

## COMMUNICATION

### **CAR-T cells et leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant et de l'adulte**

MOTS-CLÉS : LYMPHOCYTES T. LEUCÉMIE-LYMPHOME LYMPHOBLASTIQUE À PRÉCURSEURS B. IMMUNOTHÉRAPIE

### *CAR-T cells for childhood and adult Acute Lymphoblastic Leukemia*

KEY-WORDS: T-LYMPHOCYTES. PRECURSOR B-CELL LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA-LYMPHOMA. IMMUNOTHERAPY

Marie Émilie DOURTHE <sup>1,2</sup>, André BARUCHEL <sup>1,2,3</sup>

**Marie Émilie DOURTHE déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

**André BARUCHEL déclare avoir des liens d'intérêt avec NOVARTIS, CELGENE, SERVIER et est investigateur principal France d'un essai promu par KITE/GILEAD.**

## RÉSUMÉ

*Les CAR-T cells sont des lymphocytes T exprimant à leur surface un récepteur chimérique ciblant un antigène spécifique, combiné à un domaine de signalisation intracellulaire. Les CAR-T cells anti-CD19 ciblent ainsi l'antigène CD19, marqueur présent sur la plupart des cellules leucémiques B. Les leucémies aiguës lymphoblastiques B (LAL- B) chez l'enfant, malgré un taux de survie à 5 ans supérieur à 90 %, restent une des causes majeures de décès lié au cancer dans l'enfance. Chez l'adulte, la survie globale ne dépasse pas 60 %, celle des patients en rechute étant catastrophique. Dans les essais de phase III de CAR-T cells autologues réalisés chez des patients en deuxième rechute ou plus ou porteurs d'une maladie*

<sup>1</sup> Service d'Hématologie Pédiatrique, Hôpital Universitaire Robert Debré (APHP), 48 boulevard Sérurier 75019 Paris

<sup>2</sup> Université Paris Diderot

<sup>3</sup> EA 3518 Institut Universitaire d'Hématologie

*Tirés-à-part* : André BARUCHEL, e-mail : andre.baruchel@aphp.fr

*Article reçu le 11 septembre 2018 et accepté le 1<sup>er</sup> octobre 2018*

*réfractaire, les taux de réponse au traitement vont de 60 % à 90 % permettant d'obtenir des rémissions complètes persistantes voire des guérisons. Ce « médicament vivant », manufacturé pour chaque patient, a obtenu une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis en 2017 puis en Europe en 2018. Empêcher l'évolution clonale, améliorer la production de ces cellules et la gestion de leurs effets secondaires à court et long terme, maîtriser leur expansion et leur persistance dans l'organisme restent cependant des enjeux majeurs avant de pouvoir étendre les indications de cette thérapeutique innovante.*

## SUMMARY

*CAR-T cells are T lymphocytes expressing a chimeric receptor targeting a specific antigen combined with an intracellular signaling domain. CAR-T cells CD19 target CD19 antigen, marker on B acute lymphoblastic leukemia (ALL). Five-year overall survival after acute lymphoblastic leukemia B (B-ALL) in children is greater than 90 % but these leukemia remains a major cause of death from cancer in children. Overall survival in adults is not greater than 60 %. Adults with relapsed ALL obtain a median overall survival of 3 to 9 months after standard chemotherapy. A new class of immunotherapy based on a chimeric antigen receptor " CAR " targeting the CD19 on the B leukemic cells will allow to transform the prognosis of refractory or relapsed B-ALL. Overall response rates range from 60 to 90 % in phase I- II studies of CAR-T cells in patients with second relapse or more or with refractory disease. Persistent remissions and even cures have been observed. This " living drug ", manufactured for each patient, has obtained a marketing authorization in the USA in 2017 and in the EU in 2018. Preventing clonal evolution, improving the production of these cells and managing their short and long-term side effects, controlling their expansion and persistence in the body remain major issues before we can extend the indications of this innovative therapy.*

