

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

Effets de l'Isatuximab vs Daratumumab sur les analyses d'immunohématologie

Btissam Chami
France Pirenne

LABORATOIRE IMMUNO-HEMATOLOGIE
EFIS SITE DE CRETEIL

EFIS ILE-DE-FRANCE



XXX^e congrès de la SFTS – Marseille – 24 au 26 Novembre 2021

Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partie.

SFTS

2021

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

Déclaration de conflits d'intérêts



Je n'ai pas de conflit d'intérêt

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

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



Anticorps monoclonaux anti-CD38

- Daratumumab (Janssen)
- Isatuximab (Sanofi)
- Principalement : myélome multiple réfractaire ou en rechute ; autres pathologies



Isatuximab (SARCLISA[®], Sanofi)

- La molécule CD38 : fortement exprimée sur les plasmocytes ; présente sur d'autres cellules **dont les hématies**
- Isatuximab : anticorps monoclonal IgG1, se lie à un épitope extracellulaire spécifique du CD38
- 2 essais cliniques de phase 3 : ICARIA-MM et IKEMA

RAI : panagglutination ; mais n'est pas observée chez tous les patients (1/3 environ).

- ♦ ICARIA-MM : 67/99 patients (67%) (Attal M. et al, Lancet, 2019)
- ♦ IKEMA : 103/177 patients (63%) (Moreau P. et al, EHA, 2020)

 Etude Sanofi :

👉 Évaluer les interférences de l'ISA en TIA

👉 Suppression des interférences par le DTT 0,2M



Etude des interférences en IH ISA vs DARA

Laboratoires IH	Echantillons	Ac monoclonaux anti-CD38	Concentration µg/ml	Méthodes
EFS Ile-de-France Site de Créteil	Donneurs	Isatuximab	50 - 150 - 300 - 600 - 1000	♦TIA ♦Microfiltration sur gel
		Daratumumab	50 - 150 - 300 - 600 - 1000	♦DTT 0,2M
Toho University Medical Center, Omori Hospital Japon	Simulated patient plasma (SPP)	Isatuximab	0,5 - 1 - 5 - 10 - 200	♦TIA ♦Tube PEG ♦DTT 0,01M ou 0,2M
University of California San Francisco Transfusion Service USA	Patients	Isatuximab	0,1 - 1 - 10 - 108 - 297 - 372 - 487 - 601 - 945	♦TIA ♦Microfiltration sur gel, tube
		Daratumumab	0,1 - 1 - 10 - 18 - 313 - 574 - 745 - 915	♦DTT 0,2M

