



Communiqué de presse

IMMUNOTHERAPIE EN HEMATOLOGIE

**INCLUSION DES PREMIERS PATIENTS ATTEINTS DE MYELOME
MULTIPLE DANS DES ESSAIS CLINIQUES CAR T EN FRANCE
AUX CHU DE NANTES ET CHU DE LILLE**

Paris, le 10 juillet 2018 – Celgene France, filiale à part entière de Celgene Corporation, annonce aujourd’hui l’ouverture des premiers essais cliniques sur le sol français évaluant l’immunothérapie cellulaire de Celgene et bluebird bio dans le myélome multiple aux Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes et Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille.

Le **domaine de l’hématologie** est un **pilier fondateur de Celgene** qui conduit depuis plusieurs années, avec ses partenaires, un **programme de développement ambitieux dans les CAR T**, une **technologie de rupture** répondant à un fort besoin médical chez les patients atteints de **cancers hématologiques** et ayant reçu de nombreux traitements antérieurs.

Sous la supervision du **Professeur Philippe Moreau, Chef du service Hématologie (CHU de Nantes)**, et du **Professeur Ibrahim Yakoub Agha, Responsable de l’unité de greffe de moelle osseuse (CHU de Lille)**, des patients atteints de myélome multiple en rechute et / ou réfractaire vont être traités pour la première fois en France avec une thérapie CAR T. Il s’agit de **bb2121**, actuellement développée par Celgene et son partenaire bluebird bio.

Les **données actualisées d’efficacité portant sur la thérapie bb2121**, un antigène de maturation des lymphocytes B – BCMA (étude de phase I CRB-401), présentées lors du dernier Congrès annuel de American Society of Clinical Oncology (ASCO) en juin dernier, révèlent des **résultats très encourageants : des taux de réponse élevés et durables ainsi qu’une médiane de survie sans progression de près d’un an dans cette population lourdement pré-traitée¹** (les résultats détaillés sont consultables en annexes du communiqué).

Celgene développe également des essais CAR T dans les lymphomes Non Hodgkiens Agressifs en rechute et / ou réfractaire avec la thérapie JCAR017, un anti-CD19 (demande d’autorisation en cours au CHU de Lille et au CHU Lyon Sud).

La récente acquisition de Juno Therapeutics témoigne de l’ambition forte de Celgene : être un acteur essentiel des thérapies cellulaires avec un objectif de participation des centres français à 100% des études menées en Europe, en veillant à cibler l’ensemble du territoire.

Le laboratoire va ainsi **poursuivre son engagement dans l’immunothérapie en hématologie, avec des essais de phase II et III**, afin d’offrir une option thérapeutique aux patients français atteints de myélome multiple et de lymphome, lourdement prétraités et en impasse thérapeutique.

Celgene est d'ores-et-déjà en discussion avec les autorités et plusieurs centres hospitaliers pour la mise en place d'essais de phase II et III en 2018 et 2019.

*« Nous sommes fiers d'être à l'initiative de l'ouverture des premiers centres CAR T dans le myélome multiple en France. De nombreuses étapes restent encore à franchir pour que cette thérapie soit accessible à l'ensemble des patients qui en ont besoin, mais la réalisation d'essais cliniques sur le territoire français représente une étape incontournable pour faire de la France un des leaders de cette technologie », déclare **Christophe Durand, Président Directeur Général de Celgene France.***

*« Cette technologie de rupture est une option très encourageante pour les patients qui ont reçu plusieurs options de traitements antérieures et nous sommes pleinement engagés pour accompagner les centres dans le cadre des essais cliniques grâce à une offre de services pour le suivi et la gestion des effets indésirables. L'engagement de Celgene en recherche clinique dans les CAR T va s'intensifier en France dans les prochains mois », ajoute le **Dr Jehan Michel Béhier, Directeur Médical de Celgene France.***

Selon le **Professeur Philippe Moreau, Chef du service Hématologie au CHU de Nantes,** *« l'ouverture des deux premiers centres évaluant la thérapie CAR T dans le myélome multiple en France est une avancée significative pour les patients ayant besoin de nouvelles options de traitement. Aujourd'hui, seuls 15% des patients atteignent une 4ème ligne de traitement. Les données de ce programme continuent d'évoluer mais il est très encourageant de voir une durée médiane de survie sans progression (PFS) de 11,8 mois chez ces patients lourdement prétraités ayant reçu une médiane de 7 traitements antérieurs ».*

