



SFGM-TC

**Montpellier
11/2018**

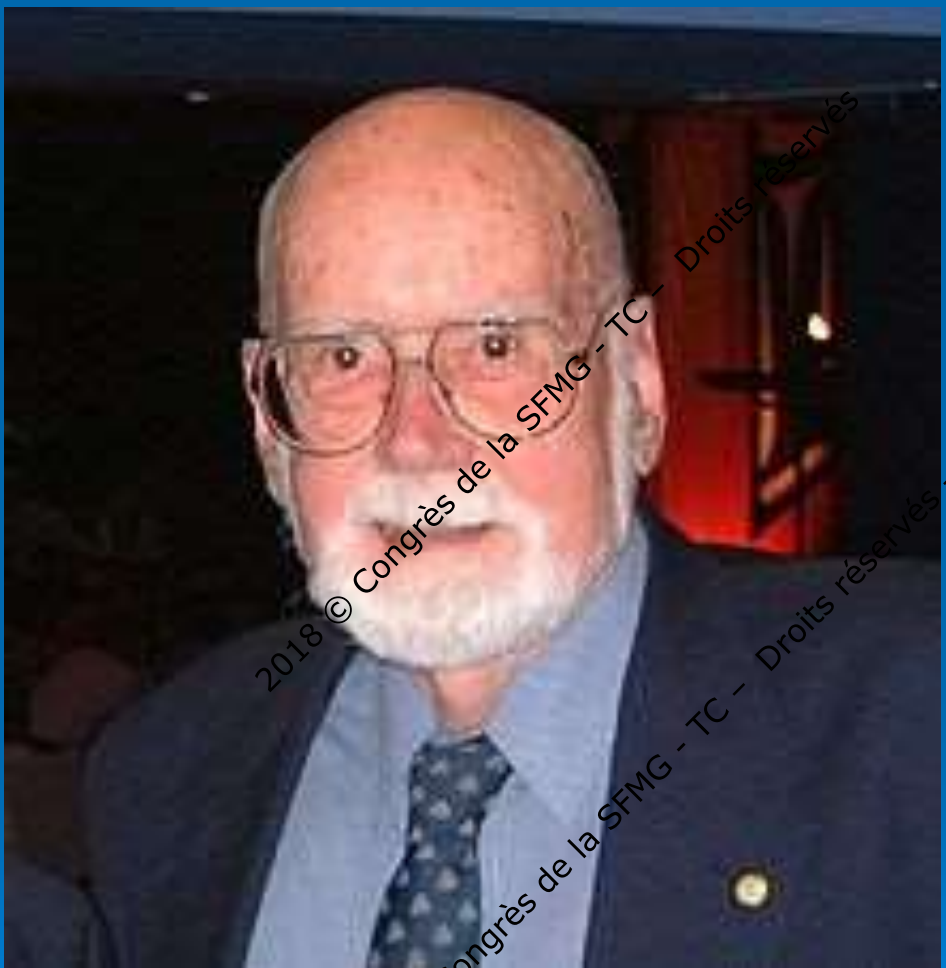
JP VERNANT

2018 © Congrès de la SFGM - TC - Droits réservés

2018 © Congrès de la SFGM - TC - Droits réservés

Toute reproduction même partielle est interdite.

Toute reproduction même partielle est interdite.



2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

Toute reproduction même partielle est interdite.

Histoire de l'allogreffe pour hémopathies malignes en France

LA PREHISTOIRE (les années 70)

LE MOYEN-AGE (les années 80-90)

L'HISTOIRE CONTEMPORAINE (depuis 2000)

2018 © Congrès de la SFMG - TCM Droits réservés

- Toute reproduction même partielle est interdite

Histoire de l'allogreffe pour hémopathies malignes en France

LA PREHISTOIRE (les années 70)

LE MOYEN-AGE (les années 80-90)

L'HISTOIRE CONTEMPORAINE (depuis 2000)

2018 © Congrès de la SFMG - TCG - Droits réservés

- Toute reproduction même partielle est interdite

LA PREHISTOIRE HEXAGONALE (les années 70)





2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

Toute reproduction même partielle est interdite.

Toute reproduction même partielle est interdite

Les ANNEES 1970 : *DONNEUR*

- Un germain HLA-identique ... et c'est tout

2018 © Congrès de la SFMG - TC -- Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC -- Droits réservés -- Toute reproduction même partielle est interdite.

- Toute reproduction même partielle est interdite.

ANNEES 70 : CONDITIONNEMENT

Endoxan – TBI
Seattle 70

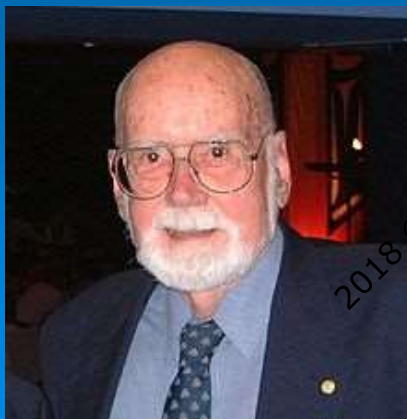


10 Gy en
single dose



Débit
de dose

BU-Cy
Baltimore



© Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés
© Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés
© Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés
- Toute reproduction même partielle est interdite.
- Toute reproduction même partielle est interdite.

Années 1970 : GREFFONS

MOELLE : « BMT »

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

- Toute reproduction même partielle est interdite

- MTX (Seattle) ou EDX (Baltimore)

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

- Toute reproduction même partielle est interdite

Années 70 ***Très pauvre supportive care***

Transfusion

Antibiotiques

Champignons : AmphoB (1969) Ancotyl

Virus : ARA-A (Vidarabine)

Nombreux échecs liés à la TRM :

GVHD et Pneumopathies intersticielles secondaires à la toxicité du CDT et aux infections (CMV+++)

Années 70

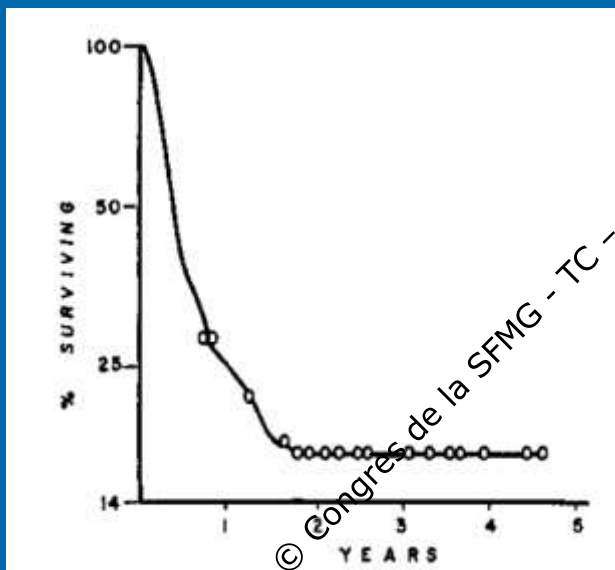


Fig. 1. Kaplan-Meier product limit estimate of the probability of surviving on a logarithmic scale in per cent for 100 patients. Living patients are indicated by open circles.

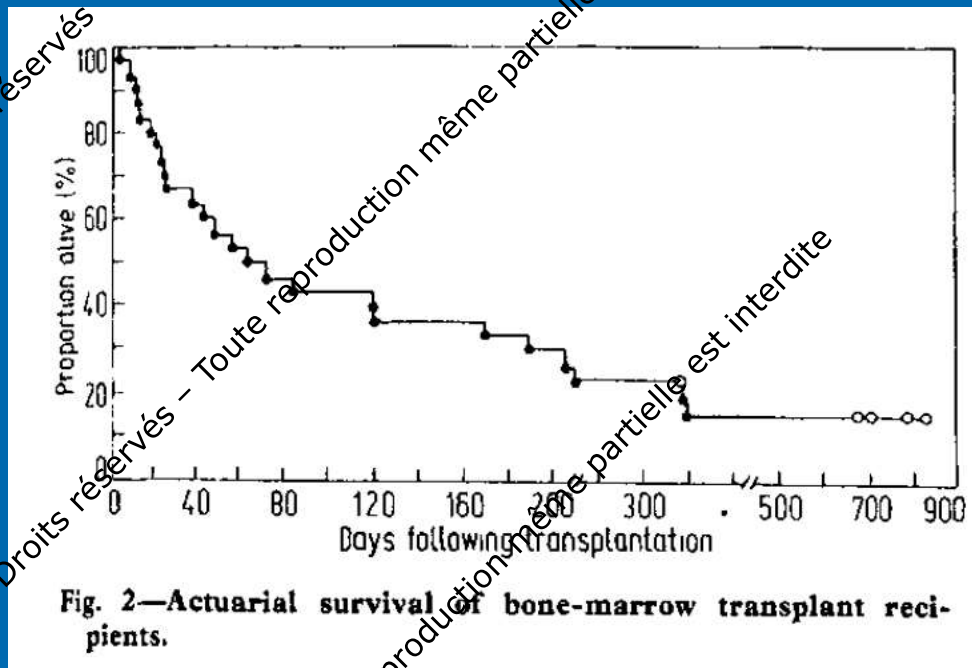


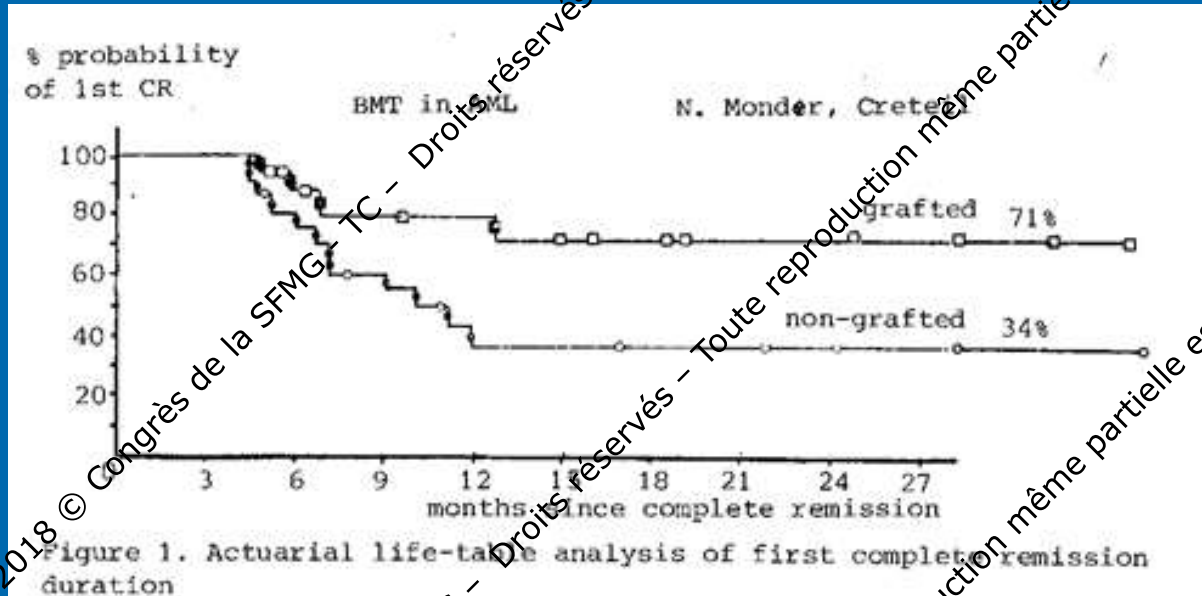
Fig. 2—Actuarial survival of bone-marrow transplant recipients.

Seattle

LA en rechute ou réfractaires.
<15% de DFS
40 à 50% d'IP (DC pour 2/3)

UCLA

Années 70



LM en RC 1 < 45 ans

Avec un follow up plus important

survie des greffés de 55% à 3 ans

Histoire de l'allogreffe pour hémopathies malignes en France

LA PREHISTOIRE (les années 70)

LE MOYEN-AGE (les années 80-90)
(le temps long...)

L'HISTOIRE CONTEMPORAINE (depuis 2000)

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

Toute reproduction même partielle est interdite

GEGMO + FAG



SFGM



SFGM-TC



2018 © Congrès de la SFGM - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

ANNEES 80-90 : CONDITIONNEMENT

Endoxan – TBI
Seattle 70

10 Gy en
single dose

Débit
de dose

fractionnement

BU-Cy
Baltimore

**Adjonction d'autres
Drogues**

Endoxan

...

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

- Toute reproduction même partielle est interdite.

ANNEES 80-90 : DONNEUR

- 1970 : - germain HLA-identique

- 1990 : - donneur non apparenté phéno 5/6 (générique)

- membres de la famille haplo-identiques phéno 10/10 (allélique)
(GVL – NK-dépendante)

- sang placentaire (enfants)

- double sang placentaire (adultes)

2018 © Congrès de la SFMG - TC – Droits réservés

– Toute reproduction même partielle est interdite.

GREFFONS

Années 1970 : MOELLE « BMT »

et éventuellement (1980)

T-déplétion ex vivo : sélection négative
: sélection positive
+/- Add back
T-déplétion in vivo

Années 1990 : CSP

- prise plus rapide
- modifications de l'histoire de la GVH
- permet la prise - malgré des conditionnements moins lourds
- malgré une T-déplétion lors des greffes HLA-mismatch

: DLI

Sang placentaire :

- exigence HLA moindre
- mais problème quantitatif : expansion ?

2 sangs placentaires ?

On passe de la Greffe de moelle à la Greffe de CSH

PROPHYLAXIE DE LA GVH

1970 : - MTX (Seattle) EDX (Baltimore)

1980 : - CSA (1983)
- MTX + CSA
- T-déplétion ex vivo

1990 : - Cellcept (1996)
- T-déplétion in vivo (ATG – CAMPATH)

Choix entre risque de GVH et risque de rechute

- Anti-viraux - Acyclovir (1982)
- Cymevan (1988)
- Foscavir (1991)
- Rituximab (1998)

- Anti-champignons - Ampho B liposomal (1997)
- Fluconazole (1992)
- Voriconazole (2001)
- Caspofungine (2001) ..

Détection des réactivation virales par antigénémie puis PCR :
Possibilité de traitements préemptifs

Histoire de l'allogreffe pour hémopathies malignes en France

LA PREHISTOIRE (les années 70)

LE MOYEN-AGE (les années 80-90)

**L'HISTOIRE CONTEMPORAINE (depuis 2000...)
(à l'heure de la mondialisation)**

2018 © Congrès de la SFMG - TCM Droits réservés

Toute reproduction même partielle est interdite

ANNEES >2000 : CONDITIONNEMENTS

Endoxan – TBI
Seattle 70

10 Gy en
single dose

↓
Débit
de dose

fractionnement

BU-Cy
Baltimore

Adjonction d'autres
Drogues

↓
Endoxan

Bu injectable
(AMM 2003)

Non myélo-ablatif
Fin années 90

- BU
- Cy
- TEI
- TBI 2 Gy
- Fluda
- SAL
- Campath
- ...

ATTENUE
(1980 – 2018)

Les vieux supportent mieux

DONNEUR

- 1970 : - germain HLA-identique
- 1990 : - donneur non apparenté → phéno 6/6 (générique)
→ phéno 10/10 (allélique) → fichiers (> 28 M)
- membres de la famille haplo-identiques (GVL – NK-dépendante)
- sang placentaire (enfants) → banques de sang placentaire (> 750 000 unités)
- 2000 : - double sang placentaire (adultes)

Il n'y a plus de malades sans donneur

On n'a plus à « attendre un donneur »

GREFFONS

Années 1970 : MOELLE « BMT »

et éventuellement (1980)

T-déplétion ex vivo : sélection négative
: sélection positive
+/- Add back
puis T-déplétion in vivo

Années 1990 : CSP

- prise plus rapide
- modifications de l'histoire de la GVH
- permet la prise - malgré des conditionnements moins lourds
- malgré une T-déplétion lors des greffes HLA-mismatch

: DLI

Sang placentaire :

- exigence HLA moindre
- mais problème quantitatif : expansion ?
2 sangs placentaires ?

PROPHYLAXIE DE LA GVH

1970 : - MTX (Seattle) EDX (Baltimore)

1980 : - CSA
- MTX + CSA
- T-déplétion ex vivo (... + DLI : 2000)

1990 : - T-déplétion in vivo (ATG – CAMPATH)
- Cellcept

2000 : - Tacrolimus
- Rapamycine ...
- Conditionnement atténué

2010 : **Endoxan post greffe...**

2018 © Congrès de la SFMG-TC – Droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.

