

État des lieux dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens

CAR-T cells for B cell lymphomas, where are we?

B. Tessoulin*

RÉSUMÉ

Le développement des technologies d'immunothérapie autologue T par expression du récepteur chimérique anti-CD19 est en train de bouleverser nos pratiques. Les résultats positifs s'accumulent pour les CAR-T cells (études ZUMA-1, JULIET, TRANSCEND-NHL-01), avec des taux de rémission complète persistante situés entre 40 et 58 % chez des patients souffrant d'un lymphome B agressif en situation réfractaire ou de rechute itérative. Si ces excellents résultats ont été confirmés en situation de vie réelle dans la population américaine, ils ne doivent pas cacher que, en intention de traiter, les succès sont plus modestes. Les données de plus de 500 patients traités par ces produits sont désormais publiées, les toxicités directes (syndrome de relargage cytokinique et toxicité neurologique) sont désormais bien identifiées et leur prise en charge codifiée. Les efforts se concentrent maintenant sur l'identification des mécanismes de résistance et les combinaisons à venir.

Mots-clés : CAR-T cells – Lymphomes B agressifs – Réfractaire – Immunothérapie.

SUMMARY

Chimeric antigen receptor T-cell therapies are currently shifting paradigms in our daily practice. Several encouraging results of CAR-T cells trials have been reported (ZUMA-1, JULIET, TRANSCEND-NHL-01), to achieve high and prolonged responses in patients with relapsed/refractory high-grade B cell lymphomas. Although these result rates translate well in the real-life setting, intent-to-treat response rates are lower. Outcomes of more than 500 patients have been reported so far, showing that toxicities (cytokine release syndrome, neurological toxicity) are manageable. The identification of resistance mechanisms and the efficacy of combinations are next to come.

Keywords: CAR-T cells – Aggressive B cell lymphomas – Refractory – Immunotherapy.

L'apport de l'immunothérapie par anticorps thérapeutiques dans les lymphomes B agressifs (LBA) est indéniable depuis les années 2000 (1), avec plus de 50 % de patients en rémission complète persistante après la première ligne de traitement. Cependant, les situations de patients réfractaires ou en rechute après la fin de l'intensification thérapeutique ne sont pas rares (2, 3). L'arrivée, il y a une dizaine d'années, d'essais cliniques utilisant des cellules T exprimant un récepteur chimérique anti-CD19 (CAR-T cell anti-CD19) de première (sans signal de costimulation), puis de deuxième et de troisième génération (avec costimulation), a posé les bases du traitement par immunothérapie cellulaire autologue spécifique. Quels sont les produits cellulaires disponibles ? Quels résultats d'études ont permis leur

commercialisation en Europe ? Ces résultats sont-ils robustes en situation de vie réelle ?

Lymphomes B agressifs : 3 essais "pivots", et la vraie vie ?

Essais de phase II

Nous ne reviendrons pas sur les premiers essais thérapeutiques académiques, principalement nord-américains, avec des cohortes de faible effectif et d'histologie hétérogène, dont l'apport a été cependant décisif : développement des produits actuellement utilisés, importance de la lymphodéplétion préinjection, quantité de cellules à réinjecter, toxicités attendues, sans parler de l'efficacité (4-7).

* Service d'hématologie clinique, CHU de Nantes.

Dans les LBA, 2 produits ont été testés dans des essais de phase I/II, qui ont conduit à leur autorisation d'utilisation aux États-Unis puis en Europe (été 2018) : le tisagenlecleucel et l'axicabtagene ciloleucel. Concernant la troisième *CAR-T cell*, le JCAR017 (lisocabtagen), aucune donnée publiée n'est connue en dehors de communications en congrès et il n'existe aucune licence d'utilisation aux États-Unis ou en Europe.

