



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT



Année 2021

N°: MS2272021

**Pronostic des patients présentant un lymphome diffus à grandes
cellules B réfractaire ou en rechute, en rechute après un
traitement par des CAR T-cells**

**Mémoire de fin d'études pour l'obtention du
Diplôme National de Spécialité en
Hématologie Clinique**

Dr BENLACHGAR Naoufal

RAPPORTEUR : Pr Mohammed MIKDAME

**Directeur du diplôme d'hématologie clinique à la faculté de médecine et de
pharmacie de RABAT**

Décembre 2021

MEMOIRE DE FIN DE SPECIALITE

Diplôme de spécialité médicale en hématologie

Auteur : Benlachgar Naoufal

Titre: Pronostic des patients présentant un lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, en rechute après un traitement par des CAR T-cells

Title: Outcome of patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphoma relapsing after CD19 CAR T-cell

Rapporteur : Pr Mohammed MIKDAME

Directeur du diplôme d'hématologie clinique à la faculté de médecine et de pharmacie de
RABAT

Encadrant :

Professeur Catherine Thieblemont

Hôpital Saint-Louis

Hemato-oncologie

Remerciements

**Mémoire effectué sous la direction de mon maître le
Professeur MOHAMMED MIKDAME**

En vous côtoyant, j'ai pu apprécier vos qualités humaines
autant que votre savoir.

Je vous remercie pour la courtoisie, la bienveillance et la
grande disponibilité dont vous avez fait montre à mon
égard.

Veillez agréer l'expression de ma gratitude et de mes
remerciements les plus sincères

Au Cher Pr DOGHMI KAMAL

Vos qualités humaines et votre rigueur au travail sont une
inspiration pour les générations futures.

Veillez trouver, mon Colonel, en ce travail l'expression de
ma profonde reconnaissance et de mes remerciements les
plus vifs.

A Chère Pr TAZI MEZALEK ZOUBIDA

Vos qualités humaines et votre rigueur au travail sont une
inspiration pour les générations futures.

Veillez trouver en ce travail l'expression de ma profonde
reconnaissance et de mes remerciements les plus vifs.

Au Cher Pr AZELARAB MASRAR

Vos qualités humaines et votre rigueur au travail sont une
inspiration pour les générations futures.

Veillez trouver en ce travail l'expression de ma profonde
reconnaissance et de mes remerciements les plus vifs.

A tous mes maitres au service de médecine A

Pr HICHAM HARMOUCH

Pr MOUNA MAAMAR

Pr WAFAA AMMOURI

Veillez agréer l'expression de ma gratitude et de mes

remerciements les plus sincères

A Chère Pr CATHERINE THIEBLEMONT

Merci pour votre encadrement au cours de ce travail

Veillez trouver en ce travail l'expression de ma profonde

reconnaissance et de mes remerciements les plus vifs

A tous les membres de ma famille qui m'ont soutenu tout au long de mon cursus et qui sans eux, rien n'aurait pu s'accomplir

Je remercie le Pr EL MEHDI MAHTAT, Pr JENNANE Selim et le Pr El MAAROUFI Hicham

Merci à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.

Merci aux équipes médicales et paramédicales des services : d'hématologie de l'hôpital militaire d'instruction MOHAMMED V DE RABAT, du laboratoire d'hématologie du CHIS et du service d'hématologie clinique-Médecine A du CHIS

Introduction

Introduction

Avant l'émergence des traitements par les lymphocytes T exprimant le récepteur antigénique chimérique CD19 (CAR T-cells), les patients atteints de lymphome B à grandes cellules réfractaire ou en rechute (R/R DLBCL) avaient une médiane de survie de 6.3 mois avec 20% de survie à 2 ans. (1) Au cours des dernières années, le traitement par CAR T-cells a révolutionné la prise en charge du R/R DLBCL. Les résultats des essais cliniques de différents types de CAR T-cells anti-CD19 de 3^{ème} génération -associés aux domaines de co-stimulation (CD28 ou 4-1BB)-ont objectivé des taux de réponse globale (ORR) entre 52-82% et des taux de réponse complète (CR) entre 40-55%. (2-5) Dans les études JULIET et ZUMA-1, la survie sans progression et la survie globale à 12 mois étaient respectivement entre 65-73% et 49-65%. (2,4) Les études de vie réelle ont objectivé sur de courte durée de suivi, des résultats de taux de réponse proche de ceux des essais cliniques avec des taux d'ORR et de CR entre 57-79% et 36-50%, respectivement.(6-8) Malgré cette avancé thérapeutique majeure, 40 à 50% des patients sont soit résistants primaires avec des formes rapidement progressive ou rechutent précocement après la réinjection des CAR T-cells.(9) A ce jour, il n'y a pas de recommandations ni de rapport d'experts pour la prise en charge de ses patients à la rechute. Plusieurs options thérapeutiques pour stimuler les CAR T-cells sont en cours d'investigations. (9,10) Il s'agit d'essais cliniques qui se basent sur des thérapies ciblées dont le mécanisme d'action pourrait non seulement être anti-tumoral mais peut-être aussi immunomodulateur (inhibiteur de la BTK, anti-PDL1, Rituximab, Lenalidomide). Ces médicaments sont utilisées en association aux CAR T-cells ou à la rechute après l'injection des CAR T-cells ([NCT03876028](#), [NCT04257578](#), [NCT02650999](#), [NCT04205409](#), [NCT02926833](#), [NCT04002401](#)).

L'objectif de cette étude est de décrire sur la base d'une expérience de vie réelle, les caractéristiques cliniques, paracliniques, les traitements, les toxicités et les données de survie des patients atteints de R/R DLBCL en rechute après la réinjection de CAR T-cells commerciales anti-CD19 Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) ou Tisagenlecleucel (Tisa-cel).