## INTRODUCTION

Les CARs (Chimeric Antigen Receptor) sont des récepteurs chimériques composés d'un domaine de liaison extracellulaire se liant à un antigène cible, combiné à un domaine de signalisation intracellulaire d'un lymphocyte T. Il s'agit d'une protéine de fusion linéaire combinant des chaînes protéiques issues de la région variable d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère d'une immunoglobuline reliée entre elles par un linker de petite taille formant une protéine de fusion : scFV (single chain fragment variable). Le domaine intracellulaire du CAR permet la transmission des signaux d'activation et de costimulation nécessaires aux fonctions effectrices et à la multiplication du lymphocyte T. La construction génique contenant le scFV et les molécules de costimulation est intégrée à un vecteur de type lentivirus ou gamma-rétrovirus. Ce vecteur est ensuite introduit dans les lymphocytes du patient prélevés au cours d'une aphérese (en cas de CAR autologues) ou du donneur sain (en cas de CAR allogènes).

Les CAR-T cells ont pour objectif de cibler un antigène le plus spécifique possible de la tumeur. Le CD 19 est considéré comme étant proche de l'antigène cible idéal car il est exprimé à fort niveau dans la majorité des LAL B et, en ce qui concerne les cellules normales, seulement à la surface des cellules B et de leurs précurseurs. Les

LAL B CD19+ sont donc l'indication de choix à un traitement par les CAR-T cells. Les conséquences liées à l'absence de lymphocytes B pouvant être compensées par des injections substitutives d'immunoglobulines polyvalentes. Suite aux résultats des études de phase précoce, les CTL019 ou tisagenlecleucel (Laboratoires Novartis, CAR-T cells autologues de 2<sup>e</sup> génération intégrant la sous unité zeta du CD3 et le domaine de costimulation 4-1 BB) ont obtenu l'approbation de la FDA en août 2017 puis l'AMM en Europe en 2018 dans le traitement des LAL B réfractaires ou après 2 rechutes ou plus, ou en rechute post-allogreffe chez l'enfant et l'adulte de moins de 25 ans. La toxicité très significative de ces traitements fait l'objet d'un paragraphe spécifique dans ce texte volontairement limité aux CAR-T cells autologues. La comparaison des différentes études reste difficile du fait de l'hétérogénéité des patients, des outils utilisés (lentivirus versus rétrovirus, voire transposons, nombre et nature des domaines d'activation et de costimulation), des techniques d'expansion *in vitro*, de la nature de la lymphodéplétion, de la composition du produit réinjecté et enfin du nombre de cellules réinjectées.

**CAR-T cells anti CD19 dans les LAL de l'adulte (tableau 1) :**

### ***Étude pilote***

Au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) 9 patients pris en charge pour une LLC chimioréfractaire (n = 8) ou pour une rechute de LAL B (n = 1) ont reçu une injection de CAR-T cells 2<sup>e</sup> génération dans le cadre d'un essai de phase I d'escalade de dose. Les 3 patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie de lymphodéplétion avant injection n'ont pas eu de réponse au traitement. Les 4 patients suivants traités au préalable par cyclophosphamide ont présenté respectivement : une réponse transitoire (n = 1), une progression (n = 1), une maladie stable (n = 2). Le patient pris en charge pour une rechute de LAL B a bénéficié d'une allogreffe de moelle après la mise en rémission puis la consolidation par injection de CAR-T cells [1].

### ***Essais de phase I***

Au MSKCC un essai de phase I a inclus 53 patients suivis pour une LAL B en rechute, traités par injection de CAR-T cells de 2<sup>e</sup> génération après chimiothérapie de lymphodéplétion. Avant injection 32 patients présentaient plus de 5 % de blastes médullaires ou une maladie extra médullaire, 21 patients étaient au stade de maladie résiduelle minime. Dix-neuf avaient été allogreffés. Quarante-quatre ont été mis en rémission complète dont 32 avec une maladie résiduelle (MRD) indétectable. Un décès toxique est survenu après un syndrome de relargage cytokinique (CRS) suivi de défaillance multiviscérale. Quarante-cinq des 53 patients (85 %) ont présenté un CRS, sévère chez 14 patients (26 %). Un événement neurologique est survenu chez 23 patients. Les patients présentant la plus forte masse tumorale présentaient un risque plus élevé de CRS sévère (41 % vs 5 %) et d'événement neurologique (59 % vs 14 %). Avec un suivi médian de 29 mois (1 à 65) la survie sans événement était

