

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

Nouveautés dans le traitement de la GVH aiguë

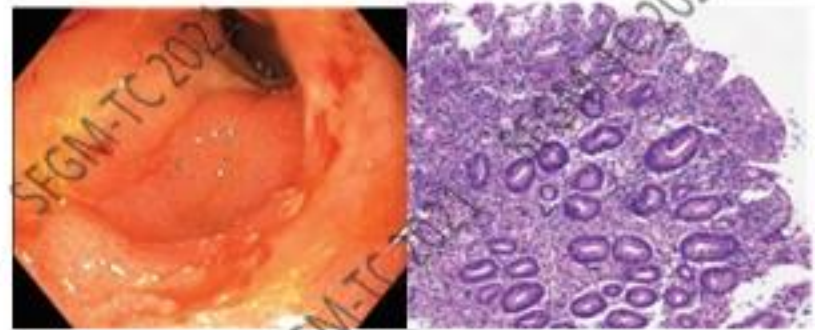
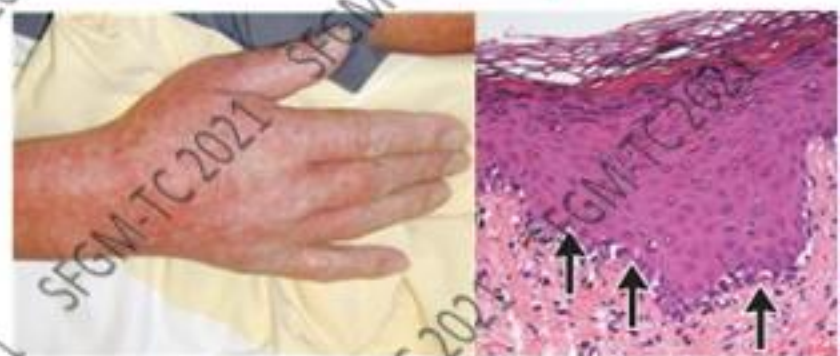
Edouard FORCADE, MD, PhD
CHU de Bordeaux

Liens d'intérêts

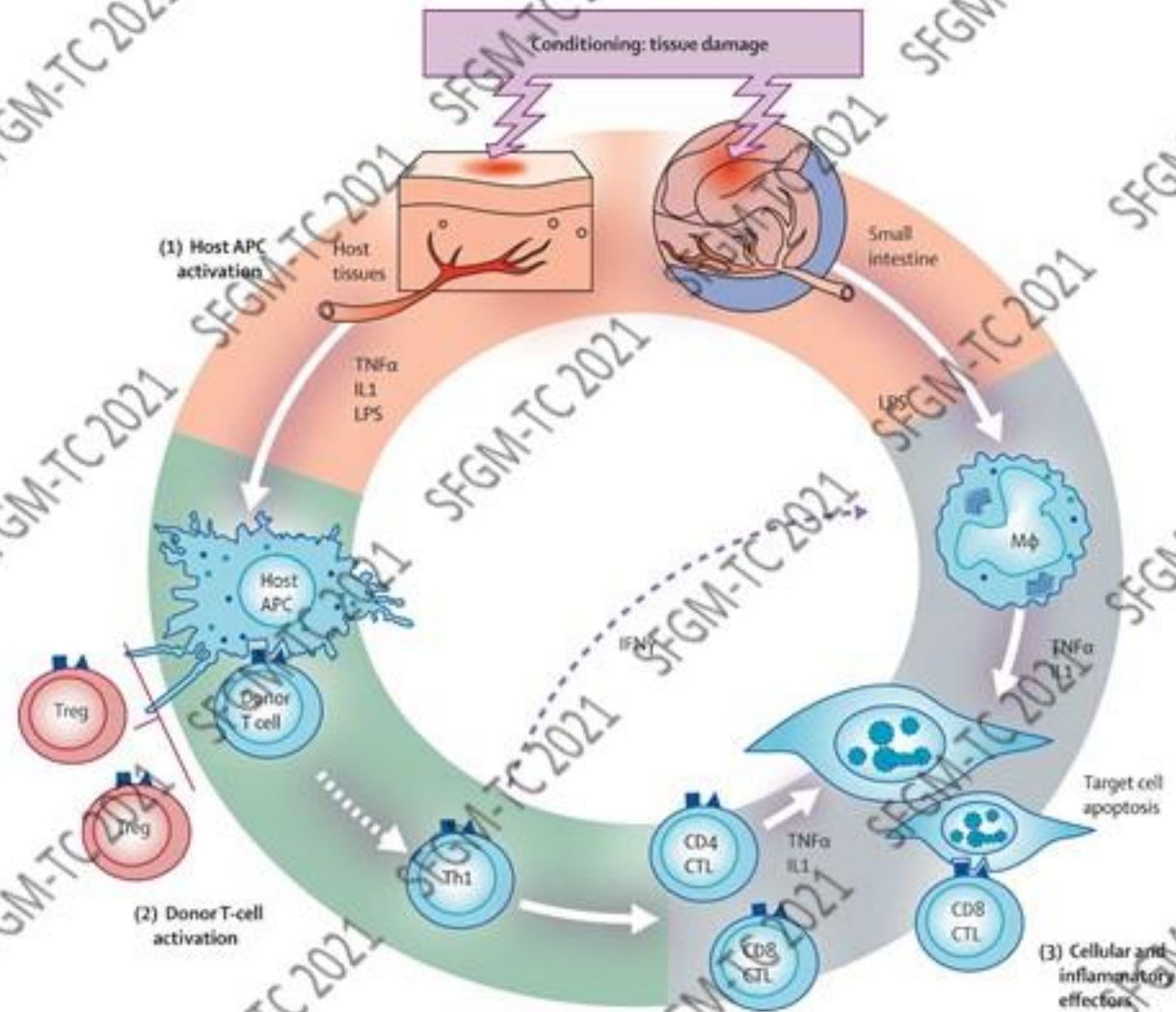
- **Expert / consultant / orateur** pour les laboratoires Jazz, Gilead, MSD, Abbvie, Sanofi, Novartis.
- **Financements participation congrès** : Jazz, Sanofi, Takeda, Neovii, MSD, Roche, Gilead, Novartis.