Matériels et méthodes

Matériels et méthodes

Les patients

Nous avons réalisé une étude rétrospective pour évaluer le pronostic des patients atteints de R/R DLBCL en rechute après la réinjection de CAR T-cells commerciales anti-CD19 Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) ou Tisagenlecleucel (Tisa-cel). A partir des dossiers des patients les caractéristiques cliniques, paracliniques, les traitements, les toxicités et les données de suivi ont été collectés. Entre Juin 2018 et Décembre 2019, 88 patients atteints de R/R DLBCL ont reçu des CAR T-cells commerciales anti-CD19 (Axi-cel) (n=47) et (Tisa-cel) (n=41). Parmi les 88 patients, 36 ont présenté une progression ou une rechute après la réinjection des CAR T-cells.

L'évaluation de la réponse thérapeutique

La réponse au traitement a été réalisée en fonction des critères de Cheson 2014. (11) L'efficacité des traitements instaurés à la rechute post CART-cells a été faite après le premier cycle de traitement et en fin de traitement par TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne et par TEP-scan au 18-FDG. La durée de réponse et la PFS ont été défini à partir du jour de la confirmation de la rechute post-CAR T-cells et jusqu'au jour d'arrêt du traitement ou de rechute, respectivement. L'OS a été défini depuis le jour le rechute post CAR T-cells jusqu'à la survenu du décès. La médiane de suivi était de 3,5 mois [2-5,75].

L'étude histologique a été réalisée chez un groupe de patients. L'analyse avait compris une étude immunohistochimique, une hybridation fluorescente in situ et une étude de l'origine cellulaire GC/non GC par l'algorithme de Hans.

L'évaluation de la toxicité

Les données de toxicité ont été collectées à partir des dossiers de suivi de chaque patient. Tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique à chaque cycle et de bilan standard hebdomadaire de surveillance. Les effets secondaires ont été gradés selon le CTCAE V4. (Common Terminology Criteria for Adverse events)

L'analyse statistique

La survie sans progression (PFS) et la survie globale (SG) ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier en utilisant le logiciel SPSS 20 (IBM SPSS statistics 20).

Les résultats

Les résultats

Caractéristiques des patients (Tableau 1)

36 patients (36/88) traités par CAR T-cells commerciales anti-CD19 ont présenté une rechute. La durée médiane entre la réinjection des CAR T-cells et la rechute était de 1 mois [0,4-2,2]. 55% et 89% des patients ont rechuté dans un délai de 1 mois et de 3 mois, respectivement.

La médiane d'âge était de 58,8 [23-77]. Le sex ratio (M:F) était de 27:9. Les types histologiques étaient chez 32 patients des DLBCL, 2 cas de lymphome folliculaire transformé (tFL) et 2 cas de lymphome B médiastinale primitif (PMBCL). La médiane du nombre de lignes thérapeutiques avant la réinjection des CAR T-cells était de 3 [3-4]. 7 patients avait bénéficié d'une autogreffe et un patient avait reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avant la réinjection des CAR T-cells. Tous les patients sauf un avait reçu un traitement d'attente.

A la rechute, 21 (58%) patients avaient un PS de 0 ou 1. 31 (86%) patients présentaient une atteinte disséminée (stade 3 ou 4 d'Ann Arbor) et 23 (64%) avaient deux atteintes extra ganglionnaires ou plus. La médiane du taux de LDH était à 587 [421-876]. Les patients présentaient des cytopénies à type d'anémie, de thrombopénie et de neutropénie chez (16, 44%), (18, 50%), (11, 30%), respectivement. La médiane du volume métabolique tumorale totale (TMTV-SUV4) était de 90 [3-3247].

Table 1. Les caractéristiques des patients atteints de R/R DLBCL en rechute après la réinjection des CAR T-cells

Caractéristiques	Les patients	
	N= 36	%
Sex ratio M:F	27:9	
Age médian (range), ans	58,8 (23-77)	
Age > 65 ans, no. (%)	10	28
Types histologiques, no. (%)		
DLBCL	32	89
tFL	2	5,5
PMBCL	2	5,5
Type de CAR T-cells, no. (%)		
Axicabtagene ciloleucel	13	36
Tisagenlecleucel	23	64
Médiane de lignes thérapeutiques avant les CAR T-cells, (range)	3 (2-4)	
Antécédents d'ASCT, no. (%)	7	19
Antécédents d'allo-SCT, no. (%)	1	2,7
Thérapie d'attente oui, no. (%)	35	97
PS à la rechute, no. (%)		
0-1	21	58
2	5	14
3	4	11
4	6	17
Taux de LDH anormal, no. (%)	25	69
Taux de LDH ; Médiane (range), UI/L	587 (421-876)	
Stade d'Ann Arbor, no. (%)		
Stade 1, 2	5	14
Stade 3, 4	31	86
Nombre d'atteintes extra-ganglionnaires		
0-1	13	36

≥ 2	23	64
IPI_{aa}, no. (%)		
0	1	3
1	9	25
2	13	36
3	13	36

Volume métabolique tumoral à la rechute,

médiane, range

90 (3-3247)

aaIPI indicates age-adjusted international prognostic index; CAR T, chimeric antigen receptor of T cell; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; LDH, lactate dehydrogenase; PMBL, primary mediastinal B-cell lymphoma; PS, performance status; and tFL, transformed follicular lymphoma

Les traitements à la rechute

A la rechute 2 patients ont reçu du Pembrolizumab (Anti-PD1), 1 patient un inhibiteur du BTK, 1 patient un inhibiteur BET dans le cadre d'un essai (BET BI367.0). Vingt-cinq patients ont été traités par du Lenalidomide. Parmi ces patients, 5 patients ont reçu le Lenalidomide en monothérapie et chez 20 patients en association à un anti-CD20 (Rituximab=19 ; Obinutuzumab=1). Chez tous les patients sauf un la dose de début était de 20 mg/jr de j1 à j21 et j1=j28. La dose était ensuite adaptée en fonction des toxicités. La médiane du nombre de cycle de Lenalidomide administré était de 1 [1-6].

La principale cause d'arrêt de traitement était la progression (n=22), constatée chez 17 (68%) des patients sous Lenalidomide et chez 5 (100%) des autres patients traités

La réponse au traitement

Parmi les 29 patients ayant reçus un traitement à la rechute post-CAR T cells, le taux de réponse globale était de 17% avec des réponses durables de plus de 6 mois, 4 patients en réponse complète (CR) (14%) et un patient en réponse partielle (PR) (3,4%).

