

Reste-t-il des barrières à l'allogreffe de CSH ?

2^{ème} partie : la maladie

Th. Guillaume

Symposium SFGM-TC, SFH, Paris,

29 mars 2023

- Pour quelles LAM en RC1 peut-on ou faut-il proposer une allogreffe ?
- Faut-il proposer une allogreffe à des patients porteurs de LAM ou SMD avec mutation TP53 ?
- Est-ce raisonnable d'allogreffer des LAM réfractaires, ou en 1^{ère} ou 2^{ème} rechute ?

Classification ELN 2022 des LAM

- t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1
- inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11
- NPM1 muté, **sans** FLT3-ITD
- bZIP in-frame muté CEBPAk

- NPM1 muté **avec** FLT3-ITD
- NPM1 sauvage **avec** FLT3-ITD (sans lésions génétiques défavorables)
- t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A
- Anomalies cytogénétiques et/ou moléculaires non classées comme favorables ou défavorables

- t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214
- t(v;11q23.3)/KMT2A-réarrangé
- t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1
- t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP
- inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/ GATA2, MECOM(EVI1)
- t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-réarrangé
- -5 or del(5q); 27; 217/abn(17p)
- Caryotype complexe, caryotype monosomique
- ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2 mutés
- TP53 muté

MRD

Traitement

négative/
réduction de 3 log

chimiothérapie

positive

allogreffe

négative

allogreffe/ essai clinique

positive

allogreffe

allogreffe

En première ligne

	MRD	Risque de rechute		Score pronostic max acceptable pour l'allogreffe	NRM à 2 ans
		Chimio	Allogreffe		
Favorable	Nég.	30-40%	15-20%	Pas conseillé	10-15%
	Pos.	70-80%	30-40%	< 3-4	10-15%
Intermédiaire	Nég.	50-60%	25-30%	< 2	<20-25%
	Pos.	70-80%	30-35%	≤ 3-4	<35%
Défavorable	NA	>90%	40-50	≤ 3-4	<35%

Cornelissen, Blaise, Blood 2016; Craddock, ASH 2022

	MRD	Risque de rechute		Score pronostic max acceptable pour l'allogreffe	NRM acceptable à 2 ans
		Chimio	Allogreffe		
Favorable	Nég.	30-40%	15-20%	Pas conseillé	10-15%
	Pos.	70-80%	30-40%	< 3-4	10-15%
Intermédiaire	Nég.	50-60%	25-30%	< 2	<20-25%
	Pos.	70-80%	30-35%	≤ 3-4	<35%
Défavorable	NA	>90%	40-50	≤ 3-4	<35%

Cornelissen, Blaise, Blood 2016; Craddock, ASH 2022

	MRD	Risque de rechute		Score pronostic max acceptable pour l'allogreffe	NRM acceptable à 2 ans
		Chimio	Allogreffe		
Favorable	Nég.	30-40%	15-20%	Pas conseillé	10-15%
	Pos.	70-80%	30-40%	< 3-4	10-15%
Intermédiaire	OS 2 ans MRD NPM1 pré-greffe			IC rechute à 2 ans	
	Négative		77%	4%	10-25%
	Positive faible (≥ 0.01 - $< 1\%$)		48%		35%
	Positif élevé $\geq 1\%$		21%	66%	
Défavorable			<i>Schwind ASH Meeting 2022</i>		35%

	MRD	Risque de rechute		Score pronostic max acceptable pour l'allogreffe	NRM acceptable à 2 ans
		Chimio	Allogreffe		
Favorable	Nég.	30-40%	15-20%	Pas conseillé	10-15%
	Pos.	70-80%	30-40%	< 3-4	10-15%
Intermédiaire	Nég.	50-60%	25-30%	< 2	<20-25%
	Pos.	70-80%	30-35%	≤ 3-4	<35%
Défavorable	NA	>90%	40-50	≤ 3-4	<35%