Introduction

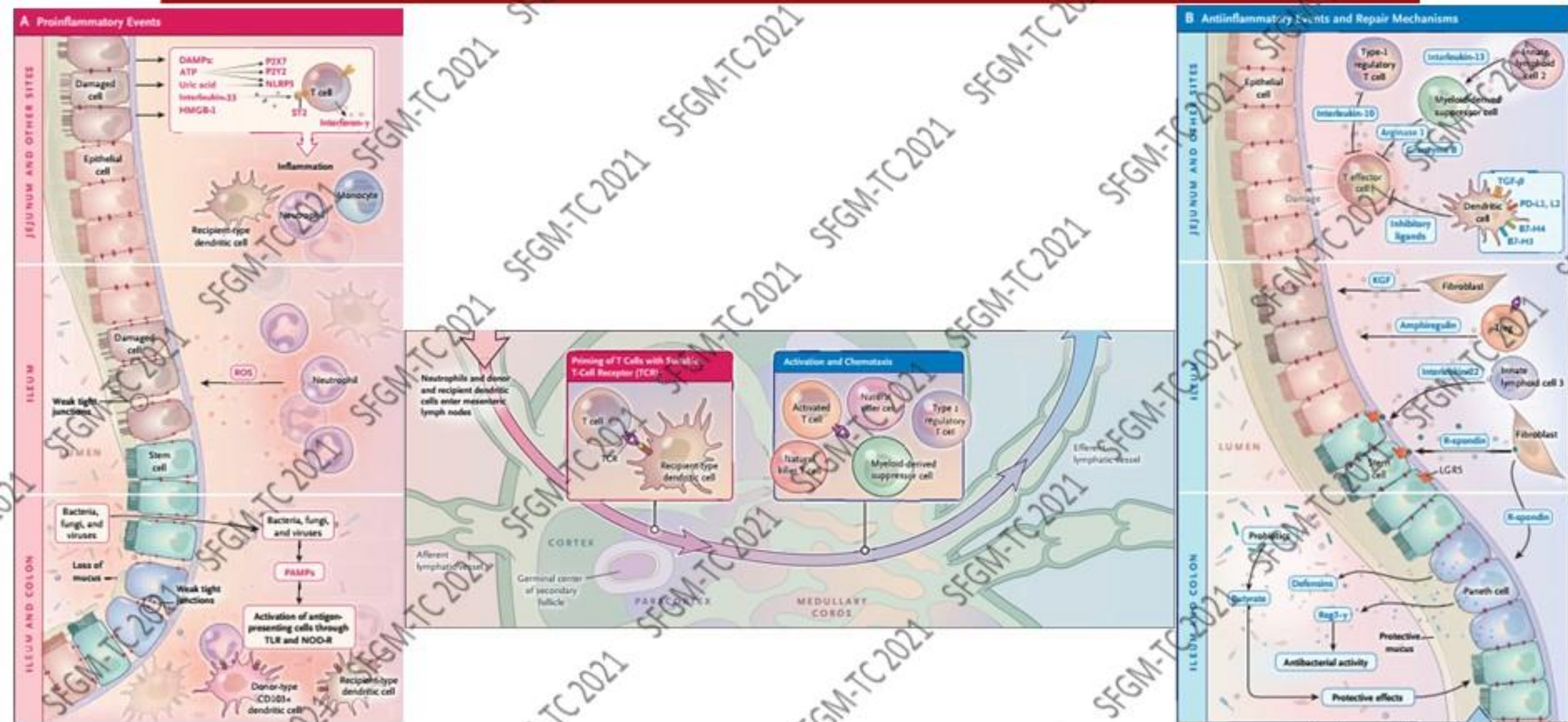
- La GVH aiguë survient chez environ 50% des patients
- Organes concernés : la peau (75%), puis le tube digestif (30%), et plus rarement le foie (8%)
- Les formes sévères (grade III-IV) sont associées à un mauvais pronostic
- Réponse à la corticothérapie systémique : 40-60%
- Les formes cortico-résistantes ont également un mauvais pronostic (50% mortalité)



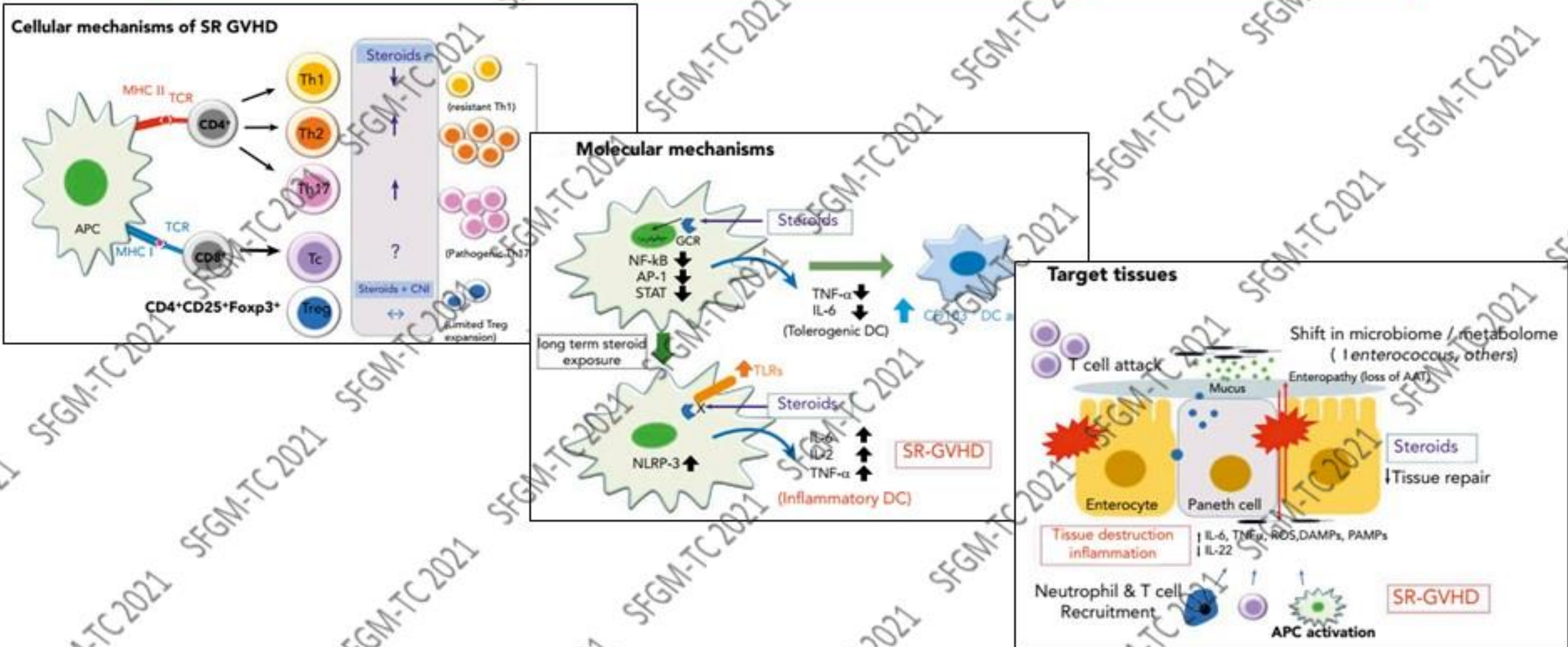
Biologie de la GVH aiguë



Biologie de la GVH aiguë



Biologie de la GVH aigue cortico-résistante



Objectifs du traitement de la GVH aiguë

Prophylaxies

- Diminuer le risque de GVH aiguë sévère (III-IV)
- Diminuer le risque de GVH cortico-résistante
- Limiter les EI (infections +++)

