

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

Allogreffes familiales HLA-identiques chez les adolescents et adultes atteints de drépanocytose : comparaison d'une approche myeloablative versus non myeloablative.

Etude de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)

N Dhédin

Hématologie Adolescents Jeunes Adultes
Hôpital Saint Louis, Paris, France

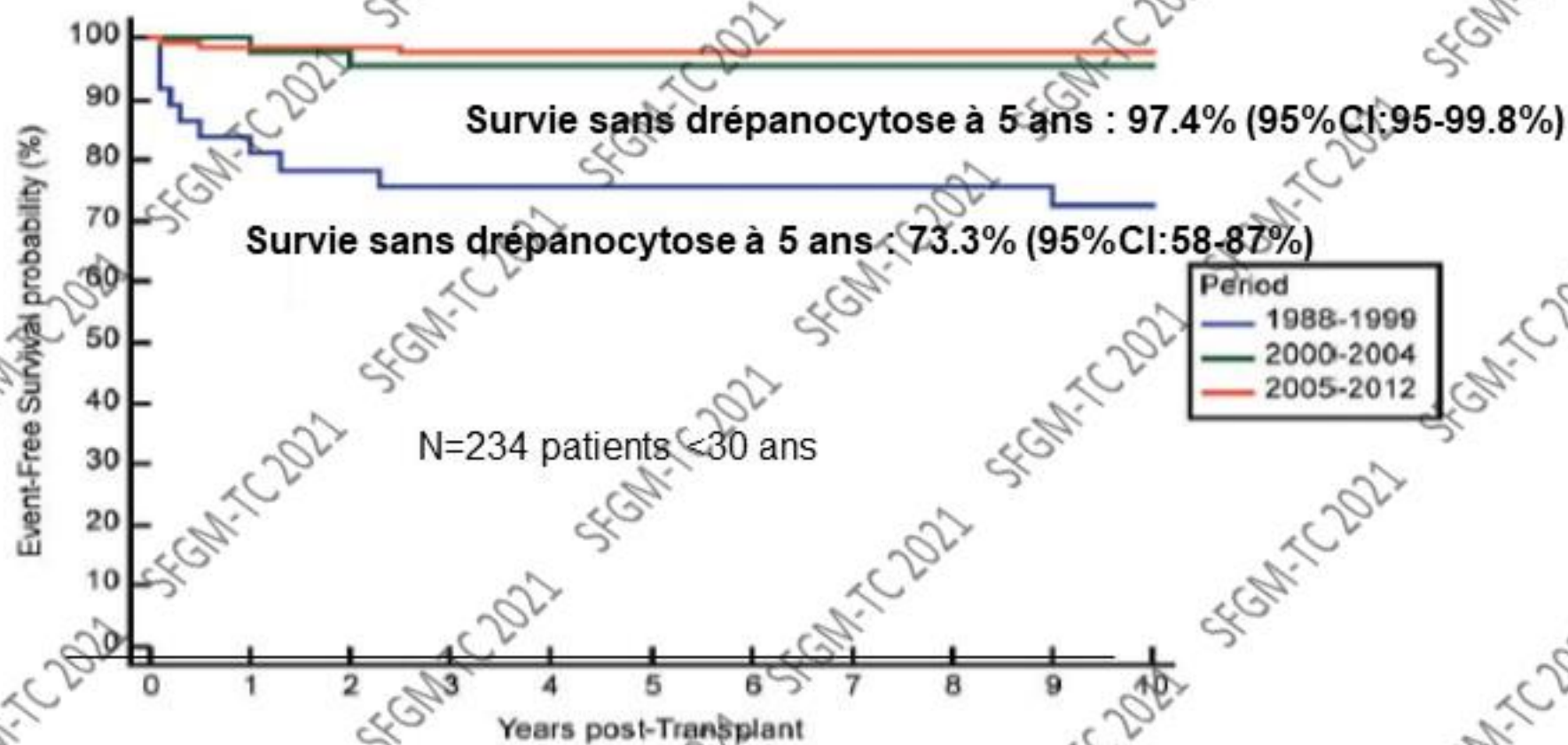
- Absence de conflit d'intérêt

La drépanocytose : quelques chiffres

- Environ 25 millions de patients dans le monde, 25 000 en France
- Survie en Europe et aux USA :
 - 98% des nouveaux nés survivent à l'âge adulte
 - Age médian de décès des adultes : 33 à 53 ans
- Morbidité majeure de la maladie avec atteintes progressives d'organes

