
Allogreffe de CSH en 2021

Faisons nous mieux ?

Quel avenir ?

Jacques-Olivier Bay

Service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte

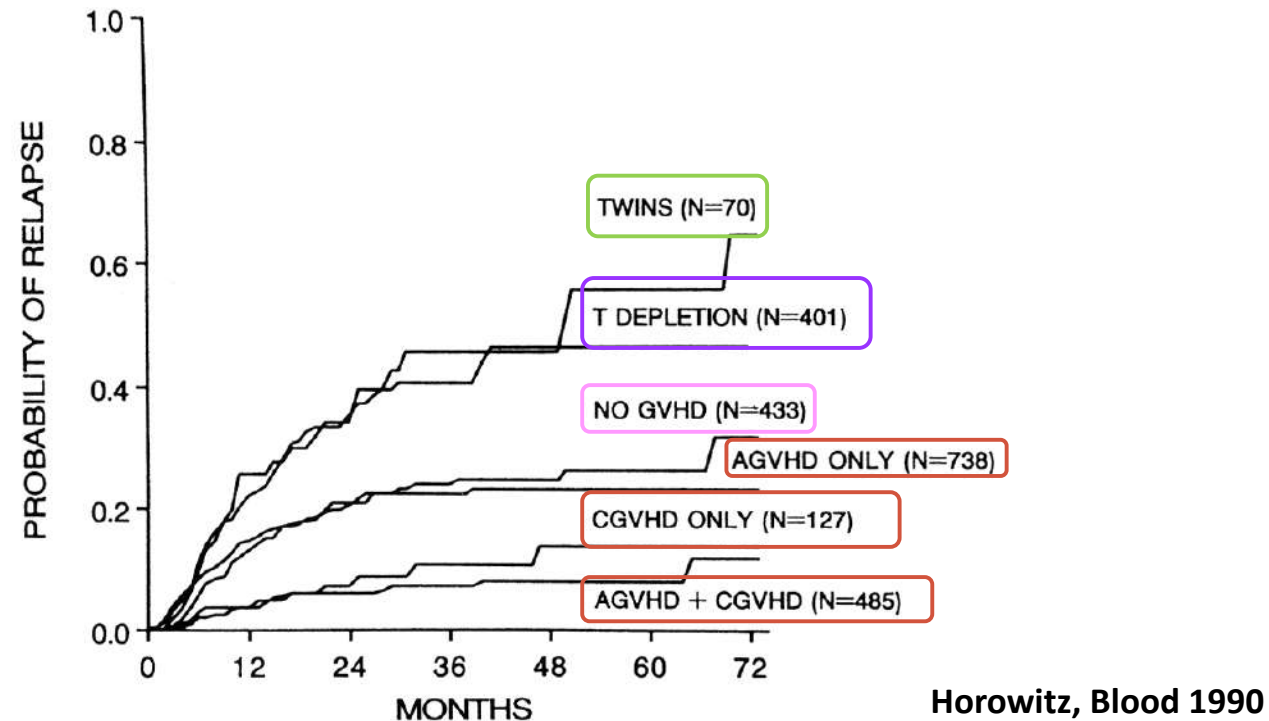
CHU Clermont-Ferrand



Que savons nous ?

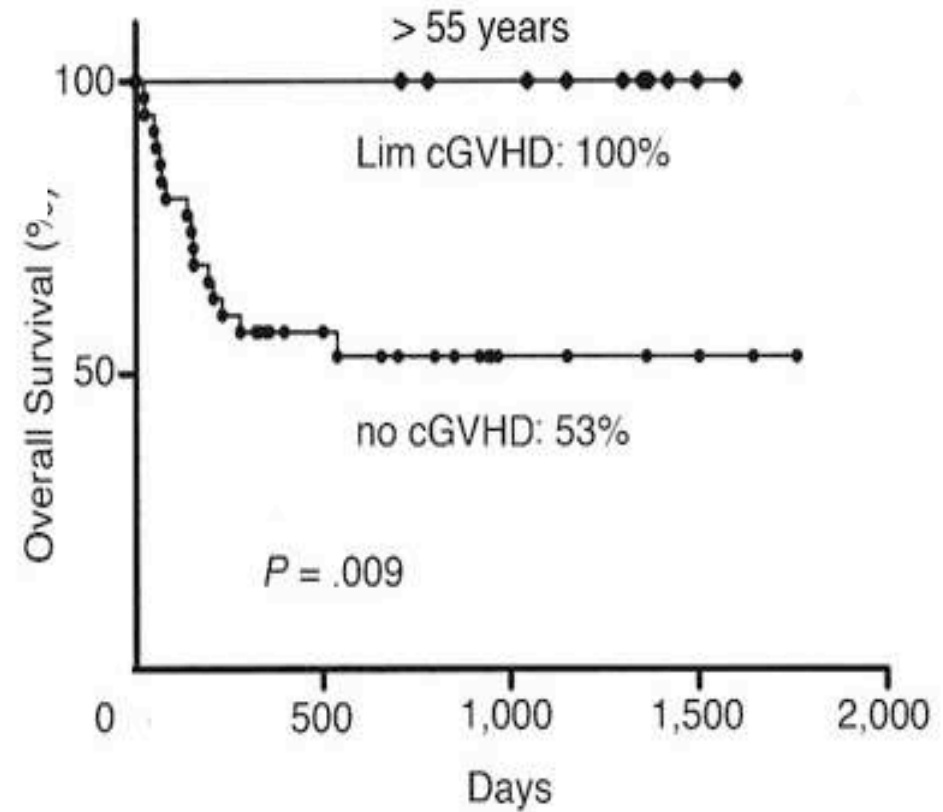
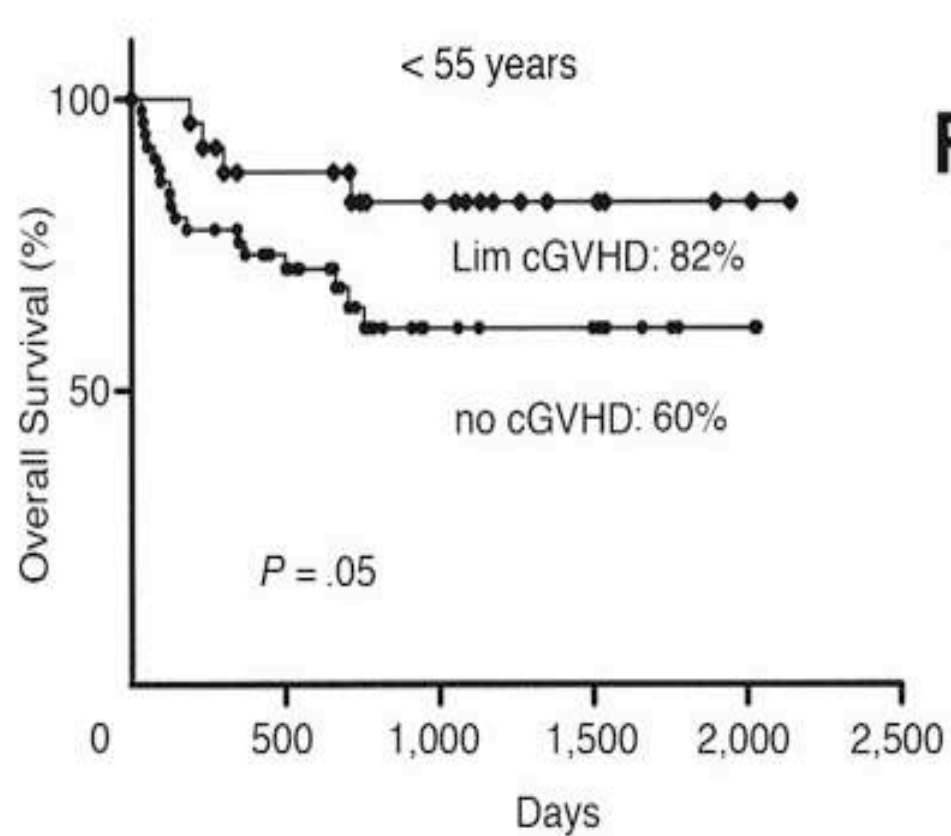
Allogreffe : immunothérapie anti-tumorale par les lymphocytes T du donneur (effet GvL)

- 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



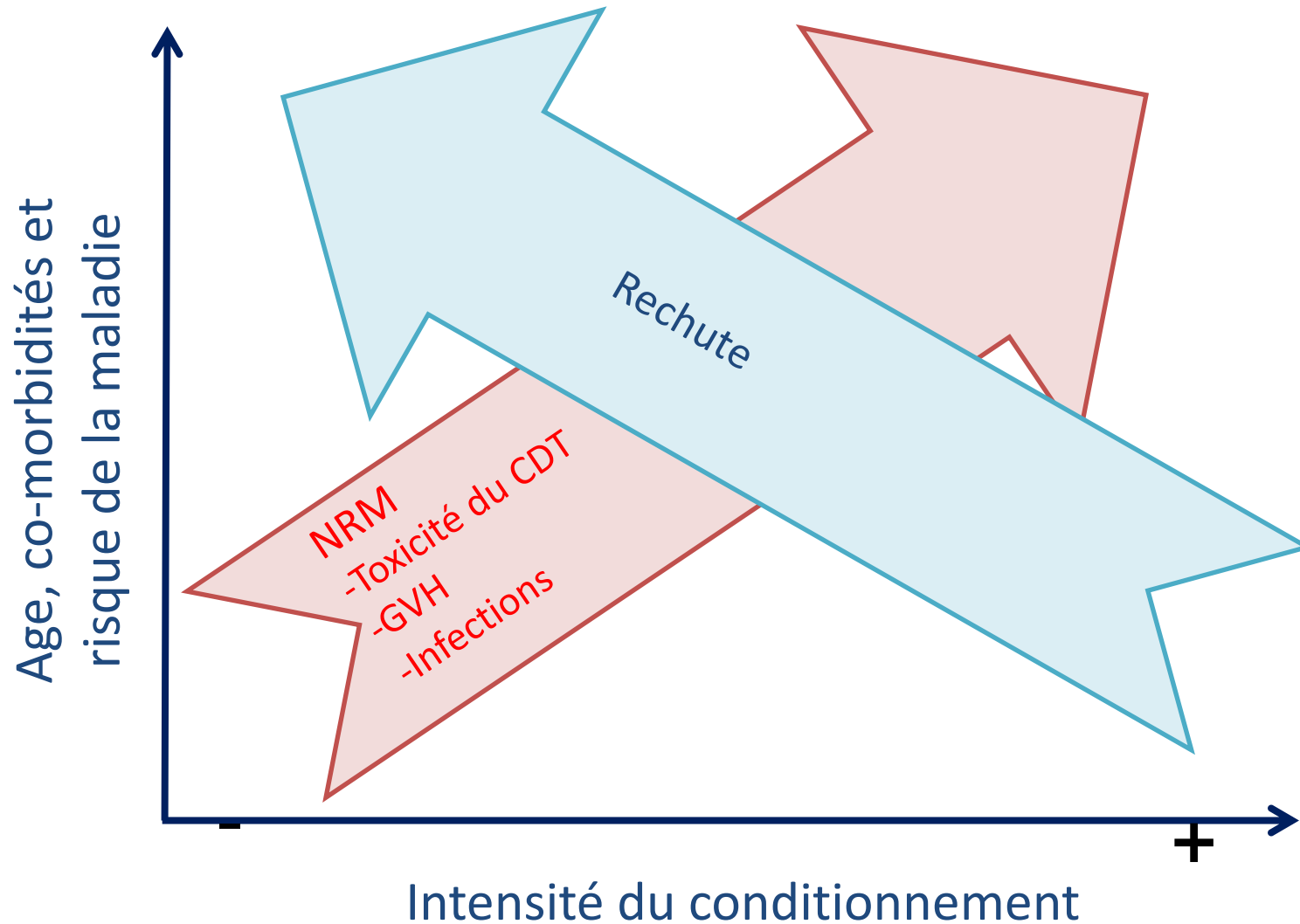
- Effets bénéfiques des injections de lymphocytes du donneur (DLI) en cas de rechute (20 à 80% de réponse)

GvH chronique : un impact significatif sur la survie



Mais !

