

Anticorps bispécifiques dans les LBDGC

Avantages et inconvénients *versus* CAR T-Cells

Interrégionales d'Hématologie de l'Est 2023

Dijon 29 septembre 2023

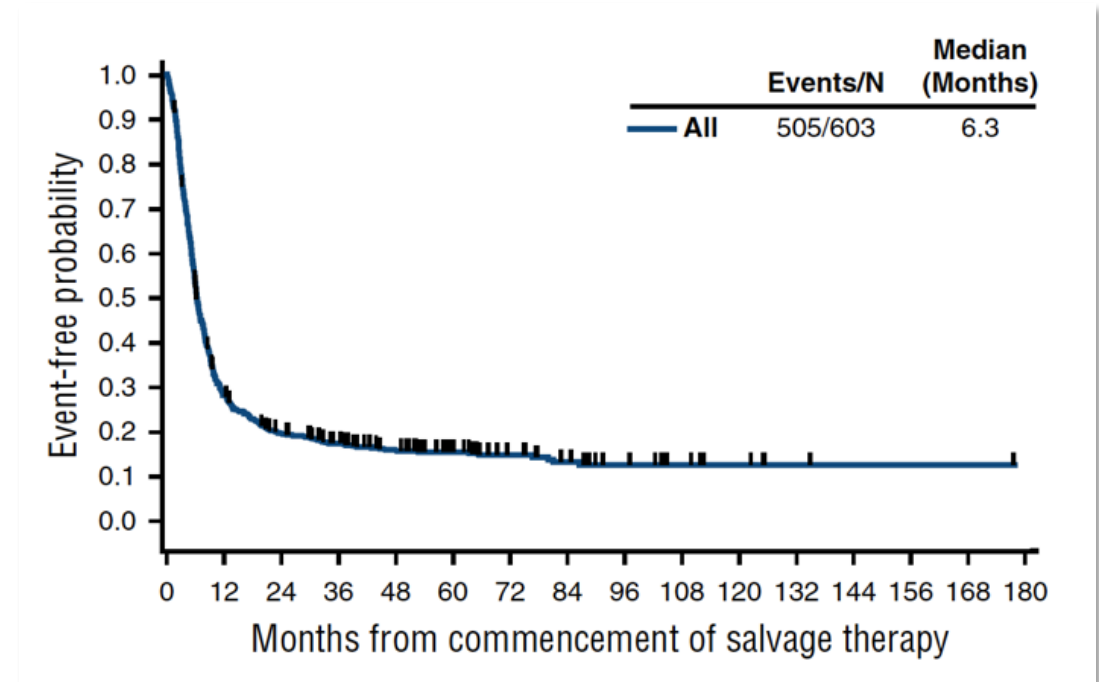
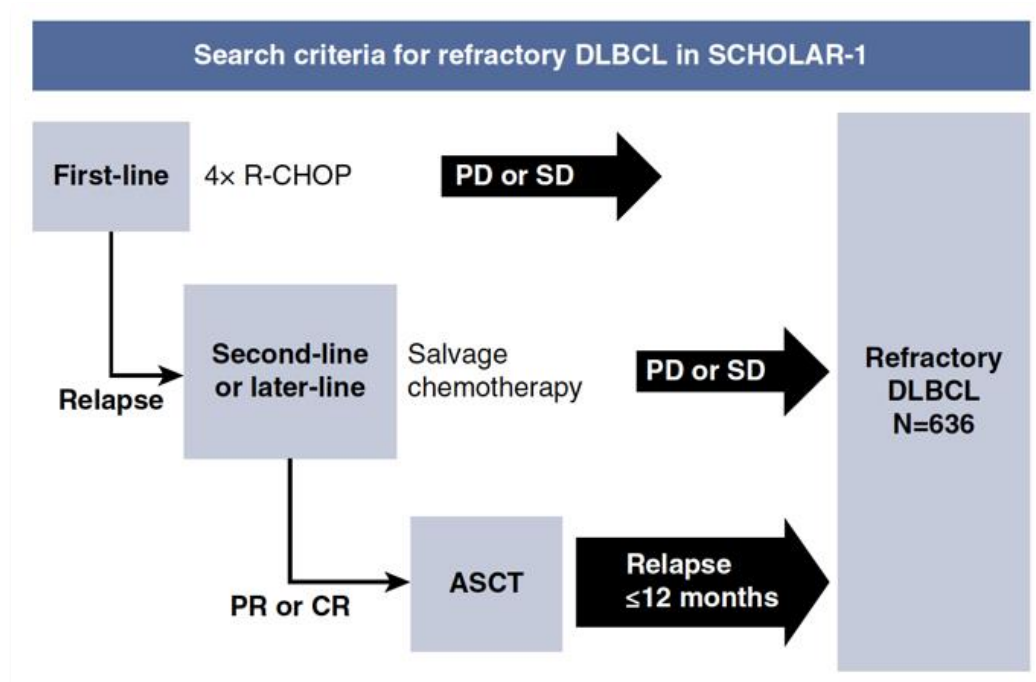
Luc-Matthieu FORNECKER

Service d'Hématologie

Institut de Cancérologie Strasbourg Europe

LBDGC en R/R : *d'où partons-nous ?*

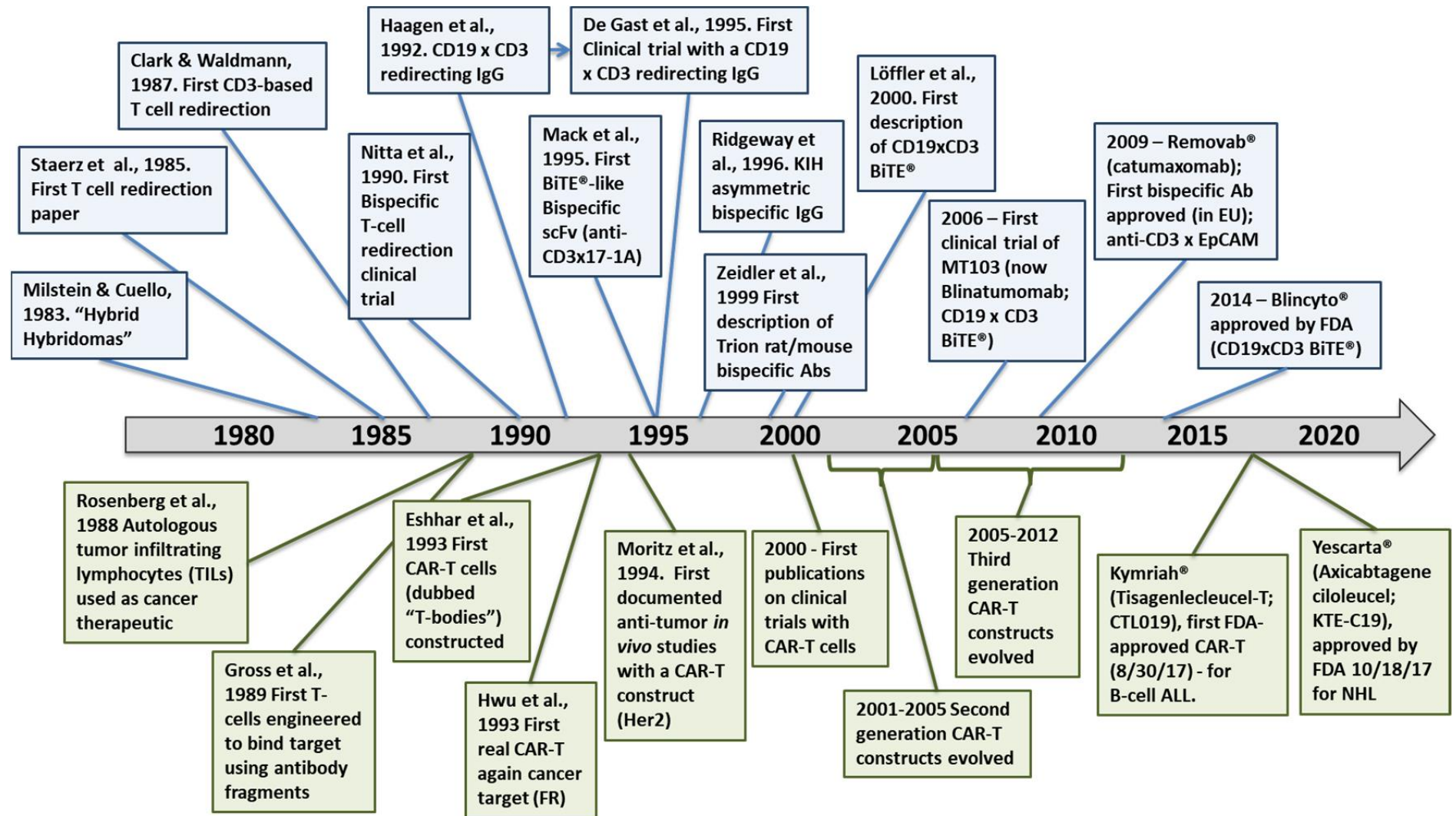
étude SCHOLAR-1



Autogreffe = pierre angulaire du traitement de rattrapage pour les patients éligibles

LBDGC en R/R : *Un long travail...*

Ac bispécifiques



LBDGC en R/R : *Un (très !) long travail...*

Immunothérapie dans les cancers

1^{ère} description dans les années 1880 par William B. Coley

Description de l'obtention d'une rémission d'une tumeur cervicale chez un patient (Fred Stein) après infection à *Streptococcus pyogenes* en 1883