Cornelissen, Blaise, Blood 2016; Craddock, ASH 2022

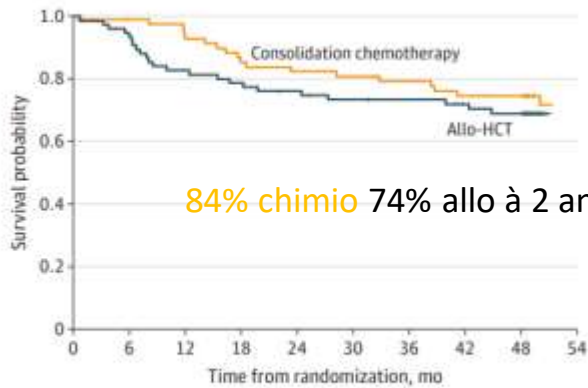
	MRD	Risque de rechute		Score pronostic max acceptable pour l'allogreffe	NRM acceptable à 2 ans
		Chimio	Allogreffe		
Favorable	Nég.	30-40%	15-20%	Pas conseillé	10-15%
	Pos.	70-80%	30-40%	< 3-4	10-15%
Intermédiaire	Nég.	50-60%	25-30%	< 2	<20-25%
	Pos.	70-80%	30-35%	≤ 3-4	<35%
Défavorable	NA	>90%	40-50	≤ 3-4	<35%

Cornelissen, Blaise, Blood 2016; Craddock, ASH 2022

Allogreffe des LAM du groupe de risque intermédiaire

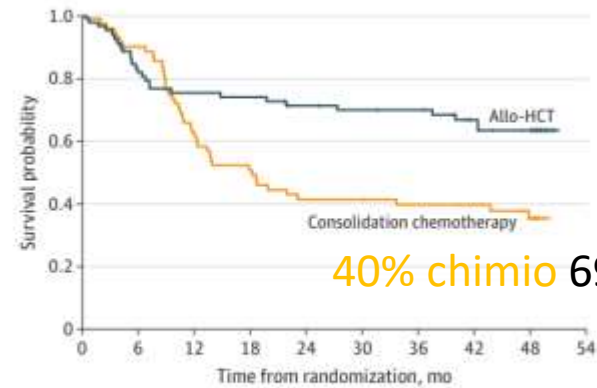
Randomisation allo vs chimio standard de consolidation LAM de risque intermédiaire pts ≤60 ans

A Overall survival



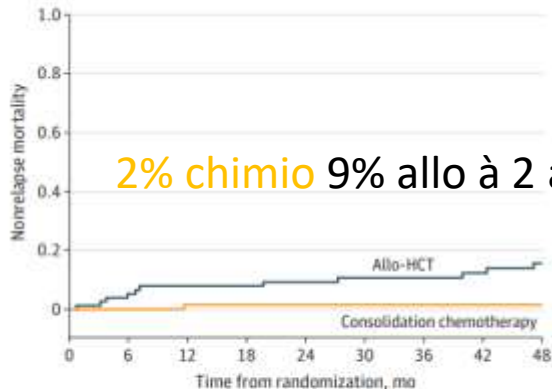
No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Consolidation chemotherapy	67	66	62	57	55	54	52	49	48
Allo-HCT	76	70	62	59	56	53	52	49	47

B Disease-free survival



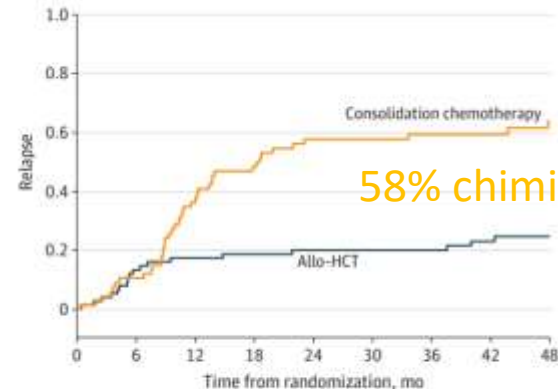
No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Consolidation chemotherapy	67	59	41	33	26	26	23	20	12
Allo-HCT	76	61	56	55	50	48	47	39	34

A Cumulative incidence of nonrelapse mortality



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Consolidation chemotherapy	67	66	62	57	55	54	52	49	48
Allo-HCT	76	70	62	59	56	53	52	49	47

