

INNOVATIONS 2022 EN HÉMATOLOGIE

Les caractéristiques propres du marqueur cellulaire CD19 en font une cible thérapeutique idéale dans le traitement des lymphomes B. Plusieurs molécules ciblant le CD19 sont disponibles depuis peu, ou en cours de développement, et montrent des résultats prometteurs dans cette indication. Cela semble particulièrement vrai dans la prise en charge des lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaires comme le démontrent les résultats des différentes études disponibles décrites dans cet article. Le choix de la bonne molécule et de la meilleure séquence pour ces traitements reste encore à définir.

Sarah Bailly^{1,2}, Eric Van Den Neste¹, Stefan N. Constantinescu^{1,2,3,4}

MOTS-CLÉS ► Lymphome B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaire, thérapies anti-CD19.

Innovations 2022 in the field of hemostasis-thrombosis

The specific characteristics of the CD19 cell marker make it an ideal therapeutic target in the treatment of B-cell lymphoma. Several molecules targeting CD19 have recently been made available, or are currently being developed, and show promising results for this therapeutic indication. This seems to be particularly true in the management of relapsing or refractory diffuse large B-cell lymphoma, as demonstrated by the results of the different studies described in this article. The choice of the right molecule and the best sequence for these treatments is still to be defined.

KEY WORDS

Relapsing or refractory diffuse large B-cell lymphoma, anti-CD19 therapies

SOMMAIRE

Le CD19 comme cible thérapeutique innovante dans le lymphome B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaire

AFFILIATIONS

1. Département d'hématologie adulte, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
2. Signal Transduction and Molecular Hematology, de Duve Institute, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium
3. Ludwig Institute for Cancer Research Laboratories, Brussels, Belgium
4. Walloon Excellence in Life Sciences and Biotechnology (WELBIO), Brussels, Belgium

CORRESPONDANCE

Dr Sarah Bailly
Cliniques universitaires Saint-Luc
Département d'hématologie adulte
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
Institut de Duve
Sarah.bailly@saintluc.uclouvain.be

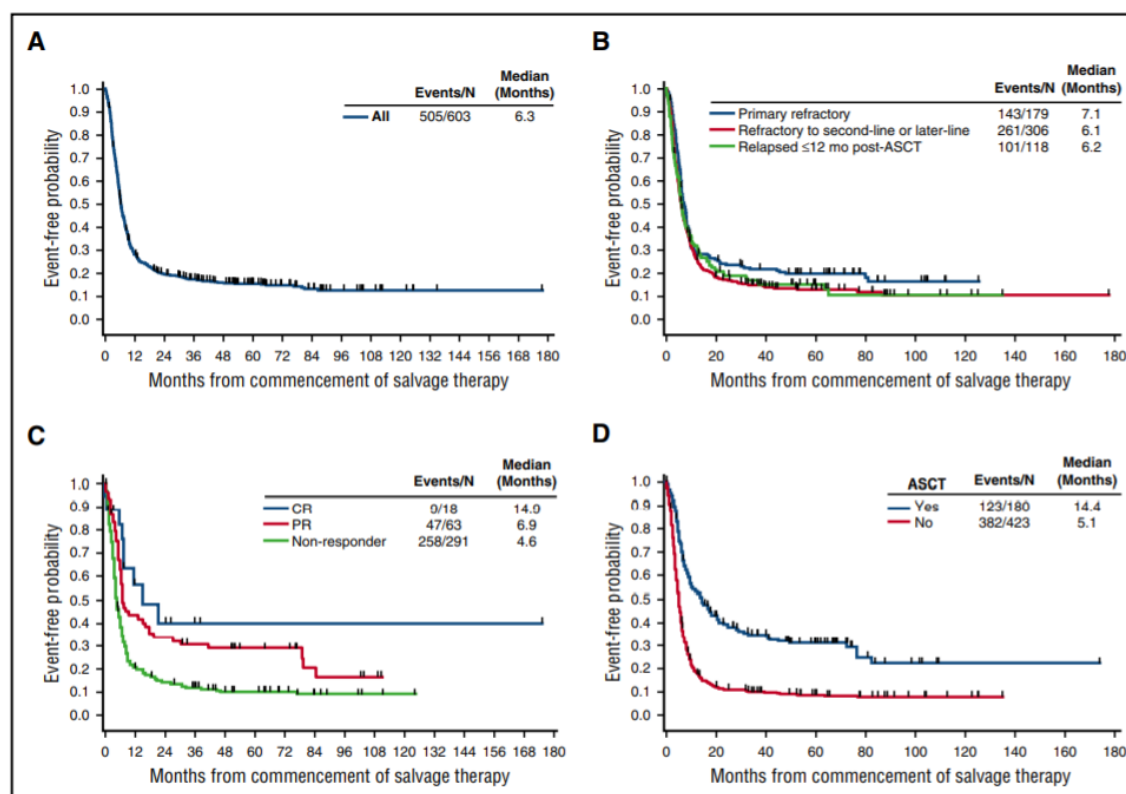
Le CD19 comme cible thérapeutique innovante dans le lymphome B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaire

Le lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL) est le lymphome non Hodgkinien le plus fréquent, représentant 25 à 40% de tous les cas de lymphomes dans le monde. L'incidence annuelle est d'environ 3 à 4 cas par 100.000 habitants en Europe, et de 7 cas pour 100.000 habitants aux Etats-Unis (1). Celle-ci augmente avec l'âge et semble également se majorer au fil du temps (2).

Le traitement de première ligne du DLBCL consiste en une chimiothérapie CHOP (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, et prednisone) associée au Rituximab (R-CHOP) (3), et permet d'obtenir une rémission durable

dans environ 60% des cas, avec une survie évaluée à 75% à 6 ans (4). Cependant, 10-15% des patients auront une maladie réfractaire primaire, et 20-35% vont rechuter. Le traitement de chimiothérapie de seconde intention est généralement décevant, il ne permet d'obtenir une réponse que dans 40 à 60% des cas, à la suite de laquelle 50% des patients seront éligibles à un traitement d'intensification suivi d'une greffe autologue de cellules souches. De ces patients greffés, 30 à 40% seront en survie sans progression à 3 ans (5,6). Concernant les patients non éligibles à la transplantation, la survie est estimée à 23% à 2 ans (7). Ces données sont illustrées dans la figure 1.

FIGURE 1. Données de survie après la première rechute dans le cadre d'un DLBCL (1)



Des efforts considérables ont été réalisés ces dernières années afin d'améliorer les résultats du traitement de première intention, avec toutefois l'absence d'évidence d'un impact significatif de nouvelles molécules associées et/ou comparées au traitement standard par R-CHOP (8).

De nombreuses recherches pour améliorer la prise en charge des patients en rechute ou réfractaires (R/R) sont

également en cours, à travers le développement de nouvelles cibles thérapeutiques, incluant les antigènes de surface du récepteur B CD19, CD22, CD37 et CD79B. Parmi ces cibles, le CD19 semble particulièrement intéressant car il est exprimé de façon constante et intense par la majorité des lymphomes B, et il est très spécifique de ces pathologies (9-11).

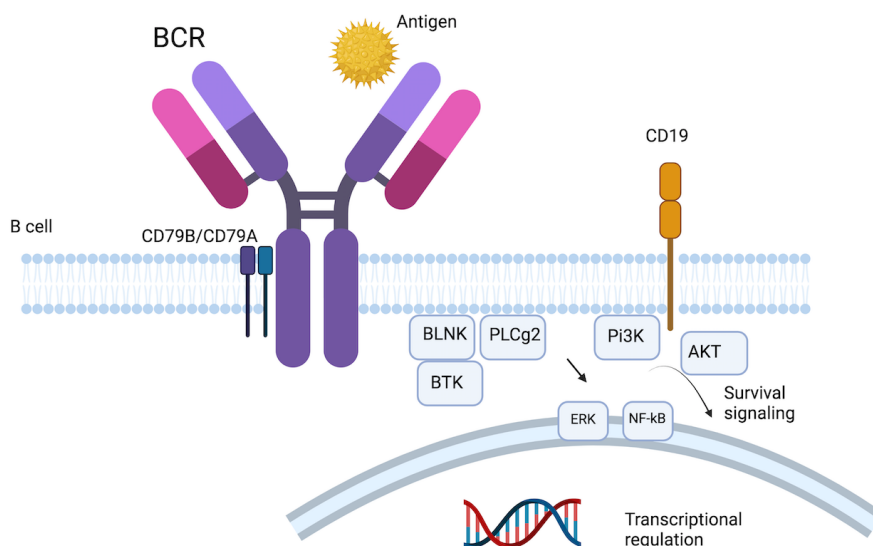
PLACE DU CD19 DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DU LYMPHOME

Le CD19 est une glycoprotéine transmembranaire de type 1 appartenant à la superfamille des immunoglobulines (Ig) (2). Il est composé d'un domaine transmembranaire, d'un domaine cytoplasmique C-terminus, et d'un domaine extracellulaire N-terminus (Figure 2) (11).

