

Immunothérapie du myélome multiple : aujourd'hui et demain

Immunotherapy for multiple myeloma: today and tomorrow

A. Talbot*, B. Arnulf*

RÉSUMÉ

L'immunothérapie du myélome multiple (MM) prend son envol. Les anticorps monoclonaux anti-CD38 ont révolutionné le pronostic du MM et vont devenir un standard de traitement en combinaison avec les IMiD et les inhibiteurs du protéasome en première ligne. Les anticorps monoclonaux anti-checkpoint et bispécifiques sont en plein développement mais leur place reste à préciser. L'immense espoir de rémission à long terme – voire de guérison – repose sur les CAR T-cells qui montrent déjà une efficacité remarquable chez les malades réfractaires à tout. Un énorme effort est cependant à fournir concernant la cible antigénique, la persistance à long terme et les effets indésirables ainsi que l'implication des instances de santé.

Mots-clés : Anticorps monoclonaux – Molécules bispécifiques – Anticorps anti-checkpoint – CAR T-cells.

SUMMARY

Anti-CD38 monoclonal antibodies have greatly improved the prognosis of myeloma and will become a standard of care in combination with IMiD and proteasome inhibitors in first line treatment. Anti-checkpoint and bispecific monoclonal antibodies are in full development but their place remains to be specified. The immense hope of long-term remission or cure is based on CAR T-cells, which already show a remarkable efficacy in multirefractory patients. However, huge efforts are still required in order to properly identify antigenic targets, appreciate long-term persistence and side effects as well as to involve health authorities.

Keywords: Monoclonal antibodies – Bispecific molecules – Antibodies anti-checkpoint – CAR T-cells.

Malgré le développement récent des anticorps monoclonaux (AcM) et leur impact favorable sur la survie, l'immunothérapie du myélome multiple (MM) est une nouvelle voie qui n'en est encore qu'à ses débuts. La meilleure compréhension des mécanismes de résistance du plasmocyte et de son environnement vis-à-vis de l'immunité antitumorale et l'amélioration des techniques biologiques représentent une aide précieuse pour franchir les étapes de ce développement.

Anticorps monoclonaux

Antiplasmocytes

Le développement des AcM anti-CS1/SLAMF7 (élotuzumab), mais surtout anti-CD38 (daratumumab), avec comme objectif de cibler les antigènes surexprimés à la surface des plasmocytes tumoraux, a clairement ouvert la voie de l'immunothérapie dans le MM. Les résultats les plus impressionnants sont observés avec le daratumumab (Dara) qui, au-delà de son efficacité

antiplasmocytaire en monothérapie, exerce une activité synergique avec les immunomodulateurs de type IMiD et au moins additive avec les inhibiteurs du protéasome. Cet effet synergique est illustré par l'étude POLLUX, qui a comparé lénalidomide-dexaméthasone à Dara-lénalidomide-dexaméthasone, et qui a montré, chez les malades en rechute, des réponses profondes, avec 11,9 versus 2,5 % de maladie résiduelle (MRD) négative en NGS (*Next Generation Sequencing*) au seuil de 10^{-6} dans le bras avec Dara et une médiane de survie sans progression (SSP) non atteinte, mais qui va dépasser 40 mois (1). Les résultats de l'étude de phase II associant Dara-pomalidomide-dexaméthasone semblent moins impressionnants, avec une médiane de SSP à 9 mois, mais cet essai concerne des malades à l'état plus avancé, le plus souvent en troisième rechute (2). Cela plaide en faveur d'une utilisation plus précoce du Dara, qui a été testé en première ligne chez les sujets jeunes en association avec bortézomib-thalidomide-dexaméthasone (essai CASSIOPEIA) et chez les sujets âgés, en association avec lénalidomide-dexaméthasone (essai MAIA). Ces études, maintenant closes et dont nous attendons

* Service d'immuno-hématologie, UMR Inserm 1126, hôpital Saint-Louis, Paris.

