

# Anticorps Monoclonaux & Hémopathies Lymphoïdes de Haut grade



sfh

SFH 2006

F. SICRE



# LNH B Diffus à Grandes Cellules

# DLBCL et Rituximab

## ■ Rituximab en monothérapie :

Phase II. Coiffier. 1998.

52 patients en rechute

1 injection (375mg/m<sup>2</sup>) / sem x 8

⇒ Réponse objective : 33%

Coiffier et al. Blood 1998 .

## ■ Rituximab et poly-chimiothérapie

### **GELA : CHOP vs R CHOP patients âgés**

Phase III : 399 patients 60-80 ans

Stade II-IV PS 0-2

8 CHOP 21 vs 8 R CHOP 21 ( R= 375mg/m<sup>2</sup>)

1<sup>ère</sup> ligne

⇒ EFS à 2 ans : 38 vs 57 % (p<0,001)

⇒ OS à 2 ans : 57 vs 70% (p<0,007)

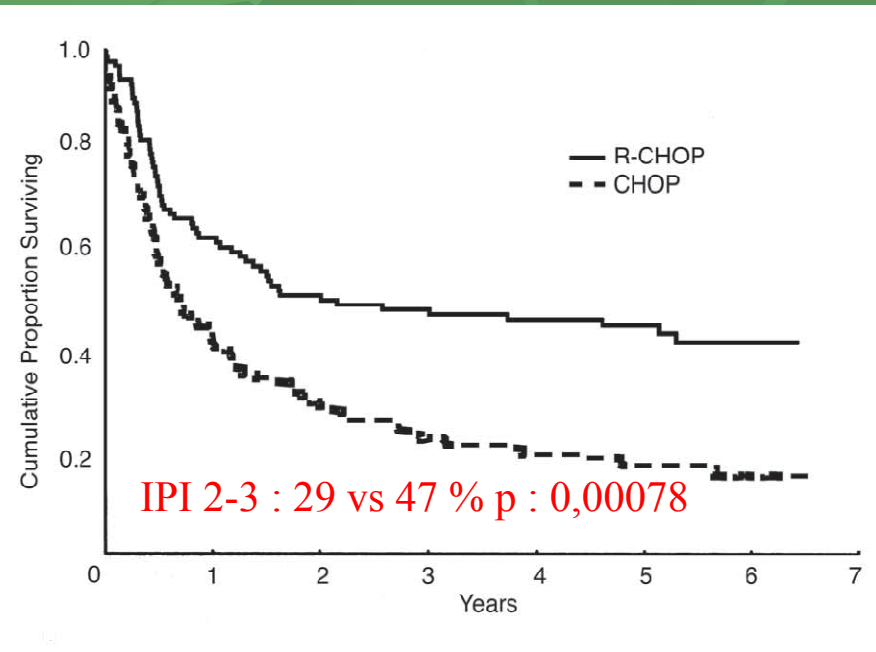
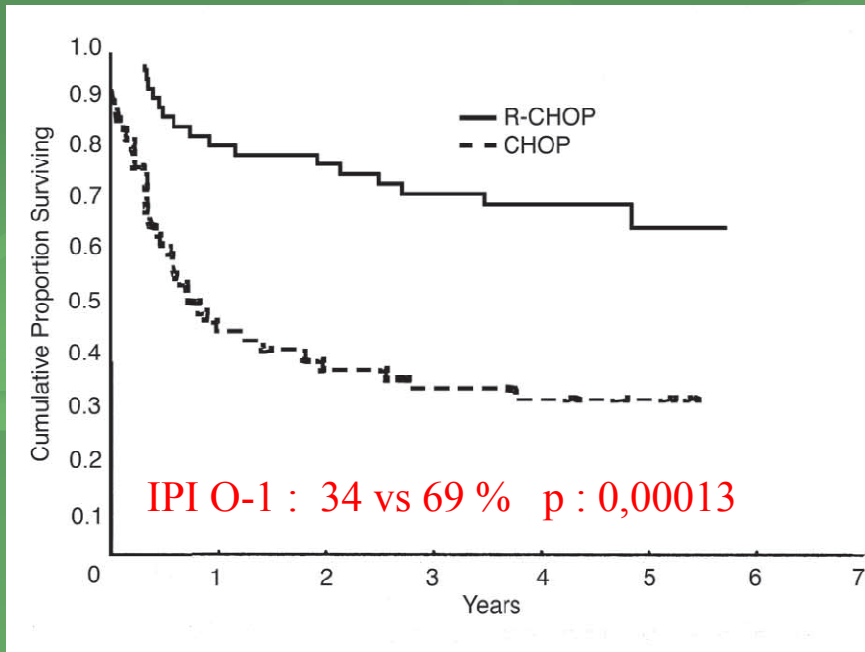
Coiffier et al. NEJM 2002.