Pour le **Professeur Ibrahim Yakoub Agha, Responsable de l'unité de greffe de moelle osseuse au CHU de Lille,** *« le développement clinique des CAR T en hématologie, et dans le myélome en particulier, va permettre la structuration progressive de l'offre de soins pour accueillir ces thérapies par une collaboration étroite entre les différents services, et notamment ceux de greffe et d'hématologie, condition essentielle pour assurer une sécurisation du circuit des cellules CAR T ».*

CHU DE NANTES ET CHU DE LILLE : LES PREMIERS CENTRES CAR T DANS LE MYELOME MULTIPLE EN FRANCE

L'ouverture des deux premiers centres CAR T dans le myélome multiple aux CHU de Nantes et CHU de Lille s'inscrit dans la continuité de l'engagement de Celgene en recherche clinique en France et marque la volonté du laboratoire et de ses partenaires d'inclure des centres français à l'ensemble des études européennes qui seront mises en place dans les prochaines années.

Dans un premier temps, un nombre restreint de patients atteints de myélome multiple seront traités avec l'anti BCMA bb2121 dans le cadre de l'essai KarMMa 1 de phase II **aux CHU de Nantes et CHU de Lille. Les études de phase III à venir permettront d'ouvrir plus largement les possibilités d'inclusion.**

On estime à environ 500 par an le nombre de patients atteints de myélome multiple (en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins trois lignes de traitement antérieures) en France qui pourraient bénéficier de cette technologie. Cela représente un dixième des nouveaux patients diagnostiqués chaque année.

Dans le cadre de ces essais cliniques, Celgene s'engage auprès des centres avant, pendant et a posteriori, par le développement d'une offre de services spécifique destinée à créer les meilleures conditions de sécurité et d'usage de la thérapie CAR T bb2121. A titre d'exemple, Celgene a accompagné les centres pour l'obtention des autorisations réglementaires nécessaires avant la mise en place des essais. Pendant les essais, Celgene met à disposition un spécialiste clinique dédié à chaque centre et disponible 24/7. Après les essais, Celgene assure un suivi des patients à long terme à travers des études et registres français et/ou européens.

L'ENGAGEMENT DE CELGENE EN HEMATOLOGIE ET DANS L'IMMUNOTHERAPIE

Le domaine de l'hématologie est un pilier fondateur de Celgene. Le laboratoire a été le premier à obtenir des progrès significatifs dans le traitement des patients atteints de myélome multiple via la mise à disposition de trois molécules ayant contribué à une amélioration de plus de 50 % des taux de survie à 5 ans⁴.

Celgene bénéficie également d'une expertise de longue date dans les thérapies cellulaires avec l'acquisition en 2003 de Anthrogenesis (devenue Celgene Cellular Therapeutics), spécialisée dans la transplantation de cellules souches. Plus récemment, Celgene a renforcé son engagement et son expertise scientifique dans ce domaine grâce à des partenariats (bluebird bio) et des acquisitions stratégiques (Juno Therapeutics en 2018 après un partenariat de plusieurs années).

Celgene dispose aujourd'hui d'une position unique pour contribuer à développer le potentiel de ces nouvelles thérapies CAR T, capables de libérer le pouvoir du système immunitaire et d'ouvrir la voie vers la guérison des patients atteints de cancers hématologiques.

< Fin >

A propos de Celgene

Celgene est une société pharmaceutique internationale, créée aux États-Unis en 1986. Basée à Summit dans l'État du New Jersey, Celgene dispose de filiales dans plus de 60 pays, dont la France.

Notre mission est de mettre à disposition des traitements innovants dans des pathologies pour lesquelles les besoins médicaux sont importants et non couverts, principalement en hématologie et dans les maladies immuno-inflammatoires chroniques, et ainsi transformer la vie des patients atteints de maladies graves ou invalidantes.

La recherche est au cœur de l'engagement de Celgene avec plus de 40% du chiffre d'affaires réinvesti en R&D chaque année, soit près de trois fois plus que les autres acteurs du secteur³. En France ce sont plus de 90 essais cliniques menés depuis la création de la filiale en 2006, dont la moitié de phases I et II, portant sur 23 maladies graves avec plus de 2 000 patients inclus et 600 centres mis en place.