B Cumulative incidence of relapse



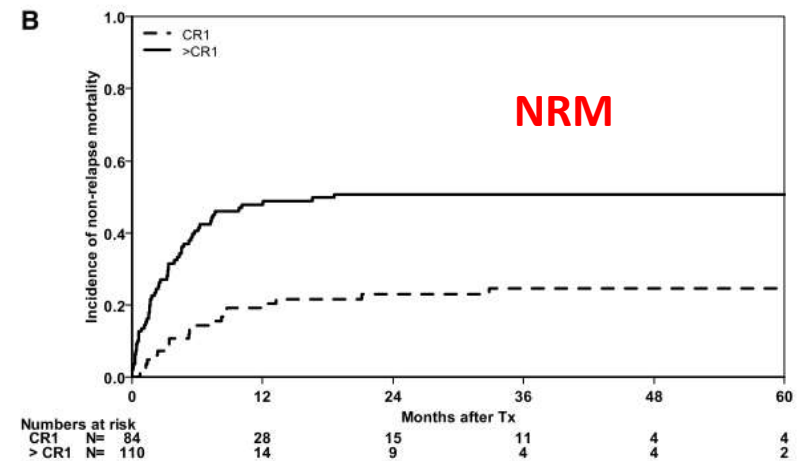
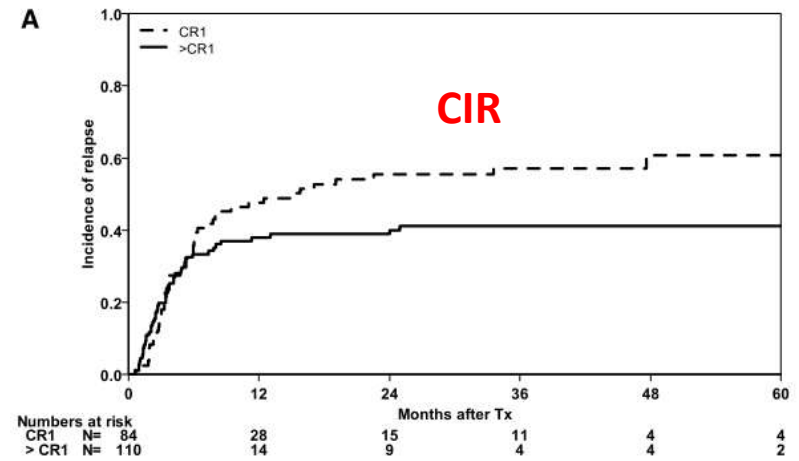
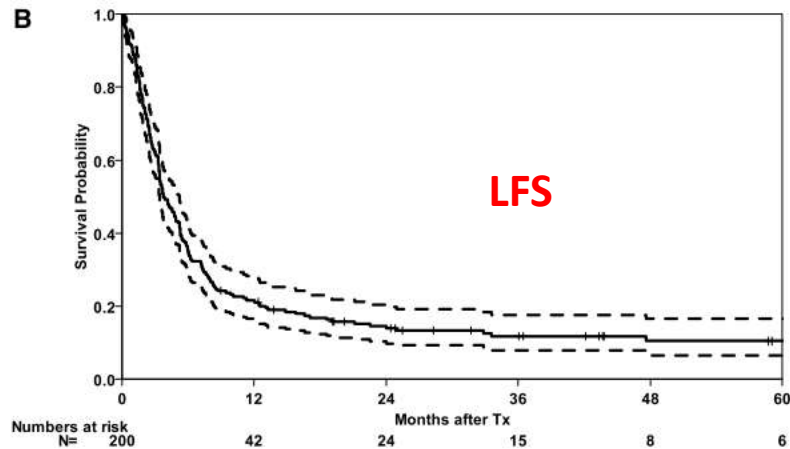
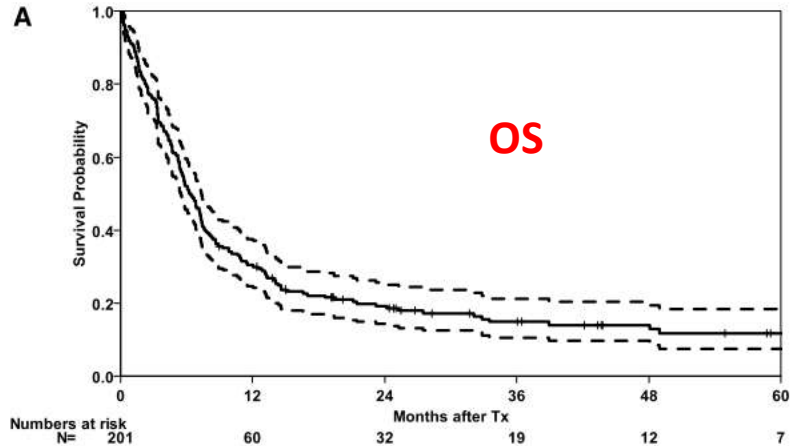
No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Consolidation chemotherapy	67	59	41	33	26	26	23	20	12
Allo-HCT	76	61	56	55	50	48	47	39	34

