

DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Isabelle VINATIER, EFS Ile de France

Je n'ai pas de lien d'intérêt potentiel à déclarer

SFTS
2021

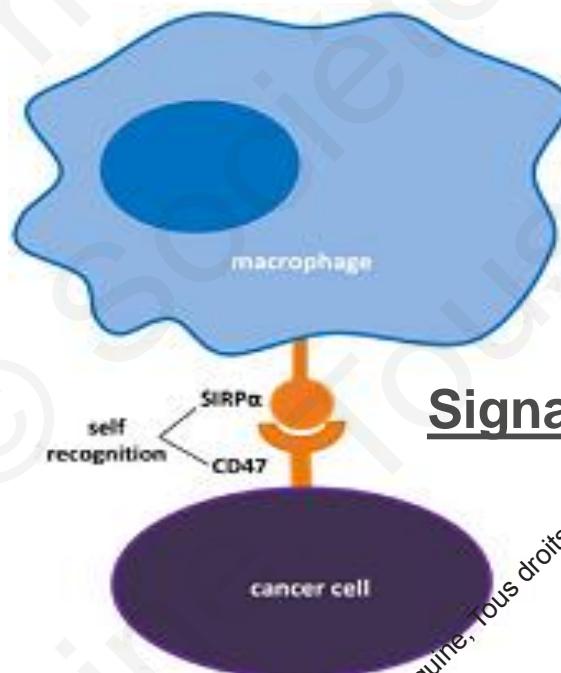
XXX^e CONGRÈS
MARSEILLE
24-26 novembre 2021
PALAIS DU PHARO

ANTI-CD47/SIRP α ET INTERFÉRENCES EN IH ARRIVÉE DES ESSAIS CLINIQUES EN FRANCE

Etat des lieux en novembre 2021

ONCOLOGIE : POURQUOI CIBLER L'AXE CD47/SIRP α ?

- CD47 = protéine membranaire. Ligand=protéine SIRP α des macrophages
- envoie un signal anti-phagocytaire aux macrophages (« ne me mange pas »)
- surexprimé par les cellules tumorales, associé à un pronostic défavorable
- Cible thérapeutique intéressante ... en monothérapie et en association avec d'autres traitements

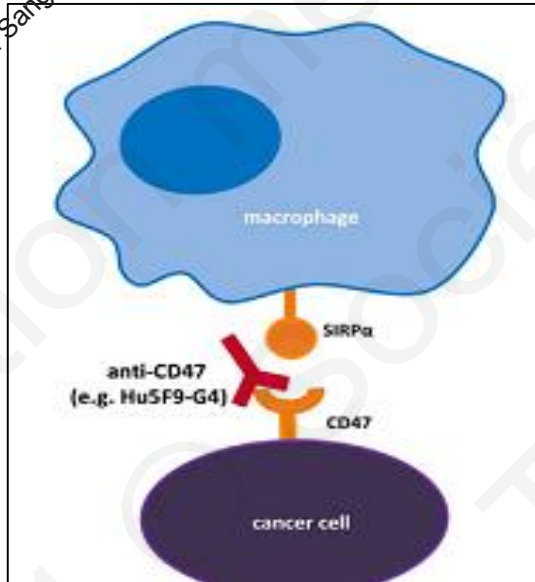


Signal anti-phagocytaire

ANTI-CD47

➔ Anti-CD47 : neutraliser le CD47 et favoriser la phagocytose des cellules tumorales

- IgG4 ou IgG1 inerte ➔ pas d'effet cytotoxique mais neutralisation cible
- Fc ➔ non reconnu par le R-Fc des macrophages (limite toxicité du traitement)

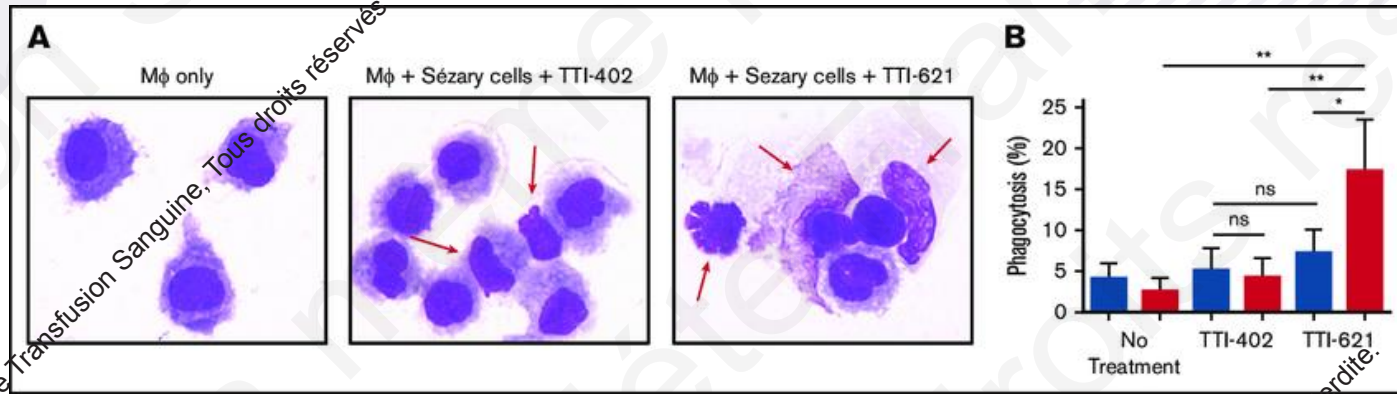


Blocage du signal anti-phagocyttaire par anti-CD47

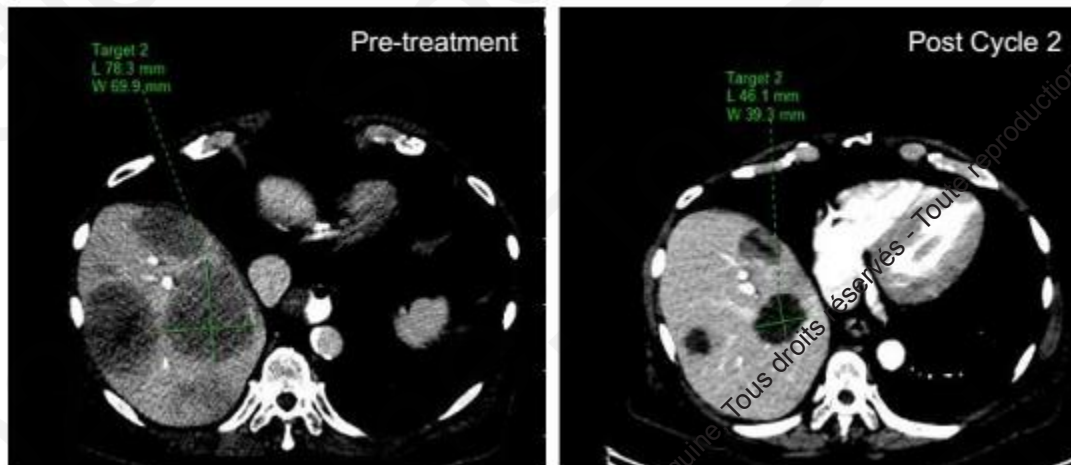
➔ De très nombreux essais cliniques en cours : tumeurs solides, LNH, LAM, SMD

ANTI-CD47 : DES RÉSULTATS PROMETTEURS

↪ In vitro : ex cellules de Sézary



↪ In vivo : ex métastases hépatiques (mélanome)



LES LIMITES DU DÉVELOPPEMENT DES ANTI-CD47

➔ CD47 :