Plus d'informations sur : www.celgene.fr

Contacts presse

Celgene

Marie Trancart – 01 53 42 45 25 – mtrancart@celgene.fr

Agence Babel

Xavier Roc – 01 53 00 10 58 – xavier.roc@agencebabel.com

Sara Bonnet – 01 53 00 10 98 – sara.bonnet@agencebabel.com

ANNEXES

RESULTATS ACTUALISES DE L'ETUDE DE PHASE I CRB-401 PORTANT SUR LA THERAPIE CAR T BB2121

Lors du dernier Congrès de l'ASCO, Celgene et son partenaire bluebird bio ont présenté les résultats actualisés de l'étude clinique de phase I CRB-401 en cours portant sur bb2121, thérapie expérimentale par cellules CAR T ciblant BCMA (antigène de maturation des cellules B). L'étude ouverte de phase I CRB-401 (NCT02658929) évalue la sécurité et l'efficacité de la thérapie par cellules CAR T anti-BCMA (bb2121) chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire.

Les participants étaient lourdement prétraités, avec en médiane 7 lignes de traitement (3 à 14) dans la cohorte avec escalade de dose (n=21) et 8 schémas thérapeutiques (3 à 23) dans la cohorte d'expansion (n=22). Plus de 90 % des patients avaient auparavant reçu deux traitements immunomodulateurs (IMiDs®), deux inhibiteurs de protéasome, du daratumumab et une greffe de cellules souches autologues.

Au moment de la collecte des données, le 29 mars 2018, 43 patients avaient été enrôlés et répartis soit dans la cohorte avec escalade de dose, comprenant quatre niveaux de dose (50×10^6 , 150×10^6 , 450×10^6 et 800×10^6 de cellules CAR T), soit dans la cohorte d'expansion à une dose comprise entre 150×10^6 et 450×10^6 de cellules CAR T.

Les patients ont reçu un conditionnement par fludarabine et cyclophosphamide, suivi d'une perfusion de cellules CAR T anti-BCMA (bb2121). Les cellules CAR T provenaient des cellules sanguines de chaque patient. Elles ont été génétiquement manipulées en utilisant un vecteur lentiviral propriétaire pour exprimer un récepteur chimérique ciblant BCMA, un antigène principalement présent sur les plasmocytes tumoraux.

Parmi tous les patients perfusés (n=43), 63% présentaient un syndrome de relargage cytokinique (CRS), principalement de grade 1 et 2, et deux patients ont présenté un CRS de grade 3 (5%). Neuf patients (21%) ont reçu du tocilizumab, dont 4 patients (9%) qui ont également reçu des corticoïdes. La durée médiane du CRS était de 6 jours (1-32).

Concernant les patients ayant reçu 150×10^6 cellules CAR T (n=18), le taux de CRS était de 39%, avec absence de grade 3. Parmi les patients ayant reçu une dose égale ou supérieure à 150×10^6 cellules CAR T (n=22), le taux de CRS était de 82%, avec 9,1% des patients avec grade 3. Par ailleurs, parmi la totalité des patients perfusés, une neurotoxicité a été observée chez 14 patients (33%), dont un patient avec événement indésirable de grade 3 ou plus.

Les autres événements indésirables fréquents de grade 3/4 étaient des cytopénies habituellement associées à la lymphodéplétion, telles qu'une neutropénie (79%), une thrombopénie (51%), une anémie (44%), ainsi que des infections (de tout grade) avec une fréquence globale de 61% et de 23% au cours du premier mois. Une infection de grade 3 ou plus est survenue à une fréquence globale de 21% et de 5% au cours du premier mois.

Mesure	50 x 10 ⁶ (n=3), suivi médian de 84 jours (59,94)	150 x 10 ⁶ (n=14), suivi médian de 87 jours (36,638)	>150 x 10 ⁶ (n=22), suivi médian de 194 jours (46,556)
Réponse globale	33,3 %	57,1 %	95,5 %
Réponse complète	0 %	42,9 %	50 %
Très bonne réponse partielle	0 %	7,1 %	36,4 %
Durée médiane de réponse (mDOR)	1,9 mois	Non évaluable (NE)	10,8 mois

*Patients avec au moins 2 mois de données de réponse ou progression de la maladie (PD)/décès dans les 2 mois.

Les réponses étaient liées à la dose. Elles ont été observées pour des niveaux bas et élevés d'expression de BCMA. Une réponse a été obtenue chez les 8 patients ayant reçu 450 x 10⁶ cellules CAR T et dont les cellules myélomateuses exprimaient de faibles taux de BCMA (entre 0% à 50% de cellules positives pour BCMA). Parmi les 11 patients dont les cellules myélomateuses exprimaient un taux élevé de BCMA (au minimum 50% de cellules positives pour BCMA), une réponse a été enregistrée chez 10 d'entre eux.

La survie médiane sans progression des patients en phase d'escalade de dose traités aux doses actives ($\geq 150 \times 10^6$ de cellules CAR T) était de 11,8 mois (IC 95 % : 8,8-NE), alors que la survie médiane sans progression des patients des patients qui avaient reçu 50 x 10⁶ de cellules CAR T a été de 2,7 mois (IC 95% : 1,0-2,9).