**Réactualisation**, suivi moyen de 5 ans :

⇒ PFS : 30 vs 54 % (p < 0,0001)

⇒ OS : 45 vs 58 % (p = 0,0073)

Feugier et al. J Clin Oncol 2005.



## Survie sans progression, 5 ans, selon IPI

Feugier et al. J Clin Oncol 2005.

## ■ MInT. CHOP vs R CHOP Patients jeunes

696 patients 18-60 ans

Stade II-IV ou I bulky , IPI 0-1

6 CHOP like vs 6 R CHOP like [+ RT 30-40Gy si E,X]

⇒ Étude préliminaire 23 mois : arrêt.

⇒ CR/Cru : 86 % vs 68 % ( $p < 0,000000005$ )

⇒ OS 23 mois : 95% vs 86% ( $p = 0,0002$ )

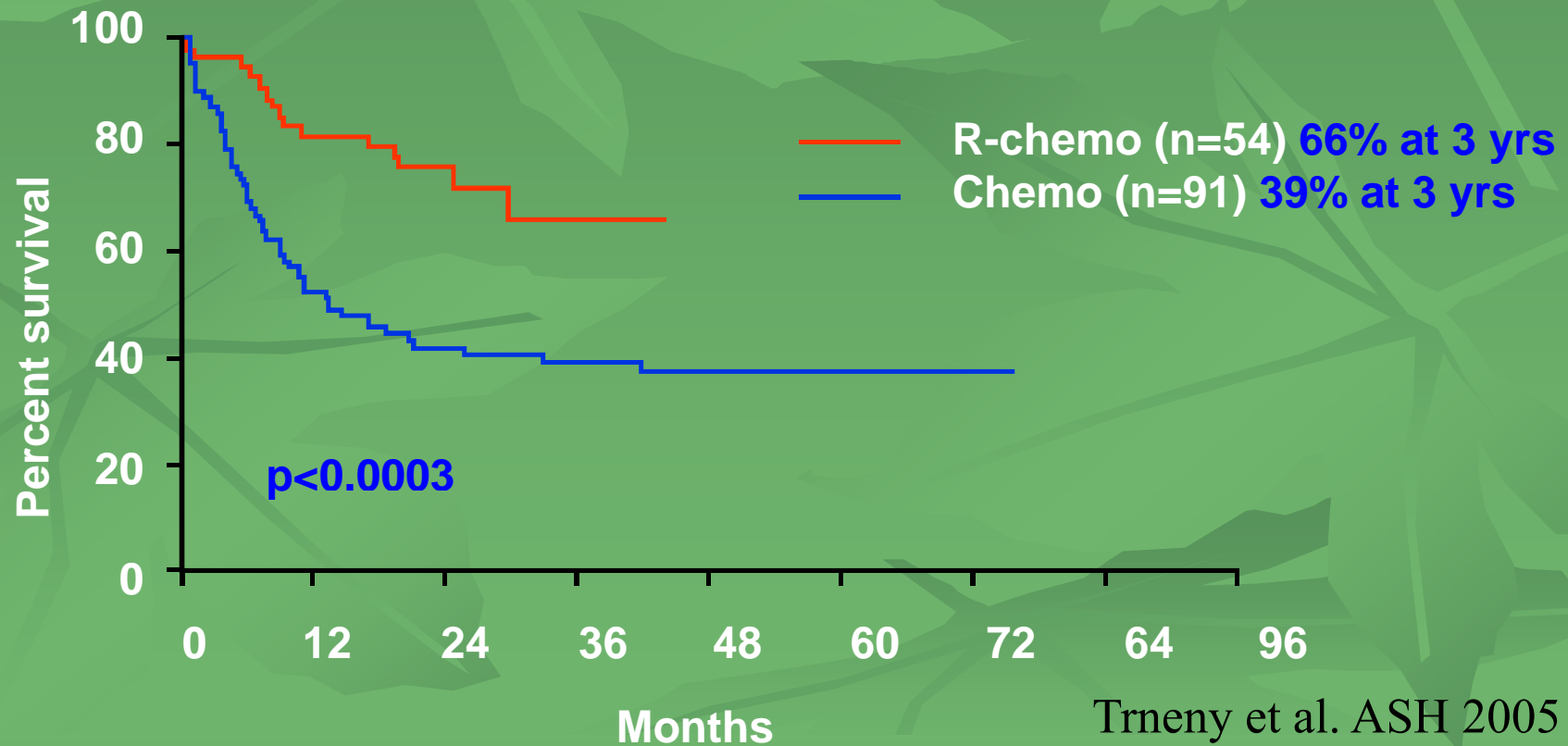
Pfreundschuh et al. JCO.2005 (ASCO abstract)