CONTRIBUTION TO THE KNOWLEDGE OF
SARCOMA.¹

By WILLIAM B. COLEY, M.D.,

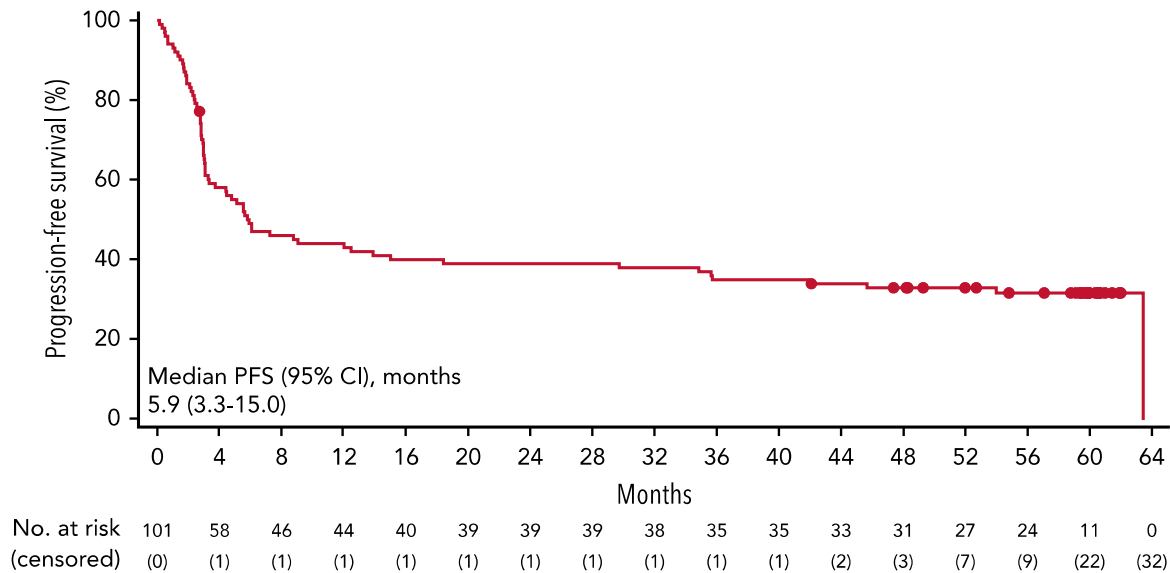
OF NEW YORK.

- I. A CASE OF PERIOSTEAL ROUND-CELLED SARCOMA OF THE METACARPAL BONE; AMPUTATION OF THE FOREARM; GENERAL DISSEMINATION IN FOUR WEEKS; DEATH SIX WEEKS LATER.
- II. THE GENERAL COURSE AND PROGNOSIS OF SARCOMA, BASED UPON AN ANALYSIS OF NINETY UNPUBLISHED CASES.
- III. THE TREATMENT OF SARCOMA BY INOCULATION WITH Erysipelas, WITH A REPORT OF THREE RECENT (ORIGINAL) CASES.

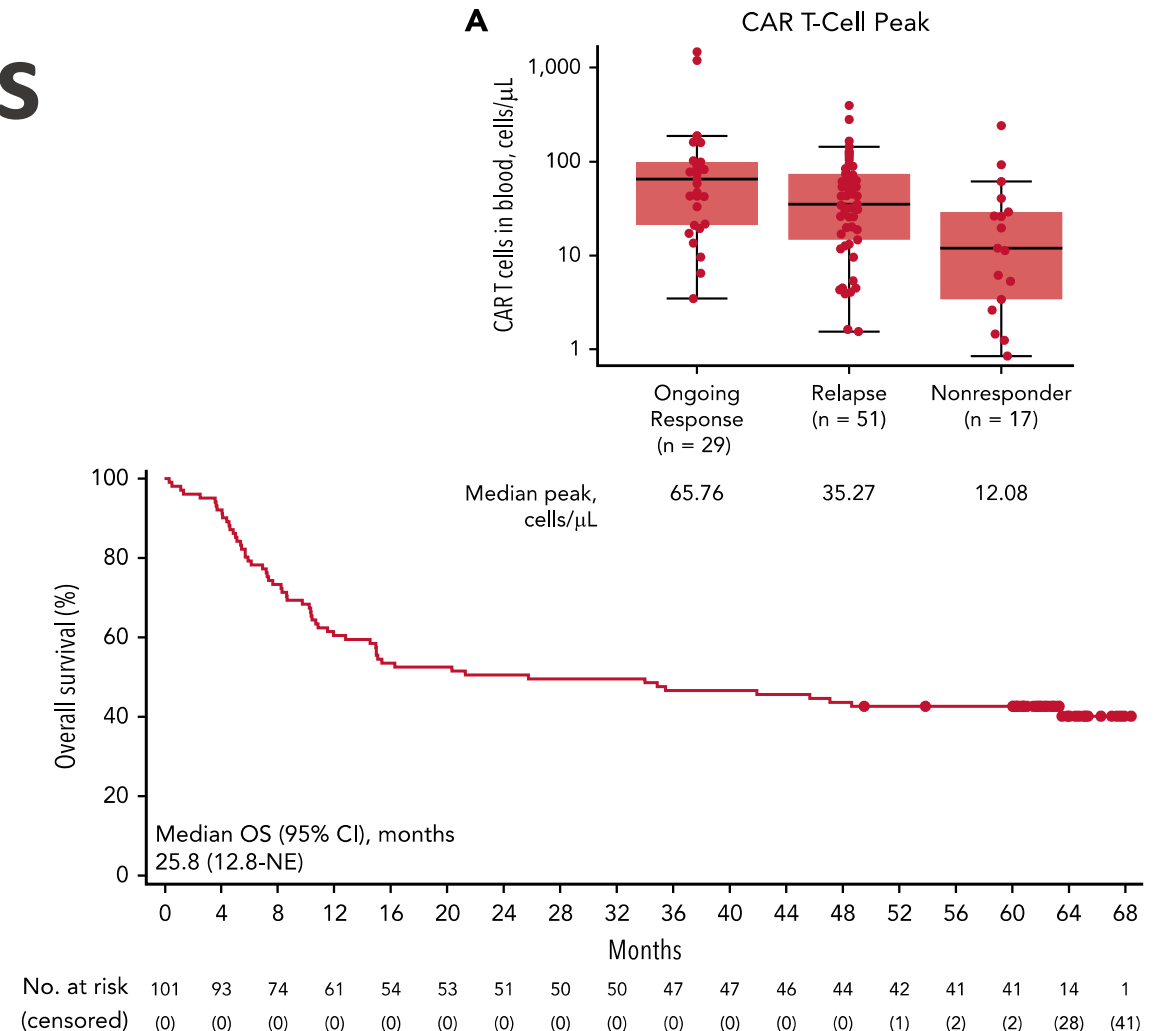
Ann. Surg. 1891, 14, 199–220

L'arrivée des CAR T-Cells

■ Axi-cel : essai Zuma 1 (suivi à 5 ans)



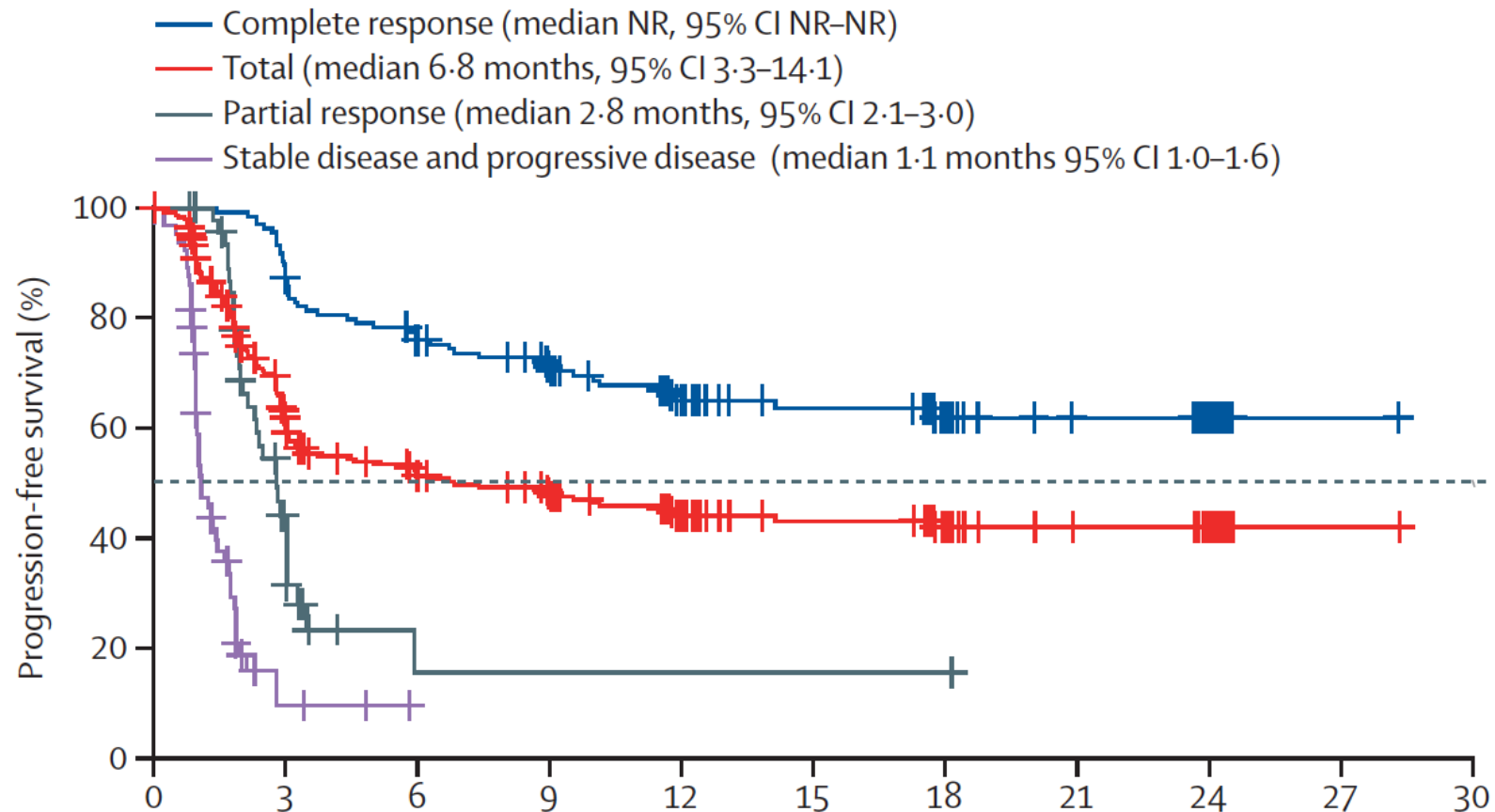
PFS à 5 ans : 31,8%



OS à 5 ans : 42,6%

L'arrivée des CAR T-Cells

- Liso-cel : essai TRANSCEND NHL 001 (mFU 18,8 mois)

