

# Allogreffe de CSH en 2021

## Faisons nous mieux ?

### Quel avenir ?

**Jacques-Olivier Bay**

**Service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte**

**CHU Clermont-Ferrand**

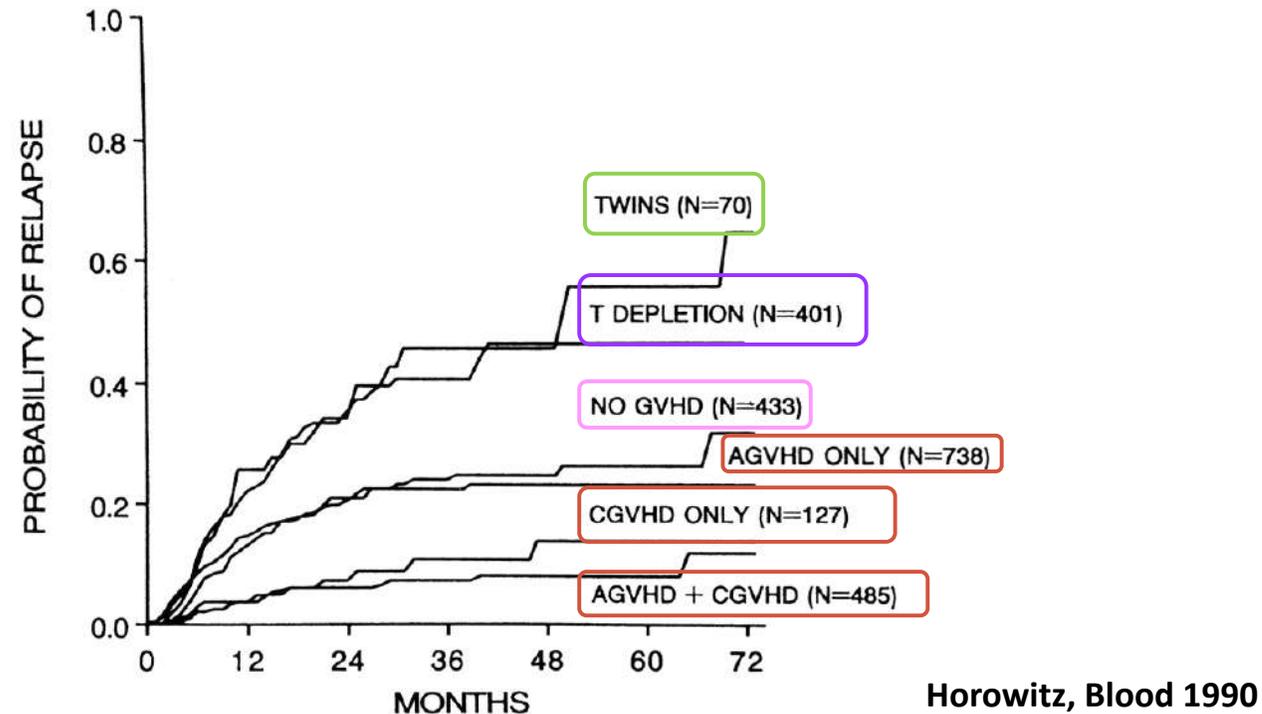


---

**Que savons nous ?**

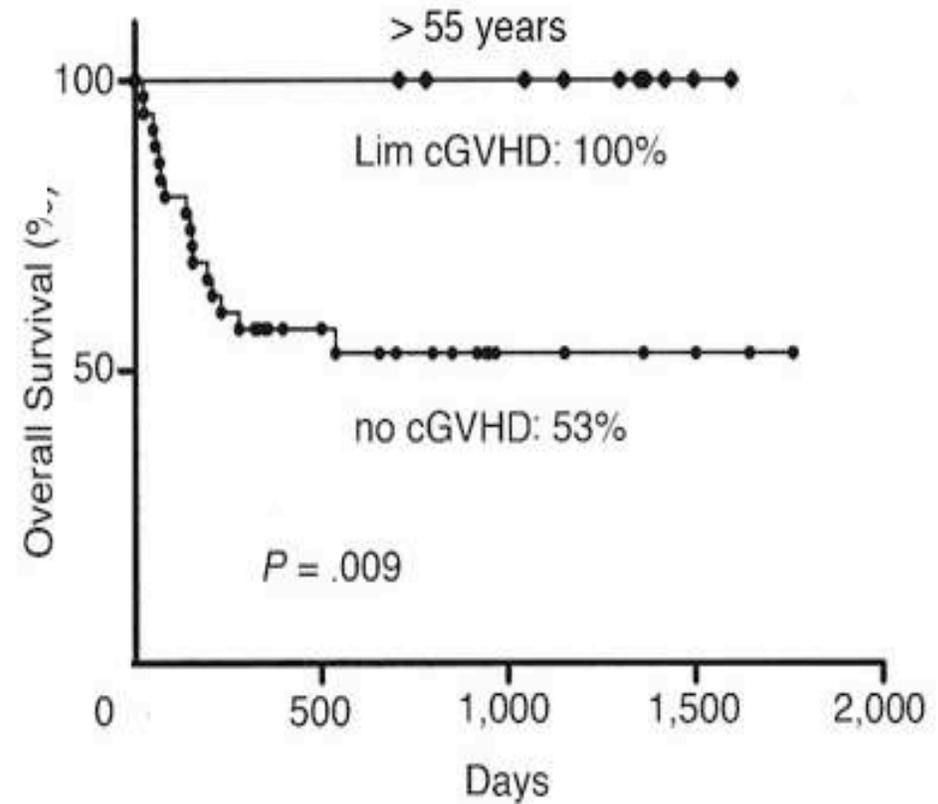
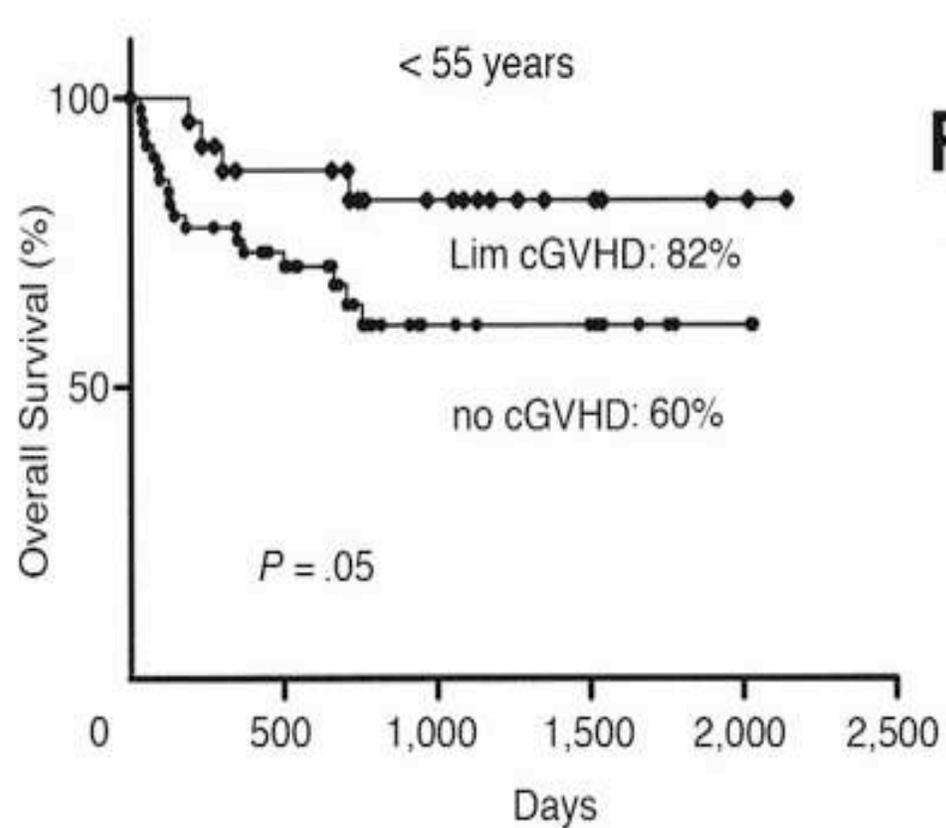
# Allogreffe : immunothérapie anti-tumorale par les lymphocytes T du donneur (effet GvL)

- Risque de rechute réduit chez les patients ayant reçu des CSH allogéniques par rapport aux greffes des CSH syngéniques et autologues
- Risque de rechute diminué chez les patients développant une GvH, notamment chronique



- Effets bénéfiques des injections de lymphocytes du donneur (DLI) en cas de rechute (20 à 80% de réponse)

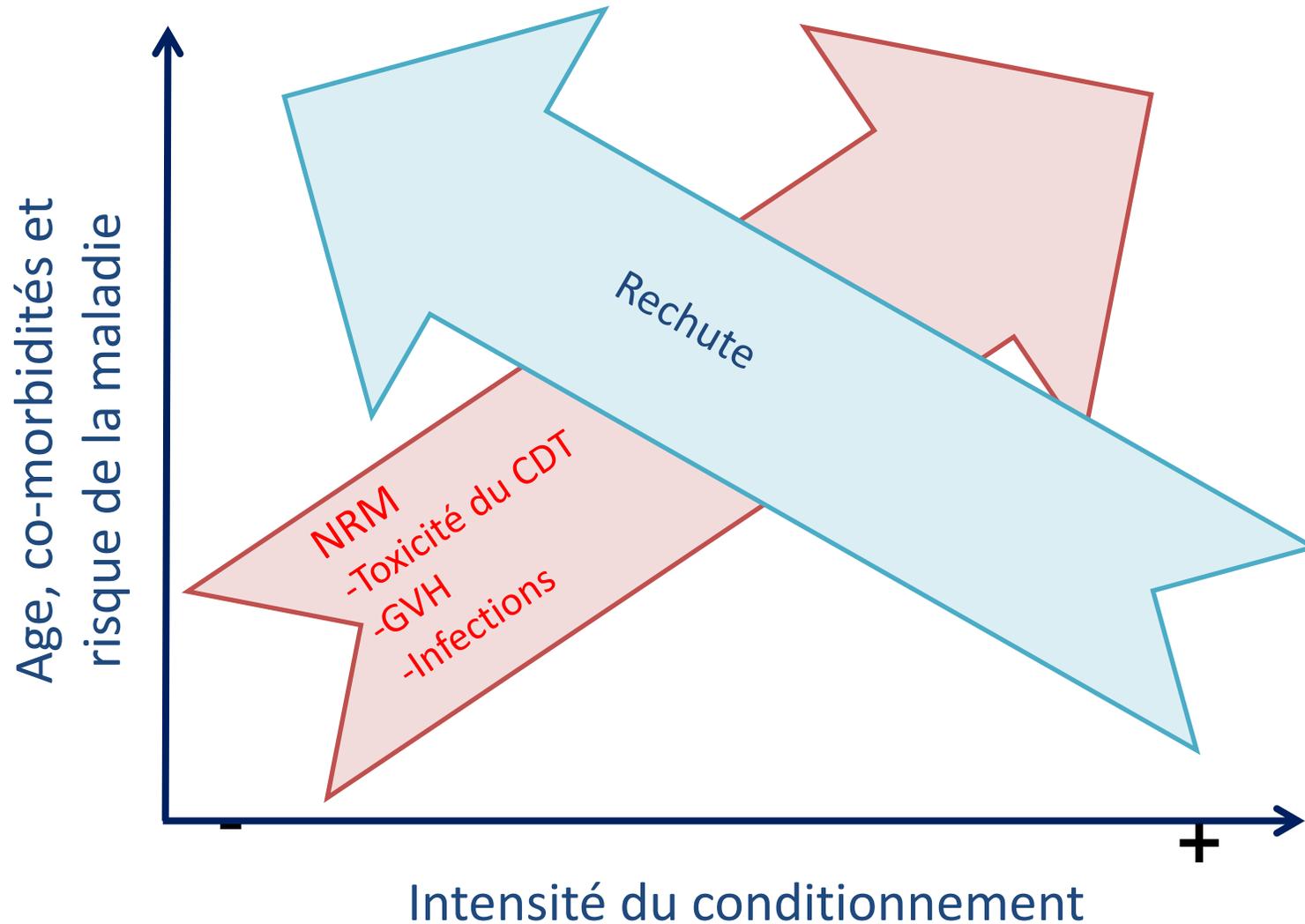
# GvH chronique : un impact significatif sur la survie