ECHANTILLONS

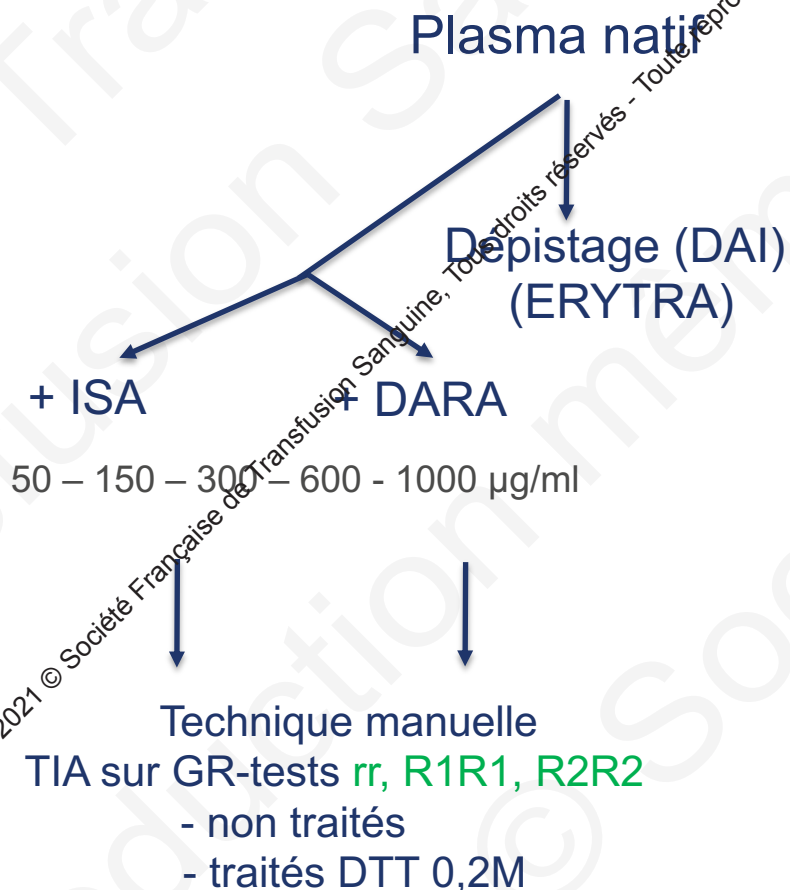
- ♦ 14 donneurs

TECHNIQUES EN MICROFILTRATION SUR GEL

- ♦ Technique automatisée (ERYTRA)
- ♦ Technique manuelle (cartes-gels, Grifols)
- ♦ DAI (dépistage Ac irréguliers)
- ♦ DAI après alloadsorption (6 cycles, 25°C)
- ♦ EDA (IgG, C3d)
- ♦ Phénotypes étendus (FY, JK, MNS)



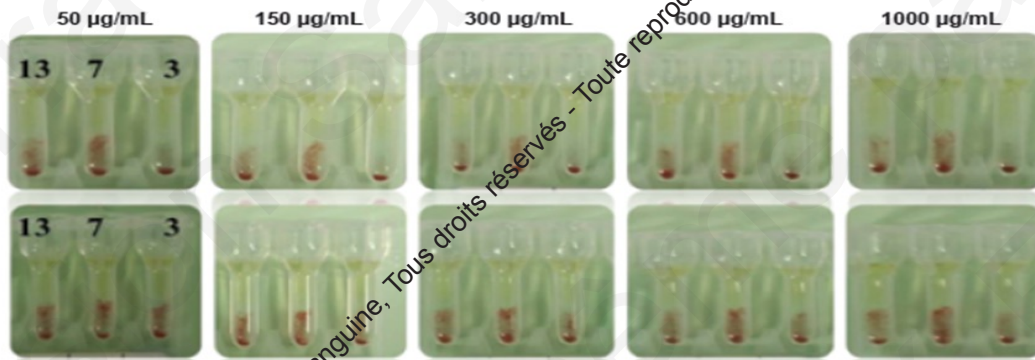
Technique indirecte à l'antiglobuline plasma + isatuximab vs daratumumab (1)



