



Indications des
allogreffes

JP VERNANT
11/12 2014

Parfois l'indication d'allogreffe est simple lorsqu'il n'y a pas /peu d'alternatives thérapeutiques

- - Déficits immunitaires constitutionnels
- - Aplasies médullaires
- - Hémoglobinopathies

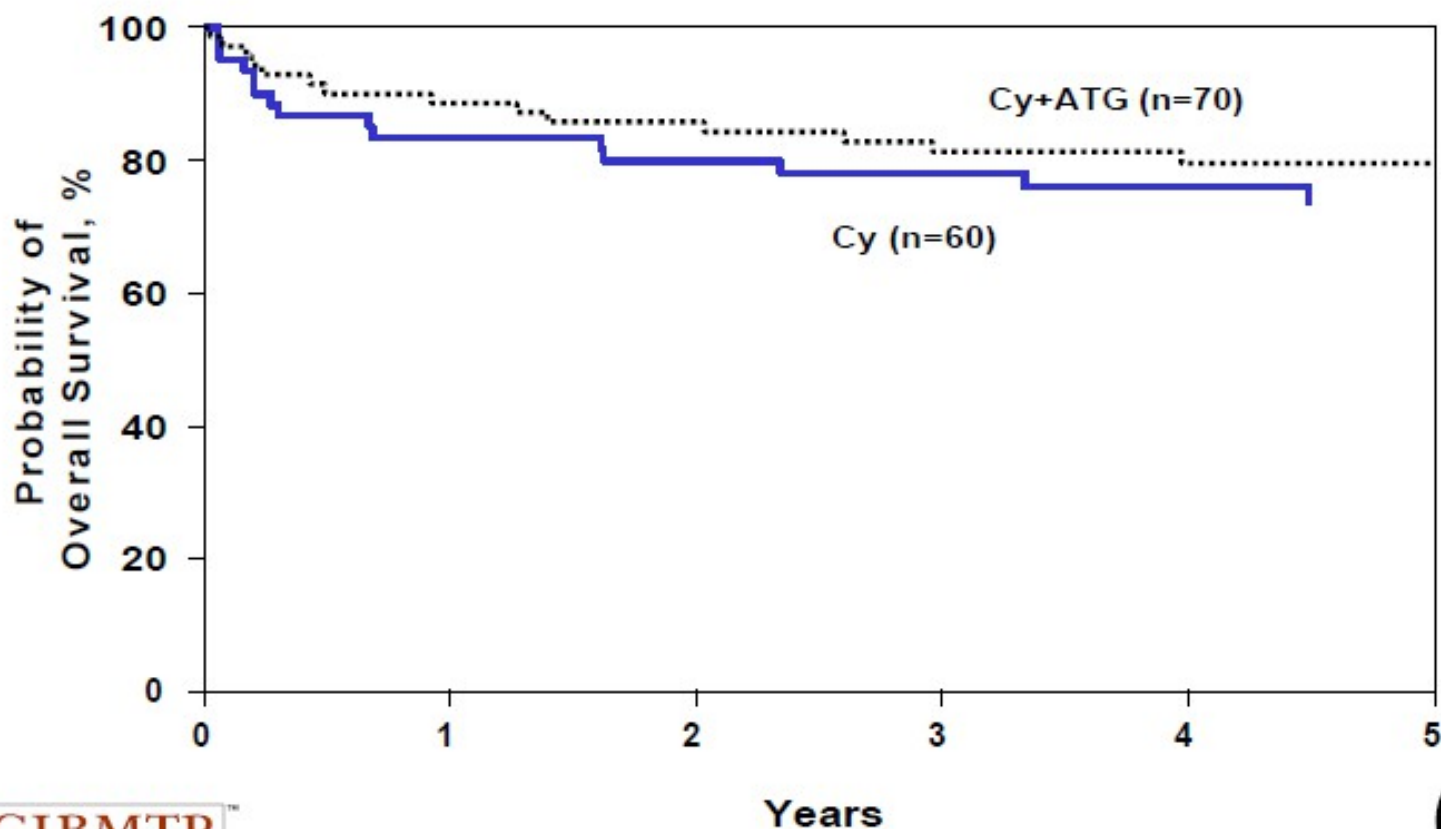
Parfois l'indication d'allogreffe est simple lorsqu'il n'y a pas /peu d'alternatives thérapeutiques

- - Déficits immunitaires constitutionnels
- - Aplasies médullaires
- - Hémoglobinopathies

Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens

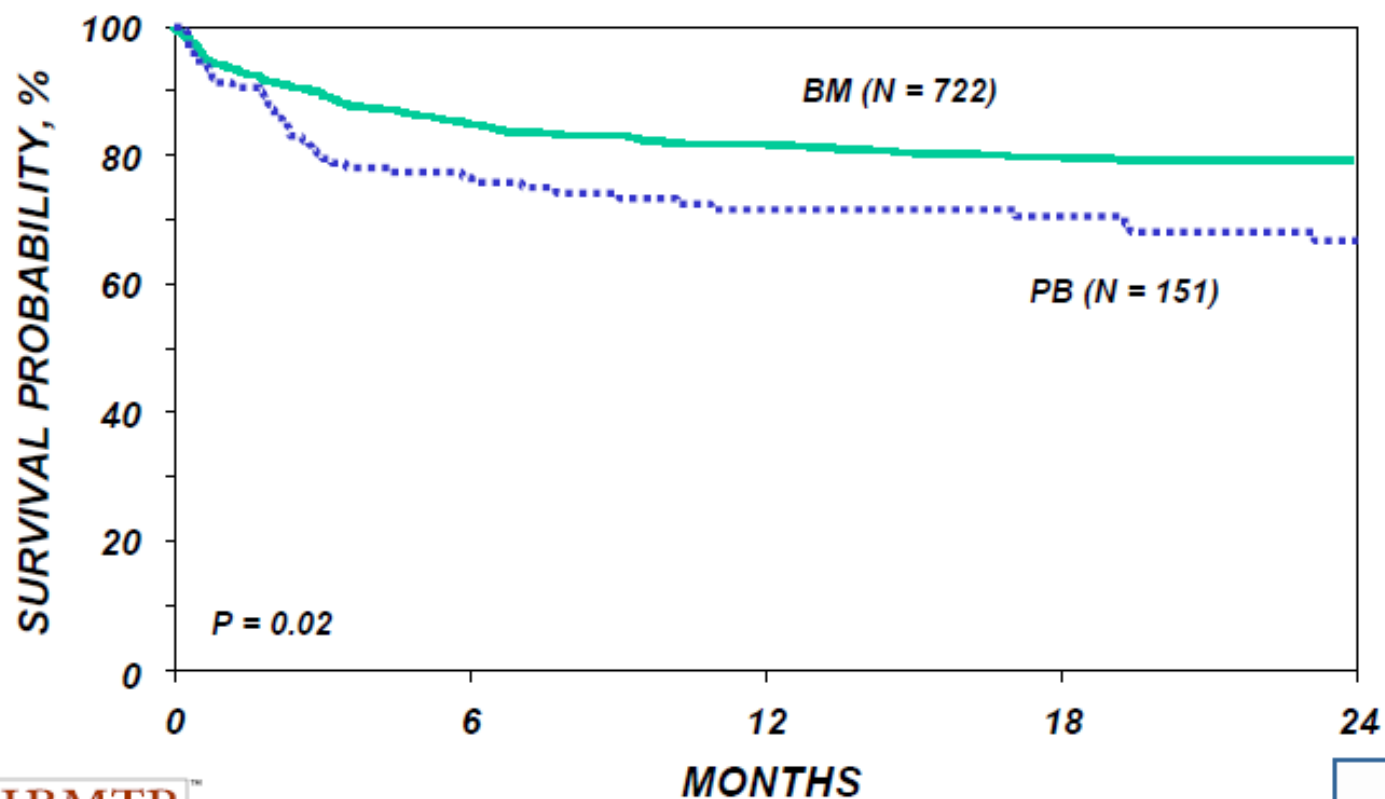
Richard E. Champlin,¹ Waleska S. Perez,² Jakob R. Passweg,³ John P. Klein,² Bruce M. Camitta,⁴ Eliane Gluckman,⁵ Christopher N. Bredeson,⁴ Mary Eapen,² and Mary M. Horowitz²

¹M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX; ²Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Medical College of Wisconsin, Milwaukee; ³Hôpitaux Universitaires, Geneva, Switzerland; ⁴Medical College of Wisconsin, Milwaukee; ⁵Hospital St Louis, Paris, France

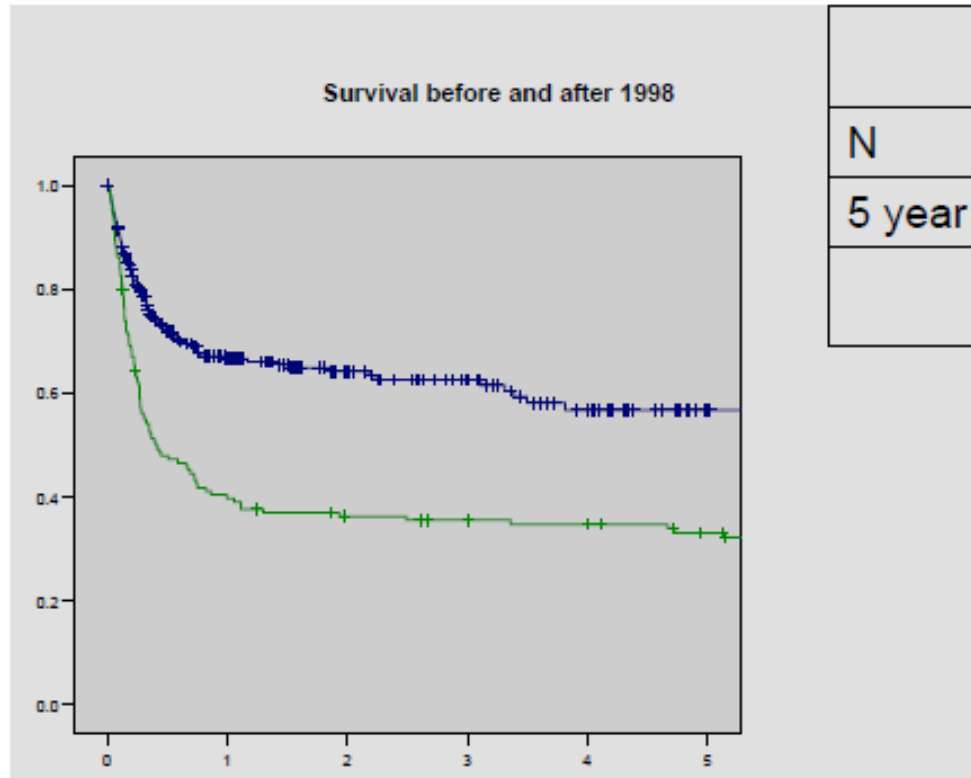




Stem Cell Source SURVIVAL



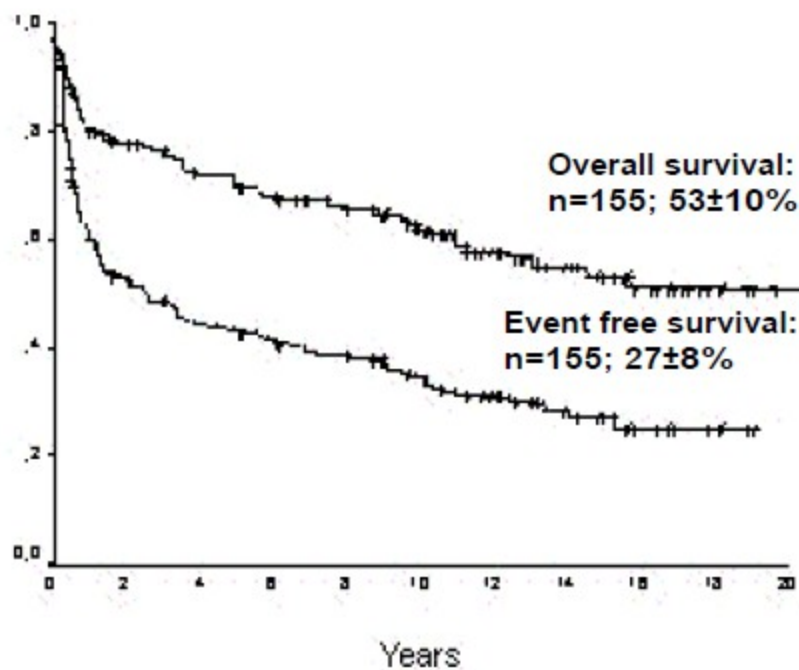
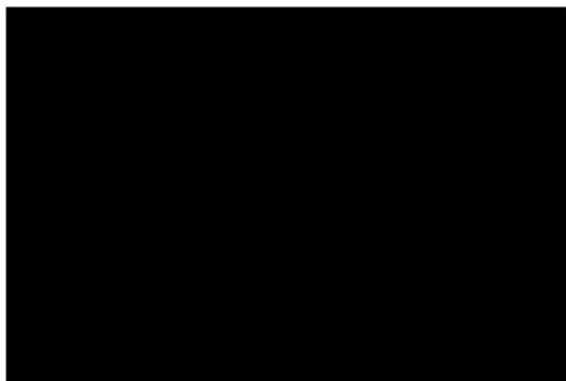
Improved Outcome after MUD transplant?



