

RÉSUMÉS D'ARTICLES

AVEC 5 ANS DE REcul, L'ÉTUDE ZUMA-1 CONFORTE LE BÉNÉFICE D'AXI-CEL DANS LES DLBCL RÉFRACtAIRES

Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory B-cell lymphoma.

Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2023;141(19):2307-2315.

Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel), a été approuvé initialement pour les lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute/réfractaire (DLBCL R/R) après >2 lignes de traitement (actuellement en accès précoce dès la 2^{ème} ligne sous certaines conditions), sur la base de l'étude princeps ZUMA-1. L'efficacité, la survie, la sécurité et la durabilité de la

réponse d'Axi-cel chez des patients atteints de DLBCL R/R dans le cadre de la phase 2 de ZUMA-1 après 5 ans de suivi, ont été rapportées dans cet article.

Le taux de réponse globale évalué par l'investigateur était de 83 % (n = 84 ; IC à 95 %, 74-90) et le taux de réponse complète de 58 % (n = 59). Avec un suivi médian de 63,1 mois

(intervalle : 58,9-68,4), la durée de réponse était en médiane de 60 mois. La survie globale médiane chez les patients traités était de 25,8 mois (IC 95 %, 12,8-NE). Le taux de survie globale à 5 ans était de 42,6 % (IC 95 %, 32,8-51,9 ; figure 2) et de 64 % chez ceux ayant obtenu une rémission complète (RC).

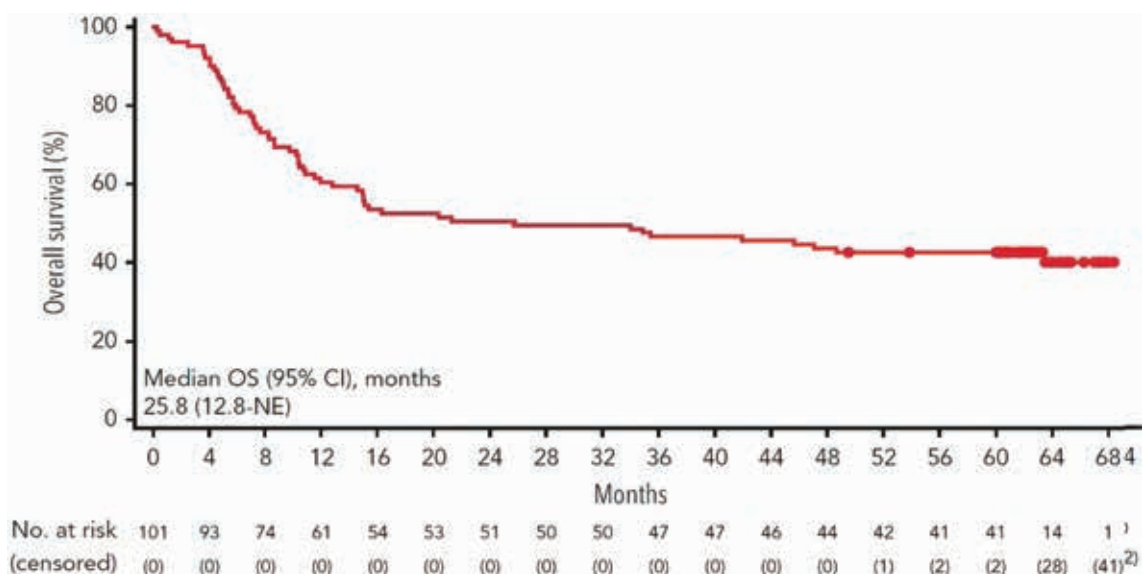


Figure 2 : Survie globale (OS) en fonction du temps (mois)

Des syndromes de relargage cytokiniques (SRC) sont survenus chez 94 patients (93 %), avec des cas de grade ≥ 3 chez 11 patients (11 %). Des événements neurologiques sont survenus chez 65 patients (64 %), avec des événements de grade ≥ 3 chez 30 patients (30 %). Aucun nou-

veau signal de sécurité ni aucune tumeur maligne secondaire n'ont été signalés chez les patients traités par Axi-cel.