TABLEAU I. — Essais cliniques publiés de CAR-T cells dans les LAL B : efficacité précoce

NCT	Site	Cible	Costimulation	RC*	Référence
01626495	UPenn	CD19	4-1BB	93 %	(9)
01593696	NCI	CD19	CD28	60,8 %	(8)
01044069	MSKCC	CD19	CD28	82 %	(2,17)
01865617	FHCRC	CD19	4-1BB	93 %	(5)
02028455	SCRI	CD19	4-1BB	93 %	(10)
02315612	NCI	CD22	4-1BB	56 %	(14)
02374333	CHOP	CD19	4-1BB	83 %	(13)
NA	UK/Allemagne	CD19	Aucun	25 %	(18)
02435849	Eliana	CD19	4-1BB	81 %	(11)

(\*) RC: remission complète

de 6,1 mois (IC 95 % 5 à 11,5) et la survie globale de 12,9 mois (IC95 % 8,7 à 23,4). Les 9 patients qui présentaient une MRD positive après l'injection de CAR-T cells ont rechuté, les blastes restant CD19+. Dix-sept patients ont été allogreffés après l'injection après une durée médiane de 74 jours. Parmi les 32 patients ayant une MRD négative il n'a pas été observé de différence en termes de survie sans événement et de survie globale en fonction de la réalisation ou non d'une allogreffe de moelle. Malgré un taux d'expansion des CAR inférieur chez les patients présentant une faible charge tumorale ceux-ci présentaient une survie sans événement (EFS) et une survie globale (OS) supérieures à ceux présentant une charge tumorale élevée : EFS à 10,6 mois versus 5,3 mois, OS 20,1 mois vs 12,4 mois ( $p = 0,01$ ) [2-4].

En parallèle un essai de phase I/II avec escalade de dose était conduit par le Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC) à Seattle incluant 30 patients dont 11 avaient été allogreffés auparavant. Sur les 29 patients évaluables, 29 ont été mis en rémission complète dont 27 avec une MRD indétectable. Les 2 patients dont la MRD est restée positive présentaient moins de 5 % de blastes au moment de la chimiothérapie de lymphodéplétion. Vingt-cinq patients ont présenté un CRS, 15 une toxicité neurologique sévère. Deux décès toxiques sont survenus : un après CRS, un après événement neurologique. Aucune différence de toxicité n'a été mise en évidence chez les patients ayant été allogreffés ou non avant l'injection des CAR-T cells. Douze patients ont reçu du cyclophosphamide seul, 10 ont été mis en rémission complète avec maladie résiduelle indétectable. Cependant à 90 jours post injection 8 patients ont présenté une réascension de leur taux de lymphocytes B ; parmi eux 7 ont rechuté (un patient sous la forme d'une rechute CD19 négative). Les 17 patients suivants ont reçu la combinaison fludarabine cyclophosphamide. Seize sur 17 ont été mis en rémission complète. La survie sans maladie des patients ayant reçu la combinaison fludarabine cyclophosphamide était supérieure à celle obtenue après fludarabine seule [5].

Suite aux résultats prometteurs observés dans le cadre du traitement des lymphomes B non hodgkiniens dans l'essai ZUMA-1 un essai de phase I/II a été mené chez des patients atteints de LAL B réfractaires ou en rechute. Dix patients ont reçu une chimiothérapie de lymphodéplétion par cyclophosphamide fludarabine suivie d'une injection de CAR-T cells de 2<sup>e</sup> génération. Un décès toxique est survenu après CRS et défaillance multiviscérale après une dose de  $2 \times 10^6$  CAR-T cells/kg. Un CRS de grade supérieur ou égale à 3 est survenu pour 20 % des patients tandis que 40 % des patients ont présenté un événement neurologique. Six patients sur les 8 évaluable ont présenté une rémission complète avec MRD négative [6].