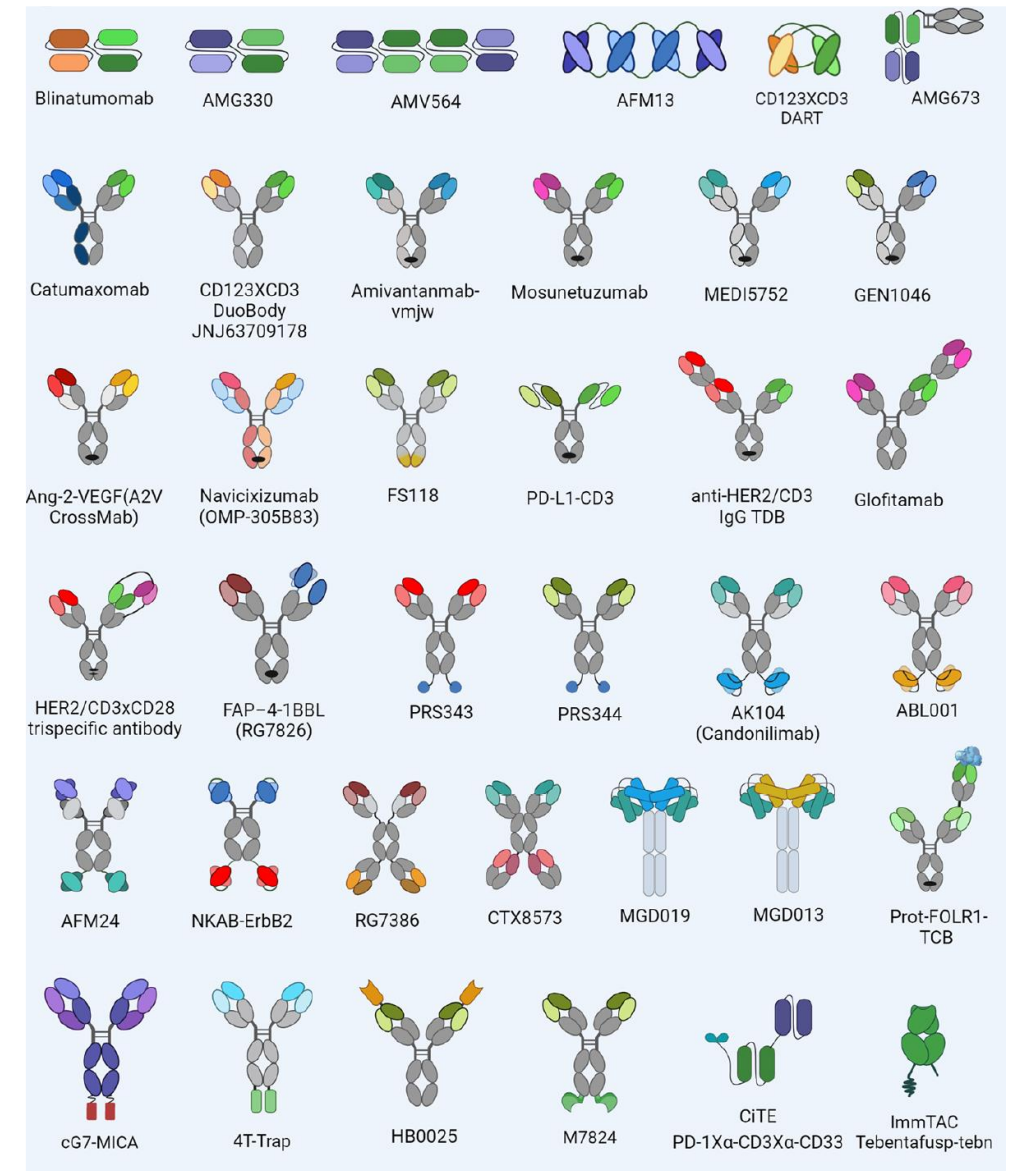
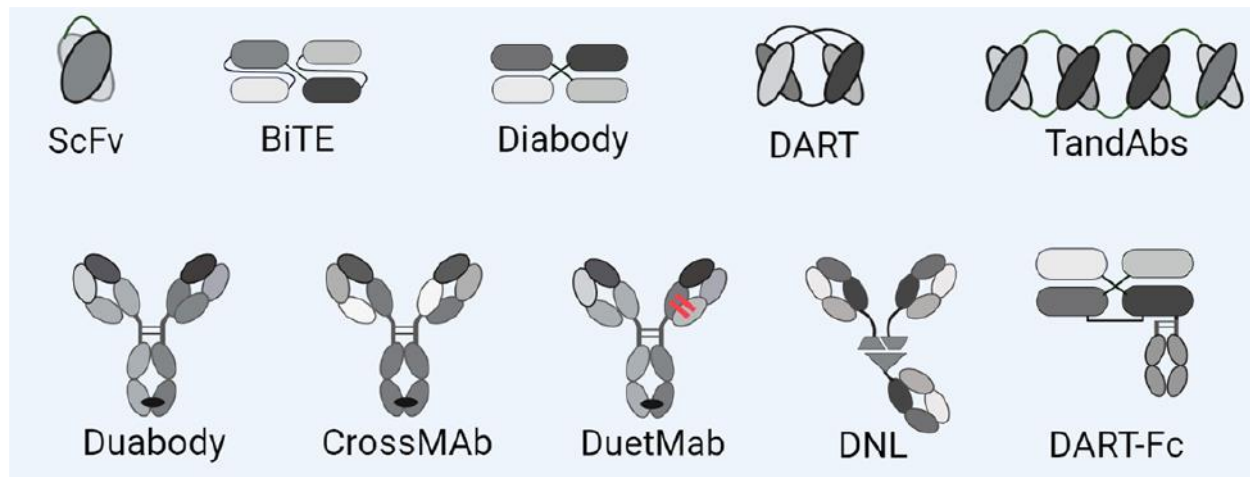




Ac bispécifiques



Ac bispécifiques



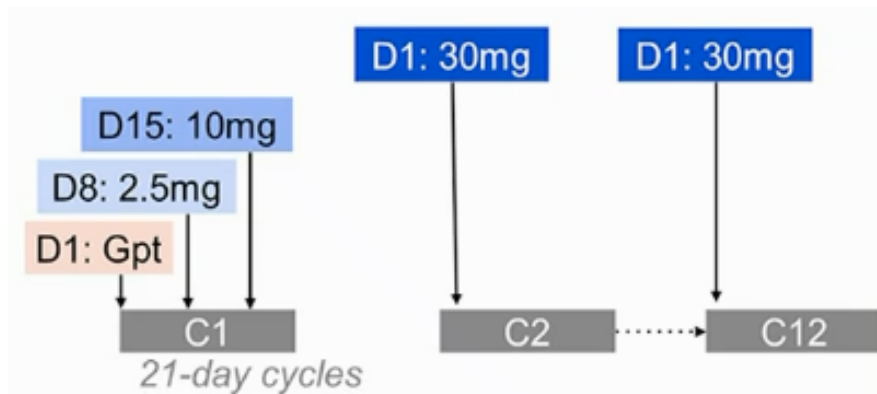
Ac bispécifiques *anti-CD20 x CD3*

Bispecific T-cell Engagers	Mosunetuzumab (RG7828)	Glofitamab (RG6026)	Odronextamab (REGN1979)	Epcoritamab
Reference	Schuster et al. [40]	Hutchings et al. [41]	Bannerji R et al. [42]	Clausen et al. [43]
Targets	CD20 × CD3	(CD20) ₂ × CD3	CD20 × CD3	CD20 × CD3
Patients infused	270	171	127	68
Median age (range)	Not reported	68 (44–85)	Not reported	68 (21–84)
Lymphoma subtypes	DLBCL/tFL/FL	DLBCL/tFL/Richter's transformation/PMBCL	DLBCL/FL/MCL/MZL/other B-NHLs	DLBCL/FL/MCL/others B-NHLs
Median prior lines of therapy (range)	Not reported	3 (1–13)	3 (1–11)	3 (1–18)
Prior CAR T-cells therapy, patients (%)	30 (11.1)	3 (1.8)	29 (22.8)	6 (9)
Median follow-up (months)	6 (since first CR)	13.5 (all)/8.4 (aNHL)/5.8 (iNHL)	3.9	14.1 (all)/10.2 (DLBCL)/15.2 (FL)/10.2 (MCL)
Route of administration	IV	IV	IV	SC