L'analyse de survie

14 décès ont survécu, la médiane de survie a été estimée à 155 jours. La PFS et l'SG à 3 mois étaient à 36% et 67%, respectivement. (Figure 1)

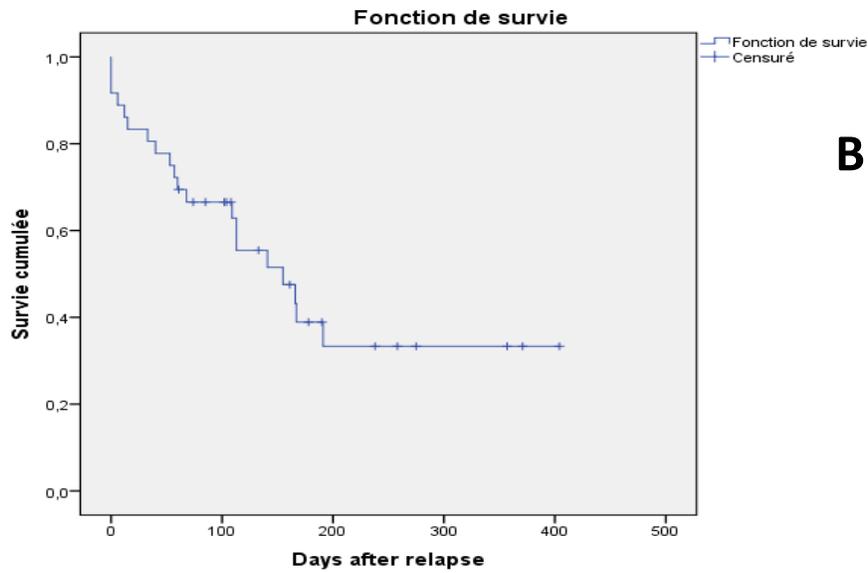
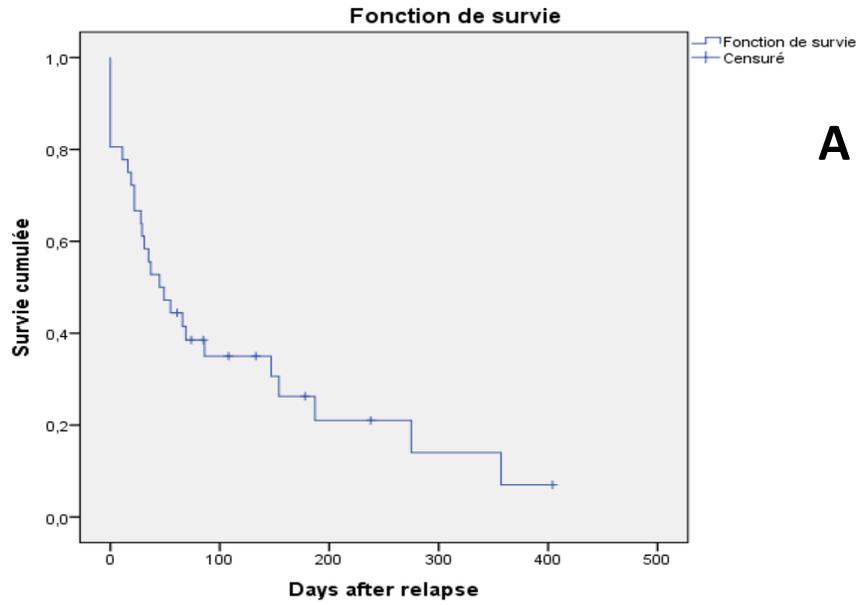


Figure 1 Analyse de survie des 36 patients en rechute après la réinjection des CAR T-cells (A) PFS, la probabilité de survie sans progression à 3 mois était de 36% (B) SG, la probabilité de survie globale à 3 mois était de 67%.

La toxicité des traitements instaurés à la rechute post CAR T-cells

Vingt-six des 29 patients traités ont présenté des effets secondaires. Concernant le traitement par Lenalidomide, l'effet indésirable de grade 3-4 le plus fréquents était la neutropénie, observé chez 68% des patients. 16% des patients ont présenté une neutropénie fébrile. Un patient en réponse complète a présenté une fibrose pulmonaire au 3^{ème} cycle de traitement par Lenalidomide. Un patient a développé une insuffisance rénale aigue au cours du 1^{er} cycle de Lenalidomide. (Table 2)

Table 2. Effets indésirables (EI) chez les 29 patients traités à la rechute après l'injection des CAR T-cells

Types d'EI	Lenalidomide ± Anti-CD20 (N=25)	Pembrolizumab (N=2)	BET inhibiteur (N=1)	Venetoclax- Ibrutinib- Rituximab (N=1)
Neutropénie				
tout grade	17	1	0	1
Grade 3	6	0		1
Grade 4	8	1		0
Thrombopénie				
Tout grade	18	1	1	1
Grade 3	2	0	0	1
Grade 4	4	1	0	0
Anémie				
Tout grade	18	1	1	1
Grade 3	5	0	0	1
Grade 4	0	0	0	0
Neutropénie fébrile	4	0	0	1
Infection	4	0	0	1
Diarrhée de	2	0	1	1

grade 3, 4

Insuffisance rénale aigue	1	0	0	0
Fibrose pulmonaire	1	0	0	0
Asthénie grade 3, 4	3	0	0	1

AEs: Adverse events; BET: bromodomain extra-terminal proteins

Discussion

Discussion

Cette étude décrit à partir de données de vie réelle, les caractéristiques et les données de survie des patients atteints de R/R DLBCL en rechute après CAR T-cells. 41% de 88 patients traités par CAR T-cells ont rechuté. Cette analyse a permis d'objectiver le mauvais pronostic de ces patients avec une PFS et une SG à 36% et 67%, respectivement. La plupart des patients de la cohorte, (25/29) traités à la rechute post CAR T-cells ont reçu du Lenalidomide associé ou non à un anti-CD20. Deux patients avaient reçu du Pembrolizumab. Un patient a reçu une association Venetoclax-Ibrutinib-Rituximab et un patient a reçu un inhibiteur du BET dans le cadre d'un essai clinique.