## ■ Groupe Étude Tchèque Lymphomes :

376 pts, DLBCL, < 60 ans

CT anthracyclines ± Rituximab

**PFS à 3 ans : Int. et Haut risque DLBCL > 60 ans**



Trneny et al. ASH 2005

## ■ Ricover 60. 6 (R)CHOP vs 8(R)CHOP

828 patients 61-80 ans 1<sup>ère</sup> ligne

Stades I-IV IPI 1-2 ~ 60 % IPI 3-5 ~ 40 %

6 CHOP

6 R CHOP

8 CHOP

8 R CHOP

Si Rituximab : 8 injection 375mg/m<sup>2</sup> / 14 j

+ RT 36 Gy si Bulky ou E

Pré phase : 1mg vincristine j7, 100mg prednisone j7-j1

G-CSF systématique

Pfreundschuh et al., ASH 2005.



- **Résultats à 30 mois :**

- 6 vs 8 (R) CHOP 14 :

CR/CR<sub>u</sub> : 76 vs 78 % (NS)

EFS : 62 vs 64 % (NS)

OS : 78 vs 77 % (NS)

- CHOP 14 vs R CHOP 14

CR/Cru : 81 vs 73 % (p : 0,008)

EFS : 70 vs 57 % (p : 0,000025)

OS : 78 vs 76 % (NS)

Pfreundschuh et al., ASH 2005.

# Rituximab : Bénéfices !

## ■ Pronostique DLBCL avant l'ère des Anti CD20 :

- PFS à 5 ans : 50% tous stades et ages confondus
- OS à 5 ans selon IPI :  
73 % (0-1) , 51% (2) , 43% (3) , 26 % (4-5)
- Mais hétérogénéité selon age et IPI:  
Patients jeunes, IPI bas : 70% guérison ~  
Patients âgés et IPI élevés : faible chance !

⇒ **Bénéfice global : PFS, OS**

⇒ **Restaure la Chimiosensibilité**

⇒ **Bénéfice sous populations : patients âgés,  
possibilités d'intensification limités (TRM)**

# Rituximab : Échecs et Succès ?

- Mécanismes d'actions
- Profil des patients répondeurs ?

LNH 98.5 R-CHOP vs CHOP selon Bcl2

66% Bcl2 + vs 34% Bcl2 -

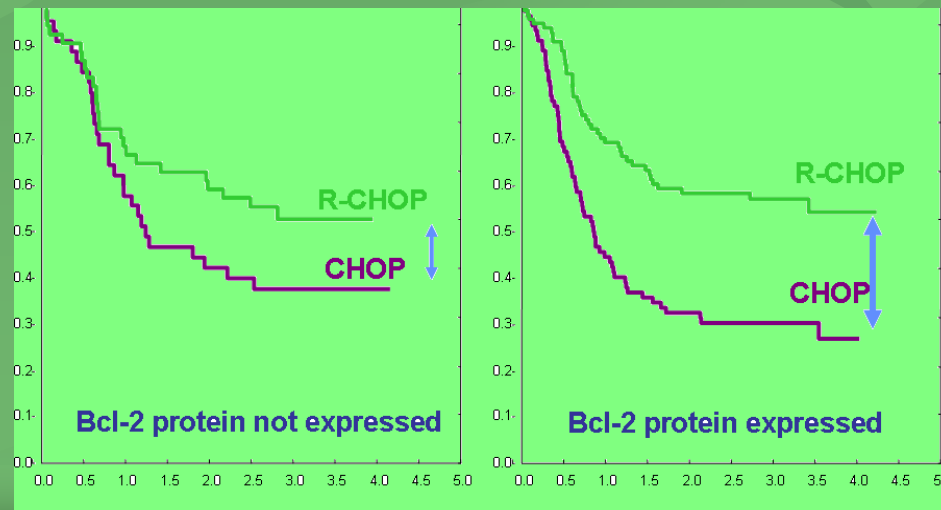
- Bcl2 + : OR 78 vs 60 % (p : 0,01)
- Bcl2 - : OR 76 vs 73 % (p NS)

⇒ Pas de ≠ OS et EFS ds le groupe bcl2 - Mounier. Blood 2003.