Traitements curatifs

- Traitements de 1^{ère} ligne
 - Obtenir la meilleure réponse
 - Limiter les EI (infections +++)
- Traitement \geq 1^{ère} ligne = GVH cortico-R et GVH cortico-D
 - Obtenir une réponse (RC?)
 - Diminuer / sevrer la corticothérapie
 - Limiter les EI (infections+++)

Leçons du passé

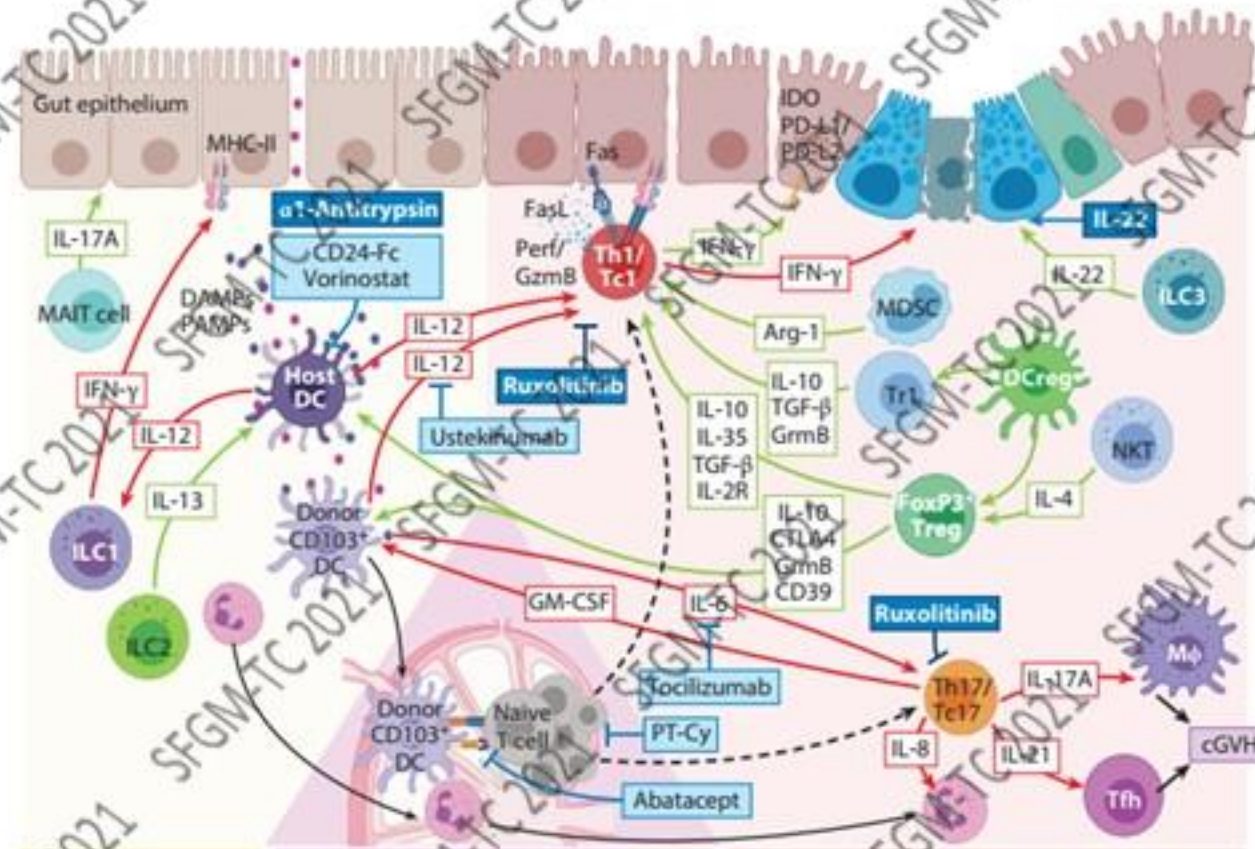
Prophylaxies

- Double vs simple dans les MAC
- Type CNI
- ATG / ATLG diminuent l'incidence de GVH aigue (+/- III-IV)
- PT-Cy

Traitements curatifs

- Essais randomisés :
 - HD-MP +/- ATG
 - ABX-CBL
 - Inolimab
- Autres : anti-TNF, PEC, inhibiteur mTOR, MMF,