Les mécanismes de résistance et d'échappement à l'action des CAR T-cells sont peu connus. Sur le plan théorique nous estimons que deux paramètres sont importants à prendre en considération en cas d'échec au traitement par CAR T-cells anti-CD19 de 3^{ème} génération. Il s'agit du caractère expressif ou non du CD19 et de la persistance ou non de CAR T-cells détectables en circulation. (Figure 2)

En cas de rechute CD19 positif avec une détection de CAR T-cells, le mécanisme de résistance est lié probablement à l'absence d'activité anti-tumorale cytotoxique avec plus ou moins une perte de recrutement des cellules immunitaires du microenvironnement. (12)

Dans le deuxième cas de figure, si le CD19 est positif et les CAR T-cells ne sont pas détectés. Le mécanisme présumé de ses rechutes est l'absence d'expansion et d'amplification.(4,13) L'expression et l'activation de PDL-1 induisent une sénescence et un épuisement des CAR T-cells. (14) L'épuisement de CAR T-cells allo géniques a été associé aux très faibles masses tumorales et aux aplasies B profondes par l'absence de stimulation antigénique.(15)

Les options thérapeutiques devant des rechutes CD19+ en général sont l'association thérapies ciblées ou d'immunothérapie pour stimuler l'expansion, l'amplification et l'activation des CAR T-cells. (9) L'Ibrutinib a été associé au CAR T-cells anti-CD19 au cours de la LLC avec de meilleurs résultats de réponses et moins de toxicité. (16,17) Cette association a été également évaluée au cours des LAL B. (18) Un essai clinique évaluant l'association avec le Tisa-cel dans R/R DLBCL est en cours (NCT03876028). L'Ibrutinib a montré aussi une activité synergique en

association à une petite molécule ABT-199 pour de multiples lignées ABC-DLBCL et GCB-DLBCL.(19) L'inhibition du PD-1 ou du PDL-1 est une autre option pour stimuler les CAR T-cells. (20,21) Wang H et al avaient étudié l'administration du Pembrolizumab en rechute post CAR T-cells chez 12 patients atteints de R/R DLBCL. Ils ont rapporté un taux de réponse globale ORR à 27% (1 CR, 2 PR et 1SD) et les patients en réponse ont eu plus d'un pic de CAR T-cells après l'introduction du Pembrolizumab. (22) Une étude de phase ½, chez 8 patients présentant un R/R DLBCL en progression après CAR T-cells traités par Pembrolizumab, a objectivé un taux d'ORR à 25% (1 CR, 1 PR). (23) Les résultats de l'étude ZUMA-6 de phase 1 évaluant l'association d'Axi-cell (KTE-C19) à un anti-PDL1, a objectivé un taux ORR à 90% (6 CR, 3 PR) et 2 cas de CR à 6 mois et à 9 mois de la réinjection. (24)

Les rechutes CD19 négatif avec ou sans détection de CAR T-cells peuvent être dû à l'existence avant la réinjection d'un clone tumoral minoritaire CD19- (25), à une sélection immune ou à des mutations contrôlant l'expression du CD19. (26,27) Ce type de rechute CD19- semblerait moins fréquent dans le DLBCL que dans les LAL B. (13,28) L'usage des CAR T-Cells à double expression antigénique (anti-CD19 et anti-CD-123) pourraient prévenir la perte d'expression du CD19. (29) Les options thérapeutiques dans cette situation CD19- sont multiples et comprennent principalement le ciblage d'autres antigènes de surface ou d'autres voies impliquées dans la prolifération. (12) Il s'agit des CAR T-cells anti-CD20, anti-CD22/19, anti-CD19/20, anti-CD123 ou anti-BAFF R. (9,12,29–32) Les CAR T-cells de 4^{ème} génération, ceux avec 2 domaines de co-simulation, les allo-CAR T-cells et les Supra-CAR T sont également des options prometteuses pour une meilleur efficacité. (12,33–35) Les inhibiteurs du BET (bromodomain-dependent chromatin signaling) ont été proposé pour le traitement des lymphomes de haut garde MYC+. (36) Ces inhibiteurs permettent de surmonter l'impact du mécanisme de résistance au Rituximab intitulé CYCLON. (39) Les résultats d'un essai clinique de phase ½ avaient objectivé une bonne tolérance et quelques cas de CR chez des patients avec des lymphomes non-hodgkiniens (NHL). (34,37) Les données in vitro ont suggéré une meilleure activité des inhibiteurs du BET, s'ils sont associés aux anti-PDL1 ou aux inhibiteurs du BCL-2. (38)

Indépendamment du statut CD19 +, Une autre option thérapeutique pour les rechutes R/R DLBCL CD20+ serait le Mosunetuzumab. Cet anticorps bispécifique -ciblant l'anti-CD3 sur la surface des lymphocytes T et l'anti-CD20 sur la surface de la cellule maligne B- a démontré une

efficacité et une toxicité gérable chez des patients atteints de lymphomes B agressifs réfractaire en en rechute lourdement traités. (39–41) Le Mosunetuzumab a été évalué dans les lymphomes B agressifs avec une escalade de doses dans une étude multicentrique de phase 1/1b, le taux d'ORR était à 34.7% (41/119) avec 18.6% de CR (22/119). Chez des patients atteints de lymphomes agressifs et indolents ayant reçu des CAR T-cells, le Mosunetuzumab avait permis d'atteindre un taux d'ORR et de CR à 43.8% (7/16) et 25.0% (4/16, 2 DLBCL and 2 FL), respectivement. Une expansion des CAR T-cells a été objectivé après l'administration de l'anticorps bispécifique. (42)

Conclusion

Conclusion

Cette étude descriptive objective le très mauvais pronostic des patients atteints de R/R DLBCL en rechute après la réinjection des CAR T-cells commerciaux anti-CD19. 40% des patients traités par CAR T-cells ont eu un échec des CAR T-cells. La PFS et la SG à 3 mois de ces patients réfractaires ou en rechute post CAR T-cells étaient de 36% et 67%, respectivement. En se basant sur les résultats de cette étude, nous estimons que le contexte des rechutes en post CAR T-cells nécessite une évaluation rapide et des décisions urgentes. Parmi les paramètres les plus importants à prendre en considération, on retrouve la cinétique des CAR T-cells depuis la réinjection jusqu'au moment de la rechute et l'expression antigénique de surface de la cellule tumorale, le CD19 ainsi que les autres antigènes de surface. Les options thérapeutiques en cours d'étude sont multiples et font appel à des traitements immunomodulateurs (inhibiteur du BTK, anti-PD1, anti-PDL1, Rituximab ou Lenalidomide), les anticorps bispécifiques anti-CD3/anti-CD20 et aux CAR T avec une ou plusieurs cible(s).