LES INDICATIONS D'ALLOGREFFE

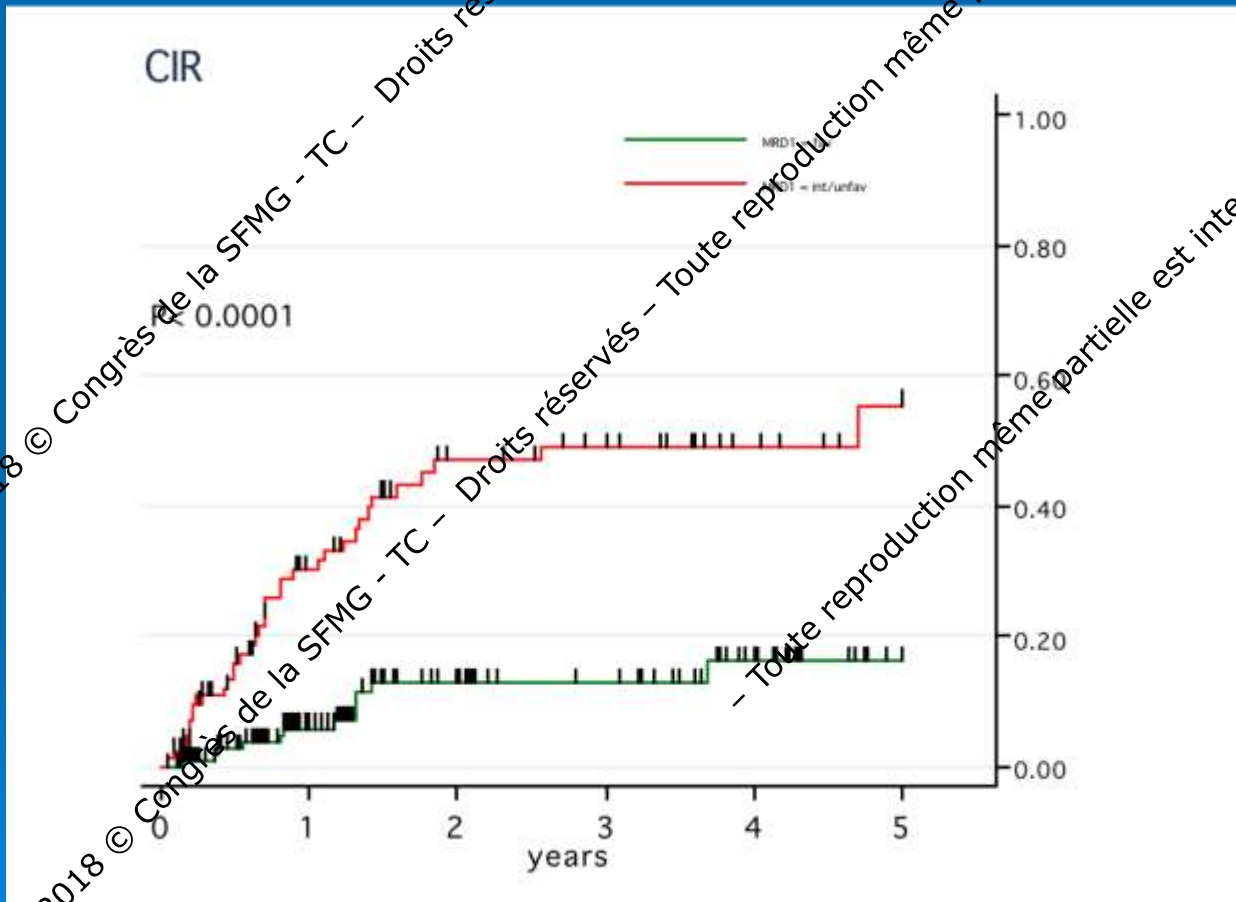
Une meilleure évaluation des risques de rechute permet de mieux définir les indications d'allogreffe

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

- Toute reproduction même partielle est interdite

MRD1-fav vs MRD1-int/unfav

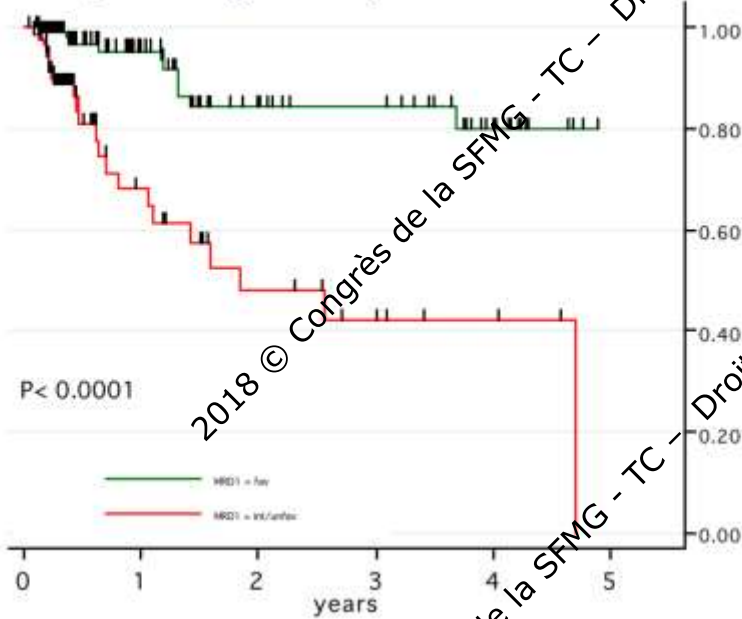


2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

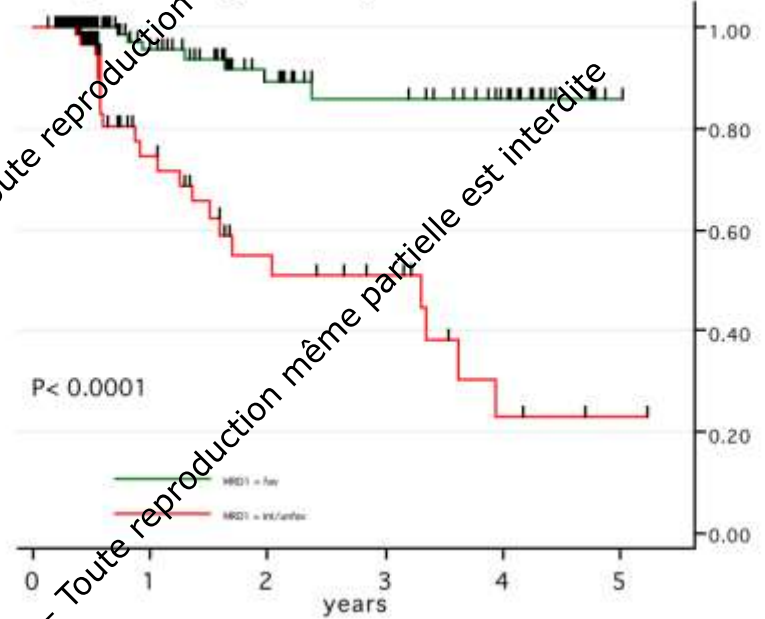
2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

MRD1-fav vs MRD1-int/unfav

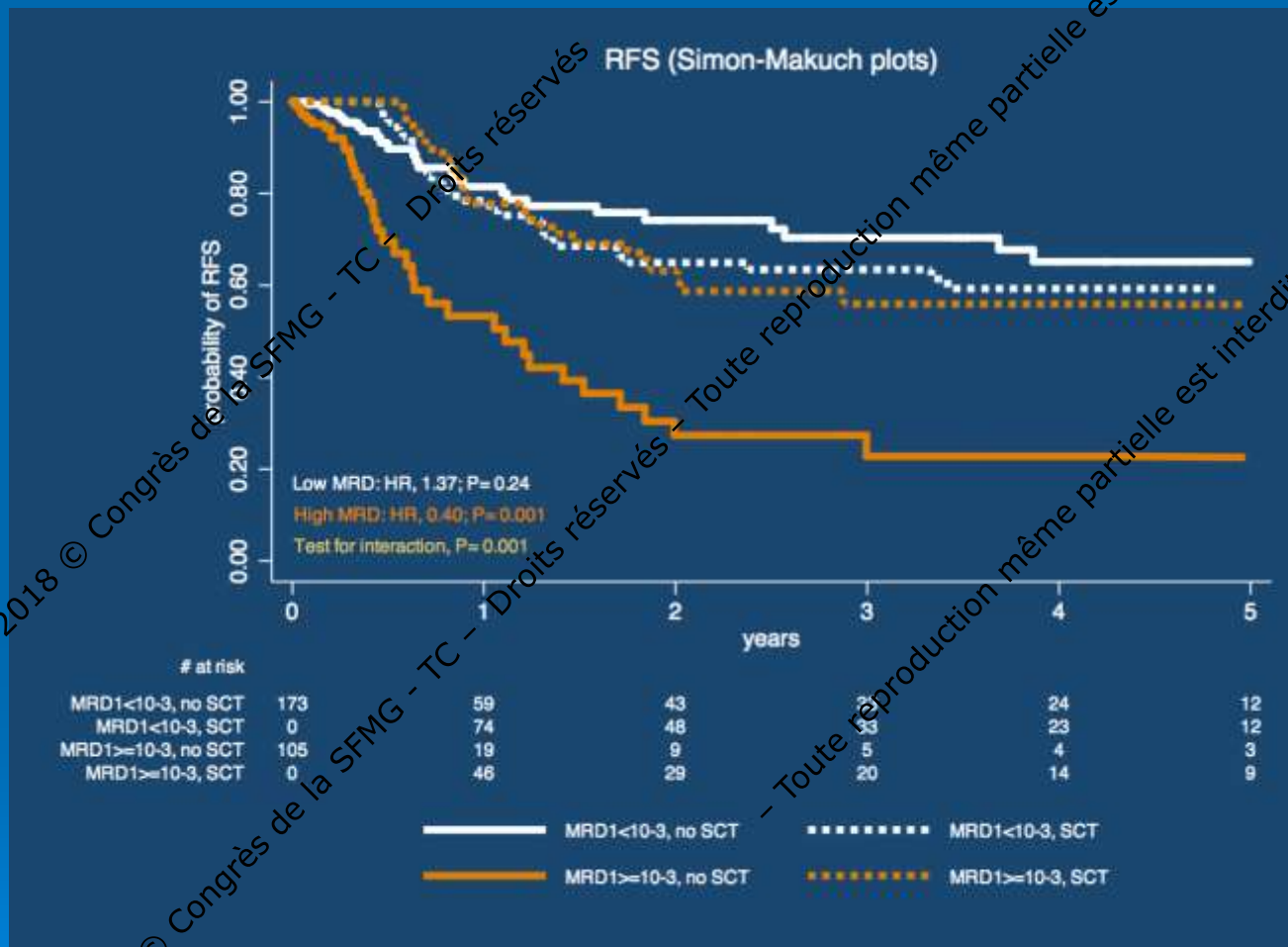
DFS (censoring at SCT)



OS (censoring at SCT)



Effet prédictif de la réponse MRD1

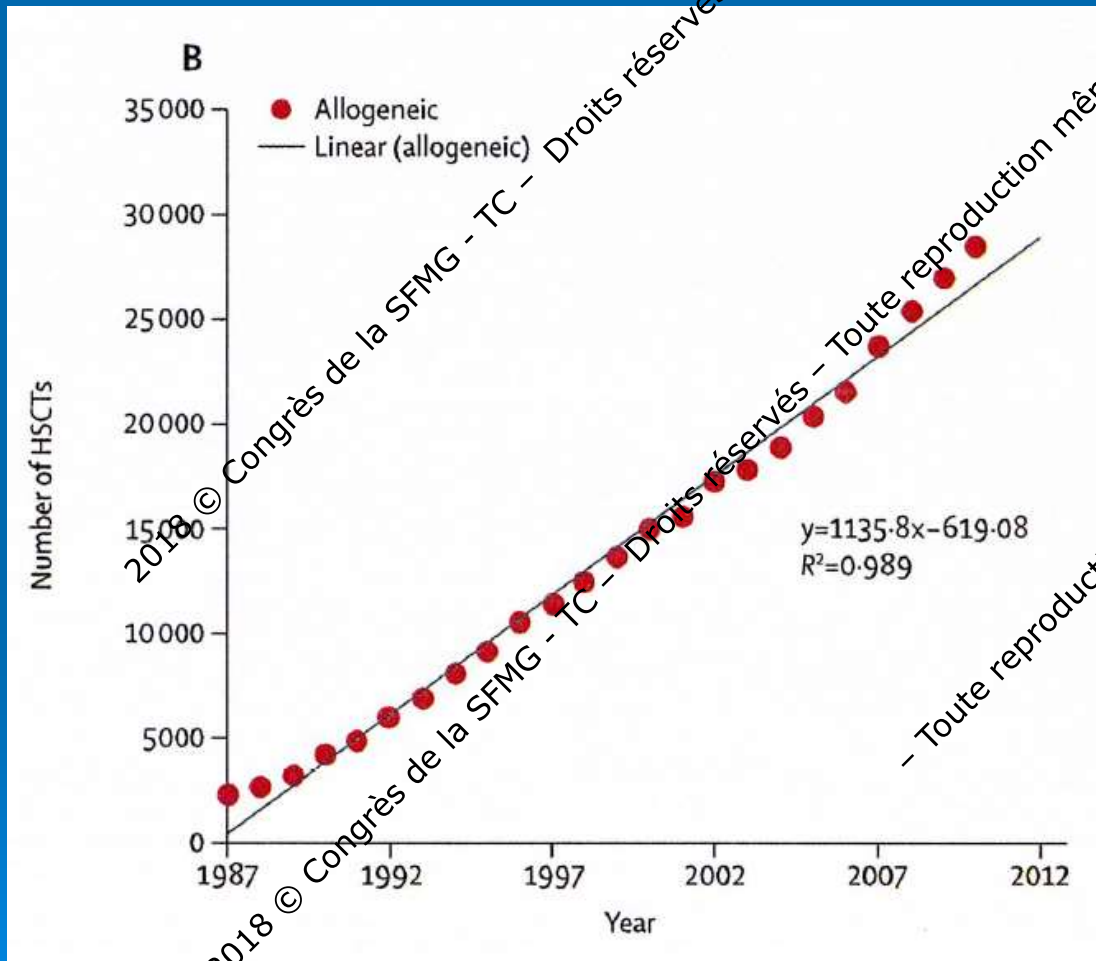


Observé à la fois dans les LAL de la lignée B et dans les LAL-T (interactions positives)

One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study

Alois Gratwohl, Marcelo C Pasquini, Mahmoud Aljurf, Yoshiko Atsuta, Helen Baldomero, Lydia Foeken, Michael Gratwohl, Luis Fernando Bouzas, Dennis Confer, Karl Frauendorfer, Elkane Gluckman, Hildegard Greinix, Mary Horowitz, Minako Iida, Jeff Lipton, Alejandro Madrigal, Mohamad Mohity, Luc Noel, Nicolas Navitzky, José Nunez, Machteld Oudshoorn, Jakob Passweg, Jon van Raad, Jeff Szer, Karl Blume, Frederic R Appelbaum, Yoshihisa Kodera, Dietger Niederwieser, for the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT)

www.thelancet.com/haematology Vol 2 March 2015



Evaluation du nombre
d'allogreffes dans le monde.

Pas de modification spectaculaire de la pente malgré l'augmentation du nombre de donneurs et l'apparition des conditionnements réduits permettant de greffer des sujets âgés

L HISTOIRE CONTEMPORAINE EST MARQUEE PAR L' APPARITION DE
NOMBREUSES INNOVATIONS THERAPEUTIQUES , LE PLUS SOUVENT
INDEPENDANTES DU PROCESSUS DE GREFFE QUI SONT VENUES
MODIFIER LES MODALITES DE CELLE-CI ET SURTOUT SES INDICATIONS

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

- Toute reproduction même partielle est interdite.