Réactualisation

EFS

Mounier. 2006



- US Intergroup Trial. CHOP vs R CHOP ± M R

- 199 pts inclus
- Pas de différence OS et EFS selon le statut Bcl2

Clinical Outcome	CHOP			R-CHOP		
	bcl-6+ (n=68)	bcl-6- (n=24)	p <sup>§</sup>	bcl-6+ (n=86)	bcl-6- (n=21)	p <sup>§</sup>
Objective Response (CR+PR)	51 (75%)	19 (79%)	0.8	70 (81%)	18 (86%)	0.8
<b>2-year survival including MR<sup>†</sup></b>						
FFS (%)	61 ± 6	38 ± 10	0.004	64 ± 5	75 ± 10	0.6
OS (%)	73 ± 5	42 ± 10	0.001	74 ± 5	76 ± 9	0.7
<b>2-year survival removing effect of MR<sup>‡</sup></b>						
FFS (%)	54 ± 6	9 ± 6	0.00001	58 ± 6	76 ± 9	0.2
OS (%)	77 ± 5	17 ± 8	0.000004	71 ± 5	79 ± 8	0.2

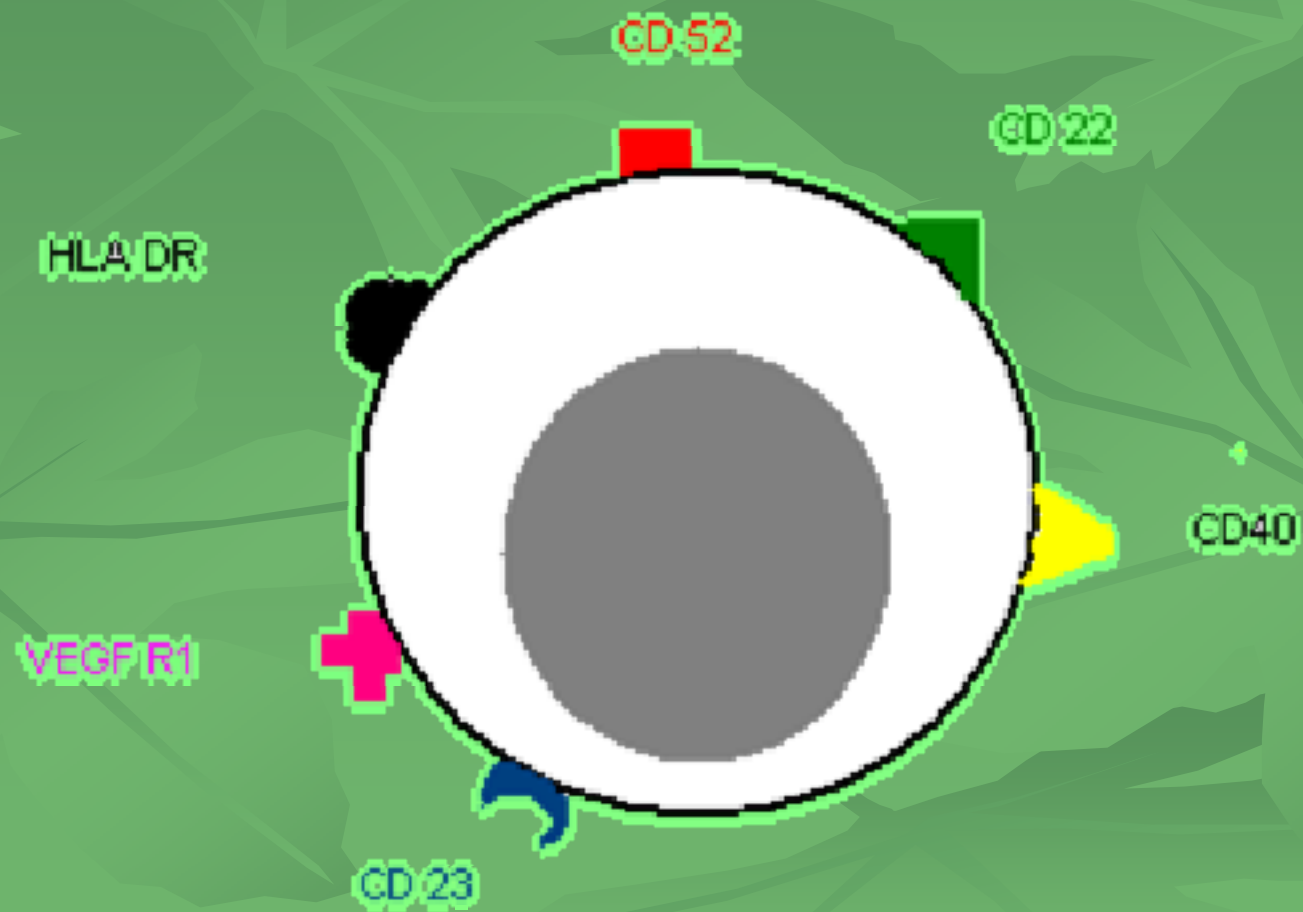
Winter. pré-publication Blood 2005.

