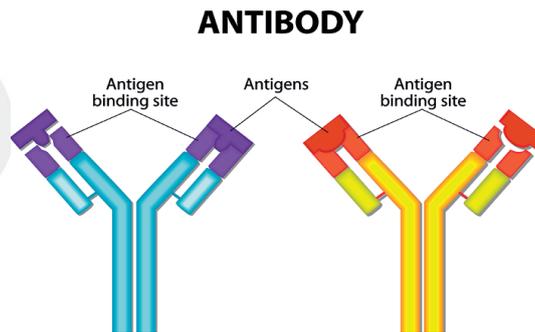
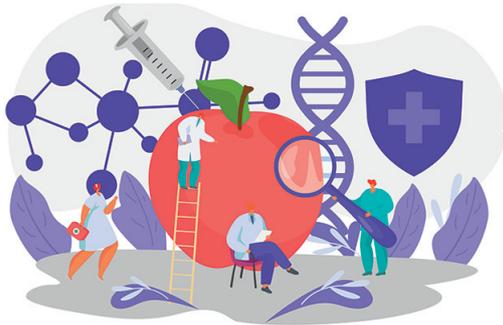




HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group



Haematology Nurses and
Healthcare Professionals (HNHCP)

Immunothérapies par anticorps bispécifiques (Abs)

Une ressource destinée aux
professionnels de santé

Cher/chère confrère,

Nous sommes, aujourd'hui, très heureux de vous présenter le programme «Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP) – Immunothérapies par anticorps bispécifiques (Abs) : une ressource destinée aux professionnels de santé».

Comme dans bien d'autres disciplines, les avancées en matière d'hématologie se succèdent très rapidement. De nombreuses approches thérapeutiques sont utilisées dans le traitement du cancer, y compris en chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, thérapies ciblées, greffe de cellules souches hématopoïétiques et en immunothérapie. Pour garantir l'innocuité et un effet durable des immunothérapies par anticorps bispécifiques, il est primordial d'aborder les aspects physiques et psychologiques de l'expérience du patient. Une communication efficace et une prise en charge complète sont très appréciées par les patients et leurs aidants. Toutes ces avancées impliquent que le contenu du travail des infirmiers(-ières) a profondément évolué avec des besoins croissants en matière de connaissances aussi bien théoriques que pratiques, et de capacité à les appliquer dans leur travail quotidien.

Les infirmiers(-ières) et les professionnels de la santé trouveront des informations utiles dans la présente brochure, qui permettra de renforcer leurs expertises sur les immunothérapies par anticorps bispécifiques, leur administration et la reconnaissance et le traitement des toxicités qui y sont liées. Un corps enseignant composé d'infirmiers(-ières) spécialisé(e)s travaillant dans le domaine de l'hématologie/ oncologie, des hématologues et des représentants de patients ont collaboré à l'élaboration de ce programme d'apprentissage consacré à l'amélioration des connaissances sur les immunothérapies par anticorps bispécifiques. Le présent programme aborde des thèmes pertinents destinés à l'approche de l'équipe multidisciplinaire en matière de prise en charge des patients recevant une immunothérapie par anticorps bispécifiques et leurs proches. Les infirmiers(-ières), les autres professionnels paramédicaux et les associations de patients jouent un rôle essentiel dans ce processus. Le groupe HNHCP est heureux de vous présenter les informations les plus récentes et les dernières recommandations relatives à la prise en charge unique à long terme des besoins des patients tout au long de leur traitement.

Le programme d'apprentissage, «Immunothérapies par anticorps bispécifiques : une ressource destinée aux professionnels de santé» a pu voir le jour grâce à une bourse d'études octroyée par les laboratoires Pfizer et Roche. Au nom du groupe «Haematology Nurses and Healthcare Professionals» et du corps enseignant ayant travaillé sur ce projet, nous espérons que ce programme d'apprentissage sur les immunothérapies par anticorps bispécifiques vous sera utile dans vos soins prodigués aux patients recevant une immunothérapie par anticorps bispécifiques.

Sincères salutations,

Erik Aerts

Président

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

Le groupe Haematology Nurses and Healthcare Professionals tient à remercier les personnes suivantes pour leur travail de révision et leurs contributions à ce programme d'apprentissage.

Corps enseignant :

Erik Aerts (Zurich, Suisse)

Martina Bertschinger (Winterthur, Suisse)

Jeremy Deuel (Zurich, Suisse)

Jaap van Doesum (Groningen, Pays-Bas)

Chiara Dallatorre (Manchester, Royaume-Uni)

Carol Krcmar (Allemagne)

Sara Ubovic (Zurich, Suisse)

Natacha Bolaños – Lymphoma Coalition

Lorna Warwick – Lymphoma Coalition

L'achèvement de ce programme d'apprentissage sur les immunothérapies par anticorps bispécifiques dans les délais impartis n'aurait pas été possible sans la contribution rédactionnelle de Carol Krcmar (rédactrice médicale).

Le programme d'apprentissage relatif aux immunothérapie par anticorps bispécifiques : une ressource destinée aux professionnels de santé est, également, disponible en ligne sur

www.hemcare.org

Date de préparation : 11/2024

Copyright® 2024, by the HHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Tous droits réservés

La présente brochure a reçu le soutien des laboratoires Pfizer et Roche.

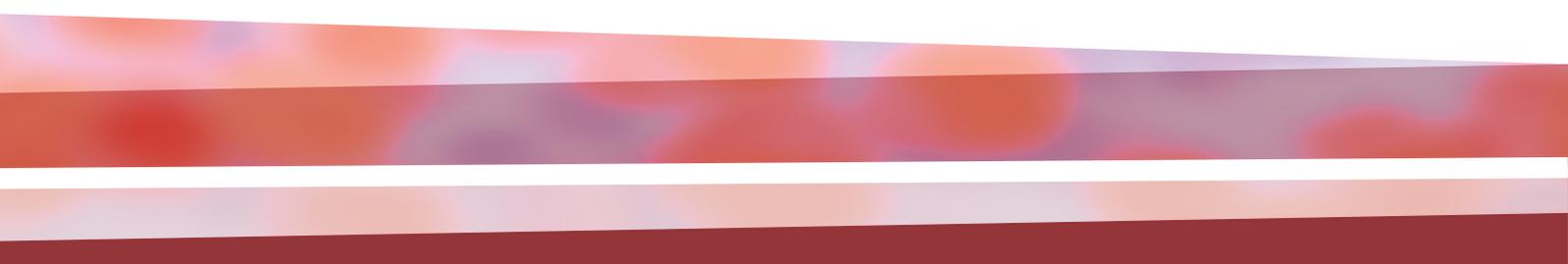


Table des matières

Avant-propos.	3
Module I: Introduction aux immunothérapies par anticorps bispécifiques	7
Module II: Mécanisme d'action des anticorps bispécifiques	15
Module III: Immunothérapie par anticorps bispécifiques appliquée au traitement des hémopathies malignes.	23
Module IV: Administration et effets secondaires de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T	31
Module V: Nouveaux développements dans le domaine des immunothérapies par anticorps bispécifiques pour le traitement des hémopathies malignes. .	49
Immunothérapies par anticorps bispécifiques - Glossaire	59



Module I: Introduction aux immunothérapies par anticorps bispécifiques

Les points récapitulatifs :

- Les anticorps bispécifiques (Abs) sont des anticorps conçus pour cibler deux antigènes différents ou deux épitopes différents sur le même antigène.
- Les Abs sont utilisés pour la pose de diagnostics et les traitements, y compris dans le traitement des tumeurs solides et des hémopathies malignes.
- Les Abs sont des produits d'immunothérapie prêts à l'emploi issus d'un processus de fabrication fiable qui est, généralement, plus court que celui pour le traitement par cellules CAR-T.
- Comme pour les autres immunothérapies, le principal inconvénient du traitement par Abs est la survenue d'effets secondaires « on-target/off-tumor » (« sur la cible/hors tumeur »).

Module I: Introduction aux immunothérapies par anticorps bispécifiques

- A. Introduction
 - B. Évolution historique
 - C. Applications d'anticorps bispécifiques dans le traitement du cancer
 - D. Comparaison d'antigènes bispécifiques à d'autres immunothérapies utilisées dans le traitement du cancer
 - E. Inconvénients généraux de l'utilisation d'antigènes bispécifiques
- Références

Module I: Introduction aux immunothérapies par anticorps bispécifiques

Introduction

Les anticorps thérapeutiques sont devenus un composant majeur des traitements anticancéreux. L'efficacité des anticorps monoclonaux, par exemple, est liée à leur spécificité et leurs mécanismes d'action. Ils apportent des améliorations remarquables en termes d'efficacité thérapeutique, en particulier, chez les patients atteints d'une maladie réfractaire à d'autres formes de traitement.

Comme son nom l'indique, un anticorps monoclonal reconnaît, habituellement, une cible unique. Cependant, ce mécanisme d'action peut ne pas être efficace, étant donné la complexité de la pathogenèse tumorale, l'évolution clonale, ainsi que la participation de plusieurs médiateurs dans l'activation des voies de signalisation qui induisent la croissance tumorale et/ou la récurrence des tumeurs (Goebeler 2024). La structure modulaire des anticorps monoclonaux, ainsi que les progrès réalisés dans le domaine des technologies d'ingénierie des protéines a permis de fournir une base pour sélectionner des structures d'anticorps et des modifications de protéines présentant des caractéristiques fonctionnelles et des spécificités de liaison souhaitables entraînant le développement d'anticorps bispécifiques ou multispécifiques (Goebeler 2024).

Les anticorps bispécifiques (Abs) sont des anticorps dotés de deux sites de liaison dirigés contre deux antigènes différents ou deux épitopes différents sur le même antigène. Les Abs sont capables d'induire des effets thérapeutiques supérieurs à ceux des anticorps monospécifiques naturels en recrutant des cellules effectrices immunitaires sur les cellules cancéreuses ou en ciblant différentes voies de signalisation à l'aide d'une seule molécule. Leur caractère unique provient de leur capacité à faire intervenir plusieurs mécanismes d'action simultanément (Klein 2024).

En résumé, un anticorps classique (de l'immunoglobuline G ou de la classe IgG) est une protéine en forme de Y comportant deux sites de liaison qui reconnaissent la même cible. Ce type d'anticorps peut se fixer à et neutraliser un seul antigène. Le terme « monoclonal » signifie qu'une seule espèce d'anticorps est présente. Les Abs sont des anticorps monoclonaux conçus pour cibler simultanément deux antigènes différents ; c.-à-d. chaque pointe du Y a pour but de se fixer à un antigène différent. Les Abs peuvent, par exemple, cibler et se fixer aux sites des récepteurs CD3 situés sur les lymphocytes T et, en parallèle, aux sites des récepteurs CD20 situés sur les lymphocytes B, reliant ainsi les lymphocytes T CD3 positifs détruisant les cellules tumorales aux cellules de lymphomes à cellules B CD20 positifs.

Évolution historique

Le concept initial d'Abs a été proposé pour la première fois par Alfred Nisonoff dans les années 60. Ainsi, le chimiste Nisonoff a montré qu'en associant des sites de liaison de 2 antigènes différents dans une seule molécule, on obtenait une molécule F(ab')₂ à double spécificité. Bien des années plus tard, la technologie des hybridomes a vu le jour. Elle a permis de résoudre le problème de production d'anticorps monoclonaux purs et d'ouvrir ainsi une nouvelle ère aux thérapies par anticorps monoclonaux. D'autres progrès ont suivi dans ce domaine, mais la véritable percée a eu lieu en 1996 grâce à l'invention de la technologie « knobs-into-holes » (« noeud dans la cavité »). Cette approche permet de remplacer un acide aminé de plus petite taille par un acide aminé plus grand (T336Y) dans la région CH3 d'une chaîne d'anticorps pour former une structure « knobs » (« noeud ») et, en parallèle, substituer un acide aminé de plus grande taille dans l'autre chaîne par un plus petit acide aminé de manière à former une structure « holes » (« cavité ») (Y407T) (Ma 2021). Par ailleurs, les progrès réalisés ultérieurement dans les domaines de l'ingénierie et la biologie des anticorps ont permis de poursuivre les travaux de développement d'Abs en laboratoire et leur application en immunothérapie anticancéreuse.

En raison de leur spécificité et de leurs mécanismes d'action, les anticorps monoclonaux représentent un composant majeur des traitements anticancéreux. Les anticorps monoclonaux, qui sont également des produits de laboratoire, présentent plusieurs mécanismes d'action, dont le mécanisme permettant de « signaler » les cellules cancéreuses afin de déclencher une réponse immunitaire, entraînant à son tour la destruction des cellules cancéreuses, et empêchant, en conséquence, la croissance des cellules cancéreuses, ou ces agents bloquent les inhibiteurs du système immunitaire de sorte que le système immunitaire puisse fonctionner correctement pour « tuer » les cellules cancéreuses. Cependant, les anticorps monoclonaux peuvent cibler uniquement un seul antigène. C'est pourquoi, grâce à leur capacité à cibler deux antigènes, les effets thérapeutiques cliniques des Abs sont supérieurs à ceux des anticorps monoclonaux, en particulier en raison de leur capacité à lier les cellules effectrices immunitaires aux cellules tumorales.

Catumaxomab a été le premier Abs à recevoir, en 2009, l'AMM des autorités réglementaires pour être utilisé comme traitement des ascites malignes. Cet agent thérapeutique a, ensuite, été retiré du marché en 2013 pour diverses raisons. En 2014, blinatumomab a reçu l'AMM pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à lymphocytes B (LAL-B) réfractaire ou récidivante. De plus, en 2017, emicizumab, qui est un agent mimétique du facteur VIII liant les facteurs IX et X, a été autorisé pour être utilisé dans le traitement de l'hémophilie A (Surowka 2014).

Module I: Introduction aux immunothérapies par anticorps bispécifiques

L'intérêt suscité par ces molécules, ainsi que les progrès réalisés dans ces nouvelles technologies afin de les produire, ont permis d'évaluer plus de 100 Abs lors d'essais cliniques et d'obtenir un taux élevé d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ces médicaments depuis 2021. De 2021 à 2023, 11 nouveaux Abs ont été approuvés par les autorités sanitaires aux États-Unis, en Europe, au Japon et/ou en Chine. Parmi ces 11 agents thérapeutiques, 9 ont reçu l'AMM pour le traitement du cancer, dont 7 ont été approuvés pour le traitement des hémopathies malignes (Tableau 1).

D'une manière générale, les avancées et les développements des options thérapeutiques ont permis d'améliorer le pronostic et la survie globale de nombreux patients atteints d'hémopathies malignes, en particulier ceux présentant une récurrence de la maladie et une rechute après le traitement. Toutefois, la disponibilité d'un plus grand nombre d'options thérapeutiques peut rendre la tâche difficile tant pour les professionnels de santé que pour les patients de s'y retrouver et choisir, ultérieurement, les options thérapeutiques les plus adaptées à chaque cas.

Les progrès réalisés en matière d'ingénierie des anticorps, ainsi qu'une meilleure compréhension de la biologie des anticorps ont permis d'aboutir à l'élaboration d'Abs.

Contrairement aux autres thérapies anticancéreuses, les applications d'Abs sont variées et l'association potentielle de cibles est souple.

Applications d'anticorps bispécifiques dans le traitement du cancer

Outre les traitements anticancéreux, les Abs sont utilisés pour traiter des maladies, telles que l'hémophilie A, le diabète et les maladies ophtalmiques.

En termes de thérapie anticancéreuse, la principale stratégie consiste à utiliser des Abs pour cibler avec précision et réactiver les cellules immunitaires, aider à réguler l'activation des cellules immunitaires, ajuster le sort et la fonction des cellules immunitaires, améliorer la tolérance des cellules immunitaires et favoriser le retour à l'homéostasie immunitaire [voir Modules 2 et 3].

Selon un article publié début 2024, plus de 300 essais cliniques évaluant plus de 200 molécules bispécifiques différentes, dont 75 % ont été appliquées au traitement des tumeurs solides et 25 % au traitement des hémopathies malignes, sont actuellement en cours (Klein 2024). Un

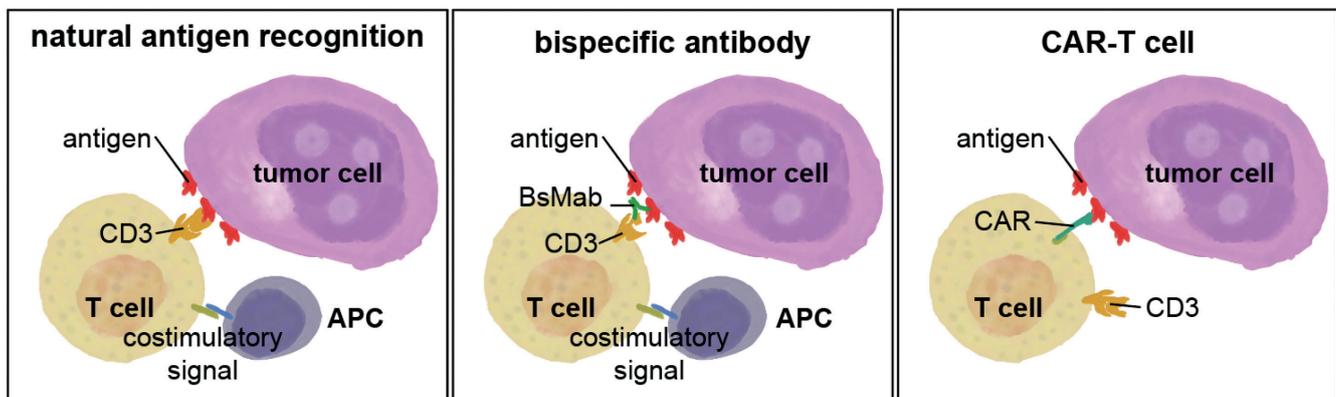


Figure 1 : Comparaison de l'élimination des tumeurs médiées par les lymphocytes T. Ilors d'un processus de reconnaissance de l'antigène naturel, un lymphocyte T cytotoxique reconnaît une cellule tumorale exprimant un antigène doté de son récepteur CD3 spécifique de l'antigène. Une autre cellule du système immunitaire, une cellule présentatrice d'antigènes (CPA), doit co-stimuler le lymphocyte T par l'activation d'un récepteur de co-stimulation sur le lymphocyte T, p. ex., CD28 et, généralement, un autre lymphocyte T doivent générer un signal de co-stimulation (par exemple, CD28 ou 4-1BB). Le principal composant de ce système est la spécificité du récepteur CD3 par rapport à l'antigène tumoral. En l'absence d'un tel récepteur CD3 spécifique, la reconnaissance des cellules tumorales peut être activée artificiellement par un anticorps bispécifique (Abs) liant tout CD3 sur les cellules T à l'un de ses sites de liaison et le reliant à l'antigène tumoral lié sur l'autre site de liaison de l'anticorps. Cependant, un signal de co-stimulation émis par une autre cellule (p. ex. CPA) est requis pour l'activation complète des lymphocytes T. Les cellules CAR-T possèdent un récepteur antigénique chimérique (CAR). Ce récepteur est transfecté dans le génome de la cellule CAR-T et conçu artificiellement. Il a pour fonction de reconnaître l'antigène tumoral et de contourner le récepteur CD3 naturel du lymphocyte T. De plus, le CAR contient un domaine de co-stimulation, supprimant l'exigence d'un signal de co-stimulation produit par une autre cellule et permettant l'auto-activation du lymphocyte T lors de la reconnaissance de l'antigène.

Module I: Introduction aux immunothérapies par anticorps bispécifiques

nombre significatif d’Abs se trouvent dans des essais cliniques de phases supérieures (2 et 3).

Comparaison d’antigènes bispécifiques à d’autres immunothérapies utilisées dans le traitement du cancer

La thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) est mise au point par un procédé d’extraction de lymphocytes à partir du sang périphérique de patients à l’aide d’une technique appelée leucaphérèse. Les lymphocytes T présents dans les lymphocytes extraits sont, ensuite, augmentés et transfectés à l’aide du récepteur antigénique chimérique (CAR) au moyen de la technologie génique. Les lymphocytes T transfectés, qui sont devenus à présent des cellules CAR-T, font l’objet d’une expansion *in vitro*, puis sont réinjectés au patient. Cette procédure peut prendre plusieurs semaines et est propre à chaque patient ; en d’autres termes, la thérapie par cellules CAR-T est toujours préparée pour un patient particulier et ne peut donc pas être injectée à un autre patient.

Les cellules CAR-T modifiées génétiquement, puis réinjectées au patient peuvent ainsi reconnaître toutes les cellules exprimant l’antigène cible (effet « on-target » (« sur cible »)), indépendamment du fait que ces cellules sont des cellules cancéreuses (« on-target on-tumor » (« sur cible sur tumeur »)) ou des cellules physiologiques (« on-target off-tumor » (« sur cible hors tumeur »)). Les cellules CAR-T anti-CD19, par exemple, pourront reconnaître les cellules cancéreuses exprimant CD19 [telles que les cellules de la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B (LLA à cellules B) ou du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)], mais également la plupart des lymphocytes B physiologiques, car la majorité d’entre eux exprime CD19.

À la différence de la thérapie par cellules CAR-T, les Abs peuvent être produits à l’avance et ne sont donc pas préparés pour un patient particulier, mais plutôt en grande quantité. De plus, étant donné que les Abs ne sont pas des cellules vivantes, ils peuvent être conservés pendant des périodes plus longues et sont donc disponibles immédiatement en pharmacie. Par ailleurs, les anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T (BiTE, la classe d’Abs la plus utilisée pour traiter les hémopathies malignes) ne nécessitent pas l’administration d’un schéma thérapeutique de conditionnement avant leur administration. Une différence significative entre les traitements par Abs et par cellules CAR-T réside dans l’activité de co-stimulation des cellules CAR-T dont sont actuellement dépourvus les Abs. L’émission de deux signaux est indispensable pour activer la reconnaissance

de l’antigène par les lymphocytes T et déclencher un signal de co-stimulation. Ces deux signaux sont produits dans le CAR des cellules CAR-T, tandis que les Abs peuvent activer uniquement la reconnaissance de l’antigène en liant l’antigène cible au récepteur CD3 des lymphocytes T tout en s’appuyant sur le micro-environnement pour l’activation du signal de co-stimulation (Figure 1). Par conséquent, les Abs présentent une activité anti-tumorale plus faible que les cellules CAR-T, mais présentent également un risque plus faible d’apparition d’événements indésirables liés au traitement, tels que le syndrome de relargage de cytokines (SRC) (Subklewe 2021 ; Moon 2022) et présentent un risque plus faible de perte d’antigène sur la cellule tumorale (Cho 2022).

Les Abs se distinguent des anticorps monoclonaux en ce qu’ils se lient simultanément à deux antigènes. La liaison ou le blocage de plusieurs cibles peut se révéler bénéfique pour arrêter le processus pathologique, car la plupart des maladies présentent des effets complexes multiples sur l’ensemble de l’organisme. La capacité à cibler simultanément deux ou plusieurs antigènes est susceptible de diminuer le risque de résistance aux médicaments et de progression tumorale par rapport à un anticorps monoclonal qui cible un seul antigène. Par rapport aux anticorps monoclonaux, les Abs offrent des avantages en termes d’effets cytotoxiques supérieurs (Schmid 2019).

Les Abs peuvent, ainsi, représenter un traitement alternatif pour les patients âgés atteints d’un cancer, car ils présentent des taux relativement faibles de SRC de haut grade (\geq grade 3) et de syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS) en raison de l’absence d’une activité de co-stimulation. En outre, leur disponibilité, en tant que traitement disponible immédiatement en pharmacie, les rend utiles et pratiques dans les milieux oncologiques communautaires (Gurumurthi 2023) et les rend disponibles plus rapidement pour les patients qui ne peuvent pas se permettre de retarder le début du traitement. Les traitements par Abs ne nécessitent pas de chimiothérapie de lymphodéplétion (car tel est le cas pour la thérapie par cellules CAR-T) et peuvent être ajustés en fonction de la dose pour répondre aux besoins de chaque patient.

Actuellement la question se pose pour savoir quel traitement présente le meilleur rapport coût-efficacité ; les deux traitements sont associés à une « toxicité financière » élevée (Subklewe 2021). Les anticorps BiTE se comparent avantageusement aux cellules CAR-T lorsque l’on prend en compte les coûts de production, la logistique, le traitement, le séjour à l’hôpital et les effets indésirables à court et à long termes (Subklewe 2021). Les données sur les réponses à long terme aux traitements par BiTE et cellules CAR-T sont utiles pour évaluer le rapport coût-efficacité de ces traitements (Subklewe 2021).