Axicabtagene ciloleucel

L'axicabtagene ciloleucel a été le premier produit autorisé aux États-Unis. Ses indications en France sont superposables aux critères d'inclusion de l'étude ZUMA-1 (8) : les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), en rechute/réfractaire après 2 lignes de traitement (ASMR III). L'étude ZUMA-1 (dont on rapporte les résultats des phases I/II) a été conduite aux États-Unis (et dans un centre israélien) et a inclus 119 patients (= apherèse), dont 108 ont reçu les *CAR-T cells* (il y a eu 2 décès par progression, 3 maladies chimiosensibles à la lymphodéplétion [1 décès par syndrome de lyse et 2 maladies non mesurables], 5 événements indésirables et 1 échec de fabrication). Dans cette étude réalisée sur le sol américain, les délais séparant l'aphérèse de la réinjection ont été particulièrement courts avec une médiane de 23 jours (extrêmes : 16-73), car les patients ne pouvaient être inclus que si une place (*slot*) était disponible. Dans ZUMA-1, la dose réinjectée (sans ratio CD4/CD8 fixé) était de 2×10^6 /kg, après une chimiothérapie lymphodéplétive par fludarabine/cyclophosphamide (Flu/Cy) [tableau, p. 88]. Tout traitement d'attente après l'aphérèse était prohibé, ce qui, même avec des délais courts de délivrance du produit, a pu biaiser certains résultats, sélectionnant des patients capables d'attendre. Sur la population per protocole ($n = 108$ réinjectés), 23 % avaient été autogreffés, alors que seuls 23 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans. Avoir une tumeur CD19- n'était pas une contre-indication au traitement et ces patients ($n = 10$) n'ont pas eu de taux de réponse plus défavorable. Les taux de réponse en intention de traiter (ITT) dans la phase II étaient de 76 % de meilleure réponse objective (rémission complète [RC] + rémission partielle [RP]) et 53 % de RC. Alors que près de deux tiers des RC ont été obtenues dès le premier mois, 33 % des patients en RP à 1 mois (11/33) et 46 % des patients en maladie stable à 1 mois (11/24) ont pu obtenir une RC au cours du suivi (jusqu'au 15^e mois). Avec un suivi de 27,1 mois sur 101 patients (9), la durée médiane de réponse était atteinte à 11,1 mois (IC_{95} : 4,2-NE), tandis que la survie sans progression (SSP) médiane était de 5,9 mois

(IC_{95} : 3,3-15,0) et que la survie globale (SG) médiane n'était pas atteinte. En termes de toxicités, le syndrome de relargage cytokinique (SRC) a concerné 93 % (100/108) des patients et a été sévère (grade ≥ 3) chez 12 d'entre eux (dont 2 décès toxiques : un syndrome d'activation macrophagique et un arrêt cardiaque avec anoxie cérébrale secondaire). Les toxicités neurologiques (TN) sévères ont été plus fréquentes (33 %), mais résolutive dans plus de 95 % des cas, comme les SRC. Les délais médians de survenue de SRC et de TN étaient de 2 jours (extrêmes : 1-12) et de 5 jours (extrêmes : 1-17), les délais médians de résolution étant de 8 jours et de 17 jours, respectivement.

Tisagenlecleucel

Le tisagenlecleucel est le deuxième produit autorisé aux États-Unis et en Europe. Il se distingue de l'axicabtagene ciloleucel par son segment intracellulaire de costimulation de type 4-1-BB/CD137 (contrairement au CD28 de l'axicabtagene ciloleucel), et par un ratio 1:1 en *CAR-T cells* CD4/CD8 (contrôlé dans le produit final). L'essai JULIET (10), qui a mené à la commercialisation du CTL019, a été un peu plus compliqué du fait de la conception de l'essai (l'aphérèse était réalisée avant ou après une phase de préselection et il était possible de réaliser une chimiothérapie d'attente "*bridge*"), ainsi que de difficultés techniques inaugurales (7 % d'échec, contre 1 % avec l'axicabtagene ciloleucel). Les critères d'inclusion différaient peu de ceux de l'axicabtagene ciloleucel, mais les LMPGCB étaient exclus. Cette étude mondiale présentait 2 cohortes, une majoritaire avec fabrication aux États-Unis et une cohorte européenne de production, l'ensemble des prélèvements d'aphérèse ayant été congelés. Dans l'analyse finale, 165 patients ont été inclus et seuls 115 ont été réinjectés (69 %, 4 patients ont été réinjectés après la parution de l'article en janvier 2019), avec un délai médian entre l'inclusion et la réinjection de 54 jours (extrêmes : 30-357, cohorte américaine). Les principales raisons de l'absence de réinjection ont été une décision de l'investigateur (10 %), le décès du patient (10 %) ou un échec de production (7 %). La dose médiane reçue de CTL019 était de 3.10^8 (extrêmes : 1.10^7 - 6.10^8). Des molécules classiques (gemcitabine, étoposide, cisplatine, etc.) ont été utilisées comme chimiothérapie d'attente pour 93 % des patients. La lymphodéplétion était réalisée par Flu/Cy (73 %) ou bendamustine (20 %). Sept pour cent des patients avec une lymphopénie inférieure à 1 G/l n'ont pas reçu de lymphodéplétion. En ce qui concerne les réponses, seuls 93 patients ont été analysés, avec un taux de réponse objective de 52 % et 40 % de RC. De façon

Tableau. Études CAR-T cells anti-CD19 dans le lymphome B agressif.