Le CD19 est le principal acteur de signalisation d'un complexe multimoléculaire localisé au niveau de la surface des cellules B matures, associé au CD81, CD21 et CD225 (11). Il est exprimé de façon ubiquitaire à la

surface des cellules B des stades précoces au stades matures de leur développement, et son expression est ensuite diminuée au stade de plasmocyte (11). Dans les cellules normales, le CD19 joue un rôle crucial dans de nombreuses fonctions cellulaires B, notamment pour leur développement, différenciation, prolifération et dans les voies de signalisation (11,9,10). Le CD19 agit également sur l'activation des cellules B indépendamment de l'exposition à l'antigène, induite par les immunoglobulines et diverses protéines kinases (11). Dans le DLBCL, l'expression du récepteur cellulaire B est conservée, jouant un rôle central dans la pathogenèse et la prolifération lymphomateuse (12).

Figure 2. Récepteur cellulaire B (BCR) et CD19, voies de signalisations schématisées (13)



LES ANTI-CD19 DANS LA PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME B DIFFUS À GRANDES CELLULES

Les anti-CD19 de première génération, des anticorps monoclonaux classiques, n'ont pas démontré d'efficacité suffisante dans le lymphome, par défaut d'activation des voies de signalisation immunitaires. Depuis lors, plusieurs formes de ciblage du CD19 ont émergé et ont montré des effets prometteurs chez les patients souffrant de DLBCL R/R.

CAR-T CELLS ANTI-CD19

La thérapie par cellules CAR-T (Chimeric Antigen Receptor-T) consiste en une immunothérapie anticancéreuse autologue qui permet aux lymphocytes T du patient d'être modifiés et programmés pour éliminer les cellules tumorales exprimant à leur surface un marqueur d'intérêt, par exemple le CD19. Ce résultat est obtenu suite à l'addition d'un transgène codant pour le CAR, généralement à l'aide d'un virus. Cette stratégie requiert

plusieurs étapes comprenant une collecte autologue des lymphocytes T (Etape 1 : leucaphérèse), une transfection puis une expansion des CAR-T cells (Etapes 2 et 3), et enfin une infusion des cellules (Etape 4) au patient, faisant suite à une chimiothérapie de leucodéplétion permettant d'obtenir des conditions optimales pour l'expansion des CAR-T cells. Ce procédé est résumé dans les figures 4 et 5.

Figure 4. CAR-T ou « Chimeric antigen T-cell receptor »

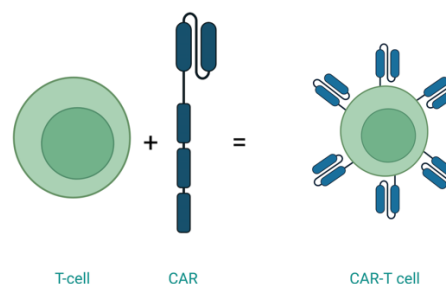
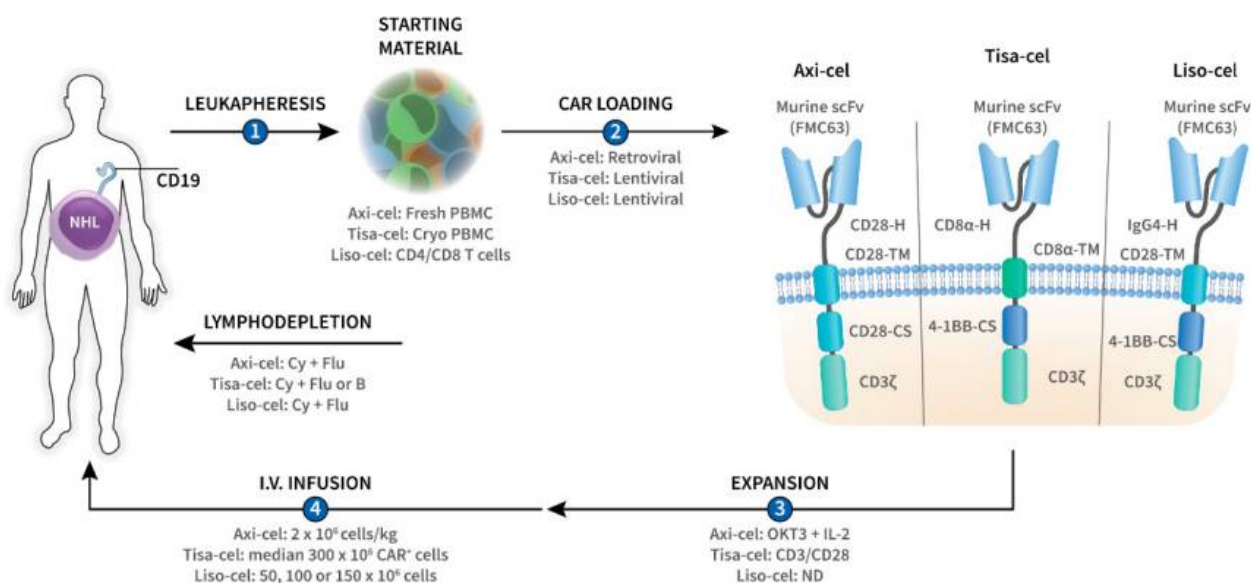