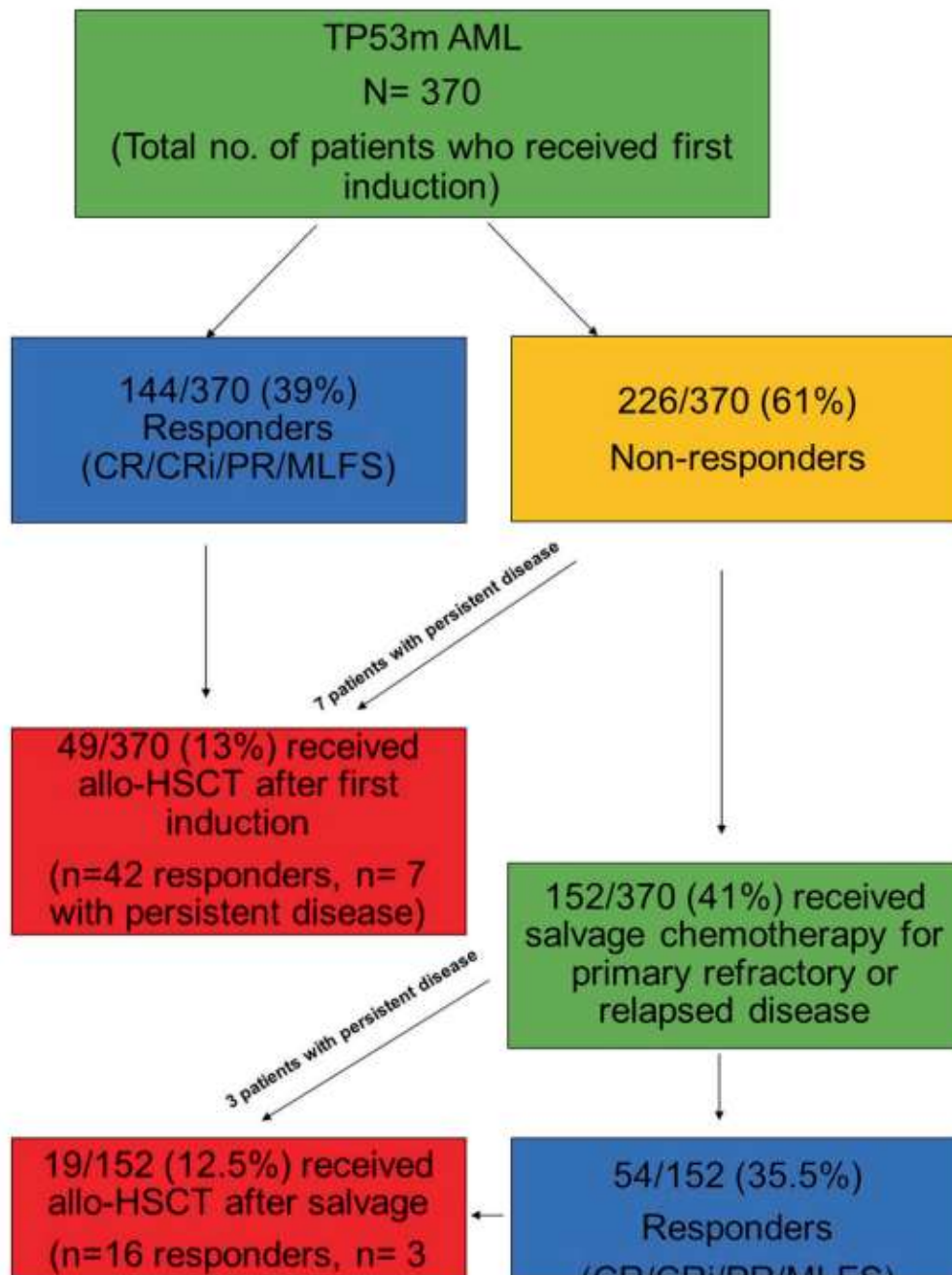
LAM et mutations/délétion TP53

LAM et mutations/délétion TP53

- TP53 localisé en 17p13.1. Perte de fonction suite aux mutations du gène ou délétion du chromosome 17.
- Associées à un mauvais pronostic est présente dans 8 % des patients atteints de LAM de novo, 30 % des patients atteints de LAM liés au traitement ou secondaires
