVELOPPEMENT

Introduction

Des thérapies cellulaires avancées ont été introduites au Canada au cours des deux dernières années. La thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR T-cell) est actuellement le traitement de référence du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) récidivante/réfractaire (RR) chez les patients âgés de moins de 26 ans³ et, plus récemment, du lymphome à cellules du manteau en troisième intention.⁴ Ces thérapies innovantes gagnent aujourd'hui en importance dans le traitement du LDGCB, la FDA les ayant récemment approuvées en deuxième intention chez les patients candidats à une greffe de cellules souches, à la suite de récents essais de phase III.^{5,6} Un autre exemple d'immunothérapie innovante est celui des activateurs de cellules T bispécifiques (BiTEs), qui ont été étudiés dans de nombreuses tumeurs malignes à cellules B, mais qui ne sont pas encore approuvés au Canada.

Le paysage thérapeutique du lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) et de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) a évolué au cours des dernières années, de nombreuses thérapies innovantes étant à l'étude ou devenant disponibles. Cependant, les besoins thérapeutiques des patients atteints de LNHi RR et de LLC réfractaire aux inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) et du lymphome à cellules B-2 (BCL2) restent non satisfaits. Cet article est consacré aux thérapies cellulaires que les cliniciens canadiens pourront probablement utiliser dans un avenir proche pour traiter les patients atteints de LNHi ou de LLC.

Les thérapies cellulaires dans le traitement du LNHi indolent

Le lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) représente au moins 35 % des nouveaux cas de lymphome non hodgkinien aux États-Unis; parmi ceux-ci, le lymphome folliculaire est le plus fréquent. Les LNHi sont probablement sous-diagnostiqués et leur incidence pourrait être encore plus élevée, étant donné qu'un nombre important de patients atteints de la maladie sont asymptomatiques.⁷ L'évolution clinique de la majorité des LNHi est très hétérogène et de nombreux patients bénéficient d'une survie prolongée.⁸ Cependant, de nombreux patients auront probablement besoin d'un traitement à un moment donné, en fonction de l'évolution clinique de la maladie. Dans le cas du lymphome folliculaire en particulier, il est bien connu que la progression de la maladie au cours des 24 premiers mois (POD24) après une chimio-immunothérapie standard est associée à un mauvais pronostic.⁹

L'axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) et le tisagenlecleucel (Tisa-cel) sont actuellement disponibles aux États-Unis et en Europe et le seront probablement au Canada dans un avenir proche. L'autorisation d'Axi-cel repose sur ZUMA-5, un essai clinique de phase II à un seul témoin.¹⁰ Dans cet essai, des patients atteints de lymphomes folliculaires (n = 124) et de lymphomes de la zone marginale (n = 24) ont été inclus après l'échec d'au moins deux lignes de traitement antérieures (moyenne de trois). La maladie de la majorité des participants (55 %) avait progressé au cours des 24 premiers mois (POD24). Malgré cela, le taux de réponse

globale (TRG) a été de 92 %, avec un taux de réponse complète (RC) de 74 %. Dans l'analyse actualisée, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) à 18 mois étaient respectivement de 65 % et 87 %. L'autorisation de Tisa-cel en dehors du Canada repose sur l'étude ELARA.¹¹ ELARA était également un essai clinique de phase II, à témoin unique, portant sur des patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieures (moyenne de 4); cependant, seul le lymphome folliculaire était étudié. La maladie de la majorité des participants (63 %) avait progressé au cours des 24 premiers mois (POD24) et était réfractaire à la dernière ligne de traitement dans 78 % des cas. Le TRG était impressionnant à 92 %, avec un taux de RC de 75 %. La SSP à 12 mois était de 67 %.