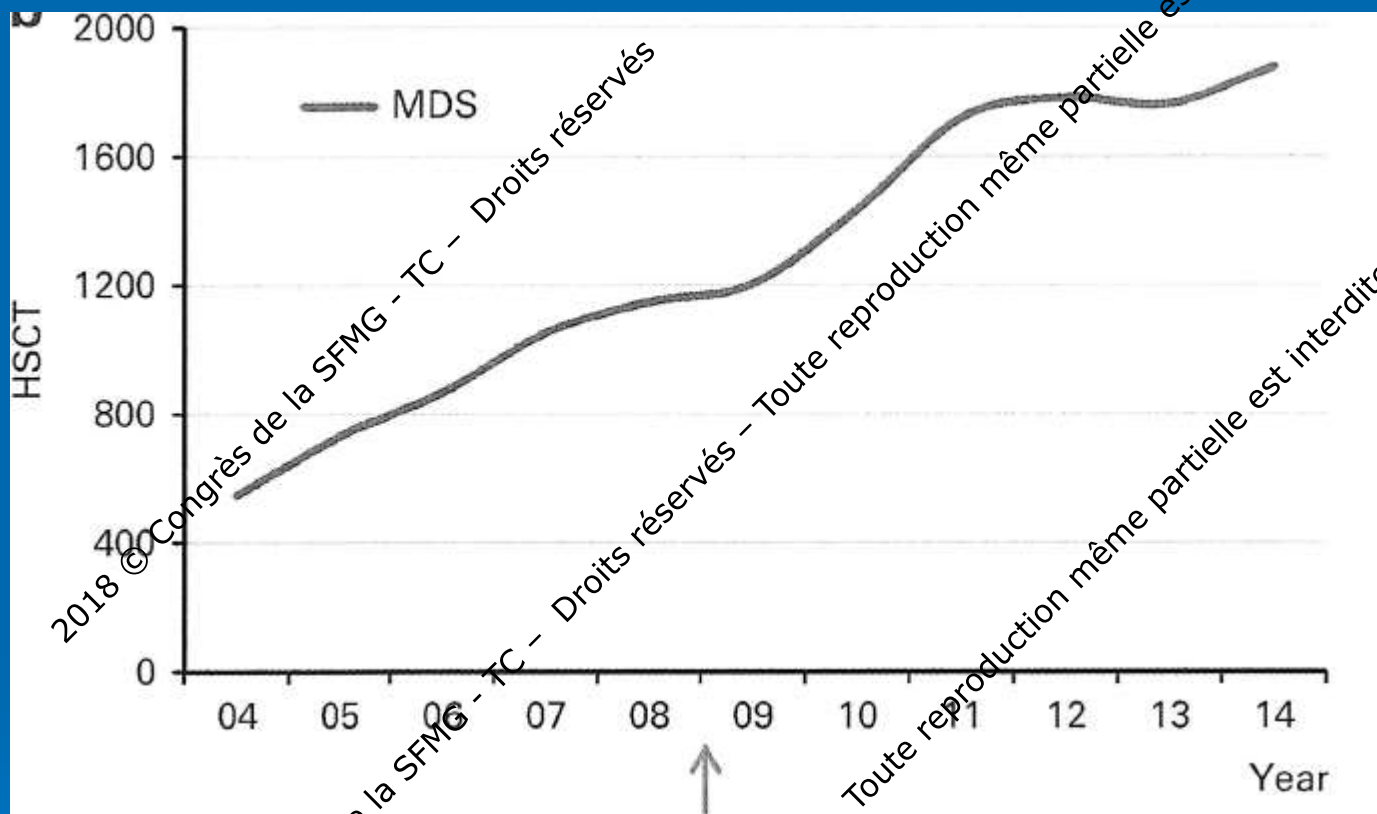
Dans certains cas pas d'innovations significatives et pas de modifications des indications de greffe.

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

- Toute reproduction même partielle est interdite.

Myélodysplasies



5 azacytidine

Ici pas d'innovations révolutionnaires

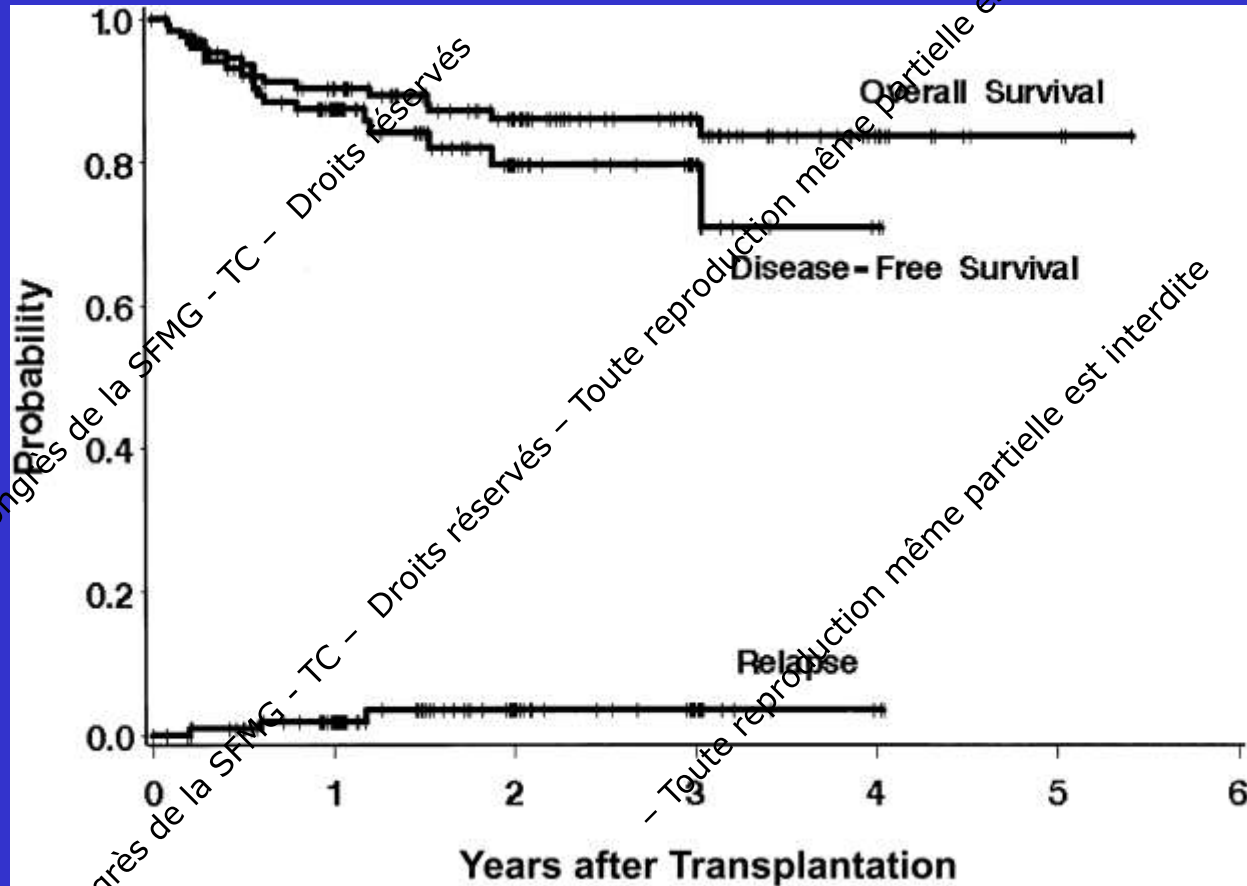
**Parfois au contraire l'innovation a
radicalement diminué les indications.**

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

- Toute reproduction même partielle est interdite

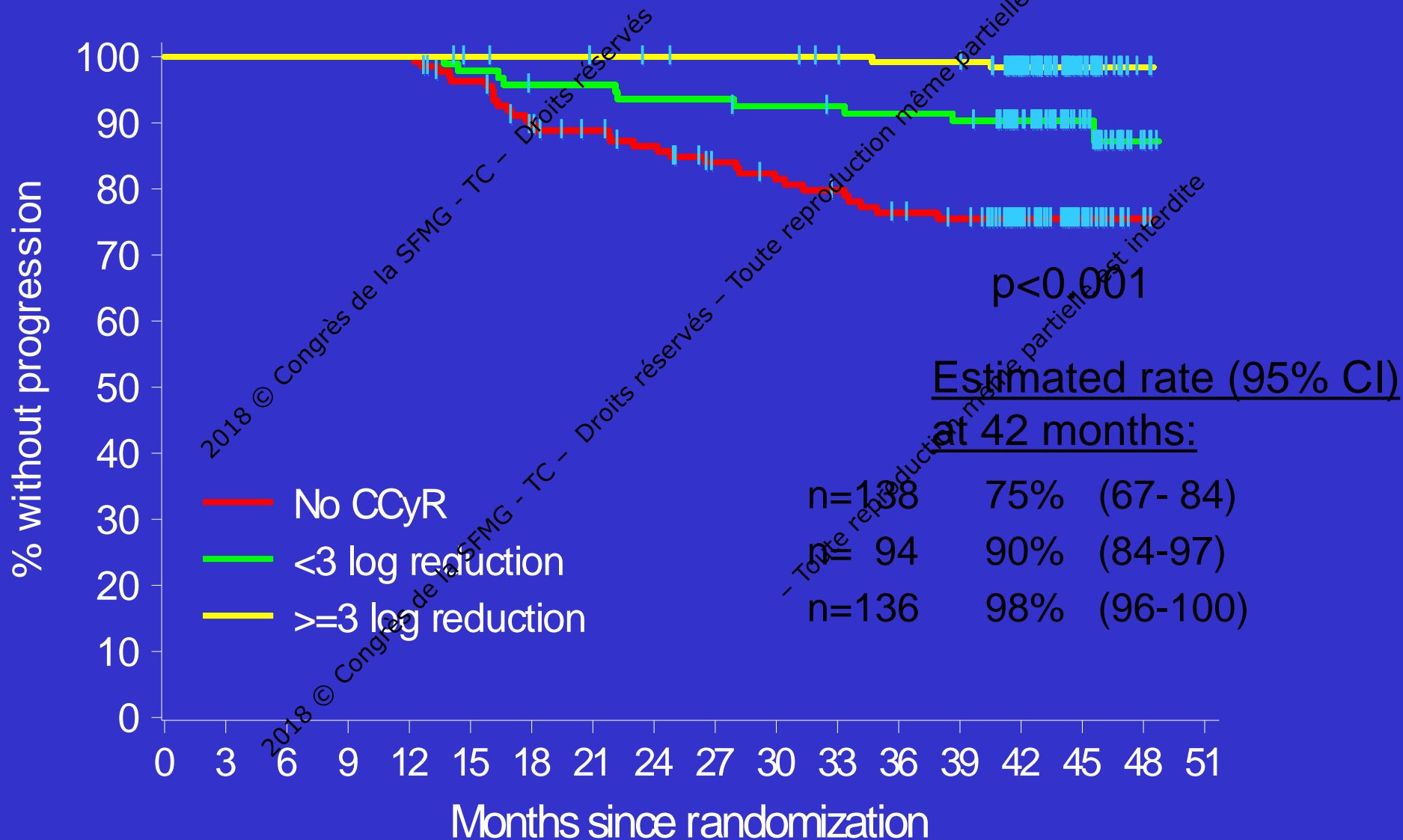
Figure 1. Outcomes after transplantation using a targeted BU/CY regimen

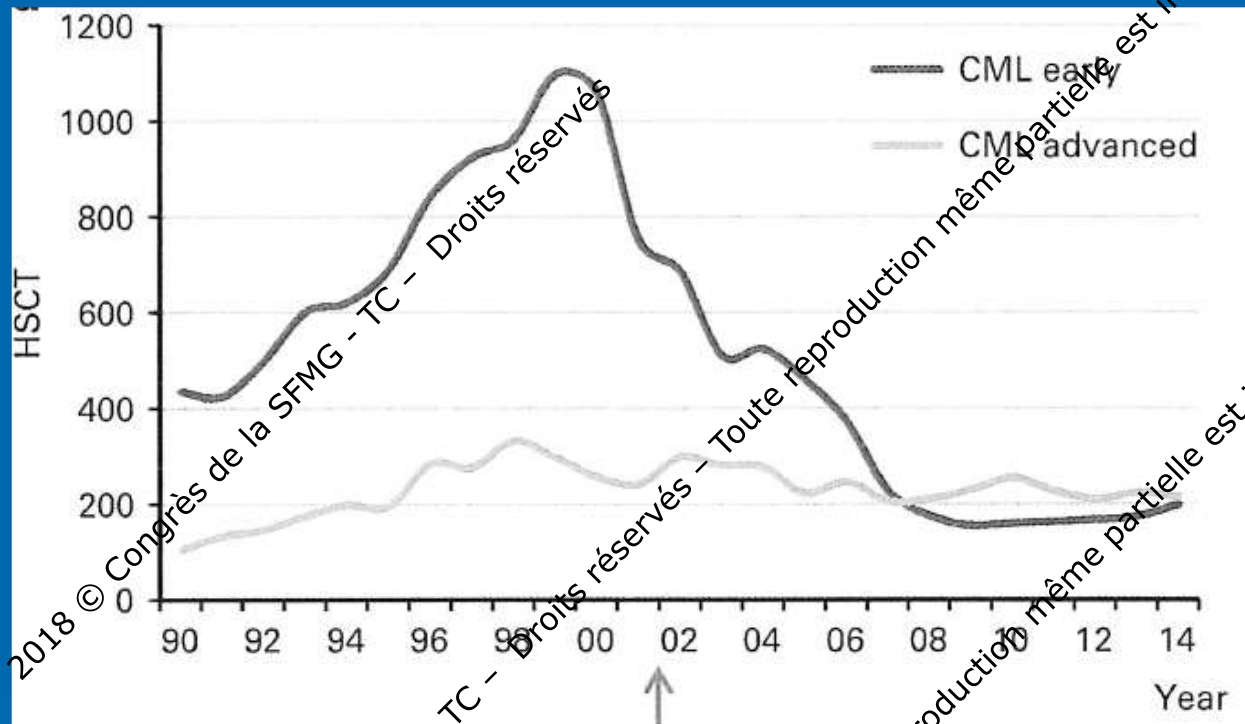


131 CML greffes avec HLA siblings avec BU (>900ng/mL) + CY

Radich, J. P. et al. Blood 2003;102:31-35

Progression-free Survival on First-line Imatinib by Molecular Response (MR) at 12 months





Imatinib

A l'opposé l'apparition des ITK sonne le glas des allogreffes dans la LMC en PC. alors pourtant que les résultats de l'allogreffe étaient excellents....

Dans la plupart des hémopathies les innovations vont modifier les indications :

- avec moins d'allo en 1^{ere} ligne
- mais plus dans un second temps après rattrapage d'un échappement