Nom de l'étude	ZUMA-1 (8, 9)	JULIET (10)	TRANSCEND-NHL-01 (13-15)	Vraie vie axi-cel (16)
Nom de développement du produit (domaine de costimulation)	Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) KTE-C19 (CD28)	Tisagenlecleucel (tisa) CTL019 (CD137)	Lisocabtagen maraleucel (liso-cel) JCAR017 (CD137)	Axicabtagene cicoleucel (axi-cel) KTE-C19 (CD28)
Nombre de patients inclus	119	165	134	295
Nombre de patients injectés	108 (91 %)	115 (70 %)	114 (85 %)	274 (93 %)
Lymphodéplétion	Flu (500 mg/m ² /j)/ Cy (30 mg/m ² /j) × 3 j (100 %)	Flu (250 mg/m ² /j)/ Cy (25 mg/m ² /j) × 3 j (73 %) Bendamustine (90 mg/m ² /j) × 2 j (20 %) Aucune (7 %)	Flu (300 mg/m ² /j)/Cy (30 mg/ m ² /j) × 3 j (100 %)	Flu (500 mg/m ² /j)/ Cy (30 mg/m ² /j) × 3 j (100 %)
Délai médian de réinjection	23 (16-73)	54 (30-357) ¹	-	21,5
Traitement d'attente (leucaphérèse et injection)	Non	93 %	Autorisé	55 %
Histologie	LDGCB/LMPGCB/t-LF	LDGCB/t-LF	LDGCB/t-LF/ LF3B, LCM, indolents transformés	LDGCB/LMPGCB/t-LF
Âge médian (% de > 65 ans)	58 (23 %)	56 (23 %)	61 (36 %)	60 (33 %)
Nombre de lignes, médiane et extrêmes	3 (1-10)	3 (2-6)	3 (1-8)	75 % avaient reçu > 3 lignes
Maladie réfractaire (toutes lignes de traitement)	77 %	55 % (à la dernière ligne reçue)	70 %	77 %
Patients autogreffés	23 %	49 %	37 %	33 %
Patients analysés pour l'efficacité	101 (phase II)	93 ²	73 ³	248 (91 %)
Suivi médian (mois)	27,1	13,9	12	3,9
Réponse globale (RC)	83%/58 %	52%/40 %	80 %	81%/57 %
Réponse globale à 6 mois (RC)	-	33%/29 %	47 %	-
Durée de réponse médiane	11,1 mois (IC ₉₅ : 4,2-NE)	Non atteinte	Non atteinte	Non atteinte
Survie sans progression médiane (mois)	5,9 (IC ₉₅ : 3,3-15,0)	2,9 83 % à 1 an si ≥ RP à 3 mois	-	6,2 (IC ₉₅ : 4,57-NE)
Survie globale	Médiane non atteinte	12 mois (IC ₉₅ : 7-NE) [injectés] 8,3 mois (tous patients)	-	72 % (IC ₉₅ : 65-80) à 6 mois
Patients analysés pour la toxicité	108 (phase I + II)	111	73 ³	274
SRC grade 3-4 (%)	12 ⁴	22 ⁵	1 ⁴	7 ⁴
Médiane de survenue (extrêmes)	2 (1-12)	4 (2-8)		3 j
TN grade 3-4 (%)	33	12	15	33
Médiane de survenue (extrêmes)	5 (1-17)	6 (1-17), tous grades		6 j
Utilisation tocilizumab/corticoïdes (%)	43/27	14/10	-	63/55