# Ac anti CD20 : vaincre les résistances

Mécanisme de résistance	Stratégie thérapeutique
Polymorphisme FcγR	Ac haute affinité pour RFcγ
Modulation expression CD20	IFN-α, CpG,...
Inhibition du complément	Anti-CD55, anti-CD59, Ac bispécifiques
Diminution ADCC	IL-2, IL-12, IFN-α, G-CSF, CpG
Interaction avec le microenvironnement tumorale	CpG
Défaut de production CTL	Eviter IS, CpG
Résistance Tumorale	Ac conjugués Radio isotopes/Toxines Association chimiothérapie Inhibition voie résistance

D'après Friedberg. ASH Ed Book. Blood 2005

# Nouveaux Anticorps Monoclonaux



# Nouveaux Ac anti CD20

- Nouveaux épitopes cibles
- Modifications de la partie commune :
  - Meilleure affinité pour complément
  - Liaison aux RFc  $\gamma$
  - .....

# Anticorps anti-CD22

## ■ CD 22 :

- **Spécifique des  $\zeta$  B** : adhésion & homing des  $\zeta$  B  
modulation du signal BCR
- $\zeta$  B de souris KO CD22 :  $\uparrow$  durée de vie et  $\uparrow$  apoptose  
 $\Rightarrow$  **Rôle dans la survie des ly B** Otipoby. Nature.1996.
- **Exprimé par 60 à 80% des  $\zeta$  lymphomateuses B**

## ■ Ac anti CD22 :

- Non conjuguée  $\rightarrow$  **hLL2, Epratuzumab**
- Conjuguées à des Radio-isotopes  
 **$^{131}\text{I}$ -hLL2  $^{90}\text{Y}$ -hLL2  $^{186}\text{Rh}$ -hLL2**
- Conjuguée à la Calichéamicine



## ■ Monothérapie : Phase I/II

56 pts : 35 DLBCL, médiane 5<sup>ème</sup> ligne, 1/4 post ASCT

**DLBCL : 15% de réponse**

Léonard et al . Clin Canc Res. 2004.