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

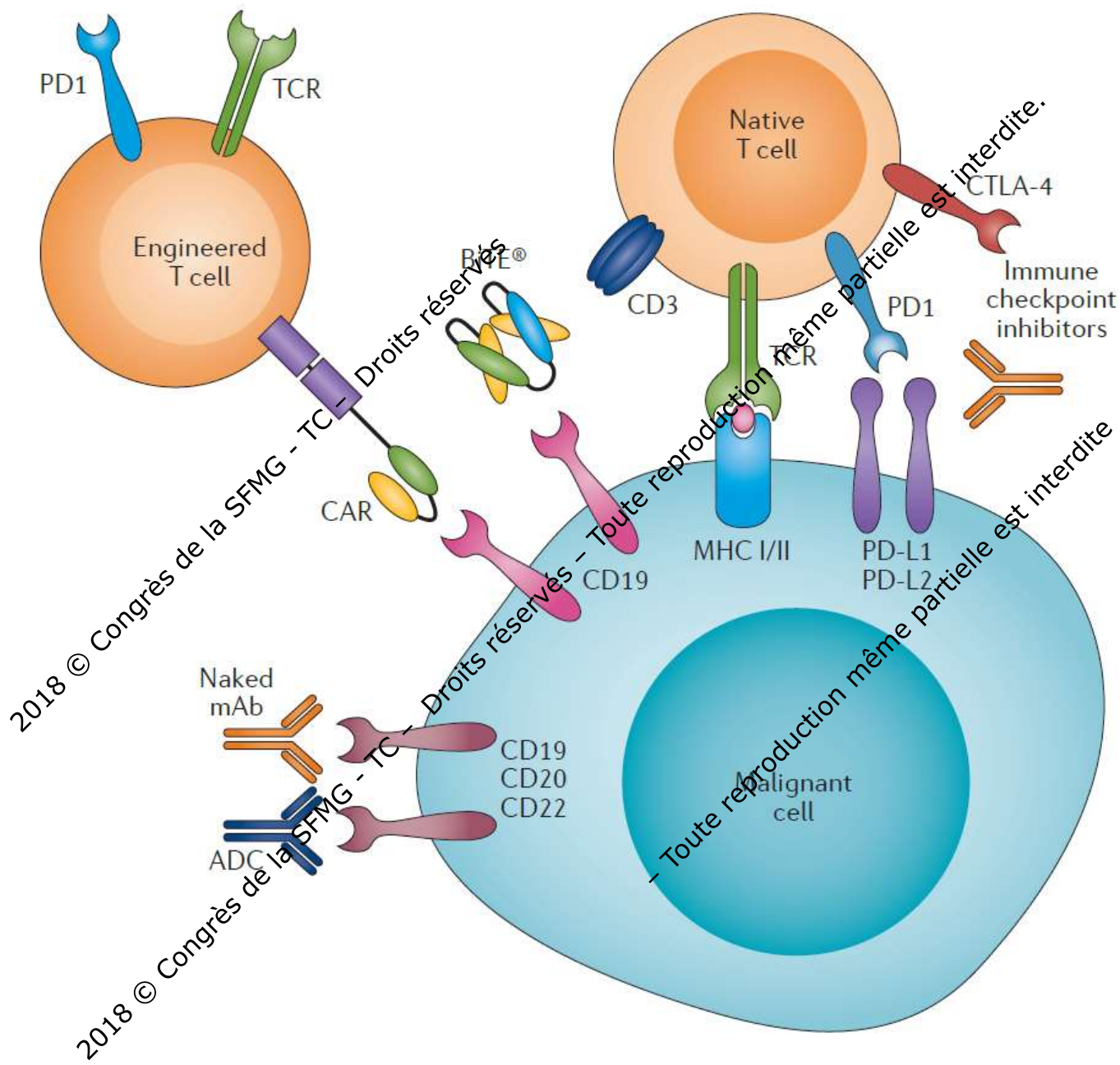
2018 © Congrès de la SFMG - TC -

- Toute reproduction même partielle est interdite

Essor de l'immunothérapie

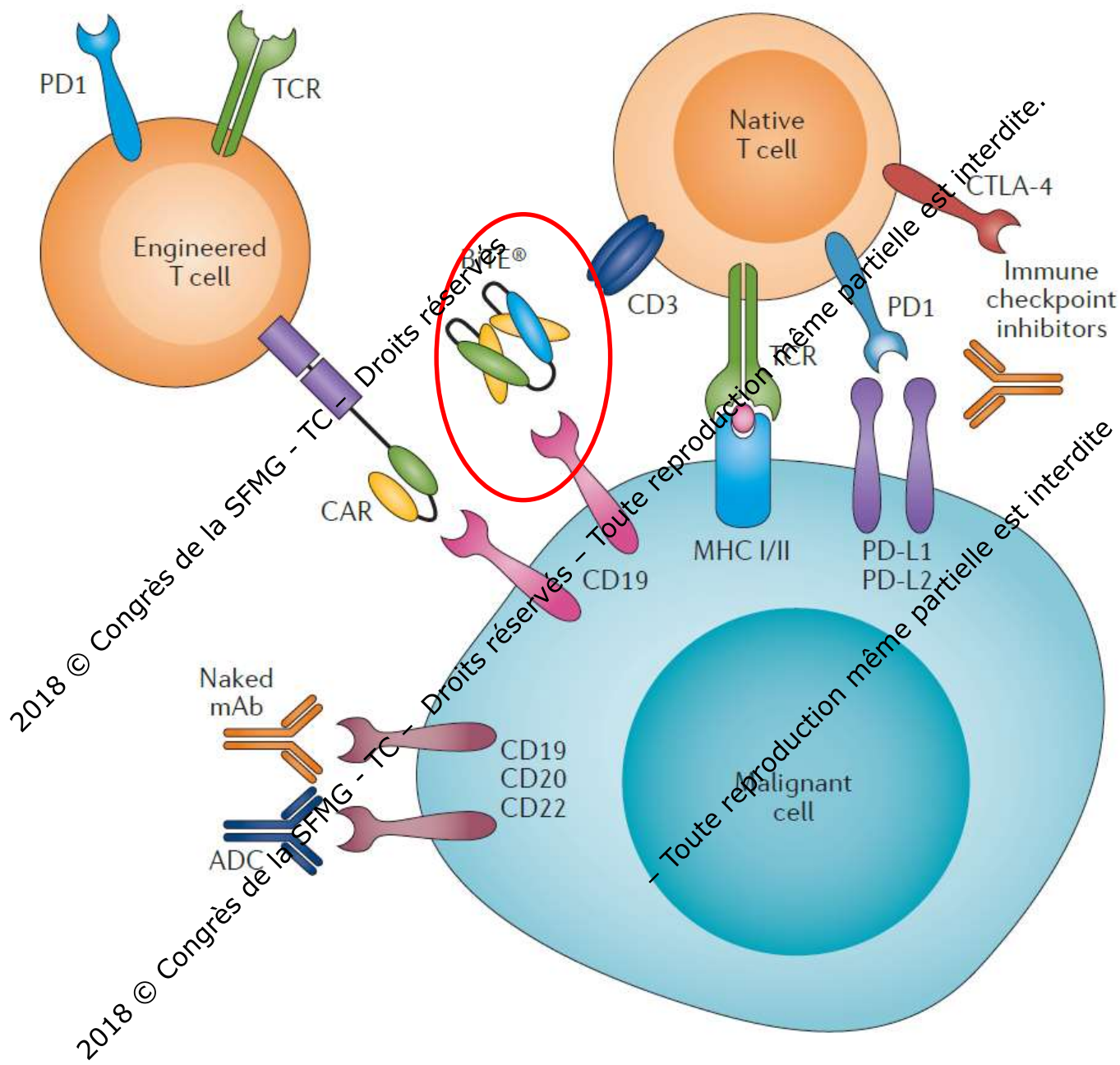
2018 © Congrès de la SFMG - TC -- Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC -- Droits réservés -- Toute reproduction même partielle est interdite.



2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



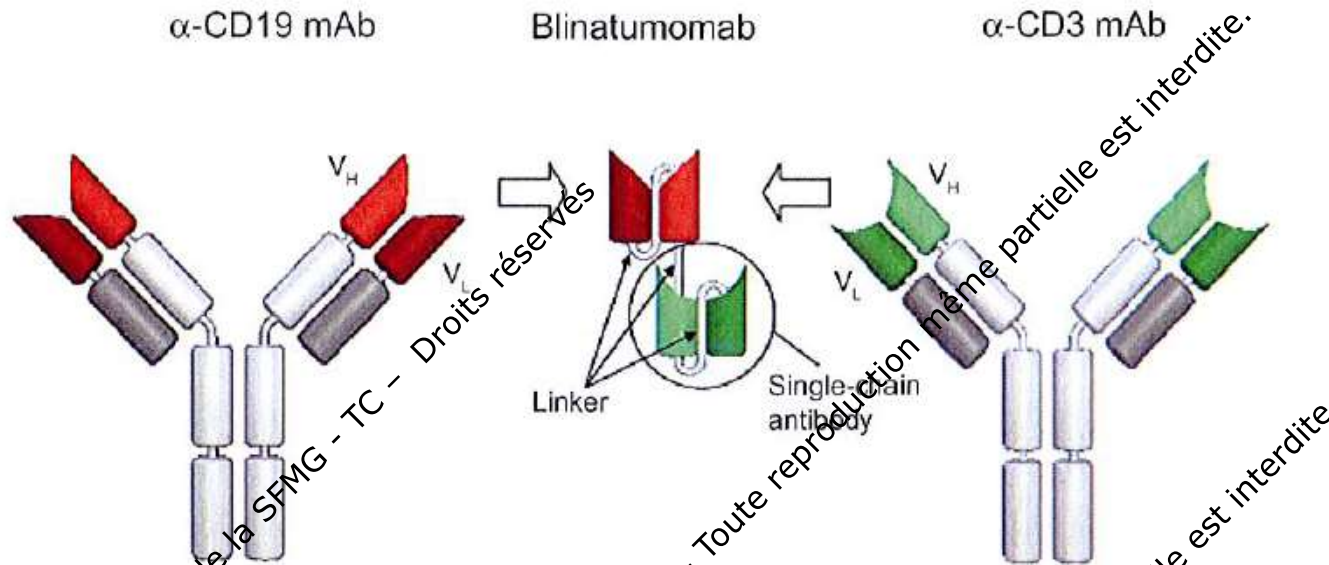


Figure 4 Generation and structure of Blinatumomab.

Notes: Variable domains (variable heavy chain [V_H] and variable light chain [V_L]) of a CD19-specific monoclonal antibody and a CD3-specific mAb were converted into single-chain antibodies (circle) recombinantly joined by nonimmunogenic linker sequences. Reprinted from *Pharmacology and Therapeutics*, Vol 136, Nagorsen D, Kufer P, Baeuerle PA, Bargou R. Blinatumomab: a historical perspective, Pages 334-342.³⁶ Copyright © 2012, with permission from Elsevier.

Abbreviations: CD, cluster of differentiation; mAb, monoclonal antibody.

Table 2 List of all completed and ongoing clinical trials with blinatumomab monotherapy

Trial (Phase)	Indications	Maintenance	Treatment	Patients, N	Reference
*MT103-1/01-2001	r/r NHL (MCL)	Up to 13 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	Short-term infusion	22	Nagorsen et al ³⁶
*MT103-1/01-2002			for 2-4 hours, once, twice, thrice weekly		
*MT103-1/01-2003 (Phase I)	r/r NHL (mainly FL, MCL, DLBCL)	0.5-90 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ per day; with extension cohorts at 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ per day	4 or 8 weeks	76	Gocbeler et al ³⁷ Viardot et al ³⁸
*MT103-202 (Phase II)	r/r/adult ALL (MRD)	15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ per day	Several cycles of 4 weeks on/2 weeks off	21	Topp et al ^{39,40}
MT103-206 (Phase II)	r/r adult ALL	15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ per day		>25	Topp et al ⁴⁰
MT103-203 B-CAST (pivotal in European Union)	r/r adult ALL (MRD)	15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ per day		>100	Ongoing
MT103-211 (global Phase II)	r/r adult ALL	15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ per day		>60	Ongoing
MT103-205 (global Phase III)	Pediatric and adolescent r/r ALL	To be defined		>80	Ongoing

Notes *Enrollment concluded.

Abbreviations: MT, Micromet; NHL, non-Hodgkin lymphoma; CLL, chronic lymphocytic leukemia; FL, follicular; MCL, mantle cell lymphoma; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; r/r, relapsed/refractory; ALL, acute lymphoblastic leukemia; MRD, minimal residual disease.

Should anyone with Philadelphia chromosome-positive ALL who is negative for minimal residual disease receive a hematopoietic stem cell transplant in first remission?

Mark R. Litzow[†]

Mayo Clinic College of Medicine, Mayo Clinic Comprehensive Cancer Center, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905, USA

Best Practice & Research Clinical Haematology 29 (2016) 345–350

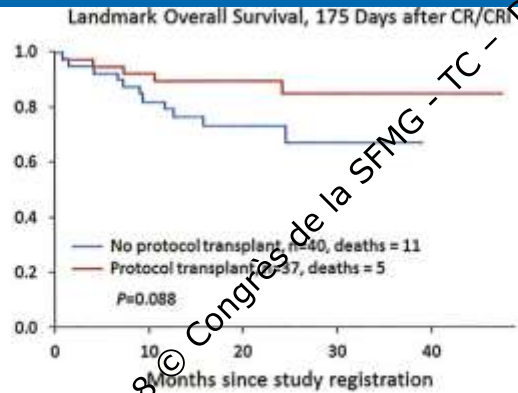


Fig. 2. Landmark analysis SWOG S0805 vs ASCT [5]. Investigators of SWOG S0805 compared patients who had received an allogeneic transplant with those who had not and found transplanted patients fared slightly better, but the difference was not significant.

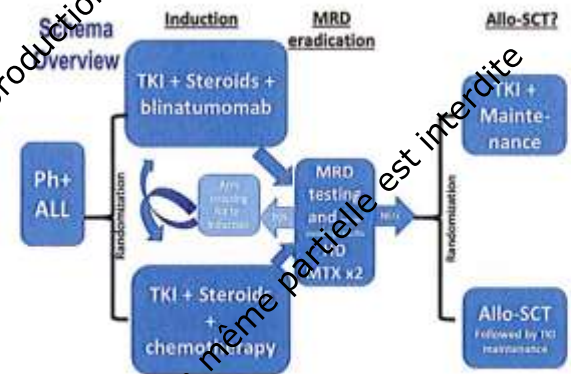
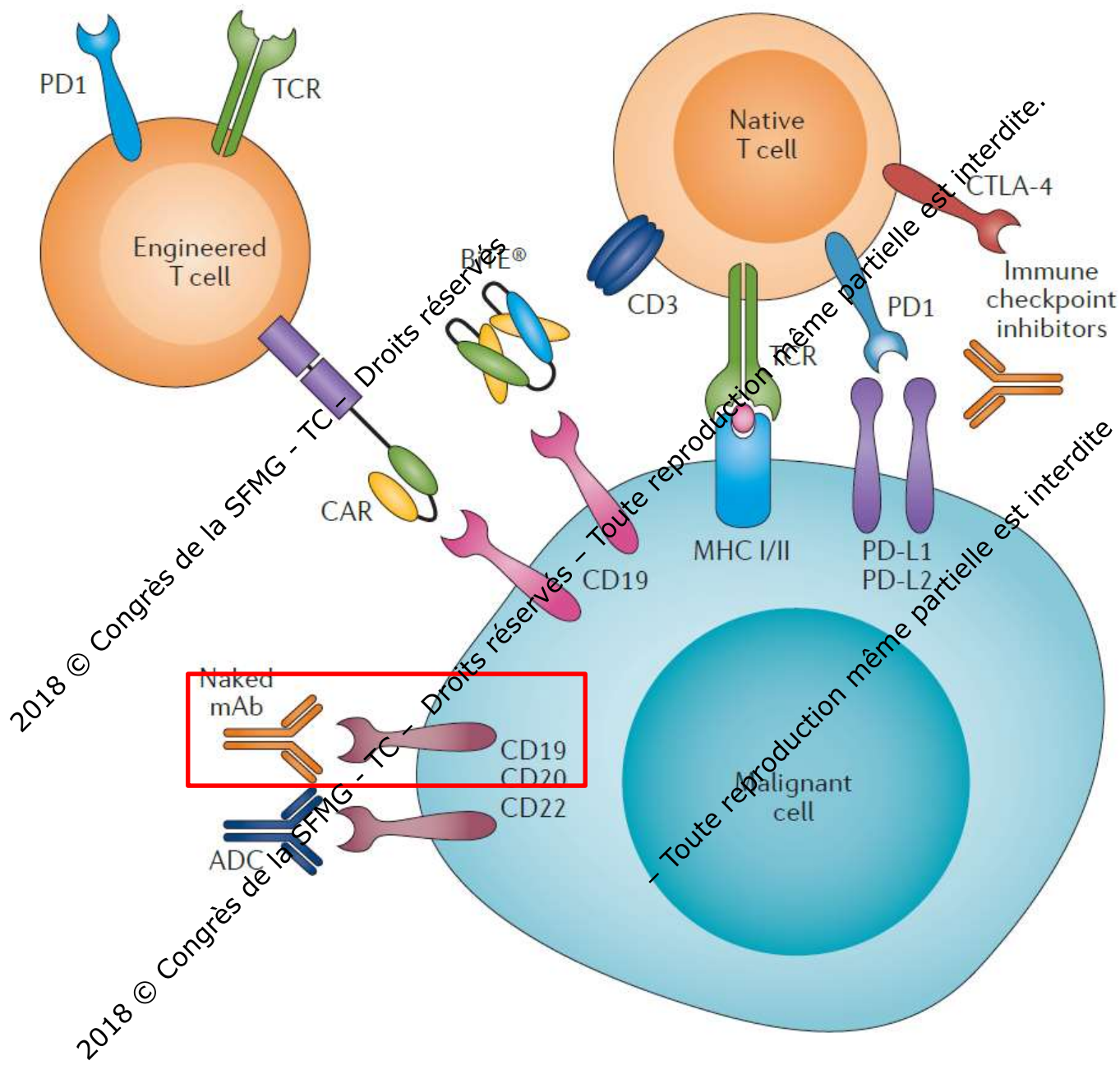


Fig. 3. Schema of proposed US Intergroup trial. The schema of a proposed US Intergroup trial comparing TKI, steroids, and blinatumomab with TKI, steroids, and chemotherapy. Investigators are considering a second randomization to allogeneic transplant plus TKI maintenance or TKI maintenance for patients who achieved MRD negativity.

L'adjonction de Blina pourrait peut-être permettre de se passer d'allogreffe dans les LAL Ph1 en RC1 avec MRD indétectable...