---

**Mais !**

# Problème non résolu de la greffe de CSH : balance entre NRM et risque de rechute



# Respectabilité de l'allogreffe de CSH

---

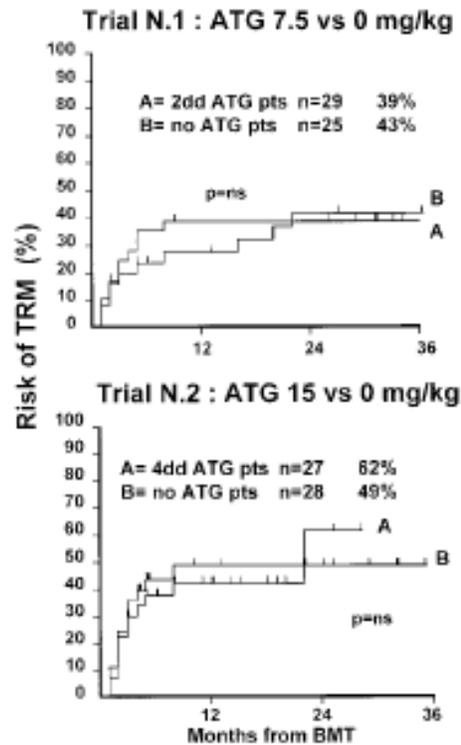
- **Améliorer l'accessibilité à la greffe**
- **Réduire les toxicités**
- **Affiner les indications**
- **La greffe, un traitement parmi tant d'autres ?**

---

**Comment faire ?**

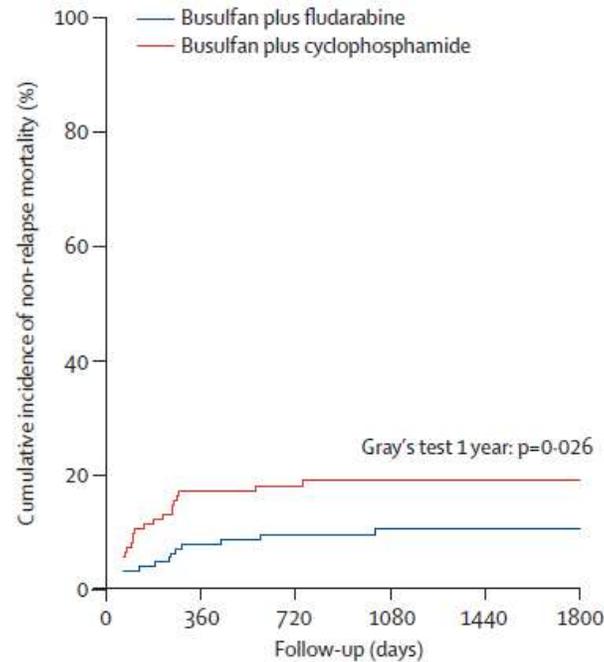
# Diminution de la NRM grâce aux conditionnements réduits et l'amélioration du typage HLA

CDT: TBI-Cy MAC ,  
BM grafts, HLA 8/8  
Greffes entre 1995 et 2000



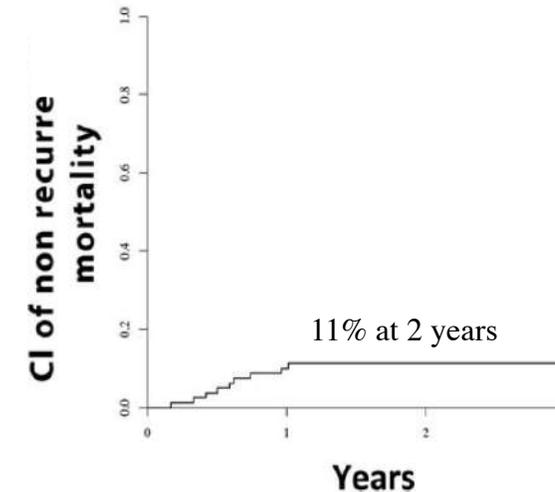
Bacigalupo, Blood 2001

CDT MAC: Bu-Cy2 vs FB4  
CSP HLA 10/10  
Greffes entre 2008 et 2012



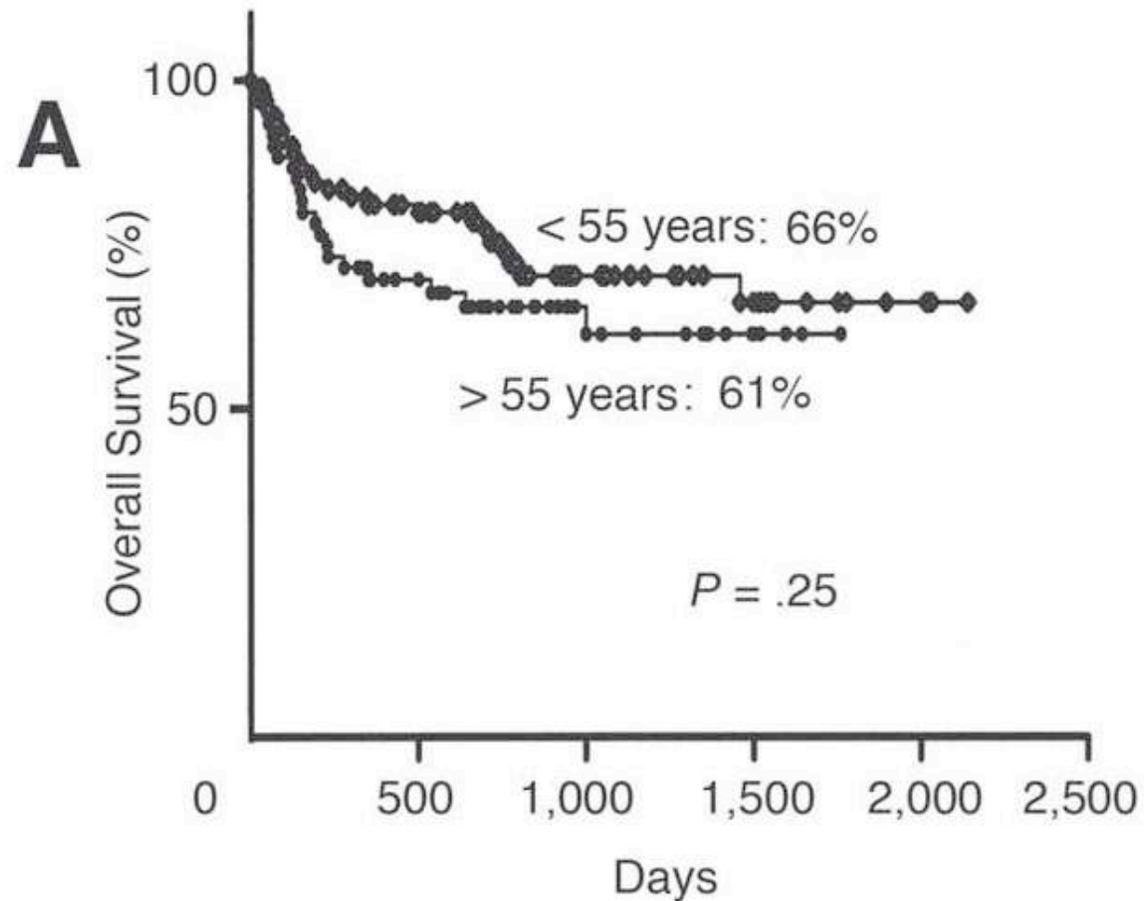
Rambaldi et al., Lancet Oncology 2015

CDT RTC: FB3-SAL  
CSP HLA 10/10  
Greffes entre 2009 et 2011



Mohty et al. Cancer, 2015

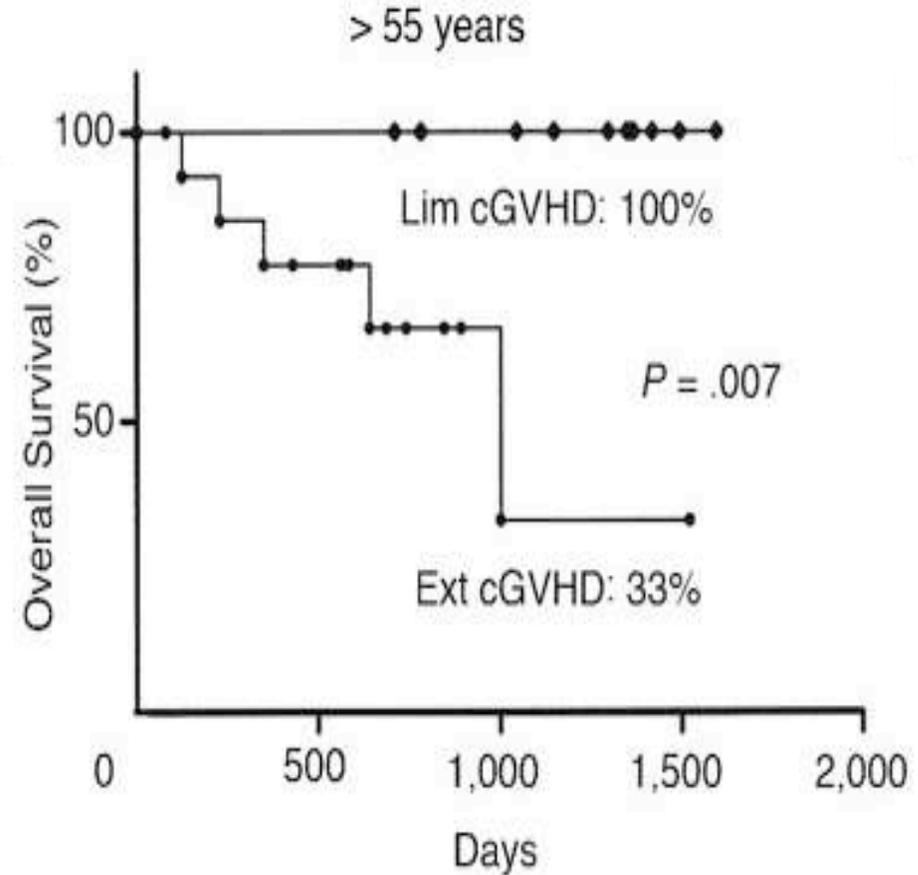
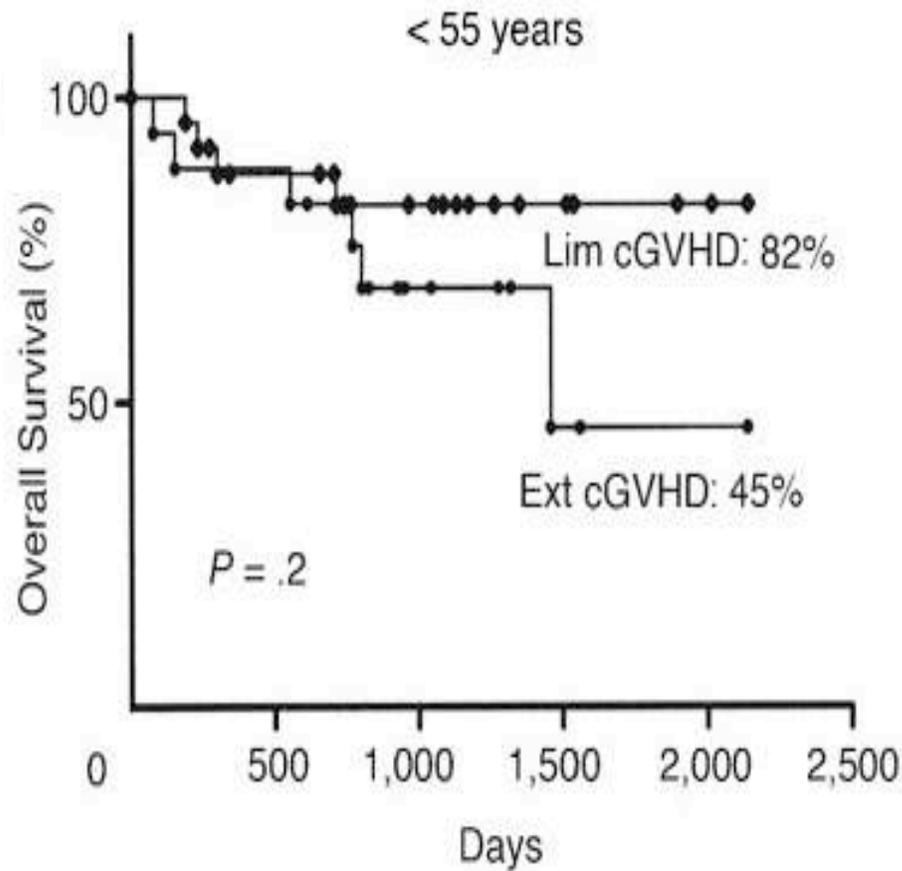
# Conditionnement réduit : un grand avantage