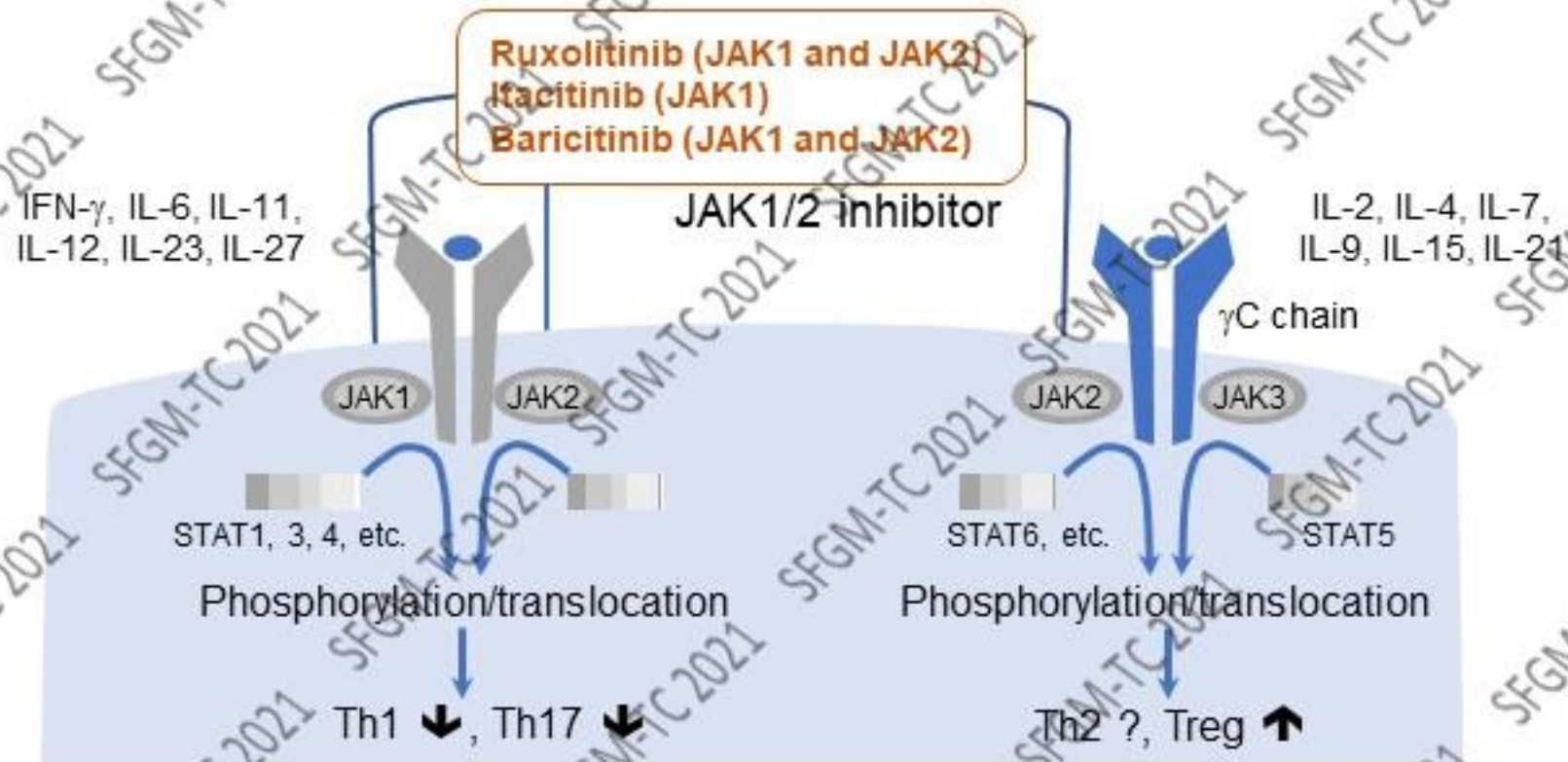
Nouvelles approches



Phase I: Initiation **Phase II: Immune priming** **Phase III: Effector responses**

—→ Cellular migration —→ IFN-γ Proinflammatory mediators **Ruxolitinib** aGVHD therapy
 - - - - - Cellular differentiation —→ IL-22 Anti-inflammatory mediators **Abatacept** aGVHD prophylaxis

Nouvelles approches – Inhibiteurs de JAK



Inhibiteurs de JAK en 1^{ère} ligne

Gravitas-301 study

○ Itacitinib = inhibiteur de JAK1 inhibitor + corticothérapie en **ttt de 1^{ère} ligne de la GVH aigue**

○ N=439 (1:1), 27% 3-4 a

○ Réponse à J28 :

- 74% ORR (53% RC)
- 66% ORR (40% RC)

○ Absence de différence e

○ Bénéfice sur le taux de

Outcome	Standard risk patients			High risk patients		
	Placebo arm (n = 163)	Itacitinib arm (n = 162)	OR (95% CI); p value	Placebo arm (n = 57)	Itacitinib arm (n = 57)	OR (95% CI); p value
ORR	69.9%	78.4%	1.56 (0.96-2.58); p = 0.082	56.1%	61.4%	1.24 (0.59-2.62); p = 0.570
CR	42.3%	56.8%	1.66 (1.14-2.44); p = 0.008	35.1%	42.1%	1.66 (1.14-2.44); p = 0.008

Inhibiteurs de JAK – GVH aigue cortico-R

REACH2 study

- Ruxolitinib = inhibiteur de JAK1/2 pour les **GVH aigues cortico-résistantes**

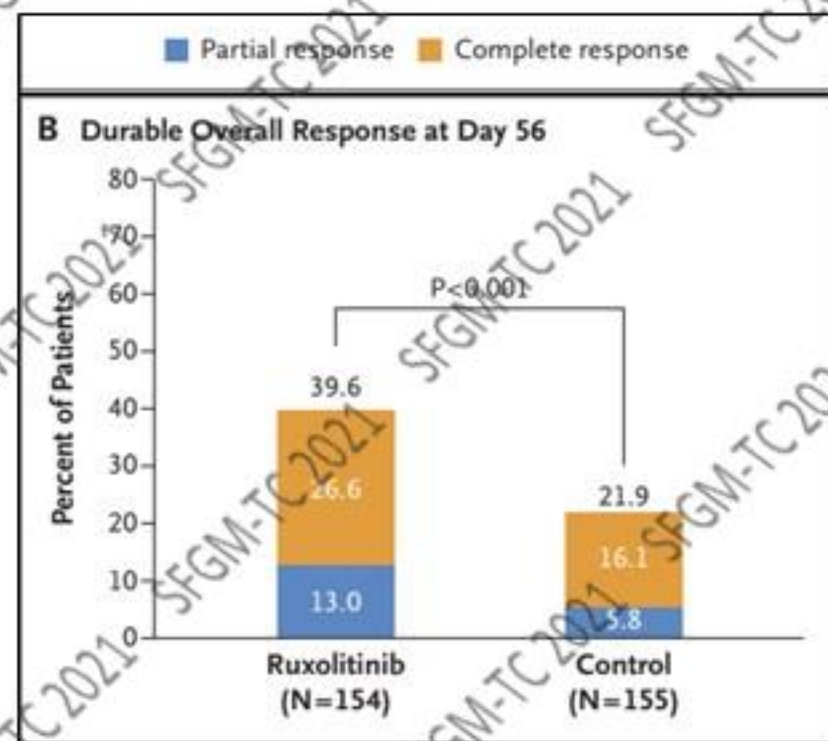
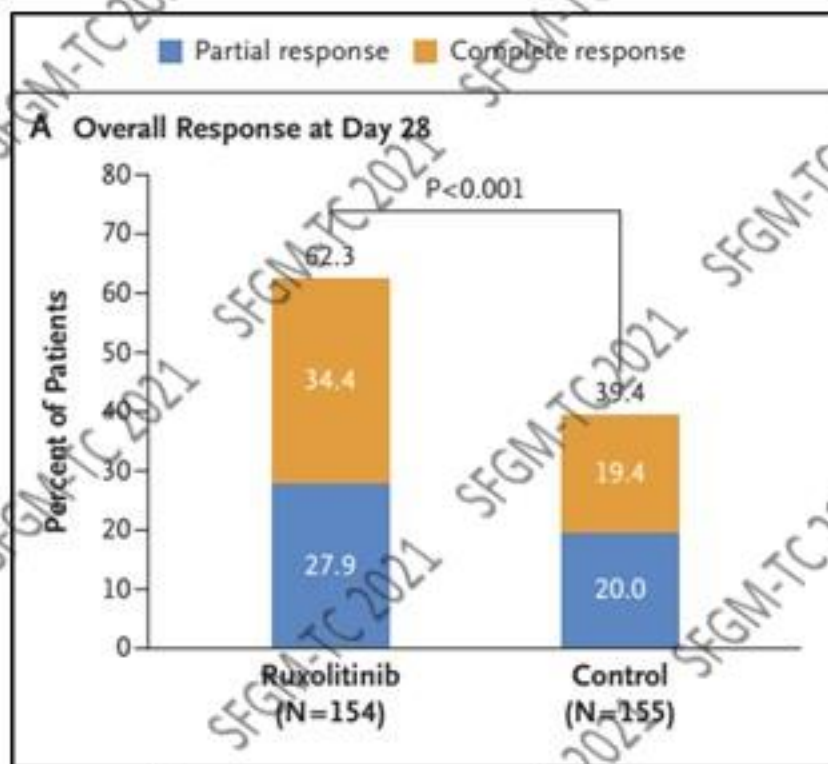