Modalités d'utilisation

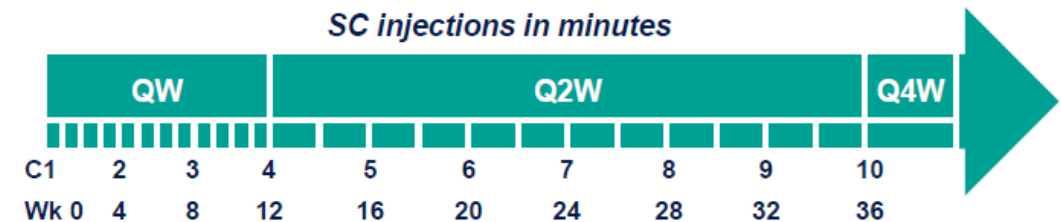
Glofitamab — COLUMVI® (voie IV)

- Cycle 1 : escalade de dose
 - J1 : Pré-traitement par obinutuzumab 1000 mg
 - J8 : glofitamab 2,5 mg
 - J15 : glofitamab 10 mg
- J1 Cycle 2 (correspondant à C1J22) : glofitamab 30 mg
- J1 Cycle 3 jusqu'au Cycle 12 : glofitamab 30 mg



Epcoritamab — TEPKINLY® (voie SC)

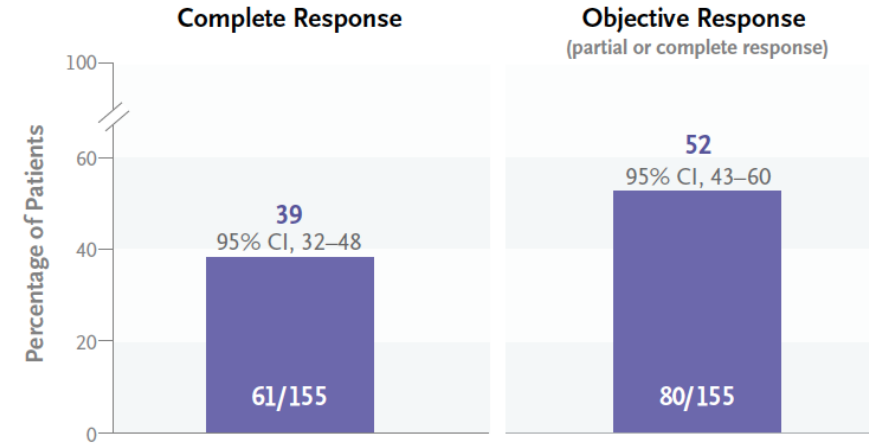
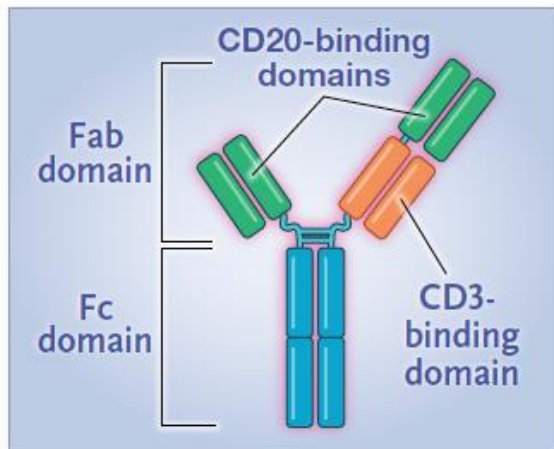
- Cycle 1 : escalade de dose
 - J1 : 0,16 mg
 - J8 : 0,8 mg
 - J15 et J22 : 48 mg
- Cycles 2-3 : 48 mg J1, J8, J15, J22
- Cycles 4-9 : 48 mg J1, J15
- Cycles 10 + : 48 mg J1



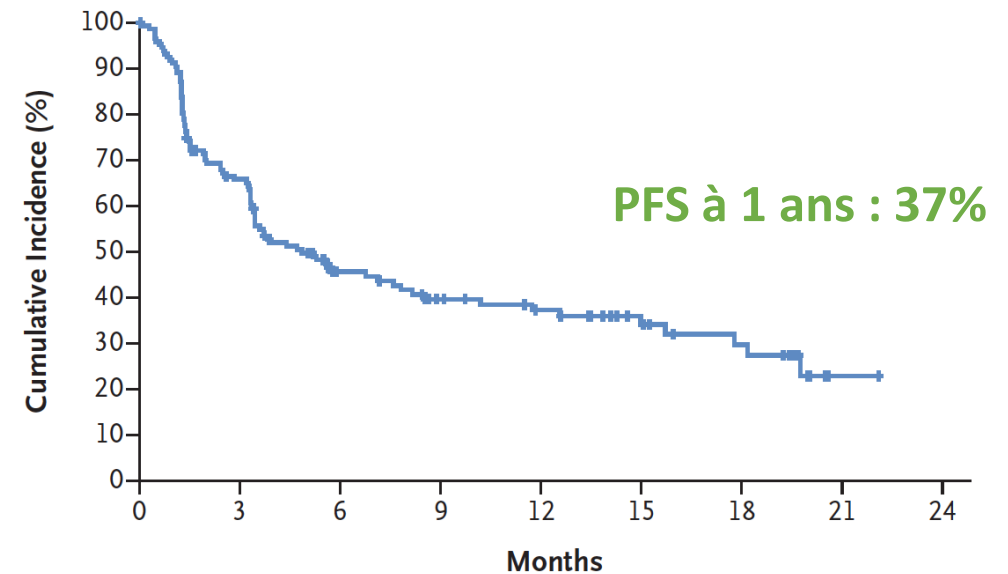
Données d'efficacité

■ Glofitamab

- Phase 1-2
- N=155
- DLBCL, HGBCL, PMBCL, tFL
- > 2 lignes
- **CAR T-Cells : 33%, ASCT : 18%**
- **Réfractaires primaires : 58%**
- mFU=12.6 mois



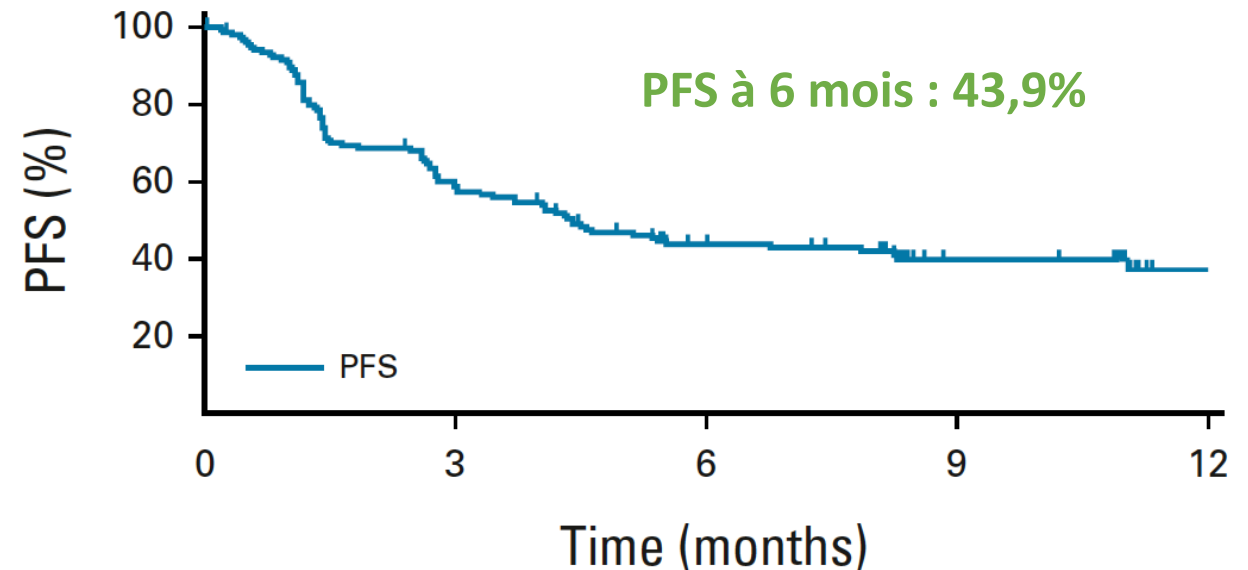
Progression-free Survival in the Main Analysis Cohort



Données d'efficacité

■ Epcoritamab (EPCORE NHL-1)