¹ Intervalle entre aphérèse et réinjection; ² au moins 3 mois de suivi; ³ cohorte Core destinée à l'enregistrement du produit dans les lymphomes B agressifs; ⁴ échelle de Lee; ⁵ échelle de l'université de Pennsylvanie.
NHL: lymphomes non hodgkiniens; Flu: fludarabine; Cy: cyclophosphamide; LDGCB: lymphome diffus à grandes cellules B; LMPGC: lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B; t-LF: lymphome folliculaire transformé; LCM: lymphome à cellules du manteau; RC: rémission complète; RP: rémission partielle; NE: non évaluable; SRC: syndrome de relargage cytokinique; TN: toxicité neurologique.

similaire à ZUMA-1, 16 patients en RP ou maladie stable à 1 mois ont vu leur réponse s'améliorer avec l'obtention d'une RC avec une médiane de 2 mois (extrêmes: 1-17). Si on s'intéresse aux 165 patients inclus (suivi médian: 13,9 mois), le taux de réponse globale était de 34 %, dont 24 % de RC. Chez les patients réinjectés (n = 111 publiés), la durée médiane de réponse n'était pas atteinte, tandis que les SSP et SG médianes étaient

de 2,9 mois et 12 mois, respectivement. En termes de toxicités, le SRC a concerné 58 % des patients et a été sévère (grade ≥ 3) chez 24 patients (22 %). Cependant les critères de gravité (échelle de l'université de Pennsylvanie [11]) n'étaient pas les mêmes que dans ZUMA-1 et TRANSCEND (échelle de Lee [12]). Les TN sévères ont été plus rares que dans ZUMA-1 (12 %). Les délais médians de survenue de SRC et de TN étaient

de 3 et 6 jours respectivement, les délais médians de résolution étant de 7 jours et 14 jours, respectivement. Aucun décès toxique n'a été déclaré dans l'étude. Compte tenu des résultats présentés, le tisagenlecleucel a obtenu l'AMM en France, avec une ASMR de niveau 4.

JCAR017

Pour finir, le JCAR017 n'a pas encore fait de démarches dans cette indication auprès des autorités de santé aux États-Unis et en Europe. Les communications partielles des analyses intermédiaires en congrès, la complexité de l'étude (plusieurs cohortes de doses de *CAR-T cells*) et la présentation des résultats de cohortes *Full* ou *Core* (LDGCB, LMPGCB, lymphomes folliculaires [LF] transformés, non allogreffés) rendent peu lisibles ces résultats et leur confrontation aux autres produits. La cohorte *Core* servirait d'enregistrement auprès des autorités de santé. Dans l'étude TRANSCEND-NHL-01 (13-15) utilisant le JCAR017 (costimulation CD137), plusieurs histologies agressives pouvaient être incluses : les LDGCB, les LMPGCB, les LF3B, les lymphomes à cellules du manteau et les LDGCB issus de lymphomes indolents. Par ailleurs, les atteintes du système nerveux central, ainsi que les patients allogreffés étaient autorisés. Une lymphodéplétion par Flu/Cy était réalisée et une chimiothérapie d'attente était autorisée. Pour le groupe *Core* (n = 73), les taux de réponse globale et complète étaient de 80 et 59 %. Concernant spécifiquement les LDGCB de l'essai *Core* (n = 37), les taux de réponse globale et complète étaient de 49 et 46 %, avec une poursuite de cette réponse dans les 6 mois qui suivaient chez plus de 90 % des patients. Sur le plan des toxicités, un SRC grave a été constaté chez seulement 1 % des patients, avec une durée d'apparition médiane plus tardive qu'avec l'axicabtagene ciloleucel et le tisagenlecleucel (J5). Les TN graves ont concerné 15 % des patients, apparaissant en médiane à J12. Les 67 premiers patients inclus de la cohorte *Full* avaient une SG médiane de 4,2 mois (extrêmes : 13-15).