Figure 5. CAR-T cell anti-CD19 dans les lymphomes B diffus à grandes cellules (14)



Les cellules CAR-T anti-CD19 ont montré des résultats sans précédents dans la prise en charge des lymphomes DLBCL R/R. Il existe actuellement 3 sources de cellules CAR-T, l'axi-cel, le tisa-cel et le liso-cel, approuvés en 3^e ligne de traitement par la FDA depuis 2017, 2018 et 2021 respectivement. Le tisa-cel (ou Kymriah®) est disponible en Belgique dans cette indication depuis 2019, et l'axi-cel (ou Yescarta®) depuis 2021. Nous disposons également de données encourageantes pour l'utilisation de ces traitements en 2^e ligne dans les DLBCL R/R. Sur base des études de phase 3 publiées, l'axi-cel et le liso-cel sont en effet approuvés dans cette indication par la FDA, et l'axi-cel par l'EMA depuis 2022. Notons que dans l'étude de phase 3 Belinda, le tisa-cel n'a pas montré de différence d'efficacité par rapport au traitement standard (15), contrairement aux autres molécules (cfr figure 7). D'autres indications existent ou sont à l'étude, notamment la leucémie lymphoblastique aigue, le lymphome folliculaire ou encore le lymphome du manteau. Les traitements par CAR-T cells actuellement disponibles sont de 2^e génération, ce qui se caractérise par l'existence d'un domaine de co-stimulation, indispensable à l'expansion des CAR-T cells (16-19). En effet, nous savons aujourd'hui que la capacité d'expansion des cellules CAR-T dans le sang du patient est primordiale afin d'obtenir un contrôle tumoral. De

nombreuses recherches ont par ailleurs permis d'améliorer significativement toutes les étapes de développement de ces traitements (prolifération, expansion ex vivo et in vivo, etc) (16,20). Dans l'objectif d'en améliorer l'efficacité en limitant leurs effets indésirables, de nouvelles générations de traitements CAR-T ainsi que des CAR-T allogéniques, bispécifiques sont en cours de développement.

Ces traitements innovants exposent les patients à des toxicités spécifiques qui nécessitent une prise en charge particulière et une formation rigoureuse des centres. Retenons surtout le syndrome de relargage cytokinique, et des toxicités neurologiques. Ces effets secondaires sont réversibles dans la majorité des cas, notamment grâce aux anti-interleukine 6 et aux corticostéroïdes (21).

Malgré les résultats très encourageants des études, observés également dans les données de vie réelle, tous les patients suivis pour un DLBCL R/R ne sont pas de bons candidats pour les traitements CAR-T à cause de leurs comorbidités et fragilités et/ou des caractéristiques propres de la maladie. Il y a également le problème du coût de ces médicaments et de leur accès. Par ailleurs, ces traitements offrent des réponses complètes et durables dans environ 40% des cas, et il faut trouver des solutions pour les patients réfractaires.

Figure 6. Résultats de survie globale (OS) dans le lymphome B diffus à grandes cellules R/R, avant l'usage des CAR-T et relatifs aux 3 études de phase 3 en 3e ligne (JULIET (22), ZUMA 1 (23), TRANSCEND (24))