## ■ Epratuzumab + Rituximab : Phase II

7 pts LNH B grandes  $\neq$  réfractaire/rechute / 23pts

**OR : 4/6 pts évaluable, 67% ( CR : 3/6 )**

$\Rightarrow$  délai médian de progression non atteint

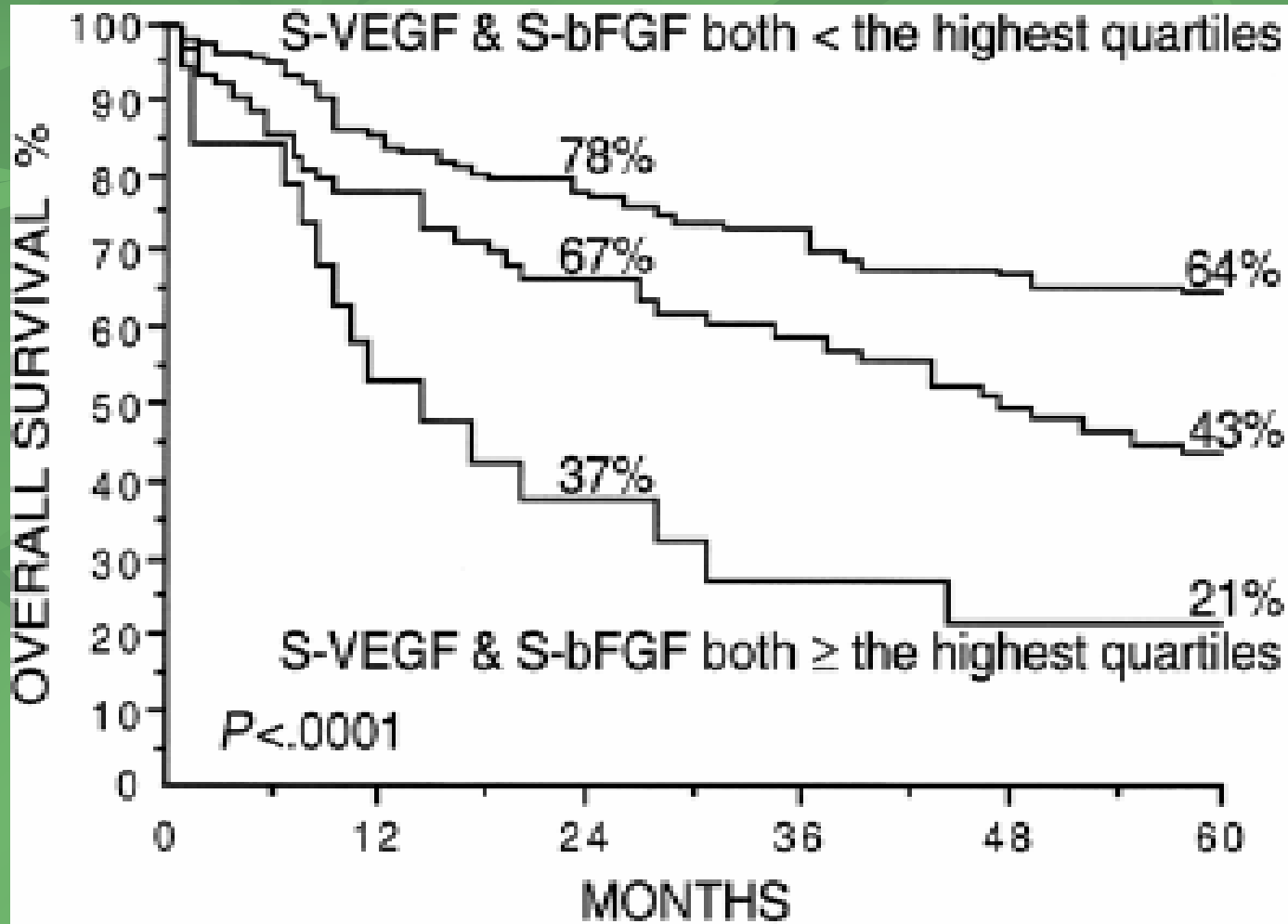
Léonard. JCO. 2005.

## ■ Anti-CD22 couplé calichéamicine Phase I

15 LF et 15 DLBCL : dose > 1,8mg/m<sup>2</sup> : **OR 8/16**

Advani. ASH 2005. Abs 230.

# Angiogénèse et LNH : Association taux pré-thérapeutique VEGF et pronostic



# Bevacizumab → Cibler l'angiogénèse

- Ac anti VEGF : in vitro

⇒ Inhibition de croissance  $\nabla$  lymphomateuses B

Wang. Blood 2004.

- Monothérapie, phase II

51 pts, LNH agressifs en rechute, stades avancés, ~70 ans

2 PR → OR : 5%      **PR + SD : 25%**

Délai médian progression : 5 mois

**Stopeck. ASCO 2005.**

- Bevacizumab + R-CHOP, phase II

12 pts, DLBCL, en 1<sup>ère</sup> ligne, 7/12 stade IV,

**CR : 3, PR : 5 (2 pet-scan -) ⇒ OR : 70%**      Stabilité : 2

**Ganjoo. ASH 2005.**

# Autres Anticorps

- Ac agoniste TRAIL R1 Mapatumumab :
  - TRAIL –R1 ∈ Famille des récepteurs de mort
  - Liaison TRAIL → apoptose

- **Monothérapie, Phase 2**

40 pts LNH rechute/réfractaire (7 DLBCL), 69% > 4<sup>ème</sup> ligne

OR : 8% LF ( 1 CR, 2PR ) + maladie stable : 12/40 soit 30%

Younes. ASH 2005.

⇒ **Place potentiel en association au Rituximab**

Czuczman. ASH 2005.

# Radio-immunothérapie

⇒ Irradiation ciblée  $\neq$  tumorales

- $^{90}\text{Y}$ -ibritumomab tiuxetan, Zevalin®
- $^{131}\text{I}$ -tositumomab, Bexxar®
- $^{90}\text{Y}$ -DOTA-Epratuzumab, Lymphocide®

## ■ Zevalin & DLBCL, monothérapie, Phase II

104 pts rechute ou réfractaire

Zevalin : dose unique de 14,8 MBq/kg

Précédée à j-7 et j0 pré dose 250mg/m<sup>2</sup> Ac froid

⇒ OR, pts naïf du R 53% réfractaire

40% rechute précoce

58% rechute tardive

⇒OR, pts rechute post R : 20%

Morschhauser. ASH 2004.

## ■ <sup>90</sup>Y-**DOTA-Epratuzumab** Phase I, escalade de dose

3 à 6 pts par cohorte, 2-3 cycle hebdomadaire,

OR : 13/21 soit 63% dont 11/13 CR ou Cru

⇒ DLBCL : 75% (3/4)

En cours. Non publié.