Module I: Introduction aux immunothérapies par anticorps bispécifiques

Tableau 1. Anticorps bispécifiques ayant reçu l'AMM et anticorps bispécifiques faisant actuellement l'objet d'une évaluation réglementaire pour le traitement des hémopathies malignes

Dénomination commerciale (Marque déposée)	Cibles	Mécanisme d'action	Indication
Autorisée			
Blinicyto (Blinatumomab)	Anti-CD19 x anti-CD3ε	Anticorps engageant les lymphocytes T	LAL à cellules B
Lunsumio (Mosunetuzumab)	Anti-CD20 x anti-CD3ε	Anticorps engageant les lymphocytes T	Lymphome folliculaire récidivant/réfractaire
Columvi (Glofitamab)	Anti-CD20 x anti-CD3ε	Anticorps engageant les lymphocytes T	LDGCB récidivant/réfractaire
Epkinly (dénomination commerciale aux États-Unis Tepkinly (dénomination commerciale en Europe) (épcoritamab)	Anti-CD20 x anti-CD3ε	Anticorps engageant les lymphocytes T	LDGCB récidivant/réfractaire
Tecvayli (Teclistamab)	Anti-BCMA x anti-CD3ε	Anticorps engageant les lymphocytes T	MM récidivant/réfractaire
Elrexio (Elranatamab)	Anti-BCMA x anti-CD3ε	Anticorps engageant les lymphocytes T	MM récidivant/réfractaire
Talvey (Talquetamab)	Anti-GPRC5D x anti-CD3ε	Anticorps engageant les lymphocytes T	MM récidivant/réfractaire
En cours d'évaluation réglementaire			
S. o. (Linvoseltamab)	Anti-BCMA x anti-CD3ε	Anticorps engageant les lymphocytes T	MM récidivant/réfractaire
S. o. (Odronextamab)	Anti-CD20 x anti-CD3ε	Anticorps engageant les lymphocytes T	LDGCB récidivant/réfractaire

ALL: akute lymphoblastische Leukämie (acute lymphoblastic leukemia); BCMA: B-Zell-Maturationsantigen (B-cell maturation antigen); BsAbs: bispezifische Antikörper (bispecific antibodies); CD: Differenzierungs-Cluster (cluster of differentiation); DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B cell lymphoma); MM: multiples Myelom (multiple myeloma)
 Übernommen von: Surowka 2024

Inconvénients généraux de l'utilisation d'antigènes bispécifiques

Comme pour les anticorps monoclonaux, la principale préoccupation du traitement par Abs est la survenue d'effets secondaires « on-target off-tumor » (« sur la cible/hors tumeur »). Ce terme désigne la liaison des lymphocytes T effecteurs à des cellules physiologiques exprimant l'antigène tumoral (p. ex., CD19 sur des lymphocytes B physiologiques). Cet effet secondaire peut entraîner le développement d'un SRC significatif et peut nécessiter l'administration d'un traitement initial en milieu hospitalier ou, plus rarement, en unité de soins intensifs (Gurumurthi 2023) [voir Module 4]. Cependant, après le premier cycle de traitement, la plupart des cellules exprimant l'antigène cible sont éliminées, réduisant ainsi

considérablement le risque de survenue d'un SRC au cours des cycles ultérieurs et permettant une prise en charge en ambulatoire. Une surveillance étroite du patient au cours de la période de traitement est primordiale afin de reconnaître et de prévenir l'apparition de réactions plus graves. Par ailleurs, les patients doivent être traités et pris en charge dans des centres de thérapies cellulaires pour les 1 ou 2 premiers cycles, puis transférés dans des cliniques d'oncologie ambulatoires pour poursuivre leur traitement [voir Module 4].

Il n'existe à ce jour que peu de données probantes sur les effets à long terme de ces traitements, tels que le risque d'immunogénicité, des Abs ou le développement d'anticorps anti-médicaments susceptibles de provoquer une réaction croisée avec un médicament apparenté (Bogdanowicz 2024), bien que le risque d'apparition de ces effets indésirables soit considéré comme très faible avec la technologie des anticorps entièrement humanisés.

Module I: Introduction aux immunothérapies par anticorps bispécifiques

Références

Bogdanowicz A, Wojas-Krawczyk K, Krzyzanowska N, Krawczyk P. Double hit—bispecific antibodies in cancer therapy. *Onc Clin Prac* 2024. DOI: 10.5603/ocp.98901

Cho S-F, Yeh T-J, Anderson KC, Tai Y-T. Bispecific antibodies in multiple myeloma treatment: a journey in progress. *Front Oncol* 2022; 12: 1032775. doi: 10.3389/fonc.2022.1032775

Goebeler M-E, Stuhler G, Bargou R. Bispecific and multispecific antibodies in oncology: opportunities and challenges. *Nature Reviews Clin Oncol* 2024; 31:1-22

Gurumurthi A, Westin J, Subklewe M. The race is on: bispecific vs CAR T cells in B-cell lymphoma. *Blood Advances* 2023; 7(19):5713-6

Klein C, Brinkmann U, Reichert JM, Kontermann RE. The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery* 2024; 23:301-319. doi-org.eaccess.tum.edu/10.1038/s41573-024-00896-6

Ma J, Mo Y, Tang M, et al. Bispecific antibodies: from research to clinical application. *Frontiers in Immunology* 2021; 12:626616. doi: 10.3389/fimmu.2021.626616

Moon D, Tae N, Park Y Lee S-W, Kim DH. Development of bispecific antibody for cancer immunotherapy: focus on T cell engaging antibody. *Immune Netw* 2022; 22(1):e4

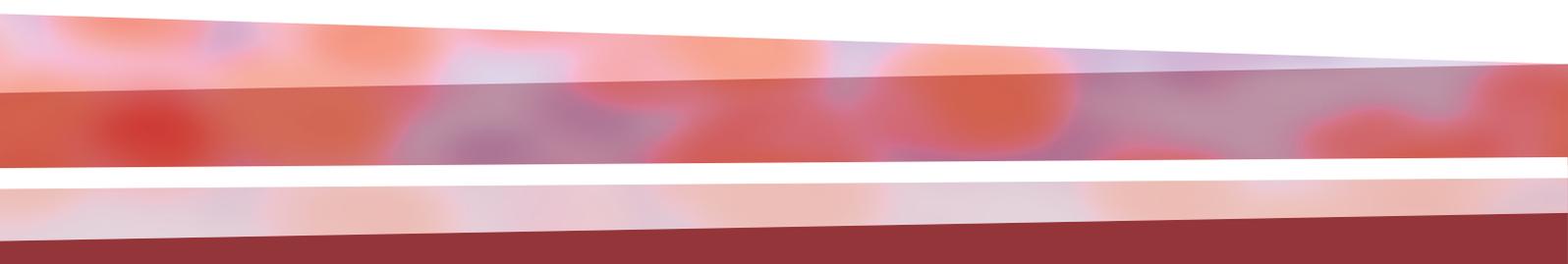
Schmid AS, Neri D. Advances in Antibody Engineering for Rheumatic Diseases. *Nat Rev Rheumatol* (2019) 15(4):197–207. doi: 10.1038/s41584-019-0188-8

Subklewe M. BiTEs better than CAR T cells. *Blood advances* 2021; 5(2):607-612

Surowka M, Klein C. A pivotal decade for bispecific antibodies? *mAbs* 2024; 16:1, 2321635. doi: 10.1080/19420862.2024.2321635

Notes

A series of horizontal dotted lines for writing notes.



Les points récapitulatifs :

- Grâce à l'immunité innée (également appelée non spécifique, naturelle ou native) et adaptative (également appelée acquise), le système immunitaire reconnaît et élimine divers agents pathogènes.
- Les cytokines, petites protéines participant à la communication intercellulaire, peuvent être produites en excès lors d'une réponse du système immunitaire à une infection ou à une immunothérapie responsable de symptômes généraux.
- Les lymphocytes T peuvent être activés par des Abs pour éliminer des cellules infectées ou cancéreuses.
- Une immunothérapie par anticorps bispécifique (Abs) est mise au point pour reconnaître simultanément deux cibles différentes exprimées à la surface des cellules : la protéine CD3 située à la surface des lymphocytes T, ainsi que d'autres antigènes exprimés à la surface de cellules malignes.
- Les anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T (ou BiTE) sont la classe d'Abs la plus couramment utilisée dans le traitement des hémopathies malignes.

Module II: Mécanisme d'action des anticorps bispécifiques

A. Aperçu du système immunitaire

- i. Immunité innée
- ii. Immunité adaptative

B. Mécanisme d'action de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques

- i. Mécanisme d'action des Abs engageant les lymphocytes T
- ii. Formats structuraux des Abs
- iii. Cibles de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques

Références

Aperçu du système immunitaire

La principale fonction du système immunitaire est de défendre l'organisme contre les agents pathogènes. Grâce à la surveillance immunitaire, toutes les cibles identifiées comme des cellules du « non-soi » sont attaquées et éliminées. Les cibles ne comprennent pas seulement des cellules infectées par des agents pathogènes, tels que des virus, des bactéries, des parasites ou des substances environnementales inoffensives, mais également des cellules transformées (p. ex. cellules malignes) qui développent un pouvoir antigénique, et, par conséquent, une immunogénicité par l'expression de néo-antigènes, qui peuvent être identifiés comme des corps étrangers par le système immunitaire (Sharpe 2015). Toutes les substances reconnues comme « non-soi » par le système immunitaire agissent comme un stimulus pour déclencher la réponse immunitaire.

Le système immunitaire comprend deux composants principaux permettant de reconnaître et d'éliminer les agents pathogènes :

1. l'immunité innée, également connue sous le nom d'immunité non spécifique, naturelle ou native, comprend des éléments plus primitifs du système immunitaire, tels que les **macrophages**, les cellules tueuses naturelles (NK) et les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), et
2. l'immunité adaptative ou l'immunité acquise englobant les lymphocytes B et T (**Figure 1**).

L'interaction entre le système immunitaire et le développement d'un cancer est complexe. Bien que le système immunitaire puisse empêcher ou ralentir la croissance d'un cancer, les cellules cancéreuses sont capables d'échapper à leur détection et donc à leur destruction. Par exemple :

- Elles subissent des modifications génétiques qui les rendent moins visibles pour le système immunitaire ;
- Elles possèdent des protéines à leurs surfaces qui sont capables de désactiver les cellules immunitaires ;
- Elles transforment des cellules saines situées autour de la tumeur de manière à intervenir dans la réponse du système immunitaire aux cellules cancéreuses.

Aux fins de la présente introduction, vous trouverez ci-après une brève présentation des rôles que jouent les lymphocytes B et T dans le système immunitaire, étant donné que leurs rôles sont liés à l'utilisation d'une immunothérapie par anticorps bispécifiques.

Immunité innée

Le système immunitaire inné est activé immédiatement ou dans les heures qui suivent la détection d'un agent pathogène ou lorsque des structures cellulaires ne sont pas identifiées comme étant « normales ». La réponse immunitaire innée est un mécanisme de défense indépendant de l'antigène ou non spécifique. Pendant longtemps, on a émis l'hypothèse selon laquelle l'immunité innée ne possédait aucune mémoire lui permettant de reconnaître le même agent pathogène en cas de seconde exposition. Cependant, des scientifiques ont récemment suggéré que les réponses du système immunitaire inné comprenaient des caractéristiques adaptatives semblables à celles de la mémoire immunologique.

La principale fonction du système immunitaire inné consiste à attirer des cellules immunitaires vers des sites d'infection ou d'inflammation en produisant des cytokines. Les cytokines sont des petites protéines participant à la communication intercellulaire. Le système immunitaire utilise un éventail de cytokines différentes pour la croissance, l'activation et le fonctionnement cellulaire (**Encadré 1**). Elles se distinguent, non seulement, par le type de cellules qui les produit (c.-à-d., les macrophages, les mastocytes ou les neutrophiles), mais également par le type de cellules qui les reconnaît et par les effets qu'elles induisent.

Encadré 1 Les différents types de cytokines

- **Facteurs stimulant les colonies (CSF)** : ils jouent un rôle essentiel dans le développement et la différenciation cellulaires.
- **Interférons** : ils inhibent la réplication virale et modulent la réponse immunitaire ; nécessaire à l'activation des cellules immunitaires. L'interféron de type I est un médiateur des réponses immunitaires antivirales ; l'interféron de type II est primordial pour les réponses anti-bactériennes.
- **Interleukines** : elles fournissent des instructions spécifiques au contexte induisant des réponses activatrices ou inhibitrices du système immunitaire.
- **Chimiokines** : elles sont produites à des endroits spécifiques de l'organisme ou à un site d'infection pour attirer les cellules immunitaires. Différentes chimiokines recruteront différentes cellules immunitaires au site de l'infection
- **Facteur de nécrose tumorale (FNT)** : il appartient à la famille des cytokines, stimule la prolifération et l'activation des cellules immunitaires ; il représente un élément essentiel permettant l'activation des réponses inflammatoires.

Module II: Mécanisme d'action des anticorps bispécifiques

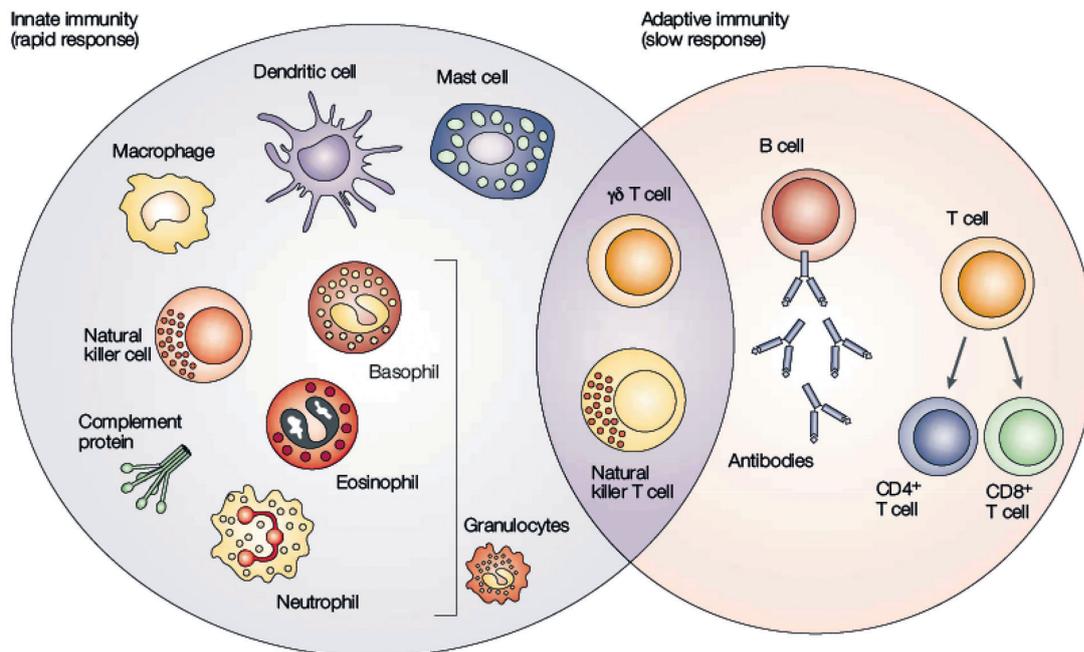


Figure 1. Aperçu des différents types de cellules du système immunitaire inné et adaptatif. Toutes les cellules du système immunitaire proviennent d'une cellule souche multipotente de la moelle osseuse. Le système immunitaire inné se compose d'un ensemble diversifié de cellules, ainsi que de nombreux facteurs et protéines solubles. Le système adaptatif se compose d'anticorps, de lymphocytes B et de lymphocytes CD4+ et CD8+, qui permettent l'obtention d'une réponse hautement spécifique contre une cible particulière.

Source : Sharpe 2015 ; Dranoff 2004

Les 3 modes d'action des cytokines :

- **Activation cellulaire:** Les cytokines ont pour fonction de diriger les lymphocytes T vers un site d'infection ou une anomalie cellulaire. De plus, elles peuvent augmenter ou diminuer les processus associés à l'inflammation.
- **Différenciation cellulaire:** Les cytokines peuvent commander des cellules immatures de manière à se développer dans un type de cellule spécifique. Elles peuvent, par exemple, commander une cellule immature de manière à réaliser sa maturation dans un globule blanc pour combattre une infection.
- **Prolifération cellulaire:** Les cytokines sont capables de commander la réplication cellulaire. Elles peuvent, par exemple, stimuler les globules blancs à se reproduire.

En outre,

- **Les cytokines pro-inflammatoires** déclenchent ou augmentent l'intensité de l'inflammation en relayant des messages qui permettent de coordonner la réponse immunitaire afin de repousser les attaques des agents pathogènes.
- **Les cytokines anti-inflammatoires** arrêtent ou diminuent l'inflammation en relayant des messages qui permettent d'empêcher le déclenchement d'une réponse immunitaire excessive susceptible d'entraîner des lésions tissulaires.

Les cellules immunitaires capables de libérer des cytokines incluent :

- Les macrophages ;
- Les cellules dendritiques ;

- Les lymphocytes B et T ;
- Les monocytes ;
- Les neutrophiles ;
- Les basophiles ;
- Les éosinophiles ;
- Les mastocytes.

Le syndrome de relargage de cytokines (SRC) apparaît lors d'une surproduction de cytokines en réponse à une infection ou à un traitement par immunothérapie [voir Module 4].

Immunité adaptative

Le système immunitaire adaptatif comprend les lymphocytes B et T. Contrairement aux cellules du système immunitaire inné, les lymphocytes B et T sont capables d'identifier des caractéristiques spécifiques des agents pathogènes et/ou des cellules cancéreuses. Prenons, par exemple, l'ADN qui fournit des instructions destinées à la croissance, la survie et la reproduction des cellules. Une modification de l'ADN peut ainsi entraîner une division cellulaire plus rapide et, dans certains cas, aboutir au développement d'une tumeur maligne. L'ADN peut, également, avoir un effet sur la production de protéines cellulaires. Les lymphocytes B et T sont capables de reconnaître des légères différences dans la fonction et la structure cellulaires et identifier, par conséquent, lorsque la cellule est nocive ou présente une anomalie.

Plusieurs étapes sont nécessaires avant l'activation des lymphocytes T :

3. Une cellule présentatrice d'antigène (CPA) (cellule du système immunitaire inné) doit localiser un agent pathogène, puis transformer l'antigène de l'agent pathogène en une protéine appelée complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les lymphocytes T ne sont pas capables de reconnaître des antigènes d'un agent pathogène sauf s'ils sont fixés au CMH.
4. 2. Grâce au récepteur des lymphocytes T (CD3), un lymphocyte T peut se lier au CMH, dont il existe deux classes : le CMH de classes I et II. Ces deux classes sont reconnues par le récepteur CD3. Toutefois, un co-récepteur supplémentaire est nécessaire pour effectuer la liaison. Le récepteur CD8 se lie spécifiquement au CMH de classe I sur les lymphocytes T cytotoxiques, tandis que le récepteur CD4 se lie au CMH de classe II sur les lymphocytes T auxiliaires. Bien que, virtuellement, toutes les cellules expriment le CMH de classe I, seules les CPA exprimeront le CMH de classe II.
5. 3. Un signal de co-stimulation supplémentaire délivré par une cellule de proximité ou par la CPA elle-même est nécessaire pour activer entièrement le

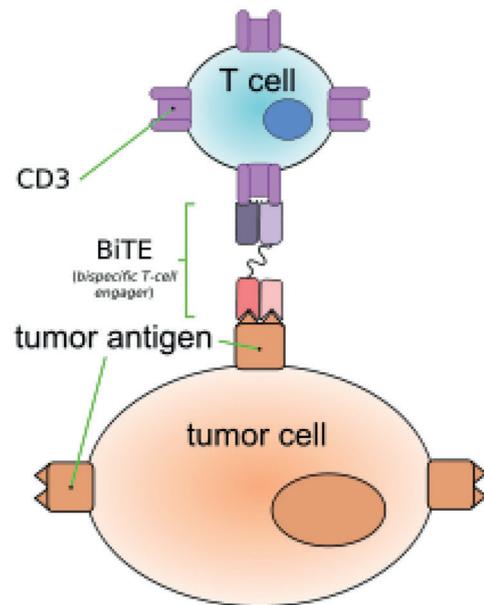


Figure 2. Un BiTE liant un lymphocyte T à une cellule tumorale. La principale exigence pour une thérapie réussie par BiTE est l'identification d'antigènes appropriés associés à des tumeurs qui sont exprimés sur des cellules cibles, mais qui ne sont pas exprimés sur des cellules saines afin d'éviter une toxicité « on-target/off-tumor » (« sur cible/hors tumeur »).

lymphocyte T. Généralement, le récepteur CD28 présent à la surface des lymphocytes T est activé par le récepteur CD80 ou CD86 sur les CPA, mais le récepteur 4-1BB (CD137) sur les lymphocytes T peut, également, être activé pour permettre la co-stimulation. Un lymphocyte T cytotoxique activé tue les cellules infectées ou les cellules cancéreuses. Tandis, qu'un lymphocyte T auxiliaire activé envoie des signaux à d'autres cellules immunitaires pour initier leur activation afin de combattre l'agent pathogène.

Mécanisme d'action de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques

Le domaine des Abs recombinants, ciblés à des fins diagnostiques et thérapeutiques, a évolué grâce au développements constants des technologies d'ingénierie conduisant à une diversité d'Abs dont la taille, la demi-vie, la valence, la flexibilité et la perméabilité varient (Hosseini 2021). La technologie de l'ADN recombinant est, à présent, la technique la plus utilisée pour la production d'Abs.

Module II: Mécanisme d'action des anticorps bispécifiques

Cible	Définition	Abs / Indication
CD3	Récepteur des lymphocytes T à la surface des lymphocytes T et de certaines cellules NKT	Partie de liaison des lymphocytes T de la plupart des anticorps engageant les lymphocytes T
CD19	Une protéine découverte à la surface des lymphocytes B à tous les stades du processus de développement des lymphocytes B. Elle est, également, exprimée par certains plasmocytes. La protéine CD19 joue deux rôles majeurs : elle agit, d'une part, comme une protéine adaptatrice afin de recruter des protéines de signalisation cytoplasmiques pour la membrane cellulaire et, d'autre part, elle agit à l'intérieur du complexe CD19/CD21 pour diminuer le seuil des voies de signalisation des récepteurs des lymphocytes B. Étant donné qu'elle se retrouve sur tous les lymphocytes B, cette protéine est un biomarqueur du développement des lymphocytes B. Elle est, également, exprimée sur les cellules vasculaires du cerveau et peut, éventuellement, être responsable du syndrome ICANS sévère (Parker 2020).	Blinatumomab LAL à cellules B
CD20	Un marqueur des lymphocytes B malins (c.-à-d., lymphomes à cellules B, leucémies lymphoïdes chroniques à cellules B). La protéine CD20 est exprimée par les lymphocytes B matures à tous les stades de développement et sur les lymphocytes B malins. Le ciblage des cellules malignes de lymphomes et l'éradication des lymphocytes B matures entraînent une immunosuppression significative, mais pouvant être prise en charge, en raison d'une diminution des taux d'anticorps, qui peuvent se rétablir après plusieurs années.	Mosunetuzumab, glofitamab, épcoritamab Lymphome folliculaire récidivant/réfractaire, LDGCB récidivant/réfractaire
BCMA	Un membre de la superfamille des récepteurs aux facteurs de nécrose tumorale (TNFR). Cet antigène est exprimé, de préférence, par les lymphocytes B matures, avec une expression minimale dans les cellules souches hématopoïétiques ou les tissus non hématopoïétiques. Il est essentiel à la survie des plasmocytes de la moelle osseuse à longue durée de vie. La surexpression et l'activation du BCMA sont associées à la progression du MM.	Teclistamab, elranatamab MM récidivant/réfractaire
GPRC5D	Les récepteurs couplés aux protéines G de classe C, Groupe 5, Membre D sont exprimés sur les plasmocytes avec un phénotype cellulaire, mais sont exprimés peu, voire pas dans les lymphocytes B et lymphocytes T sains ou les cellules tueuses naturelles saines. Leur fonction spécifique n'a, à ce jour, pas encore été déterminée.	Talquetamab MM récidivant/réfractaire

Les anticorps bispécifiques représentent une classe innovante de médicaments d'immunothérapie conçus pour reconnaître simultanément deux cibles différentes exprimées à la surface des cellules. Ces cibles sont appelées antigènes. Ce mécanisme d'action permet aux Abs d'engendrer plusieurs réponses physiologiques ou anti-tumorales pouvant, soit être indépendantes les unes des autres, soit liées les unes aux autres. C'est pourquoi, les caractéristiques synergiques des Abs peuvent être à l'origine d'effets thérapeutiques plus significatifs que ceux liés à l'utilisation de traitements par anticorps monoclonaux.