Données de vie réelle de l'axicabtagene ciloleucel

L'utilité clinique des résultats d'essais est le point de validation ultime des essais novateurs. N. Nastoupil (MD Anderson Cancer Center, Houston) a repris les données de 295 patients ayant bénéficié d'une aphérèse dans 17 centres des États-Unis, dont 274 ont reçu la lymphodéplétion et ont été réinjectés par *CAR-T cells*, avec un temps médian depuis l'aphérèse de 21,5 jours (16). Les principales raisons de non-réinjection ont été le décès (57 %) et la non-conformité du produit (33 %, réinjectés et inclus dans l'étude ZUMA-9). Les résultats

démographiques des patients ressemblent à ceux de ZUMA-1, avec des sujets un peu plus âgés (33 % avaient plus de 65 ans) et 19 % de patients avec un *Performans Status* (PS) supérieur à 1. De façon non anecdotique, 43 % des patients de l'étude n'auraient pas pu être inclus dans ZUMA-1 : atteinte du système nerveux central, altération des fonctions cardiaque/rénale ou pulmonaire ou de l'état général. Deux patients avaient été allogreffés. Les patients réfractaires primaires représentaient 35 % des sujets et 33 % avaient rechuté après la fin de l'intensification. Contrairement à ZUMA-1, une chimiothérapie d'attente a été réalisée chez 55 % des patients. Avec un suivi médian de 3,9 mois (248 patients évaluable à 3 mois), le taux de réponse globale était de 81 % dont 57 % de RC. Par ailleurs, comme dans ZUMA-1, 37 % (n = 22) des patients en RP ont converti leur réponse en RC à J90. La SSP médiane était de 6,2 mois et la SG à 6 mois était de 72 %. La sélection moins drastique des patients n'a pas modifié le profil de tolérance de l'axicabtagene ciloleucel : 17 % de SRC sévères (survenue médiane à J3) et 33 % de TN sévères (survenue médiane à J6), 3 % de décès (n = 6) liés à la procédure. Contrairement à ZUMA-1, des facteurs liés au patient (PS élevé, sexe masculin) ou à la tumeur (masse *bulky* > 10 cm, maladie réfractaire primaire) sont décrits comme associés à de plus faibles taux de réponse au traitement. Plus de 60 % des patients ont reçu du tocilizumab (anticorps anti-IL-6), sans impact significatif que ce soit sur la réponse ou la survie, de même pour la corticothérapie. Concernant l'expérience française, l'exploitation des données des périodes d'autorisation temporaire d'utilisation sera déterminante, tant nos stratégies peuvent parfois différer de celles de nos collègues américains (place de l'intensification, stratégies d'attente, etc.).

Une *CAR-T cell* en vaut-elle une autre ?

Si, biologiquement, les constructions chimériques sont facilement discernables et apportent probablement chacune, en fonction de la molécule de costimulation et des ratios CD4/CD8 délivrés, des capacités de persistance, prolifération et différenciation différentes, les comparaisons aisées entre produits s'arrêtent là. En effet, du point de vue de l'efficacité, si les patients appartiennent tous au spectre des lymphopathies B agressives, les sous-types histologiques inclus, les schémas d'étude différents, la présence ou l'absence d'un traitement de stabilisation/attente, les délais de fabrication, les résultats décrivant certains sous-groupes (LDGCB versus autres) rendent difficiles l'interpréta-

tion et la comparaison entre les essais. Concernant les toxicités, les SRC des essais TRANSCEND-NHL-01 et ZUMA-1 ont été notés selon l'échelle de Lee (12), tandis que l'étude JULIET a utilisé celle de l'université de Pennsylvanie (11), à l'origine d'une surreprésentation des formes graves 3-4 de SRC dans JULIET. Considérant le peu de recul global de ces études, l'attente de résultats plus matures semble indispensable. En effet, les toxicités à long terme commencent à se démasquer et il est possible que les profils de toxicités divergent à l'avenir. Cordeiro et al. ont présenté à l'ASH 2018 des effets indésirables tardifs (après le troisième mois) chez 60 patients ayant reçu une CAR-T cell (71 % de LNH et 29 % de LLC) au Fred Hutchinson Cancer Research Center à Seattle, avec un suivi médian de 25 mois après l'injection. Les toxicités décrites sont cliniquement de faible gravité mais fréquentes, en particulier les cytopénies prolongées (n = 5), une hypogammaglobulinémie (< 4 g/l), [n = 29], des dysimmunités (n = 7) et des complications neurologiques tardives (n = 5). Ces cytopénies retardées, mal expliquées, nous préoccupent au quotidien chez ces patients, avec des grades supérieurs ou égaux à 3 prolongés : 30 % à 1 mois et 17 % à plus de 3 mois dans ZUMA-1 (9). Bien que survenant chez des sujets lourdement traités, certaines de ces toxicités, assez inhabituelles, justifient la surveillance attentive de nos patients, telle que demandée par les autorités de santé.