- Associées avec l'âge avancé dans les LAM, puisqu'elles sont retrouvées dans 25% des cas chez les sujets âgés et jusqu'à 70 % des patients âgés atteints de LAM avec caryotype complexe.

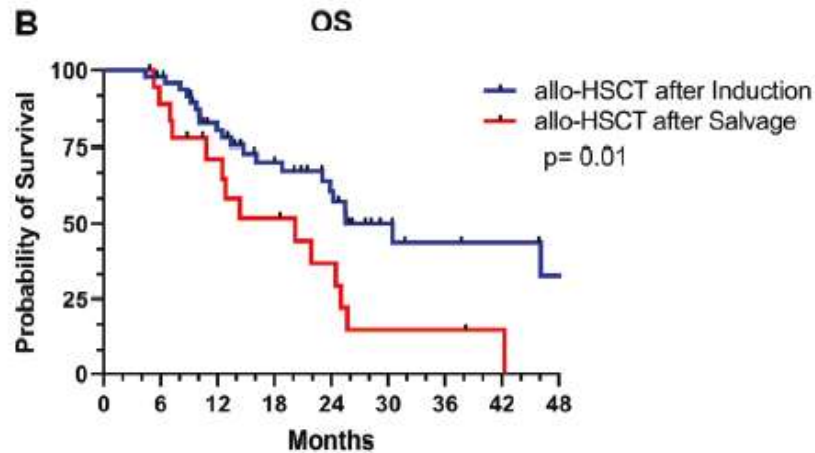
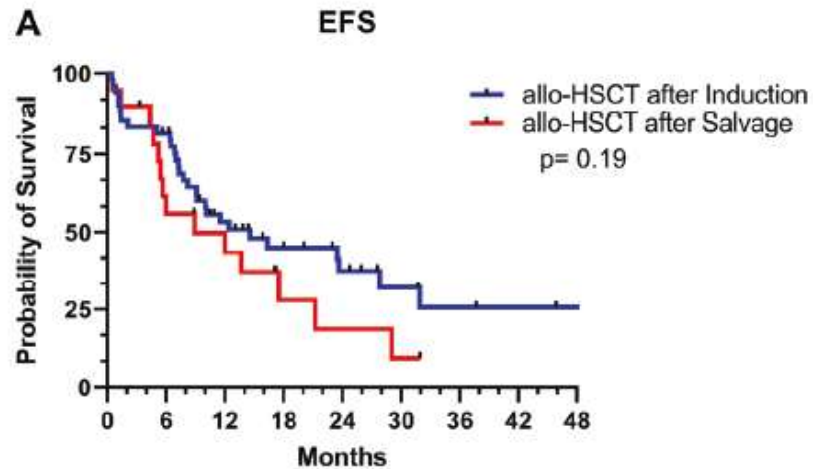
Outcome of patients with abn(17p) acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation



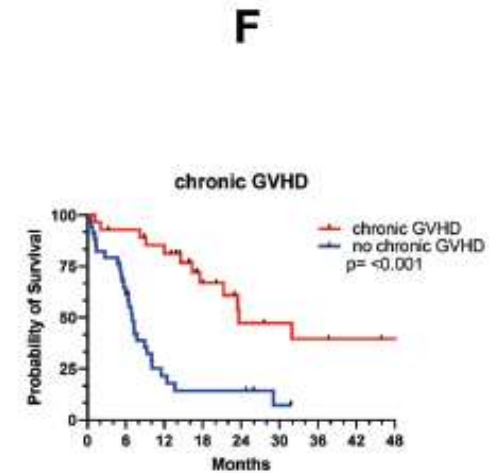
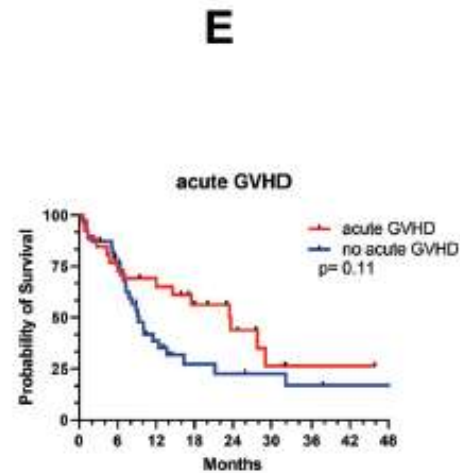
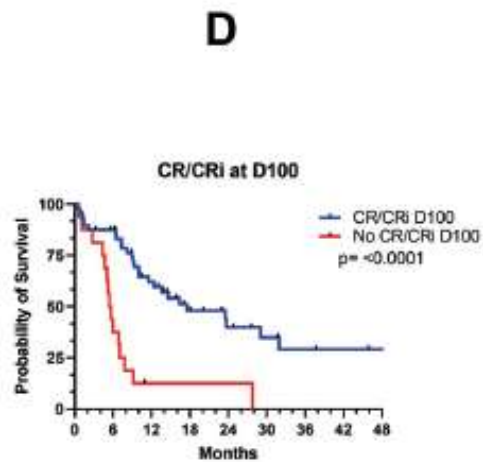
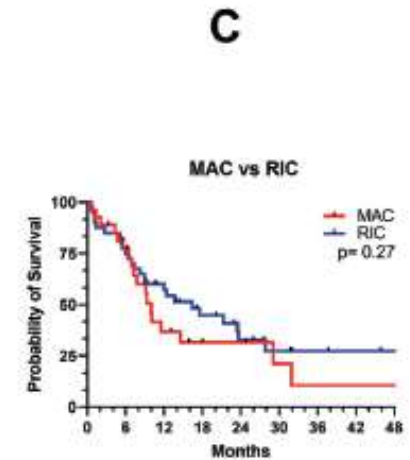
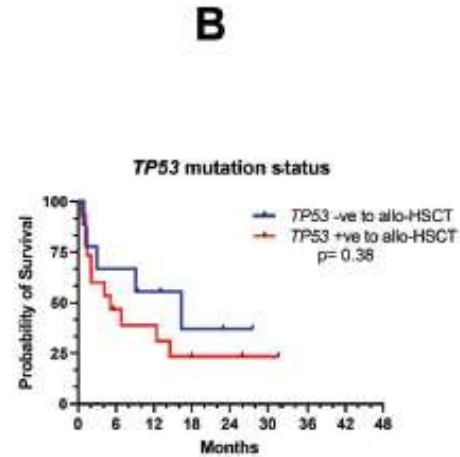
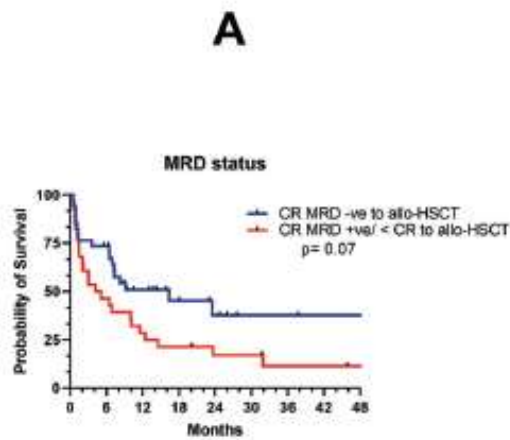