90 patients versus 60 patients

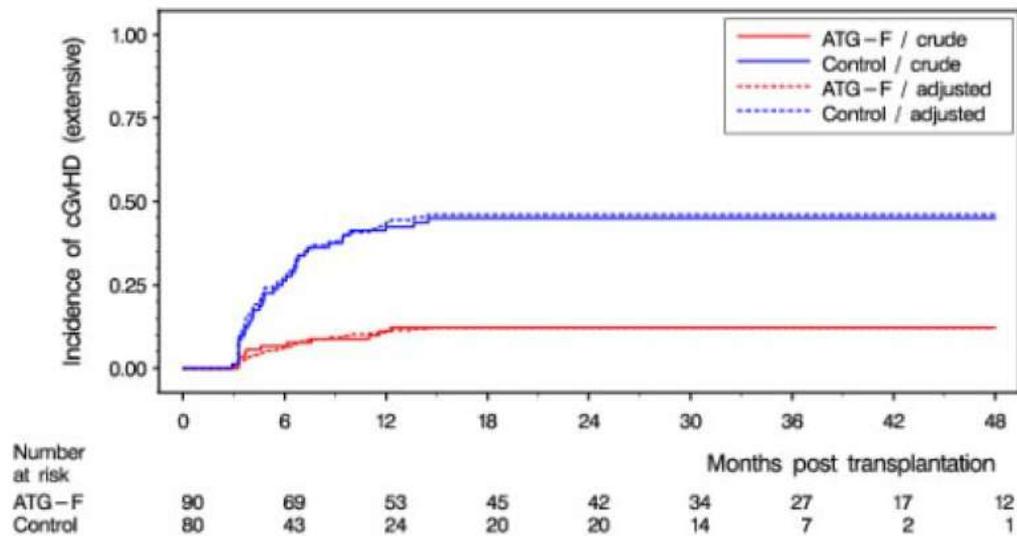
Conditionnement par thiotepa /  
cyclophosphamide / fludarabine

# GvH chronique : un impact significatif sur la survie, avec quelques nuances



# Intérêt du SAL : prévention de la GvHC

Phase III randomisée, MAC +/- ATG-F;  
LAM en RC1, donneur phéno 10/10

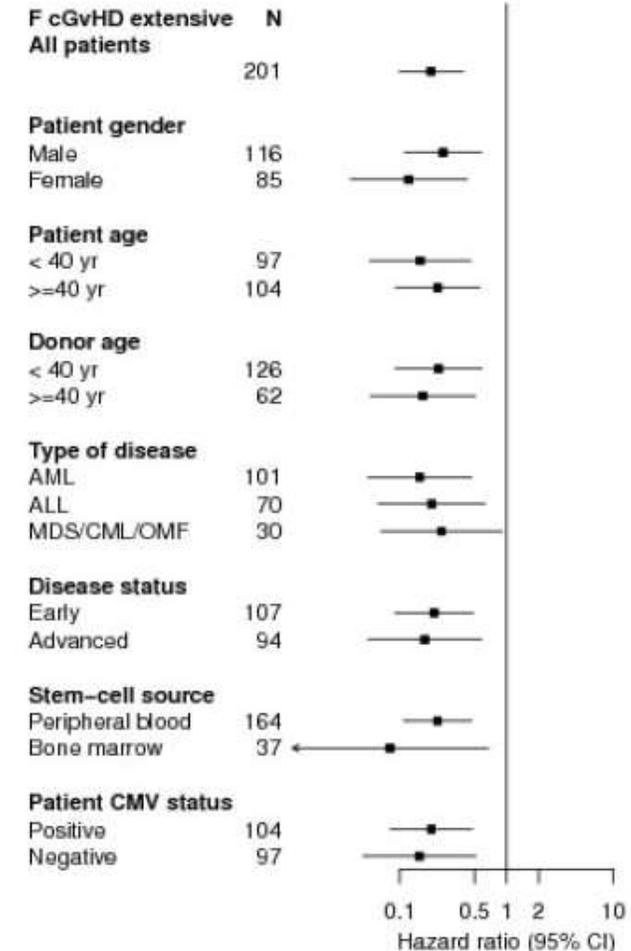


## Extensive chronic GVHD

3-year CI, 12.2% to 45.0%; HR =0.20,  
95% CI, 0.10 to 0.39,  $P < .0001$

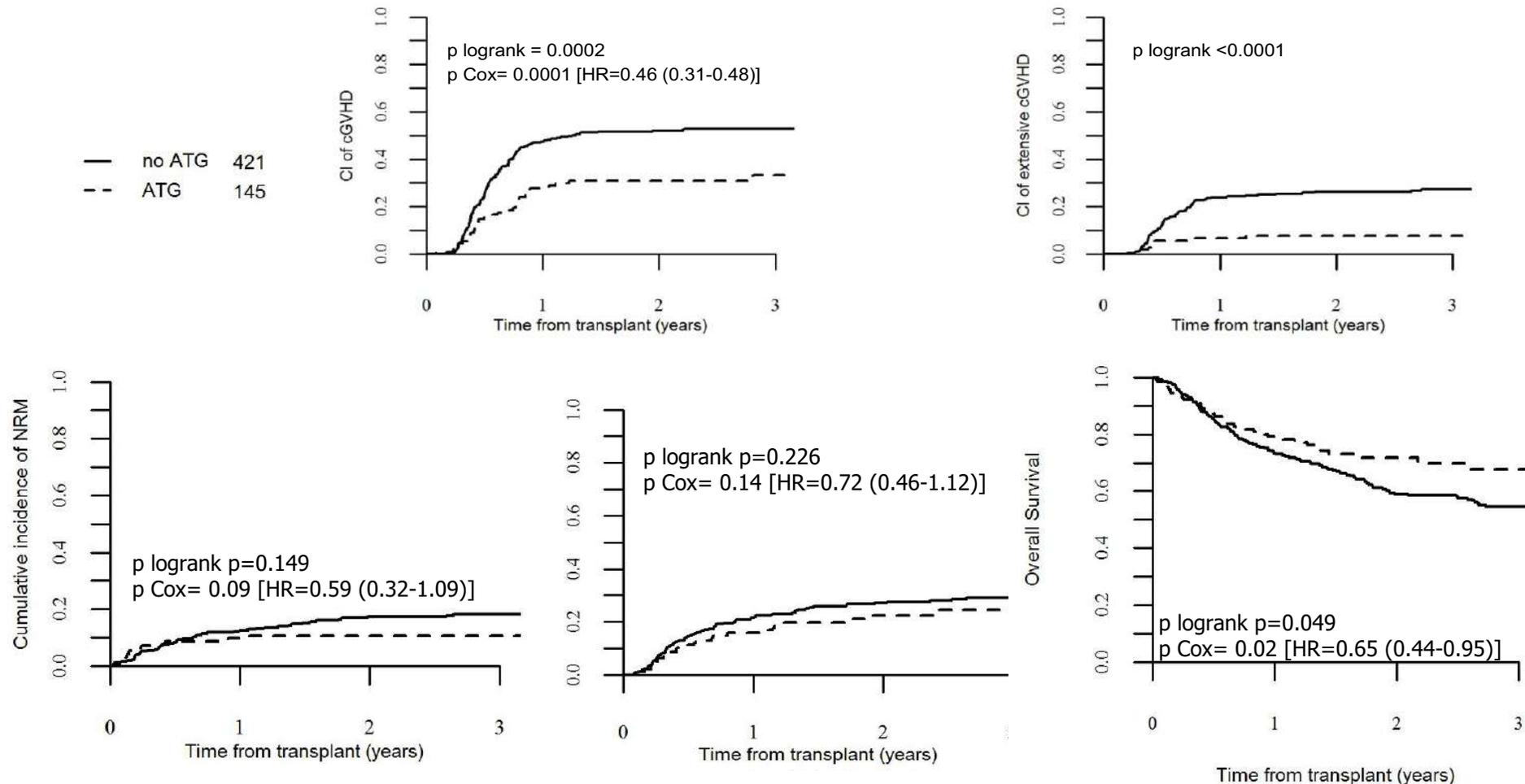
## Chronic GvHD extensive

In favor  
ATG-F Control



# Intérêt du SAL: prévention de la GVHc sans augmenter le risque de rechute

Rétrospectif, FB4 +/- ATG; LAM en RC1, donneur géno-identique



# Autres améliorations

---

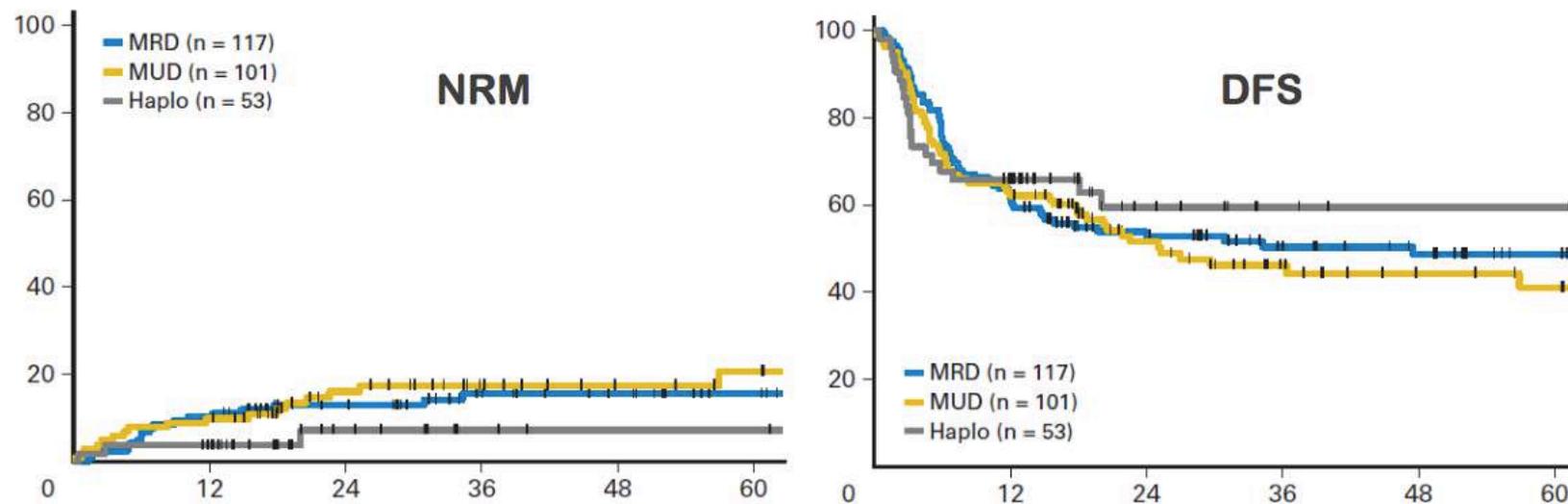
- **Choix des greffons**
- **Antibiothérapie**
- **Nutrition**
- **Sélection des patients**
- **Prise en charge des patients**
- **Procédures de thérapie cellulaire**
- **Suivi des patients**