### **CAR-T cells anti CD19 dans les LAL de l'enfant (tableau 1) :**

#### ***Premières observations pédiatriques :***

Deux patients, en 2<sup>e</sup> rechute d'une LAL B dont un post allogreffe de moelle ont reçu une injection de CAR-T cells de 2<sup>e</sup> génération. Au pic d'expansion, le taux des CAR-T cells était 1 000 fois supérieur au taux initial de cellules injectées. Les cellules étaient détectées dans la moelle osseuse et dans le liquide céphalo rachidien. Une rémission complète a été obtenue chez les 2 patients. La première patiente est actuellement considérée comme guérie puisque sa survie sans rechute est supérieure à 6 ans. Le second a présenté une rechute sous la forme de cellules leucémiques CD19 négatives, 2 mois après le traitement [7].

#### ***Études pilotes :***

Au National Cancer Institute (Bethesda, Ma, USA), un premier essai de phase I d'escalade de dose a étudié 21 patients présentant une LAL-B ou un lymphome non hodgkinien traités par CAR-T cells CD19 autologues de 2<sup>e</sup> génération. La dose maximale tolérée a été définie à  $1 \times 10^6$  CAR-T CD19 par kg. [8]. 14 % des patients ont présenté un CRS. Quatorze sur 21 patients ont obtenu une réponse complète à J28 post injection. Douze sur 20 patients avec une LAL B étaient en rémission moléculaire. Dix patients ont ensuite été traités par une allogreffe de moelle et étaient toujours en rémission à un an de l'injection. Deux patients qui n'avaient pas bénéficié d'une allogreffe de moelle ont rechuté sous la forme d'une LAL B CD19 négative.

À l'Université de Pennsylvanie, 30 patients présentant une LAL B en rechute ou réfractaire (25 de moins de 22 ans, 5 de plus de 26 ans) ont été traités par CTL019 (CAR-T cells de 2<sup>e</sup> génération, transduits avec un lentivirus codant pour un scFV anti CD19 et pour les domaines CD3 zeta et 4-1 BB). Parmi les 30 patients, 18 présentaient une rechute post allogreffe de moelle, 3 présentaient une maladie réfractaire au blinatumomab (anticorps bispécifique « BiTE »). Les patients recevaient de  $0,76$  à  $20,6 \times 10^6$  CTL019 par kg après une chimiothérapie de lymphodéplétion. 90 % des patients (27/30 patients) étaient en rémission morphologique complète à 1 mois. Dix-neuf ont conservé leur réponse sur une durée médiane de

suivi de 7 mois. Parmi les 3 patients réfractaires au blinatumomab, 2 ont obtenu une rémission complète après l'injection de CAR-T cells. Les 2 patients qui présentaient des blastes dans le LCR au moment de la réinjection ont également obtenu une réponse complète y compris au niveau du système nerveux central. À 6 mois, la survie sans événement était de 67 % (IC 95 % : 51 à 88 %) et la survie globale de 78 % (IC 95 % : 65 à 95 %). La probabilité de persistance des CTL019 à 6 mois était de 68 % (IC 95 % : 50 à 92 %). Parmi les 18 patients traités par CTL019 après allogreffe de moelle la survie sans événement et la survie globale ne différaient pas de façon significative de l'ensemble des patients de l'étude. Après traitement par CTL019 5 patients ont reçu une thérapie supplémentaire dont 3 une allogreffe de moelle en rémission. Trente patients ont présenté un CRS dont 8 patients un CRS sévère. Treize patients ont présenté un événement neurologique. Tous les patients qui présentaient une réponse au traitement ont développé une aplasie B qui a persisté jusqu'à un an après l'injection des CTL019. Avec un suivi médian de 7 mois [1-24], seuls 7 patients ont présenté une rechute (5/7 dans les 6 premiers mois) survenant entre 6 semaines et 8,5 mois après l'injection, dont 3 patients après une perte précoce des CAR-T cells [9].