Parmi tous les patients ayant reçu un traitement, 59 (58 %) sont décédés (tableau 1), principalement en raison de la progression de la

maladie (n = 45). La plupart des décès sont survenus au cours de la première année suivant la perfusion (n = 40). 4 patients participant à l'étude sont décédés en raison d'un effet indésirable (dont 2 estimés comme reliés à Axi-cel par l'investigateur).

n (%)	N = 101						
	Total	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Année >5
Patients décédés	59 (58)	40 (40)	10 (10)	4 (4)	3 (3)	1 (1)	1 (1)
Cause principale du décès							
Maladie évolutive	45 (45)	32 (32)	9 (9)	3 (3)	0	1 (1)	0
Effets indésirables†	4 (4)	3 (3)	1 (1)	0	0	0	0
Malignité secondaire	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (1)
Autres‡	9 (9)	5 (5)	0	1 (1)	3 (3)	0	0

†Deux événements n'avaient pas de relation causale (septicémie et embolie pulmonaire), et 2 événements étaient liés à l'axi-cel (lésion cérébrale due à un arrêt cardiaque et syndrome d'activation macrophagique).

‡ Les événements comprenaient une infection (n = 3), un arrêt cardiaque (n = 2), une nocardiose pulmonaire (n = 1), une septicémie (n = 1), des complications d'une allogreffe pour un SMD lié à un traitement antérieur non lié à axi-cel (n = 1) et inconnu (n = 1).

Tableau 1 : Nombres et étiologies des décès par année post-injection

Cette analyse actualisée à 5 ans de la cohorte de phase 2 de ZUMA-1 démontre le maintien de la durabilité de la réponse et de la survie à long terme chez les patients atteints de DLBCL réfractaire, sans nouveaux signaux de sécurité.

Le profil de sécurité d'Axi-cel était similaire aux rapports précédents, et aucun événement grave lié à Axi-cel n'a été observé au-delà de l'analyse à 2 ans. Le profil pharmacocinétique d'Axi-cel suggère, comme les données initiales, que la

réponse à 5 ans semble associée à une expansion précoce des cellules CAR T (figure 3).

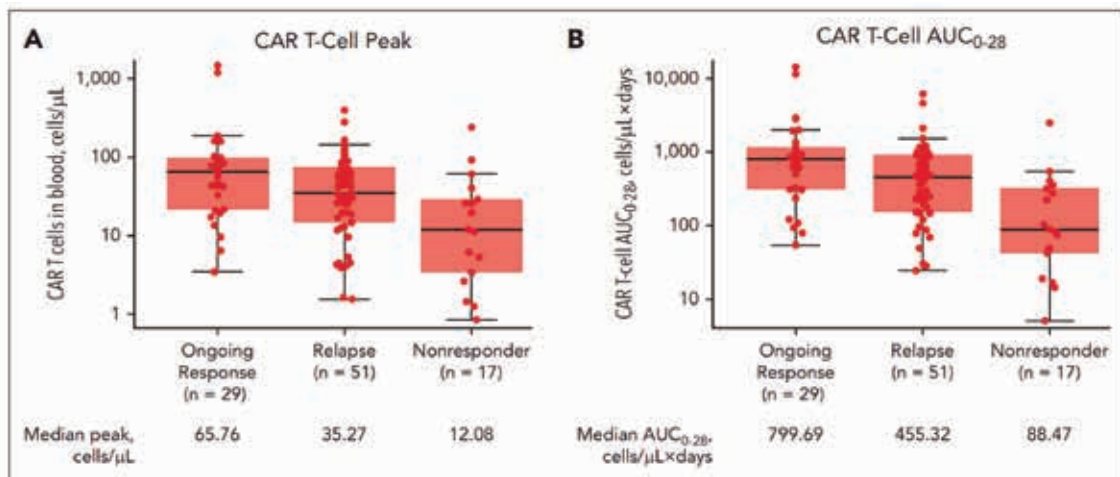


Figure 3. Early CAR T-cell expansion correlated with ongoing response. (A) Peak CAR T-cell levels and (B) AUC between days 0 and 28 among patients who received treatment who had evaluable samples who had an ongoing response after axi-cel infusion, along with those who relapsed after responding and those who did not respond to axi-cel. Ongoing response was defined as responders (CR or PR) who did not have PD or die by the data cutoff date. Four patients did not have evaluable postinfusion samples to allow for determination for CAR T-cell peak or AUC. The median is represented by the horizontal line within each box, and the 25th and the 75th percentiles are represented by the lower and upper borders, respectively, of each box. AUC, area under the curve; PD, progressive disease, PR, partial response.