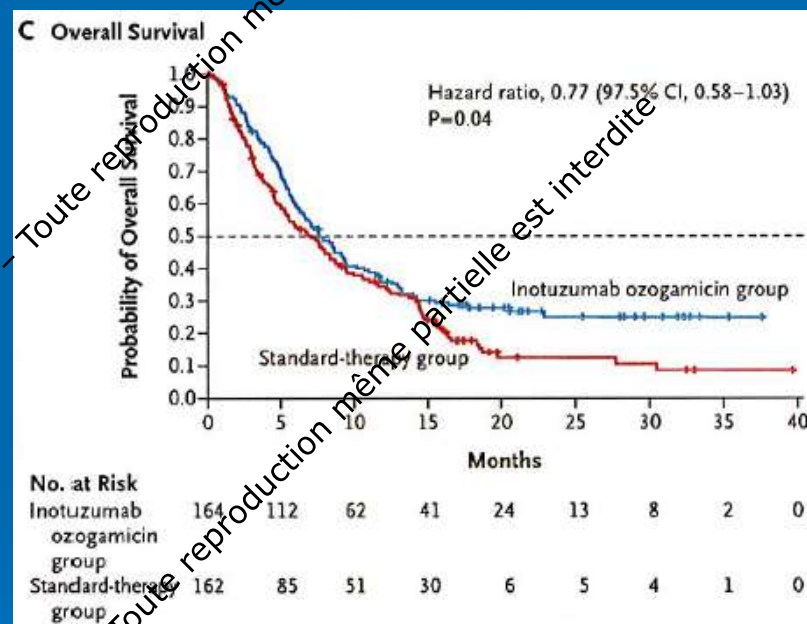
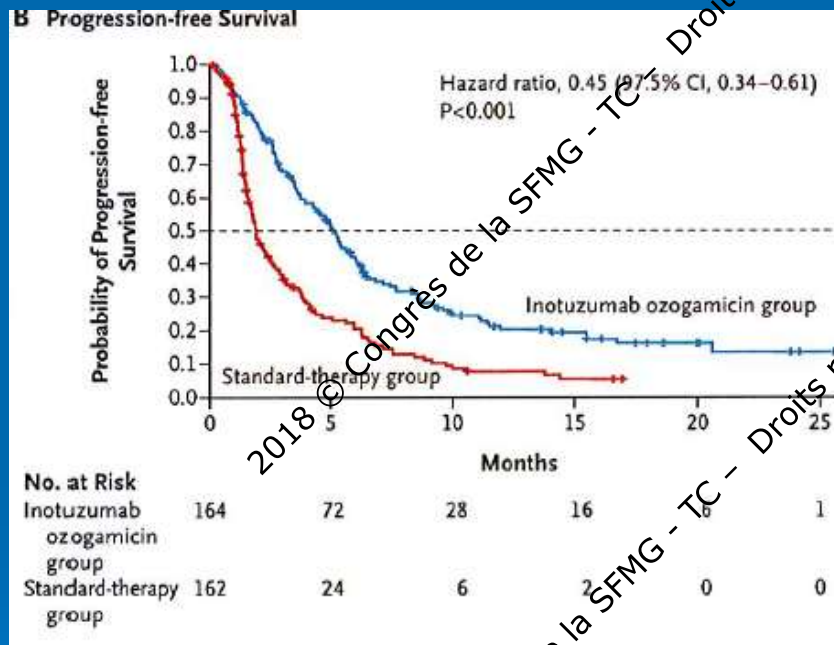


Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia

Hagop M. Kantarjian, M.D., Daniel J. DeAngelo, M.D., Ph.D.,
 Matthias Stelljes, M.D., Giovanni Martinelli, M.D., Michaela Liedtke, M.D.,
 Wendy Stock, M.D., Nicola Gökbuget, M.D., Susan O'Brien, M.D.,
 Kongming Wang, Ph.D., Tao Wang, Ph.D., M. Luisa Paccagnella, Ph.D.,
 Barbara Sleight, M.D., Erik Vandendries, M.D., Ph.D., and Anjali S. Advani, M.D.

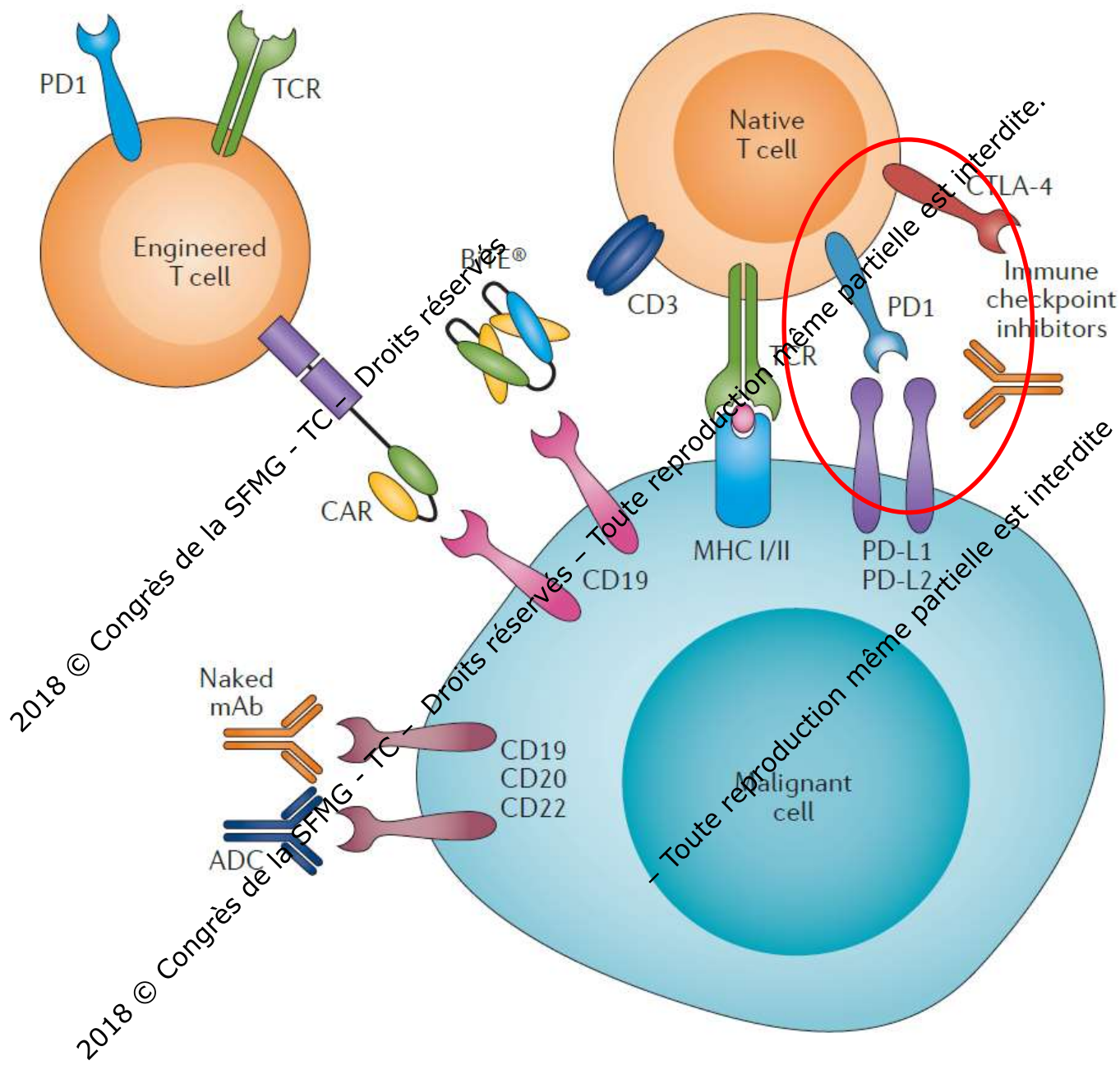
N ENGL J MED 375:8 NEJM.ORG. AUGUST 25, 2016

AC anti CD22 couplé à la calicheamicin
 J1-J8-J15 X6 cycles - tous les 28 jours



326 patients avec LA CD22 + en rechute ou réfractaire randomisés pour recevoir ou non le produit en association avec une chimio traditionnelle. Résultats en intention de traitement.

Les résultats ne sont pas ici merveilleux mais intérêt en 1ere induction?



Inhibiteurs de Checkpoints

- Anti PD1 ou PD1 L

- Anti CTLA4

- Anti 5F9

The Hu5F9-G4 (hereafter, 5F9) antibody is a macrophage immune checkpoint inhibitor blocking CD47 that induces tumor-cell phagocytosis.

CD47 Blockade by Hu5F9-G4 and Riximab
in Non-Hodgkin's Lymphoma

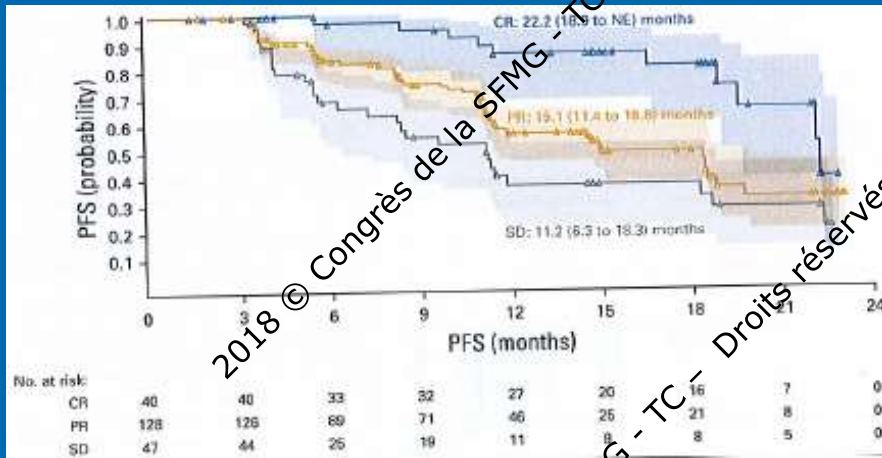
N ENGL J MED 379;18 NEJM.ORG NOVEMBER 1, 2018

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

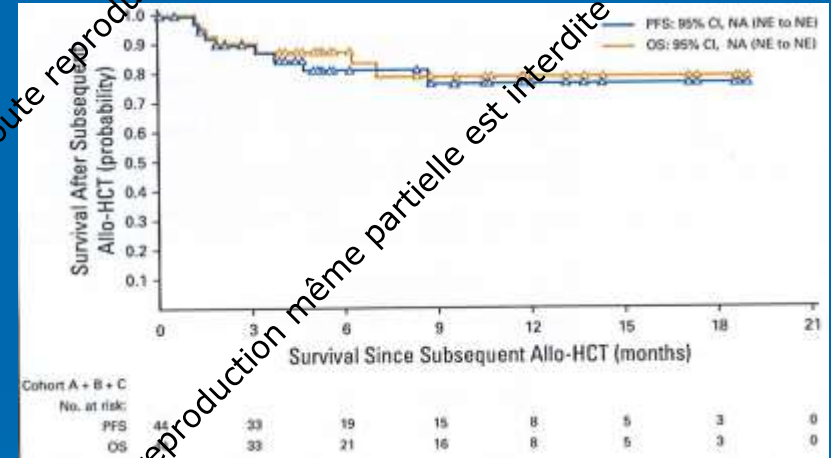
- Toute reproduction même partielle est interdite.

Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial

Philippe Armand, Andreas Engert, Anas Younes, Michelle Fanale, Armando Santoro, Pier Luigi Zinzani, Jolanda M. Timmerman, Graham P. Collins, Radhakrishnan Ramchandren, Jonathon B. Cohen, Jan Paul De Boer, John Kuruvilla, Kerry J. Savage, Marek Trneny, Margaret A. Shipp, Kazumobu Kato, Anne Sumbul, Benedetto Farsaci, and Stephen M. Ansell



PFS après Nivolumab



OS et PFS pour les malades allogreffés ensuite

ALLOGREFFES APRES ANTI PD1

Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma

Reid W. Merryman,¹ Haesook T. Kim,² Pier Luigi Zinzani,³ Carmelo Carlo-Stella,^{4,5} Stephen M. Ansell,⁶ Miguel-Angel Perales,⁷ Abraham Avigdor,⁸ Ahmad S. Halwani,⁹ Roch Houot,^{10,11} Tony Marchand,¹⁰ Nathalie Dhedin,¹² Willy Lescaut,¹³ Anne Thiebaud-Bertrand,¹⁴ Sylvie François,¹⁵ Aspasia Stamatoullas-Bastard,¹⁶ Pierre-Simon Rohrlach,¹⁷ Hélène Labussière Wallet,¹⁸ Luca Castagna,^{4,5} Armando Santoro,^{4,5} Veronika Bachanova,¹⁹ Scott C. Bresler,²⁰ Amitabh Srivastava,²⁰ Harim Kim,²¹ Emily Pesek,¹ Marie Chammas,¹ Carol Reynolds,¹ Vincent T. Ho,¹ Joseph H. Antin,¹ Jerome Ritz,¹ Robert J. Soiffer,¹ and Philippe Armand¹

BLOOD, 9 MARCH 2018; VOLUME 129, NUMBER 10

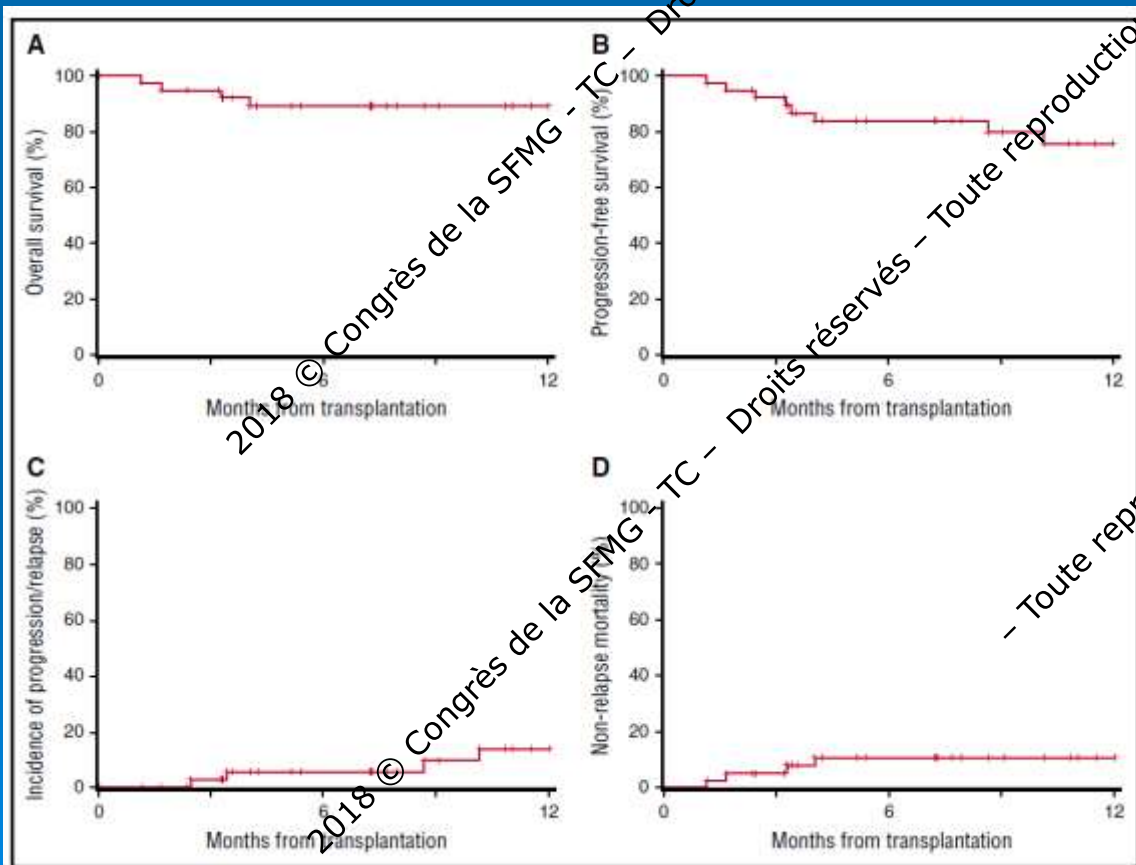


Figure 1. OS, PFS, CIR, and NRM following HSCT in patients previously treated with a PD-1 inhibitor. (A) OS, (B) PFS, (C) CIR, and (D) NRM.