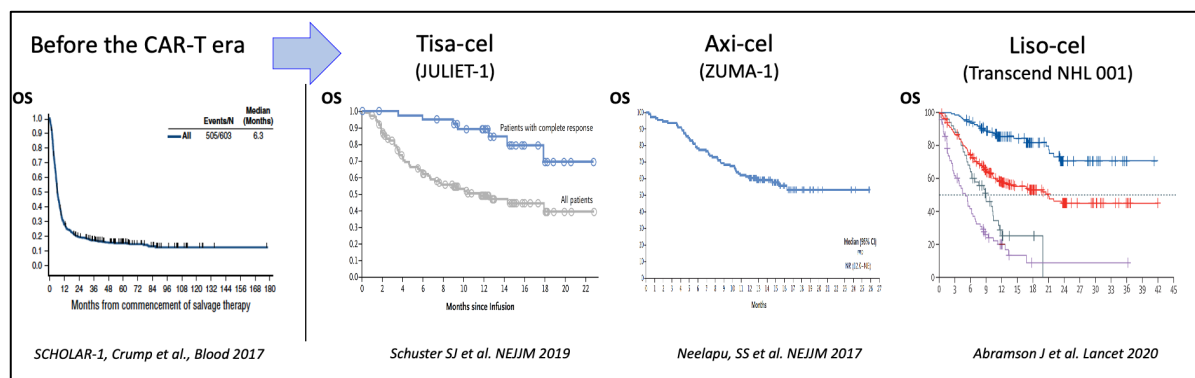
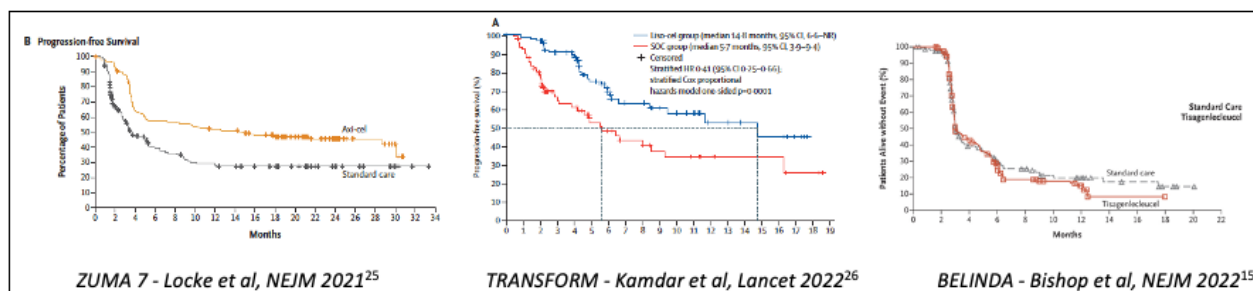


Figure 7. Résultats de survie sans progression (PFS) des traitements par CAR-T cells anti-CD19 en seconde ligne dans le lymphome DLBCL R/R (ZUMA 7 (25), TRANSFORM (26), BELINDA (15))

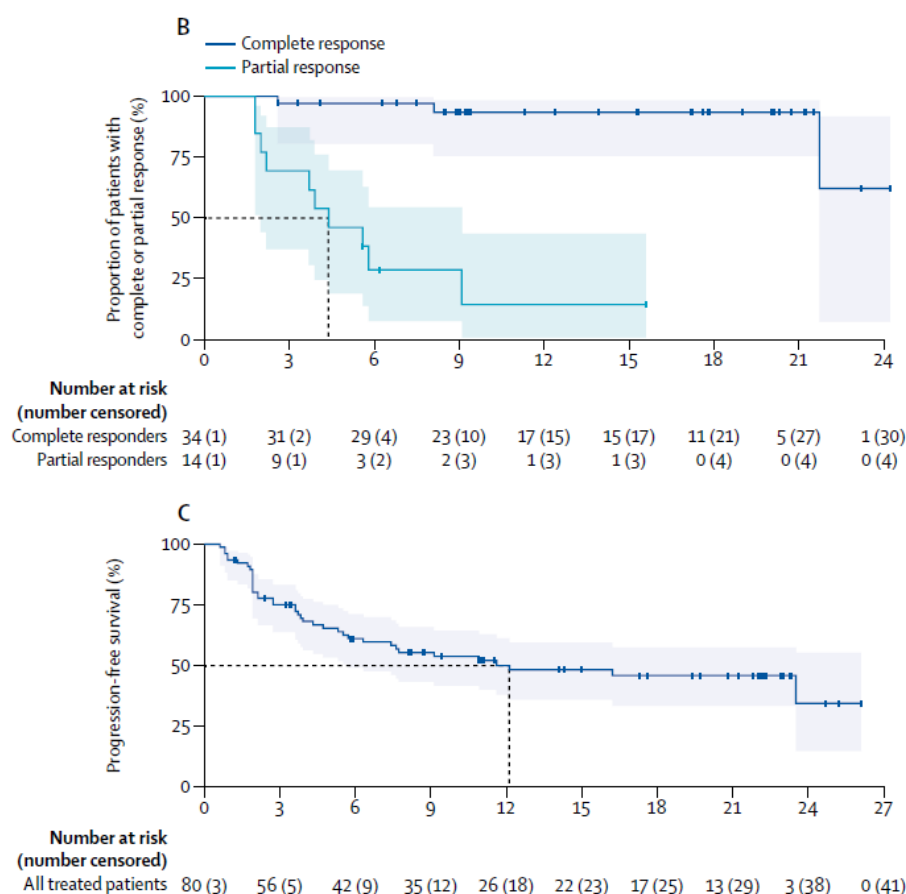


ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-CD19 AVEC MODIFICATION DU DOMAINE FC