◆ Ubiquitaire, fortement exprimé sur les GR, au sein du complexe Rh, surexprimé par les GR en fin de vie

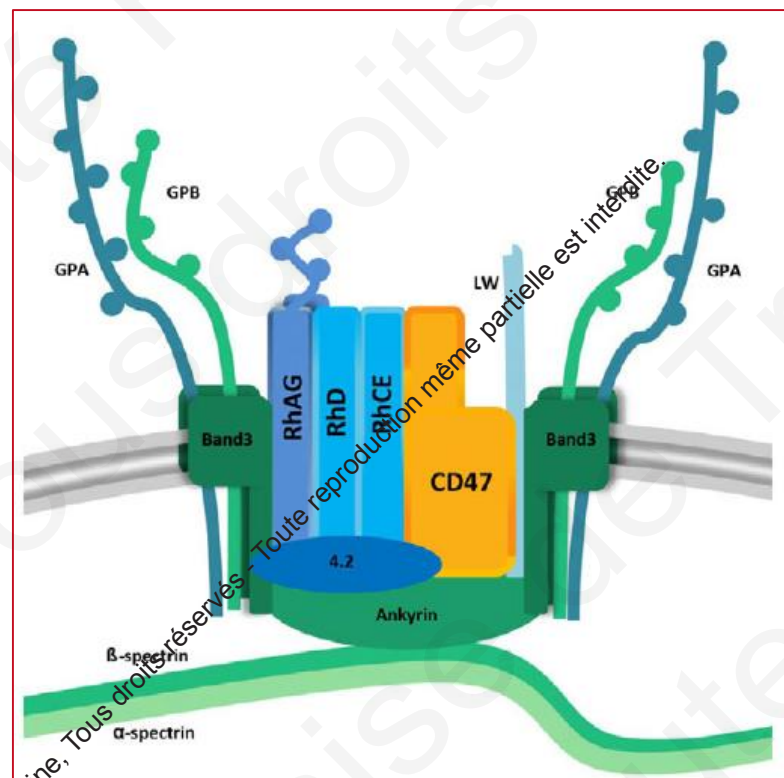
◆ Exprimé sur les plaquettes

➔ Anti-CD47 : effets secondaires :

◆ Anémie +++

◆ Thrombopénie

Hu5F9G4 (Magrolimab) « mène la course en tête »
Hémolyse atténuée par la réalisation d'une purge des GR en fin de vie à l'aide d'une « priming dose » entraînant une anémie modérée, rapidement compensée par une réticulocytose



ANTI-CD47 : INTERFÉRENCES EN IH (2019)

→ magrolimab : Retour d'expérience US (NYBC)

Monoclonal anti-CD47 interference in red cell and platelet testing

4 patients

R. Velliquette Transfusion février 2019, vol 59

↪ ABO : excès à l'épreuve sérique

↪ RH K : contrôle positif

↪ RAE et ECL panagglutination

● **Traitement des hématies-tests ? aucun traitement ne détruit le CD47**

(papaine, ficine, trypsine, α -chymotrypsine, DTT 0.2M)

● **Adsorption de l'anti-CD47 ?**

• auto-adsorptions : ECHEC (GR sont très vite saturés)

• **Allo-adsorption : sur hématies papainées, nécessite de multiples cycles (X3, X4)**

• possible sur un pool de plaquettes

● **RAE : réalisable avec le Gamma Clone anti-IgG® (Immucor) qui ne reconnaît pas la sous classe IgG4 : technique manuelle en tube**

ANTI-CD47

➔ Anti-CD38 et anti-CD47 : Comparaison des interférences analytiques et des résolutions possibles

	Anti-CD38	Anti-CD47 (Hu 5F9-G4)
Expression de la cible sur les GR	faible	forte
Perte d'expression après début du traitement	oui	Oui ?
Sous-classe	IgG1	IgG4
Interférences analytiques		
- ABO	- non	- Oui (excès épreuve sérique)
- RH, KEL, phéno étendu	- non	- possible
- EDA/témoins auto	- négatif ou faiblement positif (perte CD38)	- négatif ou faiblement positif (?)
- Elution	- négative ou faiblement positive	- fortement positive (3 à 4+)
- RAI et ECL	- Positive de faible intensité (1 à 2+)	- positive de forte intensité (3 à 4+)
© Recherche d'Ac anti-plaquettes		
1) Détection	- Variable	-oui
2) identification	- -non	-non
Résolution des interférences : RAI et EDC		
	- Traitement des hématies-tests par DTT 0,2M ou trypsine	Utilisation de l'AGH Immucor®
Allo-adsorption (sur GR ou CP)	inefficace	Efficace (3 ou 4 cycles)

MAGROLIMAB : RETOUR D'EXPÉRIENCE (UK) → ACCROISSEMENT DES BESOINS TRANSFUSIONNELS ET INTERFÉRENCES IH

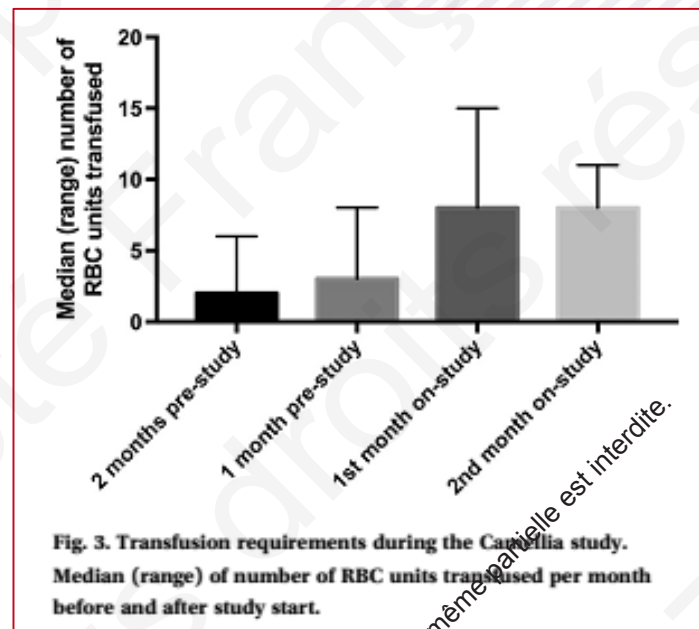
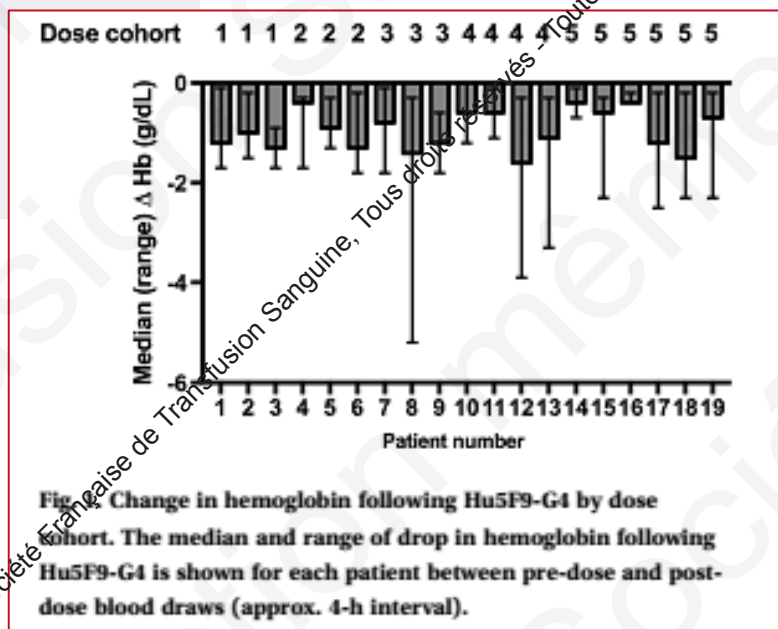
The effects of monoclonal anti-CD47 on RBCs, compatibility testing, and transfusion requirements in refractory acute myeloid leukemia