	Before 1998	After 1998
N	149	349
5 year	32% (+8)	57% (+8)
		p=<0.0001

mud

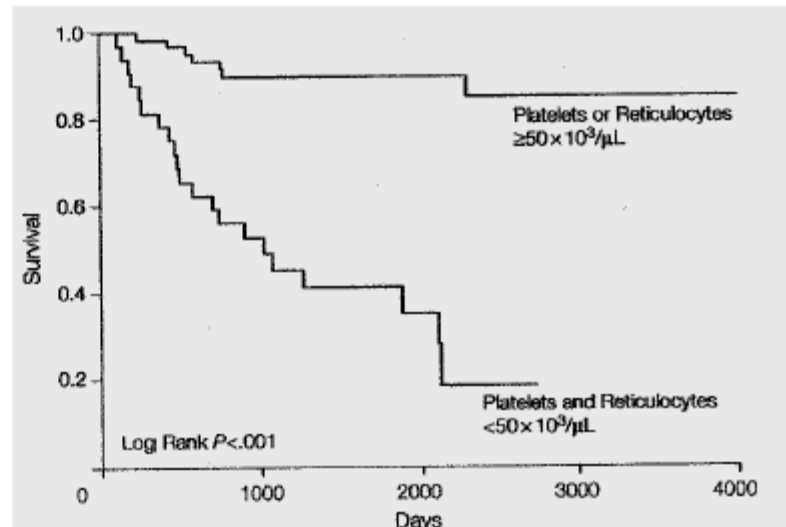
Event-free survival after IS



Quality of Response and Outcome

IS, 122 patients

- survival
 - 55% at 7 years
- Relapse common
 - Does not affect survival
- Response at 3 months by platelet / reticulocyte counts predicted
 - Response duration
 - Overall survival



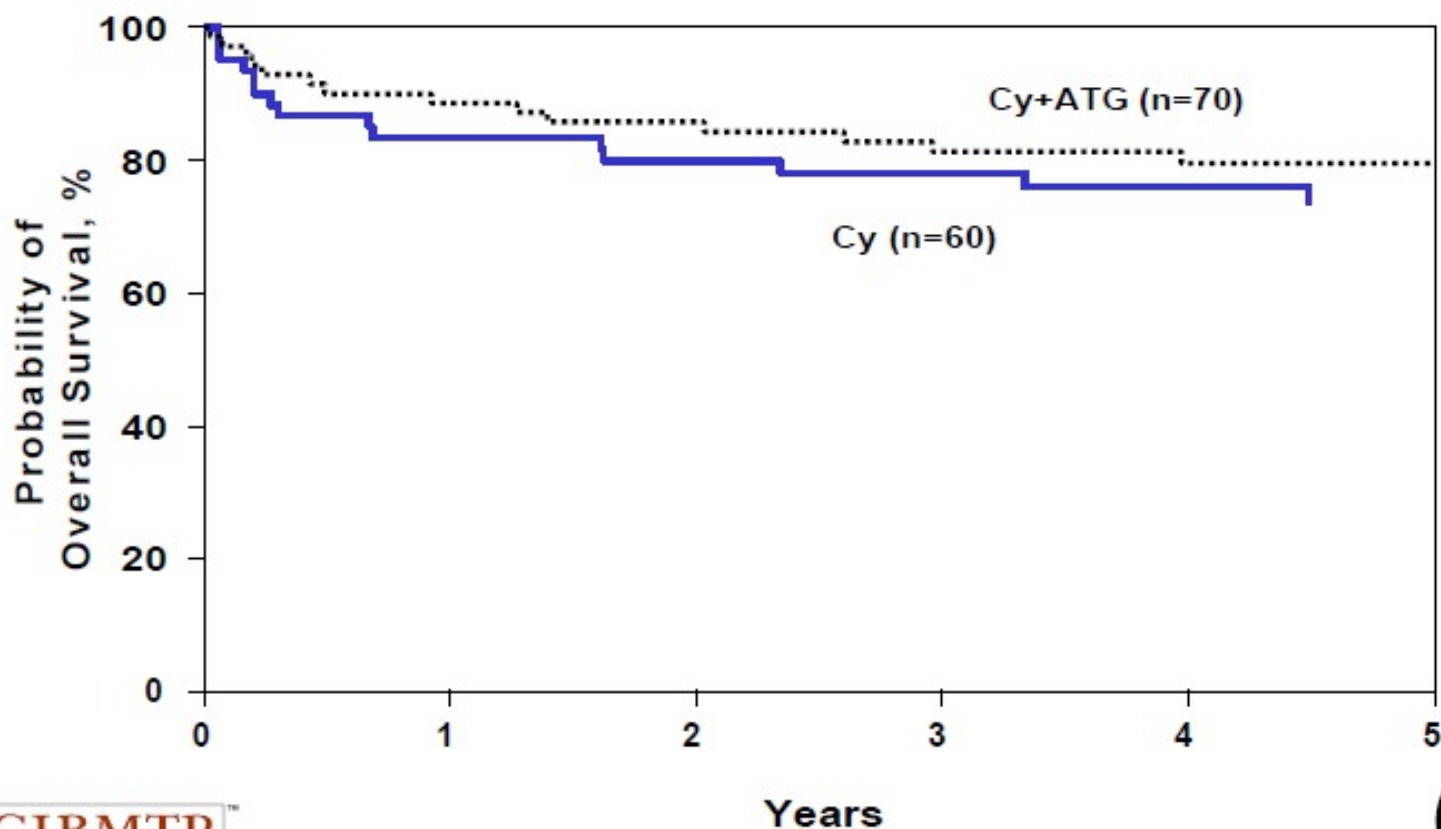
Rosenfeld S. JAMA. 2003; (289). 1130-1135



Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens

Richard E. Champlin,¹ Waleska S. Perez,² Jakob R. Passweg,³ John P. Klein,² Bruce M. Camitta,⁴ Eliane Gluckman,⁵ Christopher N. Bredeson,⁴ Mary Eapen,² and Mary M. Horowitz²

¹M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX; ²Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Medical College of Wisconsin, Milwaukee; ³Hôpitaux Universitaires, Geneva, Switzerland; ⁴Medical College of Wisconsin, Milwaukee; ⁵Hospital St Louis, Paris, France



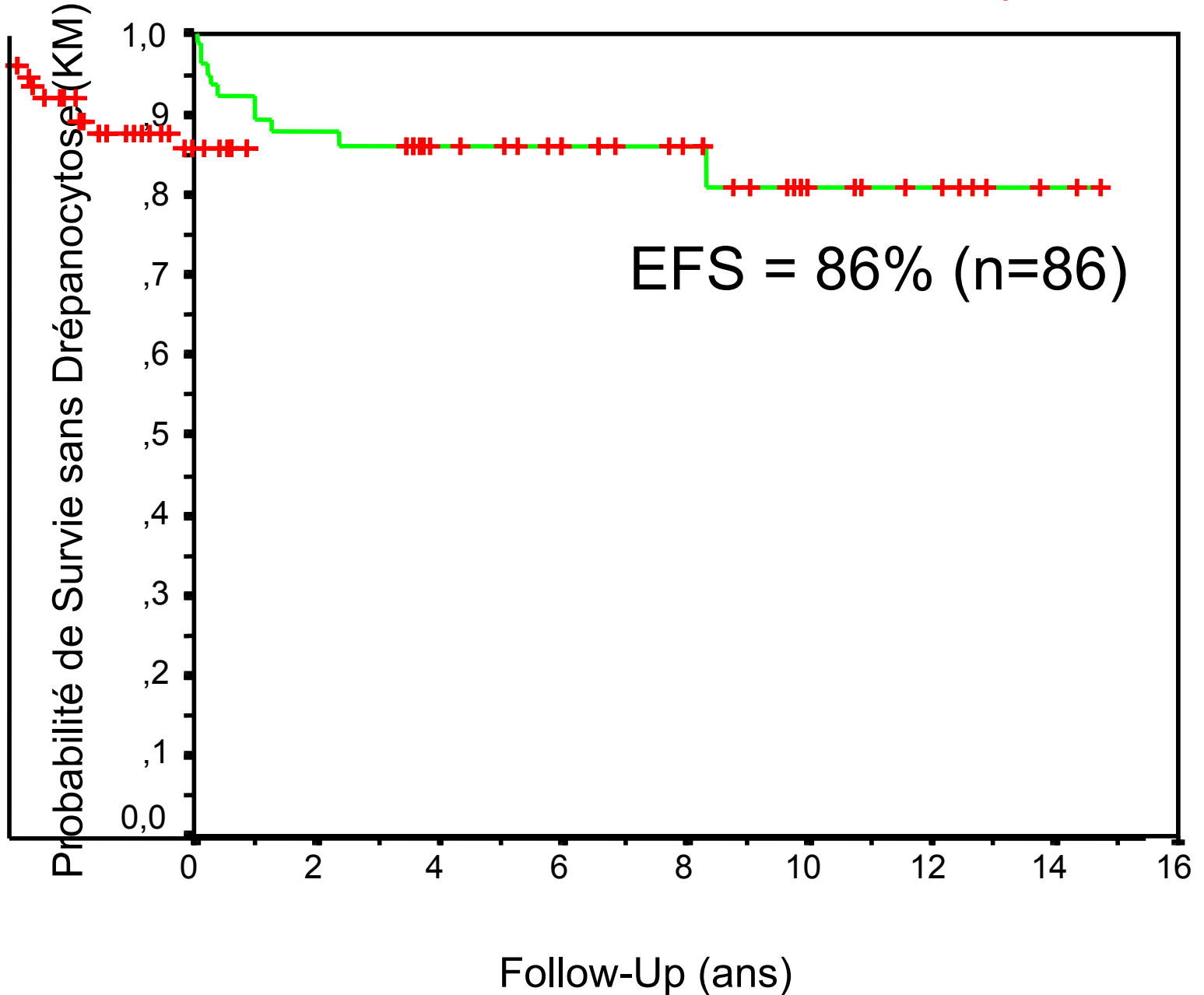
Parfois l'indication d'allogreffe est simple lorsqu'il n'y a pas /peu d'alternatives thérapeutiques

- - Déficits immunitaires constitutionnels
- - Aplasies médullaires
- - Hémoglobinopathies

Drépanocytose: maladie hématologique et rhéologique

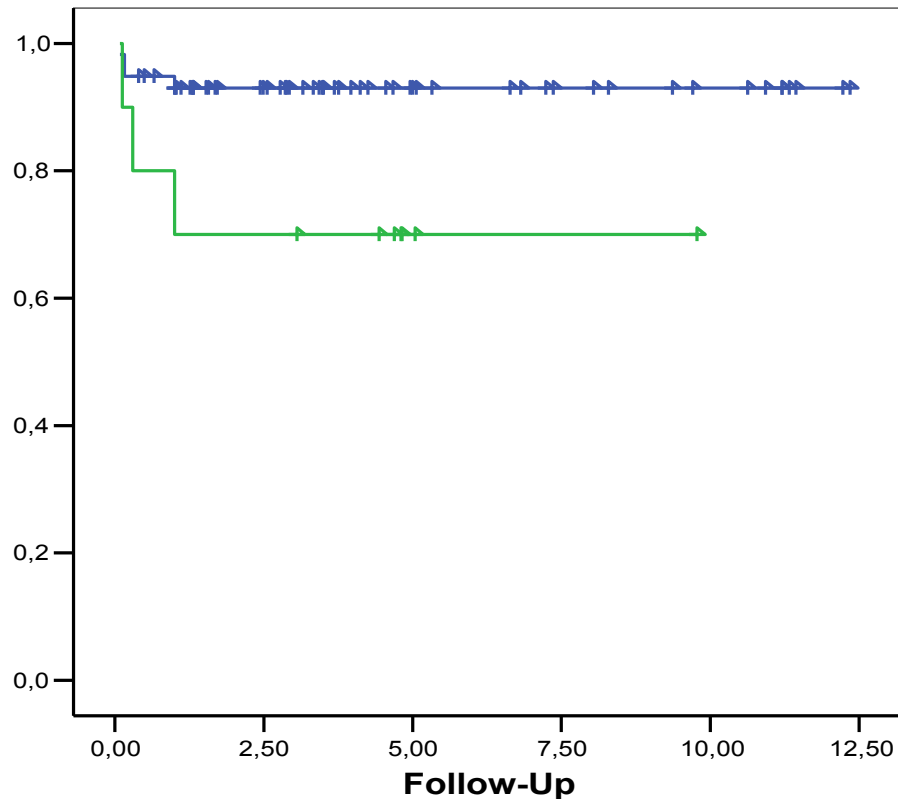
- Très fréquente:
 - 1/3260 enfants nés vivants en métropole(230/an)
 - 1/910 enfants nés vivants en Ile-de-France(170/an)
 - 1/304 enfants nés vivants en Guadeloupe (25/an)
- Grave:
 - 2 à 5% de mortalité dans les 5 premières années
 - morbidité élevée: CVO, AVC, STA, ostéonécrose, insuffisances respiratoire, cardiaque et rénale.

EFS: Survie sans événement (ni décès)



EFS (survie sans rejet) des < 15 ans avec SAL : 93.1%

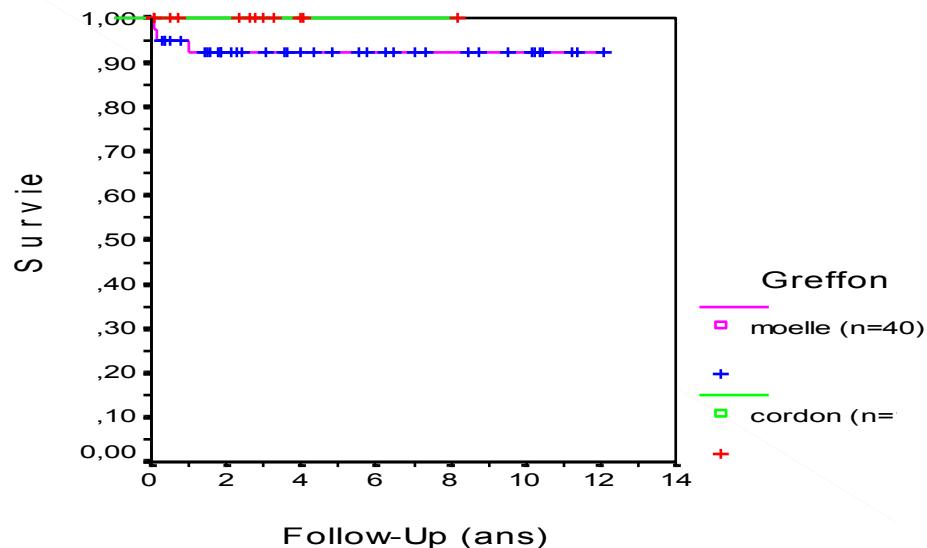
EFS and age (> or < 15 years)



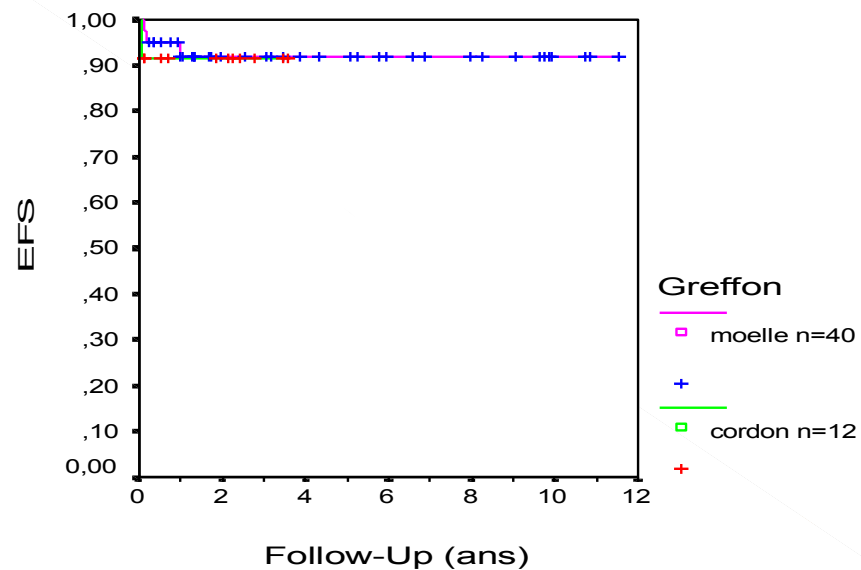
SFGM-TC 06/2005

Comparaison Cordons vs Moelles

<15ans et SAL: Survie selon greffon



<15 ans et SAL: EFS selon greffon



Indications

- Vasculopathie cérébrale
 - Gros vaisseaux:
 - AVC mais séquelles
 - Sténoses détectées par DTC et confirmées par ARM
 - DTC pathos (vit > 200 cm/sec) et ARM normale
 - Microvaisseaux: AVC infracliniques
 - Retentissement cognitif
- Ostéonécroses
- « Résistance à l'Hydréa »

- Les indications sont plus difficiles à définir dans les hémopathies malignes car
- - en dehors de la greffe les alternatives thérapeutiques progressent
- - de nouvelles techniques de greffes avec des donneurs autres que les germains HLA identiques se développent.