Perspectives

- L'établissement de nouveaux critères d'évaluation guidés par la clinique, la biologie et adapter au contexte de rechute rapidement progressive après la réinjection des CAR T-cells
- La détermination des facteurs prédictifs de la réponse aux CAR T-cells anti-CD19 de 3^{ème} génération, actuellement disponibles en ATU.
- La détermination du meilleur moyen thérapeutique pour stimuler l'expansion, l'amplification et la persistance des CAR T.

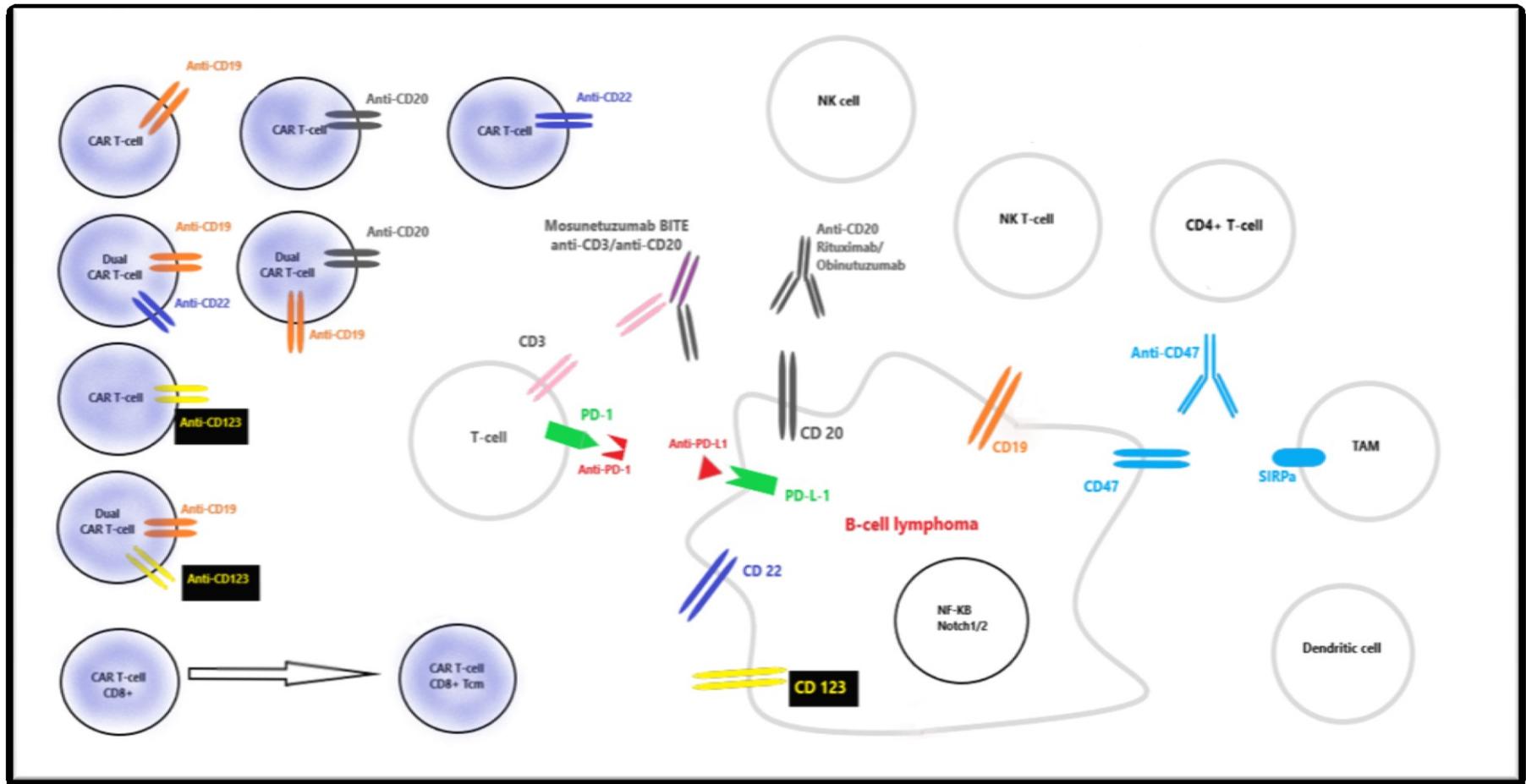


Figure 2 Les CAR T-cells de 3ème ou 4ème génération ciblent un ou plusieurs antigène(s) de surface de la cellule lymphoïde B. Théoriquement, les CAR T-cells nécessitent 4 étapes pour agir : l'expansion, l'amplification, l'activation et la persistance. Les interactions entre les cellules immunitaires du microenvironnement, les CAR T-cells et les cellules tumorales lymphoïdes B sont complexes et non encore bien identifiées. L'introduction en association aux CAR T-cells ou précocement à la rechute de médicaments immunomodulateurs pourrait stimuler l'expansion, l'amplification, l'activation ou la persistance des CAR T-cells. Les mutations de la voie NF-κB et NOTCH sont associées à une meilleure réponse aux traitements immunomodulateurs comme les anti-PD1/PDL1. L'ibrutinib est un puissant inhibiteur de la BTK molécule d'activation du NF-κB. L'anticorps bispécifique (Mosunetuzumab) –cible par l'anti-CD3 le CD3 sur la surface des lymphocytes T et par l'anti-CD20 le CD20 sur la surface de la cellule maligne lymphoïde B. Le blocage de l'interaction CD47-SIRPα entre la cellule maligne et les macrophages du microenvironnement favoriserait l'activité phagocytaire anti-tumorale des macrophages