# Radio Immunothérapie et ASCT

## ■ **<sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan**, Phase II

Patients jeune, LNH agressif ou rechute, (17 DLBCL)

41 pts : 39 / Rituximab,

Zevalin j-14 → Etoposide j-4 → EDX j-2 → SCT : j+1

⇒ OS et DFS à 2 ans : 92 et 67 %

⇒ 3 décès dont 1 non prise de greffe

Molina. SNM 2005.

## ■ **Z BEAM**, Phase II :

26 pts âgés, LNH agressifs/rechute, 10 DLBCL, 10 MCL

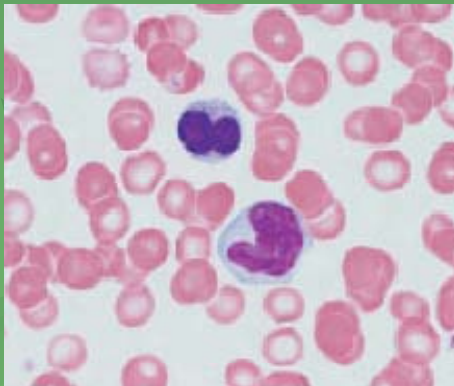
Zevalin j-14 → BEAM j-7 – j-1 → SCT j0

⇒ Pas de sur toxicité / BEAM

⇒ **PFS à 1an : 72 % DLBCL et 71 % MCL**



# Lymphomes T



ATL

**Adult T cell leukemia/lymphoma**

**LNH T périphérique**

**LNH angio-immunoblastic T**

**LNH T anaplasique**

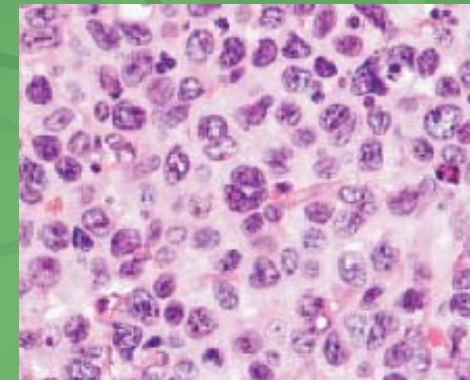
**LNH T cutané  $\gamma\delta$**

**LNH T sous cutané , panniculite**

**LNH T hépatosplénique**

**LNH NK/T**

**LNH T intestinal, entéropathie**



LNH T



# Adult T cell leukemia

- 4 types, pronostic hétérogènes : 6 mois → années
- Chimiosensibilité initiale bonne, survie globale faible.
- IP : **CD25** (R-IL2) ++, **CD52** +  
→ Anticorps monoclonaux ...

- **Ac Anti CD25 humanisé**

- **Anti CD25 monothérapie** : 11pts → **3 PR**

Morris. 2001.

- **Anti CD25 + CHOP** : en cours....

Taylor et Matsuoka. Oncogene.2005.

- **Ac Anti CD52, Campath 1h**

- **Pré clinique** : modèles murins

Zhang. Cancer Res 2003.

- **Phase II en cours.**

- **Pré cliniques**

- **Anti CCR4**, in vitro

Ishida. Clin Cancer Res 2004.

- **Anti CD2** , modèles murins

Zhang. Blood 2003.

# LNH T périphériques

- 60 à 70% des LNH T, (5 à 7% des LNH)
- Pts âgés : médiane 60 ans
- > 53% IPI 3-4 , 61 % pts stade IV

- Ttt référence **CHOP**

Fischer. NEJM 1993.

Mais < 30% de remissions prolongées

## ■ **Campath-1, Monothérapie, Phase II**

14 pts : 10 LNH T ns,

Stade III-IV, [1,4] lignes CT antérieure

⇒ **OR : 35%** dont 3/5 CR et 2/5 PR

⇒ **Toxicité** : 6 CMV /2 aspergilloses /4 pancytopénies

⇒ 4 décès imputables au traitement

Enblad. Blood. 2004

## ■ **Zanolimab, Ac anti CD4, Monothérapie Phase I/II.**

in vitro, effet **anti-prolifératif et cytotoxique**

8 pts, LNH T periph rechute/ réfractaire.

Résultats précoces : **1 CRu et 1 PR**, 4 progression

Toxicité : 3 décès liés à la maladie

d'Amore ASH 2005

# Lymphoproliférations B post transplantation



■ **Monothérapie** : Étude rétrospective.