C.K. Brierty^{1,2,3}, J. Staves,¹ C. Roberts,⁴ H. Johnson,⁵ P. Vyas,^{1,2,3} L.T. Goodnough,⁶ and M.F. Murphy^{1,3,7}

TRANSFUSION Volume 59, July 2019

- Essai clinique phase I (CAMELLIA) : monothérapie, étude de tolérance avec escalade de dose de Hu5F9G4
- 19 patients LAM réfractaire ou en rechute
- 5 centres UK

MAGROLIMAB : ACCROISSEMENT DES BESOINS TRANSFUSIONNELS ET INTERFÉRENCES IH



↓ taux d'Hb \approx 1g/dl (0,4-1,6)
Entre T0 et T4h

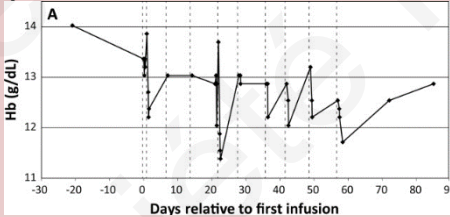


↑ **besoins transfusionnels**
Rendement transfusionnel \approx 1g/dl/CGR

Interférences IH :

- RAI positive (panagglutination) = 9/19 (47 %)
- groupe ABO ininterprétable = 4/12 (33 %)

ANTI-CD47 ET SÉCURITÉ TRANSFUSIONNELLE ?

	Anti-CD38	Anti-CD47
Accroissement des besoins transfusionnels ?	<p>NON</p> <p>(baisse du taux d'Hb \cong 1 g/dl)</p> 	<p>OUI</p> <p><i>C.K. Brierley Transfusion</i> 2019;59;2248-2254</p>
Risque d'immunisation post-transfusionnelle détectable ?	<p>TRES FAIBLE</p> <p>Anti-CD38 = immunomodulateur, immunosuppresseur</p>	<p>PAS DE RECUL ... MAIS</p> <p>Anti-CD47 = immunomodulateur, immunosuppresseur</p>

DES PATIENTS QUI RISQUENT DE S'IMMUNISER ...

ANTI-CD47 : QUELLES PERSPECTIVES ?

➔ Anti-CD47 : de nombreuses molécules en développement

➔ Anti-CD47 : de très nombreux essais cliniques en cours

➔ Et sur le plan IH ?

Pour les molécule de même design = mêmes interférences attendues

Ex. : SRF231 : isotype IgG4 (*idem* Magrolimab)

Serological Interference In Patients Receiving SRF231 Anti-CD47 Immunotherapy

Randall W. Velliquette, Connie Cai, Gayane Shakarian, Anna Burgos, Christine Lomas-Francis and Connie M. Westhoff
Immunohematology and Genomics Laboratory, New York Blood Center Enterprises, New York, NY

2 patients : Interférences ? → *idem* Magrolimab (sauf ABO)

ANTI-CD47 : ESSAIS CLINIQUES EN COURS (LISTE NON EXHAUSTIVE)

Table 1. Active and completed clinical trials using CD47 antibodies and related biologics

Antibody	Molecule	Indications	Type of trial	Registry
Hu 5F9-G4/Magrolimab (Fifty Seven Inc/Genent)	CD47 mAb	Solid tumors	Single agent	NCT02216409, NCT02676338
Hu 5F9-G4/Magrolimab	CD47 mAb	B cell lymphoma	+ Rituximab	NCT02953909
Hu 5F9-G4/Magrolimab	CD47 mAb	Colorectal cancer	+ Cetuximab	NCT02953762
Hu 5F9-G4/Magrolimab	CD47 mAb	Hematologic	+ Azacitidine	NCT03248479
Hu 5F9-G4/Magrolimab	CD47 mAb	Non-Hodgkin's Lymphoma	PR3/3d Study	NCT03527147
CC-90002 (Celgene)	CD47 mAb	AML, MDS	Single agent	NCT02488811, NCT02641002
CC-90002	CD47 mAb	Solid & hematologic cancers	+ Rituximab	NCT02367196
IBI88 (Innovant Biologics)	CD47 mAb	Advanced malignancies	Single agent	NCT03763149
IBI88 (Innovant Biologics)	CD47 mAb	Advanced malignancies	+ Rituximab	NCT03717103, NCT02890368
TTI-621 (Trillium Therapeutics)	SIR-Po-Ig fusion protein	Solid tumors and mycosis fungoides	Single agent + PD-1/PDL1 Inhibitor + PEG-IFN2a + T-Vec + radiation	
TTI-621	SIR-Po-Ig fusion protein	Solid & hematologic cancers	+ Rituximab + Nivolumab	NCT02663518
TTI-622 (milligram)	SIR-Po-Ig fusion protein	Lymphoma or myeloma	Single agent + Rituximab + PD-1 Inhibitor + Proteasome-inhibitor	NCT03530603
SIR-231 (Surface Oncology)	CD47 mAb	Solid tumors, hematologic	Single agent	NCT02012340
AS-176 (Arch Oncology)	CD47 mAb	Solid tumors	Single agent	NCT02834948
ALX148 (Alexa Therapeutics)	SIR-Po-Fe ³⁺ fusion protein	Solid tumors and non-Hodgkin's lymphoma	+ Pembrolizumab + Tenoxicumab + Rituximab + Tenoxicumab, Kamada mAb, Pactinoxel	NCT03013218
ALX148	SIR-Po-Fe ³⁺ fusion protein	Myelodysplastic SYNDROME	+ Azacitidine	NCT04417517
CC-93251 (Celgene)	SIR-Po mAb	Solid tumors, hematologic cancers	+ Rituximab + Cetuximab	NCT03763403
TC-1801 (TC Therapeutics)	CD47/CD19 bisAb	B-cell lymphoma	Single agent	NCT03848996
BI76306/NCSE-172 (Boehringer Ingelheim/CSL)	SIR-Po mAb	Solid tumors	+ PD-1 mAb	NCT03990293
SGN-CD47M (Seattle Genetics)	mAb-drug conjugate	Solid tumors	Single agent	NCT03957096
IBI-322 (Innovant Biologics)	CD47/PDL1 bisAb	Advanced tumors	Single agent	NCT04336659, NCT04328831
HX-009 (Horizon Therapeutics)	PD-1/CD47 bisAb	Solid tumors	Single agent	NCT04097769
IMC-002 (ImmunoGen)	CD47 mAb	Solid tumors and lymphoma	Single agent	NCT04306224

ANTI-CD47/SIRP α EN DÉVELOPPEMENT (LISTE NON EXHAUSTIVE)

Table 1. Properties of preclinical and clinical CD47 antibodies and related inhibitors of CD47 function