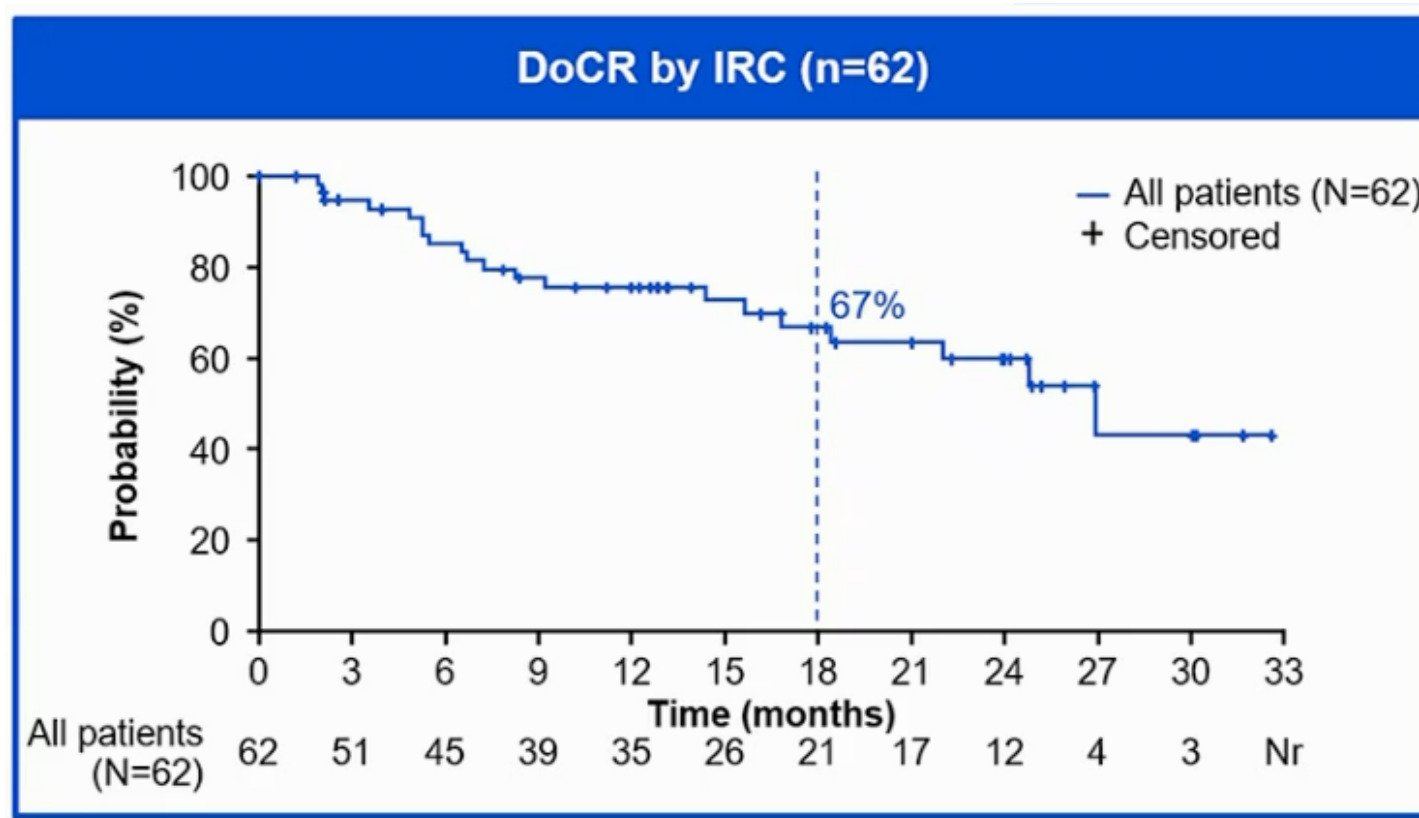
- Phase 1-2
- N=157
- DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL 3B
- > 2 lignes
- **CAR T-Cells : 38,9%, ASCT : 19,7%**
- **Réfractaires primaires : 61,1%**
- mFU=10,7 mois



Best overall response per IRC, No. (%)	
Overall response of CR or PR, No. (%) [95% CI]	99 (63.1) [55.0 to 70.6]
CR	61 (38.9) [31.2 to 46.9]
PR	38 (24.2)
SD	5 (3.2)
PD	37 (23.6)
Nonevaluable ^a	16 (10.2)

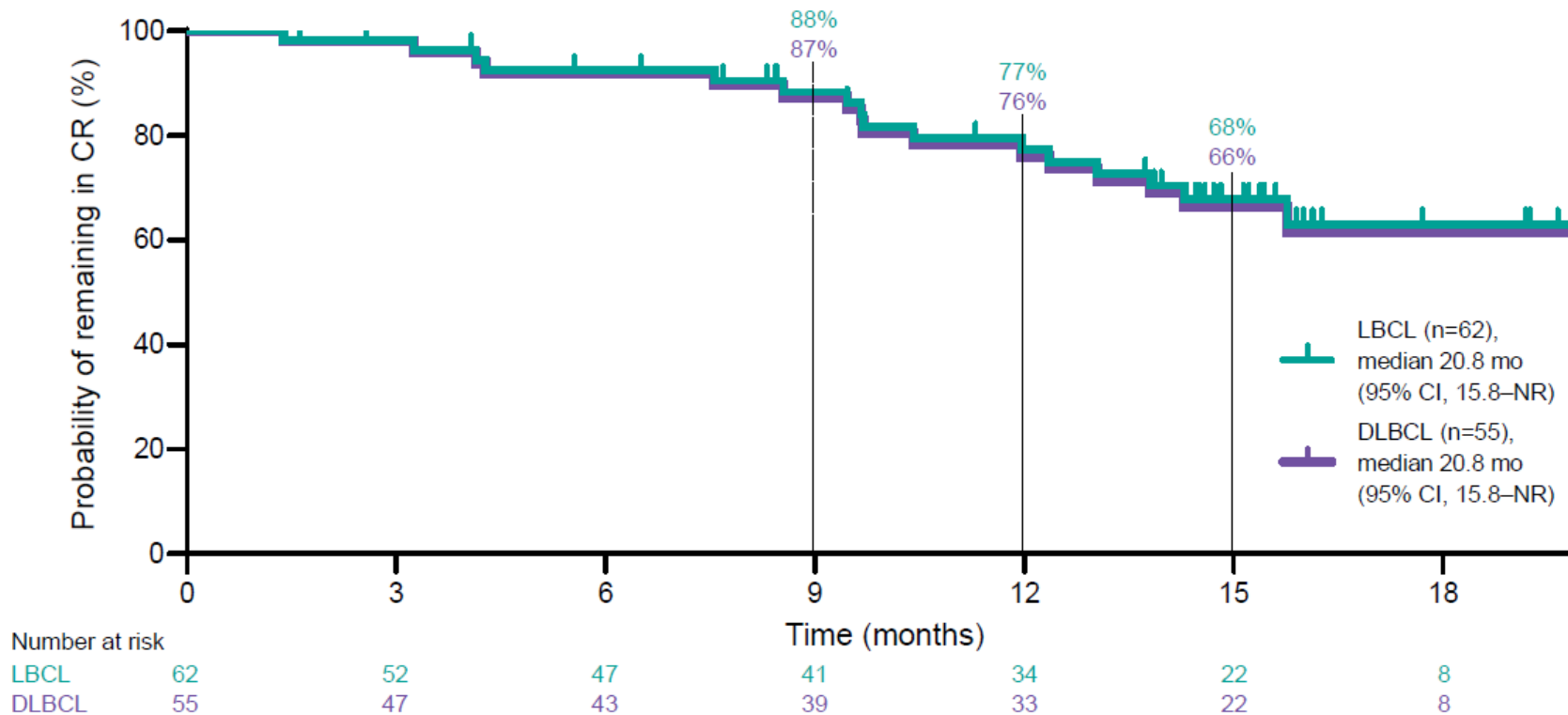
Données d'efficacité : actualisation

- Glofitamab : mFU 21,2 mois



Données d'efficacité : actualisation

■ Epcoritamab (EPCORE NHL-1) : mFU 20 mois



Tolérance

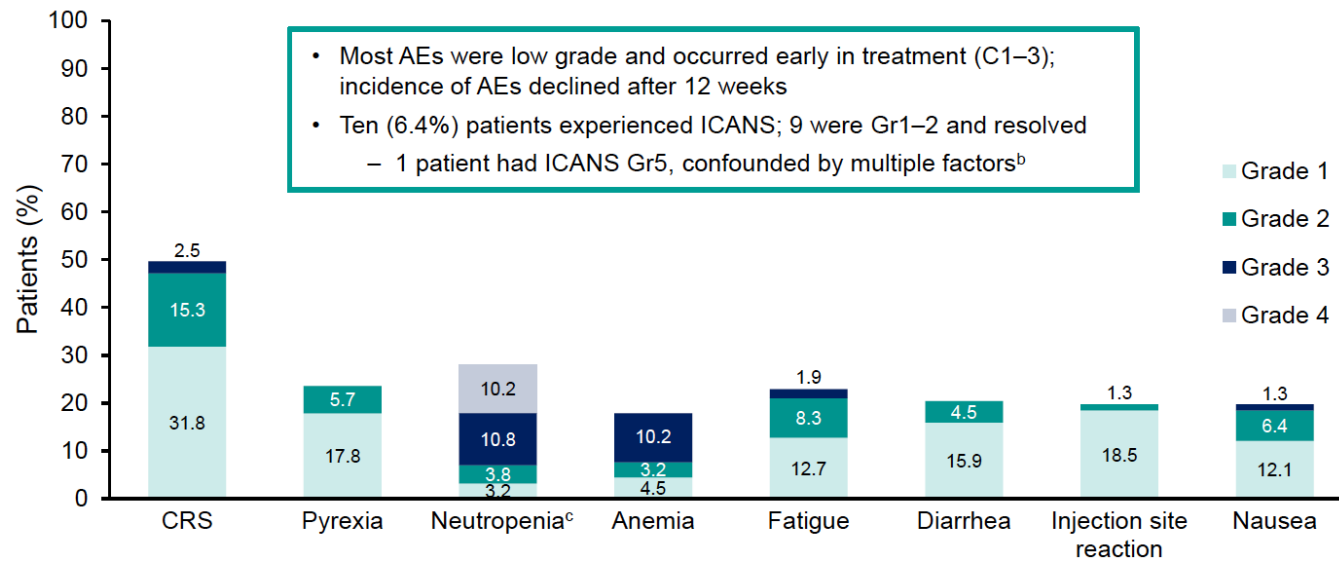
■ Glofitamab

- **CRS remained the most common AE**
 - CRS occurred in 64% of patients
 - CRS events were mostly Grade 1 (48%) or Grade 2 (12%); Grade 3 (3%) and Grade 4 (1%) events were uncommon
- **The incidence of AEs and SAEs was stable compared with earlier analyses^{1,2}**
 - One new Grade 3 AE (acute kidney injury)
 - Two new infections (Grade 4 COVID and Grade 2 pneumonia)
- **No glofitamab-related Grade 5 AEs**