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



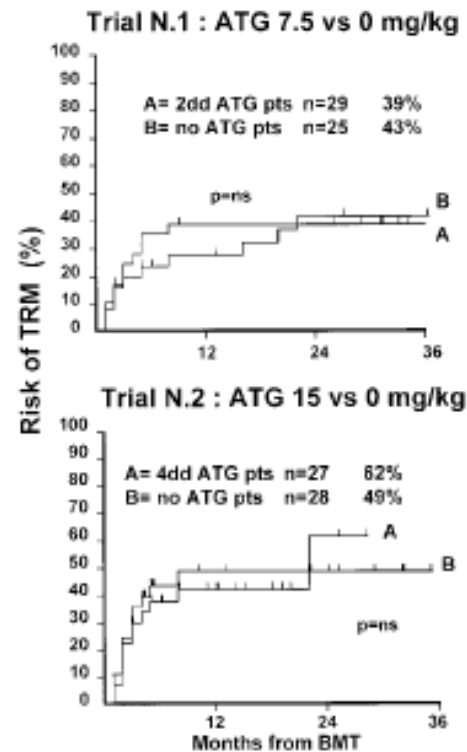
Respectabilité de l'allogreffe de CSH

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

Comment faire ?

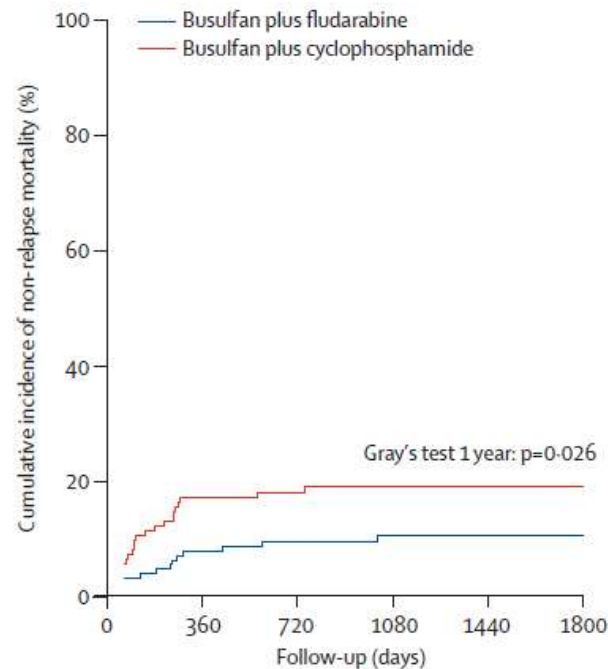
Diminution de la NRM grâce aux conditionnements réduits et l'amélioration du typage HLA