Références bibliographiques

1. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017 Oct 19;130(16):1800–8.
2. 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*. 2019 Jan 3;380(1):45–56.
3. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Dec 28;377(26):2531–44.
4. Locke F, Ghobadi A, Jacobson C, Jacobsen E, Miklos D, Lekakis L, et al. Durability of response in ZUMA-1, the pivotal phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients (Pts) with refractory large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018 May 20;36:3003–3003.
5. Abramson J, Gordon L, Palomba M, Lunning M, Arnason J, Forero-Torres A, et al. Updated safety and long term clinical outcomes in TRANSCEND NHL 001, pivotal trial of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) in R/R aggressive NHL. *J Clin Oncol*. 2018 May 20;36:7505–7505.
6. Nastoupil LJ, Jain MD, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, Dahiya S, et al. Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Real World Experience. *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):91–91.
7. Pasquini M, Hu Z-H, Zhang Y, Grupp S, Hematti P, Jaglowski S, et al. Real World Experience of Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cells Targeting CD19 in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Using the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Sep 1;19:S267.
8. Jacobson CA, Hunter B, Armand P, Kamihara Y, Ritz J, Rodig SJ, et al. Axicabtagene Ciloleucel in the Real World: Outcomes and Predictors of Response, Resistance and Toxicity. *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):92–92.
9. Chavez JC, Bachmeier C, Kharfan-Dabaja MA. CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719841581.
10. Ayyappan S, Maddocks K. Novel and emerging therapies for B cell lymphoma. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 2019 Jul 25;12(1):82.
11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059–68.

12. Li X, Chen W. Mechanisms of failure of chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Curr Opin Hematol*. 2019 Nov;26(6):427–33.
13. Awasthi R, Tam CS, Jaeger U, Jaglowski S, Foley SR, Van Besien K, et al. Clinical Pharmacology of CTL019 in Patients with Relapsed/Refractory (r/r) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood*. 2017 Dec 7;130(Supplement 1):5211–5211.
14. Cherkassky L, Morello A, Villena-Vargas J, Feng Y, Dimitrov DS, Jones DR, et al. Human CAR T cells with cell-intrinsic PD-1 checkpoint blockade resist tumor-mediated inhibition. *J Clin Invest*. 2016 Aug 1;126(8):3130–44.
15. Brudno J, Somerville R, Shi V, Rose J, Halverson D, Fowler D, et al. Allogeneic T Cells That Express an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor Induce Remissions of B-Cell Malignancies That Progress After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Without Causing Graft-Versus-Host Disease. *J Clin Oncol*. 2016 Jan 25;34.
16. Gauthier J, Hirayama AV, Hay KA, Li D, Lymp J, Sheih A, et al. Comparison of Efficacy and Toxicity of CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor T-Cells Alone or in Combination with Ibrutinib for Relapsed and/or Refractory CLL. *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):299–299.
17. Gill SI, Vides V, Frey NV, Metzger S, O'Brien M, Hexner E, et al. Prospective Clinical Trial of Anti-CD19 CAR T Cells in Combination with Ibrutinib for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia Shows a High Response Rate. *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):298–298.
18. Fraietta JA, Beckwith KA, Patel PR, Ruella M, Zheng Z, Barrett DM, et al. Ibrutinib enhances chimeric antigen receptor T-cell engraftment and efficacy in leukemia. *Blood*. 2016 Mar 3;127(9):1117–27.
19. Kuo H-P, Ezell SA, Schweighofer KJ, Cheung LWK, Hsieh S, Apatira M, et al. Combination of Ibrutinib and ABT-199 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma. *Mol Cancer Ther*. 2017 Jul;16(7):1246–56.
20. Hill BT, Roberts ZJ, Xue A, Rossi JM, Smith MR. Rapid tumor regression from PD-1 inhibition after anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2019 Aug 30; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0657-3>
21. Chong EA, Svoboda J, Dwivedy Nasta S, Landsburg DJ, Winchell N, Napier E, et al. Sequential Anti-CD19 Directed Chimeric Antigen Receptor Modified T-Cell Therapy (CART19) and PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):4198–4198.
22. Wang H, Kaur G, Sankin AI, Chen F, Guan F, Zang X. Immune checkpoint blockade and CAR-T cell therapy in hematologic malignancies. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 2019 Jun 11;12(1):59.
23. Chong EA, Melenhorst JJ, Svoboda J, Dwivedy Nasta S, Landsburg DJ, Mato AR, et al. Phase I/II Study of Pembrolizumab for Progressive Diffuse Large B Cell Lymphoma after Anti-CD19 Directed Chimeric Antigen Receptor Modified T Cell Therapy. *Blood*. 2017 Dec 7;130(Supplement 1):4121–4121.