PROPHYLAXIE DE LA GVH

1970 : - MTX (Seattle) EDX (Baltimore)

1990 : - CSA
- MTX + CSA
- T-déplétion ex vivo (... + DLI : 2000)

1990 : - T-déplétion in vivo (ATG – CAMPATH)

2000 : - Tacrolimus
- Cellcept
- Rapamycine ...
- Conditionnement atténué

Choix entre risque de GVH et risque de rechute

GREFFONS

Années 1970 : MOELLE « BMT »

T-déplétion ex vivo : sélection négative
et éventuellement (1980) : sélection positive
+/- Add back
T-déplétion in vivo

Années 1990 : CSP : - prise plus rapide

- modifications de l'histoire de la GVH
- permet la prise - malgré des conditionnements
moins lourds - malgré une T-
déplétion lors des greffes HLA-mismatch

Sang placentaire : - exigence HLA moindre
problème quantitatif : expansion ?

2 sangs placentaires ?

- mais

DONNEUR

- 1970 : - germain HLA-identique

- 1990 : - donneur non apparenté → phéno 6/6 (générique)

fichier

phéno 10/10 (allélique)

(> 23 M)

- membres de la famille haplo-identiques

(GVL – NK-dépendante)

- sang placentaire (enfants)

placentaire

(> 700 000 unités)

banque de sang

- 2000 : - double sang placentaire (adultes)

Il n'y a plus de malades sans donneur même si la greffe est difficile

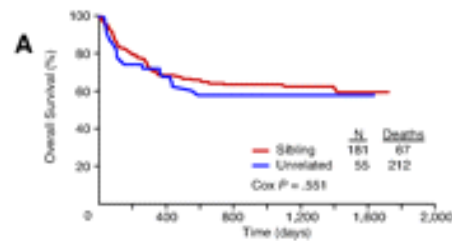
On n'a plus à « attendre un donneur »

Les donneurs alternatifs

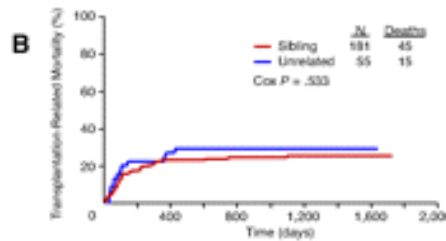


Allogeneic BMT in hematologic malignancy : HLA identical sibling vs 10/10 MUD (SFGM-TC study)

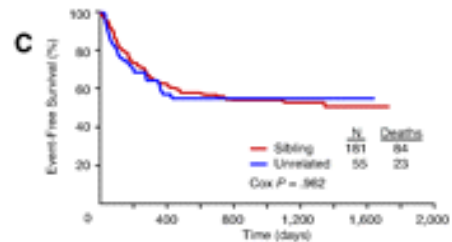
a)survie



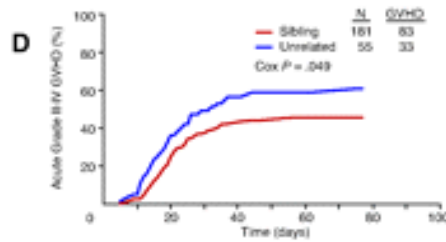
b) EFS



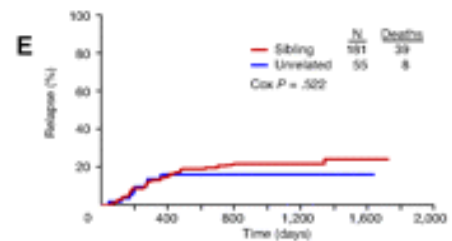
c)TR M



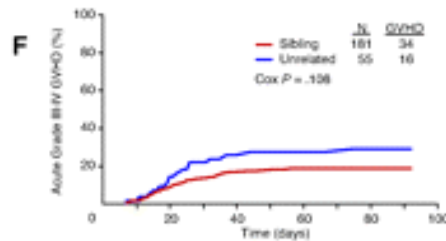
d)GVH 2-4



e)rechute

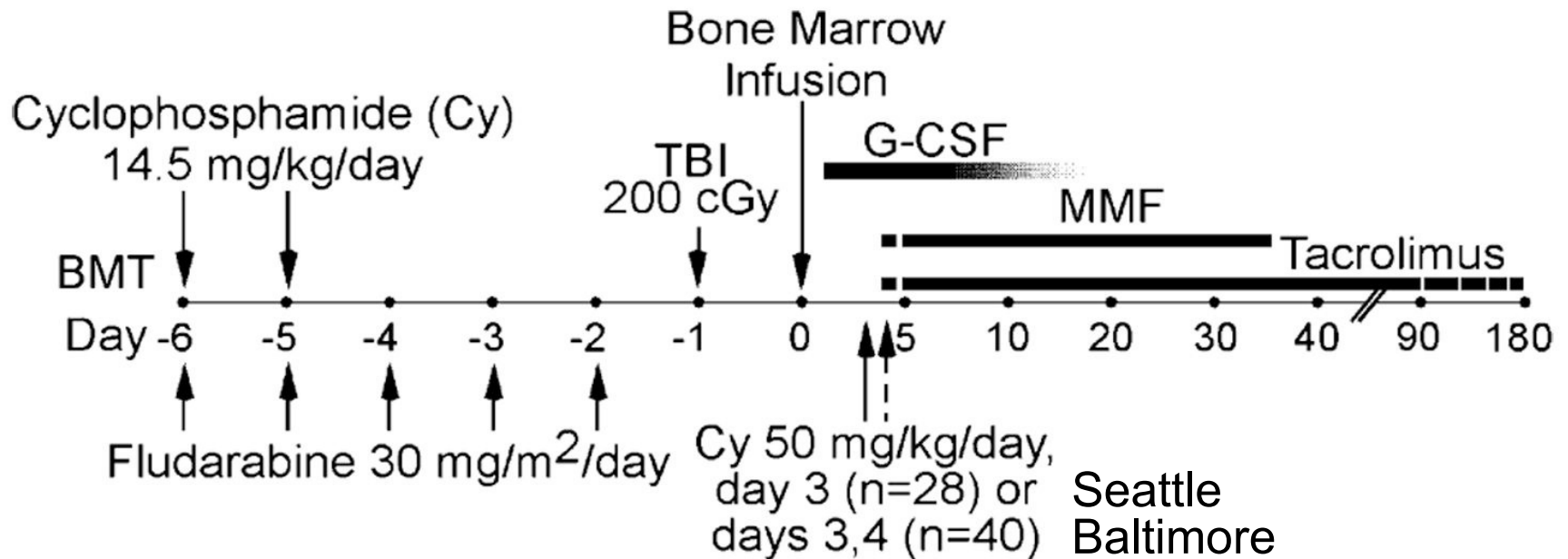


f)GVH 3-4



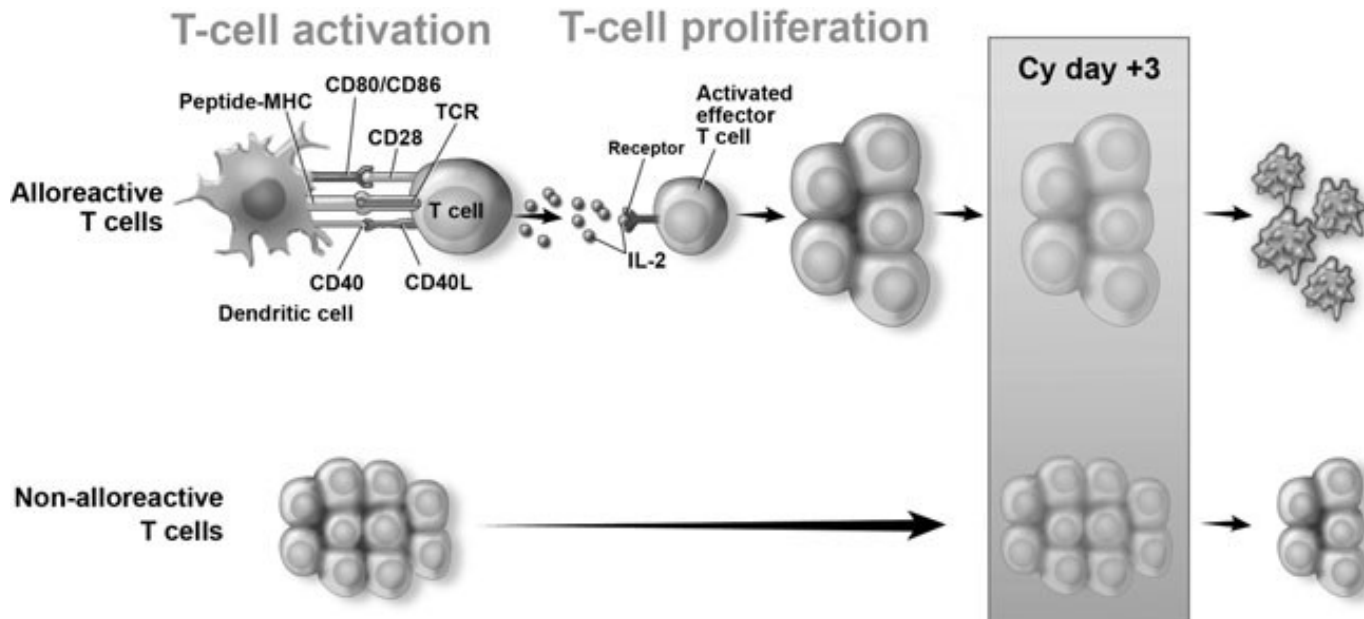
HLA haploidentical BMT for hematological malignancies using non myeloablative conditioning and high-dose post Tx cyclophosphamide

68 pts with poor risk hematological malignancies



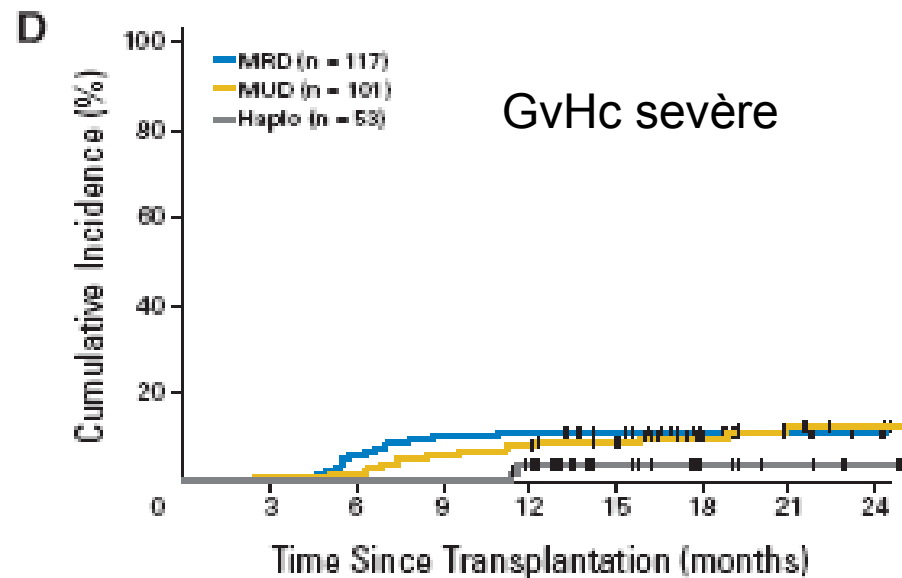
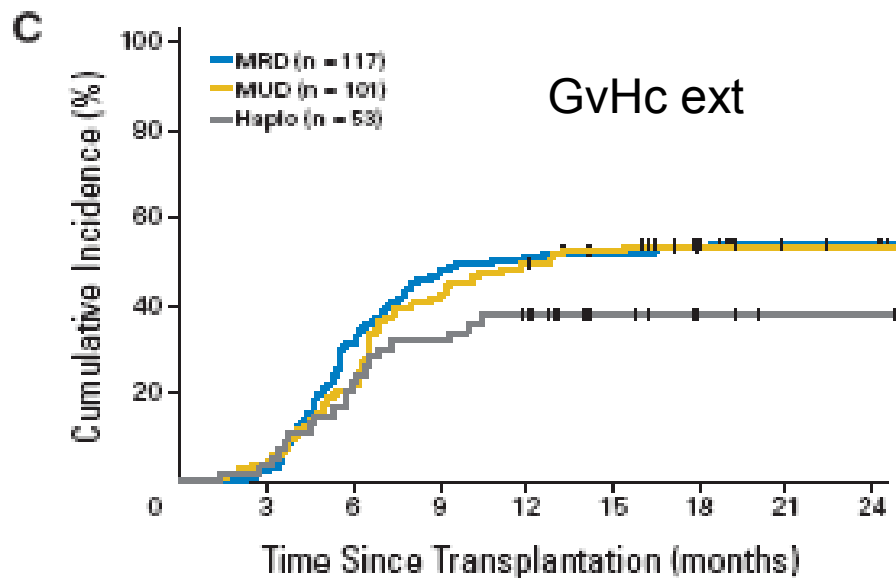
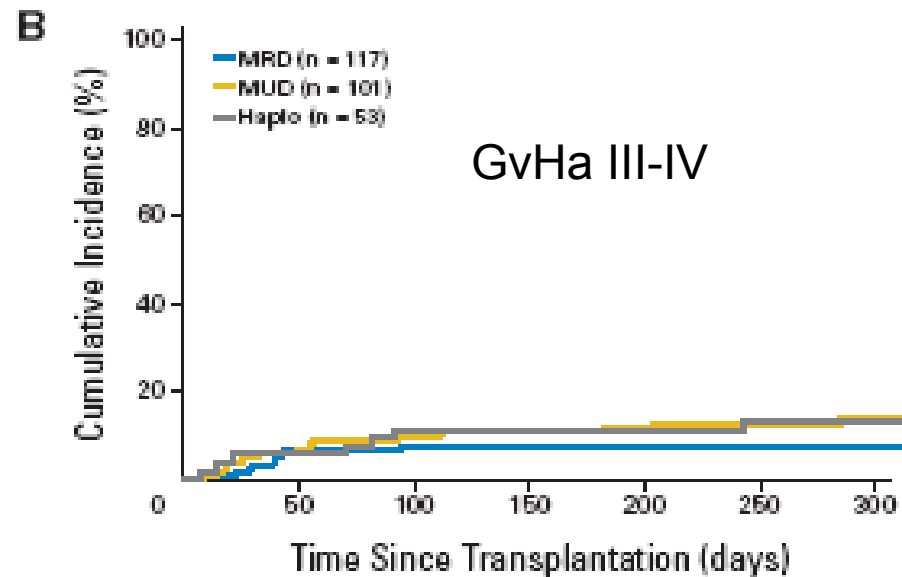
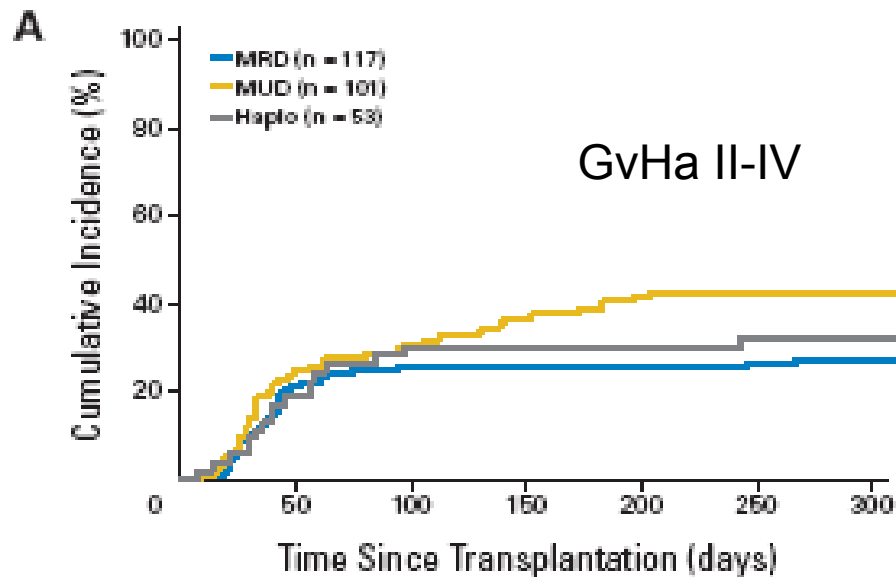
Luznik, BBMT 2008