6 BMT et 26 TOS, 22/26 histologie : + EBV

Rituximab ~ 6 cycles

⇒ OR : 69 % dont **22 CR** et **2 PR**

⇒ **OR : 83% BMT et 65% SOT**

⇒ 4 rechute, médiane de 7 mois

Milpied. Ann Oncol 2000.

■ **Monothérapie** : Étude prospective.

46 pts SOT, PTLD résistants à la baisse d'IS

Rituximab : 4 cycles

j+ 360 : OR 34,1% (13 CR/Cru et 1 PR)

**32% des 19 pts répondeurs à j80 → rechute**

**13/19 décès → progression PTLD**

Choquet. Blood 2005.

- **Rituximab + EDX-P**, Phase II

EDX+ prednisone : OR > 80 % mais DFS 2ans 58%

6 pts (4-23 ans) SOT, 1/2 polyclonale, 83% EBV+

TTT : 2-6 cycles EDX 600mg/m<sup>2</sup> + P / 21jours

4-6 cycles Rituximab / 7j

⇒ OR : 100% dont 1 PR ( progression et décès)

⇒ DFS : 83 % suivi médian de 12,5 mois [4-29]

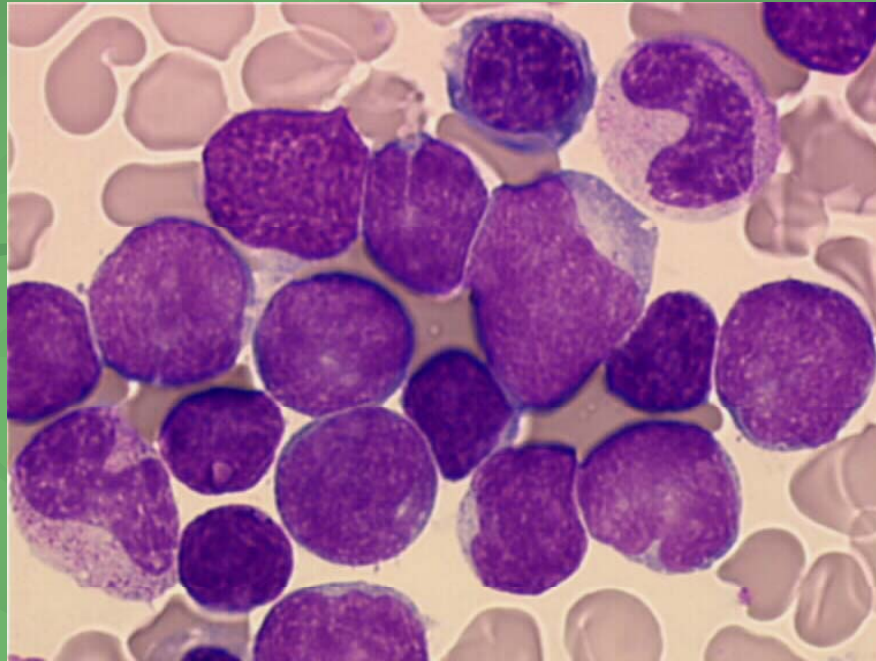
⇒ Pas de toxicité / greffons

Orjuela. Clin Can Res 2003.

- **R-CHOP**, Phase II multicentrique **en cours**

Rituximab puis CHOP + GCSF

# Leucémies Aigues Lymphoblastiques





# Rituximab et LAL B

## ■ LAL B et LNH de Burkitt Adulte

### Phase II : Rituximab + Hyper CVAD

31 pts LAL-B (16) / BL (15), médiane 45 ans

Rituximab 2 / cycle .0 maintenance/intensification.

28 pts évaluables :

- ✓ 86% RC ( 3 PR et 1 réfractaire)
- ✓ A 3 ans : OS 89% et EFS 80%

Comparaison cohorte comparable Hyper CVAD :

- ✓ OS : 90% vs 35%
- ✓ Risque rechute : >60 ans, 0 vs 50% (p 0,02) ,  
<60 ans, 11 vs 29% (p 0,11).

Thomas. ASH 2005.

# Autres Anticorps Monoclonaux

- Campath-1h :

Association CT : CALGB 10102 Escalade dose

139 pts : 68% LAL CD52 > 10%

72% LAL B et 61% LAL T

Escalade dose

Phase II

Stock. ASH 2005.

- Mylotarg :

Activité in vitro sur LAL biphénotypiques

Golay. BJH 2005

Case reports : RC et RP

# Conclusion

- R-CHOP :  
ttt de référence DLBCL
- Radio-immunothérapie :  
avenir prometteur / intensification
- Place autres anticorps Monoclonaux ?