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



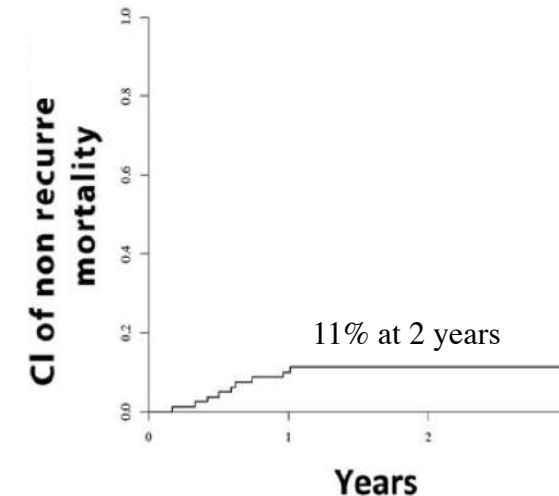
Bacigalupo, Blood 2001

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



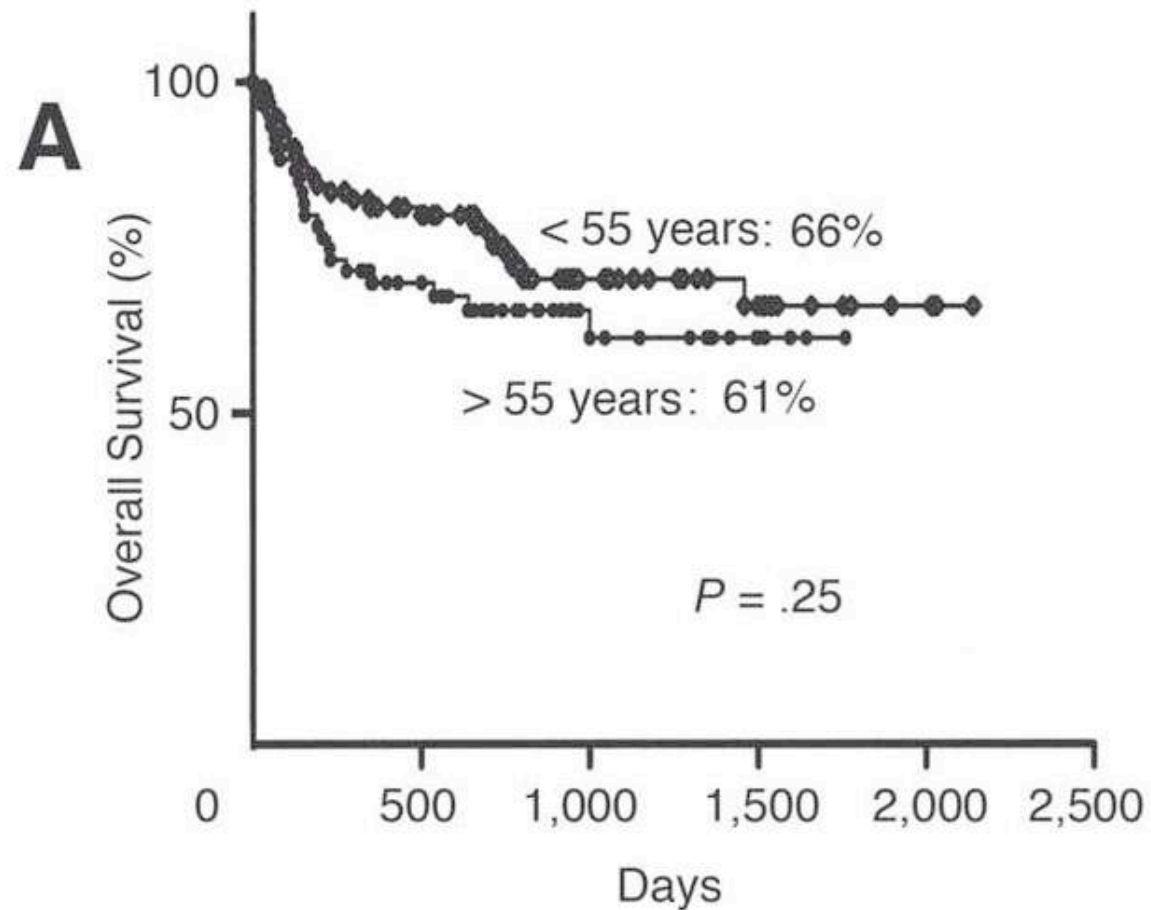
Rambaldi et al., Lancet Oncology 2015

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



Mohty et al. Cancer, 2015

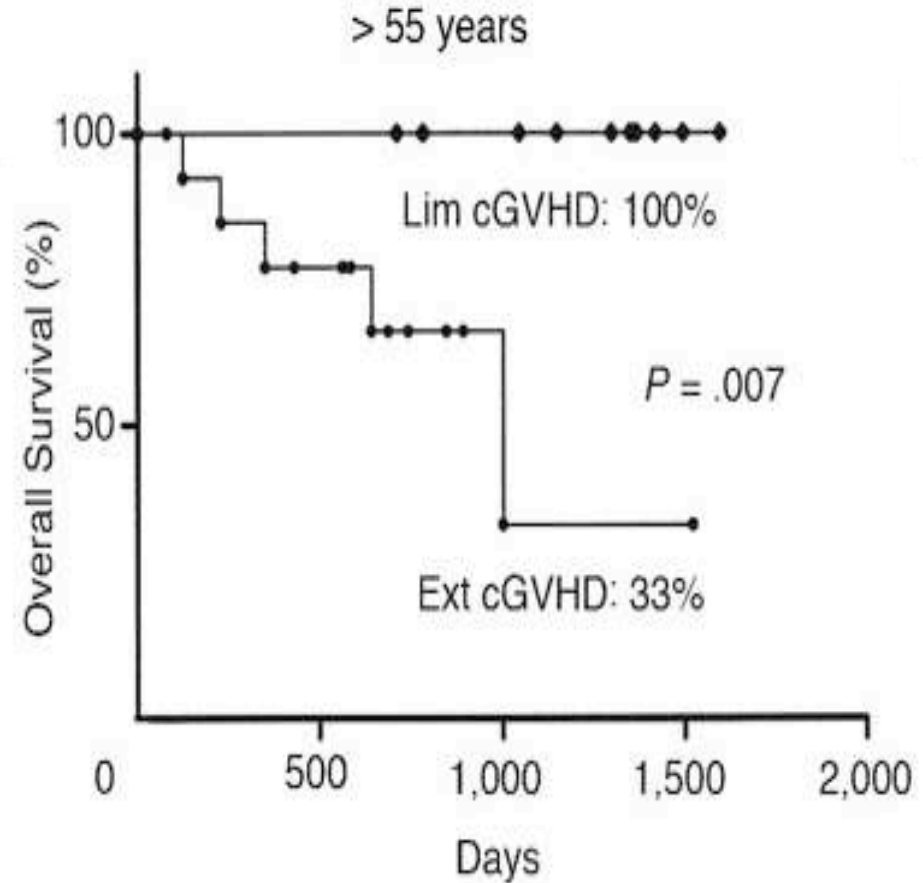
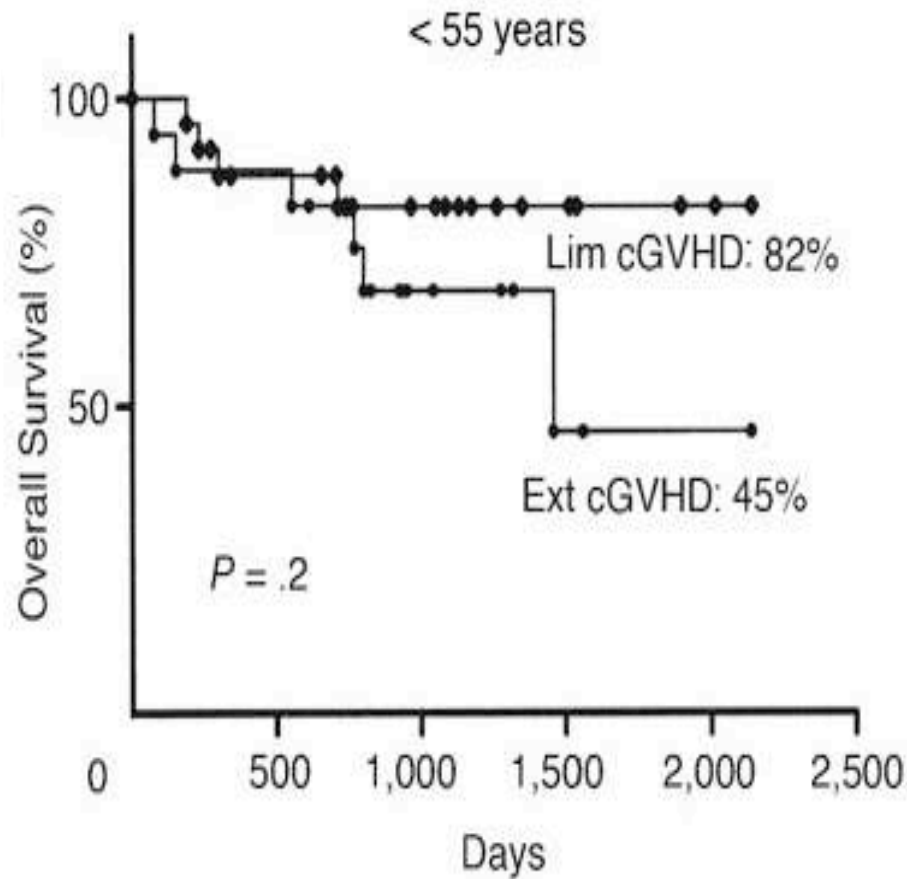
Conditionnement réduit : un grand avantage



90 patients versus 60 patients

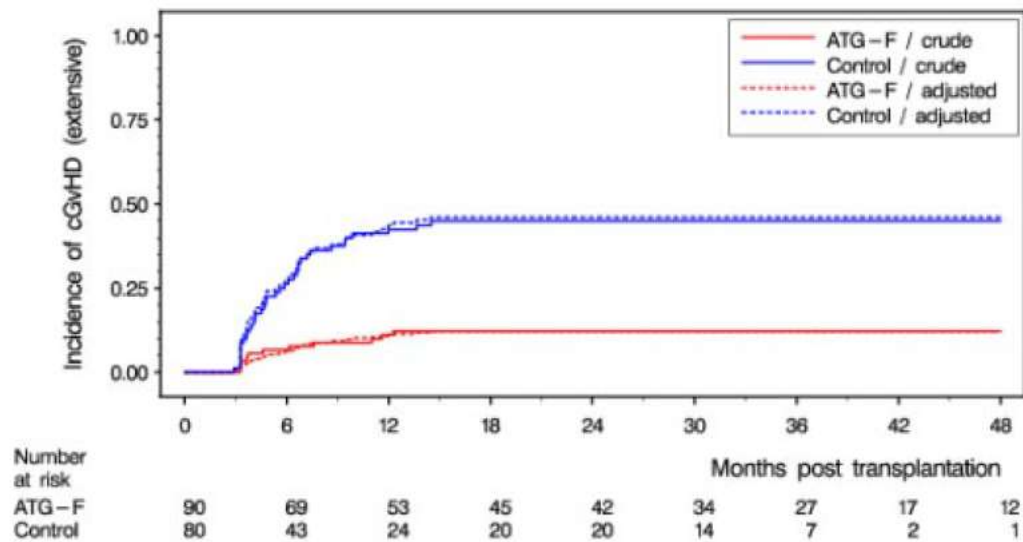
Conditionnement par thiotepa /
cyclophosphamide / fludarabine