Mechanism for the induction and maintenance of the tolerance by high dose Cy

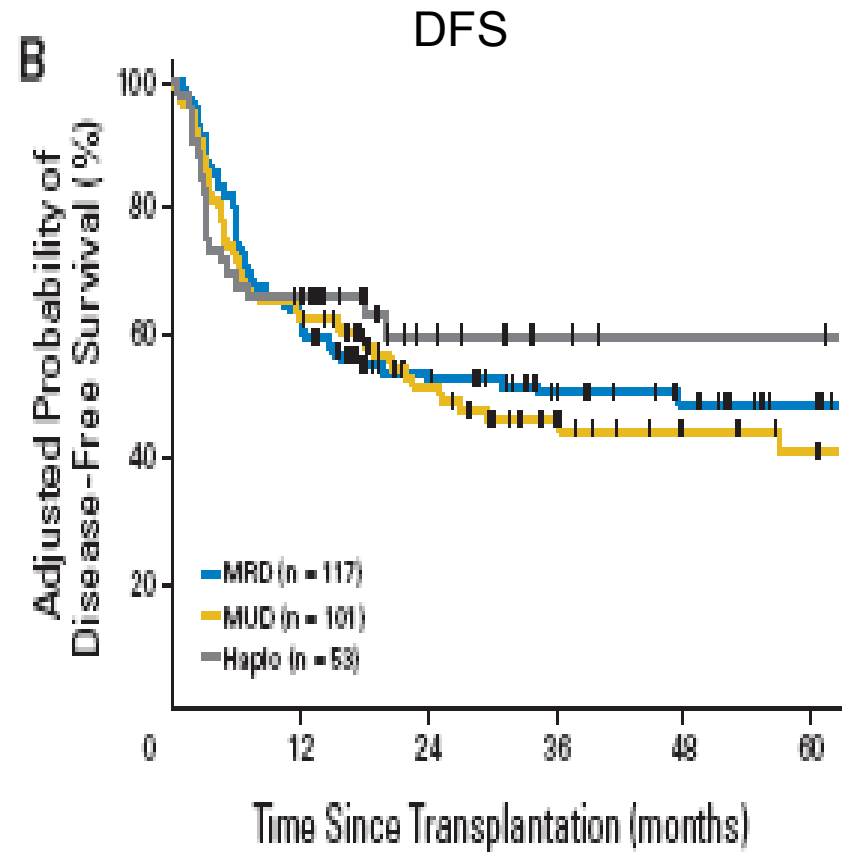
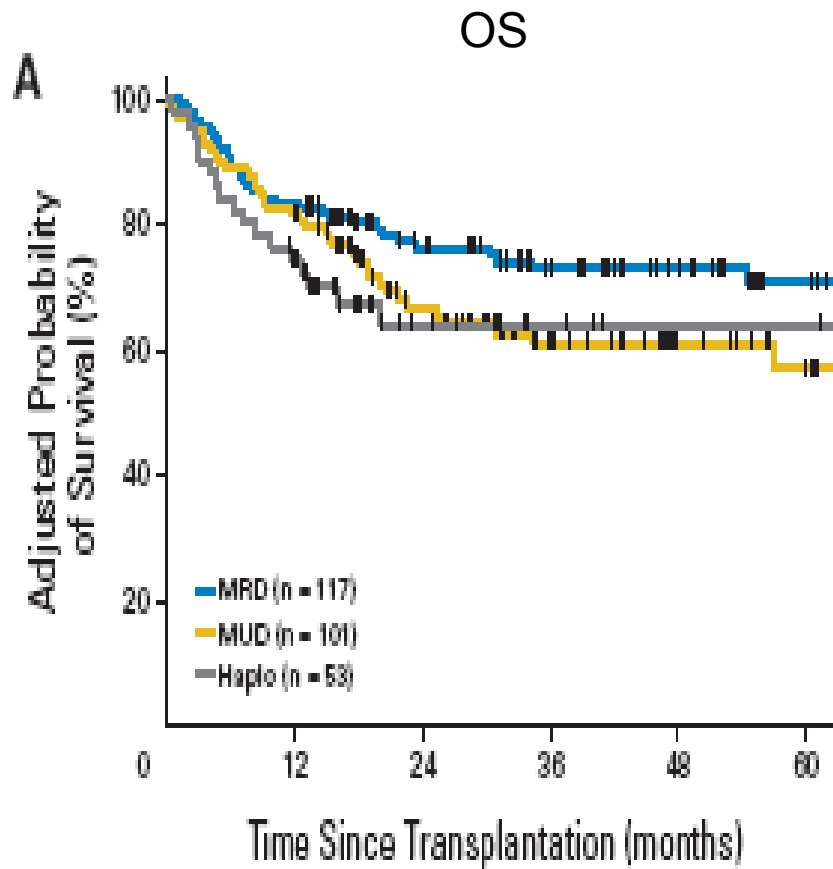


- 1) Alloreactive T cell recognition of alloantigens on dendritic cells leads to T cells activation and proliferation.
- 2) Alloreactive T cells are killed by a timed dose of Cy (+3).

MAC-Haplo (1) Atlanta, Bashey JCO 2013



MAC-Haplo (1) Atlanta, Bashey JCO 2013



**En outre les types de conditionnements
se diversifient**



CONDITIONNEMENT

Endoxan – TBI
Seattle 70

10 Gy en
single dose

↙
Débit
de dose

↘
fractionnement

BU-Cy
Baltimore 80

↘
Adjonction d'autres
Drogues

↙
Endoxan

↘
Bu injectable

Non myélo-ablatif
Fin années 90

- BU
- Cy
- TLI
- TBI 2 Gy
- Fluda
- Sal
- Campath
- ...

ATTENUE
(1970 – 2005)

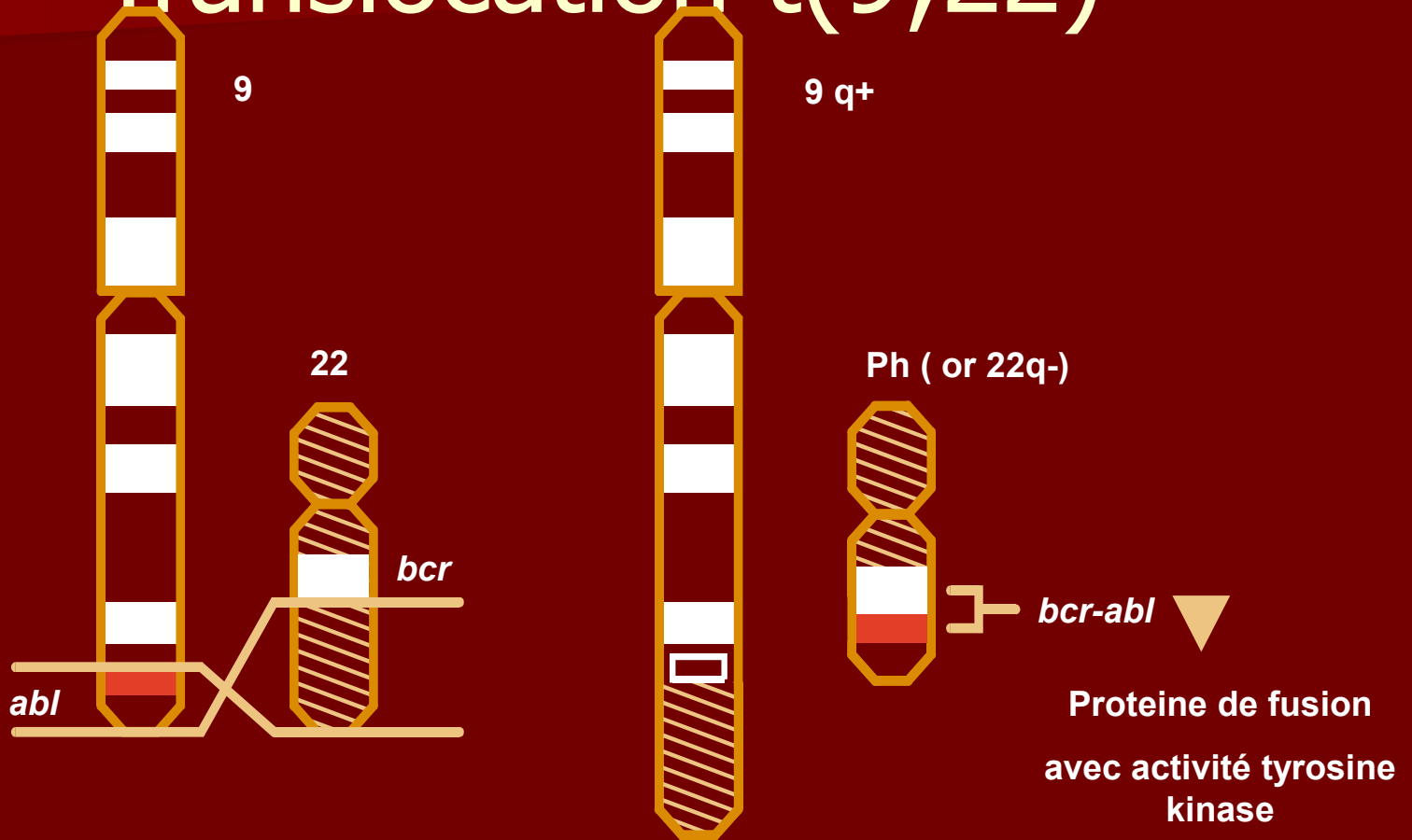
Les vieux supportent mieux

La LMC

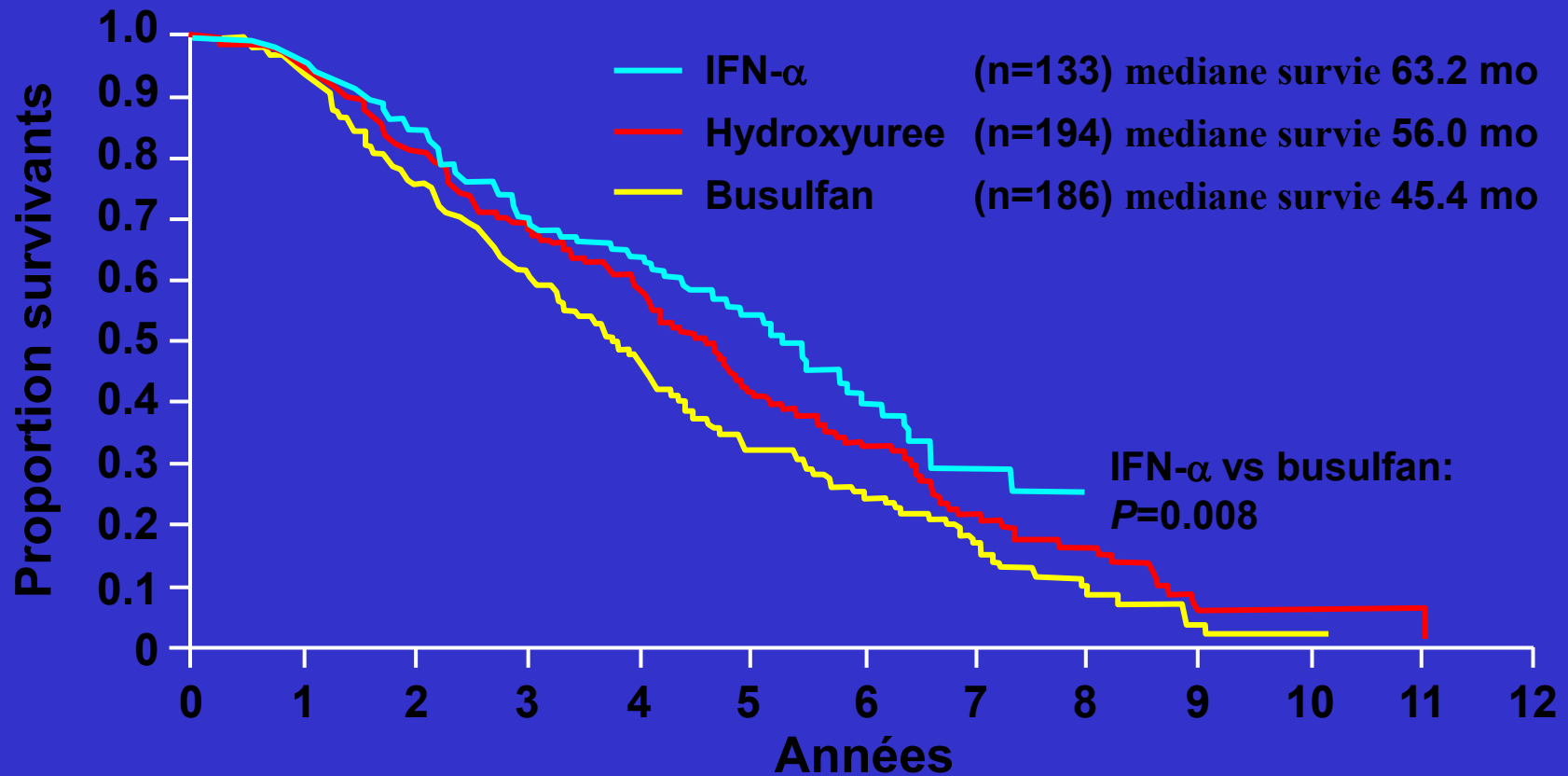


Le Chromosome Ph:

Translocation t(9;22)



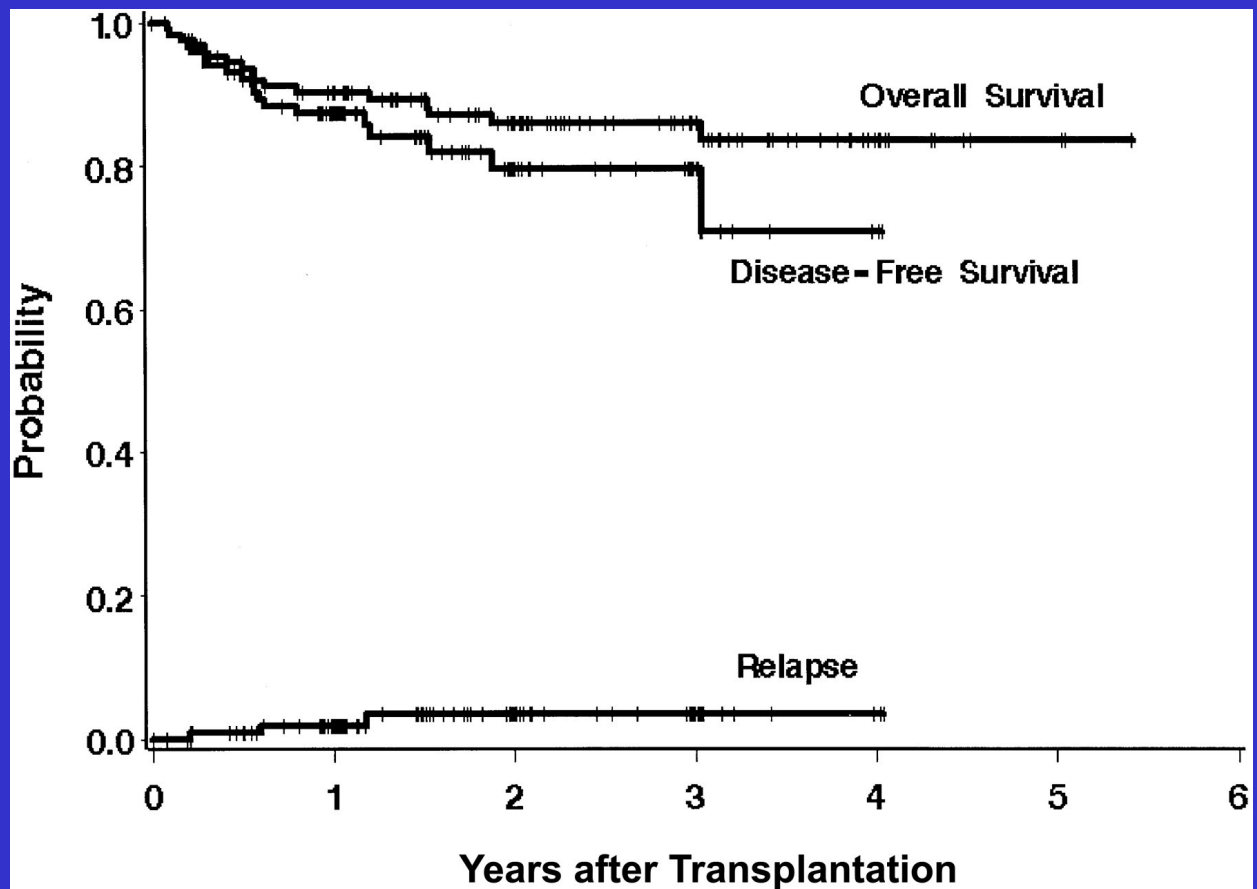
Busulfan Hydroxyurée Interféron Survie



LMC ALLOGREFFE

- **Capable d'éradiquer le clone Ph1 (R. moléculaire)**
- **Survie à long terme 70 % à 5 ans**
- **Limitation liée à :**
 - l'âge < 60 ans
 - donneur compatible
- **Meilleurs résultats :**
 - patients jeunes
 - greffe dans la première année

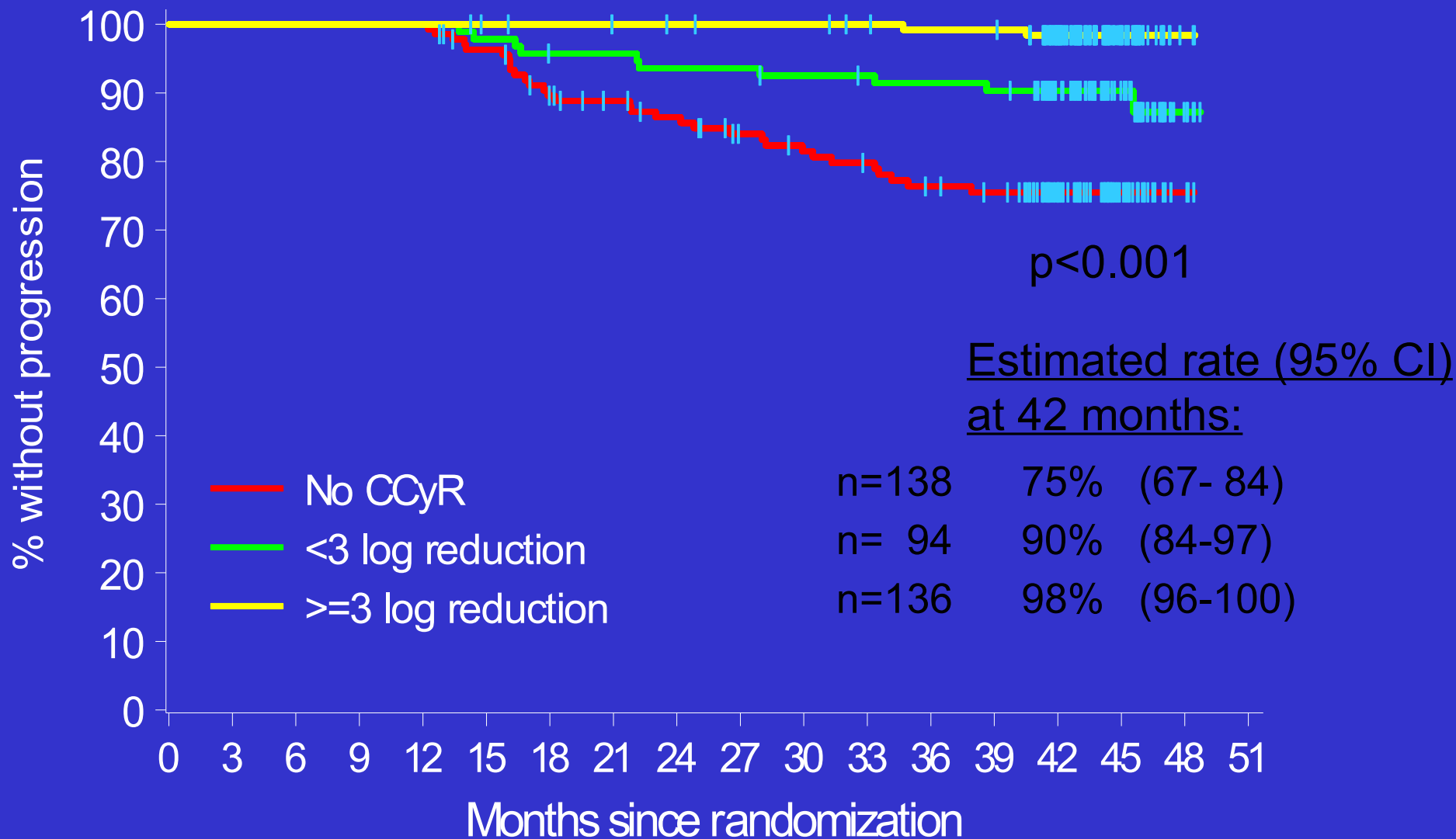
Figure 1. Outcomes after transplantation using a targeted BU/CY regimen



131 CML greffes avec HLA siblings avec BU (>900ng/mL) + CY

Radich, J. P. et al. Blood 2003;102:31-35

Progression-free Survival on First-line Imatinib by Molecular Response (MR) at 12 months



- Dans la LMC l'allogreffe est maintenant réservée :
- - aux malades en échec des ITK de 1ere, 2 eme voire 3 eme génération
- aux patients en accélération franche ou en transformation.

- Les indications les plus difficiles à poser concernent les leucémies aiguës:
 - les résultats de la greffe progressent mais ceux de la chimiothérapie aussi.
 - faut-il greffer les malades dès la 1ere RC ou leur donner la chance de guérir sans greffe et réserver celle-ci à ceux qui ont rechuté ?
 - nécessité, donc ,pour un malade donné , d'évaluer les chances de guérison avec la seule chimiothérapie

LAM

INDICATIONS dans les LAM

Table 3. Guidelines for indications for HCT in adult patients with AML

	MSD	MUD	UCB	Haplo-identical
First remission				
Favorable cytogenetics				
APL	No	No	No	No
CBF-AML*	No	No	No	No
With <i>mKIT</i>	Uncertain	Uncertain	Uncertain	Uncertain
Without <i>mKIT</i>	No	No	No	No
CN-AML*	Yes	Uncertain	Uncertain	Uncertain
* <i>mNPM1</i> without FLT3ITD [†]	No	No	No	No
* <i>mCEBPA</i> [‡]	No	No	No	No
Others than above	Yes	Uncertain	Uncertain	Uncertain
Intermediate risk with abnormal cytogenetics	Yes	Uncertain	Uncertain	Uncertain
Adverse	Yes	Yes	Yes [‡]	Yes [‡]
Second remission	Yes	Yes	Yes [‡]	Yes [‡]
Not in remission [§]	Yes	Yes	Uncertain	Uncertain

Uncertain implies insufficient published data for a recommendation.

APL indicates acute promyelocytic leukemia; CBF, core binding factor [t(8;21) or Inv(16)]; CN-AML, cytogenetically normal AML; FLT3ITD, FMS-related tyrosine kinase 3–internal tandem duplication; HCT, hematopoietic cell transplantation; *mCEBPA*, mutated *CEBPA*; *mKIT*, *KIT* mutations; MSD, matched sibling donor; *mNPM1*, mutated *NPM1*; MUD, matched unrelated donor; and UCB, umbilical cord blood.

[†]If the data on molecular markers are not available.

[‡]Increasing data show that the beneficial effect may be restricted only to patients with double mutations.

[‡]Only at experienced centers and in the absence of a timely available MUD.

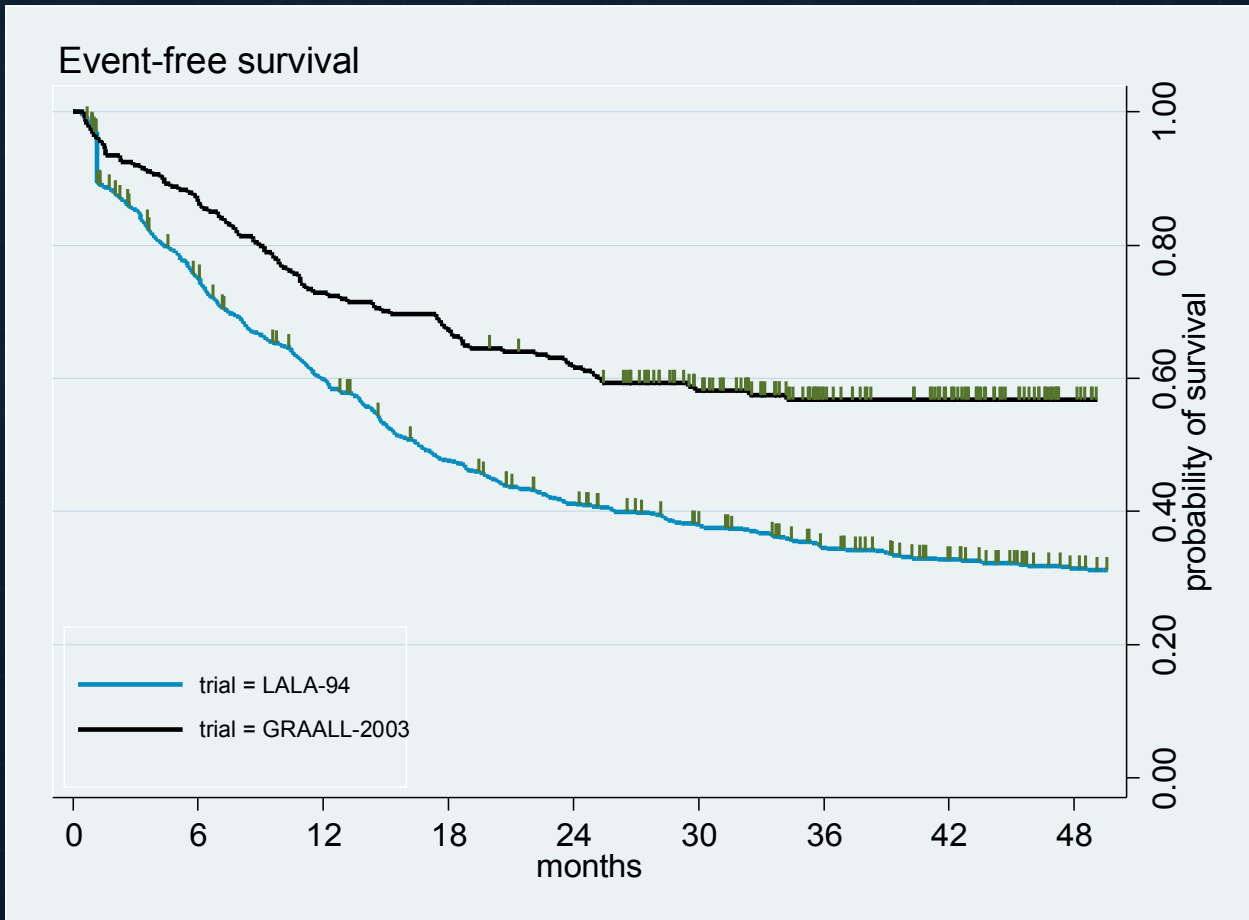
[§]Carefully selected patients with good performance status and low disease burden; CIBMTR risk score may aid the patient selection.