Des facteurs prédictifs de l'efficacité ?

À ce jour, aucune étude d'enregistrement n'a mis en évidence de caractéristiques liées au patient (âge, PS, comorbidités) ou à sa tumeur (stade Ann Arbor, score pronostique IPI [*International Prognostic Index*], masse bulky, sous-type histologique, etc.) sur les taux de réponse, bien que des facteurs semblent se dessiner dans l'étude de vie réelle, de suivi médian très court. En revanche, les répondeurs cliniques ont une plus grande expansion du clone (pic du clone) et une exposition plus longue (aire sous la courbe post-injection) [8-10]. Paradoxalement, la positivité de l'expression de CD19 en immunohistochimie (IHC) n'est pas un déterminant de la réponse aux CAR-T cells (ZUMA-1 et JULIET). Dans l'étude du Fred Hutchinson (6), les patients qui avaient reçu une lymphodéplétion par Flu/Cy présentaient une meilleure expansion de leurs CAR-T cells, possiblement par la réduction de l'immunisation contre ces chimères en partie murines et par l'installation d'une ambiance cytokinique favorable, ce qui devrait inciter à toujours effectuer la lymphodéplétion, quel que soit le taux de lymphocytes. De nombreux facteurs cytokiniques sont actuellement en cours d'analyse, permettant de pré-

dire les probabilités de réponses aux CAR-T cells, mais également d'identifier les patients les plus à risque de toxicités. Cependant, ces dosages ex vivo précèdent biologiquement des événements encore infracliniques plutôt qu'ils ne les prédisent, ce qui demeure intéressant pour des stratégies préemptives, en particulier pour les toxicités. Notamment, les taux d'IL-15, cytokine stimulant l'immunité, au décours de la lymphodéplétion et de la réinjection des CAR-T cells sont corrélés à l'expansion des CAR-T cells, à la réponse des patients et aux TN sévères (17). Dernièrement, l'équipe du Fred Hutchinson a montré, chez 48 patients (dont 75 % de LDGCB), que les taux de MCP-1 et d'IL-7 étaient des facteurs pronostiques indépendants de la SSP post-CAR-T cells, et qu'une plus forte lymphodéplétion (dose de fludarabine fixe, cyclophosphamide à 60 mg/kg versus 30 mg/kg), était associée à un profil cytokinique plus favorable en termes d'expansion et de réponse (18). Reste à trouver des déterminants de la réponse qui ne sont pas à mesurer le jour où nous avons le doigt sur le bouton de l'injection, mais un peu avant !

Des pistes pour la résistance ?

Si on fait les comptes, environ 60 % des patients qui reçoivent effectivement les CAR-T cells vont rechuter ou la maladie va progresser. La perte de la cible CD19 par la tumeur semble être un événement récurrent de résistance dans les LNH (3 sur 11 patients analysés dans ZUMA-1), comme déjà vu dans les leucémies aiguës lymphoblastiques B (19). L'immunisation contre les CAR-T cells (6) est théoriquement possible, bien que non détectée dans ZUMA-1 qui imposait une lymphodéplétion systématique à base de Flu/Cy. La tumeur elle-même peut refroidir la CAR-T cell, en particulier par l'expression de PD-L1, exprimé dans 8 des 10 biopsies post-progression de l'essai ZUMA-1 (20). Enfin, la matière première de la CAR-T cell reste le lymphocyte T du donneur, dont la qualité lors de l'aphérèse n'est pas contrôlée et qui peut varier, en fonction du nombre de lignes de traitement préalable, des produits toxiques reçus, etc. Les produits délivrés sont donc inégaux. En particulier, il a été mis en évidence des différences de profils de CAR-T cells entre les patients : celles capables de générer des signaux immunitaires polyfonctionnels sont associées à une meilleure efficacité (et à plus de toxicités) tandis que les monofonctionnelles, avec un seul type de réponse T, sont moins efficaces (21). Enfin, un élément déconcertant de ces CAR-T cells est le chassé-croisé des RC : certains patients la perdent tandis que d'autres la gagnent au cours du suivi, un phénomène dont la dynamique immune est probablement non univoque mais passionnante.

Des CAR-T cells pour les autres LNH ?