Antibody Name	Source	Origin	Isotype	Specificity	CD47/SIRP α blockade	Agonist activity
MLAP301	Research	rat	IgG2a	muCD47	Yes	
A4	Research	Alpaca	Nanobody	muCD47	Yes	
A4-Fc	Research	Fusion	IgG2a	muCD47	Yes	
OX101	Research	Mouse	IgG1	ratCD47	Yes	
B6H12	Research	Mouse	IgG1	huCD47	Yes	Yes/No
2D3	Research	Mouse	IgG1	huCD47	No	
Vx1000R	Arch Oncology	Mouse		huCD47	Yes	
MA19470	Research	Mouse	IgG1	huCD47	Yes	
BRIC1	Research	Mouse	IgG2b	huCD47	Yes	Yes/No
CC29	Research	Mouse	IgG1	huCD47	Yes	Yes
J4	Research	Mouse	IgG1	huCD47	Yes	Yes
A022	Research	Mouse	IgG1	huCD47	Yes	Yes
mAb400	Research	Mouse	IgG2a	hu/muCD47	Yes	
MLAP410	Research	Mouse	IgG1	hu/muCD47	Yes/No	
MA1BL scFv ₁	Research	Mouse	scFv ₁	huCD47		Yes
MA1BL scFv ₂	Research	Mouse	scFv ₂	huCD47		Yes
HuSP9-G4	47Cellid	Humanized	IgG4	huCD47	Yes	
AG-176	Arch Oncology	Humanized	IgG2	huCD47	Yes	Yes
AG-104	Arch Oncology	Humanized	IgG4	huCD47	Yes	
SIRP231	Surface Oncology	Fully human	IgG4	huCD47	Yes	
SIR-1603	Hengui	Humanized	IgG4	huCD47	Yes	
CC9002	Celgene	Humanized	IgG4	huCD47	Yes	
HuN61	Shanghai Novartis	Camel VHH-fusion	IgG4	huCD47	Yes	
C47B	Jansen	Fully human	IgG1	huCD47	Yes	
IB188	Inovvent	Fully human	IgG4	huCD47	Yes	
ZF1	Beijing Inst. of Biotechnology	Fully human	IgG1	huCD47	Yes	
AMM54-G4	Beijing Inst. of Biotechnology	Fully human	IgG4	huCD47	Yes	
h4C1	CAS Key Laboratory	Humanized		huCD47	Yes	
CD47vPD-L1	CAS Key Laboratory	huAb from h4C1	IgG4	CD47vPD-L1	Yes	
IB1-322	Inovvent	huAb		CD47vPD-L1	Yes	
HN-009	Waters tone Hambio	huAb		CD47vPD-L1	Yes	
CD47vMSLN	Novimmune	huAb	IgG1	CD47vMSLN	Yes	
QWTL3C D3	research	huAb Fc γ 2	No Fc	CD47vCD3	?	
CD47vDGFR	Ningxia Medical University	SIRPv-V-huAb	IgG1	CD47vDGFR	Yes	
HuN61-rituximab	Shanghai Novartis	Bispécific scFv	No Fc	CD47vCD20	Yes	
RITx-CD47	University of Groningen	Tandem-scFv	No Fc	CD47vCD20	Yes	
TG-1901	TG Therapeutics	Fully human huAb	IgG1	CD47vCD19	Yes	
CC95251	Celgene	Humanized		huSIRP α	Yes	
OSE-172	OSE Immunotherapeutics			huSIRP α	Yes	
TT1-621	Trillium	SIRP α fusion	IgG4	huCD47	Yes	
TT1-622	Trillium	SIRP α fusion	IgG4	huCD47	Yes	
ALX148	Alxo	SIRP α -Fc ⁺ fusion	Inactive	huCD47	Yes	

Anti-CD47

REX IH
(US, UK ...)

Anti-CD47
bispécifiques

Anti-SIRP α

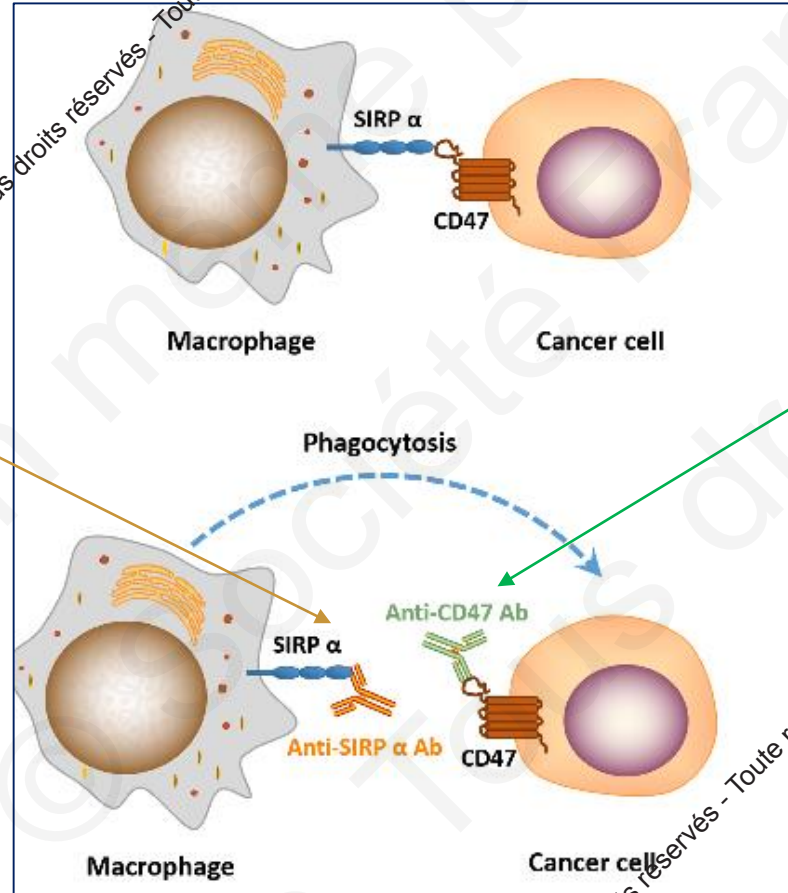
SIRP α -Fc

REX IH (Corée, US)

ANTI-CD47/SIRP α : 3 APPROCHES

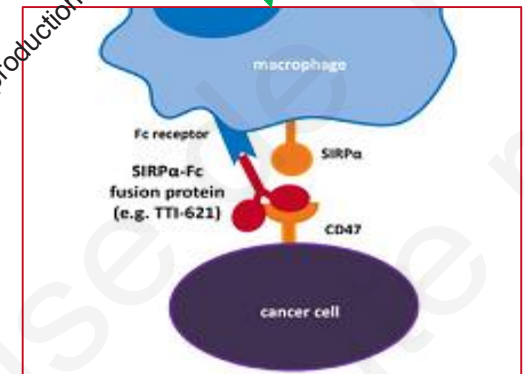
Blocage du Signal anti-phagocytaire en ciblant SIRP α par :

- **anti-SIRP α**



Blocage du Signal anti-phagocytaire en ciblant CD47 par :