avec impatience les résultats, devraient aboutir, avec les données de l'étude ALCYONE (bortézomib-melphalan-prednisone ± Dara) à l'enregistrement du Dara en première ligne comme traitement de référence du MM. Malgré cette efficacité remarquable sont apparues des limites, sous la forme de résistances et/ou de rechutes, avec parfois des plasmocytes CD38 négatifs par perte d'expression ou probablement en majorité par modulation antigénique ou surexpression des protéines membranaires protectrices de l'effet du complément (CD55, CD59). Ces mécanismes risquent de concerner également les autres AcM anti-CD38 actuellement en développement (isatuximab, MOR 2202) [3].

Anticorps monoclonaux couplés

Après la démonstration de l'inefficacité de l'anticorps anti-CD138 (indatuximab) couplé à un inhibiteur des microtubules (maytansinoïde DM4), la recherche de cibles antigéniques spécifiques du plasmocyte a logiquement conduit au développement d'AcM anti-BCMA (*B-Cell Maturation Antigen*), exprimé sur les plasmocytes normaux et tumoraux mais pas à la surface des cellules des autres tissus y compris les cellules hématopoïétiques, à l'exception d'une partie des lymphocytes B. L'anticorps anti-BCMA exerce une activité cytotoxique modérée mais peut être couplé à un agent inhibiteur des microtubules dérivé de l'auristatine, le mono-méthyl auristatine F (MMAF) [GSK2857916]. Les premiers résultats de phase I (étude DREAMM-1), rapportés à l'ASH 2017, font presque rêver. Chez 35 patients évaluable, très lourdement traités (médiane du nombre de lignes préalables : 5 [extrêmes : 1-13]), avec une administration toutes les 3 semaines pendant 1 an, on observe 60 % de réponses globales (RG) dont 51 % supérieures à une très bonne réponse partielle (TBRP). Avec une médiane de suivi encore très courte (6,6 mois), la médiane de survie sans progression est de 7,9 mois (4). L'intérêt du GSK2857916 en combinaison avec les IMiD et/ou les inhibiteurs du protéasome est en cours d'évaluation.

Anti-checkpoints

La surexpression de PD-L1 par les plasmocytes tumoraux ou leur environnement et la présence de lymphocytes T antitumoraux exprimant PD-1, ainsi que les résultats obtenus avec les AcM bloquant les signaux de costimulation inhibiteurs (anti-PD-1 et anti-CTLA4) dans le mélanome et dans la maladie de Hodgkin, ont conduit à tester leur utilisation dans le MM. Malgré l'absence d'efficacité du nivolumab en monothérapie (5), l'utilisation combinée des anti-PD-1 et des IMiD pourrait être bénéfique. En effet, l'association

pembrolizumab-lénalidomide-dexaméthasone avait montré 76 % de réponse chez 17 malades. Une étude de phase II (n = 48) associant pembrolizumab-pomalidomide-dexaméthasone a montré 60 % de réponse globale dont 8 % de réponses complètes (RC), une durée de réponse de 14,7 mois et une médiane de SSP de 17,4 mois avec un recul médian de 15,6 mois. Sur la base de ces résultats, les études de phase III KEYNOTE-185 et KEYNOTE-183 ont débuté, mais ont été stoppées du fait d'une surmortalité dans le bras pembrolizumab. Cette surmortalité semble être cardiovasculaire et différente des effets indésirables de type pneumopathie interstitielle, hypothyroïdie, colite et autres manifestations auto-immunes qui sont importantes, mais devraient pouvoir être mieux gérées avec l'expérience (6).

D'autres essais de phase II testant le pembrolizumab en postautogreffe ont été rapportés à l'ASH 2017 chez les malades ayant une réponse partielle avant autogreffe (7). Le recul est trop faible pour en tirer des conclusions. La place des AcM anti-checkpoints dans le traitement du MM reste donc à préciser d'autant qu'une meilleure connaissance de ces signaux inhibiteurs a mis en évidence de nombreuses autres molécules comme LAG3, Tim-3, TIGIT, etc., non ciblées par les anti-PD-1/PD-L1.