La plupart des Abs utilisés dans les immunothérapies anticancéreuses présentent un mécanisme d'action qui implique une immunité naturelle ou endogène induite par les lymphocytes T ou qui fournit une immunité synthétique par la participation, l'activation et le recrutement de cellules immunitaires stimulées par l'utilisation d'Abs (Klein 2024). Les types de cellules les plus pertinentes dans le domaine de l'onco-hématologie sont les cellules engageant les cellules effectrices, y compris les cellules engageant les

lymphocytes T. Les facteurs susceptibles d'influer sur les capacités d'élimination des cellules tumorales des Abs sont l'affinité de liaison à l'antigène, la taille moléculaire, la flexibilité, la mobilité, la localisation de l'épitope à la surface de la cellule, le format structural de l'Abs, la facilité de formation des synapses immunologiques, l'équilibre entre les molécules de co-stimulation et de co-inhibition ayant un effet sur l'activation des lymphocytes T et la présence résiduelle ou concomitante d'autres anticorps thérapeutiques concurrents qui pourraient entraîner un encombrement stérique (Falchi 2023).

Mécanisme d'action des Abs engageant les lymphocytes T

Les Abs sont divisés en trois catégories en fonction de leurs cibles : 1) Les anticorps ciblant deux antigènes tumoraux différents (pas d'utilisation clinique actuelle); 2) les anticorps ciblant un antigène tumoral et une molécule liée au système immunitaire (anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T, la conception

la plus courante utilisée pour les tumeurs malignes) ; 3) les anticorps ciblant deux molécules liées au système immunitaire (pas d'utilisation clinique actuelle, sauf pour les thérapies dirigées contre les lymphomes et les myélomes où l'antigène tumoral s'avère être une molécule liée au système immunitaire). Les Abs engageant les lymphocytes T, ou BiTE, appartiennent à la seconde catégorie, car une molécule BiTE cible, généralement, simultanément une molécule CD3 sur le lymphocyte T et un antigène tumoral (Tian 2021). Cette double liaison entraîne la réorientation et l'activation des lymphocytes T pour éliminer les cellules cancéreuses libérant ainsi des granzymes et des perforines, ainsi que des cytokines pro-inflammatoires, entraînant ensuite la destruction des cellules tumorales médiée par les lymphocytes T indépendants du système HLA et l'activation d'autres cellules immunitaires (Rodríguez-Otero 2024). En résumé, les anticorps engageant les lymphocytes T incitent les cellules immunitaires d'un patient (c.-à-d. les lymphocytes T) à cibler de manière efficace les cellules cancéreuses. Ces molécules sont les Abs les plus développés à des fins d'utilisation clinique, en particulier comme traitement des hémopathies malignes, en raison de leur capacité à induire l'activation des cellules immunitaires spécifiques d'une tumeur.

L'engagement des lymphocytes T, tel que décrit ci-dessus, dépend de l'activation du système immunitaire et ne peut pas être réalisé en associant deux anticorps monoclonaux classiques. C'est pourquoi, lors d'un traitement anticancéreux, le principal mécanisme d'action, et le plus efficace, est l'engagement des lymphocytes T, et le plus grand nombre d'Abs ayant reçu l'AMM, ainsi que ceux utilisés dans les essais cliniques actuels font partie de cette catégorie (Surowka 2024).

Formats structuraux des Abs

Les progrès réalisés dans les technologies utilisées pour développer les Abs se traduisent par le nombre croissant de formats d'Abs. Il existe actuellement 6 formats :

Anticorps engageant les lymphocytes T (TCE) ; agent mimétique du facteur VIII, inhibiteurs de la double voie de signalisation ; inhibiteur bispécifique du récepteur à activité tyrosine kinase ; inhibiteur bispécifique du point de contrôle ; inhibiteur de double ligand ; inhibiteur de ligand à demi-vie prolongée (Surowka 2024).

Les anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T (BiTE), qui se composent de deux sites de liaison simultanément pour la sélection d'un antigène tumoral et une molécule CD3 exprimés sur les lymphocytes T hôtes, sont apparus comme les formes d'immunothérapies par Abs les plus prometteuses (Wei 2022). Grâce aux caractéristiques uniques du système hématologique, les lymphocytes T malins interagissent en permanence avec les cellules immunitaires, facilitant ainsi l'activité anti-tumorale des BiTE.

Parmi la sélection variée de BiTE développés, les cibles spécifiques en onco-hématologie sont, principalement, CD19, CD20 et l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA). Les antigènes cibles idéaux doivent se conformer aux conditions exprimées sur les lymphocytes T malins afin d'éviter l'apparition d'une toxicité « on-target/off-cancer » et réduire ainsi l'éventualité de variantes tumorales à pertes d'antigènes (Tableau 1) [voir Module 5].

Cibles de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques

Les Abs offrent un avantage par rapport aux anticorps monoclonaux en termes de sélectivité et de spécificité, car ils peuvent être conçus pour cibler des antigènes associés aux tumeurs situés à la surface des cellules tumorales tout en réduisant les lésions causées aux cellules saines. Ces aspects permettent de proposer un traitement plus ciblé et plus efficace avec moins d'effets secondaires (Sun 2023). Pour diminuer davantage les effets indésirables sur les cellules saines, les Abs ciblent des antigènes spécifiques aux tumeurs, qui sont exprimés uniquement sur les cellules tumorales empêchant ainsi, également, le développement d'une toxicité au niveau des cellules saines. Par conséquent, les Abs sont conçus avec un niveau de sélectivité plus élevé de manière à réorienter les lymphocytes T vers les cellules tumorales exprimant les TSA.

Chaque cellule de notre corps exprime plusieurs antigènes. De plus, plus de 250 d'entre elles ont été, historiquement, regroupées numériquement par cluster de différenciation (CD). L'expression des antigènes situés sur les cellules tumorales joue un rôle important, non seulement lors de la sélection du traitement par Abs, mais également lors de l'orientation des travaux de développement de nouvelles molécules d'Abs.

Résumé :

Les stratégies de redirection des lymphocytes T représentent une modalité thérapeutique très prometteuse pour le traitement des hémopathies malignes. Lorsqu'elle est utilisée dans le traitement de ces tumeurs malignes, l'immunothérapie par anticorps bispécifiques vise à lier les cellules cancéreuses aux cellules immunitaires saines qui attaquent et détruisent les lymphocytes T malins. La plupart de ces molécules combinent des régions qui se lient à CD19 ou CD20 sur les lymphocytes B malins et engagent les lymphocytes T anticancéreux (en se liant à l'antigène CD3).

L'immunothérapie par anticorps bispécifiques permet, ainsi, de proposer un traitement qui permet de surmonter les limites du système immunitaire qui n'a pas su reconnaître ni éliminer les cellules cancéreuses.

Références

- Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:11-22
- Falchi L, Rahman J, Melendez L, et al. Intratumoral T-cell composition predicts epcoritamab-based treatment efficacy in B-cell non-Hodgkin lymphomas. *medRxiv* 2024; doi: 10.1101/2024.07.02.24309792
- Hosseini SS, Khalili S, Baradaran B, et al. Bispecific monoclonal antibodies for targeted immunotherapy of solid tumors: Recent advances and clinical trials. *Int J Biol Macromol* 2021; 167:1030–47. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.11.058
- Klein C, Brinkmann U, Reichert JM, Kontermann R. The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2024; 23:301-319
- Moon D, Tae N, Park Y, et al. Development of bispecific antibody for cancer immunotherapy: focus on T cell engaging antibody. *Immune Netw* 2022; 22(1):e4
- Parker KR, Migliorini D, Perkey E, et al. Single-cell analyses identify brain mural cells expressing CD19 as potential off-tumor targets for CAR-T immunotherapies. *Cell* 2020; 183(1):126-42
- Rodriguez-Otero P, Usmani S, Cohen AD, et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. *The Lancet Oncol* 2024; 25:e205-216
- Sharpe M, Mount N. Genetically modified T-cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Dis Model Mech* 2015; 8:337-50
- Sun Y, Yu X, Wang X, et al. Bispecific antibodies in cancer therapy: target selection and regulatory requirements. *Acta Pharm Sin B* 2023; 13(9):3583-3597
- Surowka M, Klein C. A pivotal decade for bispecific antibodies? *mAbs* 2024; 16:1, 2321635. doi: 10.1080/19420862.2024.2321635
- Tian Z, Liu M, Zhang Y, Wang X. Bispecific T cell engagers: an emerging therapy for management of hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2021 May 3;14(1):75. doi: 10.1186/s13045-021-01084-4
- Wei J, Yang Y, Wang G, Liu M. Current landscape and future directions of bispecific antibodies in cancer immunotherapy. *Front Immunol* 2022; 13. doi.org/10.3389/fimmu.2022.1035276
- Xie G, Dong H, Liang Y, et al. CAR-NK cells: a promising cellular immunotherapy for cancer. *EBioMedicine* 2020; 59:102975

Les points récapitulatifs :

- L'efficacité de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques (Abs) dans le traitement des hémopathies malignes est étroitement liée à la cible pour laquelle ces anticorps ont été développés, c.-à-d. CD19, CD20, BCMA et GPRC5D.
- Le blinatumomab, l'un des premiers Abs ayant reçu l'AMM, cible les lymphocytes B malins et bénins par le biais de l'antigène CD19 présent à la surface des cellules et a montré son efficacité dans le traitement de la leucémie aiguë à cellules B récidivante ou réfractaire.
- Le blinatumomab est actuellement le seul Abs autorisé à être utilisé dans le traitement de la leucémie aiguë à cellules B chez la population pédiatrique et a révélé des résultats prometteurs en termes d'efficacité par rapport à une chimiothérapie de référence.
- Les molécules utilisées dans le traitement du myélome multiple ciblent soit l'antigène GPRC5D, soit l'antigène BCMA. Ces deux antigènes sont présents sur les plasmocytes de certaines formes de myélome multiple.
- Bien que le syndrome de relargage des cytokines soit fréquemment signalé comme un effet indésirable survenant au cours d'un traitement par Abs, la plupart des cas sont de grade 1 ou 2.
- La disponibilité immédiate en pharmacie et le niveau de tolérance satisfaisant des Abs peuvent rendre cette forme de traitement anticancéreux une option thérapeutique adaptée pour les patients âgés atteints d'un cancer.

Module III: Immunothérapie par anticorps bispécifiques appliquée au traitement des hémopathies malignes

- A. Sélection de la cible en immunothérapie par anticorps bispécifiques
 - B. Immunothérapie par anticorps bispécifiques : traitement de référence des hémopathies malignes
 - i. Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs de cellules B
 - ii. Lymphomes à cellules B
 - a. Immunothérapie par anticorps bispécifiques chez les patients âgés
 - iii. Myélome multiple
 - C. Immunothérapie par anticorps bispécifiques chez la population pédiatrique
- Références

Module III: Immunothérapie par anticorps bispécifiques appliquée au traitement des hémopathies malignes

Sélection de la cible en immunothérapie par anticorps bispécifiques

L'efficacité des anticorps bispécifiques (Abs) est étroitement liée à la cible pour laquelle ils ont été développés. CD19 et CD20 sont des antigènes de surface cellulaire relativement stables présents sur les lymphocytes B. C'est pourquoi, ces cibles sont utilisées pour la plupart des Abs ayant reçu l'AMM et ceux en développement pour le traitement des lymphomes/leucémies à cellules B. L'antigène de maturation des cellules B (BCMA) est une protéine présente sur la plupart des cellules de myélome multiple, mais qui ne se trouvent, généralement, pas sur des cellules saines, sauf sur les plasmocytes. De même, l'antigène GPRC5D (récepteur couplé aux protéines G, Classe C, Groupe 5, Membre D) est exprimé sur les plasmocytes. Les Abs ciblant ces antigènes sont, actuellement, utilisés dans le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire (Tableau 1).

Abs	Cible	Indication
Blinatumomab	Anti-CD19/anti-CD3	LAL à cellules B
Épcoritamab	Anti-CD20/anti-CD3	LDGCB r/r
Mosunetuzumab	Anti-CD20/anti-CD3	LF
Glofitamab	Anti-CD20/anti-CD3	LDGCB r/r
Teclistamab	Anti-BCMA/anti-CD3	MM r/r
Elranatamab	Anti-BCMA/anti-CD3	MM r/r
Talquetamab	Anti-GPRC5D/anti-CD3	MM r/r

LAL, leucémie aiguë lymphoblastique ; BCMA, antigène de maturation des lymphocytes B ; LDGCB, lymphome diffus à grandes cellules B ; GPRC5D, récepteur couplé aux protéines G, Classe C, Groupe 5, Membre D ; MM, myélome multiple ; r/r, récidivant(e)/réfractaire

Immunothérapie par anticorps bispécifiques : traitement de référence des hémopathies malignes

Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs de cellules B

Le **blinatumomab** cible les lymphocytes B malins et bénins par le biais de l'antigène de surface cellulaire CD19, tout en engageant simultanément les lymphocytes T du patient par l'intermédiaire de l'antigène CD3. La molécule active les lymphocytes T entraînant, ainsi, la formation d'une synapse entre le lymphocyte T et le lymphocyte B malin.

Lors d'une étude prospective, l'association de dasatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) au blinatumomab s'est révélée sûre et a permis d'obtenir une survie globale (SG) à 4 ans de 78 % pour la LAL à précurseurs de cellules B avec Ph+ (Chiaretti 2022 ; Foà 2020). Dans la présente étude, la moitié des patients a reçu une greffe allogénique de cellules souches. Les résultats montrent que l'association de blinatumomab à un ITK pourrait éviter la nécessité de recourir à une greffe chez la plupart des patients. Des résultats tout aussi satisfaisants ont été obtenus grâce à l'utilisation d'un schéma thérapeutique sans chimiothérapie dans le cas d'une LAL Ph(+) récemment diagnostiquée lorsque ponatinib et blinatumomab sont utilisés pendant la phase d'induction (Short 2022).

Une revue de la littérature, publiée récemment, préconise l'utilisation d'Abs en les associant à d'autres médicaments, comme traitement de première intention de la LAL, car ce n'est qu'en utilisant ce schéma thérapeutique que l'on pourra obtenir le plus de chances de guérison. D'après les auteurs, l'ajout de blinatumomab aux schémas thérapeutiques de première intention pourrait permettre de réduire l'intensité et la durée des chimiothérapies intensives et l'élaboration de protocoles dose-dense administrés sur des périodes de plus courte durée (par exemple, moins d'un an) (Short 2023). Blinatumomab a reçu l'AMM de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et de l'Agence fédérale américaine des produits alimentaires et des médicaments (FDA) pour le traitement de la LAL à précurseurs de cellules B r/r avec Ph(-) chez l'adulte et l'enfant de plus d'un an. En juin 2024, blinatumomab a reçu l'autorisation de la FDA pour être utilisé dans le traitement de consolidation de première intention chez les patients atteints d'une LAL à précurseurs de cellules B Ph (-), CD19-positif (FDA 2024). Il convient de noter que le développement du **blinatumomab** a été entravé par une procédure d'administration quelque peu complexe qui comprenait une perfusion continue sur plusieurs semaines en raison de la demi-vie courte de l'agent thérapeutique et des toxicités neurologiques significatives [voir Module 4].

Lymphomes à cellules B

Les immunothérapies par Abs, principalement celles qui ciblent CD20, un marqueur connu pour être présent sur les lymphocytes B, et CD3 sont prometteuses dans le traitement des patients atteints d'un lymphome non Hodgkinien à cellules B (LNH-B) et sont en passe de devenir des associations médicamenteuses essentielles à des agents thérapeutiques actuellement disponibles pour le traitement de ces hémopathies malignes (Falchi 2023a). Les Abs engageant les lymphocytes T font constamment l'objet de développements innovants pour le traitement du LNH-B qui représente la forme de lymphome non Hodgkinien la plus courante. **Blinatumomab** a été le premier Abs utilisé chez des patients atteints d'un LNH-B r/r ayant obtenu des taux de réponse satisfaisants au

Module III: Immunothérapie par anticorps bispécifiques appliquée au traitement des hémopathies malignes

traitement avec des bénéfices cliniques durables (Goebeler 2016). Chez des patients, lourdement prétraités, souffrant d'un lymphome diffus à grandes cellules B, le traitement par blinatumomab a révélé une efficacité élevée avec un taux de réponse global de 43 % et environ 20 % de réponses complètes (RC), dont un faible pourcentage seulement était durable (Viardot 2016; Viardot 2020).

Blinatumomab a été évalué lors d'études cliniques sur le lymphome à cellules du manteau. Lors d'une étude de phase 2, un petit groupe de patients présentant un risque élevé de développer un LDGCB a reçu un traitement de consolidation par blinatumomab sous forme d'une seule perfusion continue. Un cycle du traitement de consolidation par blinatumomab a permis d'obtenir un taux de RC de 87,5 % chez des patients qui avaient obtenu une réponse partielle (RP) lors du traitement de première intention. Les effets indésirables apparus lors du traitement étaient de faible intensité (Katz 2022).

Dans des études ultérieures de phases 1 et 2, **mosunetuzumab** a été évalué comme Abs en monothérapie. Chez des patients qui avaient reçu 3 traitements antérieurs, le taux de réponse global (TRG) était de 35 % et la RC de 19 % chez les patients souffrant d'un LNH agressif, tandis que chez ceux atteints d'un LNH indolent, le TRG s'élevait à 66 % et la RC à 48 % (Budde 2022). Lors d'une analyse réalisée sur 90 patients atteints d'un lymphome folliculaire (LF) r/r, le TRG lors de la période de suivi prolongée de 18,3 mois était de 80 % et la RC de 60 % (Matasar 2022). Ces résultats ont permis d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché de **mosunetuzumab** par l'EMA et la FDA pour le traitement de patients atteints d'un LF r/r après ≥ 2 lignes de traitement antérieures.

Chez des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) traités par **epcoritamab**, les résultats d'un essai de phase 2 ont indiqué que 39 % des patients lourdement traités auparavant avaient une RC après un suivi médian de 12,6 mois, avec des taux de réponse similaires chez 52 patients précédemment traités avec une thérapie CAR T-cell. Chez ces patients traités antérieurement lourdement avec des taux de réponse similaires chez les patients traités auparavant avec la thérapie

CAR T et une durée médiane de réponse de 12 mois, 80 % de RC ont été maintenues et 67 % de patients étaient vivants. Un syndrome de relargage de cytokines (SRC) de tout grade a été observé chez 49,7 % des patients et de grade ≥ 3 chez 2,5 % (Thieblemont 2023). Un essai de phase 3 évaluant **epcoritamab** vs le choix thérapeutique de médecins chez des patients atteints d'un LDGCB r/r inéligibles au traitement curatif est actuellement en cours (Falchi 2023a). {lu>Épcoritamab fait, également, l'objet d'une étude clinique de phase 3 évaluant épcoritamab en association avec le traitement de référence, R-CHOP, chez des patients récemment diagnostiqués avec un LDGCB et

d'un essai évaluant épcoritamab en association avec des agents cytotoxiques chez des patients souffrant d'un LF r/r (Genmab 2023). **Épcoritamab** a reçu l'autorisation pour le traitement du LDGCB r/r après 2 lignes de traitement ou plus par l'EMA et la FDA et a reçu, également, l'autorisation conditionnelle, en août 2024, par l'EMA pour le traitement de l'adulte atteint d'un lymphome folliculaire r/r après 2 lignes de traitement systémique ou plus.

Les données sur l'innocuité destinées à l'autorisation de mise sur le marché **glofitamab** proviennent d'un essai de phase 1/2 mené sur des patients atteints d'un LDGCB r/r après ≥ 2 lignes de traitement antérieur. Les résultats d'une analyse réalisée sur 155 patients ont montré que le SRC représentait l'effet indésirable le plus fréquent (63 % des patients) et que des effets indésirables de grade ≥ 3 de tout type sont apparus chez 62 % des patients. Les données sur l'efficacité ont montré qu'à 12 mois, 39 % des patients présentaient une RC avec une durée médiane de 42 jours jusqu'à l'obtention de la RC. La SSP à 12 mois était de 37 % (Dickinson 2022). Glofitamab a été autorisé par l'EMA et la FDA à être utilisé chez les patients atteints d'un LDGCB.

Chez les patients atteints de lymphome à grandes cellules B r/r (DLBCL) traités par glofitamab, les résultats de l'essai de phase 2 indiquent que 39 % des patients ont obtenu une RC après un suivi médian de 12,6 mois, avec des résultats cohérents chez 52 patients précédemment traités par une thérapie CAR T-cell. 78 % des cas de RC se poursuivaient à 12 mois et 50 % des patients étaient en vie. (Dickinson 2022). Dans cette étude, 63 % des patients ont présenté un SRC, qui était de grade ≥ 3 dans 4 % des cas.

Le glofitamab est administré pendant une durée fixe de 8,3 mois maximum. Le glofitamab est approuvé par l'EMA et la FDA pour une utilisation chez les patients atteints de DLBCL r/r après 2 lignes de traitement systémique ou plus.

Un essai de phase 3 du glofitamab en association avec la chimiothérapie GemOx vs R-GemOx chez des patients atteints de DLBCL r/r non spécifiés autrement et traités par au moins une ligne de traitement systémique, a montré une amélioration significative de la SG et de la RC, 25,5 mois vs 12,9 mois et 58,5 % vs 25,3 %, respectivement, avec un profil de sécurité cohérent avec les risques connus des médicaments individuels de l'étude (Abramson 2024).

Le glofitamab fait également l'objet d'un essai de phase 3 évaluant le glofitamab en association avec d'autres agents cytotoxiques, P-R-CHP, dans des cas de DLBCL nouvellement diagnostiqués (essai clinique NCT06047080).

Glofitamab a, également, été évalué lors d'une étude de phase 2 chez des patients souffrant d'un LDGCB précédemment non traité et présentant un lourd fardeau de la maladie. En association avec R-CHOP, le taux de RC intermédiaire s'élevait à 46,7 %, la RC à la fin du

Module III: Immunothérapie par anticorps bispécifiques appliquée au traitement des hémopathies malignes

traitement était de 80 % et le TRG était de 93,3 %. Les effets indésirables liés au traitement par Abs étaient les suivants : neutropénie (grade 3-4, 45,8 %) et SRC (grade 1-2, 20,8 % ; grade 3-4, 0) (Falchi 2023b). Chez des patients atteints d'un LDGCB r/r qui présentaient une progression de la maladie après un traitement par cellules CAR-T et pour lesquels il n'existait pas de procédure thérapeutique de référence établie, l'administration de glofitamab en monothérapie a permis d'obtenir un TRG de 67 % et 4 patients ont obtenu une RC après 12 cycles de traitement. En raison de la présence de cellules CAR-T circulantes dans le sang périphérique de plusieurs patients, les auteurs avancent l'hypothèse selon laquelle glofitamab est susceptible d'accroître l'activité résiduelle des cellules CAR-T (Rentsch 2022).

Traitement par Abs chez les patients âgés

Pour les patients âgés, le recours aux Abs peut représenter une option thérapeutique qui permettrait d'être mieux tolérée par rapport à une chimiothérapie de référence ou un traitement par cellules CAR-T grâce à sa disponibilité immédiate. Dans un petit essai clinique portant sur 54 patients âgés/souffrant d'incapacités atteints pour la plupart d'un LDGCB à haut risque ou d'un lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB), **mosunetuzumab** a permis d'obtenir un TRG de 56 % et une RC de 43 %. Les effets indésirables fréquents (> 10 %) survenus au cours du traitement étaient les suivants : éruption cutanée (31 %), SRC (26 %) et fatigue (26 %). En outre, environ 65 % des patients qui ont obtenu une RC ont maintenu cette RC pendant plus de 12 mois avec une durée médiane de réponse au traitement de 35 mois. **Mosunetuzumab** fait actuellement l'objet d'une étude évaluant son utilisation en association à d'autres traitements de première intention et dans le cadre d'un traitement de consolidation au sein de cette population (Olszewski 2022). Cependant, il se peut que l'utilisation communautaire d'Abs chez des patients âgés doive être limitée en raison des cas de SRC de grade 2 signalés, qui peuvent nécessiter une hospitalisation dans 15 % des cas lors de l'utilisation de **épcoritamab** chez des patients atteints de LGCB, 17 % pour l'utilisation de **mosunetuzumab** chez les patients atteints d'un LF, 12 % pour l'utilisation de glofitamab, et 19 % pour l'utilisation de **odronextamab**¹ chez les patients atteints d'un LDGCB (Thieblemont 2022 ; Dickinson 2022 ; Abramson 2021 ; Bannerji 2022). De manière encourageante, le SRC est apparu fréquemment dans ces études au cours du cycle 1 lors de l'augmentation de doses par paliers progressifs peu de temps après la perfusion. De plus, il a été observé

¹ À compter de juin 2024, odronextamab fait l'objet d'une évaluation réglementaire destinée à donner lieu à une autorisation octroyée par l'EMA et la FDA pour être utilisé dans le traitement du LF r/r et du LDGCB r/r. /

que sa durée était courte, allant de 1 à 3 jours, mais qu'il nécessitait rarement d'admissions en unité de soins intensifs. Une solution pourrait être de traiter les patients âgés dans des centres de thérapies cellulaires dédiés pour les 1 ou 2 premiers cycles de traitement (Gurumurthia 2023).