Figure 3 : Le taux de CAR-T circulants comme corrélé à la réponse obtenue

Ces rémissions durables à long terme apportées par les CAR-T cells dans les DLBCL R/R suggèrent que la thérapie est curative pour un sous-ensemble de patients, en particulier ceux qui obtiennent une RC comme meilleure réponse. La place des CAR-T pour les lymphomes agressifs remonte à présent progressivement les lignes de

traitement, puisque l'étude randomisée de phase 3 ZUMA-7 a démontré la supériorité d'Axi-cel par rapport au traitement standard (figure 4) en deuxième ligne avec une toxicité tolérable (13). Les taux de RC sont plus élevés en deuxième ligne par rapport à la troisième ligne (78 % contre 58 %), ce qui doit inciter à traiter les patients dans le cadre

de l'accès précoce dès la 2^{ème} ligne (sous réserve d'une maladie réfractaire ou en rechute dans les 12 mois) sans attendre la 2^{ème} rechute. La place d'Axi-cel en 1^{ère} ligne chez les patients de haut risque est en cours d'évaluation dans l'essai randomisé contrôlé ZUMA-23.

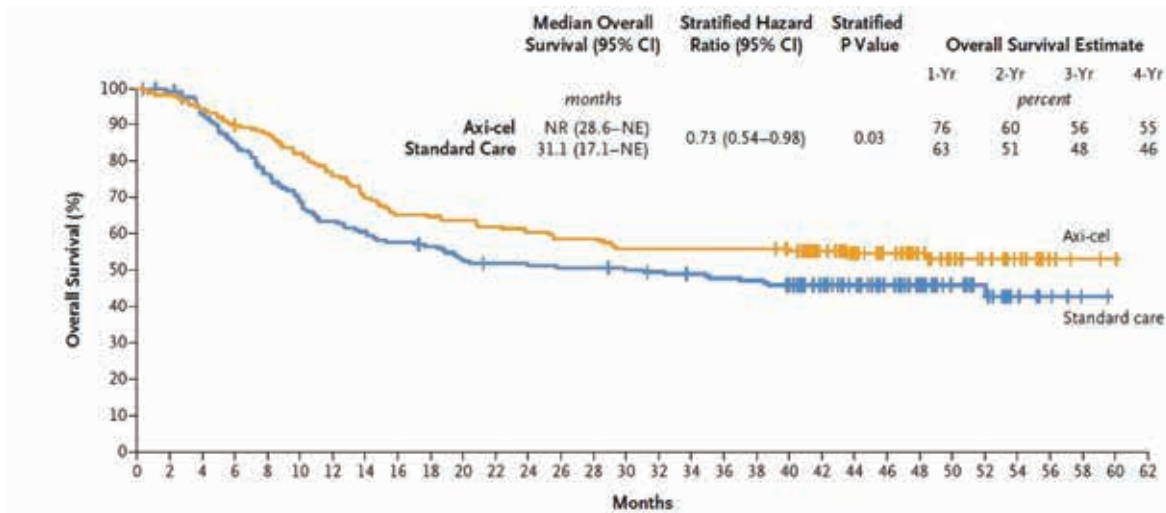


Figure 4 : Bénéfice en termes de survie globale dans ZUMA-7

Références

1. Decker WK, da Silva RF, Sanabria MH, Angelo LS, Guimarães F, Burt BM, et al. Cancer Immunotherapy: Historical Perspective of a Clinical Revolution and Emerging Preclinical Animal Models. *Front Immunol.* 2017;8:829.
2. Allison JP, McIntyre BW, Bloch D. Tumor-specific antigen of murine T-lymphoma defined with monoclonal antibody. *J Immunol Baltim Md* 1950. nov 1982;129(5):2293-300.
3. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol.* nov 2020;20(11):651-68.
4. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 juill 2011;17(13):4550-7.
5. Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* déc 1989;86(24):10024-8.
6. Hwu P, Shafer GE, Treisman J, Schindler DG, Gross G, Cowherd R, et al. Lysis of ovarian cancer cells by human lymphocytes redirected with a chimeric gene composed of an antibody variable region and the Fc receptor gamma chain. *J Exp Med.* 1 juill 1993;178(1):361-6.
7. Rafiq S, Hackett CS, Brentjens RJ. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* mars 2020;17(3):147-67.
8. Feucht J, Sun J, Eyquem J, Ho YJ, Zhao Z, Leibold J, et al. Calibration of CAR activation potential directs alternative T cell fates and therapeutic potency. *Nat Med.* janv 2019;25(1):82-8.
9. Tokarew N, Ogonek J, Endres S, von Bergwelt-Baildon M, Kobold S. Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells. *Br J Cancer.* janv 2019;120(1):26-37.
10. Fu Z, Zhou J, Chen R, Jin Y, Ni T, Qian L, et al. Cluster of differentiation 19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia (Review). *Oncol Lett.* 22 juill 2020;20.
11. Dickinson MJ, Barba P, Jäger U, Shah NN, Blaise D, Briones J, et al. A Novel Autologous CAR-T Therapy, YTB323, with Preserved T-cell Stemness Shows Enhanced CAR T-cell Efficacy in Preclinical and Early Clinical Development. *Cancer Discov.* 6 sept 2023;13(9):1982-97.
12. Erdoğan E, Yalçın K, Hemsinlioğlu C, Sezgin A, Seyis U, Kaňçağı DD, et al. Preliminary Report of the Academic CAR-T (ISIKOK-19) Cell Clinical Trial in Turkey: Characterization of Product and Outcomes of Clinical Application. *Turk J Haematol Off J Turk Soc Haematol.* 25 août 2022;39(3):206-10.
13. Dimitri A, Herbst F, Fraietta JA. Engineering the next-generation of CAR T-cells with CRISPR-Cas9 gene editing. *Mol Cancer.* 18 mars 2022;21(1):78.