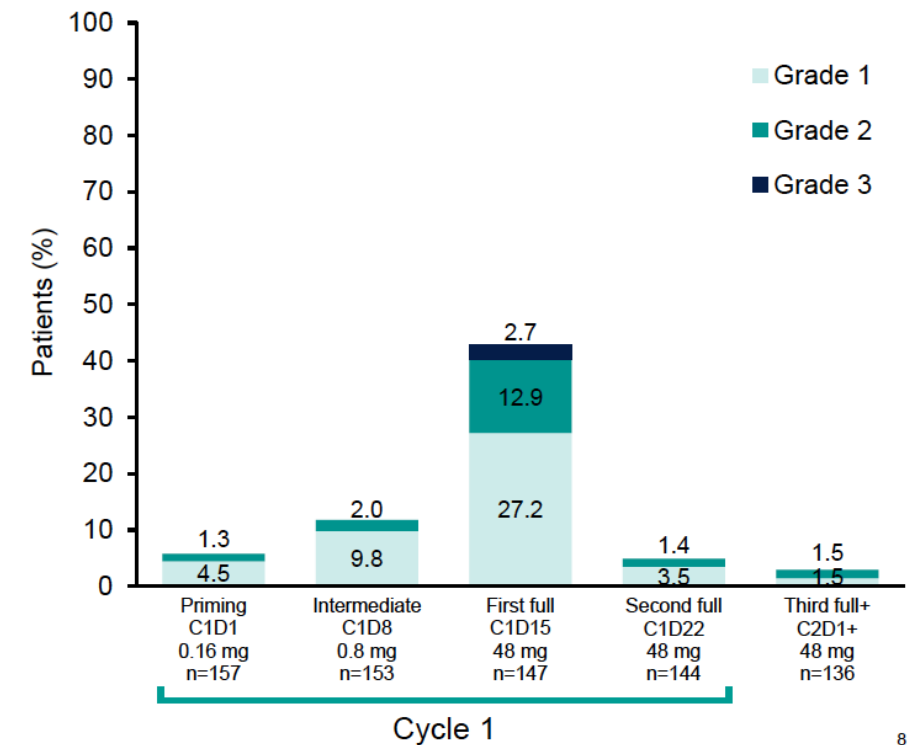
N (%)		N=154
AE		152 (99)
Glofitamab-related		140 (91)
Grade ≥3 AE		99 (64)
Glofitamab-related		68 (44)
SAE		75 (49)
Glofitamab-related		46 (30)
Grade 5 (fatal) AE		9 (6)
Glofitamab-related		0
AE leading to treatment discontinuation		14 (9)
Glofitamab-related		5 (3)
AE leading to dose modification/interruption of glofitamab		29 (19)
Glofitamab-related		16 (10)

Tolérance

■ Epcoritamab (EPCORE NHL-1)



CRS Events by Dosing Period



Ac bispécifiques *vs* CAR T-Cells

Avantages et inconvénients

Ce que nous pouvons faire...

Axi-cell (AMM) :

- Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires.
- Traitement des patients adultes atteints de LDGCB et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute (r/r), après au moins deux lignes de traitement systémique.

Liso-cel (AMM) :

- Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome B de haut grade (LBHG), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochemiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne.
- Traitement des patients adultes atteints d'un LDGCB, d'un LMPGCB ou d'un LF3B réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique.

Ce que nous pouvons faire...

Glofitamab & Epcoritamab (accès précoce) :

- Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, inéligibles à l'ensemble des traitements disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T.

Ce que nous n'avons pas...

Aucune étude ne compare directement ces 2 stratégies

Avantages | inconvénients

	Avantages	Inconvénients
CAR T-Cells	• Efficacité démontrée avec un recul prolongé • Traitement « unique »	
Bispécifiques	• Profils de tolérance • Efficacité chez des patients lourdement prétraités, en rechute/réfractaires après CAR T-Cells	• Traitement prolongé • Recul encore limité

Avantages | inconvénients

	Avantages	Inconvénients
CAR T-Cells	• Efficacité démontrée avec un recul prolongé • Traitement « unique »	• Toxicités immédiates/retardées
Bispécifiques	• Profils de tolérance • Efficacité chez des patients lourdement prétraités, en rechute/réfractaires après CAR T-Cells	• Traitement prolongé • Recul encore limité

Toxicités des CAR T-Cells

■ ZUMA 1

Event	Any Grade	Grade 1 or 2	Grade ≥3
<i>number of patients (percent)</i>			
Cytokine release syndrome			
Any	94 (93)	81 (80)	13 (13)
Pyrexia	77 (76)	66 (65)	11 (11)
Hypotension	41 (41)	32 (32)	9 (9)
Hypoxia	22 (22)	13 (13)	9 (9)
Tachycardia	21 (21)	20 (20)	1 (1)
Chills	20 (20)	20 (20)	0
Sinus tachycardia	8 (8)	8 (8)	0
Headache	5 (5)	5 (5)	0
Neurologic event			
Any	65 (64)	37 (37)	28 (28)
Encephalopathy	34 (34)	13 (13)	21 (21)
Confusional state	29 (29)	20 (20)	9 (9)
Tremor	29 (29)	28 (28)	1 (1)
Aphasia	18 (18)	11 (11)	7 (7)
Somnolence	15 (15)	8 (8)	7 (7)
Agitation	9 (9)	5 (5)	4 (4)
Memory impairment	7 (7)	6 (6)	1 (1)
Mental-status change	6 (6)	4 (4)	2 (2)

■ TRANSCEND

Patients (n=269)	
Cytokine release syndrome, neurological events, or both	127 (47%)
Cytokine release syndrome*	
Any grade	113 (42%)
Grade 3	4 (1%)
Grade 4	2 (1%)
Time to onset, days	5 (1-14)
Time to resolution, days	5 (1-17)
Neurological events†	
Any grade	80 (30%)
Grade 3	23 (9%)
Grade 4	4 (1%)
Time to onset, days	9 (1-66)
Time to resolution, days	11 (1-86)

Toxicités des CAR T-Cells

■ ZUMA 1 : suivi à 5 ans

n (%)	N = 101						
	Total	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year >5
Patients who died	59 (58)	40 (40)	10 (10)	4 (4)	3 (3)	1 (1)	1 (1)
Primary cause of death							
Progressive disease*	45 (45)	32 (32)	9 (9)	3 (3)	0	1 (1)	0
AE†	4 (4)	3 (3)	1 (1)	0	0	0	0
Secondary malignancy	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (1)
Other‡	9 (9)	5 (5)	0	1 (1)	3 (3)	0	0

Avantages | inconvénients

	Avantages	Inconvénients
CAR T-Cells	• Efficacité démontrée avec un recul prolongé • Traitement « unique »	• Toxicités immédiates/retardées • Leucaphérèse • Délai de fabrication : maladie contrôlée traitement d'attente • Conservation/décongélation • Lymphodéplétion • Expansion cellulaire • Hospitalisation prolongée
Bispécifiques	• Profils de tolérance • Efficacité chez des patients lourdement prétraités, en rechute/réfractaires après CAR T-Cells • Disponibles rapidement • Ambulatoire	• Traitement prolongé • Recul encore limité