BAT : ATG, PEC (27%), MSC, LD-MTX, MMF, inhibiteurs mTOR, anti-TNF

Inhibiteurs de JAK – GVH aigue cortico-R

REACH2 study

- Ruxolitinib = inhibiteur de JAK1/2 pour les **GVH aigues cortico-résistantes**

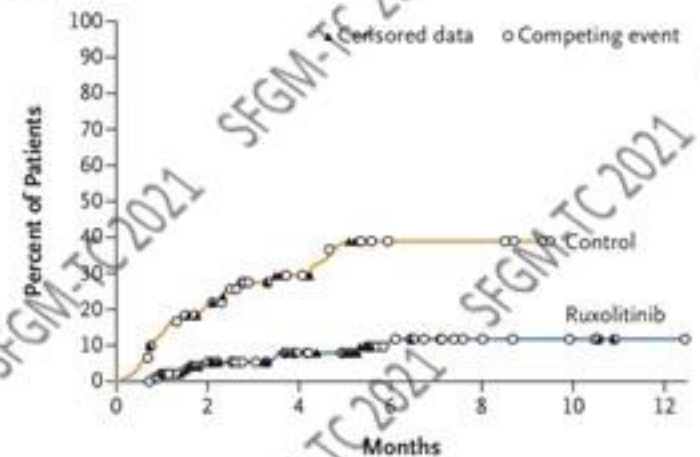


Inhibiteurs de JAK – GVH aigue cortico-R

REACH2 study

- Durée de réponse augmentée avec RUX vs BAT (9.7% et 40% à M6 pour RUX et BAT respectivement)
- RUX a montré une bénéfice vs BAT sur différents sous-groupes
- Pas d'amélioration significative de la survie (mOS 11,1 vs 6,5 mo)
- Profil de tolérance acceptable (majoration du risque de thrombopénie)
- Approuvé par la FDA, en cours à l'EMA

A Loss of Response



Inhibiteurs du homing lymphocytaire

Vedolizumab: Ac monoclonal humanisé se liant à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ et bloquant son interaction avec MAdCAM-1, inhibant la migration des LyT

○ 3 cohortes rétrospectives de patients avec **GVH aiguë digestive**

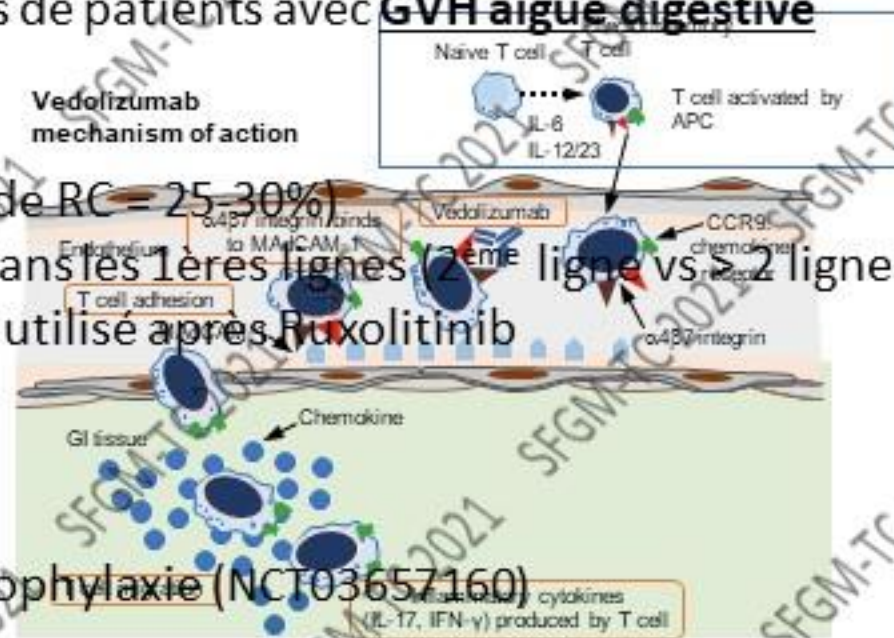
○ Réponse

- ORR = 50-79% (taux de RC = 25-30%)
- Meilleurs résultats dans les 1ères lignes (2ème ligne vs >2 lignes)
- Moindre efficacité si utilisé après Ruxolitinib

○ Bonne tolérance

○ Evaluation actuelle en prophylaxie (NCT03657160)