L'accès rapide aux traitements pour la population à haut risque est le domaine qui nécessite la plus grande mobilisation. Dans la population à haut risque dont la maladie avait progressé au cours des 24 premiers mois (POD24), Axi-cel a permis d'obtenir un TRG impressionnant de 92 %, avec un taux de RC de 75 % et une durée de réponse à 18 mois de 60 %¹². Avec Tisa-cel, le taux de RC était de 59 % et la SSP à 12 mois était de 61 %.¹³

Le principal avantage de la thérapie CAR T réside dans le fait qu'elle ne nécessite qu'une seule perfusion. Toutefois, sa toxicité est très différente de celle des autres thérapies; les deux premiers effets secondaires sont le syndrome de libération des cytokines (SLC) et le syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS). Dans le cas du LDGCB, un syndrome de libération des cytokines a été rapporté chez 58 % à 93 % des patients, 13 % à 22 % étant de grade ≥ 3 , et un ICANS chez 21 % à 64 % des patients, 12 % à 28 % étant de grade ≥ 3 .^{1,2,14} Dans le cas du LNHi, le taux de syndrome de libération des cytokines était plus faible, avec 49 % à 82 %, dont 0 % à 7 % de grade ≥ 3 . L'ICANS n'était pas différent, avec un taux de 4,1 % à 59 %, dont 1 % à 19 % de grade ≥ 3 .^{10,11} Les cytopénies, l'aplasie des cellules B et les infections sont d'autres effets secondaires modérés à long terme qui doivent être pris en compte après une perfusion de thérapie par cellules CAR T.

Les activateurs de cellules T bispécifiques (BiTEs) constituent une autre forme innovante d'immunothérapie. Le mode d'action de ces thérapies à base d'anticorps repose sur la reconnaissance d'une cible spécifique sur les cellules tumorales avec un autre site de liaison pour activer les cellules T.¹⁵ Les BiTEs actuels ciblent le CD20 et le CD3; le mosunetuzumab est le plus avancé en termes de processus d'accès.¹⁶ D'autres BiTEs ont été étudiés dans les tumeurs malignes à cellules B, au cours d'études cliniques de phase I récemment publiées, portant sur le glofitamab, l'epcoritamab et l'odronextamab.¹⁷⁻¹⁹ Les BiTEs ont l'avantage d'être rapidement disponibles par rapport à la thérapie par cellules CAR T qui nécessite l'aphérèse d'un produit frais, et un temps de fabrication qui réduit le délai

de traitement de quatre à six semaines à seulement une à deux semaines au maximum.

Les résultats d'un essai de phase II à témoin unique portant sur le mosunetuzumab ont été publiés récemment.¹⁶ Seuls les patients atteints de lymphomes folliculaires ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement (en moyenne 3) ont été inclus dans l'étude. Les patients ayant reçu un traitement antérieur par cellules CAR T n'ont pas été exclus, mais ils ne représentaient que 3 % de la cohorte. La maladie des participants avait progressé au cours des 24 premiers mois dans 52 % des cas. Comme pour la majorité des BiTEs, le syndrome de libération des cytokines est l'effet indésirable le plus fréquent; il peut toutefois être atténué en ayant recours à un titrage programmé. Le mosunetuzumab nécessite une perfusion toutes les trois semaines jusqu'à la progression. Dans cet essai clinique, le TRG était de 80 %, avec un taux de RC de 60 %. Le syndrome de libération survenait uniquement lors du premier cycle avec une incidence de 44 % tous grades confondus et seulement 2 % de grade 3/4. Malgré un suivi de courte durée, aucun événement indésirable majeur inattendu n'a été signalé. Les principales caractéristiques des essais cliniques de phase II disponibles sont résumées dans le **Tableau 1**.

Les thérapies cellulaires dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)

L'utilisation de thérapies cellulaires dans le traitement de la LLC en est encore à ses débuts. Les thérapies CAR T et BiTEs sont des stratégies thérapeutiques émergentes et prometteuses pour les patients réfractaires aux inhibiteurs de BTK et de BCL2.

Bien qu'aucun produit ne soit actuellement approuvé pour un usage commercial au Canada, aux États-Unis ou en Europe, plusieurs patients atteints de LLC sont traités par thérapie cellulaire depuis plus de 10 ans. Un rapport récent décrit les caractéristiques de deux patients qui sont en rémission depuis l'administration d'une thérapie CAR T ciblant le CD19. Des données sur le lisocabtagene-maraleucel (liso-cel), une thérapie CAR T ciblant le CD 19, mais qui n'est pas disponible actuellement au Canada pour quelque raison que ce soit, ont été publiées pour le LDGCB. Les données pour les patients atteints de LLC ont été publiées récemment. Cette étude de phase I (TRANSCEND CLL 004), à laquelle ont participé 23 patients atteints d'une maladie à risque standard ou élevé et ayant déjà reçu 2 ou 3 lignes de traitement (y compris un inhibiteur de la BTK), a permis d'obtenir un TRG de 82 % et un taux de RC ou de RC avec récupération incomplète de la moelle osseuse (RCi) de 45 %. Parmi les patients ayant progressé sous inhibiteurs de BTK et de BCL2, le TRG le plus élevé a été de 80 % (60 % RC/RCi); 78 % ont présenté une maladie résiduelle minimale indétectable dans le sang et 67 % dans la moelle, ce qui semble prometteur pour les patients ayant actuellement un besoin non satisfait.²⁰ En ce qui concerne la toxicité, un syndrome de libération des cytokines s'est produit chez 74 %