39 patients allogreffés
antérieurement traités par
anti-PD1 (4 en association
avec un anti-CTLA4)
-25 en RG à la greffe

Bon résultat en terme de
survie et de PFS

Mais 23% d'aGVHD 3-4

ANTI-PD1 après allogreffe

PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD

Bradley M. Haverkos,¹ Diana Abbott,² Mehdi Hamadani,³ Philippe Armand,⁴ Mary E. Flowers,⁵ Reid Merryman,⁴ Manali Kamdar,¹ Abraham Sebastian Kanate,⁶ Ayman Saad,⁷ Amitkumar Mehta,⁷ Siddhartha Ganguly,⁸ Timothy S. Fenske,³ Parameswaran Hari,³ Robert Lowsky,⁹ Leslie Andritsos,¹⁰ Madan Jagasia,¹¹ Asa Bashey,¹² Stacey Brown,¹² Veronika Bachanova,¹³ Deborah Stephens,¹⁴ Shin Mineishi,¹⁵ Ryotaro Nakamura,¹⁶ Yi-Bin Chen,¹⁷ Bruce R. Blazar,¹⁸ Jonathan Cutler,¹ and Steven M. Devine¹⁰

BLOOD, 13 JULY 2017 • VOLUME 130, NUMBER 2

Risque de GVHD +++

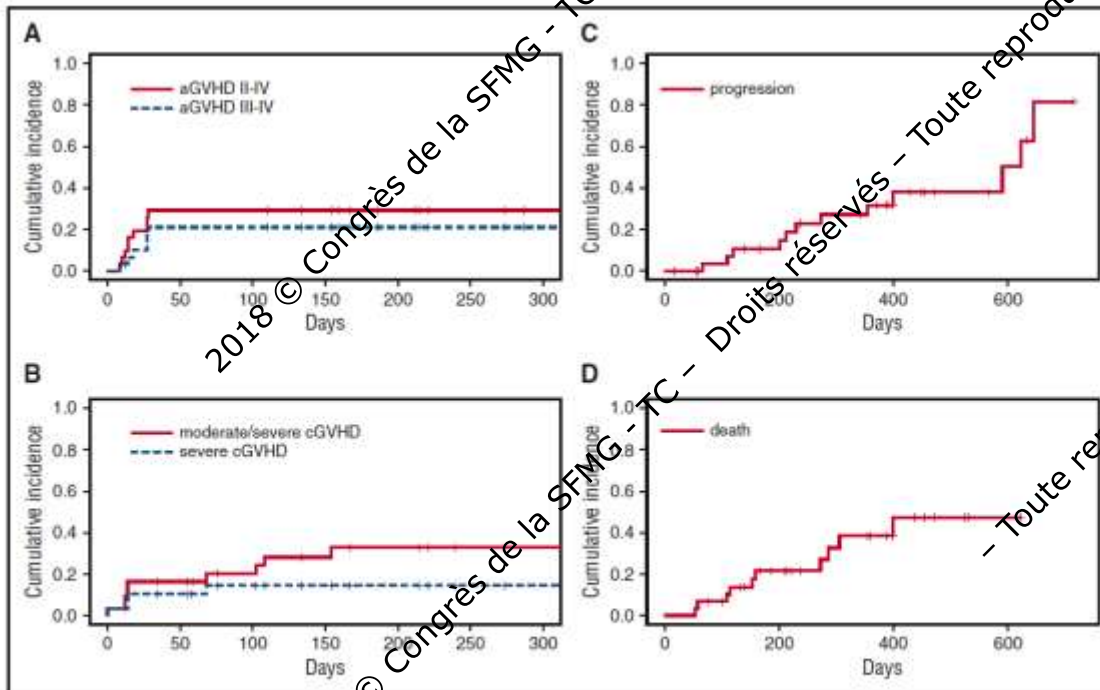


Figure 1. Cumulative incidence of clinically significant events after anti-PD-1 administration. (A) Time from anti-PD-1 administration to development of treatment-emergent grade II-IV and grade III-IV aGVHD. (B) Time from anti-PD-1 administration to treatment-emergent moderate/severe and severe cGVHD. (C) Time from anti-PD-1 administration to lymphoma progression. (D) Time from anti-PD-1 administration to death. aGVHD and cGVHD stage/grade and responses were scored according to Consensus and NIH criteria, respectively.

Anti PD1 chez 31 patients en rechute post allo BMT

15 RC et 8 PR

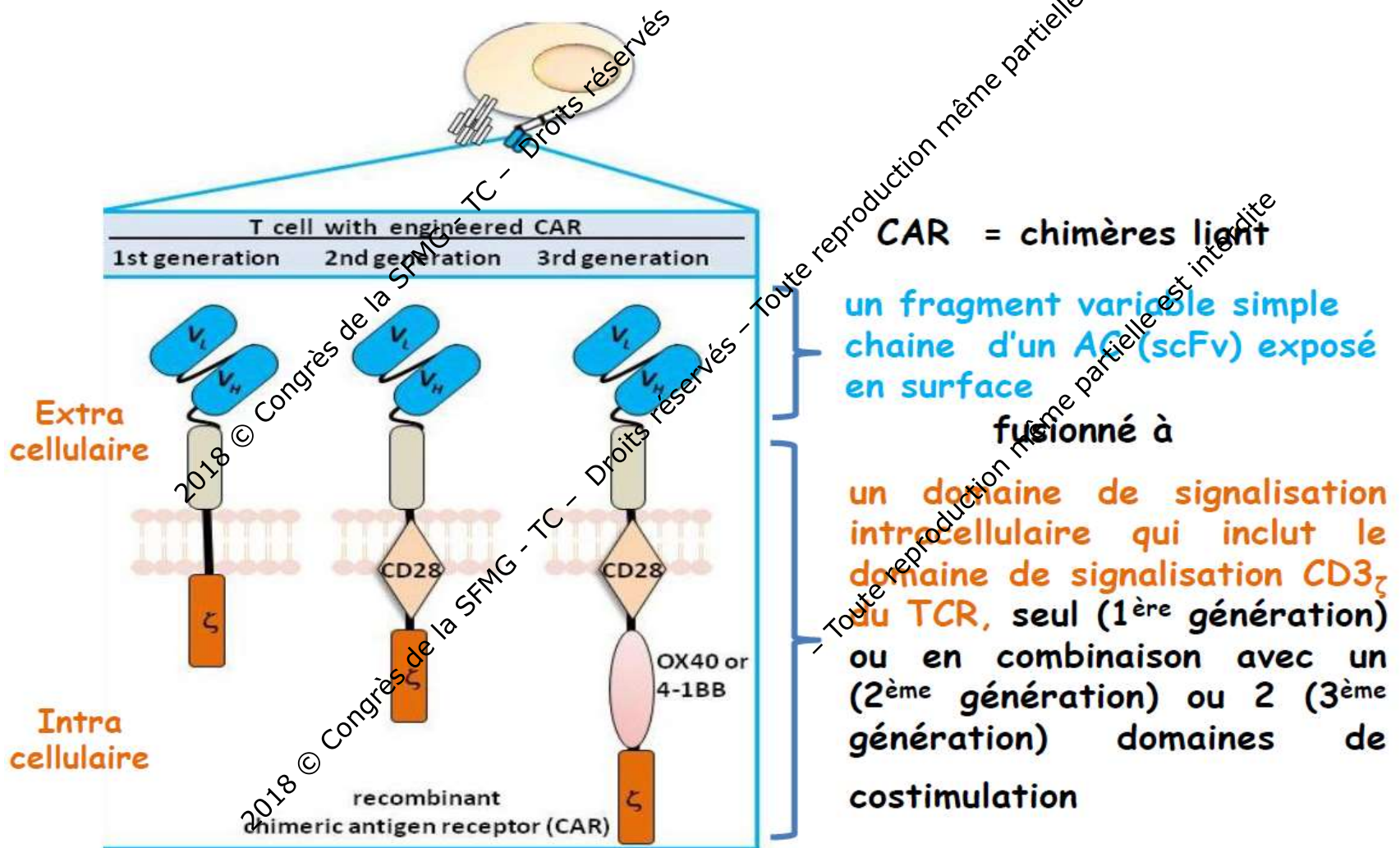
17 GVHD : 6 aigues, 4 overlap, 7 chroniques

8 DC de GVHD secondaire au traitement par anti-PD1

CAR T

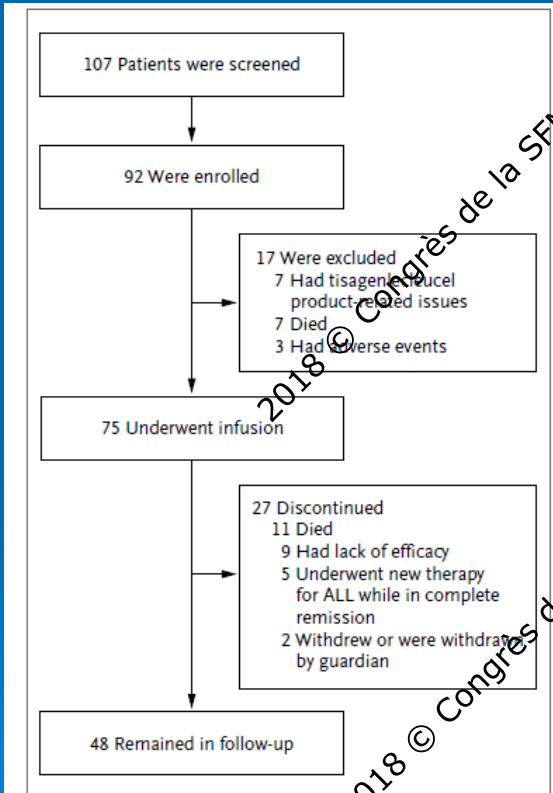
- **Immunothérapie adoptive T**
- **Reprogrammation génétique de cellules T autologues (ou allogéniques)**
- **Dirigées contre des Ag portées par les cellules cibles**
- **D'activité indépendante du phénotype HLA**

LT autologues génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur à l'antigène chimérique (CAR)



Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia

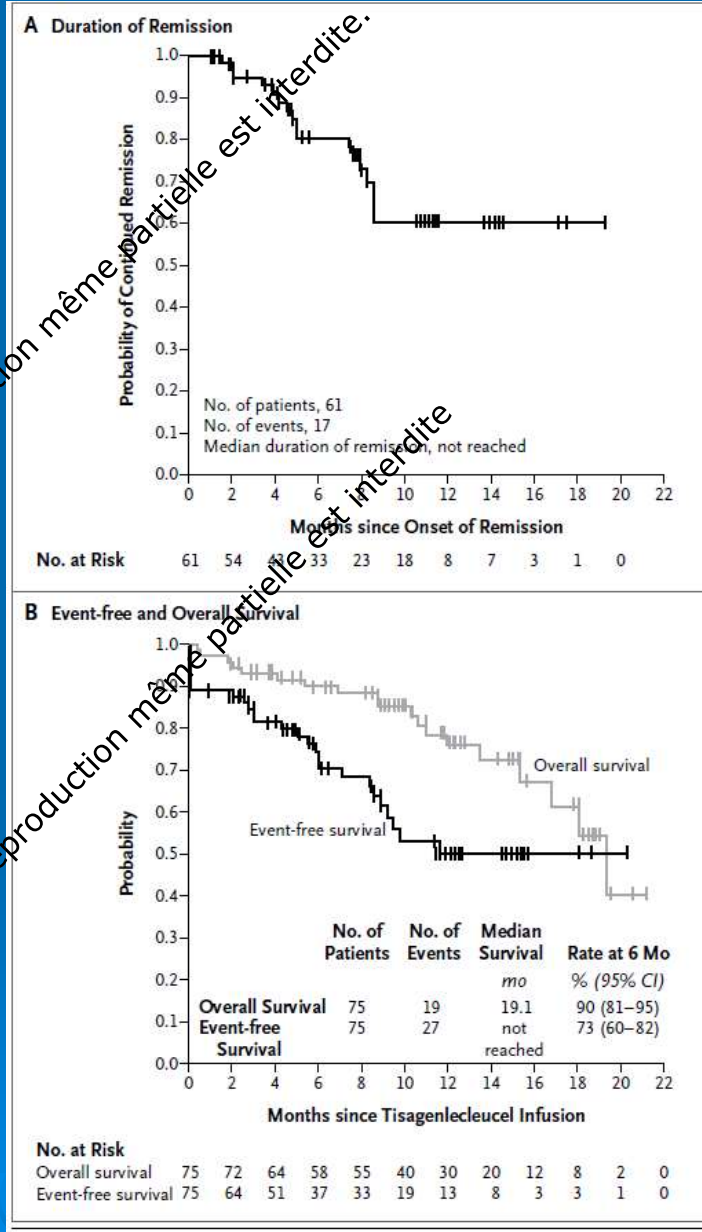
S.L. Maude, T.W. Laetsch, J. Buechner, S. Rives, M. Boyer, H. Bittencourt, P. Bader, M.R. Verneris, H.E. Stefanski, G.D. Myers, M. Qayed, B. De Moerloose, H. Hiramatsu, K. Schlis, K.L. Davis, P.L. Martin, E.R. Nemecek, G.A. Yanik, C. Peters, A. Baruchel, N. Boissel, F. Mechinaud, A. Balduzzi, J. Hueger, C.H. June, B.L. Levine, P. Wood, T. Taran, M. Leung, K.T. Meyer, Y. Zhang, K. Sen, D. Lebwohl, M.A. Pulsipher, and S.A. Grupp



75 patients (3-22ans) en rechute ou réfractaires dont 46 déjà allogreffés

61 RC
32 patients toujours en RC au moment du cutoff

15 patients tjrs en RC censurés (au moment d'une allo ou d'un autre traitement)



➤ Les CAR-T cells peuvent

- A - précéder l'allogreffe

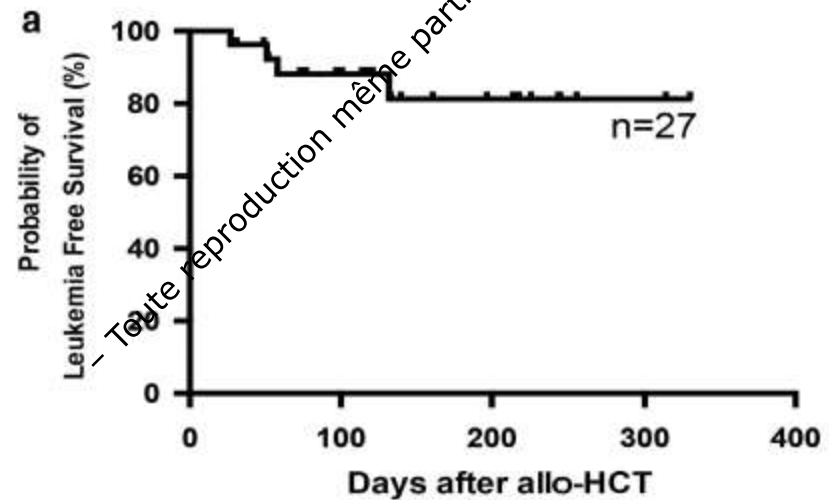
B - être utilisées après la greffe.

- Si les CD19-CAR-T cells offrent la meilleure chance d'obtenir une RC dans les LAL B en rechute ou surtout réfractaires le risque de rechute demeure élevé ,qu'un complément thérapeutique par allogreffe(au moins si la MRD reste détectable) permet de le restreindre.

51 LAL (6-68 ans) en rechute ou réfractaires
90 % de RC ou RCi

High efficacy and safety of low-dose CAR-T therapy for B-ALL
J Pan et al

Leukemia (2017) 2587 – 2593



EFS des 27 patients allogreffés

➤ Les CAR-T cells peuvent

- A - précéder l'allogreffe

B - être utilisées après la greffe.

Donor CD19 CAR T cells exert potent graft-versus-lymphoma activity with diminished graft-versus-host activity

Arnab Ghosh^{1,7}, Melody Smith^{1,7}, Scott E James^{1,2,7}, Marco I Davila^{2,6,7}, Enrico Velardi¹, Kimon V Argyropoulos¹, Gertrude Gunset², Fabiana Perna², Fabiana M Kreines¹, Emily R Levy¹, Sophie Lieberman¹, Hillary V Jay¹, Andrea Z Tuckett¹, Johannes L Zakrzewski³, Lisa Tan¹, Lauren F Young¹, Kate Takvorian¹, Jarrod A Dudakov^{1,6}, Robert R Jenq¹, Alan M Hanash¹, Ana Carolina F Motta^{4,6}, George F Murphy⁴, Shen Liu⁵, Andrea Schietinger¹, Michel Sadelain^{1,2,7} & Marcel R M van den Brink^{1,2,7}

Il est possible d'utiliser les CAR-T cells après allogreffe pour traiter/prévenir une rechute

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

- Toute reproduction même partielle est interdite

CAR-T cells du donneur pour prévenir/traiter une rechute post allogreffe

Table 1. Clinical outcomes in posttransplant recipients of allogeneic CAR T cells

T cell and CAR types	Clinical reports	No. of patients	Incidence of GVHD	Efficacy of CAR therapy
True-allo (donor-derived DLI)*				
CD19 CAR DLI (28z; γRV)	Brudno et al	20	Acute: 0% Chronic: 10% (2/20)	CR 30% (n = 6) PR 10% (n = 2)
CD19 CAR DLI (4-1BBz; LV)	Dai et al	2	Acute: 100% (2/2) Chronic: 0%	CR 50% (n = 1)
CD19 CAR DLI (28z; SB)	Keibriaei et al	19	Acute: 10% (2/19) Chronic: 6% (1/19)	63% (9 CCR, 1 CR, 2 DIR)†
CD19 CAR VST (28z; γRV)	Cruz et al	8	0%	CR 38% (1 CR and 2 CCR)‡ PR 13%
Pseudo-allo (Recipient-derived DLI)§				
CD19 CAR "DLI" (4-1BBz; LV)	Maude et al	18	Acute: 0% Chronic: 0%	EFS 67%, OS 78% (at 6 months)¶
CD19 CAR "DLI" (28z; γRV)	Lee et al	8	Acute: 0% Chronic: 0%	MRD negative CR: 37% (n=3)
CD19 CAR "DLI" 1:1 (4-1BBz; LV)	Turtle et al	11	Acute: 0% Chronic: 0%	BM remission: 93%
CD19 CAR "DLI" 1:1 (4-1BBz; LV)	Gardner et al	27	Acute: 3% (1/27) Chronic: 0%	MRD negative remission rate: 93%
CD19 CAR "DLI" (28z; γRV)	Shark et al	19	Acute: 0% Chronic: 0%	MRD negative CR: 63%¶

Tentative de prospective : les années 2020-2030

2018 © Congrès de la SFMG - TC -- Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC -- Droits réservés -- Toute reproduction même partielle est interdite.