Molécules bispécifiques

Le concept d'anticorps de spécificité mixte date de plus de 50 ans et a conduit au développement du blinatumomab, anticorps bispécifique anti-CD3 et anti-CD19, enregistré dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques B (LAL-B). L'idée est de rapprocher les lymphocytes T de leurs cibles et de les activer de façon indépendante du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et du récepteur T pour l'antigène (TCR). Sur le plan structurel, on distingue, d'une part, les anticorps bispécifiques avec conservation du fragment Fc, reliés par *cross-linking* ou stabilisés au niveau des parties constantes (*knobs-into-hole*) et, d'autre part, les bispécifiques ne contenant que les parties variables (*single chain variable Fragment* [scFv]) reliées par un *linker* (*Bispecific T cell Engager* [BiTE[®]] et *Dual Affinity ReTargeting* [DART[®]]) [8].

Dans le MM sont seulement actuellement testés en étude clinique de phase I, le BiTE anti-BCMA/anti-CD3 et l'anticorps bispécifique anti-CD38/anti-CD3 (GBR 1342), respectivement chez des malades en rechute et après épuisement de tous les médicaments disponibles. Aucune donnée d'efficacité n'est réellement disponible actuellement.

Les limites d'utilisation de ces anticorps résident dans leur courte durée de vie, leur propre immunogénicité, malgré l'humanisation, mais surtout dans la perte d'expression de l'antigène ciblé et l'activation parfois modérée des lymphocytes T in vivo. Leur efficacité peut aussi être inhibée par des signaux immuno-suppresseurs de l'environnement tumoral de type *checkpoints* (8).

Les perspectives d'amélioration de l'efficacité des molécules bispécifiques consistent bien sûr en la recherche de nouveaux antigènes (Wue-1 ligand, FcRH5) et de leur combinaison avec un AcM anti-*checkpoint*. Une approche originale utilise un anticorps bispécifique reconnaissant, d'une part, CD38 et, d'autre part, un petit peptide artificiel. Après l'administration du bispécifique, le peptide couplé à l'yttrium90 est injecté, permettant de cibler très précisément les cellules recouvertes de la portion anti-CD38. Ce projet est également en développement préclinique.

Pour le futur, des systèmes de production locale (médullaire) et continue de BiTE® et de cytokines, en les faisant produire, par exemple, par les cellules souches mésenchymateuses du stroma médullaire ou par les virus oncolytiques, sont en cours d'élaboration.

Enfin, de nouveaux AcM bispécifiques recrutant les cellules NK (BiKE), associés ou non à la production de cytokines comme l'IL-15 (TriKE) pourraient représenter une piste intéressante.

CAR T-cells

Actuellement, les résultats les plus bouleversants sont observés après l'utilisation de cette stratégie d'immunothérapie adoptive à l'aide de lymphocytes T exprimant un récepteur chimérique (*Chimeric Antigen Receptor* [CAR]).

Les CAR sont des protéines chimériques associant des domaines de signalisation intracellulaires tels que la chaîne CD3- ζ du récepteur T, un signal de costimulation, comme CD28 ou 4-1BB, dont le nombre varie selon les générations de CAR, une région transmembranaire et les régions variables (scFv) d'un anticorps dirigé contre un antigène d'intérêt. Plusieurs générations de CAR ont été développées. La première génération est composée d'un fragment variable simple brin (scFv) constituant le domaine extracellulaire, relié au domaine CD3- ζ intracellulaire. La deuxième possède un signal de costimulation comme CD28 ou 4-1BB entre les 2 domaines. La troisième génération contient, quant à elle, plusieurs domaines de costimulation induisant de meilleurs niveaux de prolifération et de survie des

lymphocytes T ainsi qu'une efficacité accrue chez les patients (9). Vingt-cinq ans après la construction des premières CAR T-cells in vitro, l'utilisation clinique et l'efficacité impressionnante des CAR T-cells anti-CD19 ont conduit à leur enregistrement dans le traitement des LAL-B de l'enfant et de l'adulte et des lymphomes B diffus à grandes cellules.