14. Huang L, Li J, Yang J, Zhang X, Zhang M, He J, et al. Safety and Efficacy of Humanized Versus Murinized CD19 and CD22 CAR T-Cell Cocktail Therapy for Refractory/Relapsed B-Cell Lymphoma. *Cells.* 16 déc 2022;11(24):4085.
15. Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: the fourth generation of CARs. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(8):1145-54.
16. Straathof KC, Pulè MA, Yotnda P, Dotti G, Vanin EF, Brenner MK, et al. An inducible caspase 9 safety switch for T-cell therapy. *Blood.* 1 juin 2005;105(11):4247-54.
17. Juillerat A, Tkach D, Busser BW, Temburni S, Valton J, Duclert A, et al. Modulation of chimeric antigen receptor surface expression by a small molecule switch. *BMC Biotechnol.* 3 juill 2019;19(1):44.
18. Introna M, Barbui AM, Bambacioni F, Casati C, Gaipa G, Borleri G, et al. Genetic Modification of Human T Cells with CD20: A Strategy to Purify and Lyse Transduced Cells with Anti-CD20 Antibodies. *Hum Gene Ther.* mars 2000;11(4):611-20.
19. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 janv 2020;38(2):155-65.
20. Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, Follows G, Goy A, Vermaat JSP, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* juill 2020;7(7):e511-22.
21. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardeshtna KM, Hamadani M, Hess B, 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.* 1 juin 2021;22(6):790-800.
22. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucef as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 17 févr 2022;386(7):640-54.
23. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucef CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 28 déc 2017;377(26):2531-44.
24. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales MA, Ghobadi A, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucef in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 13 juill 2023;389(2):148-57.
25. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 17 févr 2022;386(7):629-39.
26. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucef for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet Lond Engl.* 19 sept 2020;396(10254):839-52.
27. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, Ghosh N, Hamadani M, Hildebrandt GC, et al. Lisocabtagene maraleucef as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* août 2022;23(8):1066-77.
28. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, et al. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* 4 janv 2017;25(1):285-95.
29. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 3 janv 2019;380(1):45-56.
30. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang ML, Arnason JE, et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucef in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. *Blood.* 27 oct 2023;blood.2023020854.
31. Neelapu SS, Dickinson M, Munoz J, Ulrickson ML, Thieblemont C, Oluwole OO, et al. Axicabtagene ciloleucef as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial. *Nat Med.* avr 2022;28(4):735-42.
32. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, Sesques P, Manson G, Cartron G, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucef CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med.* oct 2022;28(10):2145-54.
33. Houot R, Bachy E, Cartron G, Gros FX, Morschhauser F, Oberic L, et al. Publisher Correction: Axicabtagene ciloleucef as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. *Nat Med.* oct 2023;29(10):2665.