Traitement	Phase	Histologie	n	TRG (%)	TRC (%)	DR médiane (mois)	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
Axicabtagene ciloleucel ¹⁰	II	LF/LZM	109	92	76	NA Le taux de DR à 18 mois était de 66 %	NA Le taux de SSP à 18 mois était de 65 %.	NA Le taux de SG à 18 mois était de 87 %
Tisagenlecleucel ¹¹	II	LF	94	87	69	NA Parmi les patients avec une RC, 87 % avaient une DR de 9 mois	NA Le taux de SSP à 12 mois était de 67 %	NA
Mosunetuzumab ¹⁶	II	LF	90	80	60	23	18	NA Le taux de SG à 18 mois était de 90 %

Tableau 1. Essai de phase II d'une thérapie cellulaire dans le traitement du LNHi.

DR : Durée de la réponse, LF : Lymphome folliculaire, LZM : Lymphome de la zone marginale, NA : Non atteint, TRC : Taux de réponse complète, TRG : Taux de réponse globale, RC : Réponse complète SSP : Survie sans progression, SG : Survie globale

des patients (9 % de grade 3) et un ICANS chez 39 % d'entre eux (22 % de grade 3/4), ce qui est plus important que dans la cohorte LDGCB.¹⁴ Les résultats de l'essai de phase II devront être suivis (NCT03331198). D'autres essais de phase précoce ont montré des résultats comparables dans cette population.²¹⁻²³ L'utilité de la poursuite de l'utilisation d'un inhibiteur de BTK tout au long du processus de traitement par cellules CAR T reste à déterminer.

Le développement des BiTEs dans le traitement de la LLC se concentre actuellement sur la double cible CD3-CD20. Les études sur l'épcoritamab (NCT04623541) et le mosunetuzumab (NCT05091424) sont en cours. Les résultats préliminaires de l'essai EPCORE CLL-1 ont été présentés précédemment, mais seulement cinq patients ont été évalués afin de déterminer s'ils présentaient une réponse.²⁴

Conclusion

Au cours des dix dernières années, les thérapies cellulaires ont fait leur apparition dans le traitement des tumeurs malignes à cellules B, des LNHi et de la LLC. Nous espérons que ces thérapies innovantes seront disponibles pour les patients canadiens dans un avenir proche. Malgré des taux de réponse élevés, le suivi des cohortes des essais cliniques est susceptible d'indiquer leur durabilité. En outre, la définition de la population de patients pour laquelle ces thérapies devraient être disponibles à l'avenir pourrait devenir un facteur dans la prise de décision des organismes payeurs.

Correspondance :

D^r Christopher Lemieux

Courriel : christopher.lemieux.med@ssss.gouv.qc.ca

Divulgence de renseignements financiers :

Honoraires des conférenciers/consultants/comités consultatifs : Kite-Gilead et Bristol-Myers Squibb

1. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, Timmerman JM. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2017 Dec 28;377(26):2531-44.
2. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, Jäger U, Jaglowski S, Andreadis C, Westin JR, Fleury I. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jan 3;380(1):45-56.
3. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, Bader P, Verneis MR, Stefanski HE, Myers GD, Qayed M. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018 Feb 1;378(5):439-48.
4. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, Timmerman JM, Holmes H, Jaglowski S, Flinn IW, McSweeney PA. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *New England journal of medicine*. 2020 Apr 2;382(14):1331-42.
5. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, Ghobadi A, Rapoport AP, McGuirk J, Pagel JM, Muñoz J. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022 Feb 17;386(7):640-54.
6. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, Ibrahim S, Mielke S, Mutsaers P, Hernandez-Illizaliturri F, Izutsu K. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2022 Jun 18;399(10343):2294-308.
7. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):265-76.
8. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Catalano JV, Brice P, Lomnionier F, Martin A. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Nov 11;37(31):2815.
9. Jurinovic V, Kridel R, Staiger AM, Szczepanowski M, Horn H, Dreyling MH, Rosenwald A, Ott G, Klapper W, Zelenetz AD, Barr PM. Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2016 Aug 25;128(8):1112-20.
10. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, Munshi PN, Casulo C, Maloney DG, de Vos S, Reshef R. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The lancet oncology*. 2022 Jan 1;23(1):91-103.
11. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, Ghosh M, Popplewell L, Chavez JC, Bachy E, Kato K. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nature medicine*. 2022 Feb;28(2):325-32.
12. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal A, William BM, Munoz J, Salles GA, Casulo C, Munshi PN, Maloney DG, De Vos S, Reshef R. Outcomes in ZUMA-5 with axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL) who had the high-risk feature of progression within 24 months from initiation of first anti-CD20-containing chemoimmunotherapy (POD24).
13. Thieblemont C, Dickinson M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler JP, Ghosh M, Popplewell LL, Chavez JC, Bachy E, Kato K, Harigae H. Efficacy of tisagenlecleucel in adult patients (Pts) with high-risk relapsed/refractory follicular lymphoma (r/r FL): subgroup analysis of the phase II Elara study. *Blood*. 2021 Nov 23;138:131.
14. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, Mehta A, Purey E, Maloney DG, Andreadis C, Sehgal A. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet*. 2020 Sep 19;396(10254):839-52.
15. Budde LE, Bartlett NL. Single-agent mosunetuzumab shows durable complete responses in patients with relapsed or refractory B-cell lymphomas: phase I dose-escalation study. *American Society of Clinical Oncology*.
16. Budde LE, Sehn LH, Mataras M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, Kuruvilla J, Canales M, Dietrich S, Fay K, Ku M. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2022 Aug 1;23(8):1055-65.
17. Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, Carlo-Stella C, Offner FC, Sureda A, Salles G, Martinez-Lopez J, Crump M, Thomas DN, Morcos PN. Glofitamab, a novel, bivalent CD20-targeting T-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-cell lymphoma: a phase I trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Jun 6;39(18):1959.
18. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, Johnson P, Linton KM, Chamuleau ME, Lewis DJ, Balari AS, Cunningham D, Oliveri RS, Elliott B. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *The Lancet*. 2021 Sep 25;398(10306):1157-69.
19. Bannerji R, Arnason JE, Advani RH, Brown JR, Allan JN, Ansell SM, Barnes JA, O'Brien SM, Chavez JC, Duell J, Rosenwald A, Odronekstamab, a human CD20× CD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. *The Lancet Haematology*. 2022 May 1;9(5):e327-39.
20. Siddiqi T, Soumerai JD, Dorritie KA, Stephens DM, Riedell PA, Arnason J, Kipps TJ, Gillenwater HH, Gong L, Yang L, Ogasawara K. Phase I TRANSCEND CLL 004 study of lisocabtagene maraleucel in patients with relapsed/refractory CLL or SLL. *Blood*. 2022 Mar 24;139(12):1794-806.
21. Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Cherian S, Chen X, Wood B, Lozanski A, Byrd JC, Heimfeld S, Riddell SR. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells after failure of ibrutinib. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Sep 9;35(26):3010.
22. Gauthier J, Hirayama AV, Purushe J, Hay KA, Lymph J, Li DH, Yeung CC, Sheih A, Pender BS, Hawkins RM, Vakli A. Feasibility and efficacy of CD19-targeted CAR T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020 May 7;135(19):1650-60.
23. Porter DL, Hwang WT, Frey NV, Lacey SF, Shaw PA, Loren AW, Bagg A, Marcucci KT, Shen A, Gonzalez V, Ambrose D. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Science translational medicine*. 2015 Sep 2;7(303):303ra139.
24. Kater AP, Christensen JH, Bentzen HH, Niemann CU, Hutchings M, Chen J, Rios M, Palenski T, Li T, Mato AR. Subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: preliminary results from the Epcore CLL-1 trial. *Blood*. 2021 Nov 23;138:2627.