# Haplo versus MUD

## LAM / MDS mais pas seulement

N = 217, Hematological diseases, age ≈ 50

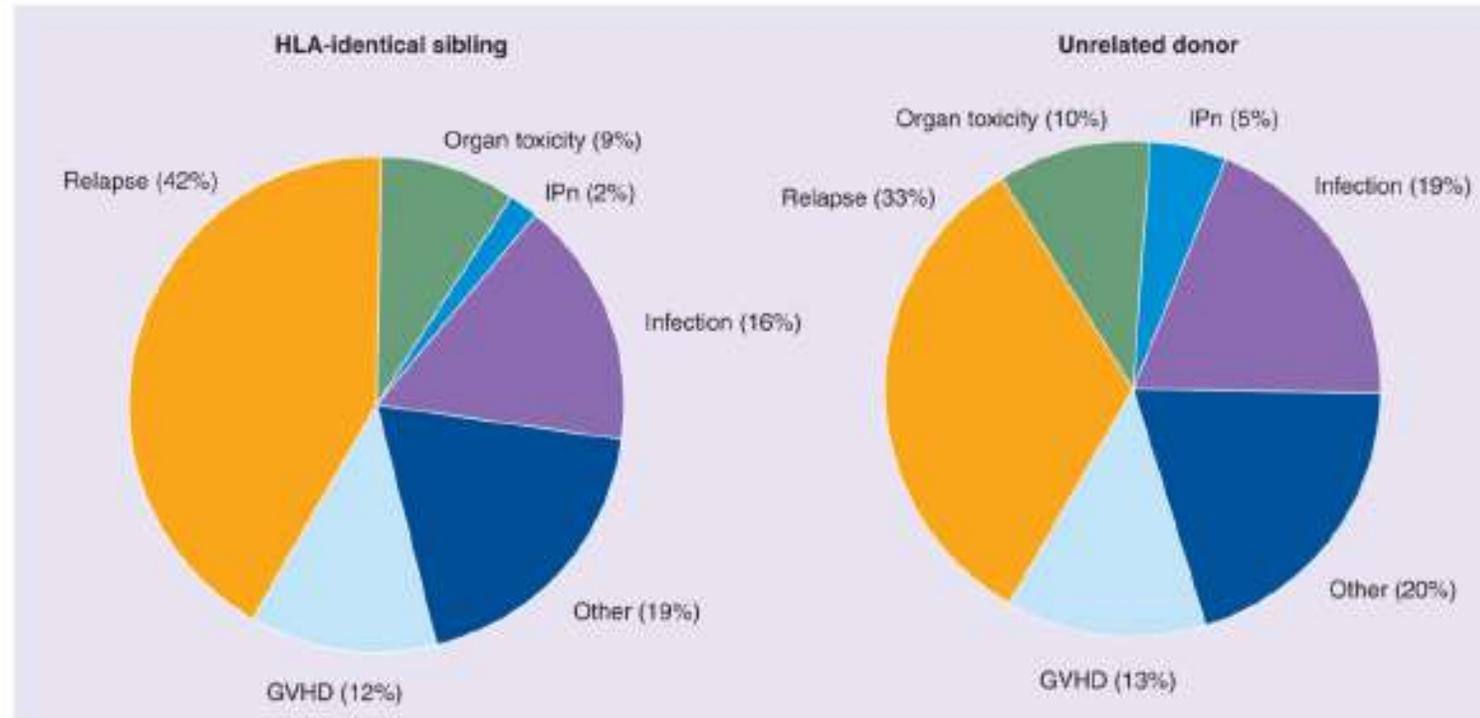
MRD 117 vs. MUD 101 vs. Haplo 53



Bashey et al, J Clin Oncol 2013

- 
- **Ainsi, tout patient possède théoriquement un donneur**
  - **Les malades peuvent être greffés jusqu'à 70-75 ans**
  - **La NRM se trouve largement réduite au cours du temps.**

# La rechute devient la principale cause de décès après allogreffe



**Figure 1. Causes of death after allogeneic stem cell transplantation reported to Center for International Blood and Marrow Transplant Research 2002–2007**  
GVHD: Graft-versus-host disease; IPn: Interstitial pneumonitis.

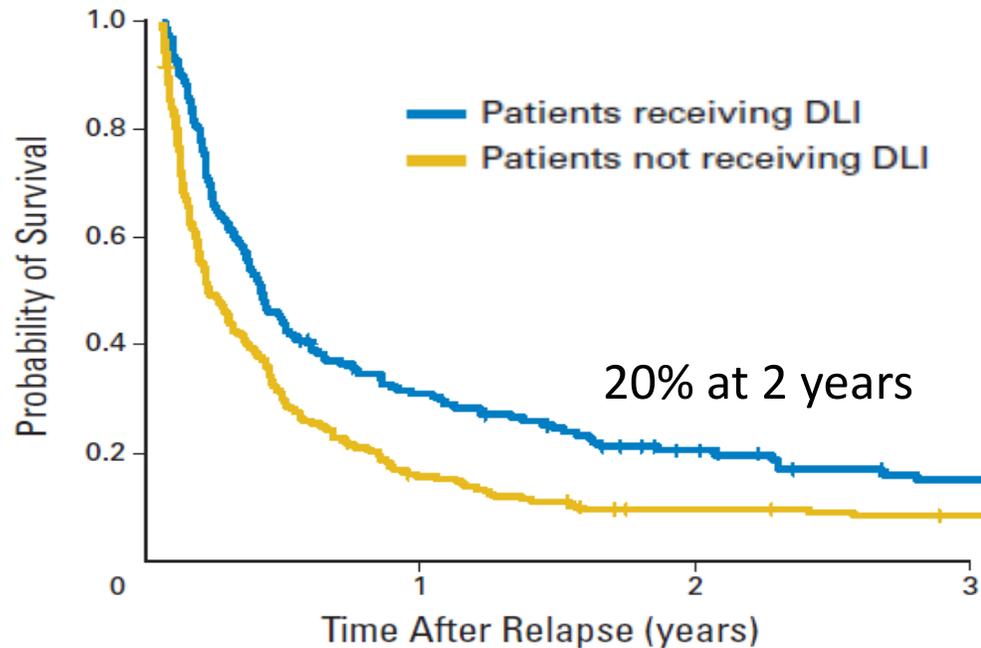
## Quelles causes potentielles ?

---

- Réduction de l'incidence de la GvH
- Réduction de l'intensité des conditionnements
- Mauvaise indication dans le contexte d'une maladie
- Indication au mauvais moment d'un parcours de soin
- « Sélection naturelle »
- Unicité de la procédure

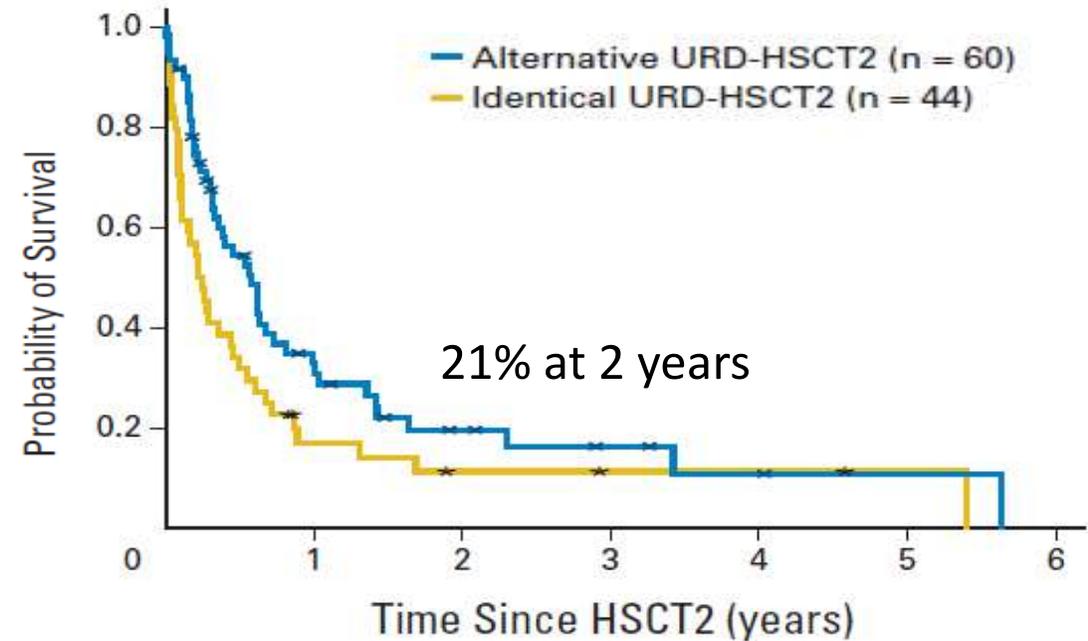
# Mauvais pronostic de la rechute post-allogreffe

## DLI



Schmid et al., JCO 2007

## 2<sup>nd</sup> ALLOGRAFT



Christopeit et al., JCO 2013

# Challenge et avenir de l'allogreffe de CSH : devenir une plateforme d'immunothérapie selon trois conditions

---

## 1. Diminution de la NRM: Développement des **RIC/RTC** :

- NRM à 1 an: 20-30% en MAC vs 10-15% avec RIC/RTC

+

## 2. Optimiser la prévention des GvH:

- Amélioration du typage HLA: 10/10, 12/12, ...
- **Introduction du SAL** : réduction de la GVH chronique sévère: y compris pour les greffes génoïdétiques en myéloablatif
- **Endoxan post-greffe** dans les greffes haplo-identiques