ECHANTILLONS		ISATUXIMAB (µg/ml)					DARATUMUMAB (µg/ml)				
		50	150	300	600	1000	50	150	300	600	1000
1	R1R1	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+
	R2R2	1+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
	rr	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
2	R1R1	1+	1+	1+	1+	1+	2+	2+	2+	2+	2+
	R2R2	1+	1+	1+	1+	1+	2+	2+	2+	2+	2+
	rr	0,5+	0,5+	0,5+	0,5+	0,5+	1+	1+	1+	1+	1+
3	R1R1	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
	R2R2	1+	1+	1+	1+	1+	2+	2+	2+	2+	2+
	rr	1+	1+	1+	1+	1+	2+	2+	2+	2+	2+
4	R1R1	1+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
	R2R2	1+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
	rr	1+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
5	R1R1	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
	R2R2	1+	1+	1+	1+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
	rr	1+	1+	1+	1+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
6	R1R1	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
	R2R2	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
	rr	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
7	R1R1	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+
	R2R2	1+	1+	1+	1+	1+	2+	2+	2+	2+	2+
	rr	1+	1+	1+	1+	1+	2+	2+	2+	2+	2+
8	R1R1	1+	1+	1+	1+	1+	2+	2+	2+	2+	2+
	R2R2	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
	rr	0,5+	0,5+	0,5+	0,5+	0,5+	1+	1+	1+	1+	1+
9	R1R1	0,5+	0,5+	0,5+	0,5+	0,5+	1+	1+	1+	1+	1+
	R2R2	1+	1+	1+	1+	1+	2+	2+	2+	2+	2+
	rr	0,5+	0,5+	0,5+	0,5+	0,5+	1+	1+	1+	1+	1+
10	R1R1	1+	1+	1+	1+	1+	2+	2+	2+	2+	2+
	R2R2	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
	rr	0,5+	0,5+	0,5+	0,5+	0,5+	1+	1+	1+	1+	1+
11	R1R1	2+	1+	2+	1+	1+	2+	2+	2+	2+	2+
	R2R2	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
	rr	1+	1+	1+	1+	1+	2+	2+	2+	2+	2+
12	R1R1	2+	1+	1+	1+	1+	2+	2+	2+	2+	2+
	R2R2	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
	rr	0,5+	0,5+	0,5+	0,5+	0,5+	2+	2+	2+	2+	2+
13	R1R1	1+	1+	1+	1+	1+	2+	2+	2+	2+	2+
	R2R2	1+	1+	1+	1+	1+	2+	2+	2+	2+	2+
	rr	0,5+	0,5+	0,5+	0,5+	0,5+	1+	1+	1+	1+	1+
14	R1R1	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
	R2R2	1+	1+	1+	1+	1+	2+	2+	2+	2+	2+
	rr	1+	1+	1+	1+	1+	2+	2+	2+	2+	2+

Technique indirecte à l'antiglobuline plasma + isatuximab vs daratumumab (2)

A



(A) Gel IATs performed with the plasma of a healthy donor spiked with increasing concentrations of **isatuximab (top panels)** or **daratumumab (lower panels)** and RBC reagents 13, 7 and 3 which display a broad erythrocyte phenotypic distribution.

B

Blood bank	Anti-CD38 mAb	Concentration	IAT method	IAT agglutination grade	DTT 0.2 M*
Établissement Français du Sang, Île-de-France	Isatuximab	50, 150, 300, 600, and 1000 µg/mL	Gel	W+: 17% 1+: 47% 2+: 36%	Negative
	Daratumumab	50, 150, 300, 600, and 1000 µg/mL	Gel	1+: 19% 2+: 81%	Negative
Toho University Medical Center, Amori Hospital	Isatuximab	10 and 200 µg/mL	Tube PEG	0: 3% W+: 10% 1+: 84% 2+: 3%	Negative*
University of California San Francisco (UCSF) Transfusion Service	Isatuximab	0.1, 1, 10, 108, 297, 372, 487, 601, and 945 µg/mL	Gel	1+: 94% 2+: 6%	Negative
	Daratumumab	0.1, 1, 10, 18, 313, 574, 745, and 915 µg/mL	Gel	1+: 56% 2+: 44%	Negative
	Isatuximab	0.1, 1, 10, 108, 297, 372, 487, 601, and 945 µg/mL	Tube PEG	0: 52% W+: 46% 1+: 2%	Negative
	Daratumumab	0.1, 1, 10, 18, 313, 574, 745, and 915 µg/mL	Tube PEG	0: 17% W+: 74% 1+: 9%	Negative
	Isatuximab	0.1, 1, 10, 108, 297, 372, 487, 601, and 945 µg/mL	Tube LISS	0: 72% W+: 28%	Not tested
	Daratumumab	0.1, 1, 10, 18, 313, 574, 745, and 915 µg/mL	Tube LISS	0: 31% W+: 69%	Not tested
	Isatuximab	0.1, 1, 10, 108, 297, 372, 487, 601, and 945 µg/mL	Solid phase	0: 78% 1+: 15% 2+: 7%	Not tested
	Daratumumab	0.1, 1, 10, 18, 313, 574, 745, and 915 µg/mL	Solid phase	0: 11% 1+: 26% 2+: 52% 3+: 9%	Not tested

(B) Summary results of standard IATs performed with plasma samples spiked with different concentrations of isatuximab or daratumumab and as well as with RBCs treated with 0.2 M DTT.