- Toute reproduction même partielle est interdite.

L'AVENIR des CAR-T cells: quels progrès à attendre ?

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

- Toute reproduction même partielle est interdite.

CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy

Terry J Fry¹, Nirali N Shah¹, Rimas J Orentas^{1,8}, Maryalice Stetler-Stevenson², Constance M Yuan², Sneha Ramakrishna¹, Pamela Wolters¹, Staci Martin¹, Cindy Delbrook¹, Bonnie Yates¹, Haneen Shalabi¹, Thomas J Fountaine¹, Jack F Shern¹, Robbie G Majzner³, David F Stroncek⁴, Marianna Sabatino⁴, Yang Feng⁵, Dimiter S Dimitrov⁵, Ling Zhang¹, Sang Nguyen¹, Haiying Qin¹, Boro Dropuljic⁶, Daniel W Lee^{1,8} & Crystal L Mackall⁷

VOLUME 24 | NUMBER 1 | JANUARY 2018 NATURE MEDICINE

Lors des rechutes post CD 19-CAR T cells on observe souvent une diminution voire une perte du CD 19 sur le blasts. En revanche le CD 22 reste exprimé

21 enfants et adultes (dont 17 ayant déjà été traités par CD19-CAR T cells) ont reçues CD 22-CAR T cells.

RC.: 16/21

Médiane de RC: 6 mois.

Diminution de l'expression du CD 22 lors des rechutes

Intérêt de la production de CAR T cells bi spécifiques ciblant à la fois le CD19 et le CD22

Qin, H., Haso, W., Nguyen, S.M. & Fry, T.J. Preclinical development of bispecific chimeric antigen receptor targeting both CD19 and CD22. *Blood* 126, abstr. 4427 (2015).

Comment générer des CAR-T visant à traiter les LAL T qui ne soient responsables de leur propre destruction ?

CD7-edited T cells expressing a CD7-specific CAR for the therapy of T-cell malignancies

Diogo Gomes-Silva,¹⁻⁴ Madhuwanti Srinivasan,¹⁻³ Sandhya Sharma,¹⁻³ Ciaran M. Lee,¹⁻³ Dimitrios L. Wagner,¹⁻³ Timothy H. Davis,⁵ Rayne H. Rouse,³ Gang Bao,⁵ Malcolm K. Brenner,¹⁻³ and Maksim Mamonkin^{1-3,6}

Production de CD7- CAR-T cells (produites à partir de T knockout pour CD7) non auto destructrices.

Mais ces cellules vont détruire non seulement les cellules tumorales mais aussi les lympho T normaux et les NK exprimant normalement CD7

Possibilité d'injecter des Lymphos T CD7 ko permettant de maintenir une immunité minimale.....

Sinon la procédure pourrait être suivie d' une allo greffe.

Table 2. CAR targets in hematological malignancies

Malignancy	CAR targets
B cell	CD19, CD20, CD22
Myeloma	BCMA, CD38, CD56, CD138, CS-1, integrin β_7 , K light chain, Lewis Y
Myeloid leukemia	CD33, CD44 v_6 , CD38, CD70, CD123, CLEC12A, EMR2, FOLR2, Lewis X, Tim3
T-ALL lymphoma	TRBC1, CCR4, CD7

T-ALL, T-cell acute lymphoblastic leukemia.

Hétérogénéité des blastes de la LAM et capacité d'échappement à de CAR-T qui ne viseraient qu'une seule cible...CAR-T multi-targets ?

Mais 4/6 réponses ds LAM et 1/1 L à cell dendritiques plasmocytoides (L Budde)

Utilisation de CAR-T cells allogéniques

Avantages : -coût

-mise à disposition rapide

Inconvénients:

-réaction allogénique : GVH et
HVG

- durée de vie limitée des
cellules

Comment circonvier le risque de GVHD avec des CAR-T allogéniques

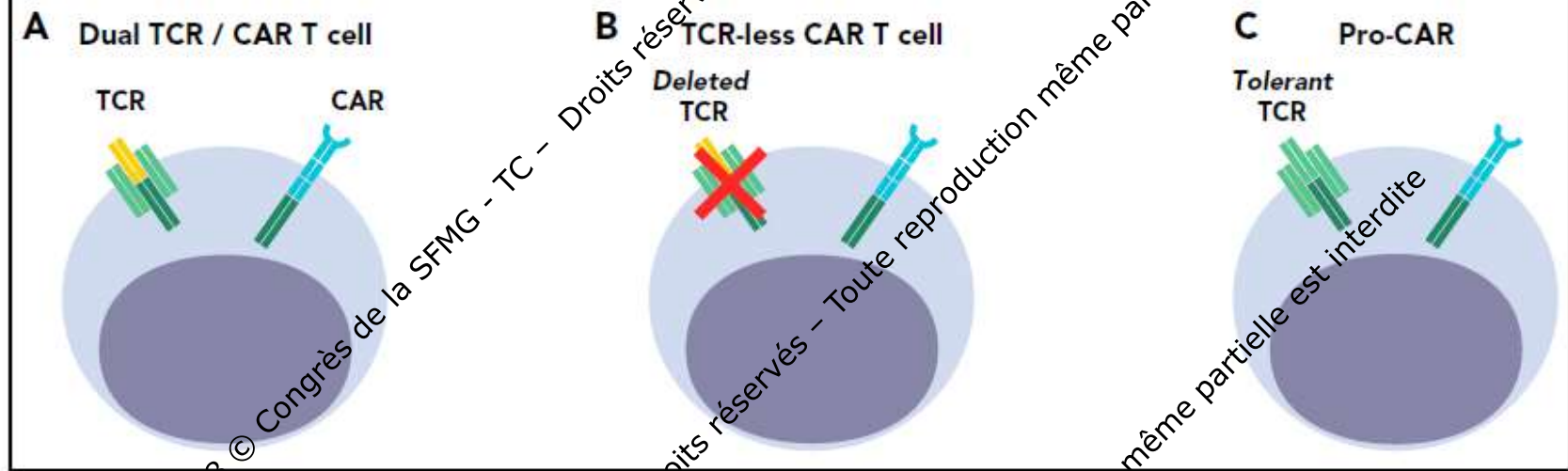


Figure 1. Cell engineering strategies to provide allogeneic CAR T cells in the posttransplant setting. (A) Dual TCR / CAR T cell: The TCR may be alloreactive (DLI) or virus-specific (VST). There is a risk of signaling overload in bispecific T cells. (B) TCR-less CAR T cell: The endogenous TCR can be disrupted in mature T cells to abrogate GVHD potential (UCART19, TRAC-CAR). (C) Pro-CAR: Mismatched lymphoid progenitors can yield host tolerant CAR T cells, but require successful engraftment, development, and selection (precursor T cells).

Contrôle de la GVHD par l'utilisation de CAR-T reg

Deux essais cliniques ont montré l'efficacité des T_{reg} pour contrôler la GVHD sans déficit de GVL en situation de mismatch HLA

Martelli MF, Di Ianni M, Roggeri L, et al. HLA-haploidentical transplantation with regulatory and conventional T-cell adoptive immunotherapy prevents acute leukemia relapse. *Blood*. 2014;124(4):638-644.

Brunstein C, Miller JS, McKenna DH, et al. Umbilical cord blood-derived T regulatory cells to prevent GVHD: kinetics, toxicity profile and clinical effect. *Blood*. 2016;127(8):1044-1051.

Dans des modèles murins humanisés les CAR -T reg inhibent le rejet d'une greffe de peau...

Boardman D, Maher J, Lechler R, Smyth L, Lombardi G. Antigen-specificity using chimeric antigen receptors: the future of regulatory T-cell therapy? *Biochem Soc Trans*. 2016;44(2):342-348.

Alors utilisation de CAR-T reg pour contrôler la GVHD et le Rejet d'organe ? Même si pb technique d'expansion ex vivo : les T_{reg} représentent ~5% des CD4

Stratégie pour contrôler/faire disparaître les complications

- Incorporation d'un gène suicide (HSTK) (i Caspase 9)
(*N Engl J Med* 2011; 371:1673-1683)
- Définir une cible restreinte : remplacement par exemple de la cible CD 19 par la chaîne légère kappa afin de limiter le déficit B global prolongé.
(*essais en cours*)

CAR-NK

Les cellules NK sont intéressantes, inductrices de GVL en situation allogénique avec une toxicité hématologique mais sans induction de GVHD.

Pb avec les CAR-NK: une courte durée de recirculation mais....

Cord blood NK cells engineered to express IL-15 and a CD19-targeted CAR show long-term persistence and potent antitumor activity

E Liu¹, Y Tong¹, G Dotti², H Sham¹, B Savoldo², M Mukherjee³, J Orange³, X Wan¹, X Lu⁴, A Reynolds⁴, M Gagea⁵, P Banerjee¹, R Cai¹, MH Bdaiwi⁶, R Basar⁶, M Murtuglu¹, L Li¹, D Marin¹, W Wierda⁷, M Keating⁷, R Champlin¹, E Shpall¹ and K Rezvani¹

MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Production de **CAR-CD19+ NK cells**. Les cellules issues de sang de cordon sont transduites avec un vecteur retroviral incorporant les gènes de CD 19, d'IL15 (optimisant la durée de recirculation) et d'un gène suicide (iC9). Excellente efficacité dans un modèle murin (survie après xénogreffe de Raji)

CAR-NK

Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 68) pp: 112783-112796

Targeting T-cell malignancies using anti-CD4 CAR NK-92 cells

Kevin G. Pinz^{1,2}, Elizabeth Yakaboski^{1,4}, Alexander Jares³, Hua Liu³, Amelia E. Firor¹, Kevin H. Chen¹, Masayuki Wada¹, Huda Salman⁴, William Tse⁵, Nabil Hagag⁴, Fengshuo Lan⁴, Elaine Lai-Han Leung², Xun Jiang^{1,2} and Yupo Ma^{1,2,3}

Dans le but de traiter les LNHT périphériques (exprimant CD4), construction d'un anti CD4 CAR-NK utilisant des NK clonales (NK-92). Efficacité in vitro contre certaines lignées T (KARPAS-299, HL60, CCRF-CEM)

First-in-man clinical trial of CAR NK-92 cells: safety test of CD33-CAR NK-92 cells in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia

Xiaowen Tang^{2,3}, Lin Yang^{4,5,6}, Zheng Li^{2,3}, Ansel P. Nalin⁶, Haiping Dai^{2,3}, Ting Xu^{2,3}, Jia Yin^{2,3}, Jintao You^{4,5}, Mingqiang Zhu^{2,3}, Weihong Shen^{2,3}, Guanghua Chen^{2,3}, Ximing Zhu^{2,3}, Depet Wu^{2,3}, Yuhua Yu^{4,5}

Am J Cancer Res 2018;8(6):1083-1089

1^{er} essais cliniques de CAR-NK dans 3 LAM réfractaires avec des CD33-CAR-NK 92. 1/3 efficacité temporaire.

AVENIR DES CAR-T DANS LES TUMEURS SOLIDES

Table 3 CAR T-cell therapies targeting other antigens in solid tumours

Antigens	Diseases	<i>In vitro, in vivo, in preclinical or in clinical trials</i>	NCT ID or references
HER2	Osteosarcoma	<i>In vitro</i>	[88]
	Breast cancer	<i>In vitro</i>	[89]
	Sarcoma	Clinical trial	NCT00902044
	Metastatic cancer	Clinical trial	NCT00924287
	Glioblastoma	Clinical trial	NCT01109095
	Solid tumours	Clinical trial	NCT01935569
CEA	Colorectal cancer	<i>In vivo</i>	[44]
	Colorectal cancer	Clinical trial	NCT01657322
	Breast cancer	Clinical trial	NCT00673829
	Liver metastases	Clinical trial	NCT01373047
	Metastatic cancers	Clinical trial	NCT01723308
CSPG4	Melanoma, breast carcinoma	<i>In vivo</i>	[90]
EphA2	Glioblastoma	<i>In vivo</i>	[91]
FR	Ovarian cancer	<i>In vivo</i>	[92]
IL-11Ra	Osteosarcoma	<i>In vivo</i>	[93]
IL-13Ra2	Glioblastoma	Preclinical trial	[94]
	Malignant glioma	Clinical trial	NCT02208362
	Refractory brain neoplasm		
	Recurrent brain neoplasm		
IL-13R	Glioma	Clinical trial	[95]
CD171	Neuroblastoma	Clinical trial	NCT02311621
EGFR	Advanced EGFR-positive solid tumours	Clinical trial	NCT01889166
	Advanced glioma	Clinical trial	NCT02331893

CSPG-4, chondroïtin sulfate proteoglycan-4; EGFR, epidermal growth factor receptor; EphA2, Eph tyrosine kinase receptor A2; FR, folate receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2.

α-Folate récepteur	ScFv - FcαR1γ	K ovaire et épithélial	Phase 1	Kershaw <i>et al.</i> [20]
CEA	ScFv - CD28 - CD3ζ	K colo-rectal	Phase 1	Katz <i>et al.</i> [21]
Erb-B2,3,4	ScFv - CD28 - CD3ζ	K sein	<i>In vitro</i>	Wilkie <i>et al.</i> [22]
Her2	ScFv - CD3ζ	Médulloblastome	<i>In vivo</i>	Ahmed <i>et al.</i> [23]
	ScFv - CD28 - CD3ζ	Sarcome	Phase 1	Ahmed <i>et al.</i> [24]
MAGE-A1	ScFv - CD28 - FcαR1γ	Mélanome	<i>In vitro</i>	Willemsen <i>et al.</i> [25]
Mesotheline	ScFv - 4-1BB - CD3ζ	Mésothélium	<i>In vivo</i>	Moon <i>et al.</i> [26]
PSMA	ScFv - CD28 - CD3ζ	K prostate	<i>In vitro</i>	Maher <i>et al.</i> [27]
PSCA	ScFv - β2 - CD3ζ	K prostate	<i>In vitro</i>	Morgenroth <i>et al.</i> [28]

LAL : leucémie aiguë lymphoblastique B ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; K : cancer ; Penn : University of Pennsylvania ; MSKCC : Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ; NCI : National Cancer Institute.

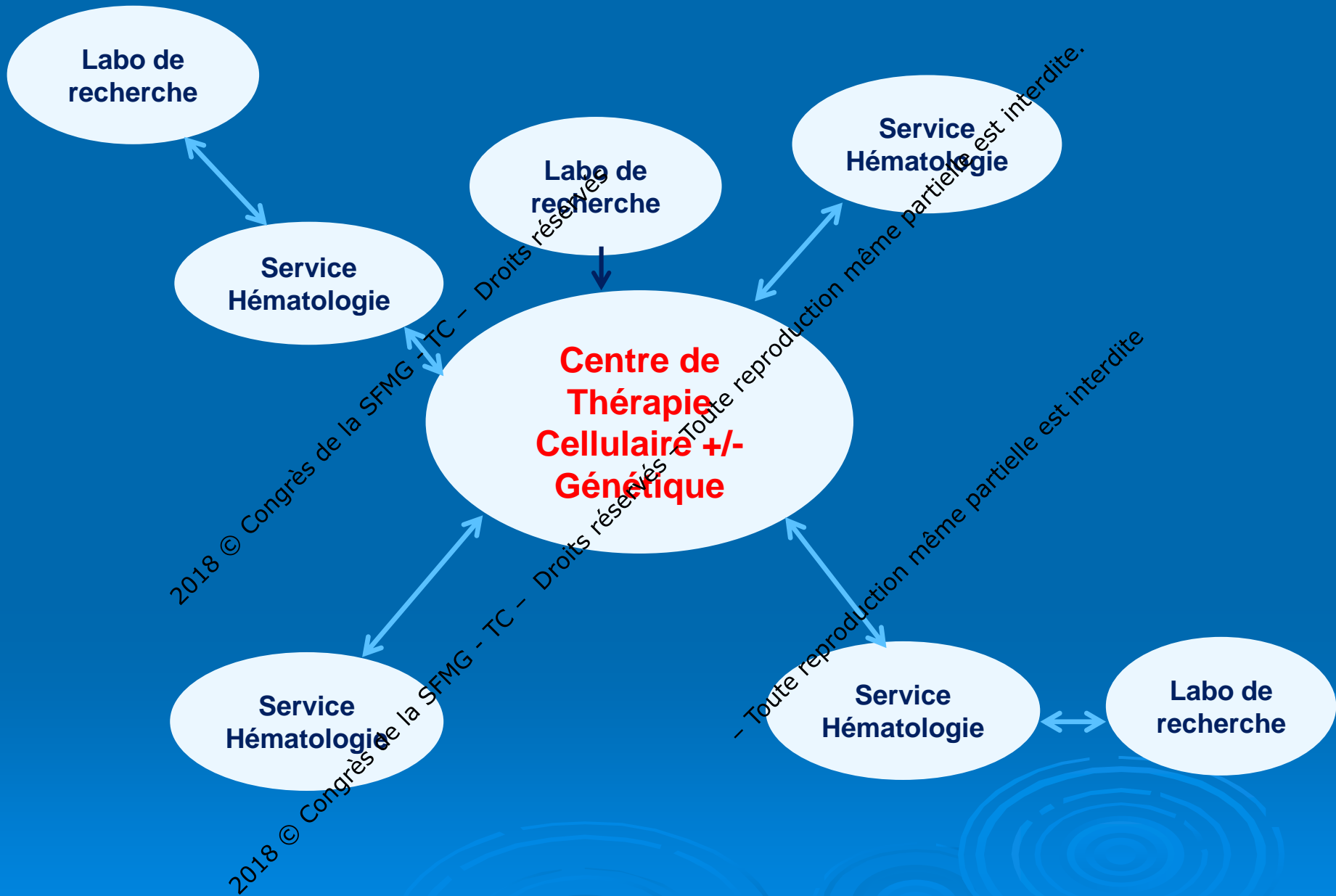
L'AVENIR à organiser en fonction des CAR-T cells