Dans la phase d'escalade de dose et d'expansion de l'étude, tous les patients ayant répondu, et dont la maladie résiduelle (MRD) a été évaluée par séquençage de nouvelle génération (NGS) (n=16), avaient un taux de MRD indétectable lors du suivi. Par ailleurs, deux patients qui n'avaient pas répondu avaient un taux de MDR détectable à un mois. La survie médiane sans progression chez les patients avec MRD négative était de 17,7 mois (IC 95% : 5,8-NE).

LES CAR T : DEFINITION, MODES DE FONCTIONNEMENT ET PRODUCTION

Les cellules CAR T sont des lymphocytes T modifiés génétiquement pour reconnaître certaines cellules impliquées dans le processus cancéreux et les tuer.

Le schéma de production de ces cellules diffère grandement de celui d'un médicament traditionnel : il s'agit d'un processus personnalisé. La thérapie CAR T consiste à prélever chez le patient des globules blancs, les lymphocytes T, afin de les cultiver in vitro puis de les modifier génétiquement de manière à leur faire exprimer un récepteur artificiel (le « CAR » : chimeric antigen receptor), qui reconnaît spécifiquement les cellules à combattre.

Ces cellules CAR T, ainsi réorientées, sont par la suite réinjectées au patient après un délai de plusieurs semaines.

Les CAR T constituent en cela une innovation majeure et une technologie de rupture répondant à un fort besoin médical chez des patients en impasse thérapeutique.

LE MYELOME MULTIPLE : DEFINITION, INCIDENCE ET PREVALENCE

Le myélome multiple est le deuxième cancer du sang le plus commun aujourd'hui⁵, avec 39 000 nouveaux cas répertoriés chaque année en Europe⁶, dont 5 000 en France⁷.

Le myélome multiple est une maladie du sujet âgé. La médiane d'âge au moment du diagnostic est de 72 ans chez l'homme et 75 ans chez la femme avec près de 75% des patients âgés de 65 ans ou plus. Il touche un peu plus d'hommes (52%) que de femmes⁸.

Le myélome multiple est caractérisé par une multiplication anormale de certains globules blancs, les plasmocytes, finissant par s'accumuler dans la moelle osseuse et provoquer un cancer du sang qui engage le pronostic vital⁹.

Depuis le début des années 2000, le taux de survie a doublé grâce à de nouveaux traitements innovants¹⁰. Malheureusement, malgré ces traitements, le myélome multiple demeure incurable.¹⁰

Les objectifs du traitement dans le myélome multiple visent à prolonger la survie tout en assurant la meilleure qualité de vie possible¹¹.

Sources

¹ Médiane de survie sans progression de 11,8 mois (Congrès annuel de l'ASCO 2018 : résultats actualisés de l'étude de phase I bb2121 de thérapie par cellules CAR T anti-BCMA)

² Yong K et al. Br J Haematol 2016; 175(2): 252–264. 15. Larocca A Palumbo A. Blood 2015; 126(19): 2179–2185

³ Rapport annuel 2017 de la société ou déclarations telles qu'évaluées en mars 2018. Disponible auprès de Celgene: Celgene annonce ses résultats opérationnels et financiers pour le quatrième trimestre et l'exercice 2017

⁴ Kumar SK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood. 2008;111(5):2516-2520

⁵ Myeloma Patients Europe. Report on Patient Perspectives. Disponible à : <http://www.mpeurope.org/publications/reports-and-position-statements/> [Accédé en décembre 2016]

⁶ European Cancer Observatory. EUCAN Factsheet. Multiple Myeloma and immuoproliferative diseases. <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=39> [Accédé en décembre 2016]

⁷ Inca 2014 - L'essentiel des faits et chiffres des cancers en France en 2014 : <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/825-les-cancers-en-france-en-2014-lessnessentiel-des-faits-et-chiffres> [Accédé le 30 juillet 2015]

⁸ Inca 2016 – Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 - Février 2016 - Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Partie 2 – Hémopathies malignes : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-de-la-mortalite-et-de-la-survie/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-diagnostiquees-entre-1989-et-2010-suivies-jusqu-en-2013> [Accédé le 20 avril 2016]

⁹ Singhal S, Mehta J. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1(6): 1322–1330.

¹⁰ Kumar SK et al. Leukemia 2014; 25(5): 1122–1128.

¹¹ Mateos M, San Miguel J. ASH Education Book; 2013: 488–495.