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

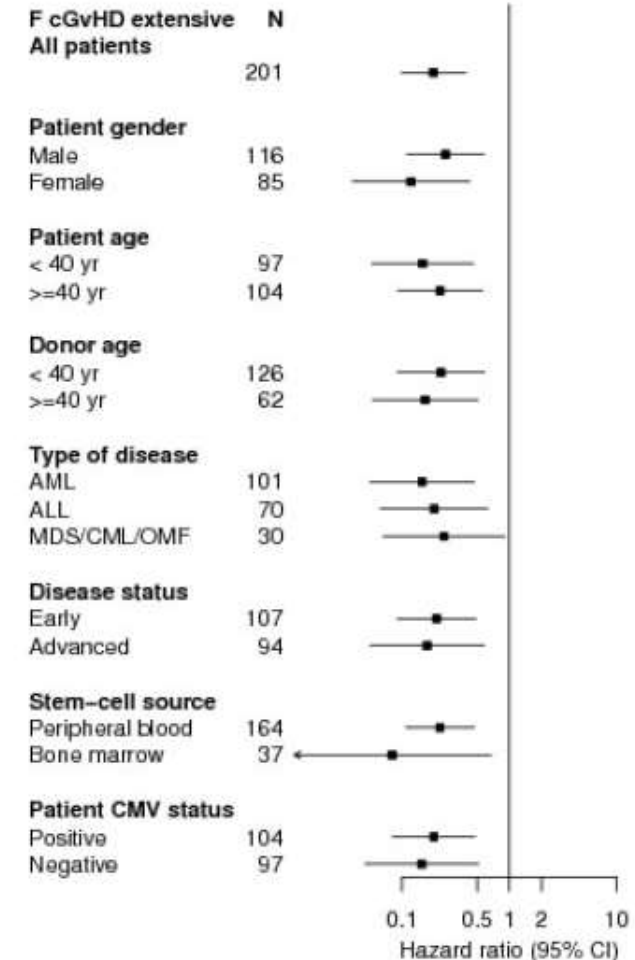


Extensive chronic GVHD

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

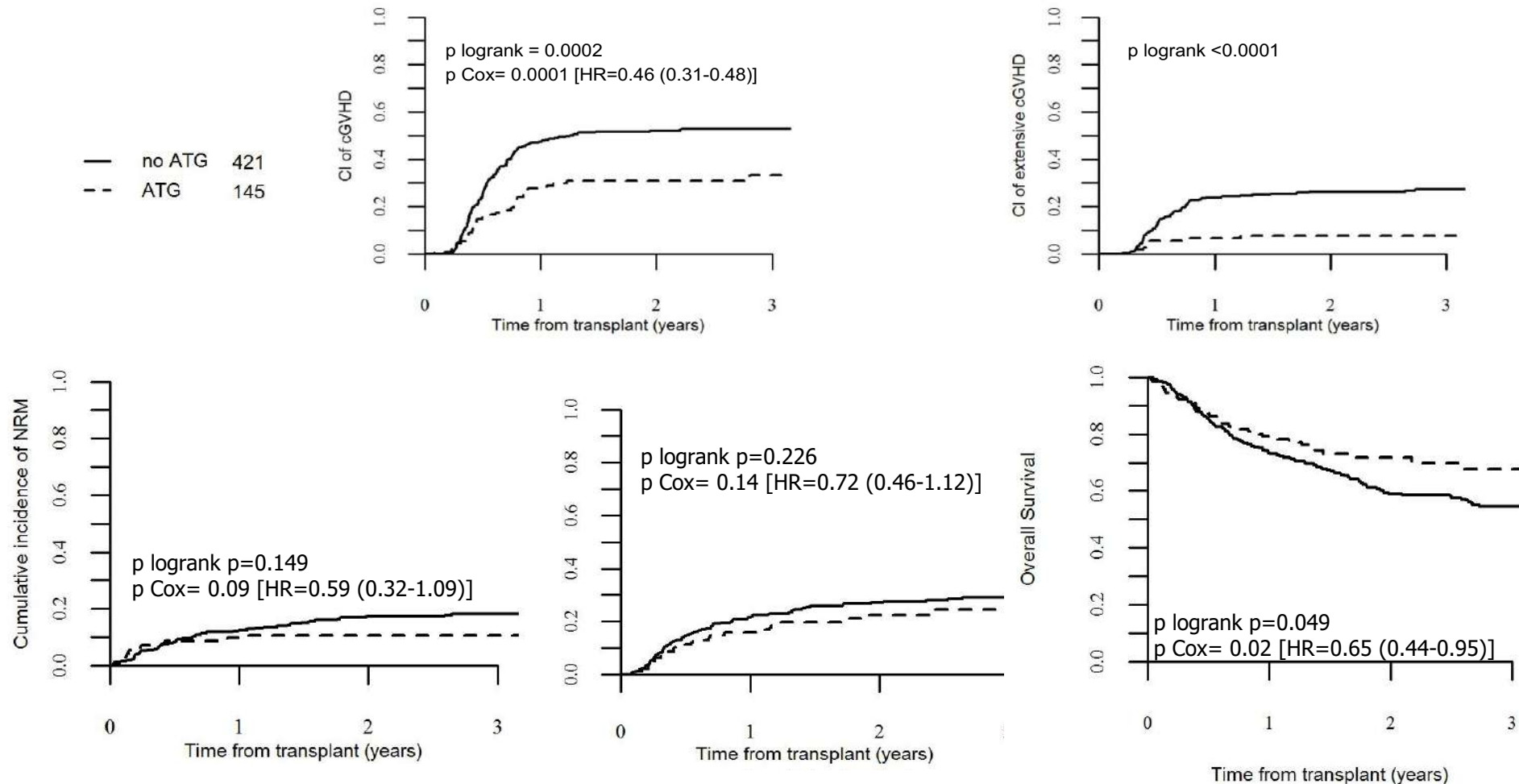
Chronic GvHD extensive

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

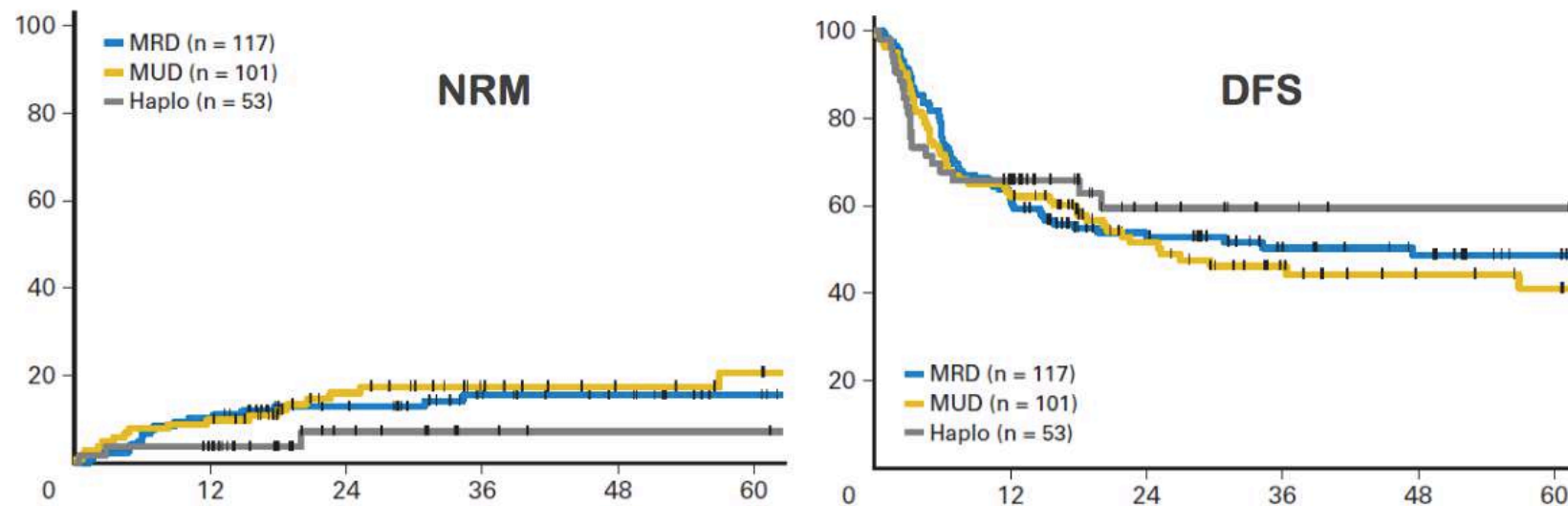
- **Choix des greffons**
- **Antibiothérapie**
- **Nutrition**
- **Sélection des patients**
- **Prise en charge des patients**
- **Procédures de thérapie cellulaire**
- **Suivi des patients**

Haplo versus MUD

LAM / MDS mais pas seulement

N = 217, Hematological diseases, age \approx 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

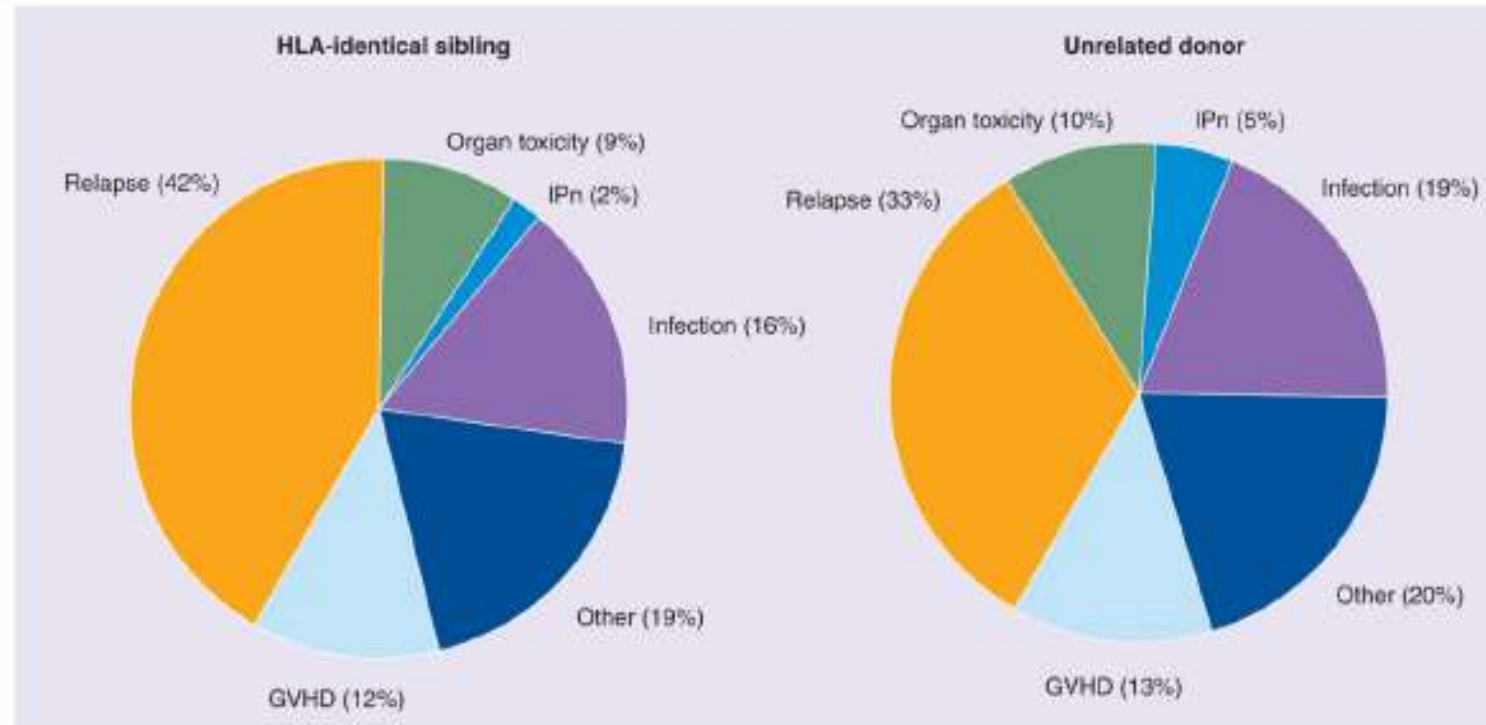


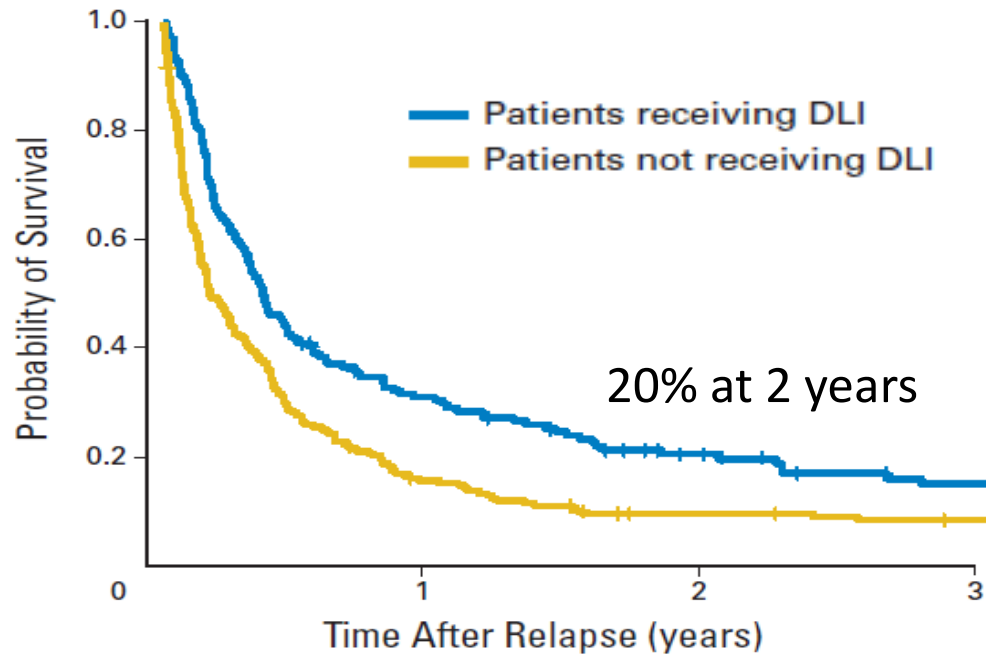
Figure 1. Causes of death after allogeneic stem cell transplantation reported to Center for International Blood and Marrow Transplant Research 2002–2007
GVHD: Graft-versus-host disease; IPn: Interstitial pneumonitis.

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

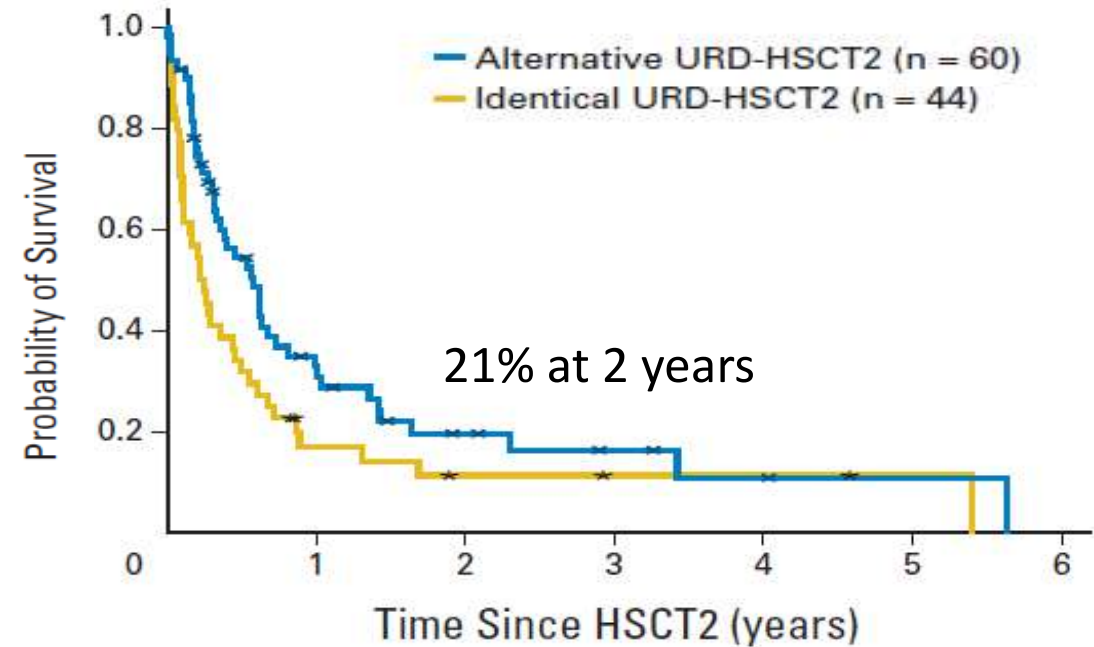
Mauvais pronostic de la rechute post-allogreffe