Les arguments en faveur d'une utilisation d'Abs comme traitement alternatif au traitement par cellules CAR-T du lymphome r/r sont convaincants, car leur toxicité est moins fréquente et la capacité de production à grande échelle, en tant que médicaments disponibles immédiatement, leur confère un accès rapide (Gurumurthi 2023).

Myélome multiple

Le myélome multiple (MM) est la seconde hémopathie maligne la plus courante chez l'adulte dans le monde occidental. Bien que l'arrivée de nouveaux traitements ait amélioré la survie des patients et ait permis de leur fournir une meilleure qualité de vie, les patients présentant un effet cytogénétique indésirable ou une maladie à haut risque obtiennent des résultats moins favorables. Le développement d'Abs représente une avancée révolutionnaire dans le traitement du MM, bien que leur potentiel soit limité par le microenvironnement tumoral immunosuppresseur susceptible de limiter leur efficacité. Cependant, en utilisant le système immunitaire des patients pour détruire les plasmocytes malins, les Abs offrent un traitement prometteur pour surmonter l'immunosuppression induite par la tumeur pour les patients atteints de MM r/r (Lancman 2021).

Teclistamab a été le premier Abs à recevoir l'autorisation de la FDA et l'EMA pour être utilisé dans le traitement du MM r/r. Il redirige les lymphocytes T vers deux cibles cellulaires (le BCMA et le CD3) pour activer les lymphocytes T et la lyse ultérieure des cellules myélomateuses exprimant le BCMA. L'octroi de l'AMM s'appuyait sur les résultats obtenus lors de l'étude MajesTEC-1 de phase 1/2. Après une période de suivi médiane de 14 mois, le TRG s'élevait à 63 % et 39 % des patients avaient obtenu une RC ou un résultat supérieur. La durée médiane de la réponse était de 18 mois (Usmani 2021). En conclusion, l'étude MajesTEC-1 a indiqué que le traitement par teclistamab a permis d'obtenir des réponses profondes et durables (Moreau 2022). Les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : SRC (72 % des participants à l'étude), infections (76 % dont 45 % étaient des événements de grade 3 ou 4) et événements neurologiques (14,5 %) : la quasi-totalité des événements étaient de grade 1 ou 2 et apparaissaient pour la plupart au cours de la phase d'augmentation de doses par paliers progressifs et du cycle 1 (Moreau 2022). Teclistamab est, actuellement, en cours d'évaluation dans plusieurs études réalisées en monothérapie et en associations médicamenteuses dans diverses lignes de traitement. Teclistamab a été autorisé

Module III: Immunothérapie par anticorps bispécifiques appliquée au traitement des hémopathies malignes

pour être utilisé dans le traitement du MM r/r chez les patients qui ont reçu au moins quatre lignes de traitement antérieures (Janssen Biotech 2024).

Elranatamab est un anticorps bispécifique engageant les cellules dirigées par le BCMA qui se lie au BCMA sur les plasmocytes, plasmoblastes et cellules du MM et le CD3 sur les lymphocytes T entraînant la cytolysé des cellules exprimant le BCMA. En 2023, il a reçu l'AMM de la FDA et de l'EMA à la suite de la publication des résultats de l'étude MagnetisMM-3, qui a montré un TRG de 61 % avec une durée médiane de réponse au traitement non atteinte et une survie sans progression médiane de 17,2 mois chez les patients atteints d'un MM r/r. Les événements indésirables rapportés dans l'étude étaient les suivants : toxicité hématologique (> 80 %), SRC (58 %) et infection (67 %) (Lesokhin 2023).

Talquetamab est un Abs anti-GPRC5D/anti-CD3 administré par voie SC ayant reçu, en 2023, l'autorisation de l'EMA et la FDA pour être utilisé dans le traitement du MM r/r chez les patients qui ont reçu au moins quatre lignes de traitement antérieures (Janssen Biotech 2024). L'autorisation accélérée a été permise grâce aux résultats de l'étude MonumentAL-1 de phase 1/2, qui ont montré un TRG de 74 % et de 73 % avec une dose, respectivement, de 0,4 mg/kg et 0,8 mg/kg. La survie sans progression médiane était de 7,5 mois avec la dose de 0,4 mg/kg et de 11,9 mois avec la dose plus élevée de 0,8 mg/kg. Des événements indésirables graves ont été observés chez 47 % des patients, dont peu d'entre eux ont arrêté le traitement en raison de la survenue de ces événements. L'apparition d'une toxicité hématologique était fréquente, de même que d'autres événements non hématologiques, tels que SRC (76 %), dysgueusie (47 %), infection (61 %), affections des ongles (50 %), douleurs musculosquelettiques (43 %) et affections de la peau (41 %) (Chiari 2022).

Immunothérapie par anticorps bispécifiques chez la population pédiatrique

Blinatumomab est, actuellement, le seul BiTE autorisé à être utilisé chez la population pédiatrique. Des résultats d'essais cliniques ont montré que blinatumomab peut traiter efficacement le LAL à précurseurs de cellules B en obtenant un meilleur taux de survie globale et de

RC qu'une chimiothérapie de rattrapage (Kantarjian 2017). Dans un essai de phase 1/2 portant sur 70 enfants atteints d'un LAL à précurseurs de cellules B r/r, une RC a été obtenue au cours des 2 premiers cycles par 39 % des participants ; parmi ceux-ci 52 % présentaient une maladie résiduelle minimale négative (Stackelberg 2016). Un essai de phase 3 réalisé chez des enfants présentant des premières récurrences d'une LAL à précurseurs de cellules B et chez des patients traités par blinatumomab a permis d'obtenir un taux de survie sans maladie à 2 ans significativement plus élevé par rapport aux patients randomisés dans le groupe recevant la chimiothérapie. Plus récemment, il a été montré dans une étude internationale que 59 % des enfants souffrant d'une maladie multiple r/r ont obtenu une RC en deux cycles de traitement par blinatumomab et 65 % ont subi une allogreffe avec une tendance à l'amélioration de la SG au sein de cette cohorte pendant la période de suivi de 18 mois (Locatelli 2020). En remplaçant un cycle de blinatumomab par un troisième cycle de chimiothérapie de consolidation chez des enfants présentant une première récurrence de LAL à précurseurs de cellules B à haut risque, la survie sans événement s'est considérablement améliorée dans une étude européenne (Locatelli 2021). Blinatumomab, utilisé en traitement d'entretien, montre des résultats prometteurs pour diminuer la chimiothérapie et raccourcir la durée de traitement. Un traitement d'association par inhibiteurs de tyrosine kinase ou inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont, actuellement, en cours d'évaluation dans des essais cliniques (Zhao 2019).

Bien que **blinatumomab** présente un profil de toxicité global favorable, il entraîne encore des effets indésirables distincts et éventuellement significatifs. Comme chez l'adulte, le SRC et les neurotoxicités surviennent chez l'enfant et doivent faire l'objet d'une surveillance stricte pendant la perfusion. La demi-vie courte de blinatumomab exige des durées de perfusion longues, qui peuvent parfois représenter un défi pour les patients pédiatriques (Wei 2022). Il convient donc d'envisager d'autres modes d'administration plus pratiques et plus adaptés à cette population de patients, tels que les perfusions par voie SC ou par voie intraveineuse à demi-vie prolongée pour palier les besoins non satisfaits des enfants recevant blinatumomab (Lyons 2024).

Module III: Immunothérapie par anticorps bispécifiques appliquée au traitement des hémopathies malignes

Références

- Abramson J, Ku M, Hertzberg M, et al. Flofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (Flofit-Gemox) for relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of a global randomized phase III trial (STARGLO). *HemaSphere* 2024; 8:e104
- Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Two-year follow-up of transcend NHL 001, a multicenter phase 1 study of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in relapsed or refractory (R/R) large B-cell lymphomas (LBCL) *Blood*. 2021;138(suppl 1) 2840-2840
- Amgen (blinatumomab). Disponible sur : <https://www.blinctohcp.com/mechanism-of-action>. Consulté en juin 2024
- Bannerji R, Arnason JE, Advani RH, et al. Odronextamab, a human CD20xCD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(5):e327–e339
- Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(8): 1055-1065.
- Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-cell redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387:2232-44
- Chiaretti S, Bassan R, Vitale A, et al. Forty months update of the GIMEMA LAL2116 (D-ALBA) protocol and ancillary LAL2217 study for newly diagnosed adult Ph+ ALL. *HemaSphere* 2022; 6: P353 (abstr).
- Cho SF, Yeh TJ, Anderson KC, Tai YT. Bispecific antibodies in multiple myeloma treatment: a journey in progress. *Front Oncol*. 2022; 12:1032775
- Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2220–2231
- FDA approves blinatumomab as consolidation for CD19-positive Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Disponible sur : <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-blinatumomab-consolidation-cd19-positive-philadelphia-chromosome-negative-b-cell>. Consulté en septembre 2024
- Falchi L, Vardhana SA, Salles GA. Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. *Blood* 2023a; 141(5):467-480
- Falchi L, Jardin F, Haioun C, et al. Glofitamab (Glofit) plus R-CHOP has a favorable safety profile and induces high response rates in patents with previously untreated (1L) large B-cell lymphoma (LBCL) defined as high risk by circulating tumor DNA (ctDNA) dynamics: preliminary safety and efficacy results. *Blood* 2023b; 142:(Suppl 1):858
- Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib–blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med* 2020; 383: 1613–23
- Genentech (mosunetuzumab). Disponible sur : <https://www.genentech-medinfo.com/our-products/oncology/lunsumio.html>. Consulté en juin 2024
- Genentech (glofitamab). www.gene.com/download/pdf/columvi_prescribing.pdf
- Genmab (epcoritamab). Disponible sur <https://ir.genmab.com/news-releases/news-release-details/genmab-announces-european-commission-approval-tepkinlyr>. Consulté en juin 2024
- Goebeler ME, Knop S, Viardot A, et al. Bispecific T-cell engager (BiTE) antibody construct linatumomab for the treatment of patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase I study. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1104-1111
- Gurumurthi A, Westin J, Subklewe M. The race is on: bispecific vs CAR T-cells in B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2023; 7(19):5713-5716
- Janssen Biotech (talquetamab). Disponible sur <https://www.talveyhcp.com/about-talvey/>. Consulté en juin 2024
- Janssen (teclistamab). Disponible sur : <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/TECVAYLI-pi.pdf>. Consulté en juin 2024
- Katz DA, Morris JD, Chu MP, et al. Open-label, phase 2 study of blinatumomab after frontline R-chemotherapy in adults with newly diagnosed, high-risk DLBCL. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(9):20632073
- Lancman G, Sastow DI, Cho HJ, et al. Bispecific antibodies in multiple myeloma: present and future. *Blood Cancer Discov* 2021; 2(5):423-433
- Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med* 2023; 29:2259-67
- Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapse/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study. *Blood Cancer J* 2020; 10(7):77

Module III: Immunothérapie par anticorps bispécifiques appliquée au traitement des hémopathies malignes

- Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al., Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021 ; 325(9) :843-854
- Lyons K, Gore L. Bispecific T-cell engagers in childhood B-acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2024. doi.org/10.3324/haematol.2023.283818
- Matasar M, Bartlett NL, Sehn LH, et al. P1126: mosunetuzumab is efficacious and well tolerated in patients aged <65 and ≥65 years with relapsed/refractory follicular lymphoma and ≥2 prior therapies: subgroup analysis of a pivotal phase II study. *HemaSphere* 2022; 6(Suppl):1016-1017
- Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387(6):495-505
- Olszewski AJ, Avigdor A, Babu S, et al. Mosunetuzumab monotherapy continues to demonstrate promising efficacy and durable complete responses in elderly/unfit patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma *Blood* 2022; 140(suppl 1):1778-1780
- Pfizer (elranatamab). <https://www.pfizermedicalinformation.com/patient/elrexfio/medication-guide>
- Rentsch V, Seipel K, Banz Y, et al. Glofitamab treatment in relapsed or refractory DLBCL after CAR T-cell therapy. *Cancers* 2022; 14:2516. doi.org/10.3390/cancers1410251
- Short NJ, Kantarjian H. Using immunotherapy and novel trial designs to optimize front-line therapy in adult acute lymphoblastic leukaemia: breaking with the traditions of the past. *Lancet Haematol* 2023; 10:e382-88
- Short N, Kantarjian H, Jain N, et al. Ponatinib and blinatumomab for patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: a subgroup analysis from a phase II study. *Blood* 2022; 140: 513–15
- Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2016; 34(36):4381-4389
- Surowka M, Klein C. A pivotal decade for bispecific antibodies? *MABS* 2024; 16(1):2321635
- Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres, et al. Epcoritamab, a novel, subcutaneous CD3 x CD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: dose expansion in a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(12):2238-2247
- Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. ABCL-422 subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (EPCORE NHL-1): pivotal results from a phase 2 study. *Clinical Lymphoma Myeloma Leukemia*. 2022;22:S379
- Tian Z, Liu M, Zhang Y, Wang X. Bispecific T cell engagers: an emerging therapy for management of hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2021 May 3;14(1):75. doi: 10.1186/s13045-021-01084-4
- Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet* 2021 ; 398:665-74
- Viardot A, Hess G, Bargou RC, et al. Durability of complete response after blinatumomab therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(11):2767-2770
- Viardot A, Goebeler ME, Hess G, et al. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2016;127(11):1410-1416. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-651380>
- Zhao J, Song Y, Liu D. Recent advances on blinatumomab for acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol Oncol* 2019; 8:28

Module IV: Administration et effets secondaires de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

Les points récapitulatifs :

- Avant d'initier une immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T, les patients doivent être soumis à des examens de dépistage d'une infection active, de vérification du bon fonctionnement des organes (c.-à-d., le muscle cardiaque) et de la moelle osseuse, ainsi que de la présence de comorbidités.
- En raison du profil de toxicité significatif lié à l'immunothérapie par Abs, il est hautement recommandé de fournir aux patients et à leurs aidants des informations appropriées et suffisantes concernant les effets secondaires, les signes et symptômes qui permettent de les reconnaître et le moment auquel il faut demander une assistance à un professionnel de santé.
- L'augmentation de doses par paliers progressifs est une phase plutôt propre à l'immunothérapie par Abs ; la justification de recourir à une augmentation de dose progressive est que ces molécules sont des anticorps engageant les lymphocytes T, en d'autres termes les lymphocytes T sont engagés et activent par la suite d'autres cellules immunitaires. En réponse à cette augmentation de dose, les lymphocytes B libèrent des cytokines pouvant, quelquefois, entraîner des effets indésirables sévères.
- Le syndrome de relargage de cytokines (SRC) apparaît le plus souvent lors de la phase d'augmentation de dose par paliers progressifs de l'immunothérapie par Abs et peut se révéler sévère s'il n'est pas traité à temps et de manière appropriée.
- La survenue d'une neurotoxicité associée aux anticorps engageant les lymphocytes T est peu fréquente, mais peut se développer simultanément avec, ou peu de temps après la survenue d'un SRC, ou seul et se caractérise par des céphalées, une confusion mentale et des convulsions.

Module IV: Administration et effets secondaires de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

- A. Introduction
- B. Préparation du patient
 - i. Sélection du patient
 - ii. Sensibilisation du patient et de l'aidant
- C. Techniques destinées à encourager et soutenir la prise de décision partagée
- D. Procédures d'administration
 - i. Prémédication
- E. Événements indésirables
 - i. Syndrome de relargage de cytokines (SRC)
 - a. Prophylaxie
 - b. Classification des grades de sévérité
 - c. Prise en charge
 - d. Modifications des doses et répétition du traitement
 - ii. Neurotoxicité
 - a. Signes cliniques
 - b. Classification des grades de sévérité du syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS)
 - c. Prise en charge
 - iii. Infections
 - a. Prophylaxie
 - b. Prise en charge
- F. Évaluation et prise en charge des autres effets secondaires fréquents de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T
- G. Incidence de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques sur la qualité de vie liée à la santé
- Références

Module IV: Administration et effets secondaires de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

Introduction

Les anticorps bispécifiques, actuellement, utilisés en monothérapie chez les patients atteints d'hémopathies malignes lourdement prétraités ont montré des taux de réponse au traitement remarquables. Actuellement, l'ensemble de ces molécules (blinatumomab, teclistamab, elranatamab, talquetamab, mosunetuzumab, glofitamab et épcoritamab) sont classées comme des anticorps engageant les lymphocytes T ou BiTE. L'administration de ces molécules est réalisée par paliers afin de réduire le risque et la sévérité du syndrome de relargage de cytokines (SRC), qui est l'événement indésirable le plus fréquent, et le plus dangereux, lié à l'utilisation de BiTE en raison de l'activation des lymphocytes T. De manière plus positive, les profils de toxicité des BiTE semblent être liés à une incidence et une sévérité plus faibles des principales toxicités, tels que le SRC et la neurotoxicité que la thérapie par cellules CAR-T. Par conséquent, ils peuvent être administrés à une population de patients plus vaste dans un plus large éventail de milieux thérapeutiques (Crombie 2024). Le développement d'Abs avec des cibles différentes de celles déjà identifiées (c.-à-d., CD3, CD19, CD20, BCMA et GPRC5D) peut modifier le type et l'ampleur des effets secondaires observés par les patients.

Le présent module abordera, non seulement, la bonne tolérance de l'administration de BiTE, mais également la prophylaxie, la reconnaissance et la prise en charge précoces des toxicités fréquentes liées à l'activation du système immunitaire par le traitement par BiTE et leurs implications pour les professionnels de santé, ainsi que les patients et leurs aidants.

Préparation du patient

Sélection du patient

La réalisation d'une évaluation clinique complète et la réalisation d'analyses biologiques initiales courantes sont recommandées avant l'initiation d'une immunothérapie par Abs. Les patients doivent être soumis à un examen de dépistage d'une infection active, de vérification du bon fonctionnement des organes (c.-à-d.,

le muscle cardiaque) et de la moelle osseuse, ainsi que de la présence de comorbidités (Ludwig 2023). En cas d'infection active, il peut s'avérer nécessaire de différer le début du traitement ou de réaliser un examen cardiaque plus approfondi et, éventuellement, de modifier les paramètres thérapeutiques afin de permettre la prise de mesures d'interventions d'urgence lors de l'identification de comorbidités cardiaques. Le dépistage du risque nutritionnel peut permettre la mise en œuvre de mesures multidisciplinaires appropriées avant l'aggravation des questions nutritionnelles en retardant ou en empêchant éventuellement l'initiation du traitement.

Patients âgés

Étant donné qu'il n'existe pas de patient âgé type atteint d'un cancer, l'âge chronologique et l'âge biologique (ou fonctionnel) peuvent varier considérablement d'un patient à l'autre, ce qui ajoute une couche de complexité à la prise de décision concernant le traitement à adopter. L'âge chronologique peut être influencé par le processus de vieillissement, les réserves physiologiques et les comorbidités, ainsi que l'environnement social et les comportements liés à l'hygiène de vie.

En raison de l'entrée en jeu de diverses maladies chez le patient âgé (c.-à-d., comorbidités, polypharmacie, troubles cognitifs, humeur dépressive et le risque de rechute,

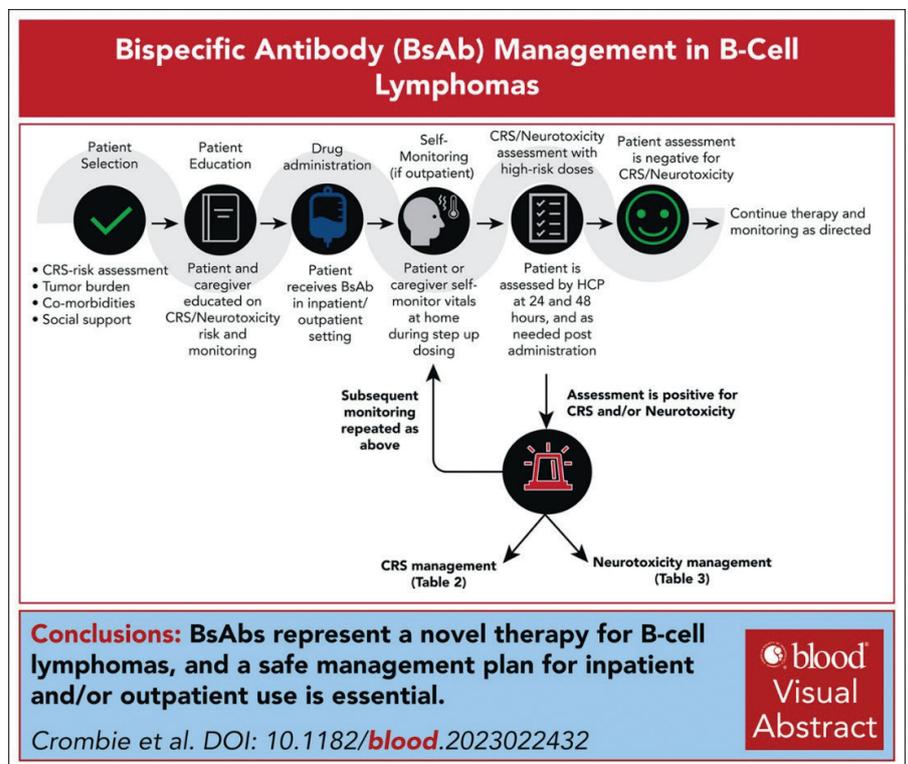


Figure 1. Exemple de diagramme de flux relatif à la prise en charge des patients destinés à recevoir une immunothérapie par Abs. Source : Crombie 2024

Module IV: Administration et effets secondaires de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

Tableau 1. Thèmes de sensibilisation à aborder avec le patient/l'aidant

Thèmes	Contenu pédagogique
Informations relatives au traitement par Abs	Posologie, calendrier, voie d'administration, durée du traitement, prémédications, objectif du traitement
Toxicités (générales) liées au traitement	Ce qu'ils sont, quand ils surviennent, les signes et symptômes, les mesures à prendre lors de l'auto-surveillance et la fréquence. L'éventualité d'une hospitalisation pour prendre en charge les toxicités liées au traitement.
Les symptômes du SRC à surveiller :	Température $\geq 38^{\circ}$ C Pouls : > 110 bpm ou > 20 bpm par rapport aux valeurs initiales (au repos) ; rythme cardiaque irrégulier PA : augmentation de la PA systolique > 10 mmHg et/ou < 90 mmHg
Les symptômes de neurotoxicité à surveiller :	Confusion mentale ; difficultés d'élocution ou de concentration, difficultés à rester éveillé ; actions anormales ; céphalées, sensation d'anxiété ; convulsions
Risque accru d'infection	Surveiller la température : À domicile, prendre la température 3 fois par jour pendant les 48 premières heures après chaque augmentation de dose administrée dans un établissement de soins ambulatoires.
Considérations générales	Instructions destinées à informer les professionnels de santé (PdS) de tout changement de l'état de santé général (p. ex, céphalées, vertiges, douleurs corporelles, nausées/vomissements). Il convient de ne pas conduire de véhicule ni d'utiliser des machines lourdes pendant environ 48 heures suivant l'augmentation de doses ou en présence de modifications neurologiques.
Numéros d'appels d'urgence	Quand contacter un professionnel de santé, qui contacter, quand demander une assistance à un service d'urgence désigné et quelles informations à fournir une fois sur place ? Les professionnels de santé doivent fournir les coordonnées des personnes à contacter en cas d'urgence.
PA, pression artérielle ; Abs, immunothérapie par anticorps bispécifiques ; SRC, syndrome de relargage de cytokines ; PdS, professionnel de santé Sources : Rivera 2020	

pour n'en citer que quelques-uns), tous les patients âgés doivent être soumis à un dépistage et/ou une évaluation gériatrique pour identifier les déficits de leur état de santé et de leur état fonctionnel, y compris de leur état nutritionnel avant de commencer un traitement par Abs. La survenue de déficits nutritionnels au sein de cette population a été liée à un risque plus élevé de mortalité (Aaldriks 2013 ; Zhang 2021 ; Zhang 2019) et à un facteur de risque majeur de l'obtention de faibles réponses au traitement (Murry 1998).