Dans le MM, des études cliniques ont été menées avec des CAR T-cells dirigées contre CD138, la chaîne légère kappa et BCMA. Seuls les CAR T-cells anti-BCMA semblent donner des résultats prometteurs. Même si encore peu de malades ont été traités jusqu'à ce jour, les résultats, sur les 18 premiers patients, de l'étude de phase I CRB-401 testant les CAR T-cells anti-BCMA bb2121 de deuxième génération ont été présentés à l'ASH 2017. Chez des malades très lourdement traités (médiane de lignes antérieures : 7), dont un tiers de pentaréfractaires y compris au Dara, le taux de réponse est de 94% dont 56% de RC. La réponse est rapide (1 à 3 mois) avec 10% de patients développant un syndrome de relargage cytokinique de grade 3 et une toxicité neurologique limitée (1 seul malade). À 9 mois, 70% des malades n'ont pas rechuté (10).

Ces résultats n'ont jamais pu être atteints avec les médicaments enregistrés aujourd'hui dans le traitement du MM. Ils conduisent d'ores et déjà à l'ouverture d'essais cliniques testant cette stratégie plus tôt dans l'histoire de la maladie, en première rechute ou chez les malades réfractaires primaires. Cependant, outre la nécessité de confirmer ces résultats sur un nombre supérieur de patients, quelques limites apparaissent tant sur le plan scientifique que sur le plan pratique.

Au niveau scientifique, ces premiers résultats, bien qu'impressionnants, laissent apparaître que 30% des malades rechutent à 9 mois et que l'hétérogénéité de l'expression de BCMA à la surface des plasmocytes tumoraux et éventuellement le taux de BCMA sérique circulant limitent leur utilisation. En réalité, l'efficacité et la tolérance des CAR T-cells peuvent être améliorées en agissant sur 3 niveaux (11). Tout d'abord, au niveau de la cible antigénique, dont on peut modifier l'affinité de reconnaissance, la nature ou encore le nombre. Dans cette perspective, un CAR exprimant la séquence d'APRIL, reconnaissant BCMA et le récepteur TACI, exprimés à la surface des plasmocytes a été récemment développé et a montré son efficacité préclinique. Ce CAR APRIL (A-CAR) est maintenant testé en phase I chez les malades atteints de MM (12). Ensuite, la signalisation mise en jeu dans le lymphocyte T est capitale pour la prolifération et l'amplification des lymphocytes T cytotoxiques mais aussi pour l'établissement de

cellules effectrices mémoire, garantes de la persistance d'une surveillance antitumorale. Dans ce sens, les CAR T-cells de troisième génération, avec 2 domaines de costimulation, devraient être un progrès, de même que la cotransduction de cytokines activatrices avec le CAR (IL-2, IL-15) ou la combinaison des CAR T-cells avec un anticorps ou un agent neutralisant les checkpoints (anti-PD-1, par exemple). La combinaison de CAR T-cells anti-BCMA avec les IMiD apparaît également prometteuse in vitro et une étude clinique vient de démarrer pour tester cette association chez les malades en rechute/réfractaires (13). Enfin, les effets toxiques des CAR T-cells, en dehors de l'apprentissage de la gestion des syndromes de relargage cytokinique, doivent être réduits au minimum. Dans cette optique, des systèmes de "gène suicide", d'activation inductible de la caspase 9 ou d'expression d'un antigène de type CD20 ciblé par le rituximab, permettant d'éliminer les CAR T-cells en cas de toxicité importante, ont déjà montré leur faisabilité. Un autre moyen élégant, actuellement testé in vitro dans notre laboratoire, pourrait être particulièrement adapté au MM pour lequel il existe peu d'antigènes purement spécifiques. Cette stratégie consiste à utiliser les CAR T-cells à "double détente" dans lesquelles la reconnaissance de 2 antigènes différents est nécessaire pour l'activation cellulaire. La partie scFv reconnaissant un antigène est couplée au domaine CD3- ζ , tandis que le scFv de l'autre antigène est couplé aux autres domaines d'activation. Ce système semble efficace in vitro et devrait permettre d'améliorer la spécificité et d'induire un signal d'activation puissant en limitant considérablement les effets "on target/off tumor".

