



Société Française d'Hémaphérèse 2015

Cochin, 27 Novembre 2015

**Échec de Mobilisation de cellules souches du
sang périphérique : état actuel et futur**

**Pitié-Salpêtrière Hospital-Paris- France
Paris-VI**

Nabih AZAR

Mobilisation de CSHP*

Sujets clés:

- Repères Historiques
- La mobilisation aujourd'hui
- Que faire en cas d'échec ?
- Impacts économiques et sanitaires de l'échec

*Cellules Souches Hématopoïétiques Périphériques

Repères Historiques

- 1940 : transplantation autologue de moelle osseuse chez les chiens : mais comment conserver la moelle?
- 1949 : *Polge et al* ont réussi la cryopréservation de sperme de buffle dans le glycérol.
- 1956 : la cryopréservation a été utilisée avec succès pour la congélation de moelle, mais absence de connaissances quant à l'utilisation de cette technique

- 1970s : description d'un taux élevé de progéniteurs dans le sang des patients atteints d'un syndrome myéloprolifératif
- 1970s: découverte d'un taux élevé de progéniteurs dans le sang des patients traités par l'Endoxan à la fin de l'aplasie
- 1970s: notion de l'intérêt de la transplantation autologue
- 1980s : 1^{ère} transplantation de CSH du sang (après une mobilisation par Endoxan)

1984 : Identification du CD34

- 1984 : *Civin* a identifié le CD34 sur les CSH, découverte induisant une grande compréhension des CSH et de leur manipulation
- Depuis, la mobilisation de CSH du sang est en permanente progression et amélioration

Evolution de la mobilisation

1980s : la chimio-mobilisation :
(avant l'ère du G-CSF)

- ✓ Chimiothérapie contenant de l'Endoxan
- ✓ 5 Cytaphérèses à la sortie de l'aplasie
- ✓ Attente 15 jours des résultats (réussite/échec) de CFU.GM

Evolution de la mobilisation

L'ère du G-CSF

- ✓ Début 1990: Le G-CSF après une chimiothérapie (Endoxan) conduit à une augmentation plus importante des CD34
- ✓ Le GM-CSF a été testé mais a un taux de toxicité élevé
- ✓ Vers 1995: Une dose élevée de G-CSF seul donne une bonne mobilisation

La mobilisation aujourd'hui

- ✓ Chimio-mobilisation: chimiothérapie à base d'Endoxan ou d'Aracytine, suivie de G.CSF
- ✓ Mobilisation à l'état d'équilibre: G.CSF seul à forte dose

La Mobilisation optimale

- ✓ Recueil d'une grande quantité de CD34
 - ✓ Nombre faible de cytophèses
- liée directement aux taux de CD34 dans le sang

Echec de Mobilisation

L'échec de mobilisation est défini comme un taux faible de CD34 circulant, insuffisant pour réaliser une cytophérèse (10-20/ μ l),

Il est constaté chez environ 15% des patients (10-20%)

Facteurs pronostiques d'une mobilisation insuffisante

- ✓ Age
- ✓ Pathologie (type, infiltration médullaire)
- ✓ ATCD d'irradiation
- ✓ ATCD thérapeutique (chimiothérapie longue, Fludarabine, Thalidomide etc)
- ✓ Facteurs mal définis comme le taux de SDF1?, forte expression de CXCR4 à la surface de cellules.

1 J Hematother Stem Cell Res. 2003 Aug;12(4):425-34,

2 Olivieri et al (GITMO) (2011) *Bone Marrow Transplantation* 1 – 10

3 Costa et al (2011a) *Bone Marrow Transplant* 46 (1):64-69

4 Douglas K et al (2011) (abstract #P1080). EBMT, Paris April 5

Quoi faire en cas d'échec

- **SCF**
- Nouvelle mobilisation par chimiothérapie?
- Nouvelle mobilisation à l'état d'équilibre après une période de repos?
- Plerixafor en remobilisation/à la demande
- Traitements à venir

- ✓ POL6326
- ✓ ALT-1188

SCF

fin des années 1990

- ✓ En association avec le G-CSF
- ✓ En association avec une chimio-mobilisation

- Trop allergique
- Hospitalisation longue
- Efficacité limitée
- Rendement faible

⇒ **d'où l'arrêt d'utilisation**

Ancestim (recombinant human stem cell factor, SCF) in association with filgrastim does not enhance chemotherapy and/or growth factor-induced peripheral blood progenitor cell (PBPC) mobilization in patients with a prior insufficient PBPC collection, da Silva MG et al, BMT, 2004 Oct;34(8):683-91.