DLI



Schmid et al., JCO 2007

2nd 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

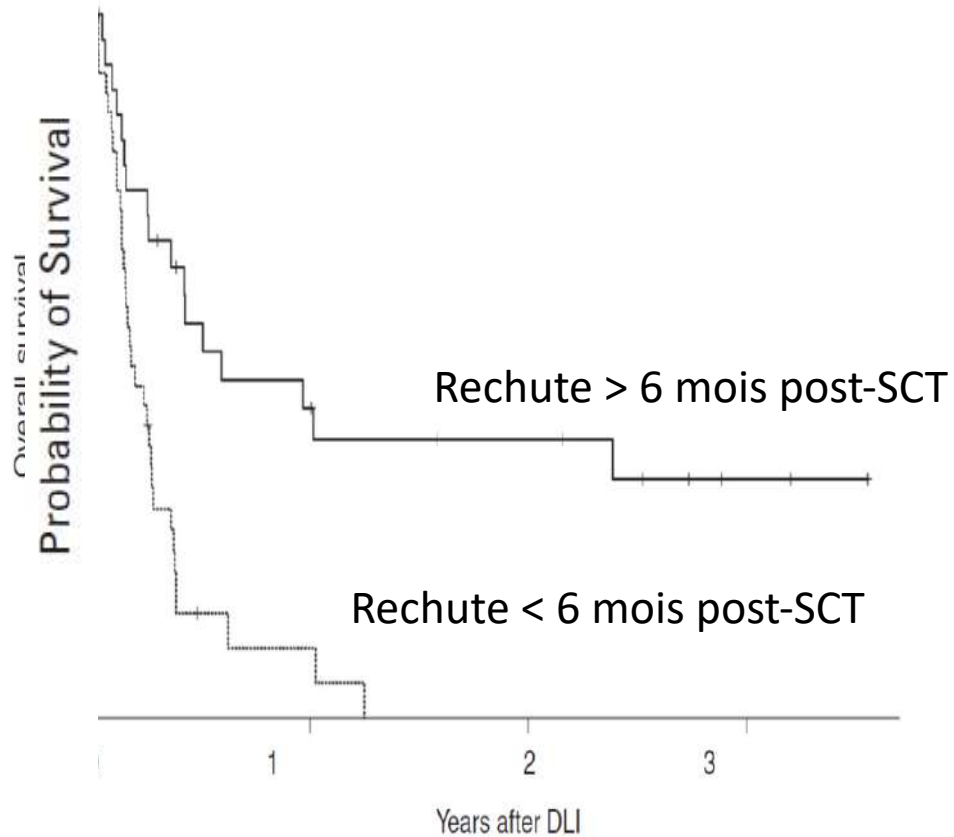
+

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

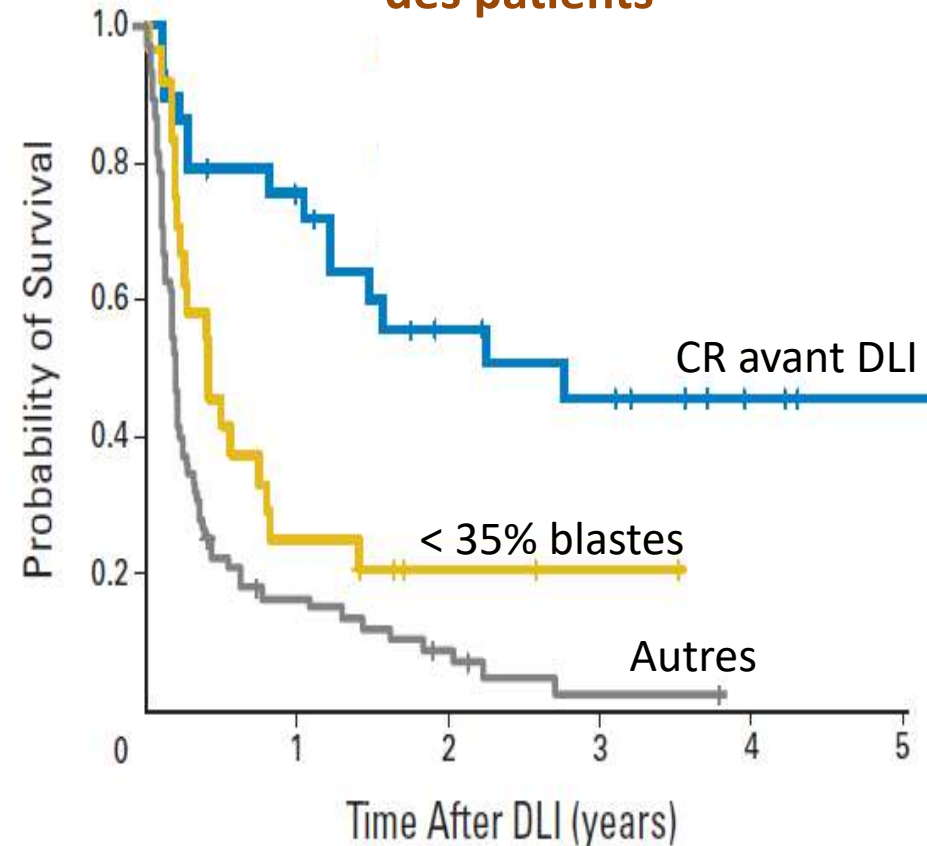
Facteurs pronostiques de la rechute post-allogreffe