Beaucoup
d'appelés
et peu de
...greffés

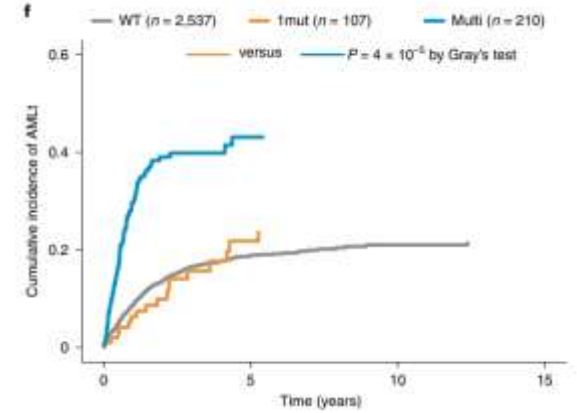
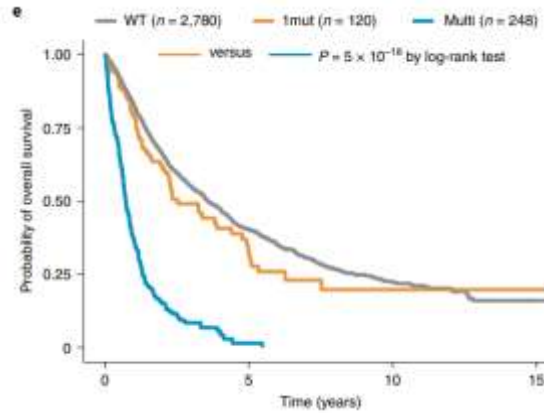
Allogreffe de patients porteur de LAM avec mutation TP53-mutated après première induction ou traitement de rattrapage



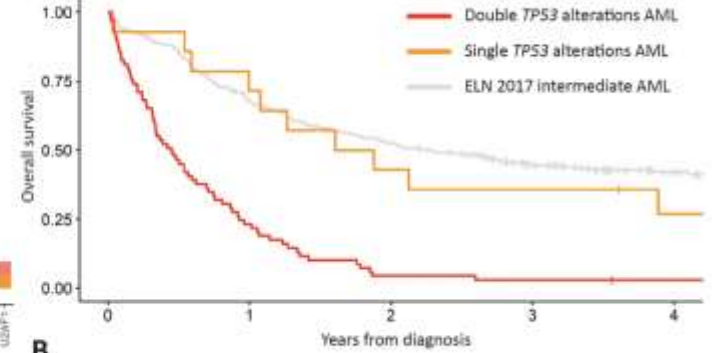
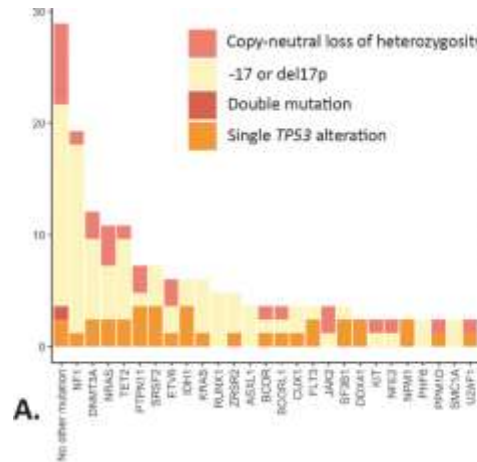
Allogreffe de patients porteur de LAM avec mutation TP53-mutated après première induction ou traitement de rattrapage