Quinn Blood 2010, Telfer Haematologica 2007, Bernaudin Blood 2011, Cabrita BJH 2013, Elmariah Am. J. Hematol 2014, Gladwin PloS One 2014, Schimmel Am. J. Hematol 2015, Karacaoglu Am. J. Hematol 2010, Fitzhugh Am. J. Hematol 2010, Maitra Haematologica 2017

Allogreffes familiales myeloablative HLA identiques *



| | |
|------------------------|------|
| Décès liés à la greffe | 3.1% |
|------------------------|------|

| | |
|-----------------|------|
| cGVHD extensive | 2.5% |
|-----------------|------|

* Conditionnement: Busulfan+Cyclophosphamide+/- ATG

Impact de l'âge dans les greffes familiales HLA identiques pour drépanocytose

- Seulement 20% des patients de plus de 15 ans à la greffe
- Plus de GVHD chez les adultes: 20-30% de GVHD chroniques après 15 ans
- Plus de TRM et survie sans drépanocytose inférieure chez les adultes: 4-EFS =81% après 15 ans



Intérêt des greffes à conditionnement réduit (RIC) ?

Le défi des RIC dans la drépanocytose

Réduire la morbidité
et la mortalité

Assurer la prise de
greffe

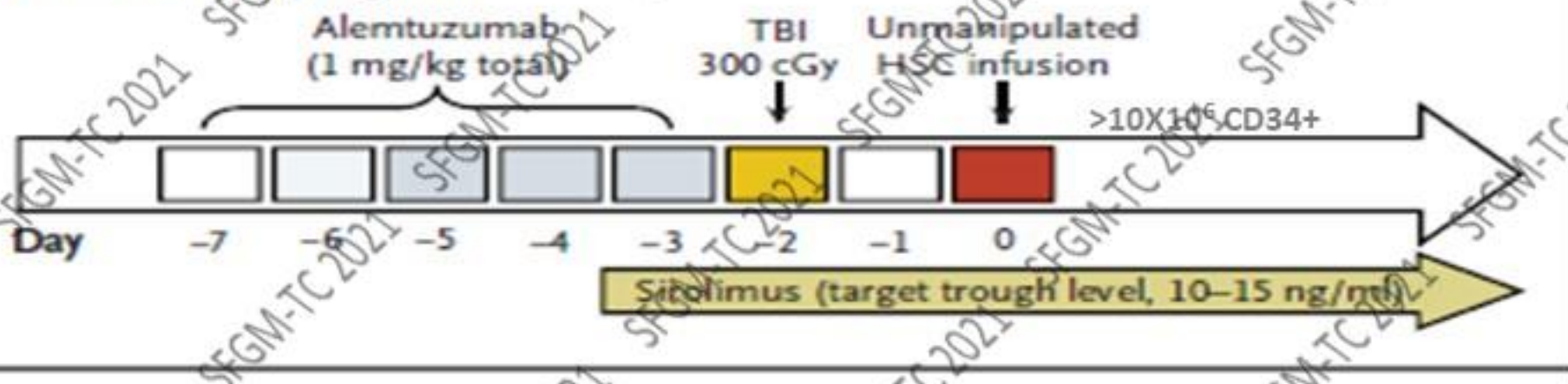
Eviter la
GVHD

Original Investigation

Nonmyeloablative HLA-Matched Sibling Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Sickle Cell Phenotype