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

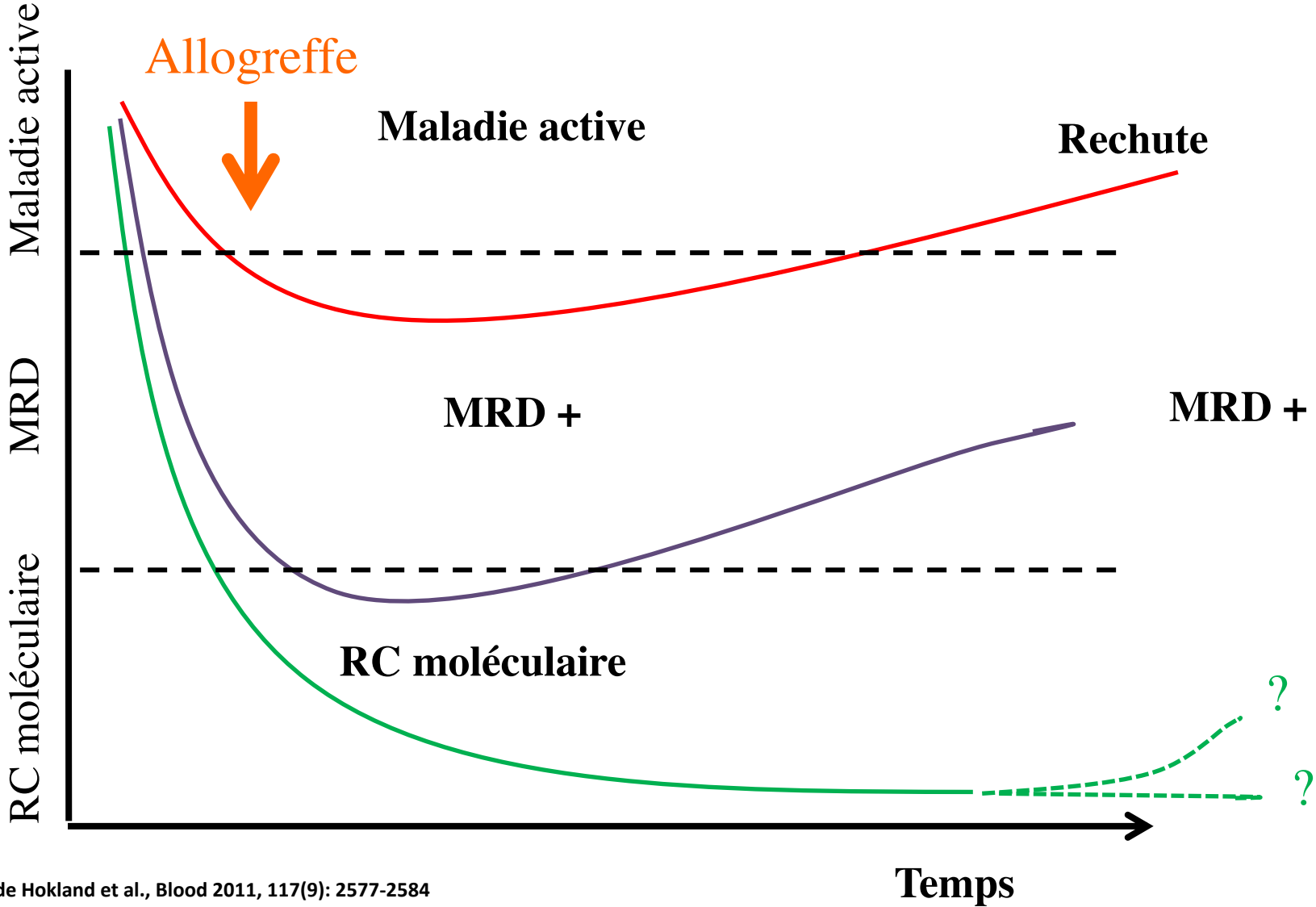
Peu toxique

Possible précocément après la greffe

Permettant de favoriser la réponse anti-tumorale de la greffe

Augmentant l'immunogénicité des cellules tumorales

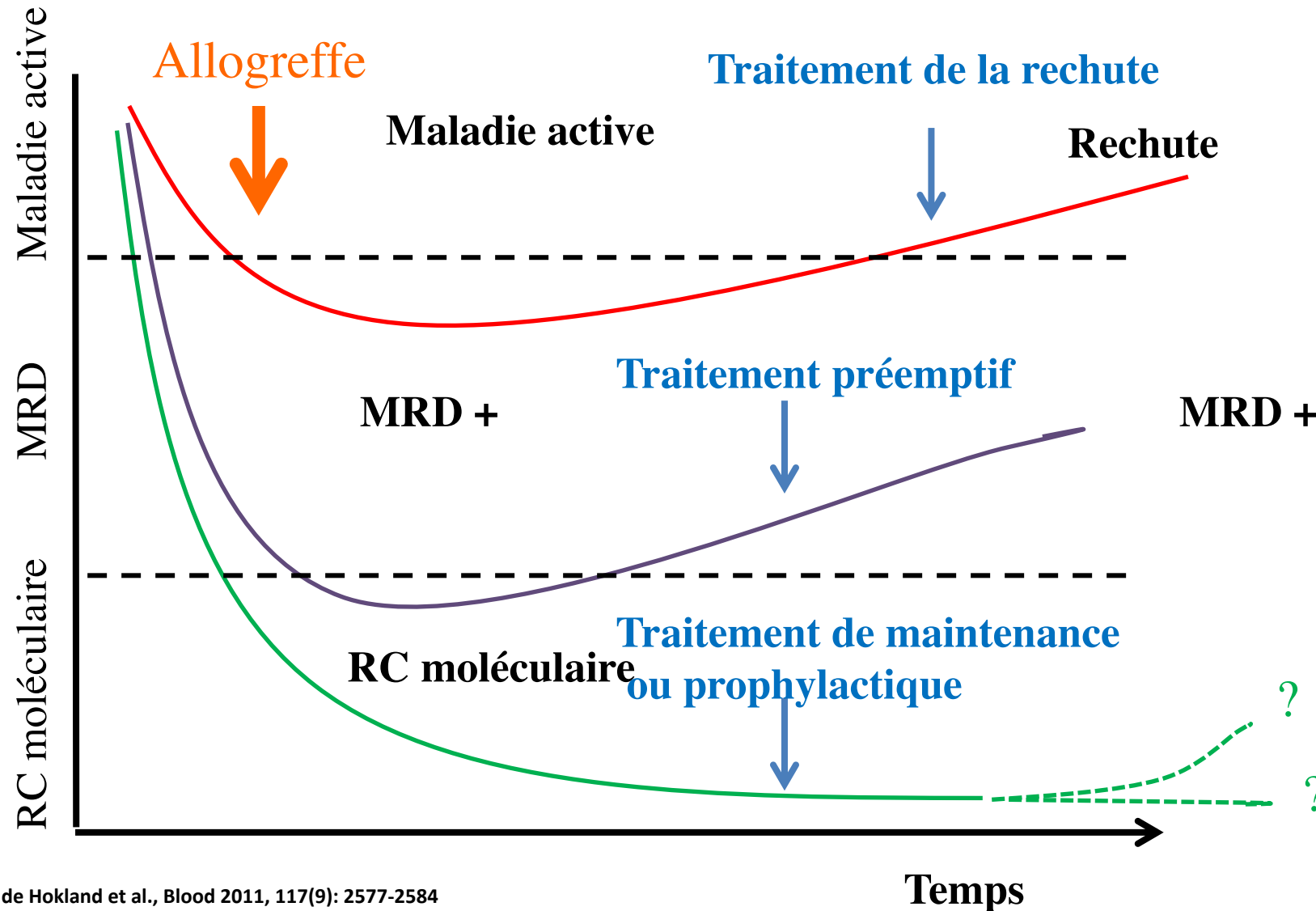
Evolution de la MRD post-greffe et risque de rechute



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

Evolution de la MRD post-greffe et risque de rechute

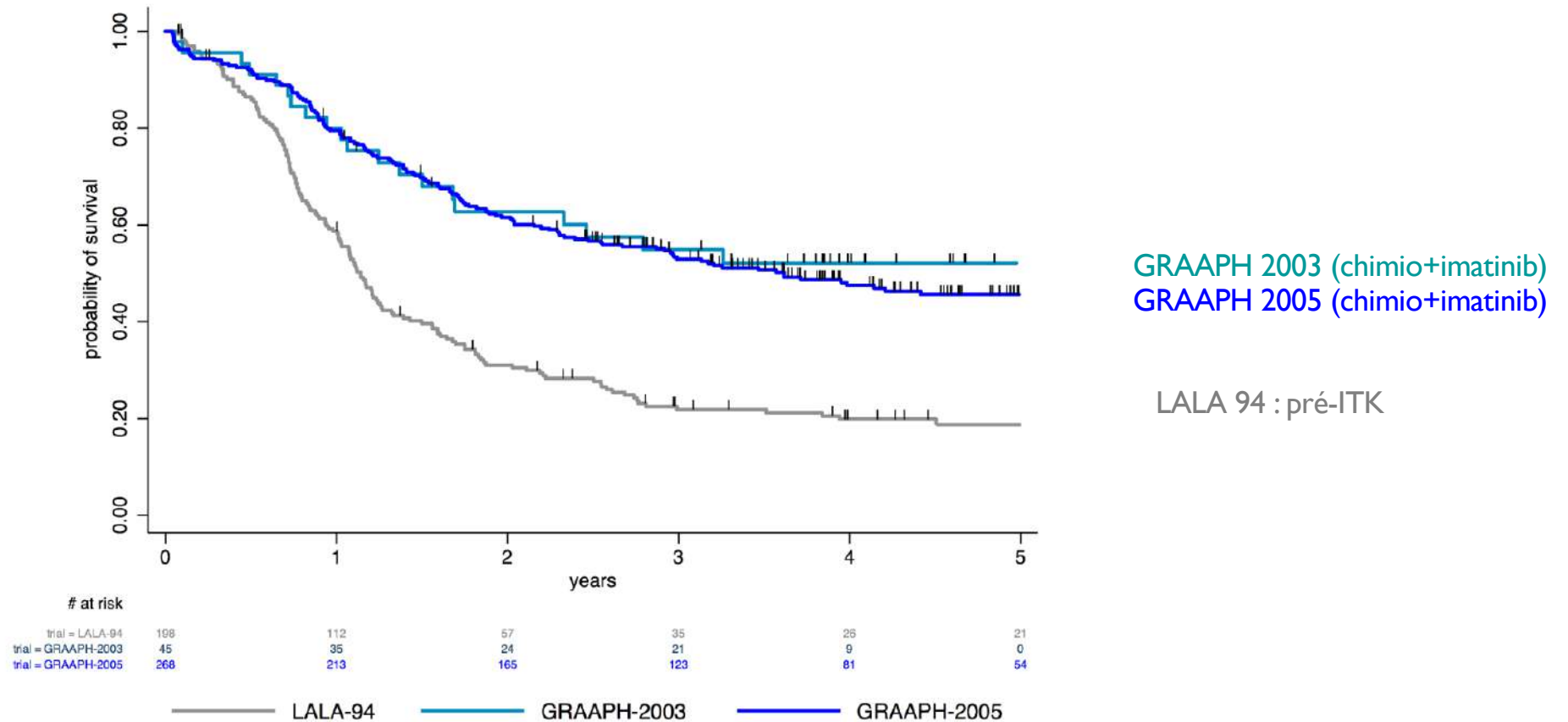
Quand intervenir ?



Traitements pré allogreffe

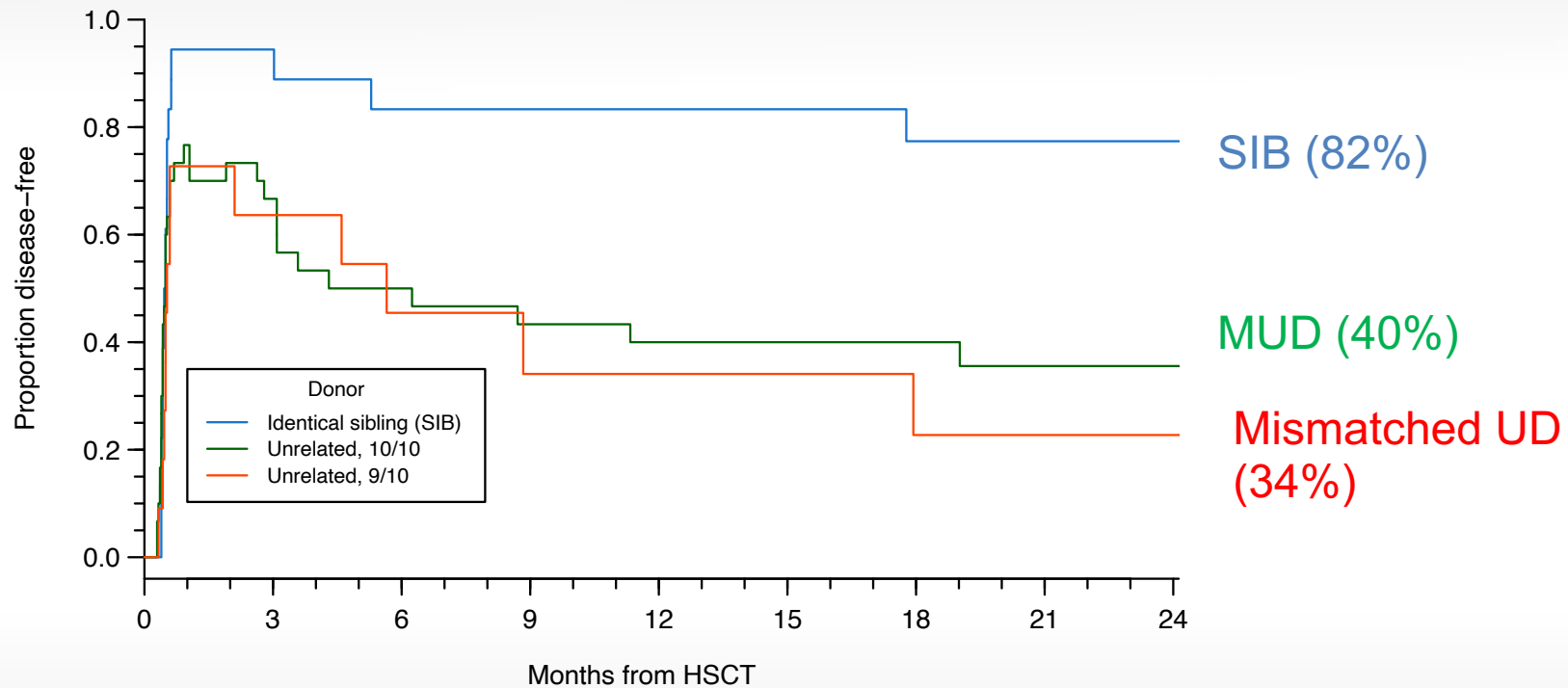
- **Traitements pré allogreffe**
 - Imatinib et LAL
 - Ruxolitinib et myélofibroses primitives
 - Azacytidine, decitabine
 - Midostaurine, gilteritinib
 - Gemtuzumab ozogamicin
 - Clofarabine
 - CPX-351
 - Enasidenib, Ivosidenib
 - Venetoclax
 - Blinatumomab