Remobilisation par chimiothérapie

- Profiter d'une chimiothérapie organisée pour le traitement de la pathologie (LNH) : mais, probabilité de succès?
- Organiser une chimiothérapie par EDX à seul but de mobilisation? (effets secondaires)

Remobilisation à l'état d'équilibre après une période de repos

- ✓ Quelle période de repos : courte (1 semaine) ou longue (4 semaines) ?
- ✓ Quelle dose de G-CSF : standard (10 µg/kg) ou très forte (20-30µg/kg) ? *Dawson MA et al Bone Marrow Transplant. 2005 Sep;36(5):389-96*
- ✓ Quel impact sur le programme du traitement?
Quel risque/ quel bénéfice ?

Plerixafor

- ✓ Remobilisation ou rattrapage à la demande
- ✓ En association au G.CSF seul?
- ✓ En association à la chimiothérapie de mobilisation

Plerixafor

- rattrapage à la demande -

- ✓ Disponibilité du produit à la pharmacie?
- ✓ Modalité de dispensation (admission ou rétrocession)
- ✓ Organisation de l'administration dans un délai court
- ✓ Organisation de la cytophérèse dans un délai court

Les nouveaux inhibiteurs de la CXCR4

POL6326

- Testé chez 16 MM en Allemagne
- A été évalué pour l'efficacité et la contamination tumorale

Stefan SCMITT & al, international myeloma foundation

ALT-1188:

- Testé dans le model murin
- 2.7 fois plus efficace que le Plerixafor
- ASH 2013, **891 ALT-1188: A New CXCR4 Antagonist In Development For Mobilization Of HSPCs**

Résumé des recommandations ASBMT/EBMT

- Mobilisation de CSH par le G-CSF ou en association avec la chimiothérapie
- Chimiothérapie spécifique de mobilisation (EDX) / chimiothérapie du traitement de la maladie
- Identifier les mauvais mobilisateurs (âge, pathologie, ATCD thérapeutiques, faible taux de CD34 dans le sang)
- Utilisation de Plerixafor si mauvais mobilisateur (remobilisation/à la demande)
- Cible minimum = 2×10^6 /kg de CD34, optimal = 5×10^6

Impacts économiques et sanitaires d'une bonne mobilisation

	Health Impact	Economic Impact
Predictable collection dates	<ul style="list-style-type: none"> • Maintaining of chemotherapy scheduling • Minimizing stress • Improving compliance 	<ul style="list-style-type: none"> • Better rationalization of medical resources • Avoid WE collection & processing (increase medical resources use & cost)
Minimal apheresis N°	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce neutrophils in graft • Less apheresis toxicity • Better patients comfort 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce freezing procedures • Reduce freezing bag • Reduce medical resources solicitation
Maximal CD34+ in graft	<ul style="list-style-type: none"> • Faster engraftment • Reduce infectious events • Improve survival 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce hospital stay • Reduce transfusions • Reduce antibiotherapy

Algorithme de la décision sur le GH Pitié-Salpêtrière

PBSC mobilization autologous

Steady state (G-CSF 10µg/kg)
D1 to D6
Collection D5
Mostly Myeloma

Post chemotherapy
G-CSF 5µg/kg 48hrs after the end
of chemotherapy (10-12 days)
Mostly lymphomas

CD34+ <15/µl
WBC >20,000/µl

CD34+ >15/µl
Cyta

>3
Mozobil

Expected high
yield

Low yield

<3 interrupt
remobilization

Mozobil



Remobilization:
Chemotherapy
Increase G-CSF up to 30µl/kg (depends on max WBC achieved)
Mozobil added if CD34+ > 3

Evolution 2008 / 2011 / 2013

Pitié-Salpêtrière Hospital APBSC

Year	2008	2011	2013
Patient N° MM/NHL/Other	127 39/60/28	117 39/56/22	110 25/50/35
PB CD34 N°	385	316	251
Apheresis N°	239	210	173
Mean Apheresis/patient	2.1 (1-6)	↓ 16 % 1.8 (1-4)	↓ 9 % 1.6 (1-5)
Lost days	146	↓ 30 % 106	↓ 30 % 80
Definitive failure N°	18 (14%)	↓ 7 folds 2 (2%)	0
Patients (Mozobil)	0	21	14
Poor mobilizers	16%	20%	13%

Conclusion

- ✓ **La mobilisation de CSHP doit prendre en compte l'optimisation des prélèvements (efficacité/coût)**
- ✓ **Optimisation signifie prévisibilité du recueil, moins de cytophèreses, éviter l'échec et obtenir une forte dose de CD34**
- ✓ **La réduction du coût est une question centrale pour l'assurance maladie, à prendre en considération pendant la mobilisation et le recueil**
- ✓ **Le Plerixafor peut être un élément important pour atteindre cet objectif**
- ✓ **Des nouveaux inhibiteurs de CXCR4 comme POL6326 et ALT-1188 sont en cours de développement avec l'idée de faire la mobilisation et le recueil sans G-CSF, et de permettre l'obtention de cellules progéniteurs plus primitives, à utiliser aussi bien dans la transplantation autologue que dans la médecine réparatrice**

Merci



Passé

Futur