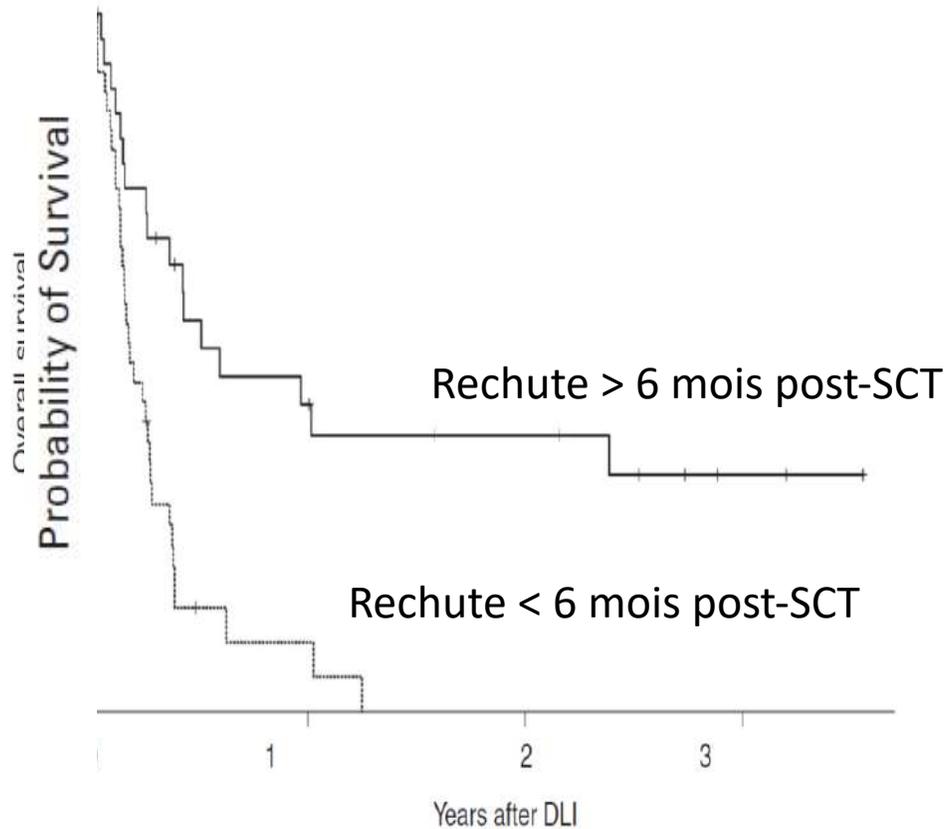
+

## 3. Approches d'immunomodulation/immunointervention post-greffe

- Adaptation de l'immuno-suppression
- Traitements préventifs de la rechute post-greffe
  - Molécules et anticorps monoclonaux
  - Approches cellulaires

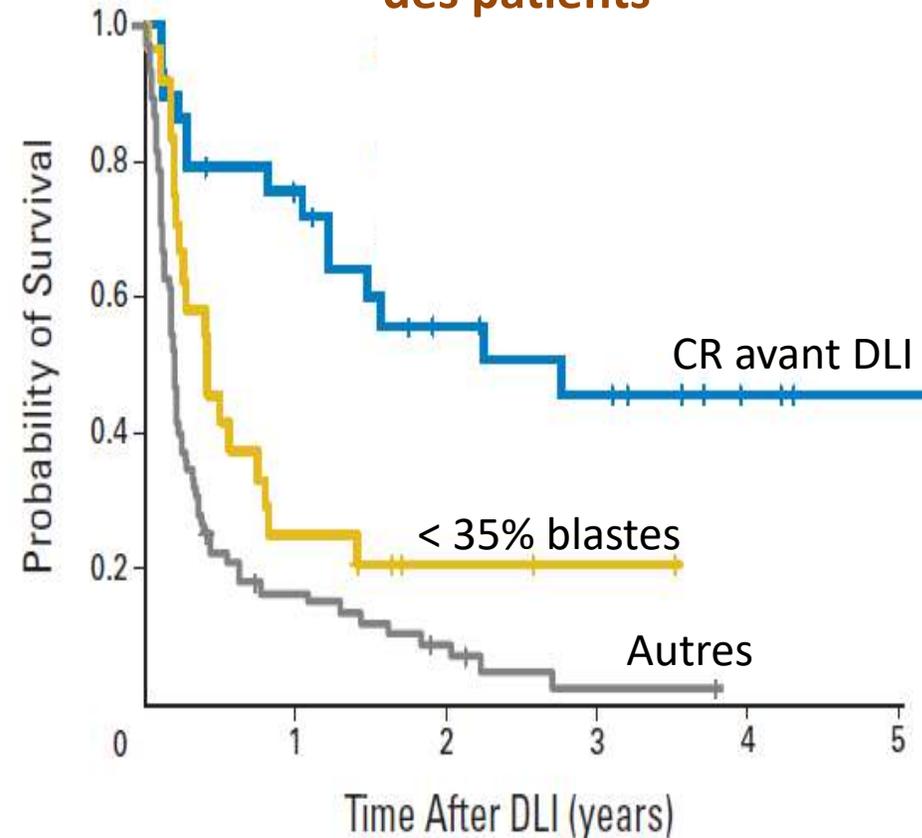
# Facteurs pronostiques de la rechute post-allogreffe

## Rechute précoce



Rager et al., Ther Adv Hematol 2011

## Possibilité de rattrapage ~ 30% des patients



Schmid et al., JCO 2007

# Critères de choix d'un traitement préventif ou pré-emptif de la rechute post-allogreffe

---

**Actif contre la maladie**

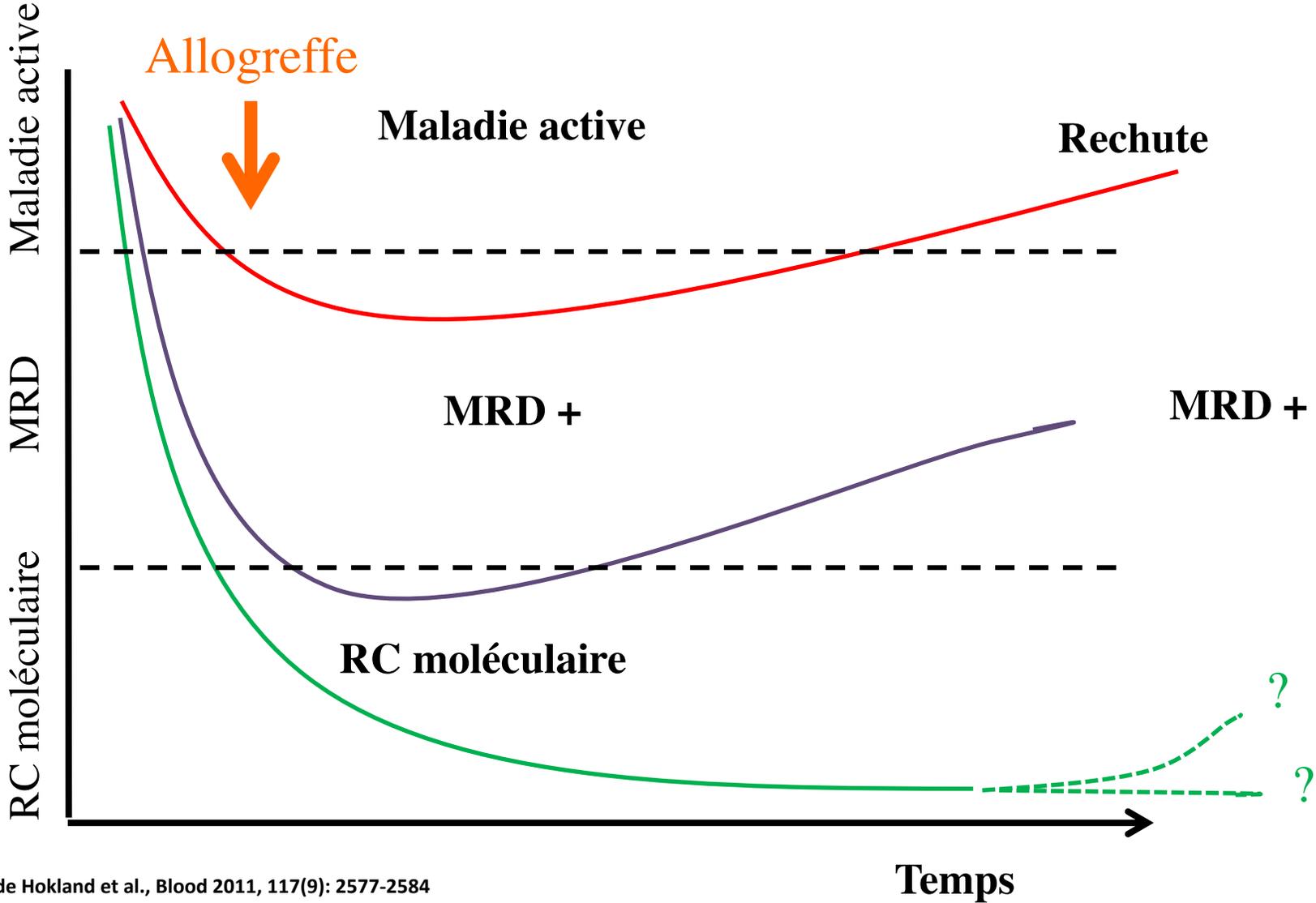
**Peu toxique**

**Possible précocément après la greffe**

**Permettant de favoriser la réponse anti-tumorale de la greffe**

**Augmentant l'immunogénicité des cellules tumorales**

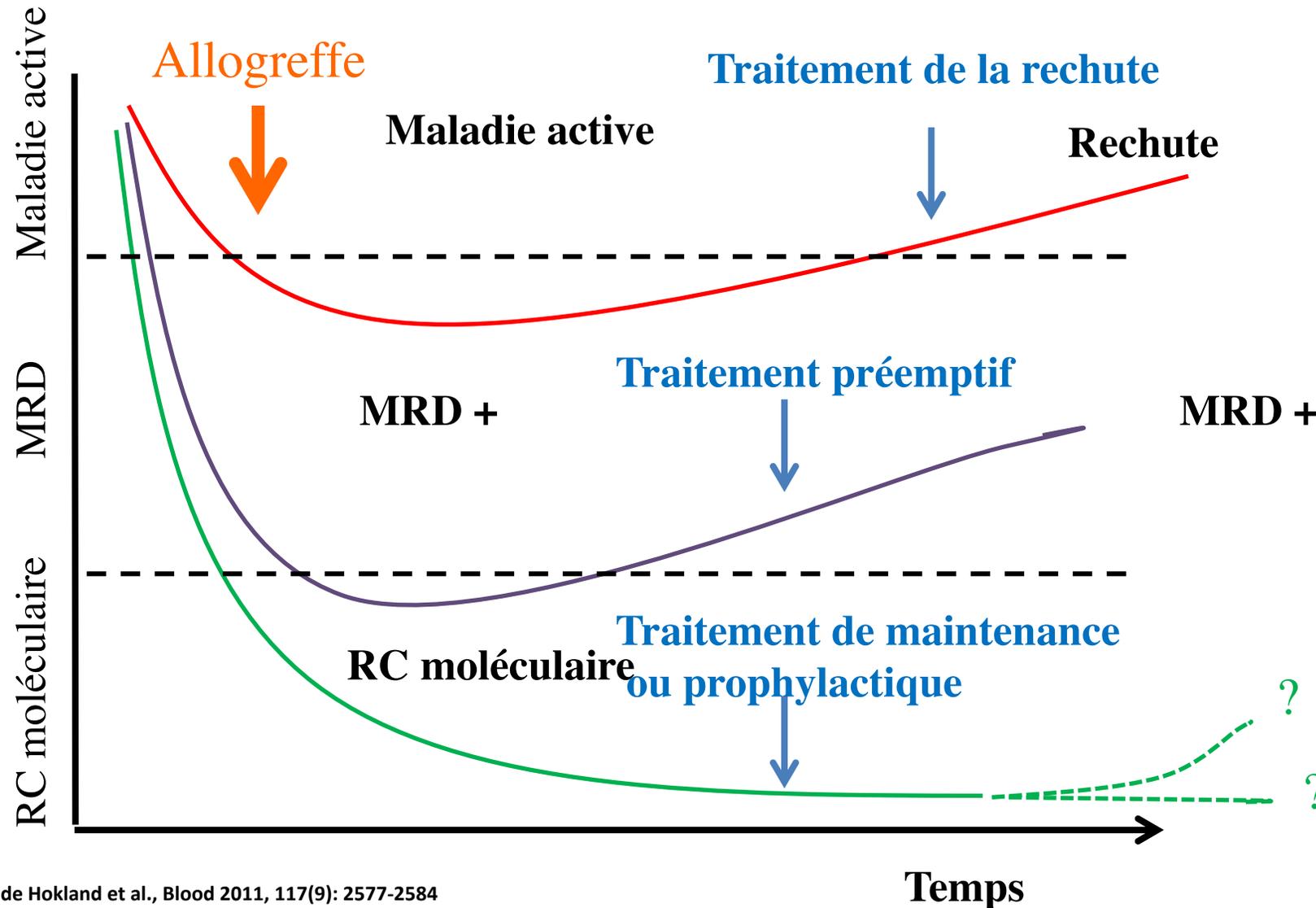
# Evolution de la MRD post-greffe et risque de rechute