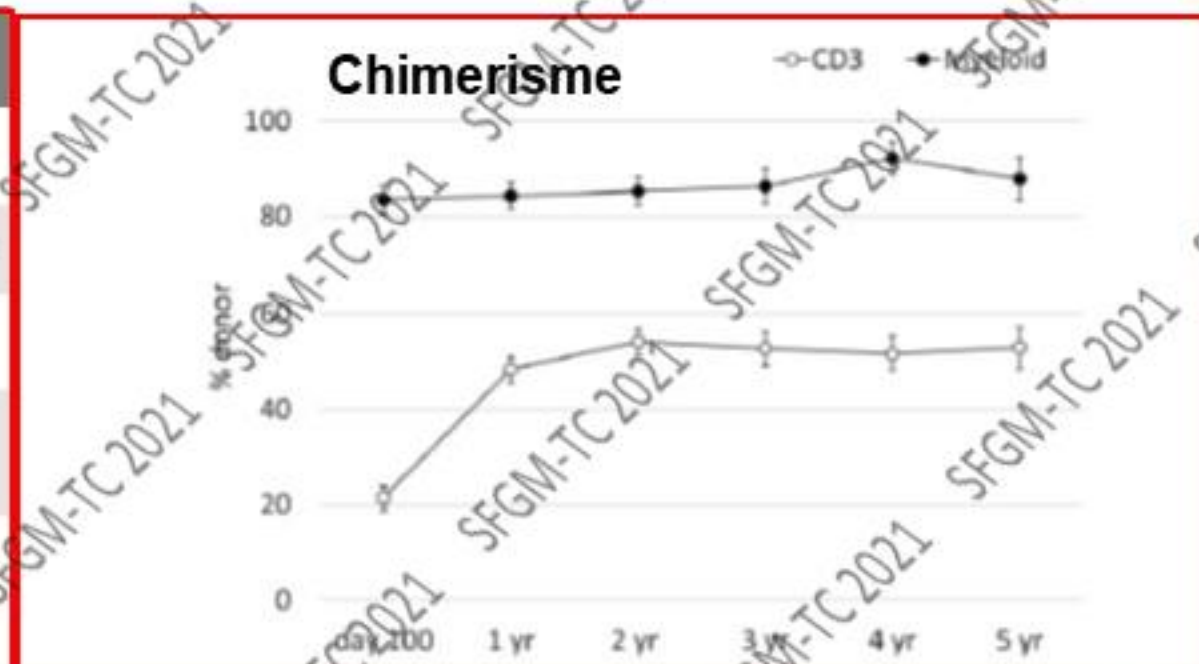
Matthew M. Hsieh, MD; Courtney D. Fitzhugh, MD; R. Patrick Weitzel, PhD; Mary E. Link, BSN; Wynona A. Coles, MPH; Xiongce Zhao, PhD; Griffin P. Rodgers, MD; Jonathan D. Powell, MD; John F. Tisdale, MD

A Conditioning Regimen



Non-myeloablative human leukocyte antigen-matched related donor transplantation in sickle cell disease: outcomes from three independent centres

| Devenir | N=122 |
|----------------------------|-------------|
| Age : mediane (extreme) | 29a (10-65) |
| Non prise/rejet | 16 (13%) |
| II-IV GVHD / cGVHD | 0/0 |
| Survie à 5ans sans drépano | 85% |
| Survie à 5 ans | 93% |



Patients et méthodes

- Objectif : Comparaison des greffes familiales HLA-identiques MAC versus NMA chez des adolescents and adultes atteints de drépanocytose
- Design : étude retrospective de la SFGM-TC.
- Critères d'inclusion- Age > 15 ans à la greffe
 - Greffe de Janvier 2015 à octobre 2020
 - Conditionnement : - MAC= A base de Busulfan et avec ATG
 - NMA: 3Gy TBI + alemtuzumab (NIH)
- Definition:
 - Rejet: chimerisme donneur <5% dans les leucocytes
 - Event-free survival (EFS): survie avec un chimérisme donneur \geq 20%
 - GVHD-event-free survival (GEFS): EFS sans aGVHD II-IV ni cGVHD modérée ou sévère

Modalités de greffe

| | MAC: N=20 | NMA: N=14 |
|--|---|--|
| Conditionnement | Busulfan avec - Cyclophosphamide : N=17 ou - Fludarabine : N=3 ATG : N=20 | 3 Gy TBI Alemtuzumab 1mg/kg |
| Prévention de la GVHD | Cyclosporine (N=20) avec - MTX*: N=15 - MMP**: N=5 | Sirolimus |
| Source de CSH | Moelle | CSP*** |
| Dose de CD34+ (10⁶/kg) | 4.5 (1.1-8.7) | 13.4 (5.7-19.5) |