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

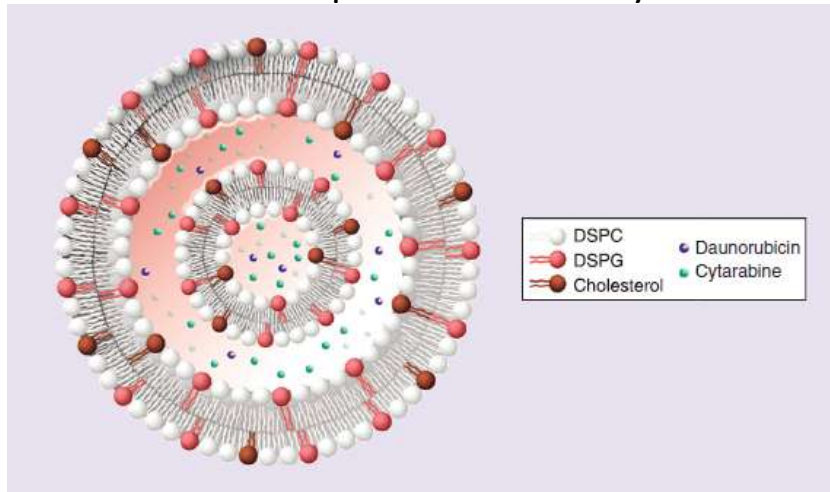
Conclusions

- 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

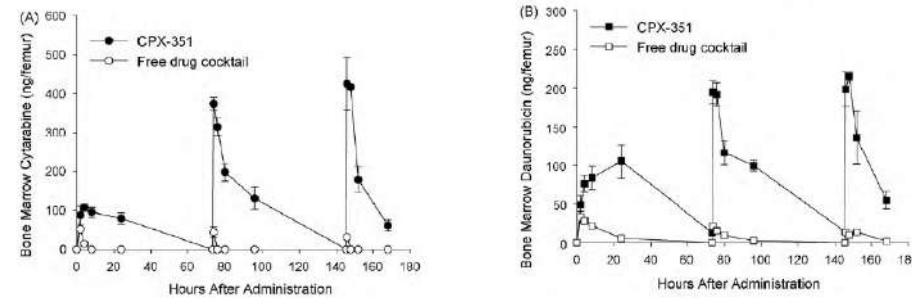
Dual drug advanced liposomal formulation : Vyxeos®

- 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

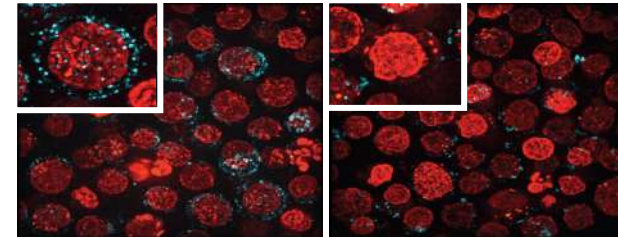
Schematic representation of Vyxeos®



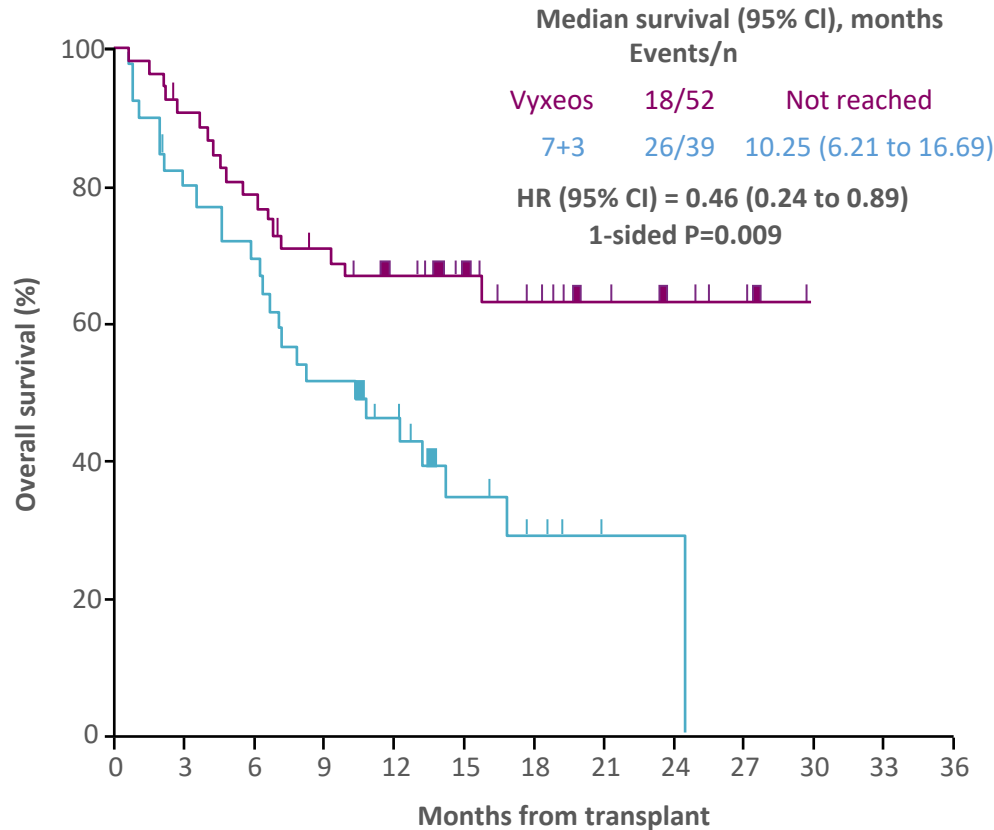
DSPC: Distearylphosphatidylcholine; DSPG: Distearylphosphatidylglycerol



- 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

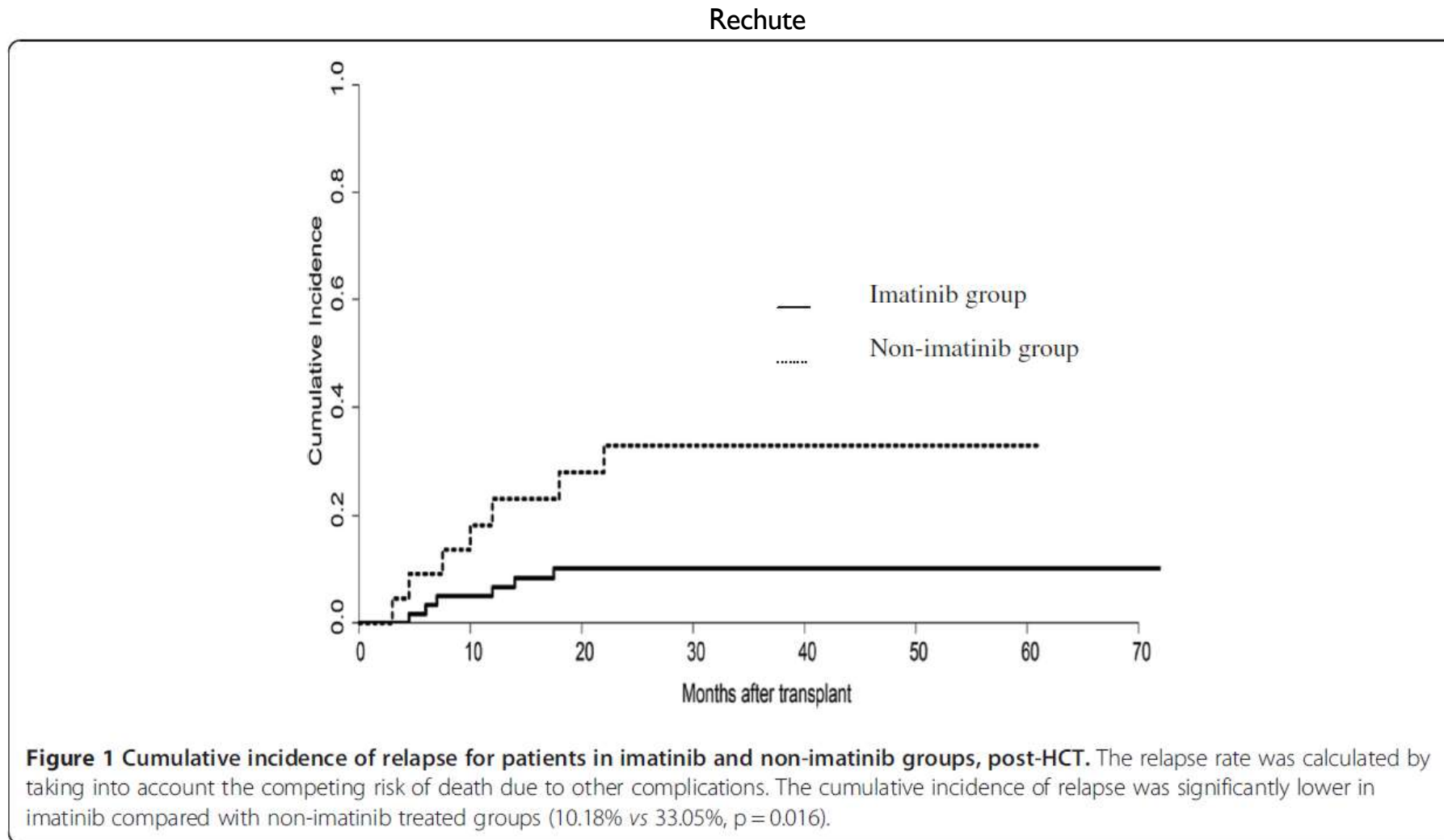
Vyxeos	52	46	40	34	27	20	15	9	6	3	0	0
7+3	39	31	27	20	15	7	4	1	1	0	0	0

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**

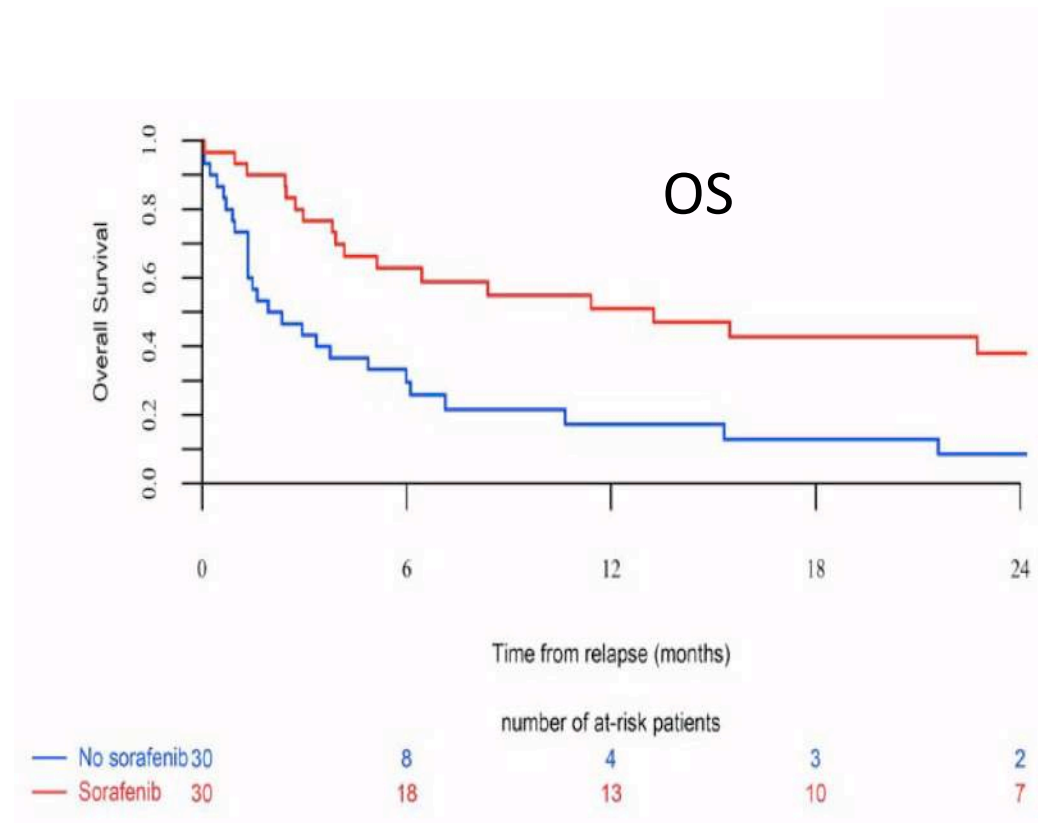
Intérêt d'un traitement de maintenance par ITK post-allogreffe