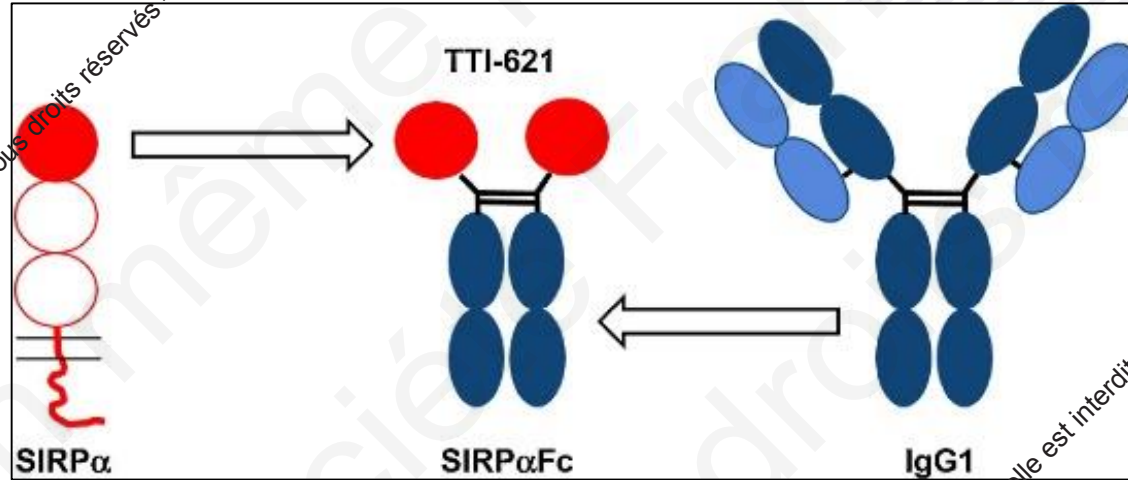
- **anti-CD47**
- **protéine recombinante SIRP α -Fc**



ALTERNATIVES AUX ANTI-CD47

↪ **Protéine recombinante SIRP α -Fc** → antagoniste du CD47

- TTI 621
- TTI 622
- ALX148



TTI-622

IgG4

↪ **antiSIRP α** → cible la protéine SIRP α sur les M ϕ

➔ ... Moins d'interférences en IH ? ...

ALX148 ET INTERFÉRENCES EN IH (CORÉE)

Assessing and mitigating the interference of ALX148, a novel CD47 blocking agent, in pretransfusion compatibility testing

Tae Yeul Kim¹ | Mi Sook Yoon² | Hein Hustinx³ | Janet Sim⁴ |
Hong I. Wan⁴ | Hyungsuk Kim²

Transfusion. 2020;60:2399–2407.

- **ALX148 : Protéine recombinante SIRP α -Fc**
- **Corée**
- **Essai clinique phase I**
- **4 patients (6 prélèvements)**

ALX148

- un retour d'expérience ... très décevant mais attendu ...

	Anti-CD47 (magrolimab)	SIRP α -Fc (ALX148)
-Type de molécule -Sous-classe d'IgG	Ac monoclonal IgG4	Protéine de fusion Ac chimérique avec Fc d'IgG1 inerte
Interférences analytiques		
- ABO	- oui	- Non (mais technique en tube)
- RH, KEL, phéno étendu	- possible	- non
- EDA/témoin auto	- Négatif ou faiblement positif	- positif
- Elution	- positif	- positive
- RAE et ECL	- positive de forte intensité (3 à 4+)	- positive de forte intensité (3 à 4+) en TIA
Résolution des interférences : RAI et EDC		
-Traitement des hématies-tests par DNT ou enzyme	inefficace	inefficace
-Utilisation de l'AGH Immucor®	efficace	inefficace
-Allo-adsorption (sur GR)	Efficace (3 ou 4 cycles)	Inefficace → Efficacité variable ?
- Neutralisation par * CD47 soluble * monomères de SIRP α	Probablement efficace (mais non testé)	efficace

OK sur GR japonais X 6 cycles

Velliquette RW, Smeland-Wagman R, Shakarian G, et al. Overcoming serological interference in a patient receiving CD47 antagonist ALX148 immunotherapy [abstract P-IM-55]. *Transfusion*. 2019;59:136A.

UN ESPOIR ?

SPÉCIFICITÉ DES ANTI-CD47 ET FIXATION SUR LES GR

- CD47 : 6 sites potentiels de N-glycosylation (5 extra-cellulaires)
- Degré de glycosylation sur les GR : un bouclier qui bloquerait l'accès de certains anti-CD47 au CD47 érythrocytaire ?
- Développement d'anti-CD47 sélectionnés EN AMONT pour leur absence de fixation sur les GR

Exemples :

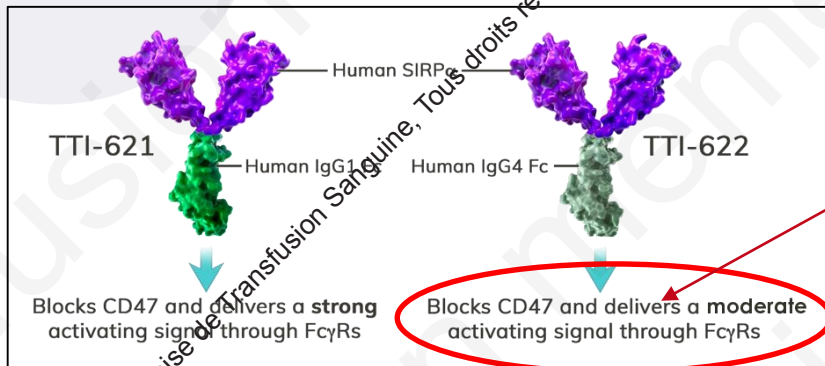
- Antagoniste de CD47 : TTI-622 (Trillium Therapeutics)
- Anti-CD47 : TJC4 ou Lemzoparlimab (I-MAB Biopharma)



Interférence IH ?
En attente de retour d'expérience ...

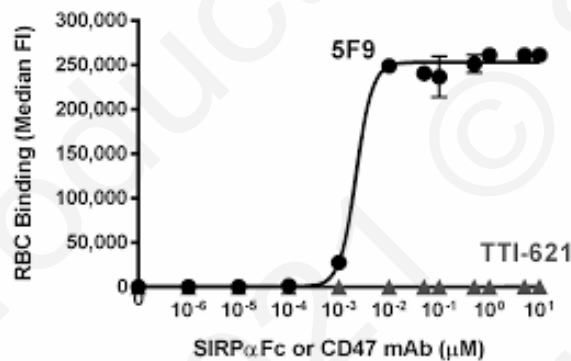
TTI-621 ET TTI-622 (ANTAGONISTES DE CD47)

- Protéine recombinante SIRP α -Fc TTI-621 (et TTI-622) : espoir ?



TTI-621 (SIRP α Fc): A CD47-Blocking Innate Immune Checkpoint Inhibitor with Broad Antitumor Activity and Minimal Erythrocyte Binding

Clinical Cancer Research



Expanding our CD47 Pipeline with TTI-622

TTI-621: Human SIRP α fused to Human IgG1 Fc. Blocks CD47 and delivers a strong activating signal through Fc γ Rs.

TTI-622: Human SIRP α fused to Human IgG4 Fc. Blocks CD47 and delivers a modest activating signal through Fc γ Rs.

- TTI-621 is the most potent SIRP α Fc format
- TTI-622 is less likely to deplete platelets, enabling higher exposures
- Both agents may have unique combination opportunities
- Both agents are differentiated from antibodies by lack of binding to human erythrocytes
- IND submitted in Q4/17; clinical study to begin in H1/18