Sensibilisation du patient/de l'aidant

Une autre étape essentielle précédant l'administration proprement dite d'une immunothérapie par Abs est la fourniture suffisante d'informations au patient ou à l'aidant (**Figure 1**). En raison du profil de toxicité significatif lié à l'immunothérapie par Abs, il est hautement recommandé de fournir aux patients et à leurs aidants des informations appropriées et suffisantes afin d'obtenir leur consentement éclairé. Un professionnel de santé ayant une expertise en immunothérapie par Abs doit fournir des informations complètes sur les risques et les bénéfices de ce traitement en utilisant un langage facilement compréhensible par les patients ou les aidants et doit être disponible pour assurer le suivi des patients en cas de questions supplémentaires.

La sensibilisation des patients, comprenant des informations écrites et orales sur les effets secondaires, l'auto-surveillance, la prise en charge des événements indésirables et les coordonnées des personnes à contacter en cas d'urgence, est primordiale pour identifier rapidement les symptômes, les déclarer et les prendre en charge (**Tableau 1**) (Crombie 2024 ; Taylor 2019). Un suivi doit être effectué à intervalles réguliers afin d'évaluer la compréhension par les patients du matériel pédagogique mis à leur disposition et évaluer tout changement survenu à leur domicile.

Il convient d'apprendre aux patients et aux aidants à reconnaître des variations importantes de leurs signes vitaux et les symptômes cliniques d'hypoxie ou d'hypotension artérielle. Par ailleurs, il serait utile de mettre à disposition des patients ou des aidants les données initiales relatives à leurs signes vitaux de manière à ce qu'ils puissent les comparer en cas de besoin.

Il est proposé, également, d'inviter les patients à mettre une carte dans leur portefeuille indiquant qu'ils ont reçu un traitement par Abs, les effets secondaires éventuels et les coordonnées de l'établissement dans lequel ils sont traités (Crombie 2024).

Module IV: Administration et effets secondaires de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

Techniques destinées à encourager et soutenir la prise de décision partagée

La prise de décision partagée est un aspect important des soins de santé centrés sur le patient. Il peut être primordial, en particulier pour les patients atteints d'hémopathies malignes récidivantes ou réfractaires, car il manque souvent de soins de référence uniformes rendant ainsi le choix du traitement complexe. En outre, en cas de récurrence, les difficultés rencontrées lors de la pose du diagnostic initial refont surface et peuvent être exacerbées (Hulin 2017). Dans ce contexte, les professionnels de santé et les patients peuvent avoir plus de possibilités pour adapter les décisions thérapeutiques en fonction des facteurs cliniques et des préférences, des valeurs et des objectifs du patient (Kane 2014). Les caractéristiques de la prise de décision partagée comprennent a) la sensibilisation du patient sur les options thérapeutiques et l'invitation du patient à participer aux prises de décision, b) l'évaluation des préférences du patient en matière de rôle décisionnel, c) la discussion de chaque option thérapeutique et d) le soutien apporté au patient en matière d'exploration des options thérapeutiques avant de prendre une décision concernant un traitement (Elwyn 2012 ; Legare 2013).

Selon la revue de littérature, il existe trois barrières critiques, mais modifiables dans les domaines de

communication et de prise de décision thérapeutique concernant les hémopathies malignes.

1. Les cliniciens sous-estiment, fréquemment, les besoins en matière d'informations des patients atteints d'hémopathies malignes, ainsi que le type d'information souhaité.
2. Les perceptions des cliniciens relatives aux valeurs et aux objectifs de traitement ne coïncident souvent pas avec celles des patients.
3. Les cliniciens et les patients font état de perceptions contradictoires concernant leurs rôles dans la prise de décision thérapeutique. Certains patients préfèrent un rôle partagé ou actif, alors que ce point de vue n'est souvent pas partagé par les cliniciens (Covvey 2019).

Hélas, assez peu d'études cliniques ont évalué les préférences thérapeutiques et comment ces préférences sont déterminées par des expériences à long terme de survie au cancer. Par ailleurs, il existe une seule étude quantitative ayant évalué et identifié, lors d'entretiens réalisés avec des patients, quatre caractéristiques de traitement identifiées par les patients comme étant hautement prioritaires et quatre comme étant faiblement prioritaires (**Encadré 1**).

Une autre étude a réalisé une revue de la littérature sur les hémopathies malignes destinée à identifier les barrières aux prises de décision thérapeutiques. Parmi celles-ci, on

Encadré 1 Liste des caractéristiques de traitement hautement ou faiblement prioritaires identifiées par les patients atteints de myélome récidivant/réfractaire

Caractéristiques hautement prioritaires	
Espérance de vie	L'allongement (ou non) de la durée de vie grâce à un traitement
Effets secondaires physiques	N'augmente pas les effets secondaires fréquents, tels que la fatigue
Effets secondaires cognitifs	Ne contribue pas aux problèmes de mémoire ou de concentration
Impact financier	Comment les frais de traitement sont-ils couverts (p. ex. par le gouvernement, par les compagnies d'assurance)
Caractéristiques faiblement prioritaires	
Mode d'administration	Comment le traitement est-il administré (c.-à-d. par voie orale à la maison ou par voie IV à l'hôpital/la clinique)
Intervalles de traitement	Permet de faire des pauses de type « temps d'arrêt » ou « sans traitement » pendant les périodes de traitement
Effets secondaires psychologiques/émotionnels	Les effets secondaires liés au traitement sont prévisibles de manière à vous permettre de prendre des dispositions
Effets secondaires perturbant le sommeil et l'humeur	N'augmente pas les troubles du sommeil ni les sautes d'humeur

Source: Parsons 2019

Module IV: Administration et effets secondaires de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

Tableau 2. Rôle des infirmiers(-ières) dans la prise de décision partagée

Rôle	Tâches
Membre de l'équipe de soins	Résoudre des conflits au sein de l'équipe multidisciplinaire et soutenir le processus de prise de décision partagée tout en restant objectif concernant l'option thérapeutique la plus optimale. Lier un contact étroit avec les patients permet une participation directe à la prise de décision partagée.
Coach décisionnel	Le contact fréquent avec les patients permet aux infirmiers(-ières) de fournir un soutien non directif. Évaluation des besoins décisionnels des patients pour adapter les activités de soutien à la prise de décision en fonction des besoins, suivre et faciliter les progrès dans la mise en œuvre des décisions ; aider les patients à comprendre les valeurs et les objectifs souhaités en termes de résultats.
Représentant de patients	Les infirmiers(-ières) mettent à disposition leur expertise en oncologie et leur expérience afin d'aider les patients à assimiler des informations complexes sur les soins en cancérologie avec des préférences personnelles dont celles relatives à la qualité de vie. De plus, les infirmiers(-ières) défendent les préférences des patients en tant que membres de l'équipe multidisciplinaire.
Liaison continue	Les infirmiers(-ières) servent d'intermédiaire pour présenter le point de vue des patients aux autres membres de l'équipe ; dans ce rôle, ils(elles) comblent le fossé entre les professionnels de santé et les patients/familles. Les infirmiers(-ières) procèdent à des évaluations continues des conflits décisionnels potentiels et/ou du sentiment de regret décisionnel.

Adapté de : Olling 2021

compte : les perceptions erronées des cliniciens concernant les valeurs et les objectifs de traitement des patients ; les perceptions discordantes concernant les préférences en matière de rôle joué par le patient pendant la prise de décision thérapeutique ; le style de langage utilisé par les cliniciens (LeBlanc 2019). Il est intéressant de noter que, d'après les résultats d'une revue systématique Cochrane sur l'utilisation des outils d'aide à la prise de décision (c.-à-d., brochures, vidéos ou outils pédagogiques en ligne sur les traitements, options thérapeutiques, etc.) pour soutenir la prise de décision des patients (ne ciblant pas particulièrement une population de patients cancéreux), l'utilisation des outils d'aide à la prise de décision permet aux patients de se sentir mieux éclairés, mieux informés et plus conscients de ce qui compte le plus pour eux. En outre, lorsqu'ils disposent de ces types d'outils d'aide, ils ont probablement des attentes plus précises quant aux avantages et aux inconvénients des options et participent probablement davantage à la prise de décision. L'utilisation des outils d'aide à la décision pourraient permettre aux patients, non seulement, de réussir à prendre des décisions qui sont cohérentes avec leurs valeurs, mais également d'entamer des discussions avec leur médecin concernant les programmes de traitement (Legare 2017).

Outre les outils d'aide à la décision, tels que décrits ci-dessus pour soutenir la prise de décision partagée, certains auteurs préconisent l'utilisation d'outils de communication pour évaluer les objectifs de traitement et les valeurs des résultats de traitement des patients (p. ex., efficacité, innocuité, qualité de vie), recueillir des données

relatives au degré de participation préféré du patient lors du processus de prise de décision et évaluer les lacunes en matière d'information pour s'assurer de la compréhension du patient (Bylund 2023). Bien qu'il n'ait été évalué précédemment que dans le cadre de patients atteints de tumeurs solides, un outil d'aide à la prise de décision partagée est le Questionnaire sur la prise de décision partagée à 9 questions (SDM-Q-9) (Wu 2019). L'implication des aidants dans les possibilités d'échange d'informations en dehors des visites médicales (Hubbard 2010) et l'implication d'un plus grand nombre de membres de l'équipe multidisciplinaire, ainsi que l'attention accordée à la diversité culturelle peuvent contribuer au soutien apporté à la prise de décision partagée (Kane 2014).

Les infirmiers(-ières) spécialisé(e)s en oncologie jouent un rôle primordial dans l'aide donnée aux patients pour explorer et comprendre les principales décisions auxquelles ils peuvent être confrontés. La vaste étendue de leurs connaissances et de leur expérience liées à l'aspect médical relatif aux difficultés de prise de décision concernant la prise en charge des symptômes et le choix des traitements susceptibles d'influer sur l'espérance de vie et la qualité de vie des patients, ainsi que sur leur relation étroite avec les patients et leurs familles permettent d'obtenir des informations concernant les préférences et les valeurs des patients et permettent, également, aux infirmiers(-ières) de jouer un rôle essentiel dans la prise de décision partagée, même s'ils(elles) ne reconnaissent pas l'impact de leur rôle (Tableau 2) (Olling 2021).

Module IV: Administration et effets secondaires de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

Posologie et schémas d'administration des immunothérapies par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

L'augmentation de dose par paliers progressifs est une phase plutôt propre à l'immunothérapie par Abs. La justification de recourir à une augmentation de dose progressive est que ces agents sont des anticorps engageant les lymphocytes T, en d'autres termes ces lymphocytes T sont chargés de « tuer » la cible. En réaction à cette « attaque », les lymphocytes B libèrent des

cytokines. En cas de suractivation des cellules immunitaires, le résultat peut entraîner le développement d'un SRC et/ou d'un syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS). Par conséquent, le fait de commencer le traitement par des faibles doses peut permettre de « stimuler » le système immunitaire ou réduire le fardeau de la maladie et diminuer ainsi le risque de SRC (Lim 2024). Le schéma thérapeutique par blinatumomab comporte une phase unique d'augmentation de dose progressive (environ 1/3 de la dose totale), l'autre Abs comporte une double, voire une triple augmentation de

Tableau 3. Schémas posologiques des immunothérapies par Abs engageant les lymphocytes T autorisés dans le traitement des hémopathies malignes

Abs	Voie d'administration	Augmentation de dose par paliers progressifs	Hebdomadaire/ Administration de dose suivante	Remarques
Blinatumomab (Blinicyto®) LAL à cellules B avec MRM	Voie IV		Traitement d'induction: Jours 1 à 28, Administration continue de 28 µg/jour par voie IV à l'aide d'une pompe à perfusion Traitement de consolidation : Jours 1 à 28, 28 µg/jour	Une hospitalisation est recommandée pendant les 9 premiers jours du premier cycle de traitement et les 2 premiers jours du second cycle. Une surveillance étroite par un professionnel de santé ou une hospitalisation est recommandée pour le début des cycles suivants et en cas de reprise du traitement.
Blinatumomab (Blinicyto®) LAL à cellules B r/r	Voie IV	Traitement d'induction, Cycle 1 : Jours 1 à 7, 9 µg/jour Jours 8 à 28, 28 µg/jour Traitement d'induction, Cycle 2 : Jours 1 à 28, 28 µg/jour	Traitement de consolidation, Cycle 3 à 5 : Jours 1 à 28, 28 µg/jour Traitement continu, Cycles 6 à 9 : Jours 1 à 28, 28 µg/jour	Hospitalisation recommandée pendant les 9 premiers jours du premier cycle de traitement et les 2 premiers jours du second cycle. Pour tous les débuts de cycle suivant et lors d'une reprise du traitement (c.-à-d., une interruption du traitement pendant 4 heures ou plus), une surveillance étroite par un professionnel de santé ou une hospitalisation est recommandée.
Mosunetuzumab (Lunsumio®) Lymphome folliculaire r/r	Voie IV	Cycle 1 Jour 1, 1 mg ; Jour 8, 2 mg ; Jour 15, 60 mg Cycle 2 Jour 1, 60 mg	Cycle 3+ Jour 1, 30 mg	
Glofitamab (Columvi®) LDGCB r/r, LDGCB, lymphome folliculaire r/r	Voie IV	Cycle 1 Jour 1, obinutuzumab 1000 mg ; Jour 8, 2,5 mg ; Jour 15, 10 mg Cycle 2 Jour 1, 30 mg	Cycles 2 à 12 Jour 1, 30 mg	Administrer dans un endroit ayant un accès immédiat à une assistance médicale pour prendre en charge un SRC Des instructions posologiques spécifiques doivent être respectées afin de reprendre le traitement par glofitamab.
Epcoritamab (Epkinyly®) (Tepkinly®) LDGCB r/r, lymphome à cellules B de haut grade	Voie SC	Cycle 1 Jour 1, 0,16 mg ; Jour 8, 0,8 mg	Cycle 1 : Jour 15, 48 mg ; Jour 22, 48 mg Cycles 2 et 3 : Jours 1, 8, 15, 22, 48 mg Cycles 4 - 9 : Jours 1 et 15, 48 mg Cycle 10+ : Jour 1, 48 mg	Une hospitalisation pendant 48 heures est recommandée après l'administration du Cycle 1. Une hospitalisation est recommandée au Jour 15 avec une dose de 48 mg (dose totale).

Module IV: Administration et effets secondaires de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

Tableau 3. Schémas posologiques des immunothérapies par Abs engageant les lymphocytes T autorisés dans le traitement des hémopathies malignes

Abs	Voie d'administration	Augmentation de dose par paliers progressifs	Hebdomadaire/ Administration de dose suivante	Remarques
Teclistamab (Tecvayli®) MM r/r	Voie SC	Jour 1, 0,06 mg/kg Jour 4, 0,3 mg/kg	Jour 7, 1,5 mg/kg Puis : toutes les semaines jusqu'à la progression de la maladie	Une admission à l'hôpital est fortement recommandée pendant la phase d'augmentation de dose progressive afin de surveiller étroitement l'apparition d'un SRC.
Talquetamab (Talvey) MM r/r 1 x/semaine	Voie SC	Jour 1, 0,01 mg/kg Jour 4, 0,06 mg/kg	Jour 7, 0,4 mg/kg Puis : toutes les semaines jusqu'à la progression de la maladie	Une admission à l'hôpital est fortement recommandée pendant la phase d'augmentation de dose progressive afin de surveiller étroitement l'apparition d'un SRC.
Talquetamab (Talvey®) MM r/r 2 x/semaine	Voie SC	Jour 1, 0,01 mg/kg Jour 4, 0,06 mg/kg Jour 7, 0,4 mg/kg	Jour 10, 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à la progression de la maladie	Une admission à l'hôpital est fortement recommandée pendant la phase d'augmentation de dose progressive afin de surveiller étroitement l'apparition d'un SRC.
Elranatamab (Elrexio®) MM r/r	Voie SC	Jour 1, 12 mg Jour 4, 32 mg	Jour 8 : 76 mg jusqu'à la Semaine 24 Semaine 25 : 78 mg, 2 x/semaine	Une hospitalisation est recommandée pendant 48 heures suivant l'administration de la première augmentation de dose et pendant 24 heures suivant l'administration de la seconde augmentation de dose.

LAL, leucémie aiguë lymphoblastique ; SRC, syndrome de relargage de cytokines ; LDGCB, lymphome diffus à grandes cellules B ; PdS, professionnel de santé ; IV, injection par voie intraveineuse ; MM, myélome multiple ; MRM, maladie résiduelle minimale ; r/r, récidivant(e)/réfractaire ; SC, injection par voie sous-cutanée ;

Sources : Amgen (blinatumomab) ; Genentech (mosunetuzumab) ; Genentech (glofitamab) ; Genmab (épcoritamab) ; Janssen (talquetamab) ; Janssen (teclistamab) ; Pfizer (elranatamab)

dose progressive (administration de dose une fois ou deux fois par semaine) (Tableau 3). La première augmentation de dose progressive varie, généralement, de 1/300 à 1/3 de la dose totale et la seconde augmentation de dose progressive se situe entre 1/60 et 1/2 de la dose totale. Le calendrier des augmentations de dose progressives prend, habituellement, en compte la disparition de tout événement indésirable survenu avant l'administration d'une seconde dose (Lim 2024).

L'effet de la dose d'attaque peut être perdu en cas d'interruption du traitement ou si l'administration du traitement est retardée en raison de la présence d'une infection ou d'événements indésirables qui doivent d'abord disparaître avant la poursuite du traitement. La reprise de l'administration de doses après une interruption ou un délai d'attente avant le début du traitement doit faire l'objet d'une évaluation au cas par cas et en fonction de certains paramètres pharmacocinétiques (Elmeliog 2024). En cas d'interruption de traitement d'une durée supérieure à environ 6 semaines, lorsque la dose complète a été atteinte, il peut s'avérer nécessaire

de répéter l'administration de la dose d'attaque et des augmentations de dose.

L'administration de la plupart des Abs par injection sous-cutanée (SC) offre plusieurs avantages par rapport à une administration par voie intraveineuse (IV). L'administration de doses par voie sous-cutanée peut permettre d'améliorer le confort et l'observance thérapeutique du patient par rapport à une injection par voie IV, mais surtout, une absorption plus lente avec une administration par voie SC pourrait, non seulement, diminuer le risque de SRC et l'apparition d'autres événements indésirables, mais également augmenter l'intensité des doses (Ball 2023).

Pour conclure, outre les différences entre les voies d'administration, la durée d'administration diffère entre les Abs. Prenons l'exemple du mosunetuzumab et du glofitamab qui ont des schémas thérapeutiques fixes, tandis que le teclistamab et le talquetamab sont administrés jusqu'à la détection de la progression de la maladie ou d'une toxicité.

Module IV: Administration et effets secondaires de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

Les professionnels de santé concernés par l'administration d'immunothérapies par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T sont invités à consulter les informations de prescription des fabricants pour obtenir des instructions spécifiques quant aux schémas posologiques de la molécule et sur les toxicités liées au traitement, ainsi que leur prise en charge. Les adresses électroniques des fabricants de ces molécules décrites dans le présent module figurent dans la rubrique Références.

Procédures d'administration

La plupart des fabricants recommandent que ces molécules soient administrées par un professionnel de santé (PdS) qualifié en présence d'une assistance médicale appropriée afin de prendre en charge d'éventuelles réactions sévères, telles qu'un SRC et un ICANS.

Prémédication

Une prémédication, comprenant l'utilisation de corticoïdes en prophylaxie, doit être administrée conformément aux informations de prescription indiquées sur l'étiquette de chaque Abs (Crombie 2024). De manière générale, une association d'acétaminophène (un antipyrétique et analgésique), de diphénhydramine (un antihistaminique) et de corticoïdes est recommandée. La dexaméthasone est privilégiée, car son utilisation est liée à une tendance à une incidence plus faible de SRC par rapport à d'autres corticoïdes.

Événements indésirables

Les effets indésirables liés à l'utilisation d'une immunothérapie par Abs engageant les lymphocytes T proviennent de l'effet pharmacologique de ces agents, qui s'appuie sur l'attaque immunologique contre les antigènes tumoraux qui sont à l'origine, non seulement, de la prolifération des lymphocytes T, mais aussi de la lyse des cellules tumorales (Geraud 2024). Comme c'est le cas pour tous les agents anticancéreux qui ciblent les antigènes tumoraux, les toxicités sont soit un effet « on-target » (« sur cible ») attendu lié à l'antigène tumoral, soit un effet « off-target » (« hors cible ») inattendu qui n'est pas lié à l'antigène tumoral. Le profil d'innocuité des effets indésirables « on-target » varie en fonction du type et de l'ampleur de l'effet de l'antigène tumoral sur le tissu sain.

Le syndrome de relargage de cytokines (SRC) est la réaction générale apparaissant en premier et, également, la plus fréquente lors de l'administration d'anticorps engageant les lymphocytes T. Les autres principaux effets indésirables signalés lors de l'utilisation d'anticorps engageant

les lymphocytes T sont des événements indésirables neurologiques, tels que le syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS), des infections, des réactions de poussée tumorale et des cytopénies (Geraud 2024). Les événements indésirables liés à l'utilisation d'anticorps engageant les lymphocytes T dépendent fortement de l'intensité de la dose de traitement administrée. Le profil d'événements indésirables des anticorps engageant les lymphocytes T est relativement constant et prévisible. De plus, les événements apparaissent, généralement, lors de la phase d'augmentation de dose ou juste après son administration (Geraud 2024). Cependant, l'apparition et la gravité des événements indésirables connus peut dépendre de certains facteurs de risque liés au patient, à la maladie et au traitement (Tableau 4).

Syndrome de relargage des cytokines

Bien que le SRC soit, également, un effet secondaire d'apparition fréquente lors d'une thérapie par cellules CAR-T et d'autres thérapies par cellules effectrices immunitaires, le moment d'apparition, la qualité et la sévérité de l'effet indésirable liés aux thérapies par anticorps engageant les lymphocytes T sont différents (Crombie 2024). En outre, le SRC représente un défi majeur au développement futur d'Abs engageant les lymphocytes T.

Les signes et symptômes du SRC sont très semblables à ceux d'une réaction liée à une perfusion ; les symptômes d'une réaction liée à une perfusion correspondent à des symptômes de réactions allergiques accompagnés d'une réaction d'hypersensibilité, tandis que les symptômes du SRC correspondent à une réaction fébrile due à une réponse immunitaire inflammatoire induite par l'action du traitement. La réaction liée à la perfusion précède souvent un SRC. Aux fins du présent document, ces deux événements indésirables seront décrits ensemble comme un SRC.

L'apparition de fièvre, qui peut être un signe isolé, peut présenter des complications avec l'apparition de réactions sévères, si le SRC n'a pas été identifié ni traité à temps. Les signes et symptômes d'une réaction sévère comprennent : hypotension artérielle, tachypnée, hypoxémie et dysfonctionnement organique. Étant donné que les signes et symptômes du SRC sont susceptibles d'être confondus avec ceux des infections ou d'autres troubles, les antécédents médicaux détaillés doivent être recueillis et un examen clinique complet, ainsi que des analyses biologiques doivent être réalisés chez tous les patients suspects d'être atteints d'un SRC.

Un SRC apparaît, généralement, dans les 24 heures suivant l'injection par voie intraveineuse d'Abs et après au moins 24 heures d'une administration par voie sous-cutanée (Usmani 2021). Cependant, l'incidence, le moment et l'apparition d'un SRC varie en fonction du

Module IV: Administration et effets secondaires de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

Tableau 4. Facteurs de risque relatifs à des événements indésirables spécifiques survenant lors de l'utilisation d'une immunothérapie par Abs engageant les lymphocytes T

	SRC	ICANS	Infections
Propre au patient	Comorbidités; infections	SRC ; un plus jeune âge ; des troubles neurologiques préexistants	Âge ; comorbidités ; épisodes fréquents et antérieurs d'infections ; SRC ; lymphopénie (déficit en lymphocytes B et T) ; neutropénie ;
Lié au traitement	Charge tumorale	Charge tumorale	Réfractaire, maladie mal contrôlée
Lié au traitement	Plus forte dose d'Abs		Forte dose et longue durée de traitement par glucocorticoïdes ; inhibiteurs du TNF- α ; infections bactériennes et granulomateuses ; administration antérieure d'anticorps monoclonaux anti-CD38 ; réactivation de virus
Observations	Le SRC apparaît rapidement après l'administration d'Abs.	Il est souvent précédé d'un SRC.	L'âge biologique est plus important que l'âge chronologique ; les antécédents d'infections représentent un paramètre sensible du risque d'infection ; les thérapies ciblant le BCMA provoquent une déplétion en lymphocytes B plus prononcée et une déplétion en plasmocytes sains ; le SRC est davantage lié à la présence d'infections bactériennes que virales ou fongiques.