Les indications sont fonction de la « qualité » du donneur

La LAL est le modèle qui exprime
le mieux la difficulté de ces
indications d'allogreffe

Better EFS

at 42 months



GRAALL
57% (50-63)

LALA
33% (29-36)

P<0.001



Post-induction MRD defines a large subset of adults with favorable Ph-negative ALL, who do not benefit from allogeneic stem cell transplantation in first CR

A GRAALL study.

Kheira Beldjord, Véronique Lhéritier, Marie-

Laure Boulland, Nathalie Gardel, Jean-

Michel Cayuela, Hélène Cayé

The GRAALL protocol

Prephase, Induction

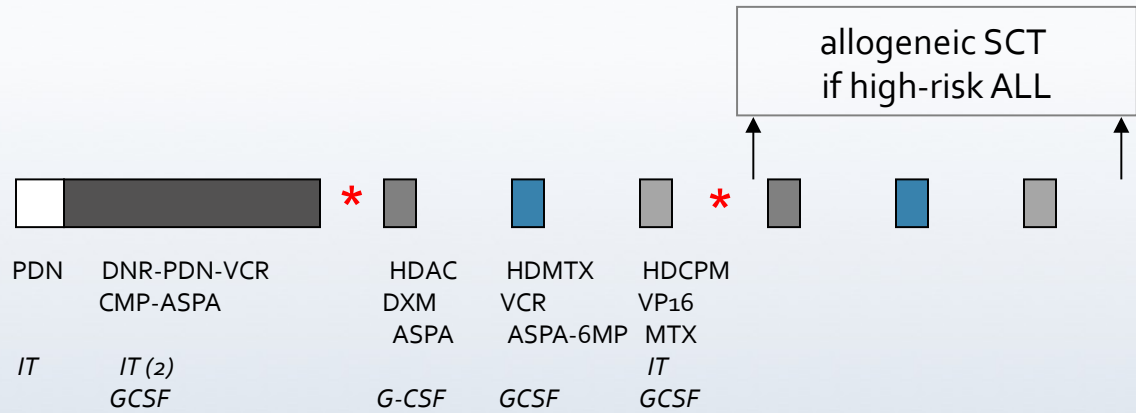
Consolidation 1 & 2

Late intensification

Consolidation 3

CNS irradiation

Maintenance

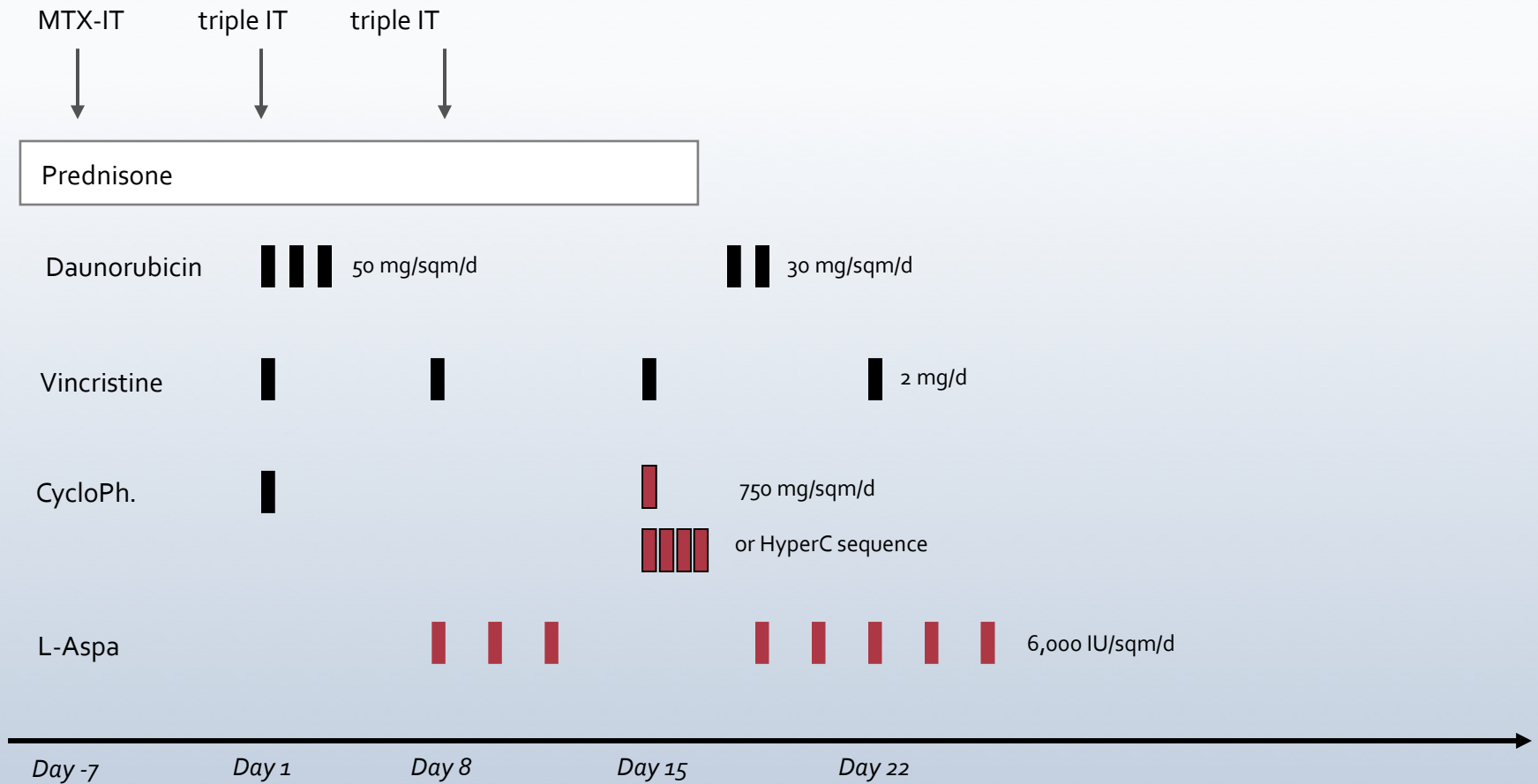


VCR-PDN (12 mo)

MTX-6MP (24 mo)

* MRD1 & MRD2

The GRAALL induction



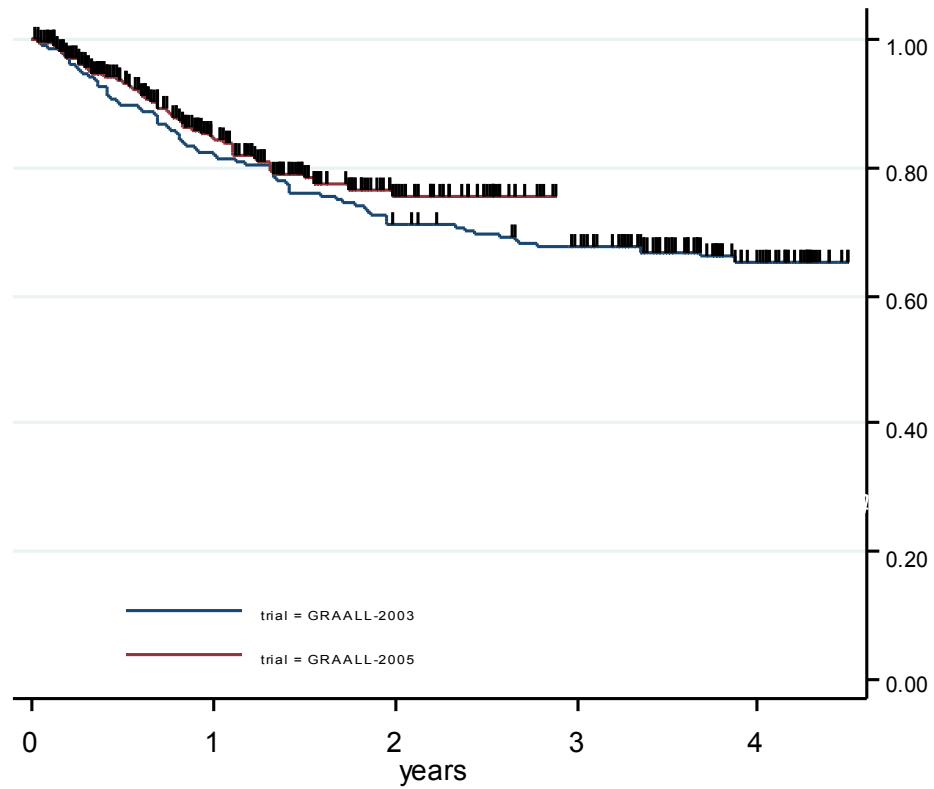
CsR : > 10g/L PB blasts at Day 1
ChR : > 5% BM blasts at Day 8

GRAALL-2003 & -2005

- ❑ Younger adults 15/18-60 years of age
- ❑ Ph-negative ALL
- ❑ 584 patients in two consecutive trials
 - Phase 2 GRAALL-2003: 225 patients
(*Huguet et al. JCO 2009*, updated on 01/2009)
 - Ongoing Phase 3 GRAALL-2005: 359 patients
until the first planned interim analysis (06/2009)

GRAALL-2005 vs -2003

EFS



High-risk ALL criteria

□ **Baseline (BL) factors**

- WBC $\geq 30 \cdot 10^9$ for B-lineage ALL
- CNS disease
- Pro-B ALL (EGIL-B₁)
- Poor cytogenetics
 - t(1;19) and/or E2A-PBX1
 - t(4;11) and/or MLL-AF4
 - Low hypodiploidy or near triploidy
 - Complex karyotype (≥ 5 abns.)

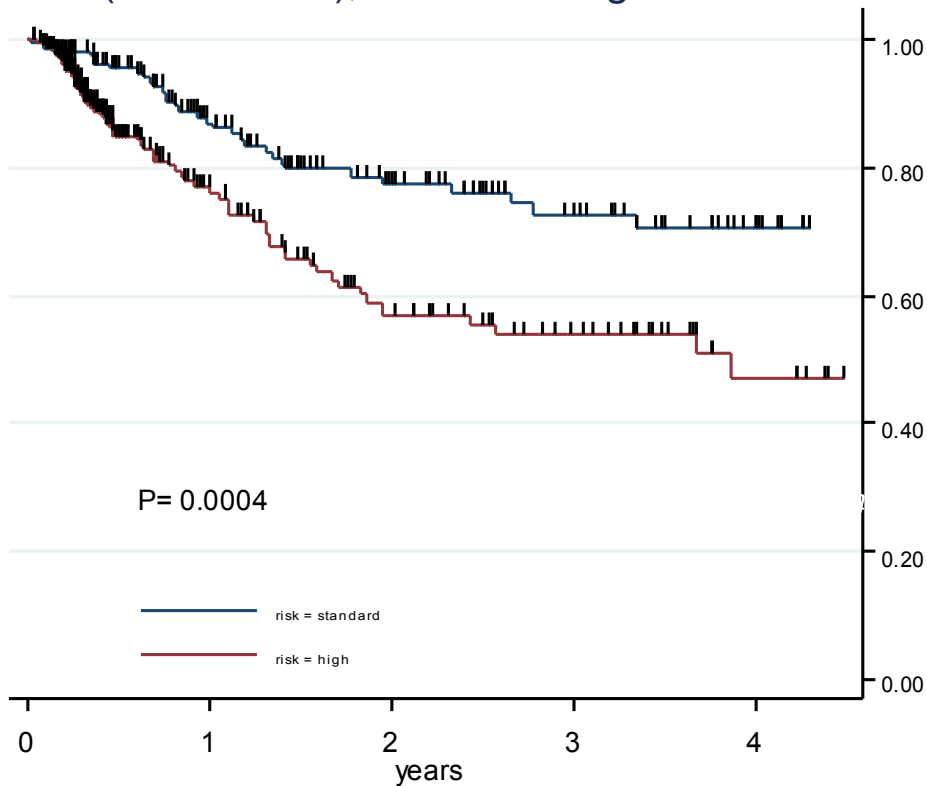
□ **Poor early response (ER)**

- Corticosteroid-R (CsR) and/or Chemo-R (ChR)
- *Need of a salvage course to reach CR*

DFS by risk group

GRAALL-2003 & -2005, with SCT censoring

DFS (2003 & 2005), SCT censoring



516 CR patients

342 high-risk

174 standard-risk

MRD study population (1)

- **Two consecutive trials in younger adults (60y or less) with Ph-negative ALL**
 - **Phase 2 GRAALL-2003**
225 patients (*Huguet et al. JCO 2009*, updated on 01/2009)
 - **Phase 3 GRAALL-2005**
359 patients until the first planned interim analysis (06/2009)

- **Patients in CR1 after first induction:**
 - 507 patients (87%)

- **Tested for post-induction MRD (MRD1):**
 - 212 patients (42%)
 - median follow-up, 22 months