De nouvelles stratégies de CAR T-cells anti-CD19 se développent actuellement à partir de cellules T allogéniques dans le traitement des LAL B. Une stratégie CAR est également développée dans des cellules NK (CAR NK). Il est difficile de dire aujourd'hui quelle sera la place de cette stratégie allogénique dans le MM. Sur le plan pratique, le principal obstacle est le circuit à parcourir depuis le prélèvement des lymphocytes du malade, jusqu'à l'activation et la transduction des lymphocytes par un lentivirus contenant la construction puis la réinjection des lymphocytes. Le deuxième problème majeur est le coût du produit final et de la procédure. Surtout, le constat du retard pris en France, même par rapport aux autres pays européens, sur la participation aux essais cliniques impliquant les CAR T-cells et leur potentiel développement académique, est alarmant.

Conclusion

Il est clair que l'immunothérapie et en particulier la stratégie des CAR T-cells est une sérieuse piste pour cette fois atteindre réellement la guérison du MM. Il est probable qu'il n'y ait pas finalement qu'une seule stratégie idéale et que plusieurs types de CAR T-cells ou la combinaison d'immunothérapies soient validés pour le traitement du MM. En attendant, il est nécessaire de confirmer les résultats initiaux sur un plus grand nombre de malades et de mener des petites études de phase I/II, au mieux avec une collaboration étroite entre les secteurs industriel et académique au sein de centres référents, avec l'aide des instances gouvernementales qui doivent être sensibilisées. ■

A. Talbot et B. Arnulf
déclarent ne pas avoir
de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al.; POLLUX Investigators. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(14):1319-31.
2. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2017;130(8):974-81.
3. Niels WCJ, van de Donk NW, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood* 2018;131(1):13-29.
4. Trudel S, Lendvai N, Popat R et al. Deep and durable responses in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with monotherapy GSK2857916, an antibody drug conjugate against B-cell maturation antigen: preliminary results from part 2 of study BMA117159. *Blood* 2017;130:741.
5. Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase Ib study. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2698-704.
6. Pianko MJ, Moskowitz AJ, Lesokhin AM. Immunotherapy of lymphoma and myeloma: facts and hopes. *Clin Cancer Res* 2018;24(5):1002-10.
7. Pawarode A, D'Souza A, Pasquini MC. Phase 2 study of pembrolizumab during lymphodepleted state after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma patients. *Blood* 2017;130:339.
8. Velasquez MP, Bonifant CL, Gottschalk S. Redirecting T cells to hematological malignancies with bispecific antibodies. *Blood* 2018;131(1):30-8.
9. Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov* 2013;3(4):388-98.
10. Berdeja JG, Lin Y, Raje N et al. Durable clinical responses in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma: updated results from a multicenter study of bb2121 anti-Bcma CAR T cell therapy. *Blood* 2017;130:740.
11. Li H, Zhao Y. Increasing the safety and efficacy of chimeric antigen receptor T cell therapy. *Protein Cell* 2017;8(8):573-89.
12. Lee L, Draper B, Chaplin N et al. An APRIL-based chimeric antigen receptor for dual targeting of BCMA and TACI in multiple myeloma. *Blood* 2018;131(7):746-58.
13. Wang X, Walter M, Urak R. Lenalidomide enhances the function of CS1 chimeric antigen receptor-redirection T cells against multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2018;24(1):106-19.