BCMA, antigène de maturation des lymphocytes B ; Abs, anticorps bispécifiques ; SRC, syndrome de relargage de cytokines ; ICANS, syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires
Adapté de : Ludwig 2023

sous-type de maladie, de l'Abs, de la voie d'administration (intraveineuse vs sous-cutanée) et du schéma posologique (Crombie 2024).

Lors de l'étude MajesTEC-1 dont les résultats ont permis d'obtenir l'AMM pour teclistamab, 50 % des cas de SRC étaient de grade 1 et 21 % étaient de grade 2. De plus, 33 % des patients présentaient >1 événement indésirable de type SRC. Le SRC est apparu lors de la phase d'augmentation de dose. Il a été découvert, en outre, que l'utilisation de tocilizumab permet de diminuer le risque de développement ultérieur d'un SRC chez les patients le recevant lors de leur premier événement indésirable de type SRC. Ces auteurs recommandent, également, d'évaluer les patients avant l'administration d'Abs afin de déceler tout signe de fièvre et/ou d'infection (Martin 2023). La plupart des études rapportent l'apparition d'événements de type SRC liés à l'utilisation d'Abs lors du cycle 1 pendant la phase d'augmentation de dose peu de temps après l'injection, allant de quelques heures après l'injection au lendemain, et dont la durée varie de 1 à 3 jours, mais nécessitant rarement une admission en service de soins intensifs (Gurumurthi 2023).

Prophylaxie

La prémédication par corticoïdes et l'augmentation de dose progressive au moment de l'initiation du traitement peuvent être utilisées pour atténuer le risque de survenue d'un SRC et diminuer sa sévérité, ainsi que sa durée

(Tableau 6). L'utilisation de corticoïdes en tant que prémédication et après chaque augmentation de dose permet fréquemment de réduire davantage le risque de SRC. Plus récemment, l'utilisation d'anticorps anti-CD3 à affinité CD3 réduite pour dissocier la destruction des lymphocytes T de la sécrétion des cytokines a fait l'objet d'une étude (Klein 2024).

Classification des grades de sévérité

L'American Society for Transplantation and Cellular Therapy a mis au point un schéma pour la classification du SRC (tableau 5).

Prise en charge

Des soins de soutien doivent être initiés chez les patients qui développent un SRC, y compris une administration rapide d'anticorps bloquant le récepteur IL-6 (p. ex., tocilizumab) ou corticoïdes. Une diminution ou interruption provisoire de dose peut être mise en œuvre si des Abs présentant des demi-vies courtes sont administrés par perfusion intraveineuse continue (van de Donk 2023). Les autres interventions de soins de soutien comprennent: antipyrétiques (acétaminophène), administration de liquides par voie IV et apport en oxygène (Tableau 6). Habituellement, les patients se rétablissent rapidement à la suite de mesures de soins de soutien, mais un SRC plus sévère (grades 3 - 4) peut exiger une surveillance et une assistance intensives dans une unité de soins intensifs et doit être considéré comme potentiellement mortel.

Module IV: Administration et effets secondaires de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

Modification de doses et répétition du traitement

Des modifications de doses, des interruptions de doses ou un retard dans la prise de la dose suivante, nécessitant éventuellement la répétition de l'augmentation du schéma posologique pour réinitier le traitement peuvent s'avérer nécessaires après un épisode de SRC. Étant donné que ces mesures peuvent différer entre les Abs, il est recommandé de se reporter aux informations de prescription pour chaque Abs afin d'obtenir les instructions détaillées. De même, la nécessité et la pertinence de traiter à nouveau un patient par Abs après un épisode de toxicité de haut grade, telle qu'un SRC doivent être déterminées en fonction des instructions du fabricant (Crombie 2024).

Neurotoxicité

La survenue d'une neurotoxicité liée aux anticorps engageant les lymphocytes T est peu fréquente, mais peut se développer simultanément avec, ou peu de temps après la survenue d'un SRC, bien qu'il puisse apparaître seul (van de Donk 2023). Lorsque tel est le cas, il s'apparente au

syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS), qui se manifeste principalement par des céphalées et des vertiges et/ou un syndrome confusionnel, une dysphagie, des tremblements, une léthargie et des difficultés de concentration. L'apparition d'un ICANS est moins fréquente et présente, généralement, une sévérité plus faible avec des Abs par rapport à celle avec une thérapie par cellules CAR-T. Le taux de cas signalés (incidence) va de 1 % à 8 % dans les études cliniques (Crombie 2024). Une augmentation de dose et une prémédication peuvent diminuer le risque de survenu d'ICANS. Étant donné qu'une neurotoxicité apparaît rarement lors de l'utilisation d'Abs, il n'est pas nécessaire de soumettre systématiquement les patients asymptomatiques, dont l'examen neurologique est normal initialement, à des tests neurologiques courants.

En revanche, l'utilisation de blinatumomab est liée à une neurotoxicité de fréquence élevée (tous les grades, de 47 % à 53 % ; ≥ grade 3, de 7 % à 13 %), qui dans la plupart des cas tend à disparaître complètement (Klein 2024).

Tableau 5. Consensus de classification des grades de sévérité du syndrome de relargage des cytokines par la Société américaine de transplantation et de thérapie cellulaire (American Society for Transplantation and Cellular Therapy - ASTCT)

Signes / symptômes	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fièvre ¹	Température ≥ 38,0°C	Température ≥ 38,0°C	Température ≥ 38,0°C	Température ≥ 38,0°C
AVEC				
Hypotension artérielle	Aucune	Administration de liquides par voie IV en cas de besoin, mais ne nécessitant aucun agent vasopresseur.	Nécessitant un agent vasopresseur avec ou sans vasopressine	Nécessitant plusieurs agents vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine). L'ajout d'un second agent, en dehors de la vasopressine, est une forte indication d'une instabilité hémodynamique après la première intervention.
ET/OU ²				
Hypoxie	Aucune	Nécessitant l'administration d'O ₂ à faible débit via une canule nasale ³ ou un masque	Nécessitant l'administration d'O ₂ via une canule nasale à haut débit, un masque, un masque jetable sans recycleur ou un masque Venturi	Nécessitant l'administration d'O ₂ via via une ventilation positive (par ex. VPPC, BiPAP, intubation et ventilation mécanique)

BiPAP, ventilation à deux niveaux de pression expiratoire positive ; VPPC, ventilation en pression positive continue ; SRC, syndrome de relargage des cytokines ; IV, voie intraveineuse.

¹ La fièvre se définit par une température corporelle ≥ 38,0°C non imputable à une autre cause. Si la fièvre a disparu grâce aux antipyrétiques, au tocilizumab ou aux corticoïdes, la fièvre ne sert plus à évaluer la sévérité du SRC ; la classification des grades de sévérité du SRC est alors déterminée par l'hypotension artérielle et/ou l'hypoxie. ² Le grade du SRC est déterminé par l'événement le plus grave : hypotension artérielle ou hypoxie ne pouvant être attribuée à une autre cause. Prenons l'exemple d'un patient dont la température est de 39,5°C, présentant une hypotension artérielle nécessitant un traitement vasopresseur et une hypoxie nécessitant une canule nasale à faible débit, le SRC est classé dans ce cas comme étant de Grade 3. ³ Une canule nasale à faible débit délivre un débit d'oxygène à ≤ 6 l/minute. Le faible débit inclut, également, l'administration d'oxygène par masque, parfois utilisé en pédiatrie. Une canule nasale à haut débit délivre de l'oxygène à > 6 l/minute.

Adapté de : Lee, 2019

Module IV: Administration et effets secondaires de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

Tableau 6. Prise en charge du syndrome de relargage des cytokines par grade

Grade 1	<p>À domicile : Acétaminophène en cas de fièvre récurrente et si l'état du patient est cliniquement stable ; hydratation orale</p> <p>À domicile ou en ambulatoire : Administration d'une dose unique de 10 mg de dexaméthasone en cas de fièvre réfractaire ou récurrente. La patient peut rester chez lui si son état est cliniquement stable et s'il ne présente aucun autre symptôme préoccupant ; dans le cas contraire, évaluation du patient dans un établissement de soins de santé. Il convient d'envisager une administration de dexaméthasone et une évaluation en consultation des patients présentant plusieurs facteurs de risque de maladies multiples ou des comorbidités ; envisagez également une administration journalière de dexaméthasone en cas de persistance des symptômes.</p> <p>Il convient d'envisager un traitement anti-cytokine (p. ex, tocilizumab) en cas de fièvre prolongée (> 48 heures malgré l'administration de médicaments) ; une administration précoce de tocilizumab suivant l'administration de dexaméthasone doit être envisagée chez les patients présentant des facteurs de risque de maladies multiples.</p>
Grade 2	<p>Évaluer tous les patients en consultation. Une hospitalisation est recommandée pour la plupart des cas de SRC de grade 2, sauf si le service de soins ambulatoires dispose de personnel qualifié et que le patient ne présente aucune hypoxie.</p> <p>Administration d'acétaminophène si nécessaire, jusqu'à 3-4 fois/jour.</p> <p>Administration d'une dose de 10 mg de dexaméthasone, toutes les 12 heures.</p> <p>Administration de liquides par voie IV ou un apport en oxygène en cas de besoin.</p> <p>Administration de tocilizumab en cas de persistance des symptômes, malgré l'administration de liquides par voie IV et de dexaméthasone ou si l'état du patient est cliniquement instable.</p>
Grade 3	<p>Admission immédiate à l'hôpital pour un examen de contrôle hémodynamique, administration de liquides par voie IV, oxygénothérapie et administration d'un vasopresseur.</p> <p>Administration d'acétaminophène par voie IV si nécessaire, de dexaméthasone par voie IV jusqu'au retour à ≤ grade 1, suivi d'une administration de dexaméthasone.</p> <p>Évaluation du patient pour déceler une septicémie et envisagez une antibiothérapie empirique.</p> <p>Administration de tocilizumab et envisagez l'utilisation d'une autre agent thérapeutique si le grade 3 persiste malgré une posologie maximale.</p> <p>Si le SRC ne répond pas aux mesures de traitement, admettre le patient en USI.</p>
Grade 4	<p>Admission immédiate en USI pour un examen de contrôle hémodynamique, administration de liquides par voie IV, oxygénothérapie et administration d'un vasopresseur.</p> <p>Administration d'acétaminophène par voie IV et de dexaméthasone par voie IV jusqu'au retour à ≤ grade 1, suivie d'une diminution de la dose de dexaméthasone.</p> <p>Administration de tocilizumab et en cas d'utilisation de doses répétées de tocilizumab, envisagez un autre agent thérapeutique en cas de persistance du SRC de grade 4, malgré une posologie maximale du premier agent thérapeutique.</p>

USI, unité de soins intensifs.

Les patients traités par antipyrétiques ou corticoïdes peuvent présenter de la fièvre indiquant un symptôme révélateur de SRC. Tocilizumab ne doit pas être administré plus de deux fois par événement de SRC (respectez un délai d'au moins 8 heures entre les doses), ou 3 fois dans une période de 6 semaines.

Adapté de : Crombie 2024

Signes cliniques

Les symptômes ou les signes de l'ICANS peuvent être progressifs. Les premiers symptômes peuvent inclure :

- Tremblements
- Dysphagie
- Légères difficultés à s'exprimer (c'est-à-dire nommer des objets)
- Attention réduite
- Apraxie

- Légère léthargie
- Céphalées
- Modifications visuelles
- Faiblesse généralisée (Lee 2019 ; Gust 2018)

Le symptôme le plus courant de l'ICANS sont des troubles cognitifs transitoires (Gust, 2020). Bien que des tremblements et des céphalées puissent survenir, ces derniers sont considérés comme des symptômes non spécifiques, alors que l'aphasie expressive est un symptôme spécifique et peut évoluer vers une aphasie globale, qui se

Module IV: Administration et effets secondaires de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

Tableau 7. Classification des grades de sévérité de l'ICANS sur la base du consensus de l'ASTCT

Neurotoxicité	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Score ICE ¹	7-9	3-6	0-2	0 (le patient ne peut pas être réveillé et ne peut effectuer l'évaluation ICE)
Diminution du niveau de conscience ²	Se réveiller spontanément	Se réveiller aux voix	Se réveiller uniquement aux stimuli tactiles	Ne se réveille pas OU se réveille seulement aux stimuli tactiles vigoureux ou répétitifs Stupeur/coma
Convulsion	S.o.	S.o.	Crise d'épilepsie focale ou généralisée qui disparaît rapidement OU crises non convulsives à l'EEG qui disparaît avec une intervention	Convulsions prolongée mettant la vie du patient en danger (> 5 min.) ; ou convulsions cliniques OU électriques répétées sans retour à l'état initial
Événements moteurs ³	S.o.	S.o.	S.o.	Faiblesse motrice focale profonde, par exemple hémiparésie ou paraparésie
Pression intracrânienne élevée/ œdème cérébral	S.o.	S.o.	Œdème focal/local à l'IRM	Œdème cérébral diffus observé lors de l'examen d'imagerie, posture de décérébration ou de décortication ; OU paralysie du nerf crânien VI ; OU œdème papillaire ; OU triade de Cushing

ICE, score d'encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires ; PIC, pression intracrânienne ; s.o., sans objet
 Le grade de l'ICANS est déterminé par l'événement le plus grave (score ICE, niveau de conscience, convulsion, événements moteurs, augmentation de la pression intracrânienne/œdème cérébral) ne pouvant être attribué à une autre cause ; par exemple, un patient avec un score ICE de 3 présentant une crise d'épilepsie généralisée est classé comme un ICANS de grade 3.
¹ Un patient présentant un score ICE de 0 peut être classé comme ayant un ICANS de grade 3 s'il est éveillé avec une aphasie globale, mais un patient présentant un score ICE de 0 peut être classé comme ayant un ICANS de grade 4 s'il est impossible de le réveiller ; ² La diminution du niveau de conscience ne doit être imputée à aucune autre cause (p. ex., des sédatifs) ; ³ Les tremblements et les myoclonies associés aux thérapies par cellules effectrices immunitaires peuvent être classés par grade selon d'autres outils, mais n'influent pas sur la classification de l'ICANS ; ⁴ L'hémorragie intracrânienne associée ou non à un œdème n'est pas considérée comme une caractéristique de neurotoxicité et est exclue de la classification des grades d'ICANS.
 Adapté de : Lee 2019

Tableau 8. Système de notation ICE pour la neurotoxicité

Orientation par année, mois, ville, hôpital	4 points
Nommer 3 objets	3 points
Suivre des demandes simples	1 point
Écrire une phrase standard	1 point
Attention à compter à rebours de 100 à 0 par palier de 10	1 point

ICE, score d'encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires

caractérisé par une difficulté expressive et réceptive où les patients semblent éveillés, mais sont muets et incapables de suivre des ordres (Lee 2019).

Classification des grades de sévérité de l'ICANS

Sur la base d'un consensus, l'ASTCT a mis au point un schéma de classification des grades de sévérité de l'ICANS dans lequel divers signes et symptômes de neurotoxicité sont pris en compte pour établir la gravité de l'ICANS et

dans lequel le grade final de ce dernier est déterminé par l'événement le plus grave parmi les différents domaines (Tableaux 7 et 8).

Prise en charge

La prise en charge de la neurotoxicité doit être multidisciplinaire et impliquer, le cas échéant, des médecins spécialisés en neurologie, le cas échéant et en fonction de la gravité de la neurotoxicité (tableau 9).

Infections

Comme décrit précédemment, un traitement par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T doit être suspendu en présence d'une infection active, car une infection concomitante avec une stimulation des cellules immunitaires peut augmenter le risque et la sévérité d'une toxicité immunitaire (Crombie 2024). En outre, les patients traités par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T doivent, généralement, être considérés comme immunodéprimés, car ils ont reçu

Module IV: Administration et effets secondaires de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

Tableau 9. Prise en charge de la neurotoxicité selon le grade de sévérité

Classification des grades de sévérité de l'ICANS	Prise en charge
Grade 1 : ICE 7-9 points	Envisager une observation ou une surveillance étroite en ambulatoire ; envisager l'administration de dexaméthasone
Grade 2 : ICE 3-6 points	Admission à l'hôpital pour une surveillance du patient ; dexaméthasone
Grade 3 : ICE 0-3 points	Surveillance du patient en USI ; consultation en neurologie ; administration de dexaméthasone ; administration d'antiépileptiques pour traiter si besoin les crises ; envisager l'ajout d'anakinra en cas de persistance des symptômes au-delà de 24 h et poursuivre le traitement jusqu'à la disparition totale des symptômes
Grade 4 : ICE = 0	Surveillance du patient en USI ; consultation en neurologie ; administration de dexaméthasone ; administration d'antiépileptiques pour traiter si besoin les crises ; envisager l'ajout d'anakinra en cas de persistance des symptômes au-delà de 24 h, poursuivre le traitement jusqu'à la disparition totale des symptômes

Adapté de : Crombie 2024

précédemment plusieurs lignes de traitement cytotoxiques et/ou de lymphodéplétion et sont couramment exposés à des corticoïdes (Geraud 2024). Le risque d'infections bactériennes, virales et opportunistes augmente avec l'utilisation d'anticorps engageant les lymphocytes T, bien qu'il existe une hétérogénéité marquée dans la fréquence des infections entre les études cliniques (van de Donk 2023).

Prophylaxie

Le dépistage systématique initial des infections par le virus de l'hépatite B et C (VHB et VHC), par le VIH, par le cytomégalovirus (CMV) et le virus d'Epstein-Barr (VEB), ainsi que d'autres examens de dépistage et d'évaluations diagnostiques permettant de déceler la présence d'une infection doivent être réalisés. Il est recommandé de vacciner les patients contre la grippe, les infections à pneumocoques, le zona et la COVID-19 (Geraud 2024). Les patients doivent recevoir un traitement par acyclovir ou valaciclovir en prophylaxie contre le virus varicelle-zona et un traitement prophylactique contre la pneumonie à *Pneumocystis carinii*/pneumonie à *pneumocystis jirovecii* (PPc/PPj) pendant le traitement, puis pendant plusieurs mois (Ludwig 2023).

Prise en charge

Une surveillance étroite des symptômes d'une infection est indispensable. Le recours à des soins de soutien pour prévenir l'apparition d'infections comprend un traitement par facteurs de croissance chez les patients neutropéniques et une supplémentation en immunoglobulines intraveineuses chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie (van de Donk 2023). La prise en charge d'une infection dépend des symptômes et de l'agent infectieux. Pour les espèces

bactériennes indéterminées, des mesures diagnostiques doivent être intensifiées, y compris les cultures sanguines (hémocultures) et d'expectorations.

Les patients et les aidants doivent recevoir des instructions écrites relatives à la prise en charge des signes et symptômes d'une infection, aux mesures préventives à prendre, aux interventions dans le cadre de soins à domicile et quand et qui contacter en cas d'aggravation des symptômes.

Effet de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques sur la qualité de vie liée à la santé

D'une manière générale, la qualité de vie liée à la santé (QVLS) se dégrade lors de chaque récurrence et ligne de traitement (Engelhardt 2021). En gardant à l'esprit cet aspect, les objectifs de traitement des patients atteints d'hémopathies malignes récidivantes ou réfractaires doivent viser non seulement à traiter la maladie et les symptômes liés au traitement, mais également à préserver ou améliorer la QdV du patient tout en allongeant sa survie.

À ce jour, il existe peu d'études de recherche ayant évalué la qualité de vie des patients recevant des thérapies par Abs. Il existe peut-être plusieurs raisons à cela, notamment le fait que ces thérapies n'ont été que récemment utilisées à plus grande échelle en pratique clinique, et que les travaux de recherche se concentrent sur les enjeux liés au traitement afin de prouver l'efficacité et l'innocuité des molécules, plutôt que sur les enjeux liés au patient, tels que les données sur l'état physique, mental et social et le fardeau symptomatique, c.-à-d. les données fournissant un aperçu de l'effet du traitement et de la maladie sur le bien-

Module IV: Administration et effets secondaires de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

Évaluation et prise en charge d'autres effets secondaires fréquents lors d'une immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

Tableau 10. Signes et prise en charge des éventuels effets secondaires dus à l'immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

Effet secondaire	Signes	Prise en charge
Réaction de poussée tumorale	Survient rarement ; se caractérise par une augmentation volumétrique à court terme des lésions lymphomateuses accompagnée d'un érythème, de douleurs et de fièvre ; peut provoquer une compression locale ou un dysfonctionnement des organes ; survient le plus fréquemment après la première dose de traitement, peut apparaître simultanément avec un SRC.	Exposition à des rayonnements d'un site à haut risque (c.-à-d., voies respiratoires, médiastin) si une atteinte significative des organes vitaux est constatée ; répond généralement à un traitement par corticoïdes
Syndrome de lyse tumorale	Survient rarement ; risque plus élevé chez les patients présentant une charge tumorale élevée ou une insuffisance rénale	Traitement prophylactique par médicaments hyperuricémiants et hydratation
Cytopénies	Les cytokines, sécrétées dans le microenvironnement de la moelle osseuse, altèrent l'hématopoïèse à l'origine de cytopénies	Suivre les stratégies de traitement prophylactique des infections, administrer des facteurs de croissance et des agents thrombopoïétiques à la fin du traitement ; suspendre le traitement, si nécessaire, après l'évaluation du rapport bénéfices sur risques
Kératotoxicité due au traitement par Abs ciblant GPRC5D	Un effet « off-target » (« hors cible ») du talquetamab entraînant une perte du goût (agueusie), des difficultés à avaler, une éruption cutanée, des toxicités au niveau des ongles, une fièvre non infectieuse et de l'anorexie	Utiliser des crèmes émoullientes pour traiter les éruptions cutanées ; substituts salivaires sous forme de spray et de bains de bouche ; ne pas prendre une dose peut se révéler efficace pour atténuer cet effet secondaire
Sources : Ludwig 2023 ; van de Donk 2023 ; Crombie 2024		

être du patient. Les résultats rapportés par le patient (RRP) ont été établis dans le domaine des soins de santé depuis plus de dix ans et sont au cœur de la prestation de soins centrés sur la personne. Un RRP désigne « tout rapport de l'état de santé d'un patient qui provient directement de ce dernier sans interprétation de la réponse du patient par un clinicien ou toute autre personne » (FDA 2009).

Veuillez trouver ci-après un bref aperçu de quelques études disponibles présentant les conclusions des RRP fournis par des patients atteints d'hémopathies malignes traités par Abs. Dans l'ensemble, les résultats sont encourageants.

Les patients participant à l'étude MajesTEC-1 ont rempli un Questionnaire sur l'état de santé global afin d'évaluer leur qualité de vie liée à la santé. La QVLS globale s'est améliorée avec un traitement par Abs, comme le montrent les scores plus élevés obtenus au Questionnaire sur l'état de santé global et une diminution des douleurs. Les patients n'ont mentionné aucun changement général de l'état physique ni du niveau de fatigue (Popat 2022). Lors d'une étude évaluant l'effet de elranatamab sur la QdV de patients atteints d'un MM r/r, des améliorations au

niveau des RRP sont apparus rapidement accompagnées d'une nette diminution des douleurs et des symptômes de la maladie, ainsi que des améliorations significatives des perspectives de santé futures des patients (Mohty 2023).

Les patients inclus dans l'étude clinique EPCORE NHL-1, qui ont reçu épcoritamab ont été soumis à des évaluations à l'inclusion, au Jour 1 des cycles 3, 5, 7 et 9 et à la fin du traitement. Dans ce groupe de patients atteints d'un LDGCB r/r, lourdement prétraités, l'administration d'un traitement par épcoritamab a permis d'obtenir des améliorations constantes et cliniquement significatives des symptômes du lymphome et de la QdV liée à la santé, y compris un effet positif sur les activités quotidiennes (Phillips 2024).