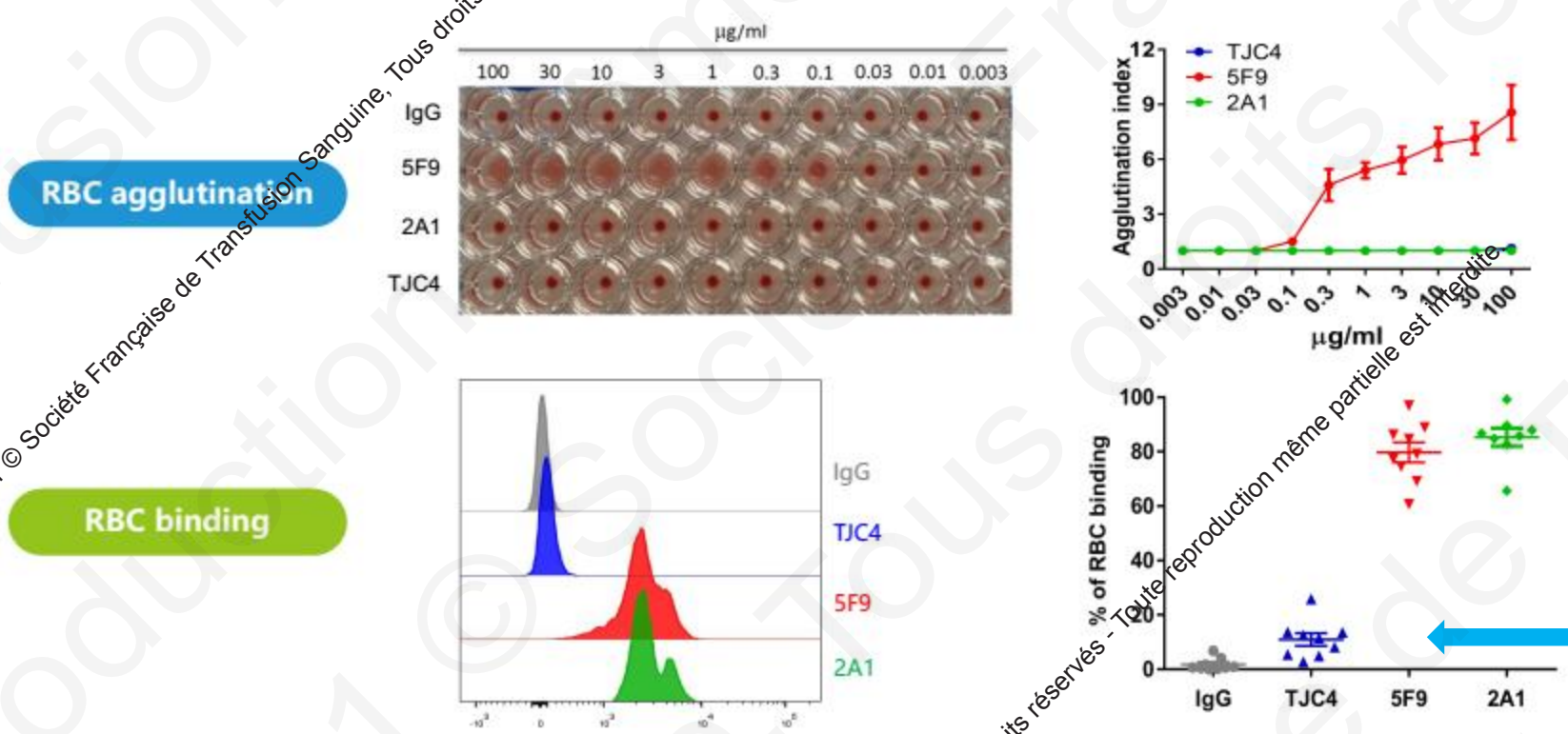
TRILLIUM THERAPEUTICS INC.

16

➔ Pas de fixation sur les GR annoncée

LEMZOPARLIMAB (TJC4) = ANTI-CD47

Differentiated property of lemozoparlimab Human RBC binding and agglutination



➔ pas d'agglutination des GR, moindre fixation en CMF

ANTI-CD47 : AUTRES PERSPECTIVES

AUTRES APPROCHES EN DEVELOPEMENT

- **Anti-SIRP α** (CC-95251, OSE-172 ...)

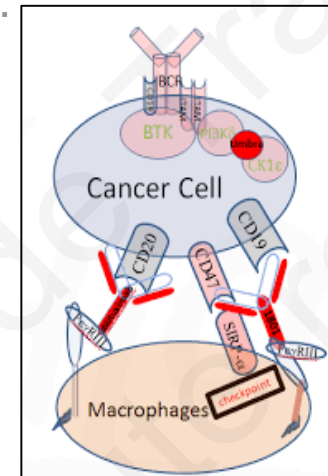
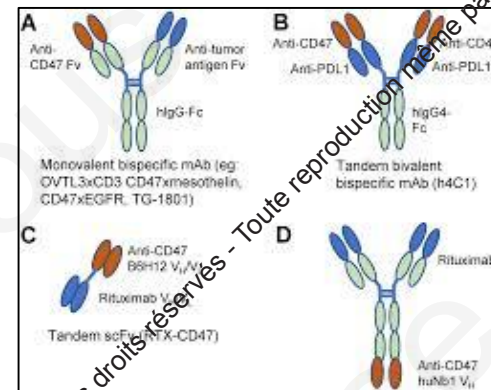
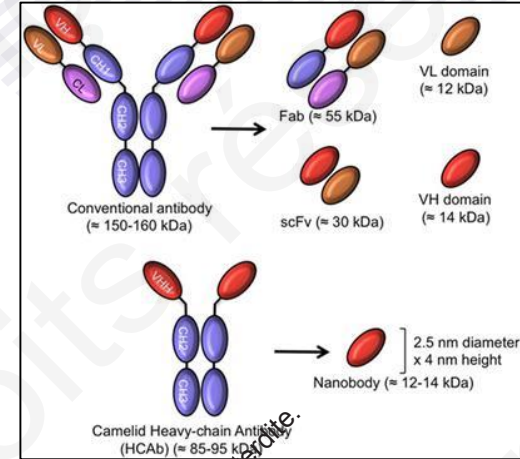
N.B. : SIRP α non exprimé sur les GR ...

- **Nanobodies (nanocorps)** (HuNb1-IgG4)

N.B. : absence de fragment Fc

- **Anticorps bi-spécifiques** (anti-CD47/CD20, anti-CD47/PDL1)

cible cellules exprimant les 2 cibles



Interférence IH ?

En attente de retour d'expérience ...

ANTI-CD47 : BILAN DES SOLUTIONS DE RÉOLUTION DES INTERFÉRENCES EN IH

↪ Enlever ou neutraliser l'anticorps dans le plasma

- Allo-adsorption sur hématies papainées
- X3 ... X6 cycles ...

Seule solution « universelle » disponible actuellement

- CD47 soluble
- Monomères de SIRP α

Solution également « universelle » mais ... Disponibilité ? Coût ? Dilution ?

↪ Enlever ou masquer le CD47 sur les hématies-test

- Ex : Fab'₂ → ? Jamais testé ?

↪ Utiliser réactifs insensibles à la présence de l'anticorps si IgG4

- gamma-clone® Immucor

Pb d'accès aux automates Immucor
Faisabilité en gel neutre ?
Ne fonctionne pas avec Fc IgG1 (ALX148 ...)

LE MAGROLIMAB DANS LA « VRAIE VIE » (UK)

Two case reports involving therapeutic monoclonal anti-CD47 (Hu5F9-G4), it's effect on compatibility testing and subsequent selection of components for transfusion

Transfusion Medicine. 2020;30:157-160.

1^{er} patient

TABLE 1 Case report 1: results of ABO/D typing using BioRad column agglutination technology and testing patient plasma by direct agglutination in tube at room temperature (RT; 18°C-22°C) and with preformed reagents/plasma (37°C)

	Anti-A	Anti-B	Anti-D	Anti-D	R1 Cells	R2 Cells
BioRad gel (forward and reverse group)	5	0	5	5	5	5
Tube RT (reverse group only)	-	-	-	-	4	4
Tube 37°C (reverse group only)	-	-	-	-	4	4

	Anti-A	Anti-B	Anti-D
BioRad gel (forward group)	5	0	5

ABO ininterprétable

Notes: Panagglutination was observed in the reverse group, which was not removed/reduced significantly by testing in tube at RT (18°C-22°C) or at strict 37°C; - = not tested.