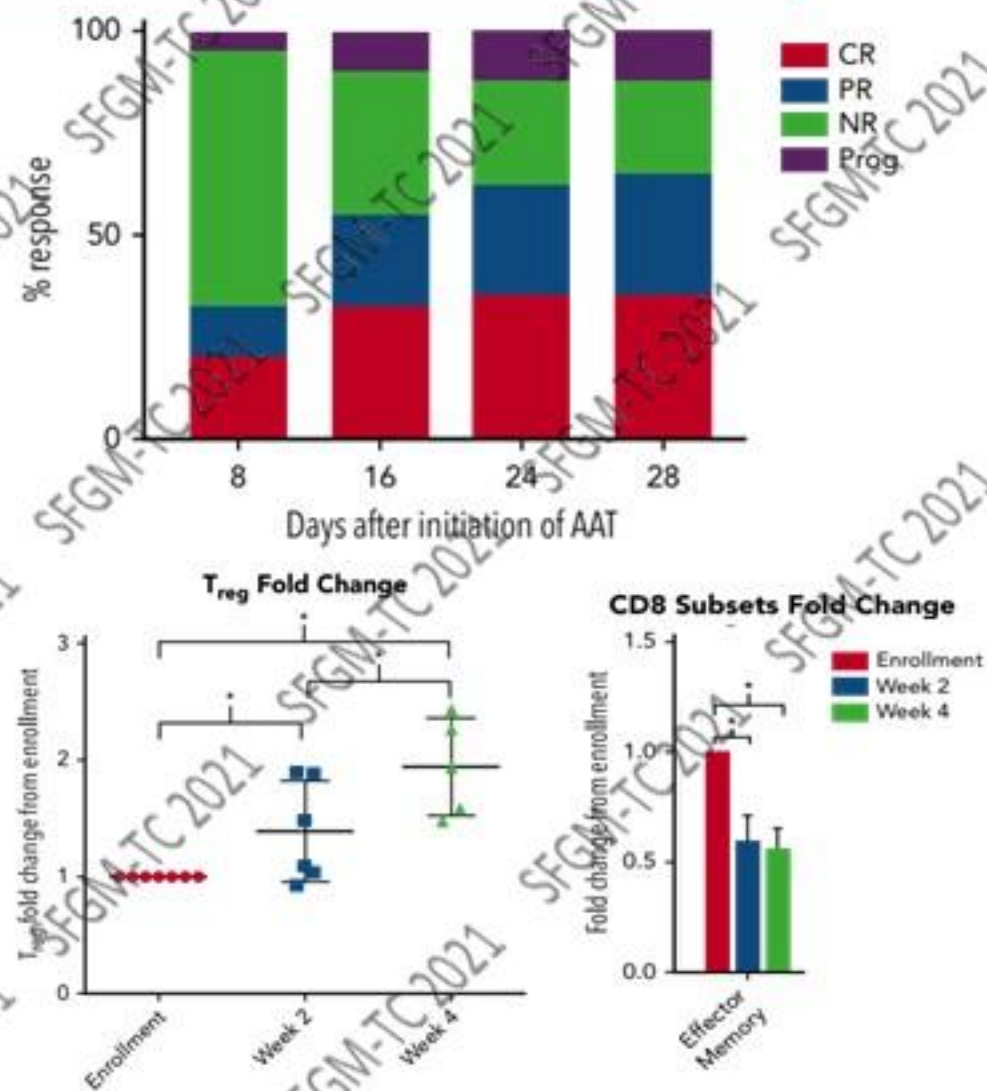
Natalizumab



Protection tissulaire et immunomodulation

Alpha-1-AT

- Evaluation en contexte de **SR-aGVHD**
- N=40 (70% grade III-IV)
- Schéma : 60mg/kg x2/semaine (28j)
- Réponse globale 65% et 35% de RC
 - Délai médian RP : J16
 - Délai médian RC : J24
- Survie à 6 mois : 45% (57% si ttt complet)
- Tolérance : excellente
- Evaluation en cours en prophylaxie NCT 03805789



Transplantation de microbiote fécal (TMF)

FMT (pooled-donor full ecosystem microbiota biotherapeutics)

- Population
 - Etude prospective HERACLES (NCT 03359980): N=24 patients
 - Programme compassionnel : N=52 patients
 - 80% ayant reçu du Ruxolitinib
- Administration du produit MaaT13 à J1, J8, J15 (voie rectale)
- Réponse globale : > 40% ?
- Survie : > 25% ? à 1 an (meilleure chez répondeurs)

Plus de détails à l'ASH 2021

Anti-cytokines

Prophylaxie par Tocilizumab

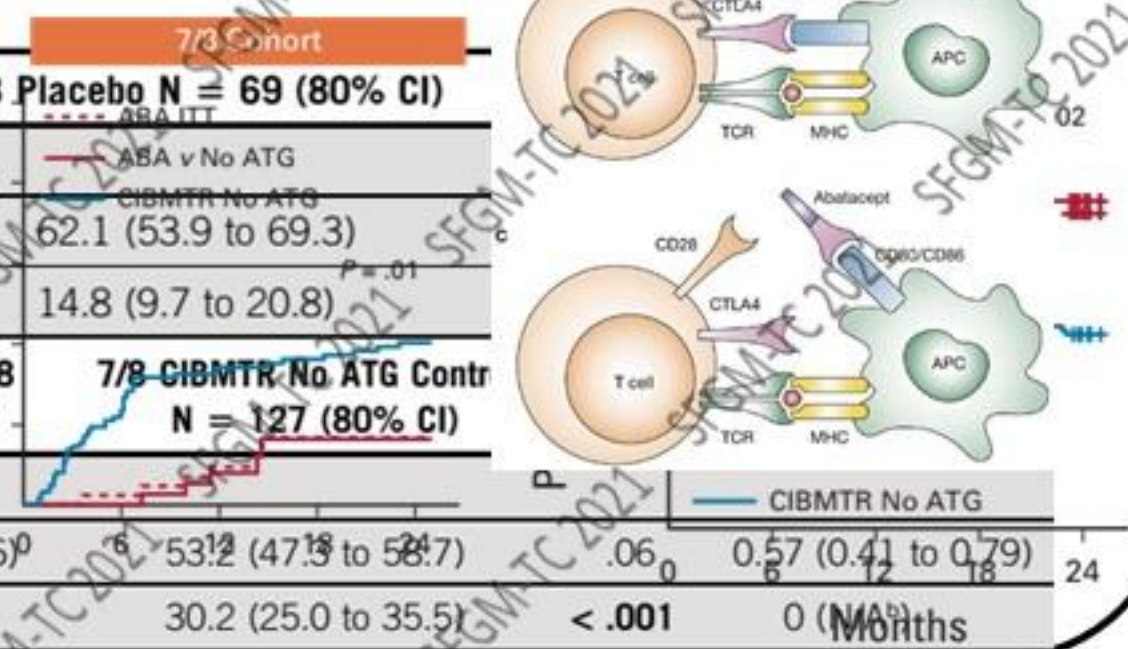
- Population :
 - N=145 pts (50 MSD, 95 UD),
 - RIC/MAC, PBSC, CsA/MTX
- Tocilizumab à J-1
- Résultats :
 - Incidence de aGVHD II-IV à J100 : PBO 36% vs TCZ 27%
 - Pas de différence sur NRM, OS
- Etude négative