Adapté de Hokland et al., Blood 2011, 117(9): 2577-2584

# Evolution de la MRD post-greffe et risque de rechute

## Quand intervenir ?

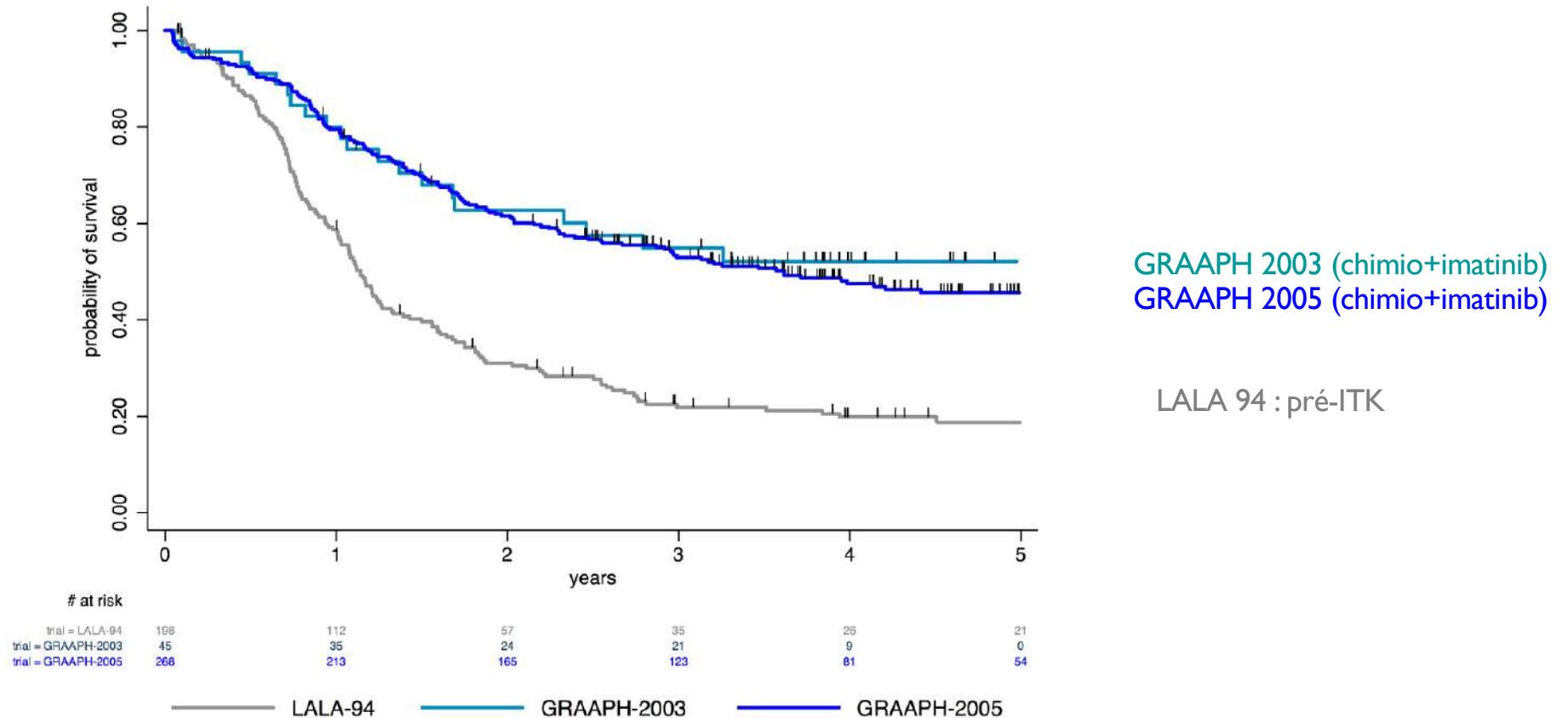


# Traitements pré allogreffe

---

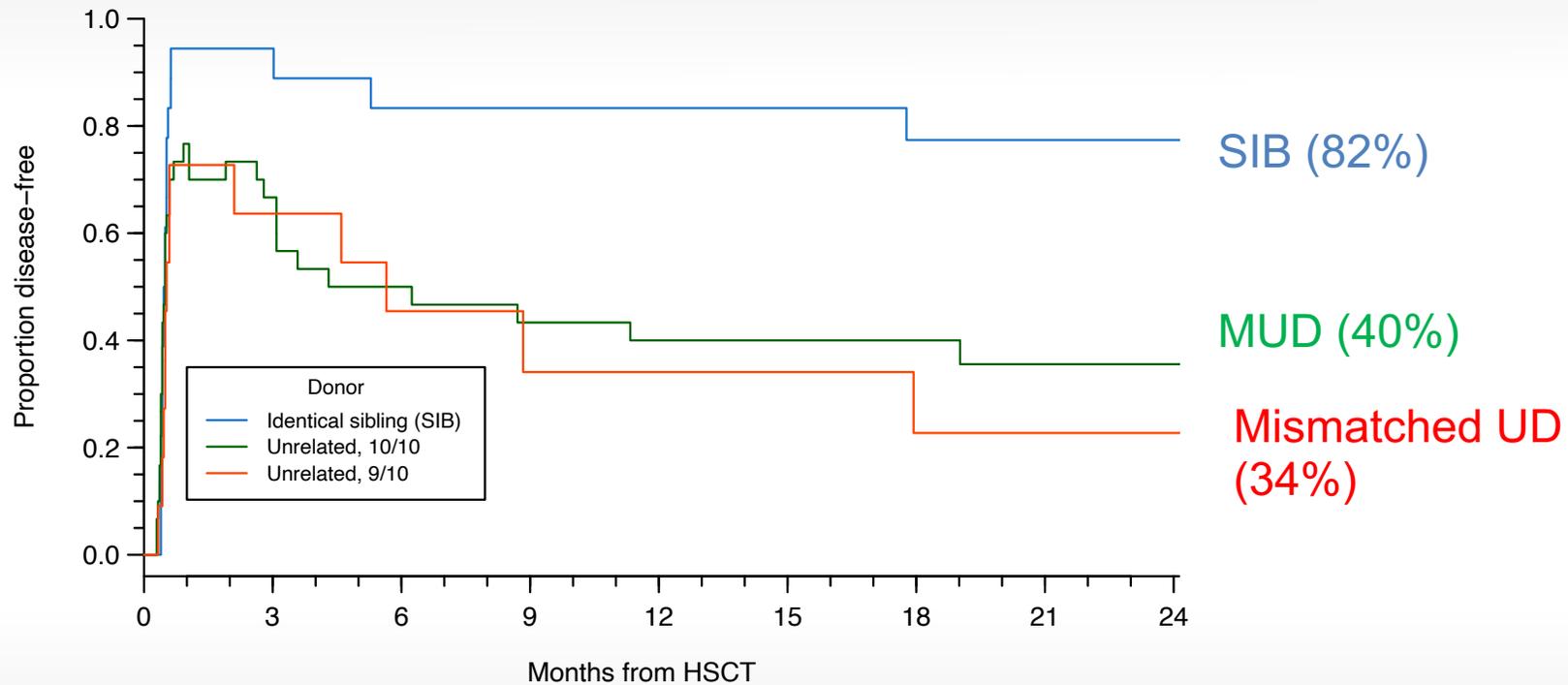
- **Traitements pré allogreffe**
  - Imatinib et LAL
  - Ruxolitinib et myélofibroses primitives
  - Azacytidine, decitabine
  - Midostaurine, gilteritinib
  - Gemtuzumab ozogamicin
  - Clofarabine
  - CPX-351
  - Enasidenib, Ivosidenib
  - Venetoclax
  - Blinatumomab

# Amélioration de l'OS des LAL Phi+ avec l'introduction des ITK dans les protocoles français



Dombret H et al. Blood 2002  
A. de Labarthe et al. Blood 2007  
Chalandon Y et al. Blood 2015

# DFS 1-year after HSCT: 52%



**Primary objective is reached**

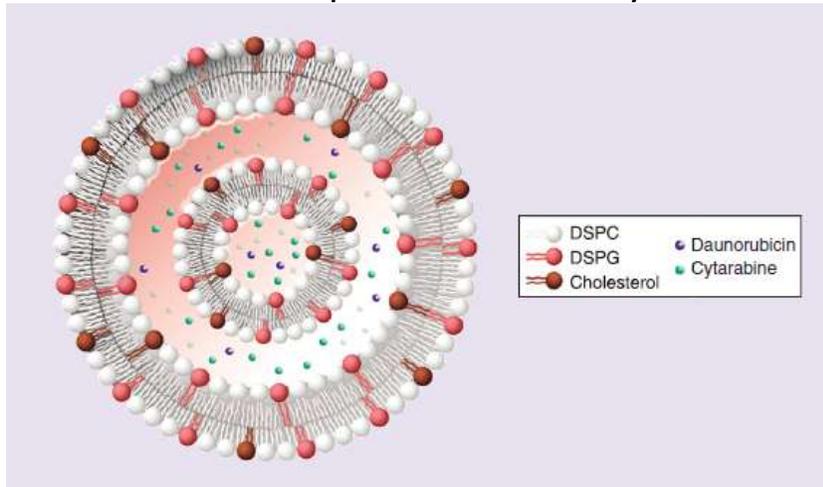
# Conclusions

- 25% of patients were improved by ruxolitinib before HSCT
- **Primary endpoint was achieved**
- Unexpected adverse events have been suspected in peri-transplantation period including cardiogenic shock and TLS
- The stopping rule was never achieved (15% mortality before D60 post transplant)
- BUT rate of **acute GVHD was high**, and severe after mismatched unrelated donor HSCT

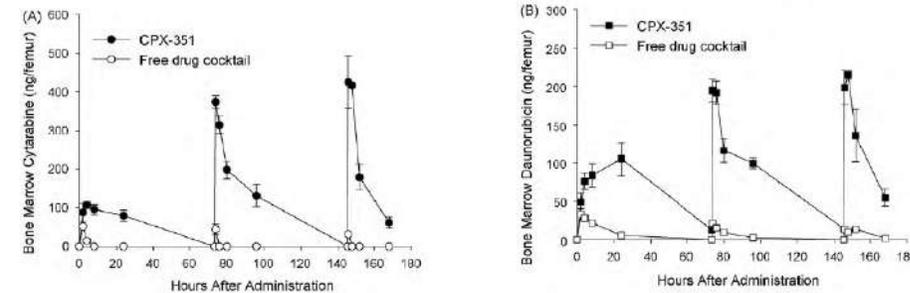
# Dual drug advanced liposomal formulation : Vyxeos®

- Bilamellar liposomes, 100 nm
- Membrane composed of DSPC:DSPG:cholesterol in a 7:2:1 molar ratio
- Cytarabine and daunorubicin encapsulated in the aqueous space of both vesicles at a 5:1 molar ratio