TABLE 2 Case report 1: results of antibody screening/identification using a variety of different indirect antiglobulin testing (IAT) methodologies including: BioRad IH1000 CAT; low ionic strength preservative (LISP); alloadsorbed (AA) plasma and Immucor Capture

Antibody identification Cell	IH IAT	IH ENZ	LISP tube IAT	LISP 37C	AAx2 R1R1 IAT	AAx2 rr IAT	AAx4 R1R1 IAT	AAx4 rr IAT	Immucor Capture-R
1	4	4	5	2	5	5	5	5	?
2	4	4	5	2	5	4	5	5	?
3	4	4	5	2	5	4	5	5	?
4	4	4	5	2	5	5	5	5	-
5	4	4	5	2	4	5	5	5	-
6	4	4	-	-	-	-	5	5	-
7	3	-	-	-	-	-	-	-	-
8	4	-	-	-	-	-	-	-	-
9	3	-	-	-	-	-	-	-	-
10	3	-	-	-	-	-	-	-	-
POS	3	-	3	3	3	3	3	3	4
AUTO	0	-	0	0	0	0	0	0	-

RAI : *ininterprétable même en technique Immucor (3 GR-test lus ?)

*allo-adsorption inefficace

Témoin autologue négatif ! (EDA IgG 1+) : peut faire rechercher anti-public

2^{ème} patient

RAI : technique Immucor non accessible localement et allo-adsorption inefficace

RECOMMANDATIONS NHSBT : faire génotypage étendu → transfuser en CGR polyphénotypés

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.

AOÛT 2021 : ARRIVÉE DES ESSAIS CLINIQUES EN FRANCE





ESSAIS CLINIQUES AVEC LE MAGROLIMAB

- HEMATOLOGIE

ENHANCE : recrute actuellement

A venir : ENHANCE-2, ENHANCE 3,

MONOMAGRO (LMMC→2023), MYELOME ...

- TUMEURS SOLIDES

ENHANCE: A Randomized, Double-blind, Multicenter Study Comparing Magrolimab in Combination with Azacitidine versus Azacitidine Plus Placebo in Treatment-naïve Patients with Higher Risk Myelodysplastic Syndrome

➔ Étude clinique de phase 3 : internationale multicentrique

➔ Patients :

syndromes myélodysplasiques de haut risque, jamais traités

n=520 (dont moitié reçoivent placebo)

➔ Traitement : 3 mois

1 dose de « purge » à J1 et J4

15 mg/kg puis 30 mg/kg

➔ **Sites concernés en France (04/11/21) :**

Hôpital Saint-Louis (Paris)

Hôpital l'Archet Nice

Lyon-sud

Nantes

IPC (Marseille)

Amiens

Henri Mondor (Créteil)

Gustave Roussy (Villejuif)

Rennes

Grenoble

Hôpital Saint Eloi (Montpellier)

Poitiers

Bordeaux Haut-Levêque

GILEAD : AUTRES ESSAIS → EN PHASE D'ÉLIGIBILITÉ

- ➔ **ENHANCE-2** (LAM p53 muté/déléte)
- ➔ **ENHANCE-3** (Study Evaluating the Safety and Effectiveness of Magrolimab Versus Placebo in Combination With Venetoclax and Azacitidine in Participants With Acute Myeloid Leukemia (AML))
- ➔ **GS-US-548-5916** (Study of Magrolimab Combination Therapy in Participants With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma)
- ➔ **GS-US-548-5918** (Study of Magrolimab in Participants With Solid Tumors)

À ce stade : GILEAD semble désormais « anticiper » les difficultés transfusionnelles ...

GILEAD → ÉVALUATION DE LA RÉALISATION D'UN GÉNOTYPAGE SANGUIN ASSURÉ PAR LE PROMOTEUR

« Thank you for your participation in the Gilead GS-US-546-5857, ENHANCE-2 study. **We are interested in learning more about your site's RBC genotyping capabilities and evaluating the feasibility of using a centralized RBC genotyping test.** »

- If a RBC genotyping panel was collected during screening and analyzed at a central lab, do you anticipate there being any issues or concerns using this result (ie. country or site restrictions)?

- If RBC genotyping is completed centrally and provided by the central lab to your site, will your blood banks accept this information to order a transfusion for the patient or would this need to be repeated at your local lab to transfuse the patient? ”

ANTICIPATION DES DIFFICULTÉS TRANSFUSIONNELLES : ÉLÉMENTS DE RÉPONSE DE L'ES/EFS

↪ IH : réalisation du phénotypage (ou génotypage) par l'EFS

Pas de prise en compte d'un résultat de génotypage réalisé dans un « central lab » (délai de rendu, fiabilité et modalités de saisie d'un résultat « extérieur » ...)

↪ Consignes transfusionnelles : Politique de EFS ? ...

cf NISBT et recommandations Gilead : transfuser en CGR polyphénotypés ?

- ◆ Surcoût transfusionnel
- ◆ Impact sur les stocks de CGR polyphénotypés ... au détriment des autres pathologies (drépanocytose ...)

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.

AOÛT 2021 : IDF → MISE AU POINT D'UNE TECHNIQUE MANUELLE POUR RÉSOUTRE LES INTERFÉRENCES IH AVEC LE MAGROLIMAB

ANTIGLOBULINE HUMAINE DE LA GAMME IMMUCOR (GAMMA-CLONE®)

- Ac monoclonal :
 - IgM
 - clone 16H8

- Seul Ac monoclonal sur le marché qui ne détecte pas les IgG4

- Utilisation :
 - technique en tube (TDA et TIA)
 - technique de Capture-R® →
automates Immucor

- Au marché de l'EFS

→ adaptation de la technique en tube Immucor en microfiltration sur gel (Biorad)



CONCLUSION

➔ **Technique manuelle avec gamma-clone® : validée avec CQI**

- RAE
- EDA
- ECL

➔ **Serait valable uniquement pour les anti-CD47 de type IgG4.**

➔ **Reste à prouver son efficacité chez les patients traités par anti-CD47**

- **Contact avec GILEAD pour obtenir le produit : en cours ...**

- **Objectif : collecter :**

- ◆ les échantillon de patients traités
- ◆ Les « fonds de poche »

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.

Octobre 2021 ...

ESSAIS CLINIQUES : EN PHASE D'ÉLIGIBILITÉ

- ASPEN-02
- ...



ALX
ONCOLOGY

A STUDY OF EVORPACEPT (ALX148) WITH AZACITIDINE FOR HIGHER RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROME (ASPEN-02)

173 PATIENTS

SITES CONCERNÉS ? HÔPITAL ST LOUIS ...

ALX148 : rappel ...

Résolutions des interférences IH → l'allo-adsorption = seule technique possible

ALX148 : ESSAIS CLINIQUES EN COURS (2020)

ALX148 CLINICAL DEVELOPMENT

Indication	Combination Agent	Preclinical	IND stage	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Fast Track	Collaboration Partner	
SOLID TUMORS	HNSCC Head And Neck Squamous Cell Carcinoma	Keytruda	[Progress bar from Preclinical to Phase 2]						MERCK
	GC Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer	Keytruda + 5FU + Platinum	[Progress bar from Preclinical to Phase 1]				✓	MERCK	
	Breast Cancer	Zanidatamab	[Progress bar from Preclinical to Phase 1]				✓	zymeworks	
HEMATOLOGY	MDS Myelodysplastic Syndromes	Azacitidine	[Progress bar from Preclinical to Phase 1]						
	AML Acute Myeloid Leukemia	Azacitidine + Venclexta	[Progress bar from Preclinical to Phase 1]						

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.