Le tafasitamab est un anticorps monoclonal anti-CD19, IgG1 humanisé, Fc-modifié, qui se fixe sur le CD19 exprimé à la surface des lymphocytes pré-B et matures. Il agit en médiateur de l'ADCC et ADCP et exerce un effet cytotoxique direct sur la cellule (11). Des études précliniques ont montré une efficacité du tafasitamab seul, ainsi qu'un potentiel effet synergique en association avec le lenalidomide, une molécule immunomodulatrice beaucoup utilisée en hématologie. Ces données ont mené aux études cliniques et notamment le protocole L-MIND (27), ayant étudié en phase 2 l'association du tafasitamab au lenalidomide suivi du tafasitamab monothérapie chez 81 patients traités pour un DLBCL R/R après au moins une ligne et maximum 3 lignes de traitements, inéligibles à la

transplantation. La tolérance au traitement était tout à fait acceptable, avec principalement des cytopénies et des réactions infusionnelles de grade 1 à la première perfusion. Seulement 25% des patients ont stoppé le traitement pour effets indésirables. Avec un suivi de 35 mois, les résultats sont encourageants montrant un taux de réponse globale de 57.5% avec un taux de réponse complète de l'ordre de 40%. La survie médiane (OS) était de 33.5 mois, avec une PFS médiane de 23.5 mois en seconde ligne. Sur base de ces résultats, le tafasitamab a reçu l'approbation de la FDA en association au lenalidomide en juillet 2020, et une autorisation de mise sur le marché par l'Europe depuis août 2021. Cette association est disponible en Belgique sous forme compassionnelle chez les patients DLBCL R/R. Des études évaluent actuellement son efficacité en première ligne.

Figure 8. Courbes de survie sans progression et survie globale L-MIND (27)



ANTICORPS BISPECIFIQUE CD19-CD3 (OU BITE)

Le blinatumomab est un anticorps bispécifique ciblant le CD19 et le CD3, ce qui s'associe à un recrutement direct des cellules T effectrices et une cytotoxicité T médiée immédiate. Ce traitement a montré une efficacité dans 3 études de phase 1 et 2 dans le DLBCL R/R, avec une efficacité allant de 19% à 22% chez des patients lourdement traités au préalable (28,29,11). Les patients en réponses complètes dans ces études ont atteint des PFS impressionnantes, de l'ordre de 62.2% à 12 mois (28,29,11). La difficulté de ce traitement consiste en son temps de demi-vie très court nécessitant des infusions continues, ainsi que son profil de toxicité neurologique menant à des arrêts très fréquents de traitements.

ANTICORPS ANTI-CD19 CONJUGUÉ À UNE AUTRE DROGUE

Le loncastuximab tesirine est un anticorps conjugué à une drogue cytotoxique (le pyrrolobenzodiazepine) qui induit un dommage direct de l'ADN. Après s'être fixé sur sa cible, la cellule tumorale CD19 positive, le loncastuximab tesirine est internalisé dans la cellule où la pyrrolobenzodiazepine est relarguée entraînant la mort de la cellule cible (11).

L'étude de phase 2 LOTIS-2 a évalué l'effet du loncastuximab tesirine chez des patients DLBCL R/R ayant échappé à au moins deux lignes de traitements systémiques (30). Après une médiane de 4.6 cures, on observe un taux de réponse globale de 48.3% avec un taux de réponse complète de 25%. La durée médiane de réponse était de 12.6 mois chez les patients répondeurs, et non atteinte pour les patients en réponse complète. Les résultats restaient encourageants dans les cohortes de patients très âgés (>75ans) avec des maladies à haut risque. Ils ont par ailleurs observé des réponses chez des patients traités préalablement par des CAR-T cells. Sur base de ces résultats encourageants, plusieurs études de phase 1 /2 ont été menées, notamment LOTIS-3 étudiant l'association loncastuximab tesirine avec l'imbruvica chez les patients DLBCL R/R. Une étude de phase 3, LOTIS-5, est en cours et compare le loncastuximab tesirine associé au Rituximab versus le traitement de chimiothérapie standard de 2^e ligne, le R-GemOx. Les principaux effets secondaires décrits sont les cytopénies et une élévation des enzymes hépatiques. La majorité de ces effets secondaires ont conduit à des délais de doses mais pas d'arrêts de traitements.