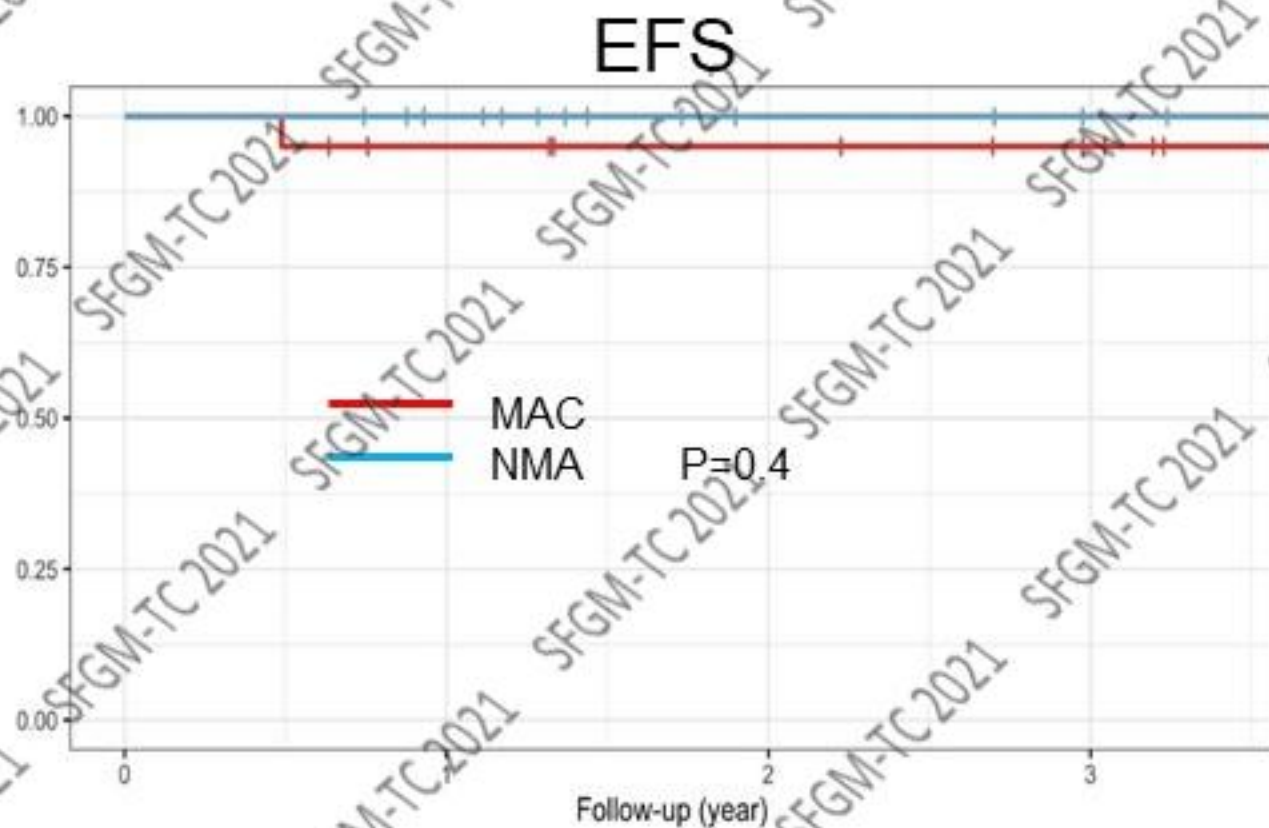
*MTX: methotrexate, **MMP: mycophenolate mofetil, ***CSP: cellules souches périphériques

Caractéristiques des patients

| | MAC N=20 (% ou range) | NMA N=14 (% ou range) | Total N=34 (% or range) | p value |
|--|--------------------------|--------------------------|----------------------------|---------|
| Age à la greffe: ans | | | | |
| Mediane (range) | 17(15-36) | 18(16-46) | 17(15-46) | 0,04 |
| Patients>30a : | 1 (5%) | 5 (35%) | 6 (18%) | 0,06 |
| Sexe : homme/femme | 10/10 | 6/8 | 16/18 | 0,73 |
| Complications de la drépanocytose | | | | |
| <i>Crises vaso-occlusives</i> | 14 (70%) | 13 (93%) | 27 (79%) | 0.19 |
| <i>Syndrome thoracique aigu</i> | 14 (70%) | 12 (86%) | 26 (76%) | 0.4 |
| <i>Vasculopathie cérébrale</i> | 14 (70%) | 1 (6%) | 15 (44%) | <0.001 |
| Traitement antérieur | | | | |
| Hydroxyurée | 15 (75%) | 10 (71%) | 25 (74%) | 1 |
| Programme d'échange érythrocytaire | 13 (65%) | 6 (43%) | 19 (56%) | 0.29 |
| Incompatibilité ABO majeure | 3 (15%) | 2 (14%) | 5 (15%) | 1 |
| Receveur CMV+ | 17(85%) | 10 (71%) | 27 (79%) | 0.4 |
| Donneur AS | 14 (70%) | 5 (35%) | 19 (56%) | 0.07 |