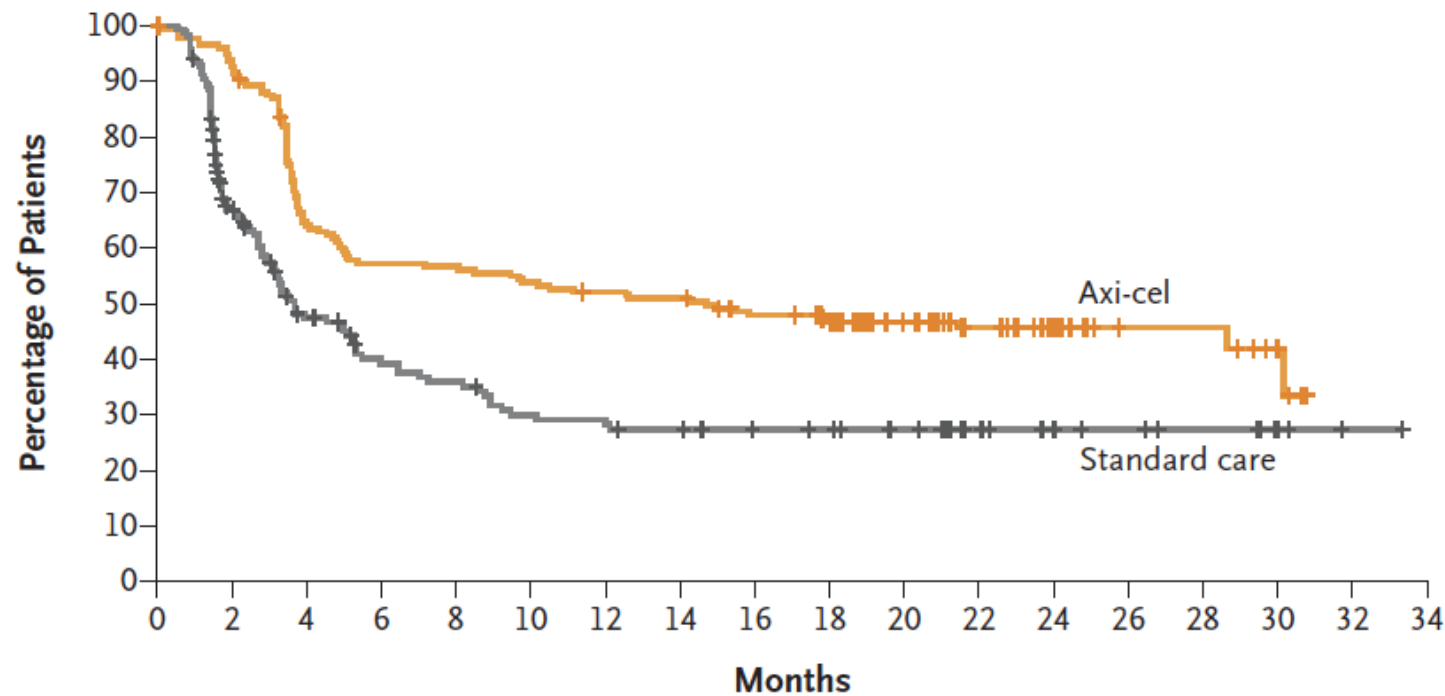
Avantages | inconvénients

	Avantages	Inconvénients
CAR T-Cells	• Efficacité démontrée avec un recul prolongé • Traitement « unique » • AMM en 2^{ème} ligne • Efficacité chez des patients inéligibles à une autogreffe	• Toxicités immédiates/retardées • Leucaphérèse • Délai de fabrication : maladie contrôlée traitement d'attente • Conservation/décongélation • Lymphodéplétion • Expansion cellulaire • Hospitalisation prolongée
Bispécifiques	• Profils de tolérance • Efficacité chez des patients lourdement prétraités, en rechute/réfractaires après CAR T-Cells • Disponibles rapidement • Ambulatoire	• Traitement prolongé • Recul encore limité

CAR T-Cells en 2^{ème} ligne

- Axi-cel en 2^{ème} ligne (ZUMA 7)

Progression-free Survival

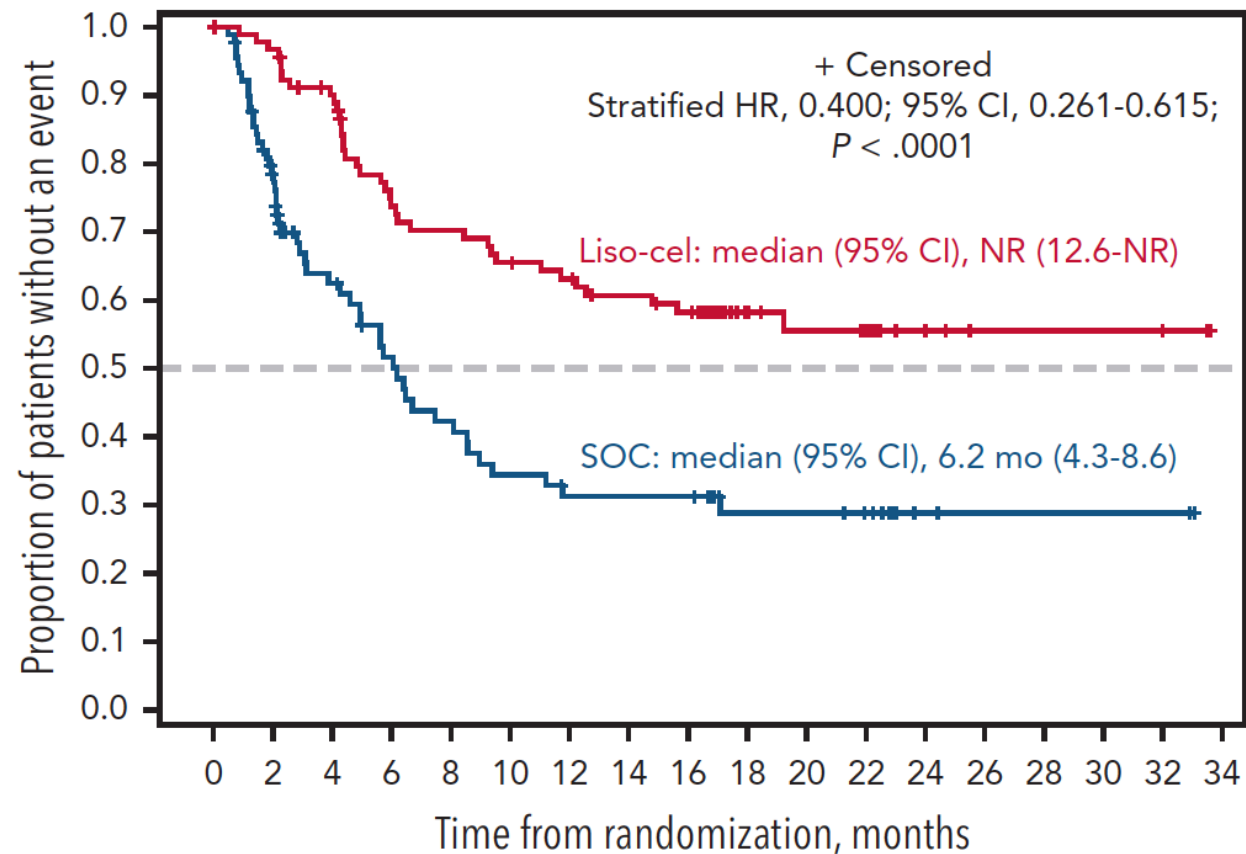


	No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI) mo
Axi-cel	180	14.7 (5.4–NE)
Standard Care	179	3.7 (2.9–5.3)

Stratified hazard ratio for disease progression or death, 0.49 (95% CI, 0.37–0.65)

CAR T-Cells en 2^{ème} ligne

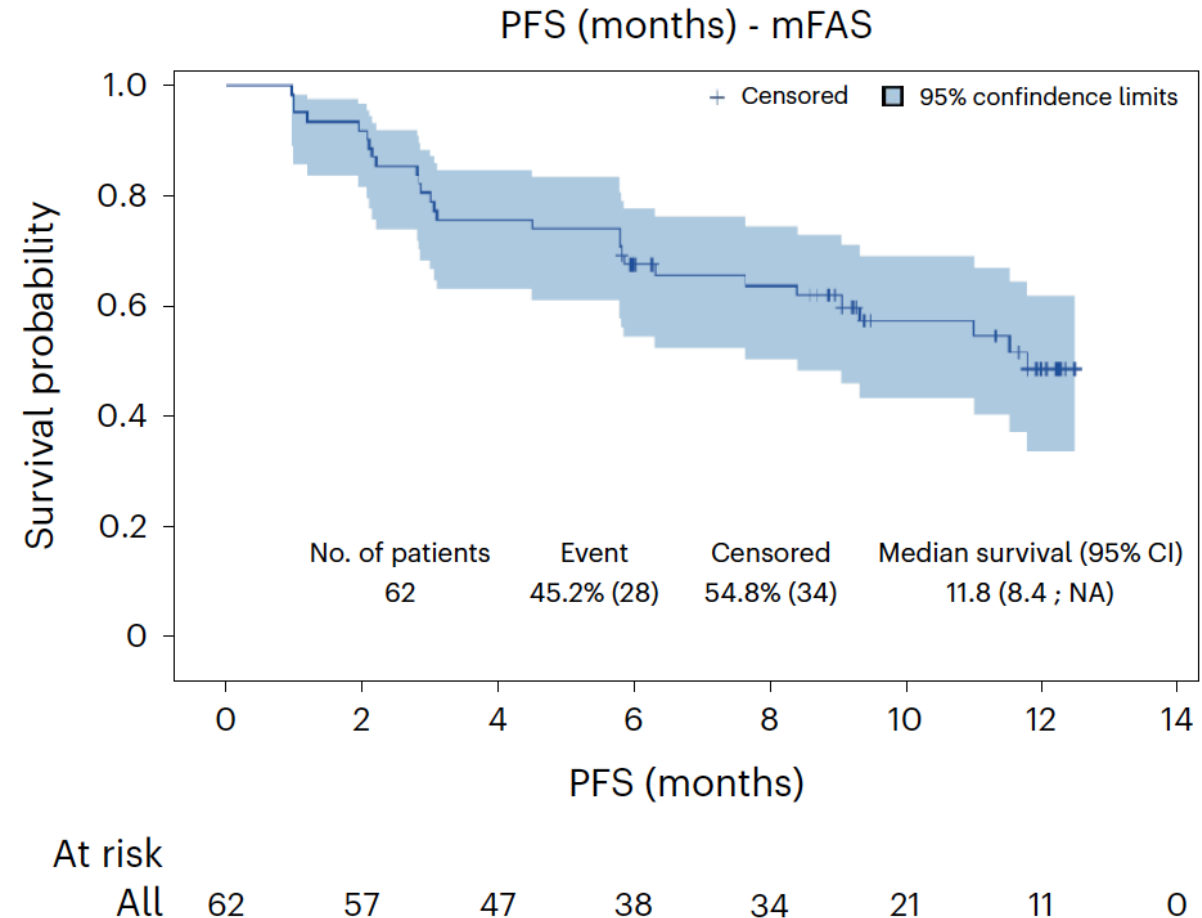
- Liso-cel en 2^{ème} ligne (TRANSFORM)



CAR T-Cells : patients inéligibles à une ASCT

■ Essai ALYCANTE

- Phase 1
- N=62
- Axi-cel
- CR à 3 mois : 71%
- mFU : 12 mois
- mPFS : 11,8 mois
- CRS grade 3-4 : 8,1%
- ICANS grade 3-4 : 14,5%