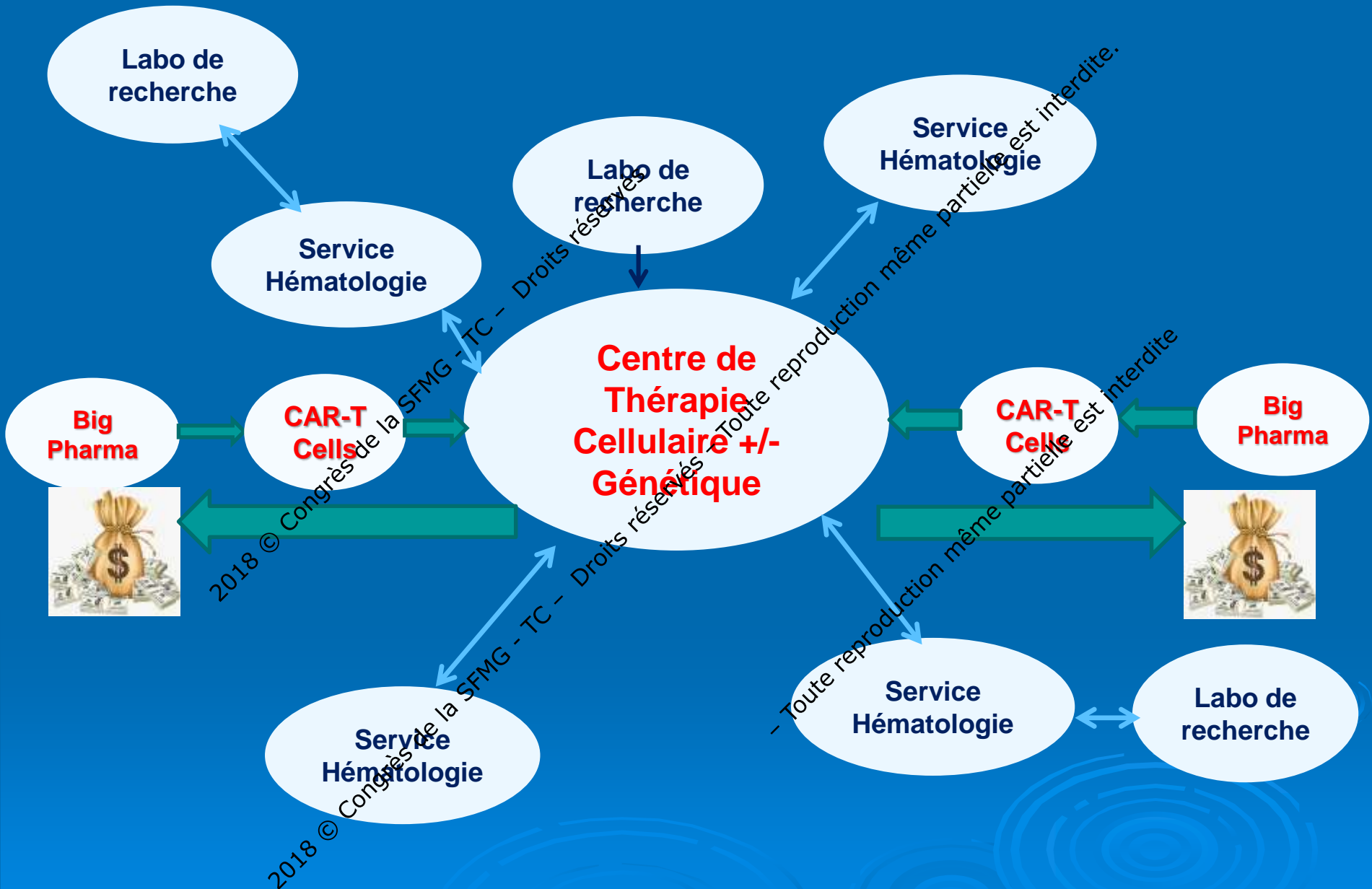
2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

- Toute reproduction même partielle est interdite.

- Toute reproduction même partielle est interdite





Labo de recherche

Service Hématologie

Labo de recherche

Service Hématologie

Big Pharma

CAR-T Cells

Centre de Thérapie Cellulaire +/- Génétique

CAR-T Celle

Big Pharma

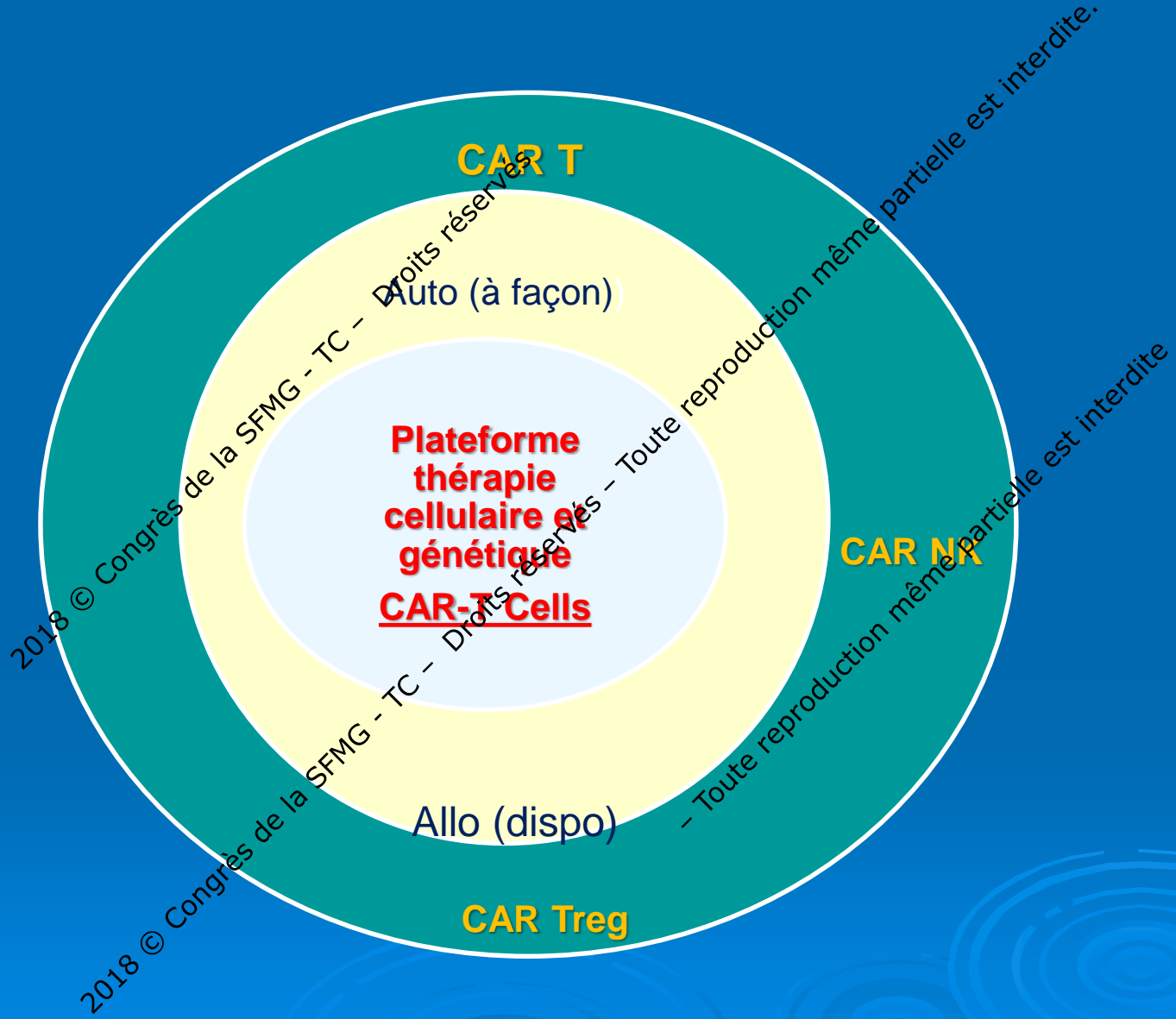
Service Hématologie

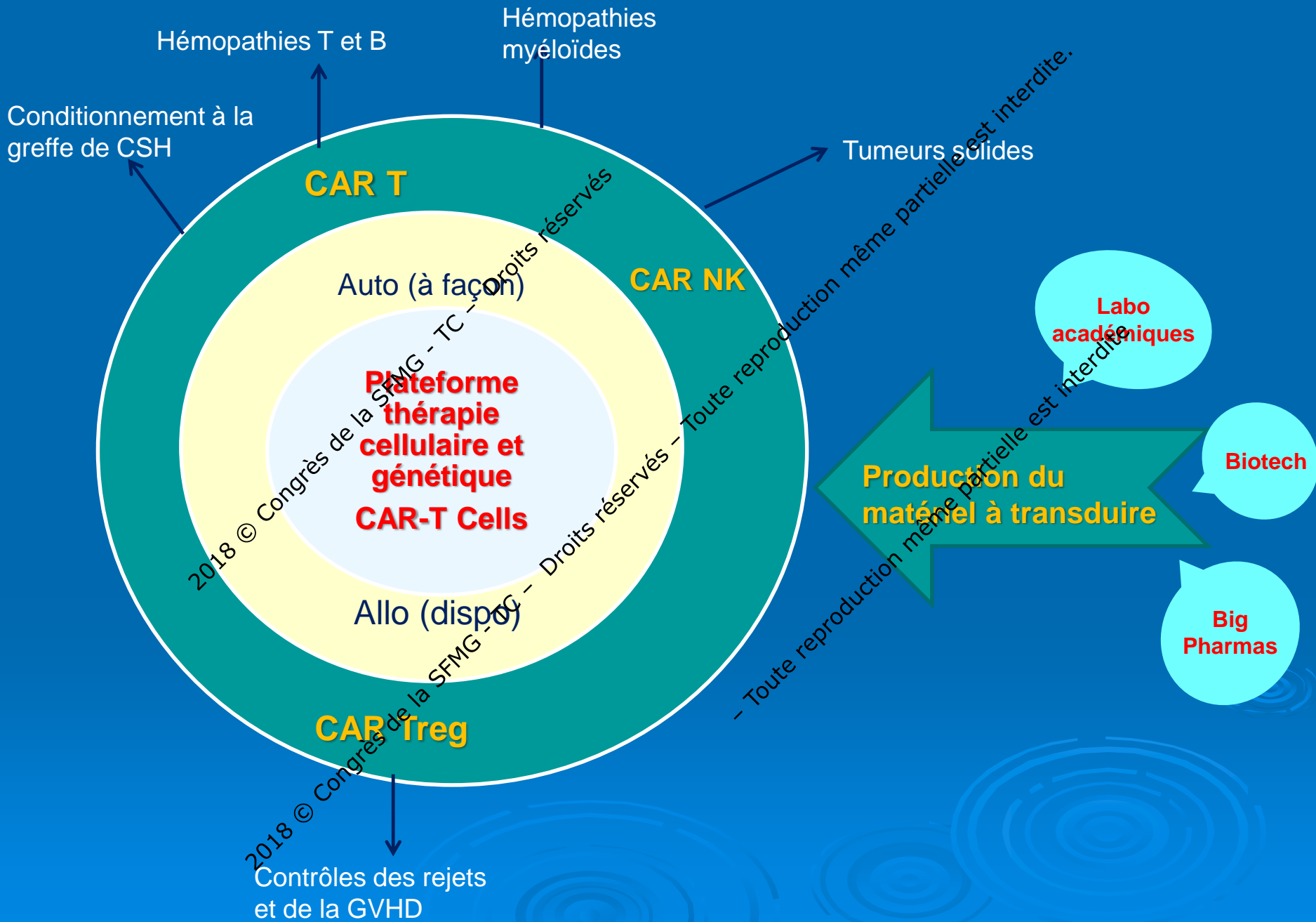
Service Hématologie

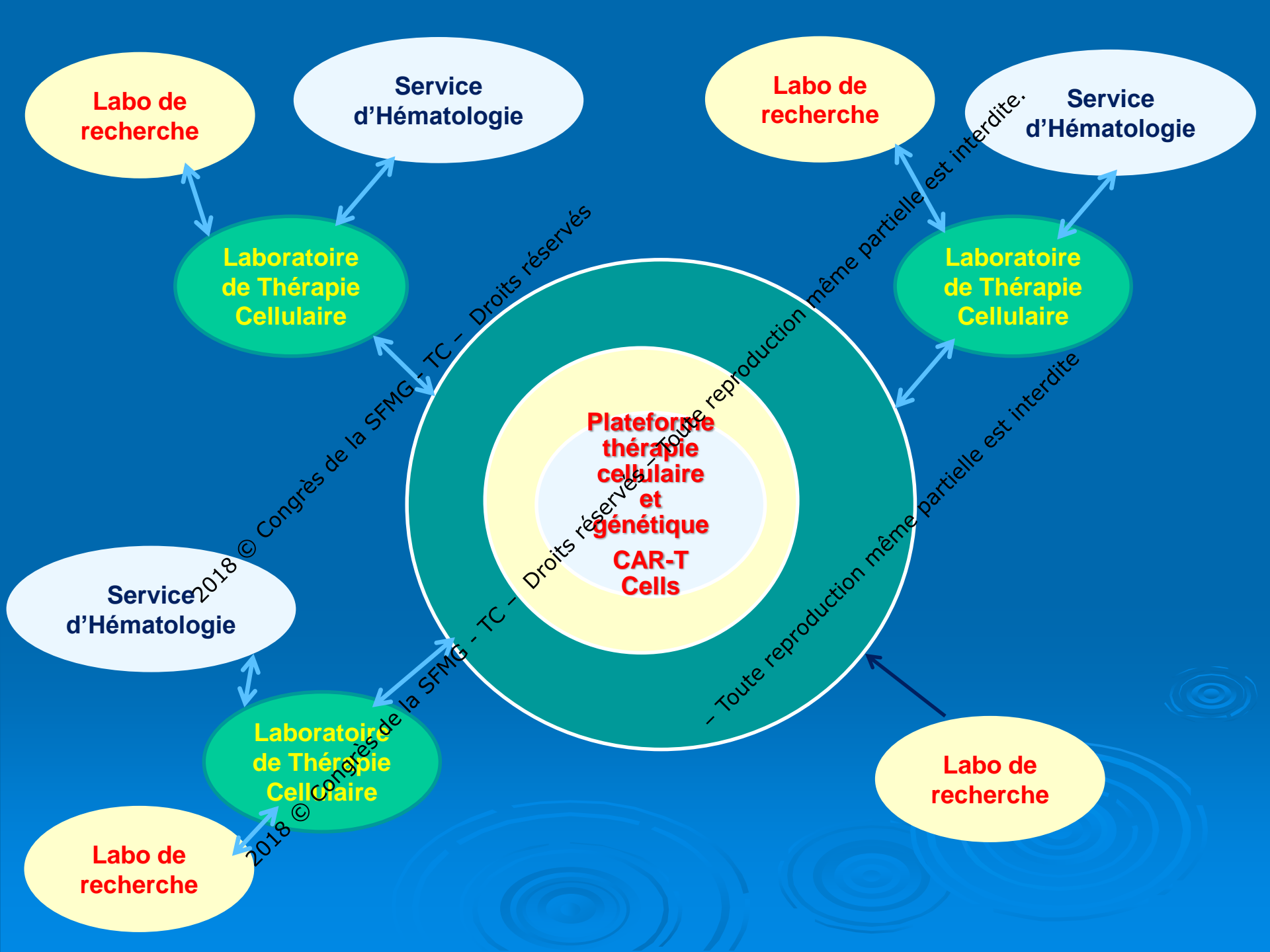
Labo de recherche

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

- Toute reproduction même partielle est interdite.









2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés



2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés



- Toute reproduction même partielle est interdite



Merci !