Blocage de la co-stimulation LyT

Prophylaxie par Abatacept

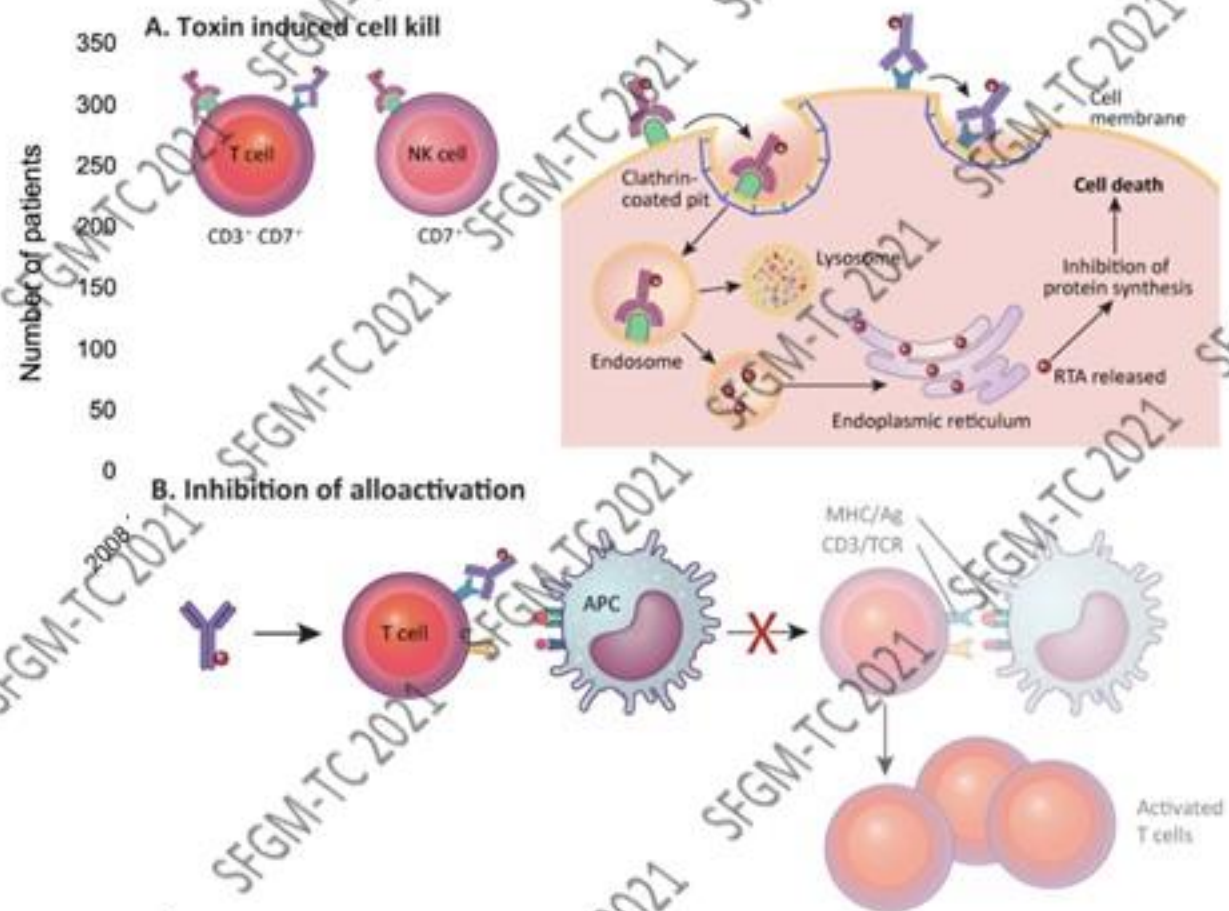
- Population :
 - MAC et px GVH par CNI+MTX CSP/MO
 - Abatacept ou PBO : J-1, J+5, J+14, J+28
 - 2 cohortes : 8/8 (N=148) ABA2 randomisé et 7/8 (N=46) non randomisé
- Résultats :

Outcome	8/8 ABA N = 73 (80% CI)	8/8 Placebo N = 69 (80% CI)
Acute GVHD (%) (at day 100)		
Grade 2-4	43.1 (35.5 to 50.6)	62.1 (53.9 to 69.3)
Grade 3-4	6.8 (3.7 to 11.3)	14.8 (9.7 to 20.8)
	7/8 ITT N = 43 (80% CI)	7/8 ABA N = 38 (80% CI)
Acute GVHD (%) (at day 100)		
Grade 2-4	41.9 (32.0 to 51.4)	39.5 (29.2 to 49.6)
Grade 3-4	2.3 (0.5 to 6.9)	0 (0.0 to 0.0)



Autres traitements

- MSC (MO, USP)
- T guard : anticorps (anti CD3 et CD7) conjugués à une toxine
- IL22-Fc
- Soins de support
 - IFI : Posaco,
 - CMV : Letermovir
 - CTL et autres virus