Module IV: Administration et effets secondaires de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

Références

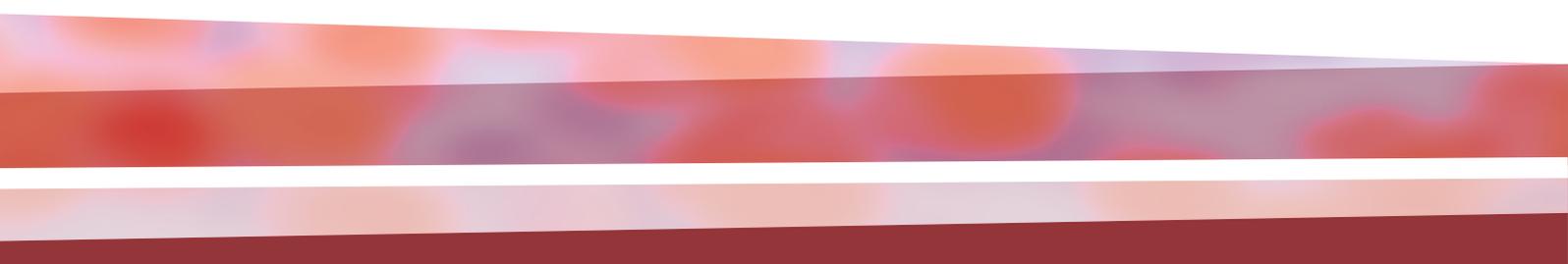
- Aaldriks AA, van der Geest LG, Giltay EJ, et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol* 2013; 4(3):218-26
- Amgen (blinatumomab). Disponible sur : https://www.pi.amgen.com/-/media/Project/Amgen/Repository/pi-amgen-com/blincyto/blincyto_pi_hcp_english.pdf. Consulté en juin 2024
- Ball K, Dovedi SJ, Vajjah P, Phipps A. Strategies for clinical dose optimization of T cell-engaging therapies in oncology. *Mabs* 2023; 15:2181016
- Bylund CL, Eggly S, LeBlanc TW, et al. Survey of patients and physicians on shared decision-making in treatment selection in relapsed/refractory multiple myeloma. *Translational Behavioral Medicine* 2023; 13(4):255-267
- Covvey JR, Kamal KM, Gorse EE, et al. Barriers and facilitators to shared decision-making in oncology: a systematic review of the literature. *Supp Care Cancer* 2019; 27:1613-1637
- Crombie J, Graff T, Falchi L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3 x CD20 bispecific antibody therapy. *Blood* 2024; 143(16):1565-1575
- Elmelieg M, Chen J, Dontabhaktuni A, et al. Dosing strategies and quantitative clinical pharmacology for bispecific T-cell engagers development in oncology. *Clinical Pharmacol Therapeutics* 2024; 116(3):637-646
- Elwyn G, Frosch D, Thomson R, et al. Shared decision-making: a model for clinical practice *J Gen Intern Med* 2012; 27:1361-1367
- Engelhardt M, Ihorst G, Singh M, Rieth A, Saba G, Pellan M, et al. Real-world evaluation of health-related quality of life in patients with multiple myeloma from Germany. *Clin Lymphome Myélome Leucémie*. 2021;21(2):e160-e17
- FDA. Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in medical product development to support labeling claims. Rockville, MD; 2009. Disponible sur : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>.
- Genentech (glofitamab-gxbl). Disponible sur : <https://www.genentech-medinfo.com/our-products/oncology/columvi.html>. Consulté en juin 2024
- Genentech (mosunetuzumab-axgb). Disponible sur : <https://www.lunsumio-hcp.com/content/dam/gene/lunsumio-hcp/pdfs/lunsumio-dosing-admin-pharmacy-guide.pdf>. Consulté en juin 2024
- Genmab (epcoritamab-bysp). Disponible sur : <https://www.epkinlyhcp.com/dosing-administration>. Consulté en juin 2024
- Geraud A, Hueso T, Laparra A, et al. Reactions and adverse events induced by T-cell engagers as anti-cancer immunotherapies, a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2024; 205:114075
- Gurumurthi A, Westin J, Subklewe M. The rise is on: bispecific vs CAR T cells in B-cell lymphoma. *Blood Advances* 2023;7(19):5713-5716
- Gust J, Ponce R, Liles WC, et al. Cytokines in CAR T-cell-associated neurotoxicity. *Front Immunol* 2020; 11:577027. doi: 10.3389/fimmu.2020.577027. eCollection 2020.
- Hubbard G, Illingworth N, Rowa-Dewar N, et al. Treatment decision-making in cancer care: the role of the carer. *J Clin Nurs* 2010; 19:2023-2031
- Hulin C Hansen T, Heron L, et al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res* 2017; 59:75-84
- Janssen (talquetamab-tgvs). Disponible sur : <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-patient-information/TALVEY-medication-guide.pdf>. Consulté en juin 2024
- Janssen (teclistamab-cqyv). Disponible sur : <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-patient-information/TECVAYLI-dosing-guide.pdf>. Consulté en juin 2024
- Kane HL, Halpern MT, Squiers LB, et al. Implementing and evaluating shared decision making. in oncology practice. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:377-388
- Klein C, Brinkmann U, Reichert JM, Kontermann RE. The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery* 2024; 23:301-319. doi-org.eaccess.tum.edu/10.1038/s41573-024-00896-6
- LeBlanc TW, Baile WF, Eggly S, et al. Review of the patient-centered communication landscape in multiple myeloma and other hematologic malignancies. *Pat Educ Counsel* 2019; 102(9):1602-1612
- Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:625-638

Module IV: Administration et effets secondaires de l'immunothérapie par anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

- Legare SD, Lewis K, Barry MJ, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 4; Art. No.:CD001431
- Legare F, Witteman HO. Shared decision making: examining key elements and barriers to adoption into routine clinical practice. *Health Aff (Milwood)* 2013; 32:276-284
- Lim KS, hu X, Zhou D, Ren S, Phipps A. Clinical pharmacology strategies for bispecific antibody development: learning from FDA-approved bispecific antibodies in oncology. *Clin Pharm Ther* 2024. doi.org/10.1002/cpt.3308
- Ludwig H, Terpos E, van de Donk N, et al. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. *Lancet Oncol* 2023; 24:e255-69
- Martin TG, Mateos MV, Nooka A, et al. Detailed overview of incidence and management of cytokine release syndrome observed with teclistamab in the MajesTEC-1 study of patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancer* 2023; 129(13):1943-2106 *Br J Haematol* 2024; 204:1801-1810
- Mohty M, Bahlis NJ, Nooka AK, et al. Impact of elranatamab on quality of life: patient-reported outcomes from MagnetisMM-3
- Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. *Int J Cancer Suppl* 1998; 11:48-51
- Olling K, Steffensen KD, Berry L, et al. The invisible roles of oncology nurses in shared decision making. *Cancer Care Res Online* 2021; 1:e007
- Parsons JA, Greenspan NR, Baker NA, et al. Treatment preferences of patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a qualitative study. *BMC Cancer* 2019; 19:264
- Pfizer (elranatamab-bcmm). Disponible sur : <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=19669&Section=MedGuide>. Consulté en juin 2024
- Phillips T, Lugtenburg P, Kalsekar A, et al. Improvement in patient-reported outcomes in relapsed or refractory large B-cell lymphoma patients treated with epcoritamab. *Lymphoma Myeloma Leuk* 2024; 24(3):E78-E87
- Popat R, Moreau P, Usmani SZ, et al. P22 Health-related quality of life with teclistamab, a B-cell maturation antigen X CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma from Majestic-1. *HemaSphere* 2022; 6:S3
- Rivera AM, May S, Lei M, et al. CAR T-cell-associated neurotoxicity: current management and emerging treatment strategies. *Crit Care Nurs Q* 2020; 43:191-204
- Taylor L, Rodriguez ES, Reese A, Anderson K. Building a Program: Implications for infrastructure, nursing education, and training for CAR T-cell therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2019; 23:20-26
- Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet* 2021; 398(10301):665-674
- Van de Donk, NWCJ, Zweegman S. T-cell engaging bispecific antibodies in cancer. *Lancet* 2023 ; 402:142-58
- Wu T-Y, Chen C-T, Huang Y-J, et al. Rasch analysis of the 9-item Shared Decision-Making Questionnaire in women with breast cancer. *Cancer Nursing* 2019; 42(3):E34-42
- Zhang X, Pang L, Sharma SV, Li R, Nyitray AG, Edwards BJ. Malnutrition and overall survival in older patients with cancer. *Clin Nutr* 2021; 40:966-977
- Zhang X, Pang L, Sharma SV, Li R, Nyitray AG, Edwards BJ. Prevalence and factors associated with malnutrition in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol* 2019; 10:763-769

Notes

A series of horizontal dotted lines for writing notes.



Module V: Nouveaux développements dans le domaine des immunothérapies par anticorps bispécifiques pour le traitement des hémopathies malignes

Les points récapitulatifs :

- Outre les anticorps bispécifiques, des agents tri- et multispécifiques sont en cours de développement et semblent annoncer des perspectives prometteuses, dont, notamment, une amélioration de l'efficacité, une diminution des effets secondaires et de la résistance tumorale.
- En considérant les facteurs liés aux tumeurs et les facteurs liés au système immunitaire, l'utilisation des immunothérapies par anticorps bispécifiques comme traitement de première intention en association avec d'autres thérapies anticancéreuses peut permettre d'obtenir des bénéfices cliniques pour le traitement de certaines hémopathies malignes.
- Les progrès réalisés dans la sélection de la cible la plus appropriée sont susceptibles de prendre de l'importance lors de développements futurs d'immunothérapies par anticorps bispécifiques.
- Il est primordial de poursuivre les évaluations des facteurs de risque liés au syndrome de relargage des cytokines et l'optimisation des mesures prophylactiques et de prise en charge afin de garantir une utilisation continue en toute sécurité des anticorps bispécifiques.
- En raison de la mise à disposition de plus en plus d'informations sur l'utilisation des immunothérapies par anticorps bispécifiques et la prise en charge des effets secondaires, l'intégration de ces agents thérapeutiques comme traitement de référence, également dans les milieux communautaires, devient possible.

Module V: Nouveaux développements dans le domaine des immunothérapies par anticorps bispécifiques pour le traitement des hémopathies malignes

- A. Introduction : Quels agents thérapeutiques ont récemment été développés?
 - B. L'immunothérapie par anticorps bispécifiques en tant que traitement de première intention et en association avec d'autres traitements cytotoxiques
 - C. Modification des cibles pour améliorer l'efficacité
 - D. Anticorps engageant des cellules tueuses naturelles
 - E. Mécanismes d'évasion immunitaire
 - F. Anticorps trispécifiques et multispécifiques
 - G. Amélioration de l'accès aux immunothérapies par anticorps bispécifiques au sein de la communauté
 - H. Conclusions
- Références

Module V: Nouveaux développements dans le domaine des immunothérapies par anticorps bispécifiques pour le traitement des hémopathies malignes

Introduction : Quels agents thérapeutiques ont récemment été développés?

L'immunothérapie par anticorps bispécifique (Abs) représente une avancée révolutionnaire dans le traitement du cancer, en particulier dans le traitement des hémopathies malignes à lymphocytes B. Des nouveaux agents thérapeutiques visant à améliorer l'efficacité et à réduire la toxicité en ciblant d'autres antigènes, ou ceux qui ciblent plusieurs antigènes (p. ex., anticorps trispécifiques), ainsi que des nouveaux agents qui engagent l'activité de plusieurs cellules immunitaires sont en cours d'évaluation (Braun 2024). Il subsiste, cependant, des obstacles à franchir, tels que la posologie et la résistance au traitement avant que ces agents n'améliorent les résultats cliniques.

Des nouveaux anticorps trispécifiques sont en cours de développement. Grâce à ces molécules, au moins l'une des trois spécificités est destinée à se lier aux lymphocytes T ou aux cellules tueuses naturelles (NK) et au moins une cible un antigène associé à une tumeur (Braun 2024). Bien qu'aucun anticorps trispécifique n'ait été autorisé à ce jour en tant que traitement anticancéreux des hémopathies malignes, le chemin est long, mais de nombreux anticorps sont actuellement en cours d'évaluation dans des essais cliniques.

Un autre domaine fait actuellement l'objet de travaux de recherches et de développements : les anticorps engageant des cellules immunitaires (ICE). Ce sont des molécules capables de rediriger les cellules effectrices immunitaires contre les cellules cancéreuses pour déclencher une destruction efficace des cellules tumorales en agissant comme un pont entre les cellules immunitaires et les cellules cibles. Le remplacement du domaine de liaison au CD3 par un domaine au CD16 permet le recrutement des cellules tueuses. L'ajout d'un troisième domaine de liaison permet de fournir à l'ICE de nouvelles capacités de liaison, y compris une augmentation de la spécificité des tumeurs ou une amélioration de l'activation des cellules immunitaires.

L'immunothérapie par anticorps bispécifiques en tant que traitement de première intention et en association avec d'autres traitements cytotoxiques

Bien que la plupart des Abs soient, actuellement, autorisés dans le traitement des maladies récidivantes ou réfractaires, la charge tumorale plus faible et un microenvironnement

tumoral plus propice à un traitement anticancéreux chez les patients atteints d'une maladie au stade précoce peuvent se révéler bénéfiques sur le plan clinique pour obtenir une réponse plus favorable au traitement par Abs lors d'un stade précoce de la maladie (Omer 2023). Dans ce contexte, les molécules anti-CD20 x anti-CD3 font l'objet d'une évaluation chez des patients récemment diagnostiqués avec un LDGCB en association avec un protocole par cyclophosphamide-hydroxydaunorubicine-oncovin-prednisone (CHOP), rituximab-CHOP ou polatuzumab-R-CHP visant à améliorer les résultats de survie globale (Roost 2022).

Une justification de l'utilisation d'Abs comme traitement de première intention dans le myélome multiple est que le microenvironnement tumoral immunosuppresseur représente un défi pour l'efficacité des immunothérapies par Abs. L'épuisement des lymphocytes T en raison du recours à plusieurs lignes de traitement peut entraîner une réponse plus faible et des résultats moins satisfaisants (Omer 2023). De plus, les lymphocytes T cytotoxiques peuvent être plus fonctionnels à des stades précoces de la maladie, soutenant ainsi l'argument en faveur d'une administration précoce d'Abs afin d'améliorer la réponse au traitement. Une autre méthode permettant de reprogrammer éventuellement le microenvironnement tumoral immunosuppresseur serait d'instaurer des intervalles sans traitement, ce qui pourrait éventuellement diminuer l'épuisement fonctionnel des lymphocytes T.

La question sur la séquence d'Abs à utiliser fait actuellement l'objet d'études de recherche. Prenons l'exemple suivant : les patients atteints d'un LGCB r/r doivent-ils recevoir un traitement par cellules CAR-T, par Abs ou une autogreffe de cellules souches et quelle séquence faut-il utiliser ? Il peut s'avérer utile de mélanger plusieurs lignes de traitement pour cibler différents antigènes liés aux tumeurs : le ciblage des CD20 lors de l'utilisation d'Abs et des CD19 lors de l'utilisation d'un traitement par cellules CAR-T. Indépendamment du coût du traitement, les traitements par Abs et par cellules CAR-T peuvent apparaître comme des alternatives aux traitements classiques. En l'absence de données du monde réel, il est difficile de valider la durabilité de la réponse avec un traitement par Abs et de vérifier si ce traitement constitue une alternative viable au traitement par cellules CAR-T (Gurumurthi 2023). Dans tous les cas, les outils de pronostic jouent un rôle essentiel dans l'identification des patients présentant un risque élevé de récurrence afin de leur proposer un traitement par cellules CAR-T ou par Abs à une ligne de traitement antérieure.

Des études cliniques ont évalué des Abs associés à une chimiothérapie classique ou à des nouvelles thérapies, telles que l'utilisation de polatuzumab, d'immunomodulateurs ou d'inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton, pour des lignes de traitement antérieures destinées à des patients naïfs de traitement et dans le cas de maladies r/r pour

Module V: Nouveaux développements dans le domaine des immunothérapies par anticorps bispécifiques pour le traitement des hémopathies malignes

améliorer les taux de réponse au traitement et de survie (Gurumurthi 2023).

Prenons l'exemple du blinatumomab qui est actuellement autorisé à être utilisé dans le traitement des lymphomes à cellules B r/r. Des études cliniques sont menées, actuellement, pour évaluer blinatumomab en tant que traitement de première intention en association avec une chimiothérapie classique. Une étude clinique randomisée de phase 3, menée en 2022, a montré que l'association de blinatumomab à une chimiothérapie de consolidation permet d'améliorer de manière statistiquement significative la survie globale chez des patients de 30 à 70 ans diagnostiqués récemment avec un LAL à précurseurs de cellules B Ph(-) (Litzow 2022). L'administration de blinatumomab en monothérapie, suivie d'une chimiothérapie d'entretien, ont été bien tolérées chez les patients âgés atteints d'un LAL Ph(-) (Advani 2022). Des résultats prometteurs ont, également, été obtenus lors de l'utilisation d'associations thérapeutiques par blinatumomab sans chimiothérapie avec un inhibiteur de tyrosine kinase chez des patients diagnostiqués récemment avec un LAL Ph(+) (taux de survie globale à 3 ans de 80 % en association avec dasatinib), permettant ainsi de réduire le besoin de recourir à une greffe de cellules souches (Foa 2020 ; Jabbour 2023).

Dans une étude clinique menée sur des patients atteints d'un LNH à cellules B r/r, les Abs (c.-à-d. les molécules anti-CD20 x anti-CD3) sont, actuellement, évalués en association avec d'autres traitements anticancéreux des lymphomes, tels que chimiothérapie, immunothérapie, inhibiteurs des points de contrôle, ibrutinib ou polatuzumab védotine. Les résultats préliminaires de l'étude ont montré que l'association d'un Abs anti-CD20 x anti-CD3 au lénalidomide, un immunomodulateur, chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire r/r ouvre ainsi la voie aux études cliniques de phase 3 évaluant si cette nouvelle association médicamenteuse est plus efficace que l'association thérapeutique de lénalidomide à rituximab.

Modification des cibles pour améliorer l'efficacité

La détermination de l'antigène cible le plus approprié représente un défi majeur pour le succès du développement d'Abs et est une étape essentielle à la préparation de molécules sûres et efficaces destinées à un usage clinique (Goebeler 2024). Pour éviter l'apparition d'événements indésirables « on-target off-tumor » et la perte d'antigène, les cibles de l'antigène devraient être exprimées idéalement sur les cellules cibles, mais pas à la surface des cellules non malignes.

Actuellement, les Abs engageant les lymphocytes T se lient aux antigènes sur les cellules tumorales et antigènes CD3 sur les lymphocytes T où

les lymphocytes T sont, ensuite, redirigés pour éliminer les cellules tumorales. les Abs engageant les lymphocytes T représentent le format structural le plus courant des Abs utilisés le plus fréquemment lors du traitement des hémopathies malignes. Plus précisément, ces molécules ciblent l'antigène CD19 lors du traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique, CD20 lors du traitement du lymphome non hodgkinien à cellules B et BCMA et GPRC5D lors du traitement du myélome multiple (van de Donk 2023). Actuellement, d'autres formats structuraux d'Abs ciblant d'autres protéines sont en cours de développement (Tableau 1). Parmi ces nouveaux formats, on compte les Abs qui ciblent les antigènes oncogènes intracellulaires présentant une expression aberrante, des antigènes associés aux tumeurs, des oncogènes mutants et des gènes suppresseurs de tumeurs (van de Donk 2023). Cependant, un inconvénient de ces formats, qui sont liés au système HLA, réside dans le fait qu'ils sont limités aux patients exprimant l'allèle HLA correspondant.

Des études sont actuellement en cours pour évaluer les Abs dans le traitement des lymphomes qui ciblent ROR1, CD22 ou CD79b. Par exemple, les anticorps redirigeant les lymphocytes T anti-CD19 présentant des demi-vies plus longues que celles de blinatumomab sont également en cours de développement (Reusch 2015). Les progrès réalisés dans la sélection de la cible la plus appropriée sont susceptibles de prendre de l'importance lors de développements futurs d'immunothérapies par Abs. Ces connaissances permettront de contribuer à l'identification de l'antigène ou des antigènes à cibler de manière à éliminer les compartiments cellulaires liés à la croissance tumorale, la récurrence et/ou les métastases (Goebeler 2024). En outre, il va de soi que la détermination de cibles plus précises permettra, également, de réduire le risque d'événements « on-target off-tumor ».

Anticorps engageant les cellules tueuses naturelles

Les anticorps bispécifiques engageant les cellules tueuses (BiKE) sont des agents qui engagent les cellules NK, mais pas les lymphocytes T pour améliorer la lyse des cellules tumorales. Il est intéressant de noter que par rapport aux lymphocytes T, les cellules NK ne nécessitent aucun amorçage des antigènes et peuvent, donc, empêcher l'apparition de certaines des toxicités liées aux thérapies à base de lymphocytes T. L'intégration d'anticorps engageant les cellules NK peut également créer une synergie avec les anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T et améliorer potentiellement la réponse immunitaire anti-tumorale (Omer 2023).

Acimtamig est un BiKE anti-CD30 x CD16A tétravalent. Il a été mis au point pour recruter des cellules NK, ainsi que

Module V: Nouveaux développements dans le domaine des immunothérapies par anticorps bispécifiques pour le traitement des hémopathies malignes

Tableau 1. Anticorps bispécifiques expérimentaux utilisés dans le traitement d'hémopathies malignes

Agent (étude)	Cible	Indication	Observations
Odronextamab ¹ (ELM-2, phase 2)	Anti-CD20 x anti-CD3	LDGCB r/r	48 % de probabilités de maintenir une RC pendant 2 ans chez des patients difficiles à traiter ; 98 % de SRC (de faible grade) lors d'une augmentation de dose optimisée ; pas d'ICANS ; amélioration du RRP relatif aux douleurs et à l'état émotionnel. Révision de l'AMM (FDA et EMA)
Linvoseltamab (Étude LINKER-MM1 de phase 2) ²	Anti-BCMA x anti-CD3	MM r/r	Efficacité plus élevée avec une dose de 200 mg vs 50 mg ; l'administration d'une dose de 200 mg a montré une efficacité comparable dans les sous-groupes à haut risque. EIDT dans 95 % des patients ; le taux de SRC avec une dose de 200 mg était de 37 % Révision de l'AMM (FDA et EMA)
Acimtamig (phase 1b)	Anti-CD30 x anti-CD16	LH r/r	TRG 83 % Globalement bien toléré. Utilisé en association avec pembrolizumab
Acimtamig (phase 1-2)	Anti-CD30 x anti-CD16	Lymphome CD30+ réfractaire	TRG 92,8 %, RC 66,7 % Aucune incidence du SRC ou de l'ICANS Utilisé en association avec des cellules NK allogéniques
Acimtamig (Étude REDIRECT de phase 2)	Anti-CD30 x anti-CD16	Lymphome à lymphocytes T r/r	TRG 32,4 % EIDT 73,1 %, effet indésirable grave dans 98 % des cas ; 31,5 % de réactions liées à la perfusion (grade 3, 5,7 %)
Felzartamab	Anti-CD38	MM r/r	Évalué en association avec lénalidomide et dexaméthasone. Des études sont, actuellement, en cours en Chine.
Cevostomab (phase 1)	Anti-CD3 x homologue 5 du récepteur Fc	MM r/r	Stratégies d'augmentations de dose unique et double. TRG 54,5 % Aucune augmentation dose-dépendante dans le cas d'un SRC, faible taux d'événements indésirables
ISB1342 (phase 1)	Anti-CD3 x anti-CD38	MM r/r	SRC dans 34 % des cas (grades 1-2), faible taux d'événements indésirables
ABBV-383 (phase 3 dès juin 2024)	Anti-BCMA x anti-CD3	MM r/r	Ne nécessite aucune augmentation de dose. TEG 57 %, RC 29 % lors d'un essai clinique de phase 1
JNJ-67571244 (phase 1)	Anti-CD33 x anti-CD3	AML r/r	Essai clinique terminé, évaluation de l'innocuité et de l'efficacité
JNJ-75348780 (phase 1)	Anti-CD3 x anti-CD22	Tumeurs malignes à cellules B r/r (LNH et LLC)	Étude en cours évaluant l'innocuité et déterminant la dose recommandée pour la phase 2 et le schéma posologique optimal
AMV564 (phase 1)	Anti-CD33 x anti-CD3	LMA r/r	Essai clinique terminé, évaluation de l'innocuité et de l'efficacité
Flotetuzumab (phase 2)	Anti-CD123 x anti-CD3	LMA r/r	En cours de recrutement, évaluation de l'innocuité
XmAb14045 (phase 2)	Anti-CD123 x anti-CD3	LMA r/r	En cours de recrutement, évaluation de l'innocuité
APVO436 (phase 1)	Anti-CD123 x anti-CD3	LMA r/r	En cours de recrutement, évaluation de l'innocuité
MGD024 (phase 1)	Anti-CD123 x anti-CD3	LMA r/r, LH, LAL à cellules B, LMC	En cours de recrutement, évaluation de l'innocuité
JNJ-63709178 (phase 1)	Anti-CD123 x anti-CD3	LMA r/r	Essai clinique terminé, évaluation de l'innocuité
CLN-049 (phase 1)	Anti-FLT3 x anti-CD3	LMA r/r	En cours de recrutement, évaluation de l'innocuité

¹ Demande de mise sur le marché soumise à évaluation réglementaire : évaluation en cours chez des patients atteints d'un LF, d'un LMA ou d'une leucémie aiguë myéloblastique ; leucémie chronique myéloblastique (LCM) ; LDGCB, lymphome à cellules du manteau, lymphome de la zone marginale, LNH à cellules B. ² Essai clinique de phase 3 (LINKER-MM3) en cours : dépôt du dossier de demande réglementaire prévu d'ici la fin 2024. LMA, leucémie myéloïde aiguë ; LDGCB, lymphome à grandes cellules B ; LLC, leucémie lymphoïde chronique ; LMC, leucémie myéloïde chronique ; RC, réponse complète ; SRC, syndrome de relargage des cytokines ; LDGCB, lymphome diffus à grandes cellules B ; EMA, Agence européenne des médicaments ; FDA, Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux ; LF, lymphome folliculaire ; LH, lymphome de Hodgkin ; ICANS, syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires ; MM, myélome multiple ; LNH, lymphome non hodgkinien ; TRG, taux de réponse globale ; RRP, résultats rapportés par le patient ; r/r, récurrence/réfractaire ; EIDT, événement indésirable dû au traitement
Adapté de : Goebeler 2024 ; Omer 2023

Module V: Nouveaux développements dans le domaine des immunothérapies par anticorps bispécifiques pour le traitement des hémopathies malignes

d'autres cellules immunitaires innées pour éliminer les tumeurs CD30 positives, tels que le lymphome de Hodgkin (Goebeler 2024). Acimtamig a été évalué dans plusieurs essais cliniques de phases 1 et 2. Les résultats les plus prometteurs ont été obtenus dans des essais cliniques dans lesquels le taux de réponse globale était de 92,8 % et le taux de réponse complète de 66,7 % après une période de suivi médiane de 14 mois chez des patients atteints d'un lymphome CD30+ r/r (Kerbaux 2021). AFM24, un autre BiKe tétravalent conçu pour stimuler la cytotoxicité ciblée par le BCMA médiée par les cellules NK, a montré une tolérance satisfaisante, mais une activité anti-tumorale modérée chez des patients atteints d'un myélome multiple (Surowka 2021).