Prise de greffe, survie et EFS en fonction du conditionnement

| Devenir | MAC=20 | NMA=14 |
|-------------------------|------------------------|------------------------|
| Suivi : médiane (range) | 39 m (range 8-67) | 17 m (range 9-44) |
| Non prise/rejet | 0 | 0 |
| Death | 1 de GVHD | 0 |
| OS et EFS À 2 ans | 95% (95% CI: 85.9-100) | 100% (95% CI: 100-100) |



Number of patients

| Strata | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---------|----|----|----|----|
| MAC OS | 20 | 17 | 15 | 12 |
| NMA OS | 14 | 11 | 4 | 2 |
| MAC EFS | 20 | 17 | 15 | 12 |
| NMA EFS | 14 | 11 | 4 | 2 |

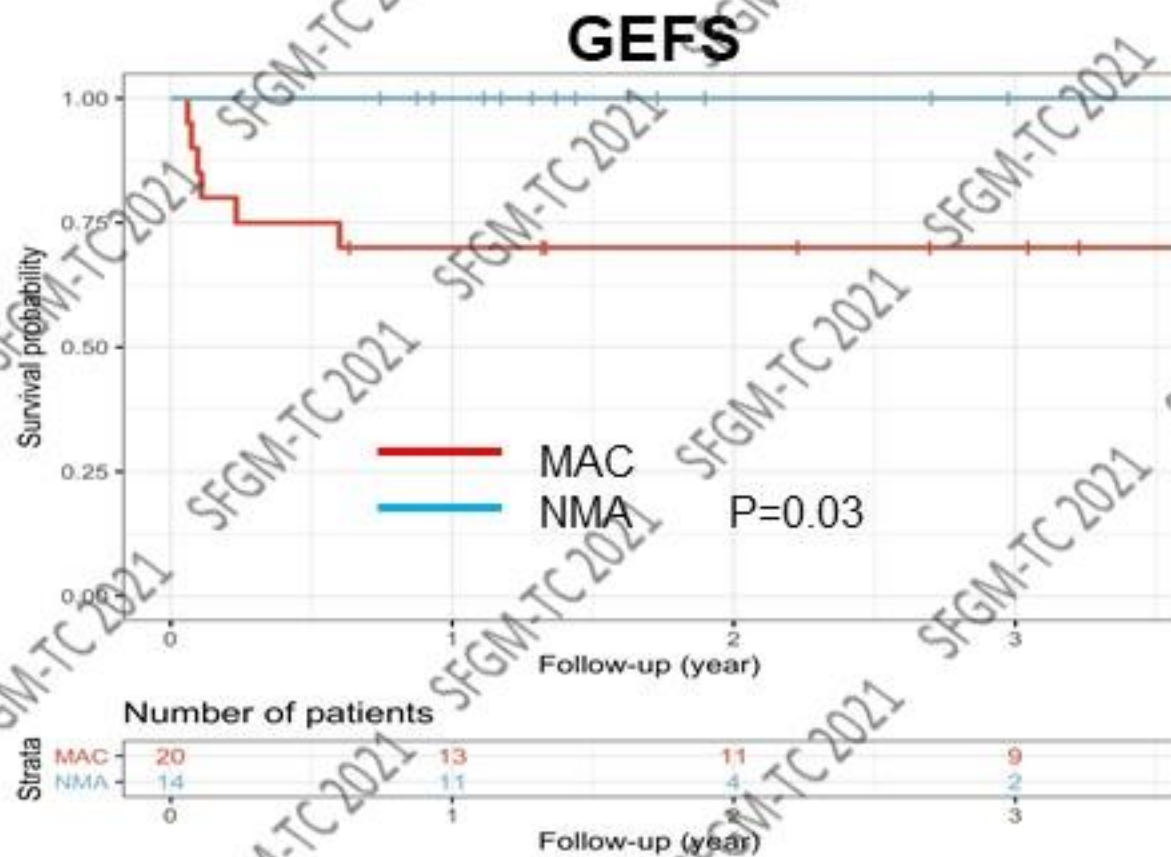
Follow-up (year)