À Seattle, une étude de phase I a également rapporté l'efficacité de CAR-T cells anti-CD19 de 2<sup>e</sup> génération, caractérisés ici par un ratio CD4/CD8 défini, chez 45 patients âgés de 12 mois à 27 ans (âge médian : 12,2 ans) [10]. Le statut de la maladie au moment de l'injection était réparti comme suit : 3 en maladie réfractaire, 15 en première rechute, 22 en seconde rechute, 5 en 3<sup>e</sup> rechute ou au-delà. Dix-sept patients n'avaient pas été allogreffés au préalable. Neuf patients présentaient un envahissement neuroméningé. Le taux de rémission complète avec MRD négative était de 89 %. Il était de 100 % pour les patients ayant reçu une chimiothérapie de lymphodéplétion par la combinaison fludarabine cyclophosphamide. La survie sans événement (EFS) estimée à 12 mois était de 50,8 % (IC95 %, 36,9-69,9 %) et la survie globale (OS) de 69,5 % (IC95 %, 55,8-86,5 %) avec une durée médiane de suivi de 9,6 mois. Dix-huit patients qui présentaient une réponse complète ont rechuté dont 17 uniquement au niveau médullaire et 1 au niveau méningé isolé. Sept de ces rechutes étaient « CD19 négatives ». Sur les 11 rechutes CD19 positives, la durée médiane entre injection et rechute était de 5,98 mois [1,25-14] avec une durée médiane entre la perte de l'aplasie B et la rechute de 3,7 mois [0-11]. Onze patients ont été consolidés par une allogreffe de moelle dont 2 rechutèrent. L'analyse des 40 patients mis en rémission complète, sans maladie résiduelle détectable, a mis en évidence que la perte de l'aplasie B, reflet de la perte des CAR-T cells fonctionnelles, augmentait le risque de rechute CD19+ (hazard ratio, 34 ; IC95 %, 2,1-552 ; p=0,01). Huit patients reçurent une seconde injection de CAR-T cells après perte précoce des cellules dont seulement 2 présentèrent une expansion de ces cellules. Les 6 autres patients avaient reçu une chimiothérapie initiale peu immunosuppressive (sans fludarabine). L'incidence globale de CRS était de 93 %, sévère pour 23 %. L'incidence globale d'événement neurologique était de 49 %, sévère pour 21 %.

## **Étude de phase 2**

Les excellents résultats obtenus à Philadelphie ont été confirmés par une étude internationale de phase 2 multicentrique, ELIANA (Novartis, Ca, USA), menée sur 25 sites dans 11 pays. Deux sites français y ont participé (Hôpital Robert Debré et Hôpital Saint-Louis, Paris). Elle concerne une cohorte de 75 patients d'âge pédiatrique ou adultes jeunes traités pour une LAL B CD19+ en rechute ou réfractaire avec des CTL019 [11]. Quarante-six patients (61 %) avaient reçu une allogreffe de moelle. Au diagnostic le pourcentage médian de blastes était de 74 % (5-99 %). Le taux de rémission complète à 3 mois était de 81 % avec une maladie résiduelle négative en CMF. Le taux de survie sans événement et de survie globale était de 73 % (IC95 %, 60 à 82 %) et 90 % (IC95 %, 81 à 95 %) respectivement à 6 mois, et de 50 % (IC95 %, 35 à 64 %) et 76 % (IC95 %, 63 à 86 %) à 12 mois. La durée médiane de survie est de 19 mois. Cette efficacité remarquable, vu le profil des patients inclus, a été obtenue alors que seuls 8 patients ont été allogreffés dans les suites. Sur le plan de la tolérance, 73 % des patients ont présenté des effets secondaires de grade supérieur ou égale à 3. 77 % des patients ont présenté un CRS et 48 % d'entre eux ont dû recevoir du tocilizumab (anticorps monoclonal humanisé anti récepteur à l'IL6). Trente-cinq patients ont été transférés en unité de soins intensifs pour la gestion du CRS pendant une durée médiane de 7 jours 440 % des patients ont présenté une complication neurologique dont 10 patients avec un grade 3. Tous les patients ayant présenté une réponse au traitement ont développé une aplasie B avec une probabilité de maintien de cette aplasie à 6 mois de l'injection de 83 % (IC95 %, 69 à 91 %).