Dans les LNH, l'attention et les développements pharmaceutiques se sont focalisés sur les LBA. Lors des phases précoces de développement de ces CAR-T cells, et dans plusieurs séries académiques en cours, certains patients atteints d'hémopathies indolentes ont bénéficié de ces traitements, avec des réponses intéressantes dans le LF (6, 7, 22). Dans l'essai TRANSCEND-NHL-01, des patients ayant un lymphome à cellules du manteau ont été inclus, et plusieurs essais académiques poursuivent les inclusions de cette histologie particulièrement résistante, à laquelle est dédié l'essai ZUMA-2.

Conclusion

Ces résultats sont à mettre en regard de ceux de l'étude SCHOLAR-1 qui s'est imposée comme un point de réfé-

rence dans la littérature des LBA réfractaires: moins de 10% de RC et une SG médiane de 6,3 mois, avec un plateau de survie à 20% à long terme. Les CAR-T cells pourront probablement apporter une part d'amélioration pour une frange de ces patients réfractaires, avec un traitement dont la toxicité n'est ni majeure ni complexe à gérer, mais qui nécessite de la pratique dans nos centres. La confirmation des données d'essais par des résultats de vie réelle aux États-Unis est un point de validation fondamental de l'intérêt de ces traitements. Les limites des générations actuelles de produits sont déjà l'objet de toutes les attentions avec le développement de bispécifiques, la définition d'autres cibles, des combinaisons avec des immunomodulateurs ou la fabrication de produits allogéniques, qui modifieront le paysage rapidement, probablement pas sans toxicité. ■

B. Tessoulin déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Coiffier B et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346(4):235-42.
2. Gisselbrecht C et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4184-90.
3. Crump M et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130(16):1800-8.
4. Alabanza L et al. Function of novel anti-CD19 chimeric antigen receptors with human variable regions is affected by hinge and transmembrane domains. *Mol Ther* 2017;25(11):2452-65.
5. Kochenderfer JN et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol* 2015;33(6):540-9.
6. Turtle CJ et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med* 2016;8(355):355ra116.
7. Schuster SJ et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2017;377(26):2545-54.
8. Neelapu SS et al. Axicabtagene ciloleucel CAR-T cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(26):2531-44.
9. Locke FL et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(1):31-42.
10. Schuster SJ et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380(11):45-56.
11. Porter DL et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med* 2015;7(303):303ra139.
12. Lee DW et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124(2):188-95.
13. Abramson JS et al. Updated safety and long term clinical outcomes in TRANSCEND-NHL-001, pivotal trial of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) in R/R aggressive NHL. In Chicago; 2018. Disponible sur: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7505
14. Abramson JS et al. High durable CR rates in relapsed/refractory (R/R) aggressive B-NHL treated with the CD19-directed CAR T cell product JCAR017 (TRANSCEND-NHL-001): defined composition allows for dose-finding and definition of pivotal cohort. In Atlanta; 2017. Disponible sur: http://www.blood-journal.org/content/130/Suppl_1/581
15. Abramson J et al. High CR rates in relapsed/refractory (R/R) aggressive B-NHL treated with the CD19-directed CAR T cell product JCAR017 (TRANSCEND-NHL-001). In Lugano, Switzerland; 2017. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hon.2437_127
16. Nastoupil L. Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory large B-cell lymphoma: real world experience. In San Diego; 2018. Disponible sur: <https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper114152.html>
17. Kochenderfer JN et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels. *J Clin Oncol* 2017;35(16):1803-13.
18. Hirayama AV et al. The response to lymphodepletion impacts PFS in aggressive non-Hodgkin lymphoma patients treated with CD19 CAR-T cells. *Blood* 2019; pii: blood-2018-11-887067. doi: 10.1182/blood-2018-11-887067 (Epub ahead of print).
19. Sotillo E et al. Convergence of acquired mutations and alternative splicing of CD19 enables resistance to CART-19 immunotherapy. *Cancer Discov* 2015;5(12):1282-95.
20. Neelapu SS et al. Long-term follow-up ZUMA-1: a pivotal trial of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel; KTE-C19) in patients with refractory aggressive non-hodgkin lymphoma (NHL). *Blood* 2017;130(Suppl 1):578.
21. Rossi J et al. Preinfusion polyfunctional anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with clinical outcomes in NHL. *Blood* 2018;132(8):804-14.
22. Kochenderfer JN et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. *Blood* 2012;119(12):2709-20.