Le loncastuximab tesirine est approuvé par la FDA pour les patients DLBCL R/R ayant déjà reçu 2 lignes de traitements.

QUELLE SÉQUENCE DE TRAITEMENTS ?

L'émergence de toutes ces nouvelles molécules ayant pour cible le CD19 offre de belles perspectives thérapeutiques chez nos patients DLBCL R/R pour lesquels les options thérapeutiques étaient extrêmement limitées il y a encore quelques années.

Il n'y a actuellement pas de consensus sur la séquence possible de ces traitements et sur l'impact de l'utilisation préalable d'un anti-CD19 sur d'autres anti-CD19 futurs en cas d'échappement.

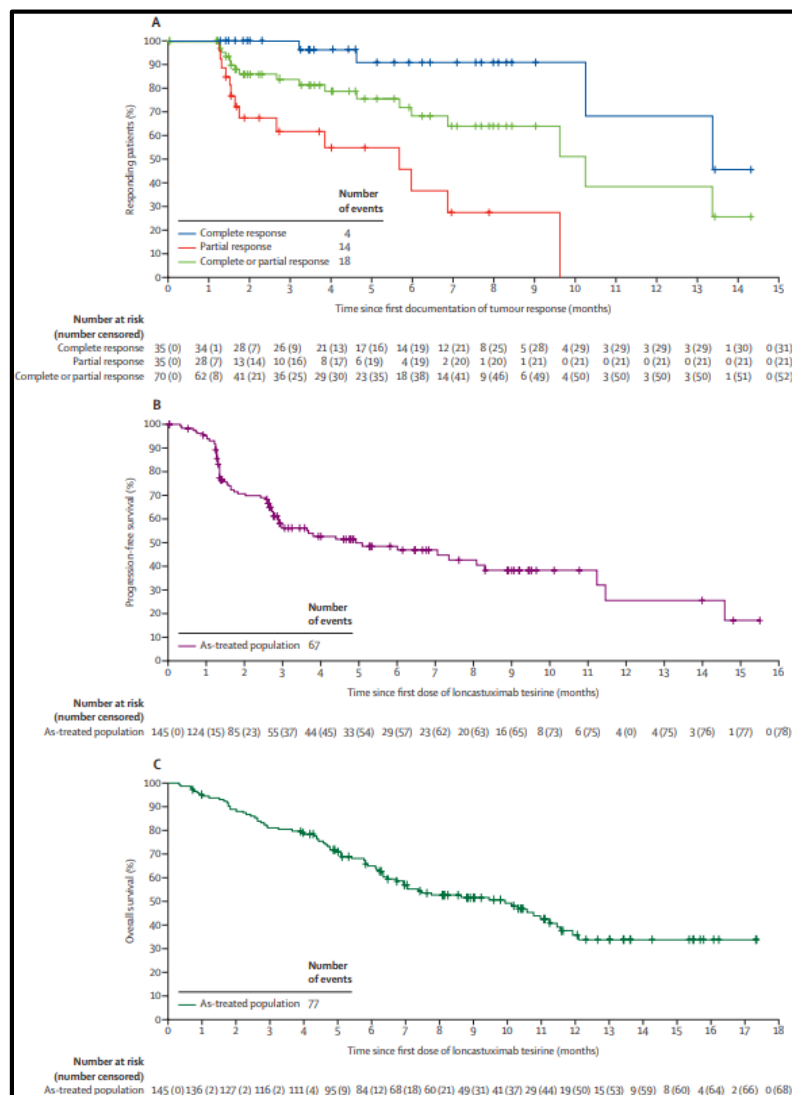
Les traitements par CAR-T offrent des perspectives curatives aux patients, ce qui n'est actuellement pas le cas pour les autres traitements anti-CD19. Ceux-ci permettent plutôt d'obtenir des rémissions prolongées. Les choix et la séquence optimale de ces traitements doivent dépendre des caractéristiques de la maladie, du patient, des traitements préalables mais également des perspectives pour le patient (11).

Rappelons également que ces différents traitements comportent des toxicités propres, avec dans tous les cas un risque d'aplasie cellulaire B associée à des risques accrus d'infections et une hypogammaglobulinémie qui peuvent parfois être prolongées.

CONCLUSIONS

L'expression précoce et spécifique du CD19 dans les pathologies lymphomateuses B en font une cible de choix pour les thérapies innovantes. Ces traitements ont montré un intérêt significatif chez les patients souffrant de lymphomes B non Hodgkiniens, particulièrement chez les lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaires. Les choix de traitements et leurs séquences doivent être évaluées au cas par cas.