Paramètres hématologiques et hémolytiques à 6 mois post-greffe

| | MAC : N=20 | NMA: N=14 | p value |
|----------------------------------|-------------------|------------------|----------------|
| | mediane (range) | mediane (range) | |
| Hemoglobine (g/dl) | 11,5 (8.7-14.8) | 12,3 (1.7-15.5) | 0,12 |
| Reticulocyte ($10^9/l$) | 64 (18-184) | 85 (37-144) | 0,5 |
| Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$) | 12 (5-54) | 7 (4-12) | 0,08 |
| Lactate deshydrogénase (U/l) | 232 (187-443) | 273 (152-374) | 0,67 |
| % Hb S - Hb AS donneur | 35 (0-39) | 33 (29-42) | 0,24 |
| - Hb AA donneur | 0 (0-2) | 0 (0-8) | 0,29 |

GVHD et GEFS

| Devenir | MAC=20 | NMA=14 | P value |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|---------|
| II-IV aGVHD | 4 (20%) | 0 | 0.12 |
| 2-a cGVHD | 5 (25%) (95% CI: 5.5-44.5) | 0 (95% CI: 0-0) | 0.046 |
| 2-a GEFS | 70% (95%CI: 52.5-93.3) | 100% (95%CI: 100-100) | 0.03 |
| % de pts avec IS* >12mois | 0% | 28% | 0,02 |



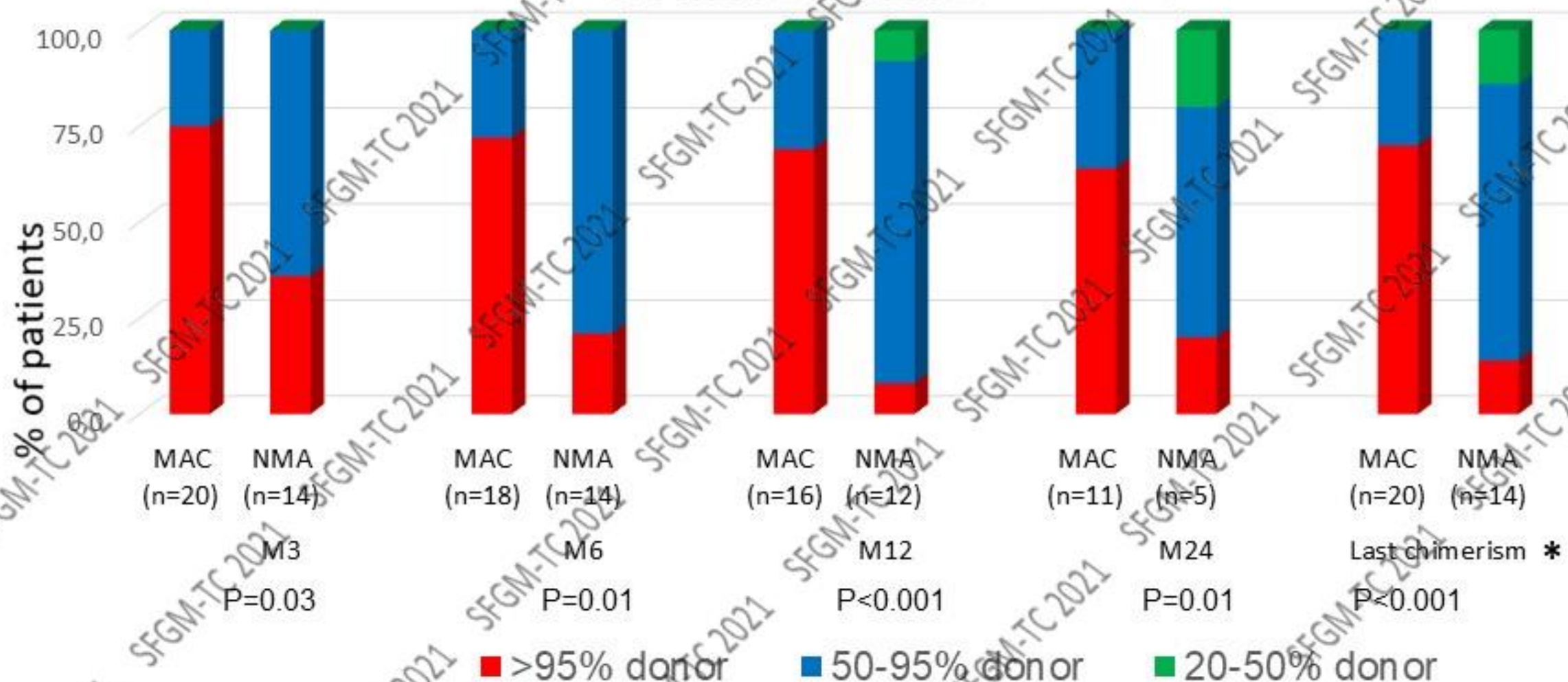
Aucun autre variable que le CDT n'est associé à la cGVHD et la GEFS