Avantages | inconvénients

	Avantages	Inconvénients
CAR T-Cells	• Efficacité démontrée avec un recul prolongé • Traitement « unique » • AMM en 2^{ème} ligne • Efficacité chez des patients inéligibles à une autogreffe • Dès la 1^{ère} ligne ?	• Toxicités immédiates/retardées • Leucaphérèse • Délai de fabrication • Maladie contrôlée traitement d'attente • Conservation/décongélation • Lymphodéplétion • Expansion cellulaire • Hospitalisation prolongée
Bispécifiques	• Profils de tolérance • Efficacité chez des patients lourdement prétraités, en rechute/réfractaires après CAR T-Cells • Disponibles rapidement • Ambulatoire • Utilisation en associations	• Traitement prolongé • Recul encore limité

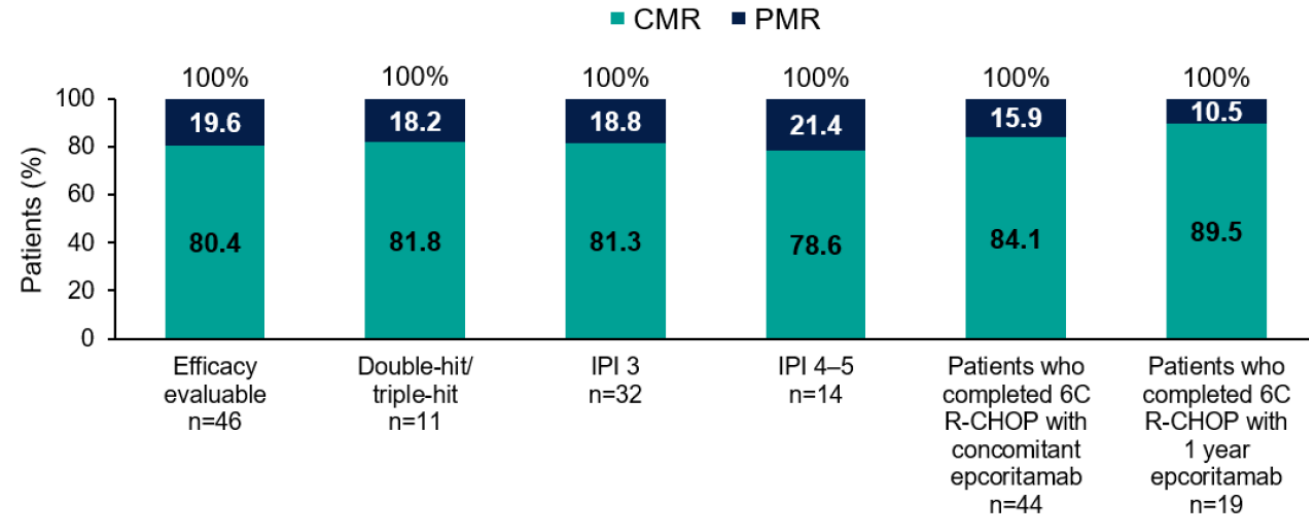
Ac bispécifiques en association

- Glofitamab + **R-CHOP** (DLBCL 1L)
- Epcoritamab + **R-CHOP** (DLBCL 1L)
- Glofitamab + **polatuzumab vedotin**
- Mosunetuzumab + **polatuzumab vedotin**
- Mosunetuzumab + **lenalidomide** (lymphomes folliculaires)
- Epcoritamab + **R-lenalidomide** (lymphomes folliculaires)
- ...

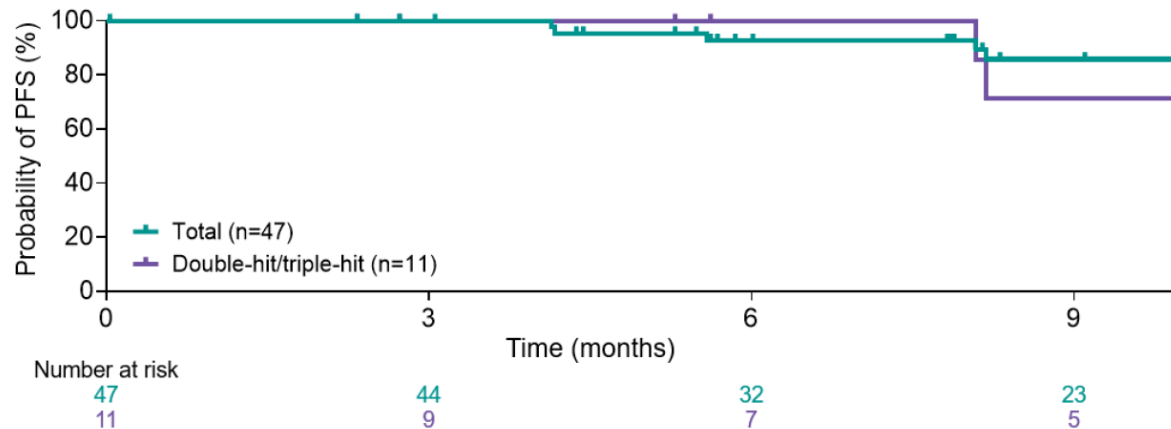
Ac bispécifiques en association en 1^{ère} ligne

■ EPCORE NHL-2

- Phase 1b/2
- N=47
- Epcoritamab + R-CHOP
- mFU : 14,2 mois



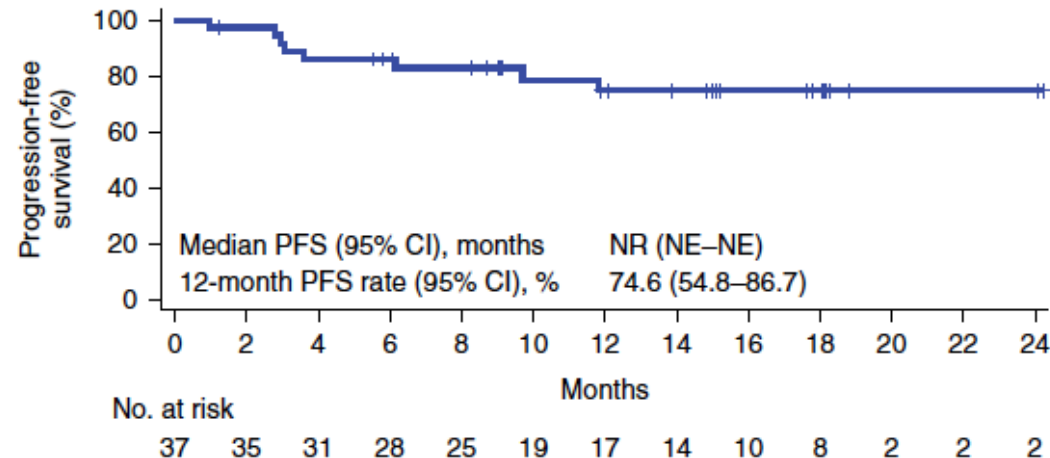
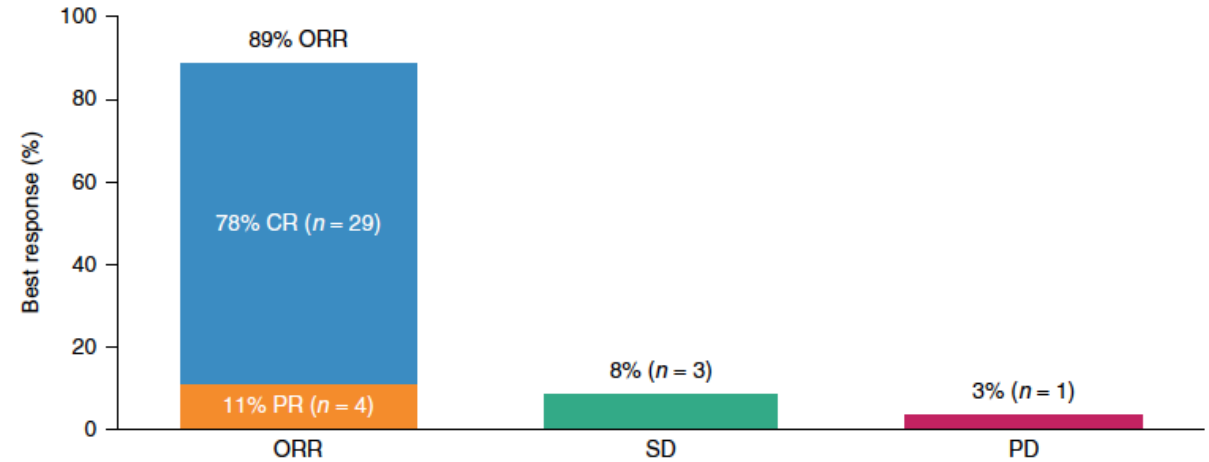
Progression-Free Survival



CAR T-Cells en 1^{ère} ligne

■ Essai ZUMA 12 (axi-cel)

- Phase 2
- N=40
- HGBCL double/triple hit : 40%
- DLBCL IPI ≥ 3
- mFU : 15,9 mois



Conclusions

- Profonds bouleversements des stratégies thérapeutiques des DLBCL R/R
- Modalités d'administration et profils de tolérance différents : **grand nombre de patients éligibles à l'une ou l'autre de ces stratégies**
- Sélection rigoureuse des patients éligibles aux CAR T-Cells
- Utilisation de plus en plus précoce de ces stratégies dans la prise en charge des patients
- **Nécessité de définir les meilleures séquences thérapeutiques**