### **Principales toxicités aiguës observées lors des traitements par CAR-T Cells :**

L'effet secondaire le plus fréquent après traitement par les CAR-T cells est le syndrome de relargage cytokinique (CRS). Il s'agit d'un ensemble de symptômes inflammatoires résultant de l'élévation des cytokines (IL-10, IL-6, IFN $\gamma$ , en particulier) associée à l'activation et la prolifération des lymphocytes T et pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Cette augmentation des cytokines est mesurable mais son niveau n'est pas toujours corrélé à la sévérité du CRS. Il survient chez 76 à 100 % des patients après injection de CAR-T cells anti CD19 (tableau II). Il se manifeste par une fièvre, une tachycardie, suivie d'une hypotension artérielle, détresse respiratoire ou hypoxémie. Il peut conduire à une défaillance multiviscérale. Il est décrit comme sévère (supérieur ou égale à un grade 3) chez 13 à 47 % des patients. Sa probabilité de survenue et sa sévérité est rapportée dans certains essais comme étant liée à la forte masse tumorale avant injection [4] [9]. Cependant cette notion est controversée [10]. La gestion du CRS est un défi car certains symptômes peuvent nécessiter un transfert en soins intensifs et la mise en place d'un support hémodynamique et/ou respiratoire dans les plus brefs délais, ceci dans 25 à 50 % des cas dans les essais multicentriques. En plus du traitement symptomatique, des traitements spécifiques ont été introduits comme le tocilizumab, initialement utilisé dans l'arthrite juvénile

TABLEAU II. — Principales toxicités rapportées dans les essais cliniques publiés de CAR-T cells autologues anti CD19

NCT	Nombre de patients	CRS*		Evènements neurologiques		Décès toxique
		Tout grade	Grade $\geq 3$	Tout grade	Grade $\geq 3$	
01626495	30	100 %	27 %	43 %	NA	0
01593696	21	76 %	29 %	28 %	NA	0
01044069	53	85 %	26 %	44 %	42 %	1: CRS
01865617	29	83 %	28 %	50 %	50 %	2: 1 CRS, 1 évènement neurologique
02028455	45	93 %	23 %	49 %	21 %	0
02374333	30	93 %	13 %	30 %	NA	0
02435849	75	77 %	47 %	40 %	13 %	1: CRS

(\*) CRS= syndrome de relargage cytokinique

idiopathique. Il permet une résolution rapide des symptômes après injection sans compromettre l'efficacité clinique des CAR-T cells [12]. Le recours au tocilizumab est rapporté chez 10 et 37 % des patients recevant une injection de CAR-T cells dans différents essais. Les corticoïdes sont maintenant un traitement de deuxième ligne, car pouvant freiner/annuler l'expansion des CAR-T cells. D'autres molécules sont à l'étude : anticorps anti-IL6 (siltuximab), antagonistes du récepteur à l'IL-1 (anakinra).

Les évènements neurologiques décrits après les CAR-T cells surviennent, pour la plupart, pendant le CRS ou quelques jours après la résolution de celui-ci chez 28 à 50 % des patients (tableau II). De rares cas ont été décrits plus à distance mais dans la limite de 2 mois post injection [11]. Les évènements neurologiques décrits consistent en la survenue de symptômes neurologiques divers allant de la confusion à l'encéphalopathie et pouvant être à l'origine d'hallucinations, aphasie et convulsion. Ils peuvent être associés à un œdème cérébrale responsable d'une hypertension intracrânienne [4]. Ils sont résolutifs dans la grande majorité des cas après traitement symptomatique. Leur sévérité est associée à la survenue d'un CRS de grade élevé [9]. Parmi les 7 essais publiés 2 décès ont été rapportés après une encéphalite [5,13].