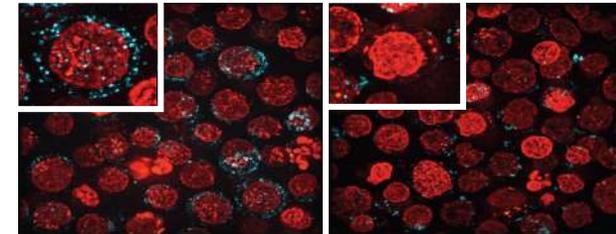
Schematic representation of Vyxeos®



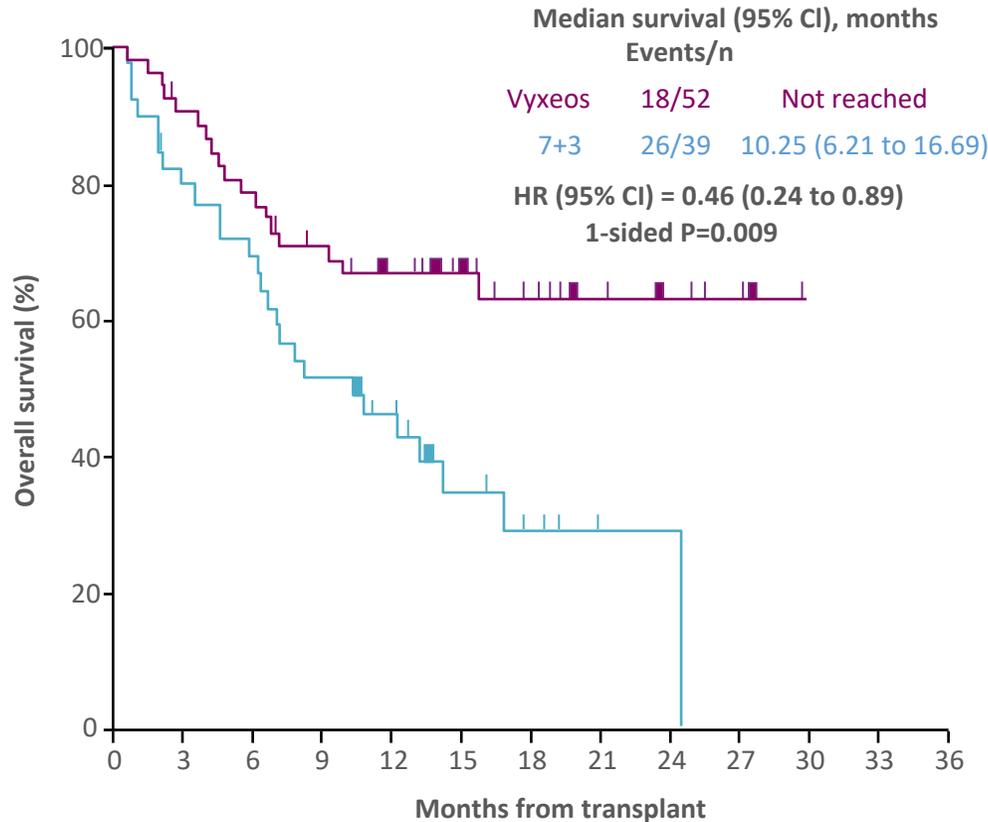
DSPC: Distearylphosphatidylcholine; DSPG: Distearylphosphatidylglycerol



- Vyxeos accumulates in the bone marrow at high concentrations and is preferentially taken up by leukaemic vs normal marrow cells



# Post-hoc analysis suggests that Vyxeos may improve transplant outcomes for patients vs 7+3



- Vyxeos arm: 34% of patients received transplant
- 7 + 3 arm: 25% of patients received transplant
- An exploratory landmark Kaplan–Meier estimate of overall survival analysis from the time of HSCT favoured Vyxeos

Vyxeos	52	46	40	34	27	20	15	9	6	3	0	0
7+3	39	31	27	20	15	7	4	1	1	0	0	0

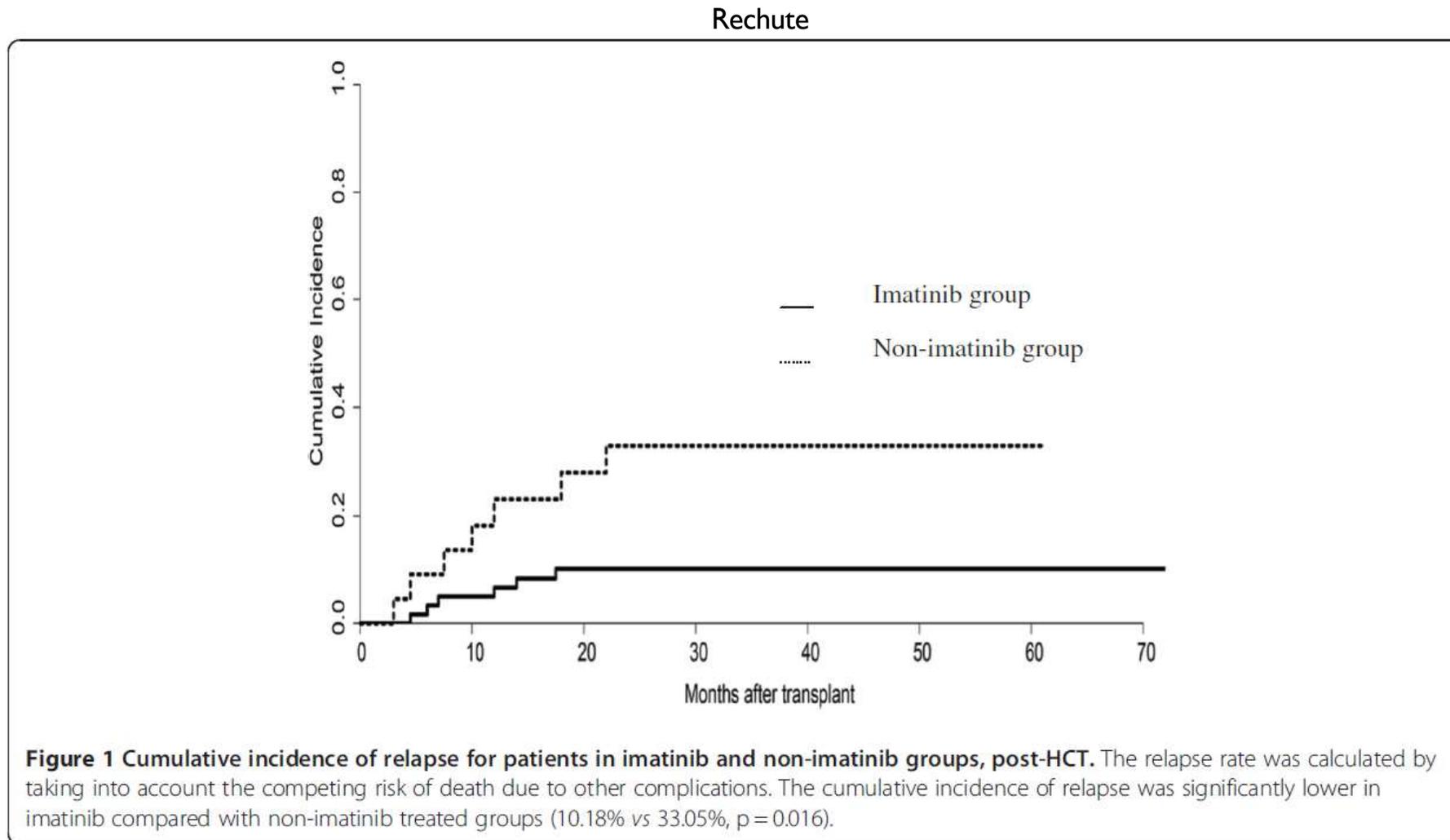
Reproduced via the Creative Commons Attribution 4.0 License:  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> from Lancet JE, et al. *J Clin Oncol*. © 2018 by American Society of Clinical Oncology.

# Traitement post allogreffe

---

- **Traitement post allogreffe**
  - **DLI**
  - **Azacytidine, decitabine**
  - **Sorafenib**
  - **Imatinib**
  - **Penbrolizumab**
  - **Brintuximab**

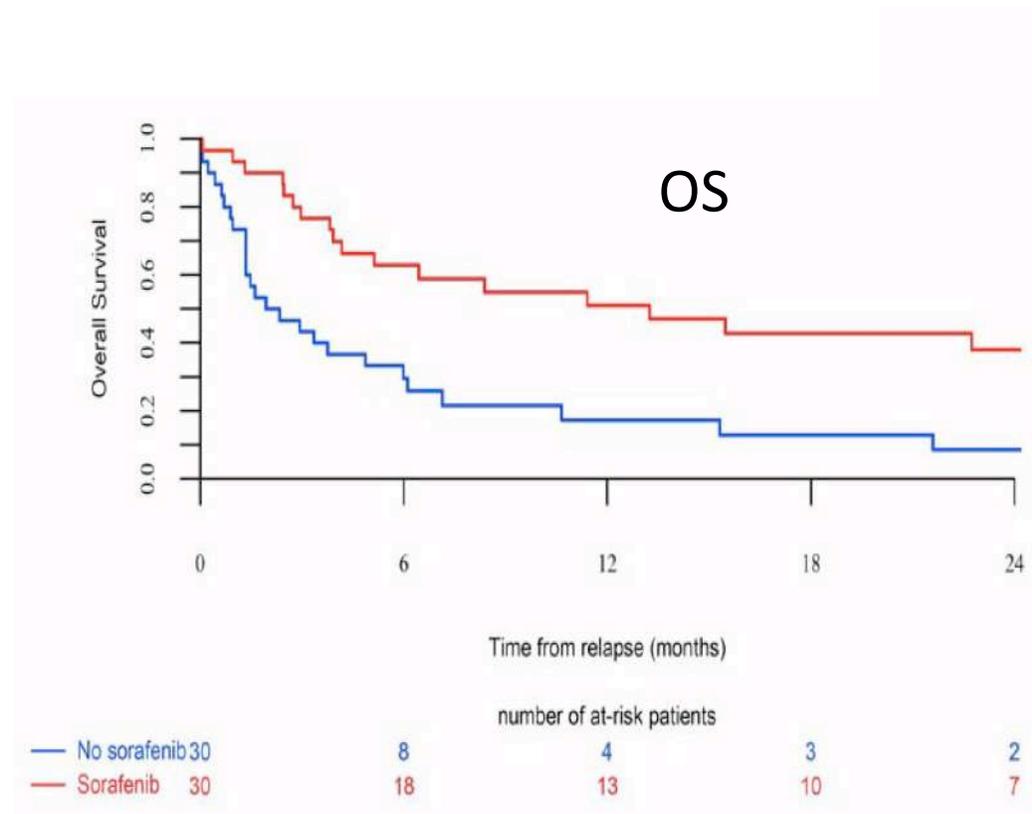
# Intérêt d'un traitement de maintenance par ITK post-allogreffe



# Intérêt d'un traitement de maintenance par ITK post-allogreffe (2)

Sorafenib improves survival of FLT3-mutated acute myeloid leukemia in relapse after allogeneic stem cell transplantation: a report of EBMT acute leukemia Working Party