Figure 9. Courbes de survie sans progression et survie globale LOTIS-2 (30)



RÉFÉRENCES

- Crump M, Neelapu SS, Farooq U, *et al.* Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-1808. doi:10.1182/blood-2017-03-769620
- Globaldata.B-cellNon-hodgkin'sLymphoma- Epidemiology. Forecastto 2027; 2019. Accessed March, 2021.
- Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, *et al.* Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040-2045. doi:10.1182/blood-2010-03-276246
- Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, *et al.* CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1013-1022. doi:10.1016/S1470-2045(11)70235-2
- Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, *et al.* Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: An analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(2):216-221. doi:10.1038/bmt.2016.213
- Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, *et al.* Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4184-4190. doi:10.1200/JCO.2010.28.1618
- Coiffier, Bertrand; Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure—what to do? *Am Soc Hematol*. 2016.
- Mondello P, Nowakowski GS. Treatment of Aggressive B Cell Lymphomas: Updates in 2019. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;15(3):225-234. doi:10.1007/s11899-020-00581-6
- Li X, Ding Y, Zi M, *et al.* CD19, from bench to bedside. *Immunol Lett*. 2017;183:86-95. doi:10.1016/j.imlet.2017.01.010
- Sala. Investigational immunotherapy targeting CD19 for the treatment of acute lymphoblastic leukemia, Expert Opinion. *Investig Drugs*. 2021;30:7, 773-.
- Bailly S, Cartron G, Chaganti S, *et al.* Targeting CD19 in diffuse large B-cell lymphoma: An expert opinion paper. *Hematol Oncol*. 2022;40(4):505-517. doi:10.1002/hon.3013
- Ryan M. Young AL. B-Cell Receptor Signaling in Diffuse Large B-Cell lymphoma. *Semin Hematol*. 2015;Volume 52,.
- Burger JA, Wiestner A. Targeting B cell receptor signalling in cancer: Preclinical and clinical advances. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(3):148-167. doi:10.1038/nrc.2017.121
- Roex G, Feys T, Beguin Y, *et al.* Chimeric antigen receptor-T-cell therapy for B-cell hematological malignancies: An update of the pivotal clinical trial data. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):1-15. doi:10.3390/pharmaceutics12020194
- Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, *et al.* Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):629-639. doi:10.1056/nejmoa2116596
- Jayaraman J, Mellody MP, Hou AJ, *et al.* CAR-T design: Elements and their synergistic function. *EBioMedicine*. 2020;58. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102931
- Long AH, Haso WM, Shern JF, *et al.* HHS Public Access. 2015;21(6):581-590. doi:10.1038/nm.3838.4-1BB
- Guedan S, Madar A, Casado-Medrano V, *et al.* Single residue in CD28-costimulated CAR-T cells limits long-term persistence and antitumor durability. *J Clin Invest*. 2020;130(6):3087-3097. doi:10.1172/JCI133215
- Shantanam S, MUELLER. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2018;176(1):139-148. doi:10.1158/2326-6066.CIR-20-0253.CD28
- Braun AH, Frank AM, Ho N, Buchholz CJ. Dasatinib is a potent enhancer for CAR T cell generation by CD3-targeted lentiviral vectors. *Mol Ther - Methods Clin Dev*. 2023;28(March):90-98. doi:10.1016/j.omtm.2022.12.002
- Chen H, Wang F, Zhang P, *et al.* Management of cytokine release syndrome related to CAR-T cell therapy. *Front Med*. 2019;13(5):610-617. doi:10.1007/s11684-019-0714-8
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, *et al.* Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;NEJMoa1804980. doi:10.1056/NEJMoa1804980
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB CAJ, Braunschweig I, *et al.* Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. 2017:2531-2544. doi:10.1056/NEJMoa1707447
- Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, *et al.* Liso-cabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839-852. doi:10.1016/S0140-6736(20)31366-0
- Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, *et al.* Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):640-654. doi:10.1056/nejmoa2116133
- Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, *et al.* 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. *Lancet*. 2022;399(10343):2294-2308. doi:10.1016/S0140-6736(22)00662-6
- Salles G, Duell J, González Barca E, *et al.* Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):978-988. doi:10.1016/S1470-2045(20)30225-4
- Viardot A, Goebeler ME, Hess G, *et al.* Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (bite) antibody Blnatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2016;127(11):1410-1416. doi:10.1182/blood-2015-06-651380
- Goebeler ME, Knop S, Viardot A, *et al.* Bispecific T-cell engager (BiTE) antibody construct Blinatumomab for the treatment of Patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: Final results from a phase I study. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1104-1111. doi:10.1200/JCO.2014.59.1586
- Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, *et al.* Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):790-800. doi:10.1016/S1470-2045(21)00139-X