24. Jacobson CA, Locke FL, Miklos DB, Herrera AF, Westin JR, Lee J, et al. End of Phase 1 Results from Zuma-6: Axicabtagene Ciloleucef (Axi-Cel) in Combination with Atezolizumab for the Treatment of Patients with Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):4192–4192.
25. Fischer J, Paret C, El Malki K, Alt F, Wingerter A, Neu MA, et al. CD19 Isoforms Enabling Resistance to CART-19 Immunotherapy Are Expressed in B-ALL Patients at Initial Diagnosis. *J Immunother Hagerstown Md* 1997. 2017 Jun;40(5):187–95.
26. Yu H, Sotillo E, Harrington C, Wertheim G, Paessler M, Maude SL, et al. Repeated loss of target surface antigen after immunotherapy in primary mediastinal large B cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2017 Jan;92(1):E11–3.
27. Shalabi H, Kraft IL, Wang H-W, Yuan CM, Yates B, Delbrook C, et al. Sequential loss of tumor surface antigens following chimeric antigen receptor. *Haematologica*. 2018 May;103(5):e215–8.
28. 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 Dec 2;128(22):217–217.
29. Ruella M, Barrett DM, Kenderian SS, Shestova O, Hofmann TJ, Perazzelli J, et al. Dual CD19 and CD123 targeting prevents antigen-loss relapses after CD19-directed immunotherapies. *J Clin Invest*. 2016 Oct 3;126(10):3814–26.
30. Ardeshtna KM, Marzolini MAV, Norman J, Al-Hajj M, Thomas S, Faulkner J, et al. Phase 1/2 Study of AUTO3 the First Bicistronic Chimeric Antigen Receptor (CAR) Targeting CD19 and CD22 Followed By an Anti-PD1 in Patients with Relapsed/Refractory (r/r) Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL): Results of Cohort 1 and 2 of the Alexander Study. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):246–246.
31. Cummins KD, Gill S. Anti-CD123 chimeric antigen receptor T-cells (CART): an evolving treatment strategy for hematological malignancies, and a potential ace-in-the-hole against antigen-negative relapse. *Leuk Lymphoma*. 2018 Jul;59(7):1539–53.
32. Qin H, Dong Z, Wang X, Cheng WA, Wen F, Xue W, et al. CAR T cells targeting BAFF-R can overcome CD19 antigen loss in B cell malignancies. *Sci Transl Med*. 2019 Sep 25;11(511).
33. Morgan MA, Schambach A. Engineering CAR-T Cells for Improved Function Against Solid Tumors. *Front Immunol*. 2018 Oct 29;9:2493–2493.
34. Qasim W, Ciocarlie O, Adams S, Inglott S, Murphy C, Rivat C, et al. Preliminary Results of UCART19, an Allogeneic Anti-CD19 CAR T-Cell Product in a First-in-Human Trial (PALL) in Pediatric Patients with CD19+ Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2017 Dec 7;130(Supplement 1):1271–1271.
35. Schubert M-L, Schmitt A, Sellner L, Neuber B, Kunz J, Wuchter P, et al. Treatment of patients with relapsed or refractory CD19+ lymphoid disease with T lymphocytes transduced by RV-SFG.CD19.CD28.4-1BBzeta retroviral vector: a unicentre phase I/II clinical trial protocol. *BMJ Open*. 2019 May 19;9(5):e026644.

36. Emadali A, Rousseaux S, Bruder-Costa J, Rome C, Duley S, Hamaidia S, et al. Identification of a novel BET bromodomain inhibitor-sensitive, gene regulatory circuit that controls Rituximab response and tumour growth in aggressive lymphoid cancers. *EMBO Mol Med*. 2013 Aug;5(8):1180–95.
37. Dickinson M, Kamdar M, Huntly BJP, Fernández De Larrea C, Cordoba R, Mateos M-V, et al. A Phase I Study of Molibresib (GSK525762), a Selective Bromodomain (BRD) and Extra Terminal Protein (BET) Inhibitor: Results from Part 1 of a Phase I/II Open Label Single Agent Study in Subjects with Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):1682–1682.
38. Li W, Gupta SK, Knudson R, Han W, Elswa S, Griep P, et al. Targeting Bromodomain and External Domain Epigenetic Reader Protein As Effective Strategy for Double-Hit and Triple-Hit B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2017 Dec 7;130(Supplement 1):1472–1472.
39. Bartlett NL, Sehn LH, Assouline SE, Bosch F, Magid Diefenbach CS, Flinn I, et al. Managing cytokine release syndrome (CRS) and neurotoxicity with step-fractionated dosing of mosunetuzumab in relapsed/refractory (R/R) B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL). *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15_suppl):7518–7518.
40. Li C-C, Bender B, Yin S, Li Z, Zhang C, Hernandez G, et al. Exposure-Response Analyses Indicate a Promising Benefit/Risk Profile of Mosunetuzumab in Relapsed and Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):1285–1285.
41. Budde LE, Sehn LH, Assouline S, Flinn IW, Isufi I, Yoon S-S, et al. Mosunetuzumab, a Full-Length Bispecific CD20/CD3 Antibody, Displays Clinical Activity in Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL): Interim Safety and Efficacy Results from a Phase 1 Study. *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):399–399.
42. Schuster SJ, Bartlett NL, Assouline S, Yoon S-S, Bosch F, Sehn LH, et al. Mosunetuzumab Induces Complete Remissions in Poor Prognosis Non-Hodgkin Lymphoma Patients, Including Those Who Are Resistant to or Relapsing After Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapies, and Is Active in Treatment through Multiple Lines. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):6–6.

Abbreviations list

aaIPI, indicates age-adjusted international prognostic index

AE, Adverse events

ALL Acute lymphoid leukemia

Axi-cel, Axicabtagene ciloleucel

BET, bromodomain extra-terminal proteins

BITE Bi-specific antigen T-cell

BTK, Bruton tyrosine Kinase

CAR, chimeric antigen receptor

CG/ABC, germinal center/activated B-cell

CLL chronic lymphoid leukemia

CR, Complete remission

DLBCL, Diffuse large B cell lymphoma

DOR, Duration of response

HR, Hazard ratio

IFN Interferon

LDH, Lactate dehydrogenase

LEN Lenalidomide

NF-kB Nuclear factor-kappa B

NHL non Hodgkin lymphoma

NK cells Natural Killer cells

NOTCH Neurogenic locus notch homolog

ORR, Overall response rate

OS, Overall survival

PDL, Programmed death-ligand

PFS, progression free-survival

PMBL, primary mediastinal B-cell lymphoma

PR partial response

PS, performance status

R/R, DLBCL relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma

RT-MLPA, reverse transcriptase multiplex ligation-dependant probe amplification

SCT, Stem cell transplantation

SD Stable disease

SIRP α Signal regulatory protein α

TAM Tumor associated macrophage

T_{CM} central memory T cells

tFL, transformed follicular lymphoma

Th1 Helper T cells 1

Tisa-cel, Tisagenlecleucel

TMTV, Median total metabolic tumor volume

TNF Tumor necrosis factor

RESUME

Titre: Pronostic des patients présentant un lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, en rechute après un traitement par des CAR T-cells

Auteur: BENLACHGAR Naoufal

Mots clés: lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, traitement par CAR-T cell

Introduction

Les cellules T exprimant le récepteur de l'antigène chimérique anti-CD19 (CAR T-cells) constituent une avancée thérapeutique majeure dans la prise en charge des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire (R/R DLBCL)

Objectifs

Le but de notre étude était d'analyser les caractéristiques, le traitement et le pronostic des pts avec R/R DLBCL après perfusion de CAR T-cells

Matériels et méthodes

88 pts avec R/R DLBCL ont été traités entre juin 2018 et décembre 2019 avec des cellules CAR T-cells anti-CD19.