* IS: immunosuppression

Complications post-greffe

| | MAC N=20 (% or range) | NMA N=14 (% or range) | p value |
|--|--------------------------|--------------------------|---------|
| Reconstitution hematopoïétique | | | |
| Neutrophile < $0.5 \times 10^9/L$ (nb de jours) | 22 (12-80) | 9 (0-20) | <0.001 |
| Plaquette < $50 \times 10^9/L$ (nb de jours) | 54 (16-257) | 0 (0-8) | <0.001 |
| Unités plaquettaires transfusées jusqu'à J100 | 19 (6-102) | 0 (0-3) | <0.001 |
| Culots GR transfusés jusqu'à J100 | 8 (2-29) | 2 (0-9) | <0.001 |
| Infections | | | |
| Pneumopathie grade 2-4 | 6 (30%) | 1 (7%) | 0.19 |
| Infection virale traitée: CMV | 7 (35%) | 6 (43%) | 0.73 |
| EBV | 5 (25%) | 1 (7%) | 0.36 |
| Nutrition entérale ou parentérale (grade \geq 3) | 18 (90%) | 3 (21%) | <0.001 |
| Mucite (grade \geq 3) | 16 (80%) | 1 (7%) | <0.001 |
| Cystite hémorragique (grade \geq 2) | 3 (15%) | 0 | 0.25 |
| SOS (grade > 3) | 1 (5%) | 0 | 1 |
| Pneumopathie au sirolimus | NA | 0 | |
| PRES ou convulsions (grade \geq 3) | 6 (30%) | 0 | 0.03 |
| Troubles métaboliques | | | |
| Hypertension (grade \geq 2) | 11 (55%) | 2 (14%) | 0.03 |
| Diabète (grade \geq 3) | 0 | 2 (14%) | 0.16 |
| Atteinte rénale (grade \geq 2) | 8 (40%) | 1 (7%) | 0.05 |
| Durée d'hospitalisation | 54 | 35 | <0.001 |

Chimerisme



* Delai greffe-dernier chimérisme : après MAC, mediane=27 m (range 4-70), après NMA mediane= 16 m (range 9-44)

Conclusion

- La survie sans maladie est satisfaisante dans cette population d'adolescents et jeunes adultes greffés à partir d'un donneur familial HLA-identique
- Les 2 types d'approches (MAC à base de BU et avec ATG ainsi que NMA avec TBI3Gy et alemtuzumab) sont réalisables dans cette population
- Le conditionnement NMA est associé à une reconstitution hématopoïétique plus rapide, moins de toxicité précoce et moins de GVHD chronique
- L'absence de rejet après les greffes NMA doit être confirmé sur un plus grand nombre de patients
- Un suivi est nécessaire après les greffes NMA pour confirmer le maintien de la prise de greffe à long terme et évaluer la fertilité



Remerciements

Unité AJA Saint Louis

F Chevillon
L Vasseur
N Boissel
R Chamoux

Participants

M Castelle
V Lavoisière
JH Dalle
L Joseph
F Beckerich
N Buchbinder
T Coman
F Garban
A Ferster,

Centres de Référence drépanocytose

JB Arlet
C Pondarré

SFGM-TC Patients et familles

S Nguyen
N Raus