

Nouvelle AMM: le brexucabtagene autoleucel pour les leucémies aiguës lymphoblastiques B de l'adulte en rechute ou réfractaires

Jean Lemoine, Tony Marchand

▶ **To cite this version:**

Jean Lemoine, Tony Marchand. Nouvelle AMM: le brexucabtagene autoleucel pour les leucémies aiguës lymphoblastiques B de l'adulte en rechute ou réfractaires. Bulletin du Cancer, 2022, 109 (12), pp.1232-1233. 10.1016/j.bulcan.2022.09.006 . hal-03830790

HAL Id: hal-03830790
https://hal.science/hal-03830790

Submitted on 15 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Nouvelle AMM : le brexucabtagene autoleucel pour les leucémies aiguës lymphoblastiques B de l'adulte en rechute ou réfractaires

New European approval: Brexucabtagene autoleucel in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia

Jean Lemoine[1,2,3], Tony Marchand[3,4]

[1]Hématologie, AP-HP, Paris, France
[2]Université Paris Cité, Paris, France
[3]Service d'hématologie clinique, CHU Pontchaillou, Rennes, France
[4]Université Rennes 1, Rennes, France

Auteur correspondant :
Tony Marchand
tony.marchand@chu-rennes.fr

Mots clés français : Leucémie aiguë lymphoblastique, Immunothérapie, Brexucabtagene autoleucel, CAR-T CD19

Mots clés anglais : Acute lymphoblastic leukemia, Immunotherapy, Brexucabtagene autoleucel, CAR-T CD19

ACCEPTED MANUSCRIPT / CLEAN COPY

La leucémie aiguë lymphoblastique B (LAL-B) est une hémopathie maligne aigue définie par la prolifération clonale, au sein de la moelle osseuse, de progéniteurs lymphoïdes B bloqués à un stade précoce de leur différentiation. On estime à 900 le nombre de nouveaux cas de LAL en 2018 en France dont 45% des patients ont moins de 15 ans. Les taux d'incidence sont stables sur les 20 dernières années. La LAL se manifeste classiquement par une altération de l'état général, un syndrome hémorragique ou infectieux conséquences de l'insuffisance médullaire. Plus fréquemment que dans les leucémies aigues myéloblastiques, les patients peuvent présenter un syndrome tumoral, en particulier ganglionnaire, hépatosplénique, testiculaire et des signes d'envahissement du système nerveux central. Sur le plan biologique, les cytopénies sont au premier plan avec une blastose sanguine inconstante.

Au plan thérapeutique, le pronostic des LAL-B de l'adulte a été nettement amélioré par l'adoption de protocoles de chimiothérapie d'inspiration pédiatrique chez les patients âgés de moins de 60 ans et éligibles à une chimiothérapie intensive et l'arrivée des inhibiteurs de tyrosine kinase dans les LAL-B avec chromosome de Philadelphie. En France, les patients de 18 à 59 ans sont ainsi inclus et traités dans le protocole GRAALL 2014 composé d'une induction, de consolidations et d'un entretien à base de chimiothérapie conventionnelle. L'indication d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être retenue en première ligne selon les caractéristiques pronostiques pré-thérapeutiques et/ou l'évolution de la maladie résiduelle (MRD) en cours de traitement. Les patients âgés de plus de 60 ans et en bon état général reçoivent classiquement un traitement à base de chimiothérapie à doses adaptées. En situation de maladie réfractaire ou en rechute, les patients bénéficient du développement des thérapies innovantes comme le blinatumomab[1] (anticorps bispécifique CD19-CD3) ou encore de l'inotuzumab-ozogamicine[2] (anticorps anti-CD22 couplé à de la chimiothérapie) ou de stratégies alternatives. Une allogreffe sera retenue en consolidation chez les patients éligibles et en rémission.

La thérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR T) est une immunothérapie adoptive dont le développement principal s'est fait dans le domaine des hémopathies malignes. Un CAR est une protéine de fusion constituée d'un récepteur extracellulaire spécifique d'un antigène tumoral et d'un domaine intracellulaire de transduction de signal pour l'activation des fonctions cytotoxiques du lymphocyte T contre les cellules tumorales. Le traitement par cellules CAR T est un processus multi-étapes comprenant la lymphaphérèse des lymphocytes T du patient, la phase industrielle pour l'incorporation du CAR par génie génétique et l'expansion des cellules et enfin la ré-injection des cellules modifiées au patient. Toute ré-injection de CAR T est précédée d'une lymphodéplétion, étape nécessaire à l'expansion *in vivo* des cellules.