### Cibles émergentes des CAR-T cells dans les LAL

Afin de prendre en charge les LAL B CD19 « négatives » (résultant d'une évolution clonale après traitement anti-CD19) mais également les LAL T, de nouvelles cibles sont visées.

#### *Cibler le CD22*

Le marqueur de surface CD22 est exprimé sur la plupart des cellules leucémiques de la lignée B. Des études pilotes sont actuellement en cours chez l'enfant afin de tester



la faisabilité d'un traitement par CAR-T cells anti-CD22 dans le cadre de la prise en charge de LAL B réfractaires ou en rechute. Une étude de phase I avec escalade de dose chez 21 patients d'âge pédiatrique et adulte incluant 17 patients préalablement traités par immunothérapie anti CD19. A une dose supérieure à  $1 \times 10^6$  CD22-CAR-T cells par kg, 11 patients sur 15 ont obtenu une rémission complète d'une durée médiane de 6 mois. Les rechutes étaient associées à une diminution de la densité d'expression du CD22 [14]. Un essai est actuellement ouvert à Stanford testant un CAR bispécifique antiCD19 /anti CD22 (NCT03241940) afin de prévenir le phénomène d'évolution clonale.

### ***Cibler les LAL T***

Cibler un marqueur T comme le CD5 ou le CD7 conduirait à une aplasie T et à une « lutte fratricide » à l'origine d'une destruction des CAR-T cells injectées. L'efficacité de cette démarche est malgré tout, démontrée dans des études *in vitro* et précliniques. Après une « lutte fratricide » transitoire, les lymphocytes T activés transduits avec un CAR CD5 ont la capacité de s'expandre puis de reconnaître et tuer des lignées de cellules T malignes, des cellules lymphoblastiques T primaires et de contrôler une maladie progressive dans des modèles murins de xéno greffe. Le mécanisme d'échappement est due à une perte de l'expression du CD5 à la surface de cellules cibles [15]. Plusieurs méthodes sont testées en préclinique afin de réduire la « lutte fratricide » au cours de l'expansion des cellules T transduites sans compromettre leur fonction cytotoxique : bloquer l'expression du CD7 par l'intermédiaire d'un PEBL (protein expression blocker) ou générer une « cassure » du gène CD7 au sein de lymphocytes T exprimant le CAR [16]. Actuellement il existe un essai de phase I ouvert aux Etats Unis utilisant les CAR-T cells anti-CD5 (NCT03081910).

### **Situation du sujet en France en Septembre 2018**

Kymriah (tisagenlecleucel, Laboratoires Novartis, CAR-T cells autologues de 2<sup>e</sup> génération intégrant la sous unité zeta du CD3 et le domaine de costimulation 4-1 BB, ayant un statut de médicament, « living drug »), a obtenu l'approbation de la FDA en août 2017 puis l'AMM en Europe en 2018 dans le traitement des LAL B réfractaires ou après 2 rechutes ou plus, ou en rechute post-allogreffe chez l'enfant et l'adulte de moins de 25 ans.

Environ 20 enfants, adolescents et jeunes adultes atteints de LAL ont été traités en France depuis 2016 avec ce produit, la grande majorité dans le cadre d'essais cliniques, les patients restants dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative. Dans l'attente de la mise sur le marché de Kymriah®, l'accès est possible par le mécanisme d'ATU de cohorte (payante...). Cette utilisation est restreinte au plan national aux 2 centres parisiens ayant participé aux essais cliniques. Une extension progressive aux centres de province est imminente, des critères stricts d'autorisation, résumant l'ensemble des prérequis, étant actuellement

en cours de définition (Institut National du Cancer et Direction Générale de l'Offre de Soins).