Extrait de:

“Anti-CD38 monoclonal antibody interference with blood compatibility testing: Differentiating isatuximab and daratumumab via functional epitope mapping”. Chami B. et al. soumis, TRANSFUSION

*Similar results obtained with DTT 0.01 M

Autres tests immunohématologiques

- 10 échantillons :
plasma + anti-RH1/anti-FY1 + ISA/DARA

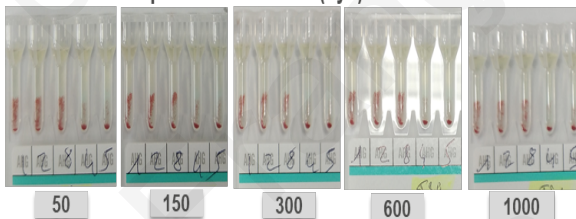
GR-tests RH:1;RH:-1 / FY:1,2; FY:-1,2

TIA : panagglutination

Panel de GR traités DTT 0,2M

TIA : anti-RH1 ; anti-FY1

Echantillon 2 : plasma + anti-FY1 (Fya)



Isatuximab (µg/ml)

Daratumumab (µg/ml)

- 3 échantillons : plasma + ISA/DARA => alloadsorption (6 cycles, 37°C)

TIA adsorbat : panagglutination, intensités hétérogènes

Panel de GR traités DTT 0,2M => résultats négatifs

- 5 échantillons : avant sensibilisation GR par ISA et DARA :

EDA => négatifs et phénotype étendu déterminé

après sensibilisation GR par ISA et DARA :

EDA IgG positif ou négatif

Phénotypes étendus ininterprétables



En résumé

Comparé au daratumumab, l'isatuximab montre :

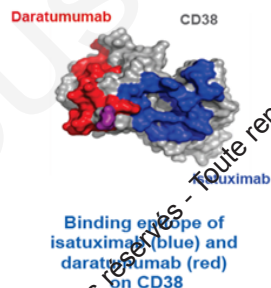
- **En TIA** : une panagglutination éliminée par le DTT 0,2M
 - Intensités d'agglutination non-dose dépendantes
 - **Intensités** des réactions d'agglutination **plus faibles**
 - **Hétérogénéité de l'intensité** des hémagglutinations en TIA de (+) à 2+ d'un échantillon à l'autre
- **Autres examens IH** : résultats identiques (ISA vs DARA)
 - ** EDA : peut être IgG positif, ou négatif
 - ** Phénotype étendu : ininterprétable, non dose-dépendant
 - ** Alloadsorptions : pas d'impact

Mécanisme de fixation de ces 2 anti-CD38 à leur récepteur ?

- Etude in vitro (Sanofi) (Anti-CD38 interference with blood compatibility testing: differentiating isatuximab and daratumumab via functional epitope mapping, Song Z. et al., (Poster) AACR meeting 2021 ; Article soumis, Chami B. et al., TRANSFUSION).

Diverses expériences : comparer la fixation aux GR de l'Isa et Dara seuls ou en présence d'un AcM de souris ou un analogue NAD inhibiteur du CD38

- Le DARA reconnaît directement son site de fixation
- L'ISA nécessite un co-facteur pour se fixer sur le CD38, révélant **l'existence d'un épitope masqué**



- Quel co-facteur plasmatique intervient dans la fixation de l'ISA?

Remerciements :

La Maison du Don de Créteil, les donneurs

Bruno Leroux

Loïc Le Marchand

Diannyl Adenet

de l'équipe du laboratoire IH, site EFS de Créteil (Mondor)



efs.sante.fr