ACCEPTED MANUSCRIPT / CLEAN COPY

Le brexucabtagene autoleucel (KTE-X19) est un CAR T visant le CD19, marqueur exprimé par les lymphoblastes des LAL-B. Les résultats de l'essai pivot de phase 2 ZUMA-3, évaluant l'efficacité et la sécurité du KTE-X19 dans les LAL-B de l'adulte réfractaires ou en rechute, ont été publiés en août 2021 dans le *Lancet* [3]. Il s'agit d'un essai international multicentrique en ouvert et simple bras. Les patients inclus devaient être âgés de plus de 18 ans et avoir une maladie primo-réfractaire ou réfractaire/en rechute après au moins 2 lignes systémiques ou après une allogreffe. Sur la population des 71 patients inclus et ayant eu une lymphaphérèse, le taux de succès de la phase industrielle était à 92% et 55 patients ont été effectivement ré-injectés avec le KTE-X19. La principale cause de non réinjection des CAR T était la survenue de complications infectieuses. Les durées médianes entre la lymphaphérèse et la délivrance des CAR T aux centres étaient de 13 et 14.5 jours pour les patients respectivement traités aux Etats-Unis et en Europe. La totalité des analyses présentées ci-dessous porte sur ces 55 patients ré-injectés. L'âge médian était de 40 ans, 47% des patients avaient reçu au-moins trois lignes antérieures et 42% une allogreffe. Concernant l'objectif principal de l'étude, 39 patients (71%) ont obtenu une rémission complète ou une rémission complète avec récupération hématologique incomplète (cytopénies persistantes). Le délai médian d'obtention de ces rémissions complètes était de 1,1 mois. Le taux d'obtention d'une MRD indétectable était de 76% dans la population d'intérêt. La durée médiane de rémission était de 12,8 mois, les médianes de survie globale et sans progression étaient respectivement de 18,2 et 11,6 mois. Concernant la tolérance de la procédure, les effets indésirables de grade $\geq$ 3 étaient l'anémie (49%) et la fièvre (36%) avec un quart des patients présentant une infection de grade $\geq$ 3. Parmi les effets secondaires spécifiques aux CAR T, le taux de syndrome de relargage cytokinique (CRS) de grade $\geq$ 3 était à 24% et le taux de neurotoxicité (ICANS) de grade $\geq$ 3 était à 25%. A noter que ces incidences de toxicités spécifiques sont comparables à ceux rapportés avec le tisagenlecleucel (tisacel) dans les LAL-B pédiatriques mais restent sensiblement plus élevés que ceux rapportés avec les CAR T anti-CD19 appliqués à d'autres hémopathies malignes[4,5].

Avant cette étude, le traitement par CAR T avait montré des résultats encourageants dans les LAL-B réfractaires/en rechute de l'enfant et du jeune adulte (≤25 ans) ayant conduit à l'AMM du tisacel dans cette indication[4]. L'essai ZUMA-3 présenté ici rapporte un taux de réponse au traitement avec des durées de maintien de la réponse très satisfaisants au vu du pronostic sombre des LAL-B réfractaires/en rechute de l'adulte. L'obtention de l'AMM du KTE-X19, seul CAR-T disponible hors essai dans cette indication, est donc porteuse d'espoir mais son réel rapport bénéfice/risque devra être évalué par des études de vie réelle dans les prochaines années.

ACCEPTED MANUSCRIPT / CLEAN COPY

Références :

[1] Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2017;376:836–47. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609783.
[2] Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2016;375:740–53. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509277.
[3] Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. The Lancet 2021:S0140673621012228. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01222-8.
[4] 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. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407222.
[5] Lemoine J, Vic S, Houot R. Disease-specific outcomes after chimeric antigen receptor T-cell therapy. Eur J Cancer 2022;160:235–42. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.10.022.

ACCEPTED MANUSCRIPT / CLEAN COPY