## CONCLUSION

Les résultats extraordinairement prometteurs de cette thérapeutique innovante permettent à court, moyen et long terme d'envisager de l'utiliser dans des indications plus larges i) à la place d'une allogreffe de moelle pour les patients avec une maladie avancée (plus de 2 rechutes, rechute post première allogreffe de moelle) puis pour les premières rechutes de haut risque et en 1<sup>re</sup> ligne pour les LAL réfractaires voire ii) à la place d'une chimiothérapie intensive prolongée en 1<sup>re</sup> ligne pour les LAL de haut risque. Les essais cliniques en cours préciseront ces éventuelles extensions d'indication.

Mais il est aussi façon nécessaire de mieux comprendre et maîtriser les effets secondaires spécifiques liés aux CAR-T cells : aigus comme le CRS et événements neurologiques pour les principaux mais également à moyen et long terme. Une meilleure compréhension des mécanismes associés à une expansion et une persistance satisfaisantes est fondamentale. La prévention de l'évolution clonale par le multi-ciblage simultané ou séquentiel est à développer. L'accessibilité à ce traitement doit également être améliorée. La disponibilité, le temps d'ingénierie, la complexité de mise en œuvre (réservée à des équipes multidisciplinaires d'hématologie, réanimation, neurologie, aphérèse, thérapie cellulaire, pharmacie, laboratoires de biologie, imagerie) et le coût extrême de cette thérapeutique restreignant actuellement ses possibilités d'utilisation à grande échelle. Les évolutions technologiques en cours devraient permettre de répondre à la plupart de ces interrogations.

## RÉFÉRENCES

- [1] Brentjens RJ, Rivière I, Park JH, Davila ML, Wang X, Stefanski J, et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood*. 2011;118:4817-28.
- [2] Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR-T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2014;6:224ra25.
- [3] Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR-Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:449-59.
- [4] Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, Park J, Wang X, Cowell LG, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2013;5:177ra38.
- [5] Turtle CJ, Hanafi L-A, Berger C, Gooley TA, Cherian S, Hudecek M, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest*. 2016; 126:2123-38.

- [6] Updated results from ZUMA-3, a phase 1/2 study of KTE-C19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, in adults with high-burden relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL): *Journal of Clinical Oncology*: Vol 35, No 15\_suppl [Internet]. [cited 2018 Sep 5]. Available from: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.3024](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3024)
- [7] Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2013; 368:1509-18.
- [8] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase I dose-escalation trial. *Lancet Lond Engl*. 2015; 385:517-28.
- [9] Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371:1507-17.
- [10] Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, Leger K, et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR-T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood*. 2017;129:3322-31.
- [11] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378:439-48.
- [12] Maude SL, Barrett D, Teachey DT, Grupp SA. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. *Cancer J Sudbury Mass*. 2014;20:119-22.
- [13] Maude SL, Barrett DM, Rheingold SR, Aplenc R, Teachey DT, Callahan C, et al. Efficacy of Humanized CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Modified T Cells in Children and Young Adults with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2016; 128:217-217.
- [14] Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, Ramakrishna S, et al. CD22-targeted CAR-T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med*. 2018;24:20-8.
- [15] Mamonkin M, Rouce RH, Tashiro H, Brenner MK. A T-cell-directed chimeric antigen receptor for the selective treatment of T-cell malignancies. *Blood*. 2015 Aug 20; 126(8):983-92.
- [16] Gomes-Silva D, Srinivasan M, Sharma S, Lee CM, Wagner DL, Davis TH, et al. CD7-edited T cells expressing a CD7-specific CAR for the therapy of T-cell malignancies. *Blood*. 2017; 130:285-96.
- [17] Park JH, Geyer MB, Brentjens RJ. CD19-targeted CAR-T-cell therapeutics for hematologic malignancies: interpreting clinical outcomes to date. *Blood*. 2016;127:3312-20.
- [18] Rossig C, Pule M, Altwater B, Saiagh S, Wright G, Ghorashian S, et al. Vaccination to improve the persistence of CD19CAR gene-modified T cells in relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2017;31:1087-95.