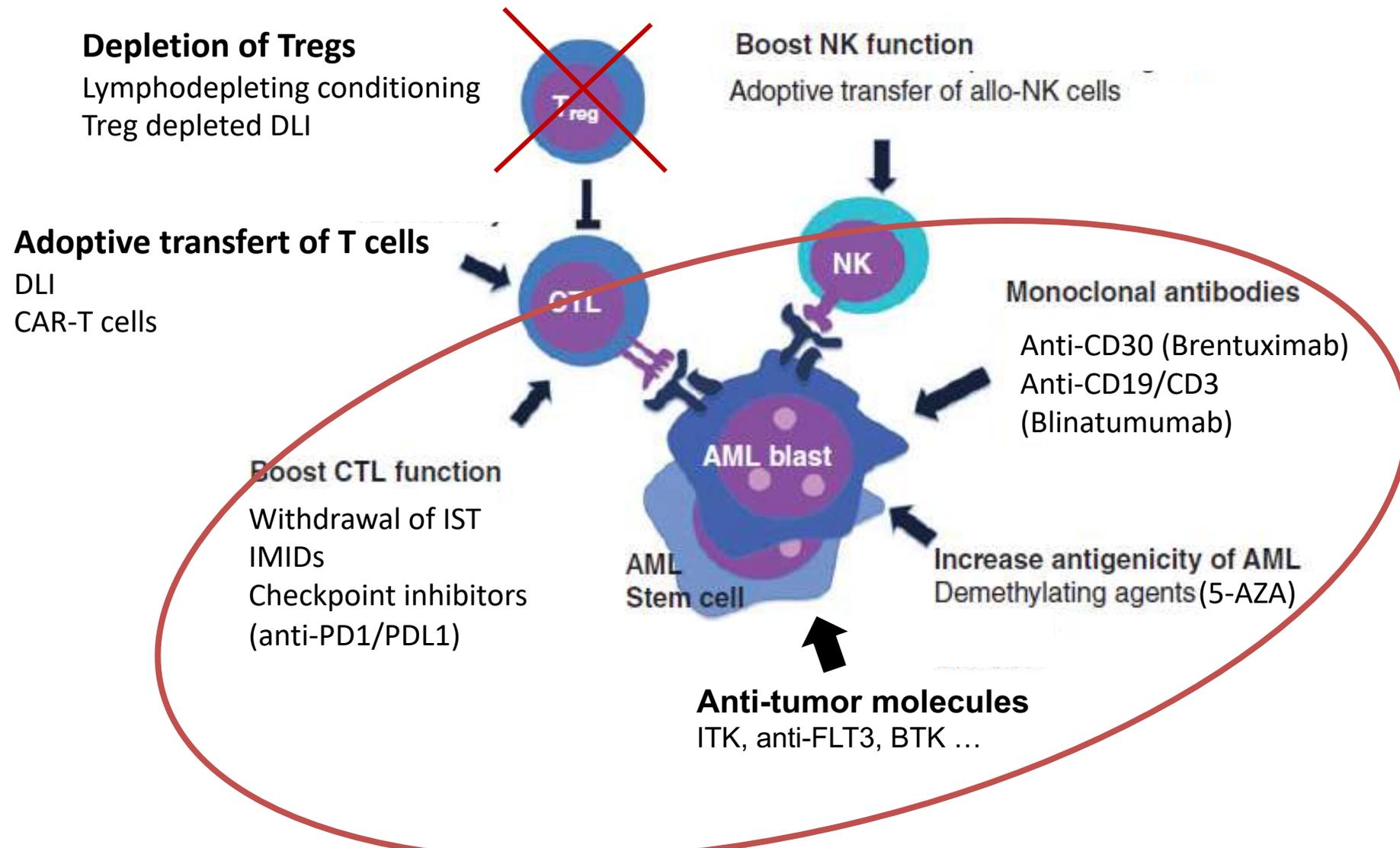
Pair-match analysis



# Sorafenib promotes graft-versus-leukemia activity in mice and humans through IL-15 production in FLT3-ITD-mutant leukemia cells

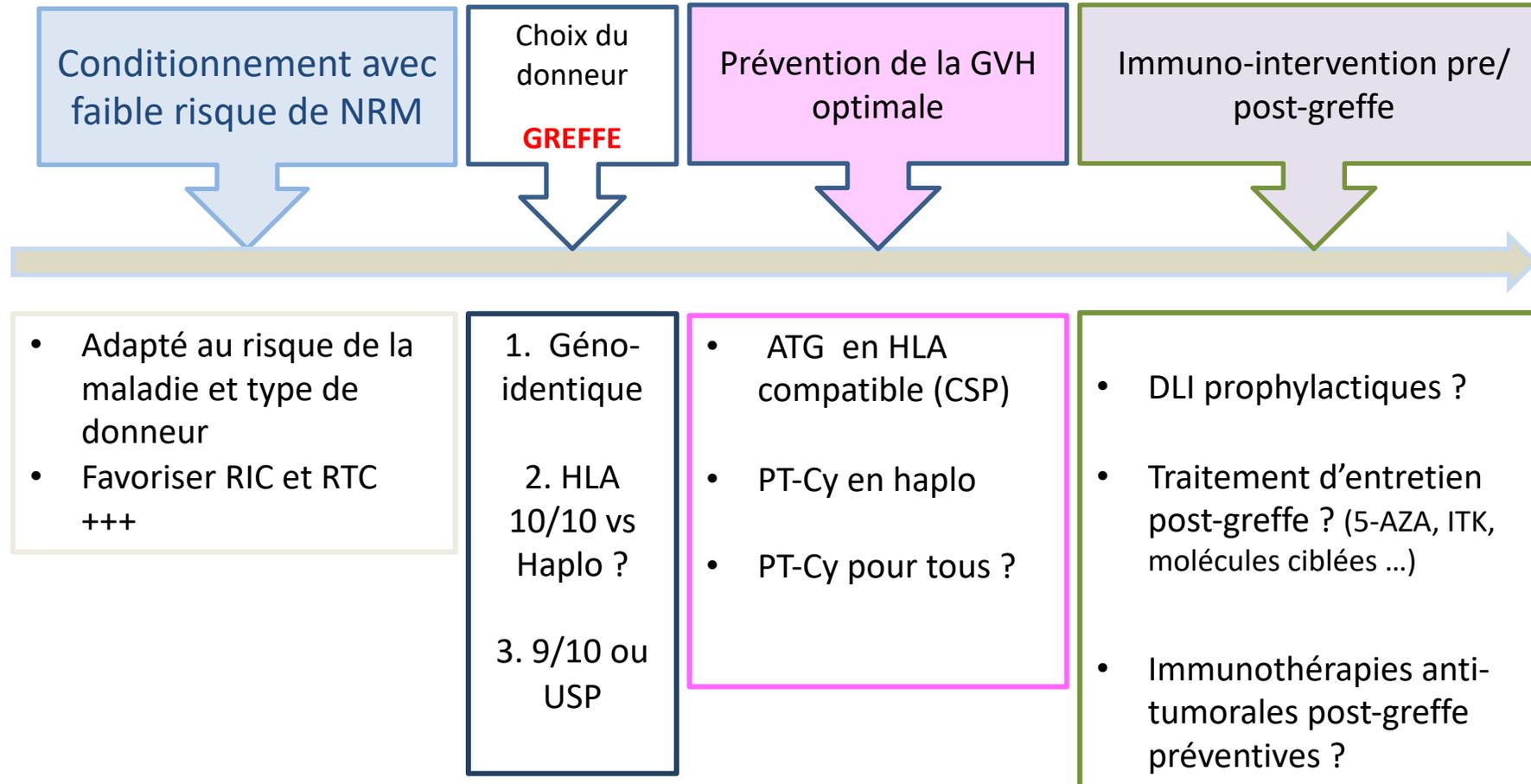
Jacqueline Schnell<sup>42</sup>, Florian Kuchenbauer<sup>42</sup>, Donald Bunjes<sup>42</sup>, Ronjon Chakraverty<sup>43,44</sup>, Simon Richardson<sup>43,44</sup>, Saar Gill<sup>45</sup>, Nicolaus Kröger<sup>46</sup>, Francis Ayuk<sup>46</sup>, Luca Vago<sup>47-49</sup>, Fabio Ciceri<sup>47-49</sup>, Antonia M Müller<sup>50</sup>, Takeshi Kondo<sup>51</sup>, Takanori Teshima<sup>51</sup> , Susan Klaeger<sup>27,52</sup>, Bernhard Kuster<sup>52</sup> , Dennis (Dong Hwan) Kim<sup>53</sup>, Daniel Weisdorf<sup>54</sup>, Walter van der Velden<sup>55</sup>, Daniela Dörfel<sup>56</sup>, Wolfgang Bethge<sup>56</sup>, Inken Hilgendorf<sup>57</sup>, Andreas Hochhaus<sup>57</sup>, Geoffroy Andrieux<sup>25,27,58</sup>, Melanie Börries<sup>25,27,58</sup>, Hauke Busch<sup>25,27,58,59</sup> , John Magenau<sup>60</sup>, Pavan Reddy<sup>60</sup>, Myriam Labopin<sup>61</sup>, Joseph H Antin<sup>62</sup>, Andrea S Henden<sup>63,64</sup>, Geoffrey R Hill<sup>63-65</sup>, Glen A Kennedy<sup>65</sup>, Merav Bar<sup>66</sup>, Anita Sarma<sup>67</sup>, Donal McLornan<sup>67</sup>, Ghulam Mufti<sup>67</sup>, Betul Oran<sup>68</sup>, Katayoun Rezvani<sup>68</sup>, Omid Sha<sup>69</sup>, Robert S Negrin<sup>69</sup>, Arnon Nagler<sup>70</sup>, Marco Prinz<sup>21,26</sup>, Andreas Burchert<sup>24</sup>, Andreas Neubauer<sup>22,23</sup>, Dietrich Beelen<sup>15</sup>, Andreas Mackensen<sup>20</sup> , Nikolas von Bubnoff<sup>1</sup>, Wolfgang Herr<sup>4</sup>, Burkhard Becher<sup>7</sup> , Gerard Socié<sup>35,36</sup>, Michael A Caligiuri<sup>71</sup>, Eliana Ruggiero<sup>47-49</sup>, Chiara Bonini<sup>47-49</sup>, Georg Häcker<sup>6</sup>, Justus Duyster<sup>1</sup>, Jürgen Finke<sup>1</sup>, Erika Pearce<sup>3</sup>, Bruce R Blazar<sup>72</sup> & Robert Zeiser<sup>1,26</sup>

# Les différentes approches d'IMMUNOTHERAPIE/IMMUNOMODULATION POST-ALLOGREFFE



Adapted from J. Barret et al. *Clinical and Experimental Immunology*, 2010: 161:223-232

# Challenge et avenir de l'allogreffe de CSH: devenir une plateforme d'immunothérapie: les conditions



# Allogreffe versus immunothérapies ciblées ?

	Les +	Les -
<b>Allogreffe</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Apport de cellules immunitaires naïves de la tumeur</li><li>- Instauration d'une mémoire immunologique anti-tumorale</li><li>- Mécanismes anti-tumoraux divers: moindre risque d'échappement à la pression immunologique</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Toxicité qui reste élevée</li><li>- Suivi lourd</li><li>- Qualité de vie</li><li>- Coût thérapeutique</li></ul>
<b>Immunothérapies ciblées</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Cible les cellules tumorales</li><li>- Lyse tumorale rapide</li><li>- Plus faible toxicité que l'allogreffe</li><li>- Expansion cellulaire possible avec les cellules CAR-T</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Mécanismes d'échappements des tumeurs par pression immunologique</li><li>- Survie des cellules cytotoxiques ?</li><li>- Mémoire immunologique anti-tumorale ?</li></ul>

# Les théories, les problèmes

---

- **Théorie associative, cumulative, successive**
- **La greffe allogénique de CSH : un médicament ?**
- **Equations multiparamétriques**

# L'avenir de l'allogreffe de CSH

---

- **Poursuite des efforts pour réduire la NRM**
- **Poursuite des efforts pour améliorer les qualités de vie**
- **A définir dans un parcours de soins**
- **A indiquer selon des critères objectifs pesant risques/bénéfices**

# Conclusions

---

- **Allogreffe de CSH : immunothérapie cellulaire qui a fait la preuve de son efficacité**
- **Facteur limitant: NRM liée essentiellement à la GVH aigue et chronique extensive**
- **Avenir : plateforme d'immunothérapie en combinaison à des approches d'immuno-intervention/immunothérapies cellulaires**
- **Développer des études prospectives +++**