Mécanismes d'évasion immunitaire

L'hétérogénéité tumorale est un facteur déterminant de la résistance aux traitements. Au cours du traitement, les cellules tumorales se diversifient de manière à s'adapter aux pressions sélectives souvent très spécifiques dues aux thérapies ciblées entraînant ainsi une résistance au traitement. Les cellules tumorales sont capables d'utiliser une grande variété d'options pour résister aux pressions sélectives dues aux agents ciblant un seul antigène. La majeure partie des travaux de recherche menés à ce jour s'est concentrée sur l'identification des schémas thérapeutiques et des doses d'agents disponibles les plus à même d'empêcher une évasion immunitaire et de permettre simultanément la réussite du recrutement des cellules effectrices sur le site de la tumeur sans l'activation ou l'épuisement systématique des lymphocytes T (Goebeler 2024).

Comme toute autre forme de thérapie anticancéreuse, les tumeurs peuvent devenir résistantes aux Abs. L'évasion antigénique représente le principal mécanisme de résistance à la chimiothérapie par Abs. La découverte et l'attaque d'antigènes cibles supplémentaires liés aux tumeurs en identifiant des associations d'Abs multi-antigéniques peuvent contribuer à neutraliser les évasions antigéniques (Omer 2023). La régulation négative de CD20 est apparue comme un mécanisme d'évasion, nécessitant ainsi de cibler d'autres antigènes. AZD0486 est un nouvel Abs IgG4 anti-CD3 x anti-CD19 présentant une partie CD3 de faible affinité (destinée à atténuer le SRC). Cette molécule a été évaluée chez des patients atteints d'un LGCB et d'un lymphome folliculaire. Bien que les résultats d'efficacité fussent satisfaisants, la durée de suivi médiane (6 mois) était trop courte pour évaluer la durabilité de la réponse.

Comme mentionné auparavant, le microenvironnement tumoral immunosuppresseur des hémopathies malignes représente un autre facteur responsable de la résistance aux Abs. Des mesures destinées à normaliser le microenvironnement tumoral en utilisant des inhibiteurs

des points de contrôle et des agents immunomodulateurs peuvent contribuer à renforcer l'efficacité des Abs et diminuer la résistance thérapeutique (Omer 2023).

Anticorps trispécifiques et multispécifiques

Les anticorps trispécifiques ont été conçus pour permettre la formation optimale de synapses immunologiques, c.-à-d. pour permettre la signalisation entre différentes cellules immunitaires afin de réduire l'évasion immunitaire. Étant donné que ces anticorps peuvent améliorer la sélectivité relative aux cellules cancéreuses, ils peuvent, néanmoins, entraîner moins de toxicités et, en conséquence, élargir la fenêtre thérapeutique (Mazor 2017). Dans des essais précliniques portant sur le LNH-B, CMG1A46, un anticorps trispécifique anti-CD3 x anti-CD19 x anti-CD20 et JNJ-80948543, un anticorps trispécifique anti-CD3 x anti-CD20 x anti-CD79b ont montré des données probantes concernant une puissance et une innocuité supérieures à celles des Abs anti-CD3 x anti-CD20 (Zhang 2020). Ces anticorps trispécifiques font, actuellement, l'objet d'une évaluation de leur innocuité et leur efficacité chez des patients atteints d'hémopathies malignes lymphoïdes à cellules B dans des études de phase 1 (Braun 2024).

Les anticorps trispécifiques ont, également, le potentiel d'améliorer les propriétés pharmacocinétiques. Prenons l'exemple de HPN217, qui est un anticorps trispécifique ciblant l'albumine, CD3 et BCMA et qui est conçu pour allonger la demi-vie de la molécule. Son profil d'innocuité est en cours d'évaluation chez des patients atteints d'un MM r/r. Des résultats préliminaires montrent que 28 % des patients ont présenté un SRC et que la toxicité dose-limitante était principalement une transaminite réversible. Les autres anticorps trispécifiques comprenant anti-CD3 x anti-BCMA x anti-CD38 et anti-CD3 x anti-BCMA x anti-GPRC5D sont, actuellement, en cours d'évaluation dans des essais de phase 1 chez des patients atteints d'un MM r/r. Actuellement, 30 anticorps trispécifiques sont en cours d'évaluation dans des études.

Toutefois, la préparation d'anticorps trispécifiques présente des défis, par exemple une stabilité compromise ou l'apparition de sous-produits non désirés due à un assemblage incorrect. Ces problèmes peuvent être résolus grâce à la mise en œuvre des Bonnes pratiques de fabrication (Tapia-Galisteo 2023).

Les progrès réalisés en matière d'anticorps multispécifiques, capables de cibler plusieurs antigènes simultanément, sont considérables. Il existe un éventail remarquable de formats potentiels pour les anticorps multispécifiques, conduisant au développement de nouveaux traitements

Module V: Nouveaux développements dans le domaine des immunothérapies par anticorps bispécifiques pour le traitement des hémopathies malignes

pour les maladies malignes et non malignes, pour lesquelles il n'existe pas ou peu de thérapies efficaces.

Amélioration de l'accès aux Abs au sein de la communauté

Au fur et à mesure de la mise à disposition des résultats cliniques sur l'efficacité et l'innocuité des Abs et de la mise à disposition d'un plus grand nombre de connaissances en matière d'effets secondaires, ainsi que leur prise en charge, l'intégration des Abs comme traitement de référence augmentera et les traitements par ces agents thérapeutiques passeront des établissements universitaires/de soins aigus aux pratiques oncologiques communautaires (Braun 2024). Étant donné que les effets indésirables liés à l'utilisation d'Abs sont, en général, moins nombreux et moins graves par rapport à ceux liés à l'utilisation de thérapies par cellules CAR-T, les stratégies d'évaluation et d'atténuation des risques (REMS) ne sont pas obligatoires lors de l'administration d'Abs à l'instar des thérapies par cellules CAR-T, facilitant ainsi leur administration au sein de la communauté.

Malgré la disponibilité immédiate en pharmacie des Abs et leur profil d'innocuité moins toxique, il subsiste des obstacles de taille à leur utilisation généralisée dans les pratiques oncologiques au sein de la communauté. L'un des défis évidents concerne l'absence de travaux de recherche dans la « vie réelle » qui porte sur l'utilisation de ces molécules en milieu communautaire. Et/ou les difficultés de logistique en termes de disponibilité d'un établissement hospitalier (éventuellement doté d'une unité de soins intensifs) et, le cas échéant, le transport de patients vers ces établissements de soins aigus. Cependant, la manipulation et l'administration de tocilizumab, fréquemment utilisé pour traiter les symptômes du SRC, en situation réelle, n'a pas fait l'objet d'une étude approfondie.

Un autre défi à l'utilisation généralisée des immunothérapies par anticorps bispécifiques et multispécifiques est le coût du traitement. À ce jour, des analyses coût-efficacité favorisent l'utilisation de cellules CAR-T par rapport au blinatumomab, par exemple, en tant que comparateur s'appuyant sur des paramètres, tels que les années de vie supplémentaires ajustées sur la qualité (QALY) (Forenza 2020). Le rapport est susceptible d'évoluer en fonction des avancées ultérieures dans le domaine des molécules engageant les lymphocytes T dès que les coûts de production, les questions de logistique, les jours d'hospitalisation et les événements indésirables à court et long termes auront été pris en compte (Tapia-Galisteo 2023). Des données à plus long terme relatives aux réponses au traitement sont nécessaires afin de

pouvoir réaliser une réelle comparaison entre ces deux types de traitement.

Pour aider et soutenir les besoins pédagogiques des professionnels de santé chargés de l'administration d'Abs et le suivi des patients recevant ces molécules, la fondation Lymphoma Research Foundation a établi des recommandations cliniques fondées sur des données probantes relatives à la prise en charge des toxicités dues à l'utilisation d'anticorps anti-CD20 x anti-CD3 (Crombie 2024 ; Raje 2023). Ces recommandations exigent la validation dans le cadre de la pratique communautaire.

Une collaboration plus étroite entre les pratiques universitaires et communautaires permettra ainsi d'améliorer l'accès en temps opportun aux Abs pour les patients en milieu communautaire. Un modèle de soins partagés impliquant la participation des oncologues communautaires à orienter les patients vers des centres universitaires afin qu'ils puissent y recevoir leur traitement initial dont les cycles de traitement ultérieurs sont fournis dans un cabinet de la communauté, peut constituer une option acceptable afin d'obtenir une meilleure prise en charge des événements indésirables connus à apparition précoce au sein de la communauté. En outre, l'augmentation des traitements par Abs au sein des cabinets communautaires peut servir à souligner la transition vers des soins centrés sur le patient (Braun 2024) et permettre de garantir qu'un large éventail de patients bénéficiera des avancées dans le domaine des traitements anticancéreux.

Conclusions

Alors que les immunothérapies par anticorps bispécifiques continuent d'évoluer, elles représenteront sans aucun doute un atout important pour les traitements anticancéreux disponibles. Les difficultés liées au chevauchement de l'expression des antigènes cibles sur les cellules malignes, ainsi que sur les cellules saines, telles que les cellules souches hématopoïétiques, à l'origine de toxicités « on-target off-tumor », en particulier dans ce cas, une toxicité hématologique et les cytopénies nécessitent une attention particulière pour garantir que ces agents thérapeutiques atteignent non seulement leur objectif cytotoxique, mais qu'ils soient également sûrs. Une meilleure identification des patients à risque de développer un SRC et le développement ultérieur de recommandations relatives à la prophylaxie et au traitement permettront indéniablement de réduire la sévérité de cet effet indésirable. Pour finir, il est indispensable de poursuivre la réalisation d'études cliniques randomisées, ainsi qu'en vie réelle afin d'évaluer les zones d'incertitude des Abs de manière à recueillir et d'analyser les données relatives à des critères de résultats importants, tels que la durée de la réponse (Tableau 2) (Falchi 2023).

Module V: Nouveaux développements dans le domaine des immunothérapies par anticorps bispécifiques pour le traitement des hémopathies malignes

Les avancées remarquables ayant été réalisées dans le domaine des immunothérapies destinées à traiter les hémopathies malignes ont une incidence considérable sur les résultats des patients atteints d'une maladie récidivante ou réfractaire. Au lieu d'envisager une immunothérapie plutôt qu'une autre, il conviendrait d'envisager plus sérieusement l'utilisation de ces thérapies en association

avec d'autres médicaments ou de manière séquentielle afin de tirer le maximum de bénéfices cliniques de ces traitements (Tapia-Galisteo 2023). Les immunothérapies par anticorps bispécifiques et multispécifiques continueront d'améliorer les options thérapeutiques des hémopathies malignes.

Tableau 2. Résumé des zones d'incertitude relatives à l'utilisation d'Abs en milieu clinique

Zone d'incertitude	Defi
Prise en charge des syndromes de suractivation des lymphocytes T	Identifier les facteurs de risque d'un SRC Augmentation de dose optimale, formulation médicamenteuse, prophylaxie Administration en ambulatoire Sensibilisation du patient et du prestataire de soins de santé
Durée de la réponse	Durée optimale du traitement par Abs Facteurs prédictifs d'une réponse durable
Début des Abs à une phase précoce du traitement	Domaine concurrentiel Sélection des populations de patients les plus appropriées (p. ex., maladie à haut risque)
Associations optimales de traitements	Aller plus loin que les agents cytotoxiques comme partenaire Associations rationnelles plutôt qu'opportunes
Comprendre les mécanismes de résistance au traitement	Identification des mécanismes de résistance aux tumeurs Caractérisation détaillée de la fonction (et dysfonctionnement) des lymphocytes T au cours des traitements par Abs Analyse du rôle des autres acteurs dans le microenvironnement immunitaire des lymphomes

Abs, anticorps bispécifique ; SRC, syndrome de relargage de cytokines
Adapté de Falchi 2023

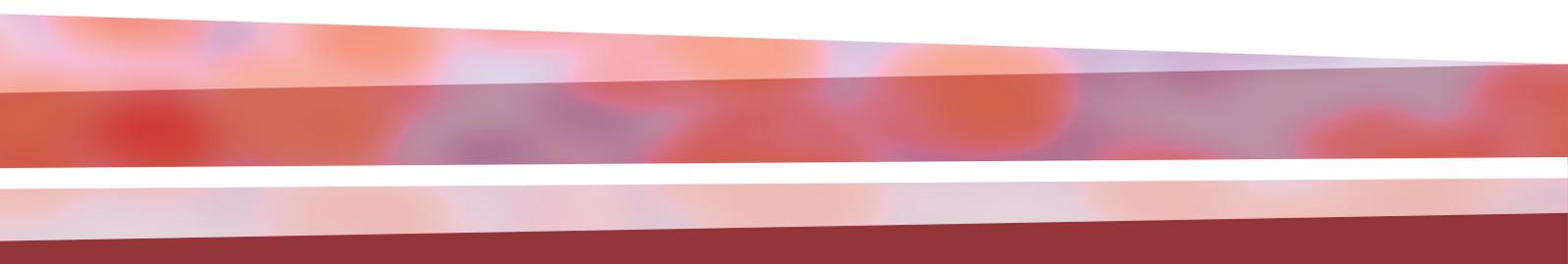
Module V: Nouveaux développements dans le domaine des immunothérapies par anticorps bispécifiques pour le traitement des hémopathies malignes

Références

- Advani AS, Moseley A, O'Dwyer KM, et al. SWOG 1318: a phase II trial of blinatumomab followed by POMP maintenance in older patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2022; 40:1574-82
- Braun A, Gouni S, Pulles A, et al. Bispecific antibody use in patients with lymphoma and multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2024; 44:e433516
- Crombie JL, Graff T, Falchi L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3 x CD20 bispecific antibody therapy. *Blood* 2024; 143:1565-1575
- Falchi L, Vardhana SA, Salles GA. Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. *Blood* 2022; 141(5): 467-480
- Foa R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med* 2020; 22:383:1613-1623
- Goebeler M-E, Stuhler G, Bargou R. Bispecific and multispecific antibodies in oncology: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2024; 21:539-560
- Gurumurthi A, Westin J, Subklewe M. The race is on: bispecific vs CAR T cells in B-cell lymphoma. *Blood Advances* 2023; 7(19):5713-6
- Jabbour E, Short NJ, Jain N, et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2023; 10(1):e24-e34
- Kerbaui LN et al. Combining AFM13, a bispecific CD30/CD16 antibody, with cytokine-activated blood and cord blood-derived NK cells facilitates CAR-like responses against CD30+ malignancies. *Clin Cancer Res* 2021; 27:3744-03756
- Litzow MR, Sun Z, Paietta E, et al. Consolidation therapy with blinatumomab improves overall survival in newly diagnosed adult patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in measurable residual disease negative remission: results from the ECOG-ACRIN E1910 randomized phase III National Cooperative Clinical Trials Network trial. *Blood* 2022; 140 (Suppl 2):LBA-1
- Forenza S, Ritchie DS, Ramsey SD, et al. Value and affordability of CAR T-cell therapy in the United States. *Bone Marrow Transpl* 2020; 55:1706-15
- Mazor Y, Sachsenmeier KF, Yang C, et al. Enhanced tumor-targeting selectivity by modulating bispecific antibody binding affinity and format valence. *Sci Rep* 2017; 7:40098
- Omer MH, Shafqat A, Ahmad O, et al. Bispecific antibodies in hematological malignancies: a scoping review. *Cancers* 2023; 15:4550
- Raje N, Anderson K, Einsele H, et al. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy. Consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer J* 2023; 13:116
- Reusch U, Duell J, Ellwanger K, et al. A tetravalent bispecific TandAb (CD19/CD3), AFM11, efficiently recruits T cells for the potent lysis of CD19(+) tumor cells. *MAbs* 2015; 7:584-604
- Roost Clausen M, Offner F, Belada D, et al. Subcutaneous epcoritamab + R-CHOP for first-line treatment of patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma: phase 1/2 update. *HemaSphere* 2022; 6:1100-01
- Surowka M, Schaefer W, Klin C. Ten years in the making: application of CrossMab technology for the development of therapeutic bispecific antibodies and antibody fusion proteins. *Mabs* 2021; 13:1967714
- Tapia-Galisteo A, Compte M, Alvarez-Vallina L, Sanz L. When three is not a crowd: trispecific antibodies for enhanced cancer immunotherapy. *Theranostics* 2023; 13(3):1028-1041
- van de Donk NWCJ, Zweegman S. T-cell-engaging bispecific antibodies in cancer. *Lancet* 2023 ; 402:142-58
- Zhang J, Zhou ZH. Preclinical study of a novel trispecific anti-CD3/CD19/CD20 T-cell-engaging antibody as a potentially better treatment for NHL. *Blood* 2020; 136:22(suppl 1)

Notes

A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.



Immunothérapies par anticorps bispécifiques

Glossaire

Terme	Définition
Anticorps	Protéine de grande taille utilisée par le système immunitaire pour identifier et neutraliser les antigènes. Les anticorps s'attachent aux antigènes (substances étrangères) pour les éliminer de l'organisme. On parle également d'immunoglobulines.
Antigène leucocytaire humain (de l'anglais « Human Leukocyte Antigen » ou « HL ») :	Molécule hautement polymorphe nécessaire pour la présentation de l'antigène encodée dans le complexe d'histocompatibilité majeur humain
Antigénicité	La capacité d'une molécule ou d'un antigène à induire une réponse immunitaire, c'est-à-dire à être reconnu par un anticorps ou un récepteur de lymphocytes T spécifique et à interagir avec eux.
Autologue	Dérivé du même individu et donc génétiquement identique à l'hôte.
Cellules immunitaires effectrices	Cellule qui s'est différenciée en une forme capable de moduler ou d'effectuer une réponse immunitaire spécifique
Cellules présentatrices d'antigènes ou CPA (en anglais, « Antigen-Presenting Cell » ou APC)	Groupe diversifié de cellules qui induisent une réponse immunitaire cellulaire en traitant et en présentant des molécules antigéniques qui sont spécifiquement reconnues par les lymphocytes T
Chimiokines	Quelconque d'un groupe de cytokines produites par diverses cellules (comme aux sites d'inflammation) qui stimulent la chimiotaxie dans les globules blancs (comme les neutrophiles et les lymphocytes T)
Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)	Protéines qui contrôlent les réponses immunitaires, codées par un locus génétique englobant une famille de gènes hautement polymorphes.
Cytokines	Protéines de signalisation qui contribuent au contrôle de l'inflammation par l'activation, la différenciation et la prolifération des cellules.
Cytokines anti-inflammatoires	Arrêtent ou réduisent l'inflammation. Elles relaient des messages qui empêchent une réponse immunitaire excessive pouvant entraîner des lésions tissulaires.
Cytokines pro-inflammatoires	Déclenchent ou augmentent l'inflammation. Elles relaient les messages qui coordonnent la réponse immunitaire pour repousser les agresseurs, comme les germes.
Échappement immunitaire (également connu sous le nom d'échappement antigénique, d'évasion immunitaire, de mutation d'échappement)	Se produit lorsque le système immunitaire est incapable de répondre à un agent infectieux : le système immunitaire de l'hôte n'est plus en mesure de reconnaître et d'éliminer un agent pathogène.
Échappement immunitaire tumoral	Processus par lequel les cellules tumorales échappent à la surveillance immunitaire. Il s'agit d'un obstacle important à la thérapie anticancéreuse. La combinaison de plusieurs immunothérapies peut renforcer l'efficacité antitumorale et encourager les cellules T à jouer un rôle plus actif dans l'attaque immunitaire contre les cellules tumorales.
En bonne voie	Effets secondaires du traitement sur les tissus normaux qui se produisent lorsque la cible inhibée dans la tumeur est également inhibée dans les tissus normaux
Facteur de nécrose tumorale (FNT)	Une protéine produite principalement par les monocytes et les macrophages en réponse particulièrement aux endotoxines et qui agit comme médiateur de l'inflammation, induit la destruction de certaines cellules tumorales et l'activation des globules blancs
Facteurs de stimulation des colonies	Glycoprotéines sécrétées qui se lient à des protéines réceptrices à la surface des progéniteurs de la moelle osseuse, activant ainsi des voies de signalisation intracellulaires qui peuvent entraîner la prolifération des cellules et leur différenciation en un type spécifique de cellules sanguines.
Génotoxique	Endommageant le matériel génétique

Immunothérapies par anticorps bispécifiques

Terme	Définition
Hors cible	Effets secondaires inattendus des effets d'autres cibles ou de la structure du médicament
Immunogénicité	Capacité d'un produit protéique thérapeutique à stimuler une réponse immunitaire
Interférons	Une gamme considérable de substances protéiques antivirales produites par des cellules ayant été envahies par des virus
Interleukines	Une gamme de cytokines sécrétées par des globules blancs du système immunitaire. Les cellules effectrices ont des récepteurs de surface pour les diverses interleukines
Macrophages	Quelconque des grandes cellules mononucléées et hautement phagocytiques dérivées des monocytes, présentes dans les parois des vaisseaux sanguins et dans le tissu conjonctif ; proviennent de la moelle osseuse
Maladie résiduelle mesurable (minimale) (MRM)	Un facteur pronostique indépendant pertinent utilisé pour guider les décisions de traitement. La Mrd fait référence au nombre de cellules cancéreuses qui restent chez une personne pendant et après le traitement
Néo-antigènes (ou antigènes tumoraux)	Protéines antigéniques formées par des voies métaboliques (par exemple, métabolisme des médicaments)
Proto-oncogènes	Tout gène capable de devenir un gène cancérigène (oncogène)
Réponse clinique/ rémission complète	Un indicateur important de la réponse au traitement ; souvent utilisé dans les essais cliniques pour identifier et quantifier l'activité anti-tumorale des nouveaux agents; valeur limitée dans la prédiction de la survie
Réponse complète (RC)	La disparition de tous les signes de cancer en réponse au traitement. Cela ne signifie pas toujours que le cancer a été guéri. Également appelée rémission complète
Survie globale (SG)	Durée, à partir de la date du diagnostic ou du début du traitement, pendant laquelle les patients diagnostiqués restent vivants ; utilisée dans les essais cliniques pour mesurer l'efficacité d'un traitement
Survie sans progression	Le délai entre la répartition aléatoire dans un essai clinique et la progression de la maladie ou le décès, toutes causes confondues
Survie sans récurrence	Un concept utilisé pour décrire la période suivant un traitement réussi au cours de laquelle il n'y a aucun signe ni symptôme de la maladie
Taux de réponse global (TRG)	La proportion de patients qui ont une réponse partielle ou complète au traitement ; il n'inclut pas la maladie stable et est une mesure directe de l'activité tumoricide des médicaments



HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Corps enseignant :

Erik Aerts (CH), Martina Bertschinger (CH), Jeremy Deuel (CH), Jaap van Doesum (NL), Chiara Dallatorre (UK), Carol Krcmar (DE), Sara Ubovic (CH), Natacha Bolaños, Lorna Warwick

Copyright© 2024 by HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Date de préparation : 11.2024