Octobre 2021 ...

AUTRES ESSAIS CLINIQUES EN PHASE D'ÉLIGIBILITÉ

- LEMZOPARLIMAB

Testé par le NYBC mais aucun retour d'expérience publié à ce jour

- AUTRES ...

Octobre 2021 ...

MISE EN PLACE D'UN GROUPE DE TRAVAIL NATIONAL

COMPOSITION DU GT

Pilote : Isabelle VINATIER (IDF)

DBTD : Laure BOURGUIGNAT/Bénédicte DEBIOL
Expert DM IH : Laurence DELUGIN
Expert Délivrance : Anne FRANÇOIS

DNR en IH et sang rare :
Thierry PEYRARD
(ou un membre de son département)

Expert médecine transfusionnelle :
Pr France PIRENNE

Contact européen :
Pr Pierre TIBERGHIE

Occitanie : Aurélie CONTE (Montpellier)
PACAC : Laurine LAGET (Marseille)
IDF : Valentine FIHMAN, Aline FLOCHY (Paris, Créteil)
CPL : Myriam LEBRAS (Angers) et Christine KIMMEL (Nantes)
ARA : Séverine CREPPY (Lyon)

OBJECTIFS DU GT

1 : Définir les conditions de la sécurité transfusionnelle

2 : mettre en place la communication (ascendante et descendante)

3 : Optimiser les techniques de laboratoire

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partie.

CONCLUSION



DEMAIN ...

↪ QUELLE PLACE POUR CES TRAITEMENTS ?

Difficile de prédire l'importance de ces traitements demain mais ... ils suscitent beaucoup d'espoir

Les Echos : 23/08/21

Pfizer acquiert Trillium Therapeutics pour plus de 2 milliards de dollars

Cette acquisition bénéficie également à d'autres : l'entreprise française OSE Immunotherapeutics,

↪ SURCÔÛ POUR ASSURER LA SECURITE TRANSFUSIONNELLE

- En terme de PSL
- En terme d'examens IH

↪ ACTUELLEMENT LES PHASES D'ESSAIS CLINIQUES ARRIVENT EN FRANCE

Difficile de prédire mais :

- peu de patients inclus ?
- Une expérience IH parsemée ?

➔ METTRE A PROFIT CETTE PERIODE POUR SE PREPARER

SE METTRE EN ORDRE DE BATAILLE ...

➔ **Résolution des interférences IH : difficultés à surmonter**

➤ **Allo-adsorptions multiples sur hématies papainées :**

- pb d'accès à la technique: idem DARA (IH sur laboratoires de regroupement)
- Pb du temps technicien ++++
- Optimisation possible ?

➤ **Adaptation de la technique Immucor® :**

- reste à tester sur les patients
- ne permettra pas de répondre à toutes les molécules

➤ **Approche « protéine recombinante » : serait plus universelle**

- se rapprocher du NHSBT ? (mais ... pb marquage CE)
- Se rapprocher des fournisseurs (Grifols ? ...)

APPROCHE « PROTÉINE RECOMBINANTE »

➤ CD47 soluble

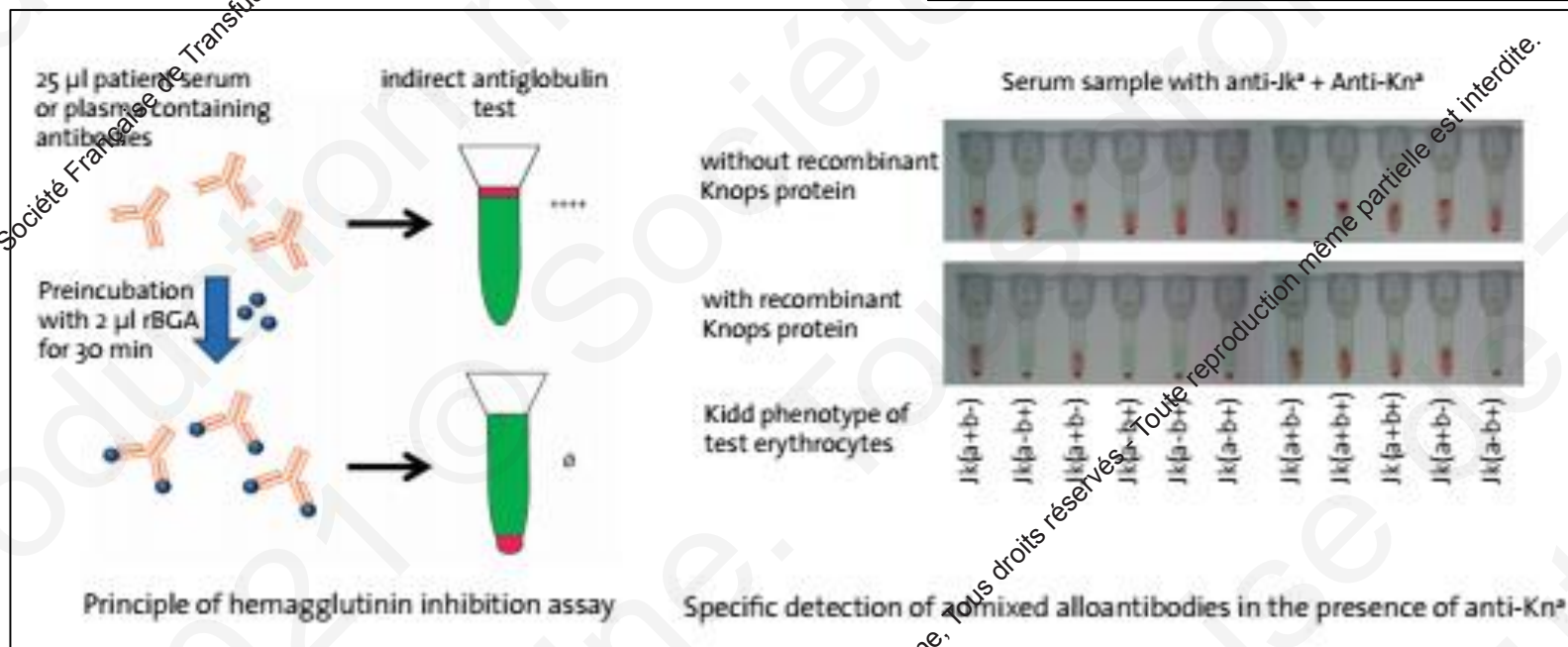
➤ monomères de SIPP α

- Réactifs à usage de recherche
- Pas de Marquage CE
- Coût +++

➤ Principe : exemple avec anti-Kn a



RECOMBINANT BLOOD GROUP ANTIGENS- SOLUTION FOR LIMITED RBC ALLOANTIBODY DETECTION



ANTI-CD47-SIRP α : UN NOUVEAU DÉFI POUR L'EFS

- ➔ **Comment communiquer** au mieux entre services de soins et services de transfusion pour anticiper les difficultés ?
- ➔ Quel délai de rendu de résultat et **quel risque de retard à la transfusion** ?
- ➔ **Quelle augmentation du besoin transfusionnel** ?
- ➔ **Quel effet délétère sur les stocks** de CGR polyphénotypés au détriment d'autres patients (drépanocytaires en particulier) ?
- ➔ **Quel risque d'immunisation** pour les patients traités par anti-CD47 ?
- ➔ **Quel surcoût réel** pour maintenir le niveau de sécurité transfusionnelle ? **Qui pour le supporter** ?