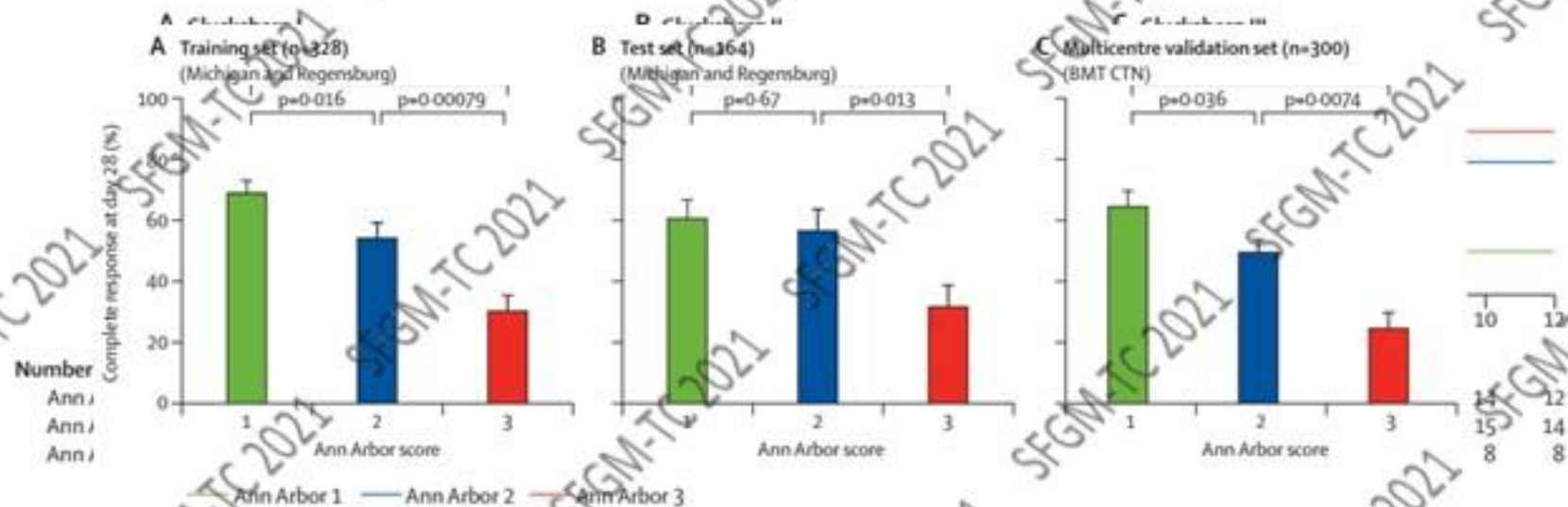


Essais en cours (France)

- **Traitements préventifs (prophylaxies)**
 - Vedolizumab (NCT 03657160 – Takeda)
 - AAT (NCT 03805789 – CSL Behring)
 - FMT (NCT 04935684 – CHU Clermont-Ferrand)
- **Traitement curatifs**
 - Traitements de 1^{ère} ligne
 - MTX (NCT 03371667 – APHP)
 - PEC (NCT 03605940 – CHU Nancy)
 - Traitement \geq 1^{ère} ligne = GVH cortico-R **et** GVH cortico-D
 - FMT (Ruxo-R GVH digestive) (NCT 04769895 - MaaT Pharma)
 - CSM (NCT 04629833 - medac)

Apport des biomarqueurs

- **Définition** : variable biochimique (protéine circulante, biomolécule, type cellulaire) aidant au diagnostic, pronostic, et à la prédiction de l'efficacité thérapeutique.
- Importance de la validation (cf NIH Biomarker working group)

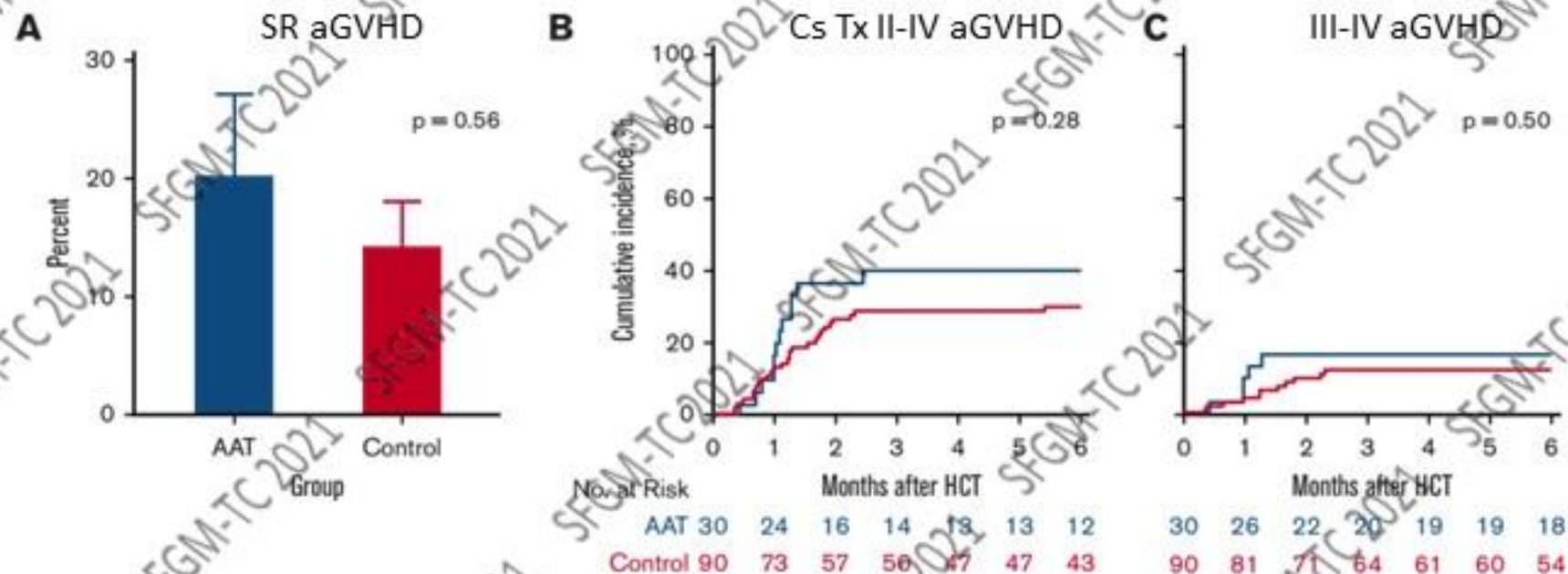


Apport des biomarqueurs

REGULAR ARTICLE

blood advances

Biomarker-guided preemption of steroid-refractory graft-versus-host disease with α -1-antitrypsin



MAP : ST2 et REG3a à J7 et J14 post HSCT

Conclusion

- Essor de la recherche dans la prise en charge de la GVH aiguë
- Éléments clés :
 - Définitions
 - Modalités d'évaluation
- Stratégie de positionnement des traitements délicate
- Apport futur des biomarqueurs dans l'évaluation thérapeutique
- Importance de poursuivre la recherche translationnelle/fondamentale (Cryostem)

Remerciements

CHU Bordeaux

N Milpied

A Pigneux

L Clement

C Botella-Garcia

C Mediavilla

R Tabrizi

S Vigouroux

Hôpital St Louis Paris

G Socié

R Peffault de Latour

M Robin

D Michonneau



université
de **BORDEAUX**

Laboratoire ImmunoConcept

J Dechanet Merville

P Blanco

ME Truchetet

J Visentin

Collaborations

J Ritz

B Blazar

S Paczesny



17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

Merci pour votre attention