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

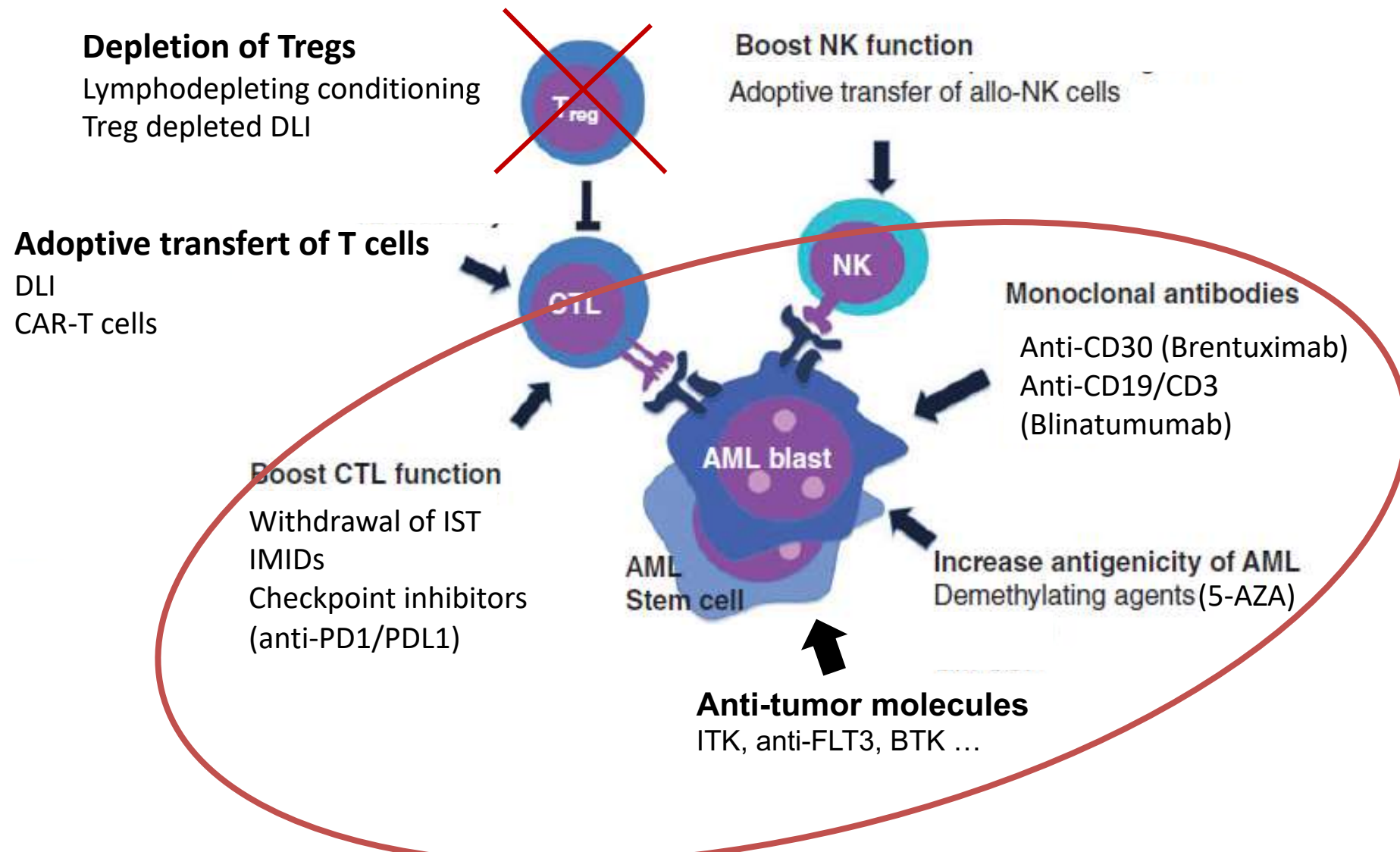
Pair-match analysis



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

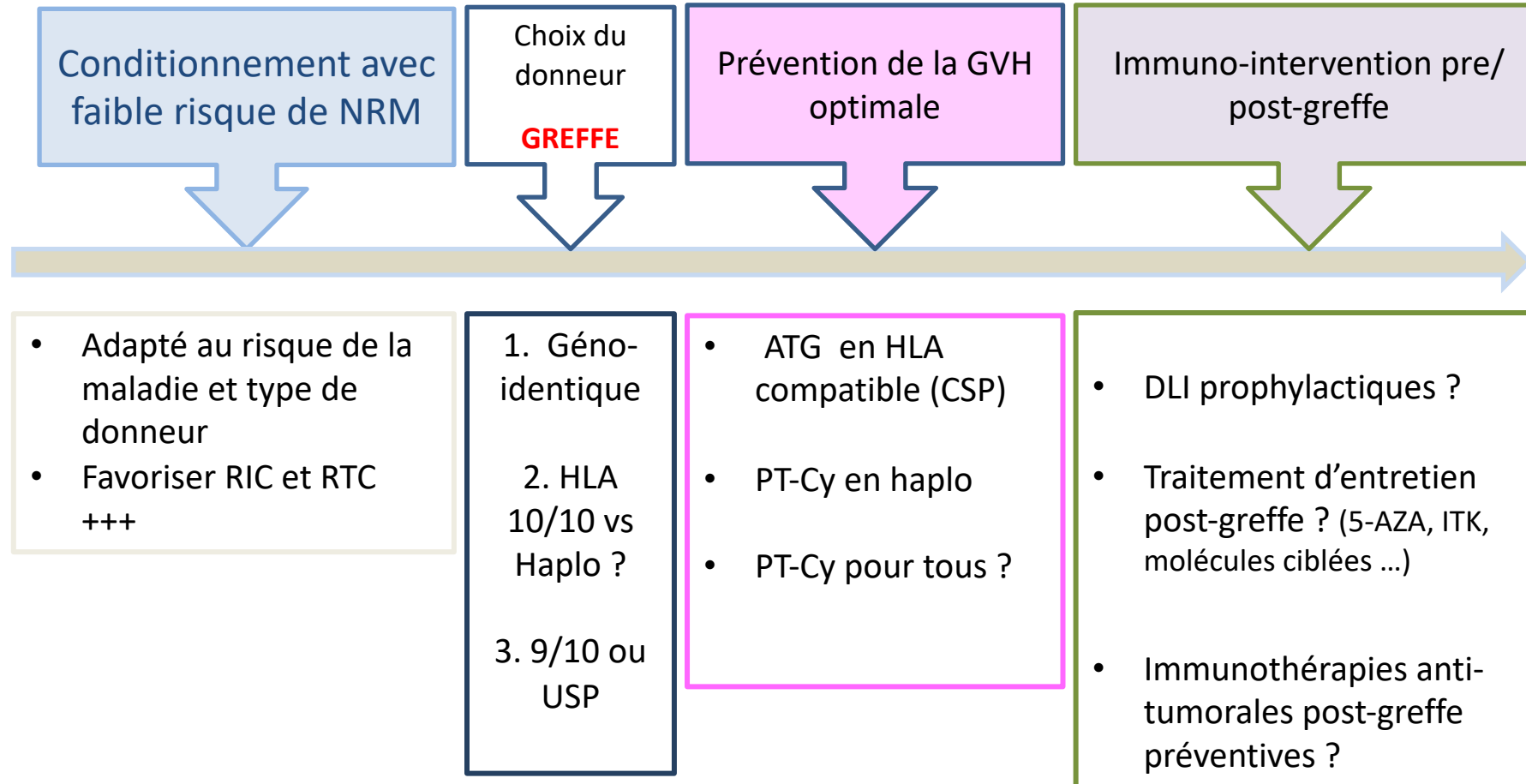
Jacqueline Schnell⁴², Florian Kuchenbauer⁴², Donald Bunjes⁴², Ronjon Chakraverty^{43,44}, Simon Richardson^{43,44}, Saar Gill⁴⁵, Nicolaus Kröger⁴⁶, Francis Ayuk⁴⁶, Luca Vago⁴⁷⁻⁴⁹, Fabio Ciceri⁴⁷⁻⁴⁹, Antonia M Müller⁵⁰, Takeshi Kondo⁵¹, Takanori Teshima⁵¹ , Susan Klaeger^{27,52}, Bernhard Kuster⁵² , Dennis (Dong Hwan) Kim⁵³, Daniel Weisdorf⁵⁴, Walter van der Velden⁵⁵, Daniela Dörfel⁵⁶, Wolfgang Bethge⁵⁶, Inken Hilgendorf⁵⁷, Andreas Hochhaus⁵⁷, Geoffroy Andrieux^{25,27,58}, Melanie Börries^{25,27,58}, Hauke Busch^{25,27,58,59} , John Magenau⁶⁰, Pavan Reddy⁶⁰, Myriam Labopin⁶¹, Joseph H Antin⁶², Andrea S Henden^{63,64}, Geoffrey R Hill⁶³⁻⁶⁵, Glen A Kennedy⁶⁵, Merav Bar⁶⁶, Anita Sarma⁶⁷, Donal McLornan⁶⁷, Ghulam Mufti⁶⁷, Betul Oran⁶⁸, Katayoun Rezvani⁶⁸, Omid Sha⁶⁹, Robert S Negrin⁶⁹, Arnon Nagler⁷⁰, Marco Prinz^{21,26}, Andreas Burchert²⁴, Andreas Neubauer^{22,23}, Dietrich Beelen¹⁵, Andreas Mackensen²⁰ , Nikolas von Bubnoff¹, Wolfgang Herr⁴, Burkhard Becher⁷ , Gerard Socié^{35,36}, Michael A Caligiuri⁷¹, Eliana Ruggiero⁴⁷⁻⁴⁹, Chiara Bonini⁴⁷⁻⁴⁹, Georg Häcker⁶, Justus Duyster¹, Jürgen Finke¹, Erika Pearce³, Bruce R Blazar⁷² & Robert Zeiser^{1,26}

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

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 +++**