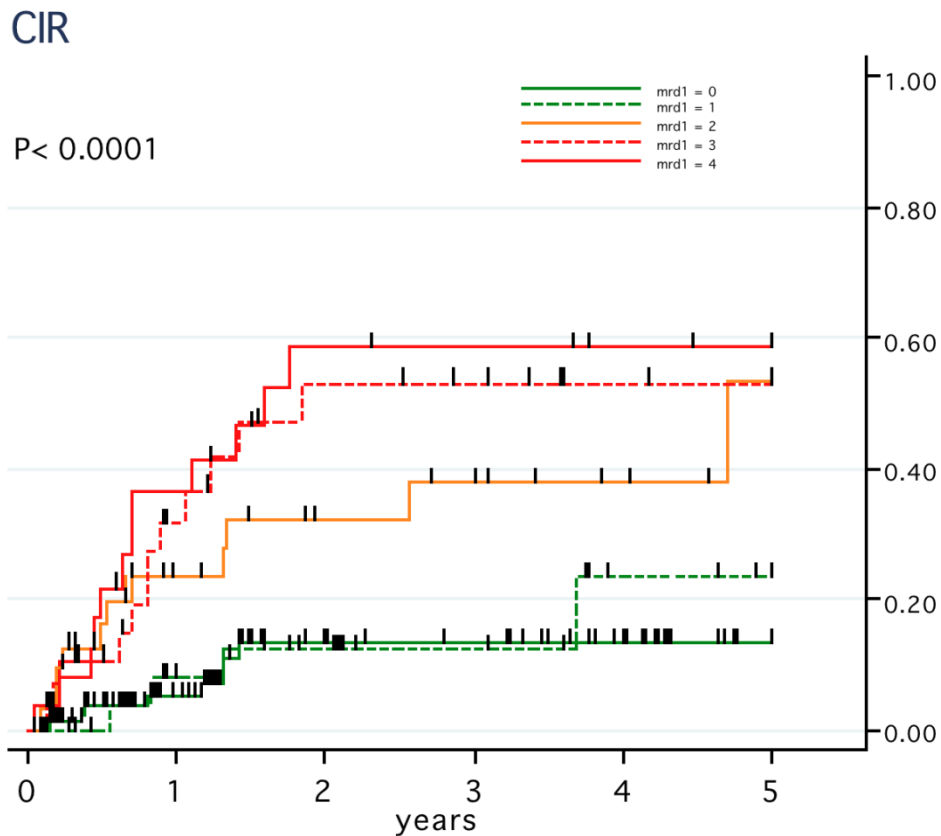
Ig/TCR MRD monitoring (1)

□ Technique (x central labs)

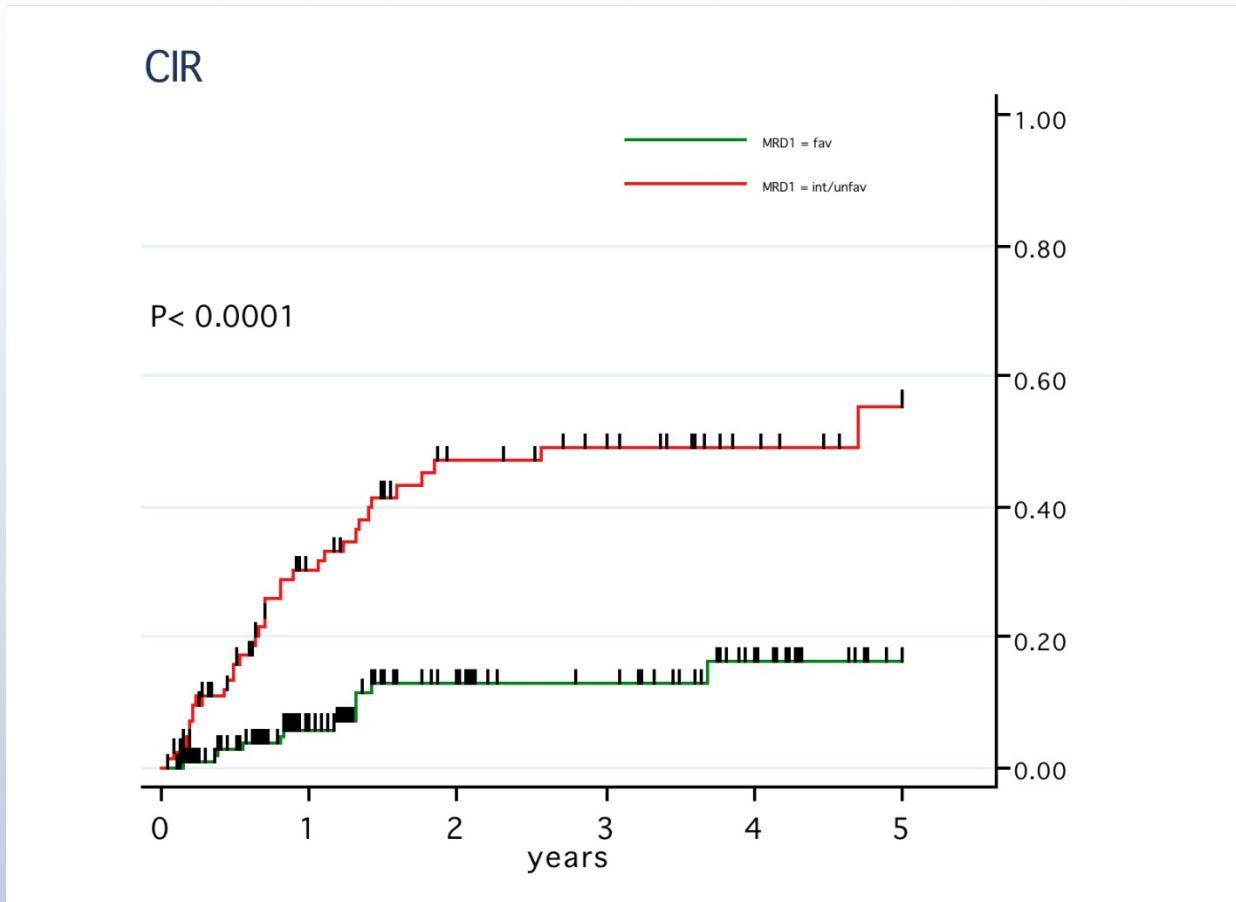
- CDR₃ real time quantitative PCR (RQ-PCR) in most patients (x%)
- Fluorescent competitive Genescan in some early GRAALL-2003 patients
- A sensitivity allowing the classification into the five following levels was required:
 - Level 0: negative
 - Level 1: positive $<10^{-4}$
 - Level 2: positive $\geq 10^{-4}$ and $<10^{-3}$
 - Level 3: positive $\geq 10^{-3}$ and $<10^{-2}$
 - Level 4: positive $\geq 10^{-2}$

Relapse incidence (1)

- According to the five MRD₁ levels

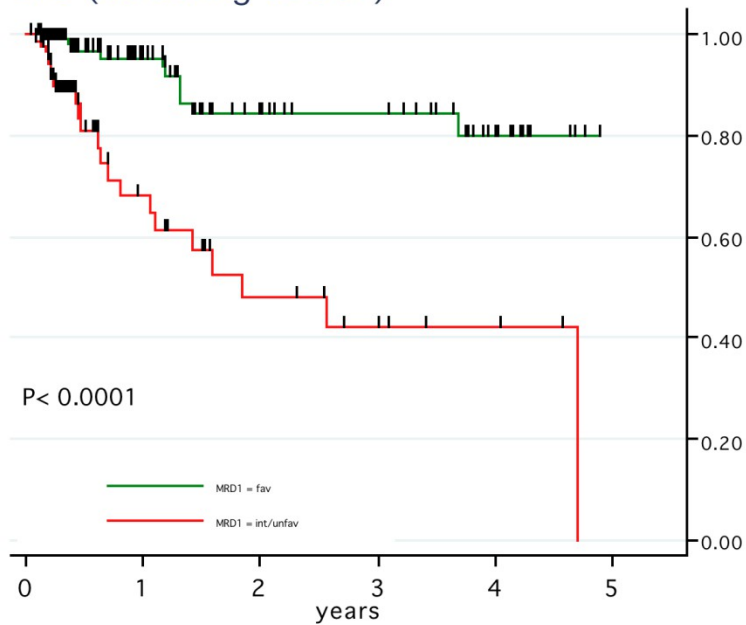


MRD1-fav vs MRD1-int/unfav (3)

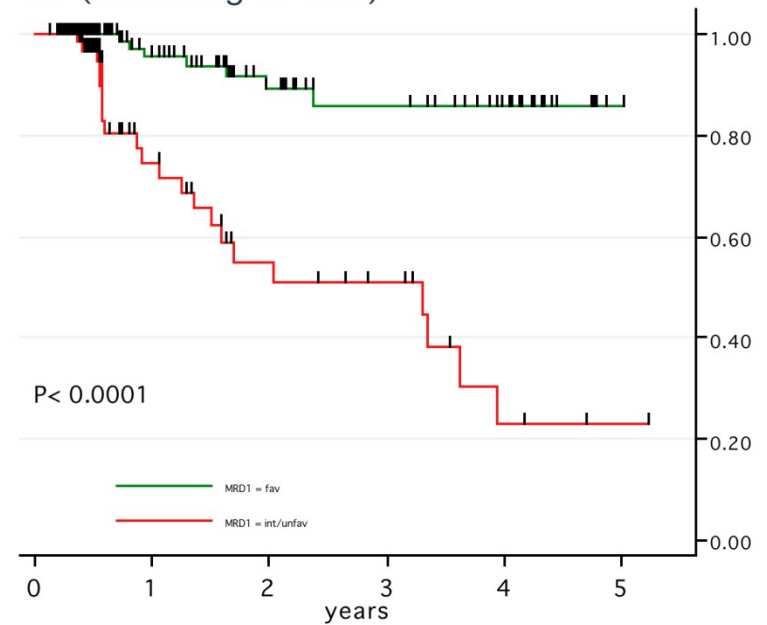


MRD1-fav vs MRD1-int/unfav (4)

DFS (censoring at SCT)



OS (censoring at SCT)



Multivariate analysis

P values (HR)*	Relapse	Relapse or death	Death
MRD ₁ -int/unfav	< 0.001 (4.1)	< 0.001 (3.2)	< 0.001 (4.1)
CsR	0.005 (3.1)	0.05 (2.1)	0.47
ChR	0.87	0.42	0.40
High WBC	0.02 (x**)	0.005 (x**)	0.002 (x**)
B-lineage	0.23	0.08	0.10
Advanced age	0.24	0.02 (x**)	0.06

*: all analyses were adjusted on trial and treatment arm

** : HR for 10 G/L and 5 years increments

Multivariate analysis

in patients with high-risk ALL (N= 138)

P values (HR)*	Relapse	Relapse or death	Death
MRD ₁ -int/unfav	0.001 (4.2)	0.001 (3.3)	< 0.001 (5.3)
CsR	0.03 (2.6)	0.20	0.75
ChR	0.83	0.98	0.92
High WBC	0.02 (x**)	0.006 (x**)	0.003 (x**)
B-lineage	0.29	0.20	0.19
Advanced age	0.20	0.04 (x**)	0.09

*: all analyses were adjusted on trial and treatment arm

** : HR for 10 G/L and 5 years increments

Réflexions en vue de l'élaboration du GRAALL 2014

(18- 60 ans)

(basées sur l'analyse des GRAALL 2003 et 2005)

5.1.1.1 Classification des LAL de la lignée B de Haut risque (HR)

Délétion du gène IKZF1 (délétion de l'ensemble du gène ou monosomie 7 exclues)

et/ou

Réarrangement du gène MLL (t(4;11), fusion MLL-AF4 ou autre)

et/ou

MRD1 dite « positive » c'est-à-dire $\geq 10^{-4}$ (incluant la non obtention de la RC en 1 cure)

9.3. Rappel - classification des LAL T de Haut risque (HR)

Sont classés à l'issue de l'induction comme HR les patients présentant :

Absence de mutation de NOTCH1 et/ou de FBXW7 ou présence d'une altération de RAS ou de PTEN

et/ou

MRD1 dite « positive » c'est-à-dire $\geq 10^{-4}$ (incluant la non obtention de la RC en 1 cure)

Figure 2A - RFS selon le groupe de risque SR/HR (LAL de la lignée B Ph-, censuré à la greffe).