Résultat 36 pts (41%) ont connu une progression (n = 24) ou une rechute (n = 12). les caractéristiques cliniques de ces 36 pts étaient un âge médian à 58,8 [23 à 77] et un sex-ratio H:F à 27: 9. Le score IPIaa était de 2-3 chez 26 (72%) pts. Le temps médian de la rechute était de 1 mois (IQR, 0,4 à 2,2 mois). A la rechute, les pts ont reçu du pembrolizumab (n = 2), ou ibrutinib (n = 1), ou un inhibiteur BET (n = 1) ou du Lenalidomide (n = 25 , 68%). 7 (19%) pts ont reçu des soins palliatifs uniquement. Parmi les patients traités, 17% ont eu des réponses durables (> 6 mois) 4 CR (14%) et 1 PR (3,4%). 14 décès ont été observés. La survie globale et la survie sans progression à 3 mois était respectivement de 67% et 36%.

Conclusion Les patients atteints de R/R DLBCL en rechute après CAR T-cells ont un mauvais pronostic. Les médicaments immunomodulateurs peuvent induire une réponse durable. La sélection des patients susceptibles de répondre à des traitements immunomodulateurs nécessite d'autres investigations.

ABSTRACT

Title: Outcome of patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphoma relapsing after CD19 CAR T-cell

Author: BENLACHGAR Naoufal

Keywords: relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cells

Introduction

Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cells is a major therapeutic advance in the management of patients (pts) with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL).

Objectives

The goal of our study was to analyze the characteristics of the pts with R/R DLBCL after CAR T infusion, the treatment, and their outcome.

Materials and methods

88 pts with R/R DLBCL were treated with commercialized anti-CD19 CAR T cells between June 2018 and December 2019. P/R after CAR T cells infusion was defined based on the Cheson 2014 criteria.

Results

36 pts (41%) experienced progression (n=24) or relapse (n= 12). the clinical characteristics of these 36 pts were a median age at 58.8 [range, 23 to 77] and sex ratio M:F at 27:9. IPIaa score was 2-3 in 26 (72%) pts. Median time of P/R occurrence was 1 month (IQR, 0.4 to 2.2 months); At P/R, the pts received an immune-checkpoint inhibitor (n=2), or a BTK inhibitor (n=1), or a BET inhibitor (n=1) or a IMiD (Lenalidomide, LEN) (n=25, 68%). 7 (19%) pts received palliative care only. Among the treated patients, 17% had durable responses (> 6 months) 4 CR (14%) and 1 PR (3.4%). 14 deaths were observed. The 3-month overall and progression-free survival were respectively 67% and 36%.

Conclusion

Pts with R/R DLBCL experiencing a P/R after CAR T cells have a very poor outcome. Immunomodulatory drugs may provide durable response in few patients. The selection of patients that may respond to early administration of this treatment should be further explored.

ملخص

العنوان: نتائج العلاج بالخلايا للمفاوية ت المغيرة جينيا عند المرضى المصابين بسرطان الغدد للمفاوية من صنف الخلايا الكبيرة ب

من طرف: نوفل بنلشكار

الكلمات الأساسية: سرطان الغدد للمفاوية من صنف الخلايا الكبيرة ب، العلاج بالخلايا للمفاوية ت المغيرة جينيا

مقدمة

يمثل العلاج بالخلايا للمفاوية ت المغيرة جينيا تطورا مهما في علاج سرطان الغدد للمفاوية من صنف الخلايا الكبيرة ب عند الانتكاسة أو المقاومة.

الأهداف

تروم هذه الدراسة رصد خصائص المرضى المقاومين لهذا النوع من العلاج ونتائج العلاجات المتاحة عند الانتكاسة أو مقاومة العلاج

أدوات وطرق البحث

شملت هذه الدراسة 88 مريضا بسرطان الغدد للمفاوية من صنف الخلايا الكبيرة ب عولجوا بالخلايا للمفاوية ت المغيرة جينيا بين يونيو 2018 وديسمبر 2019

النتائج

شخص تقدم المرض عند 36 مريضا (41%) (ن = 24) و الانتكاسة عند (ن = 12). كانت الخصائص السريرية لهؤلاء المرضى 36 متوسط عمر عند 58.8 [النطاق ، من 23 إلى 77] ونسبة الجنس M: F عند 27:9. كانت نتيجة IPIaa 2-3 عند 26 مريضا (72%). كان متوسط وقت حدوث الانتكاسة شهرا واحدا (بمعدل ، 0.4 إلى 2.2 شهرا). في حالات الانتكاسة أو مقاومة المرض، تلقى المرضى بعض الأدوية: مثبتا لنقطة التفتيش المناعي (ن = 2) ، أو مثبت BTK (ن = 1) ، أو مثبت BET (ن = 1) أو (ليناويدوميد ،) (ن = 25 ، 68%). 7 (19%) مرضى تلقوا رعاية ملطفة فقط. من بين المرضى المعالجين ، كان لدى 17 % استجابات دائمة (لأكثر من 6 أشهر). سجلت 4 حالات استجابة كاملة بنسبة 14 % وحالة واحدة لاستجابة جزئية 3.4 % . وقد رصدت 14 حالة وفاة. كان البقاء على قيد الحياة لمدة 3 أشهر بشكل عام وخالٍ من انتكاسة مرضية 67% و 36% على التوالي.

استنتاج

المرضى الذين يعانون من انتكاسة أو مقاومة للعلاج بالخلايا ت المغيرة لديهم أمد حياة قصير. تمثل الأدوية المغيرة للمناعة بريق أمل لعلاج بعض هذه الحالات. تلزم دراسات أخرى لتحديد العوامل المساعدة على الاستجابة لمثل هذه الأدوية.