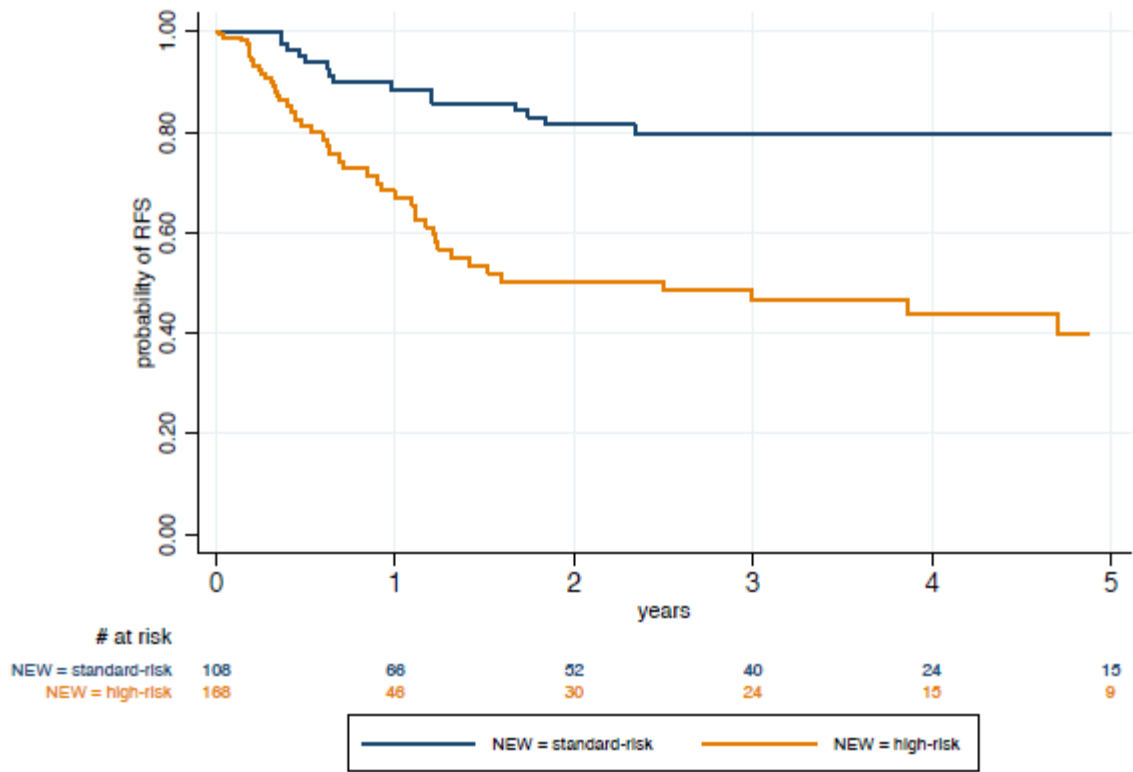
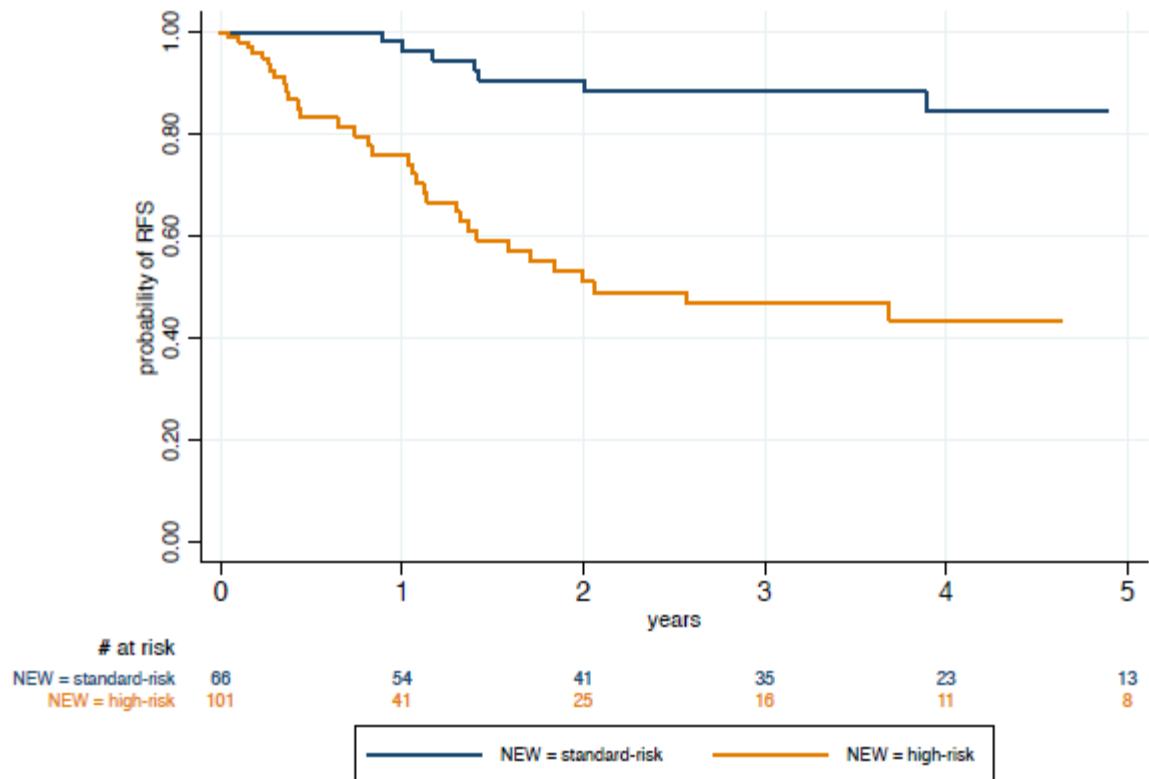


Figure 2B - RFS selon le groupe de risque SR/HR (LAL T, censuré à la greffe).



Définition d'un groupe à très haut risque

MRD1 $\geq 10^{-3}$ (incluant la non obtention de la RC en 1 cure)

et/ou

MRD2 dite « positive » c'est-à-dire $\geq 10^{-4}$

Figure 4. RFS selon les trois sous-groupes SR, HR and VHR-MRD (avec censure à l'allogreffe).

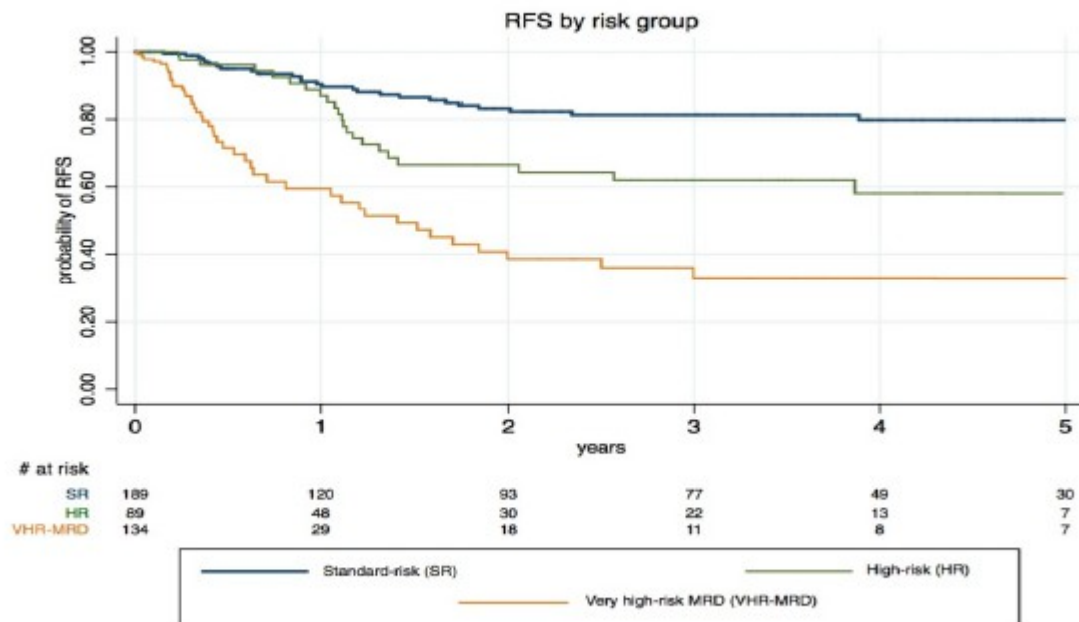
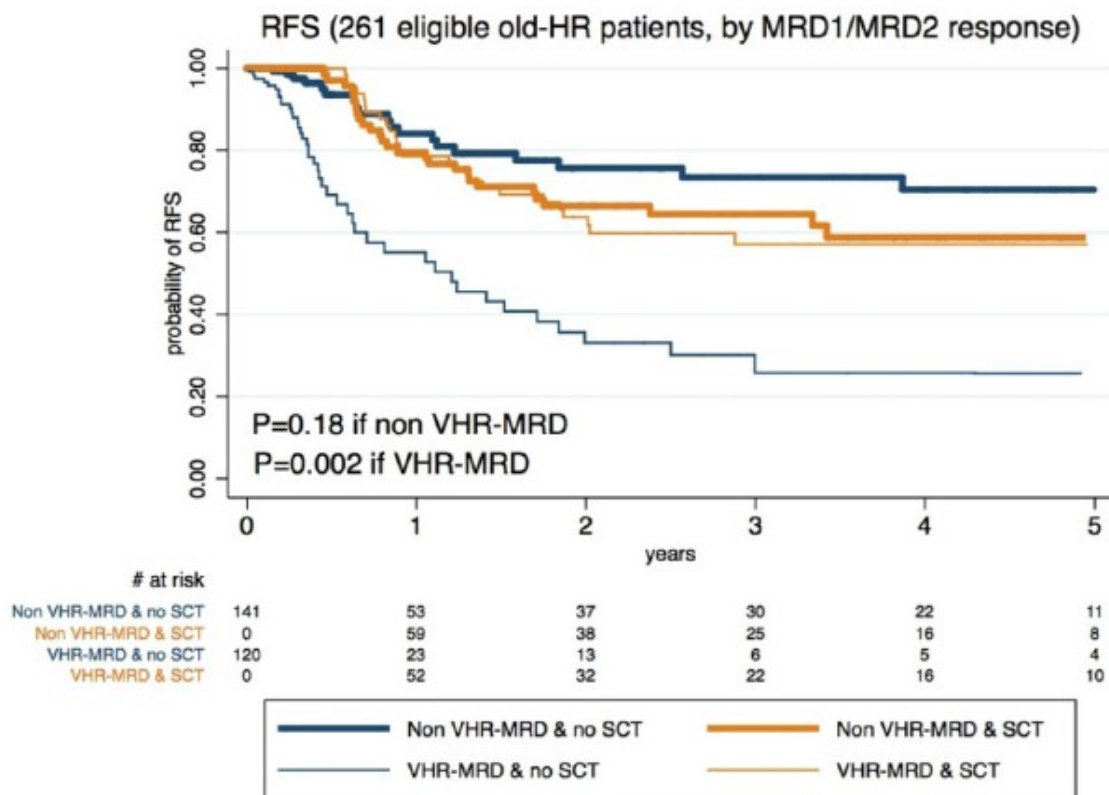


Figure 5. RFS chez les patients éligibles pour l'allogreffe en fonction du statut VHR-MRD et de la greffe (estimations type Mantel-Byar).



17.1. Critères conduisant les patients du groupe HR à l'allogreffe (groupe VHR)

Tous les patients classés HR (Haut Risque) ne sont pas forcément éligible pour l'allogreffe en RC1. La décision d'allogreffe en RC1 n'est basée que sur la réponse MRD (MRD1 et MRD2). La délétion du gène IKZF1 ou le réarrangement du gène MLL ne sont pas en soi des indications de greffe.

Pour cela, un groupe de très haut risque (VHR) est défini en fonction de la réponse MRD1 et MRD2 :

MRD1 $\geq 10^{-3}$ (incluant la non obtention de la RC en 1 cure)

et/ou

MRD2 dite « positive » c'est-à-dire $\geq 10^{-4}$

Seuls les patients classés VHR seront éligibles pour une greffe allogénique en RC1.

Greffes dans les LA en 2014

A/ La greffe progresse :

① Traitements de support

- anti-infectieux : virus, bactéries, champignons,
- qualité de la transfusion ...

② Modulation du conditionnement permettant d'augmenter l'âge limite des receveurs (mais plus fragiles)

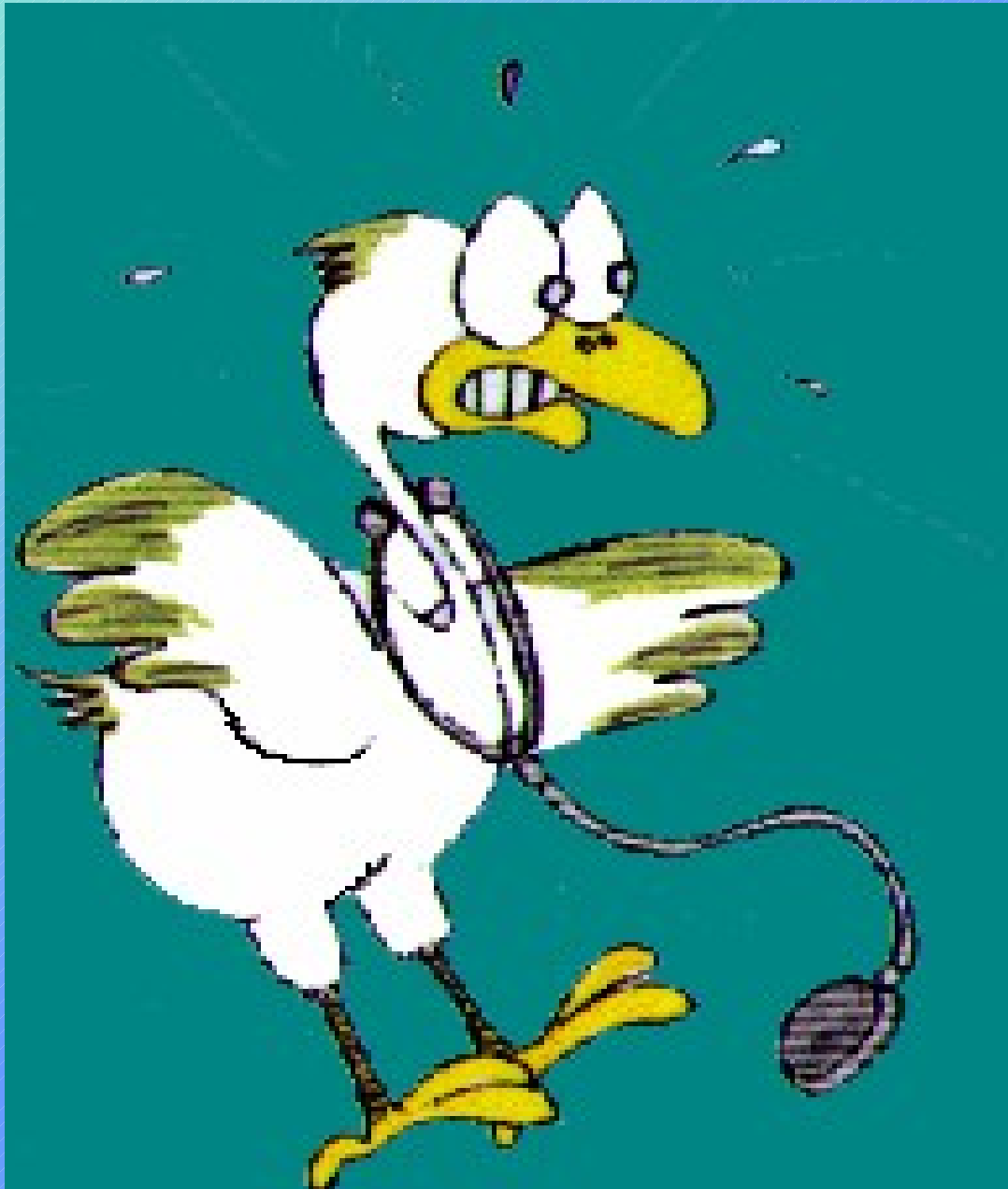
③ Augmentation du nombre des donneurs (mais un peu plus de GVH).

B/ La chimiothérapie progresse et surtout les indications de la greffe s'affinent :

- au diagnostic et surtout sur l'évaluation de la maladie résiduelle de nombreux patients greffés, de principe jusqu'alors, ne le seront plus.

Nous allons être amenés à greffer des malades plus âgés et à plus haut risque de rechute.

Paradoxalement, il va falloir accepter que les résultats de la greffe proprement dite, car réalisée chez des malades plus graves, à plus haut risque de TRM et de rechute, soient globalement moins bons ... **mais pour l'ensemble des malades inclus dans les protocoles de LA la survie devrait être meilleure.**





Merci !