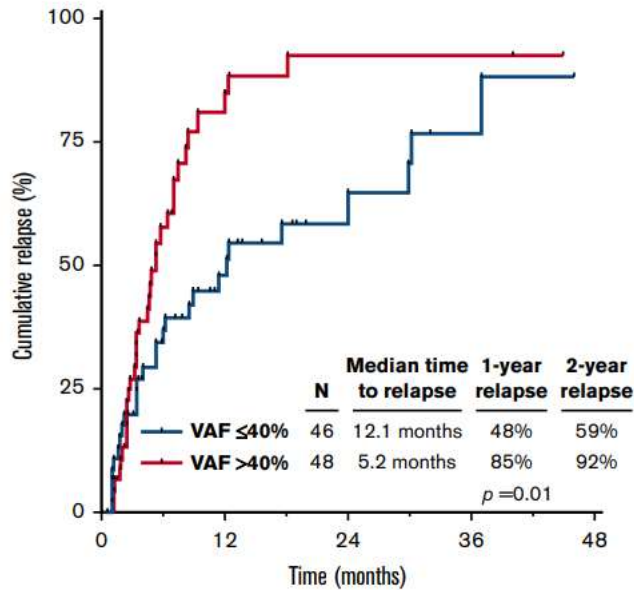
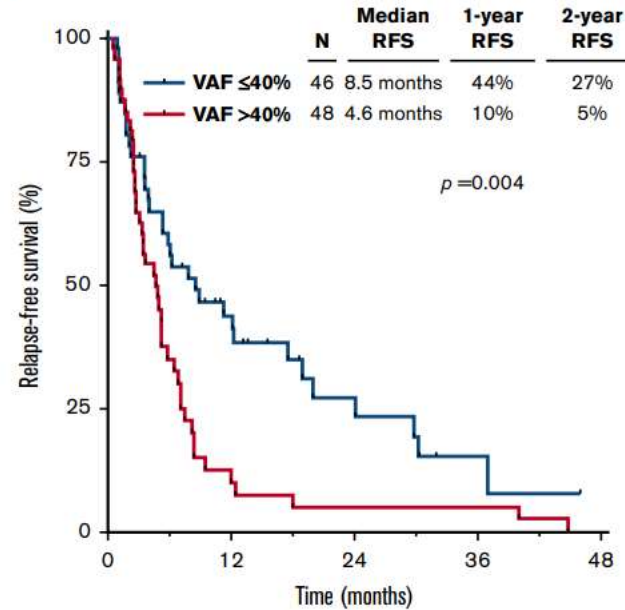
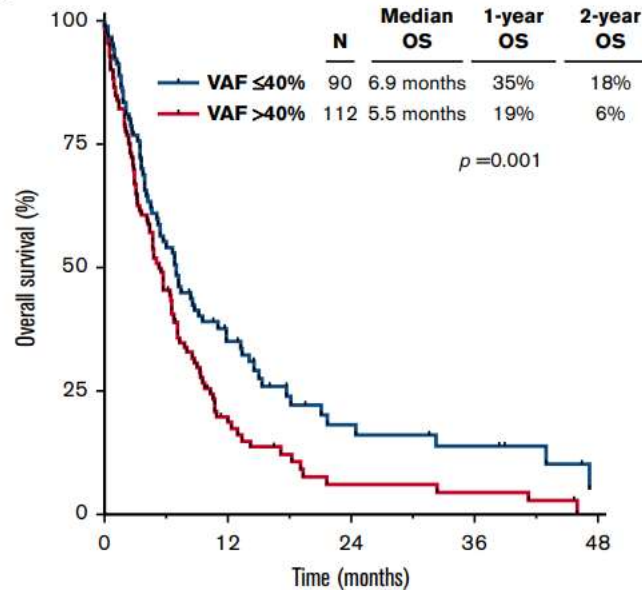


MDS : Pronostic défavorable quand multiple hits correspondant à une atteinte biallélique (2/3 pts avec mutation)
Bernard Nature Medicine 2020



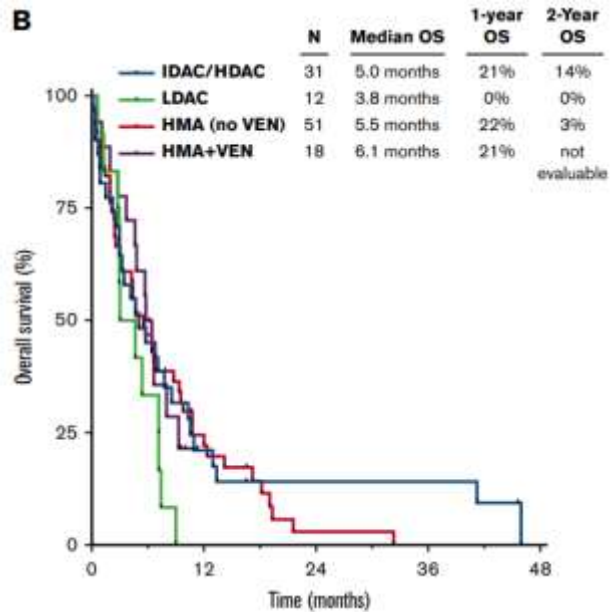
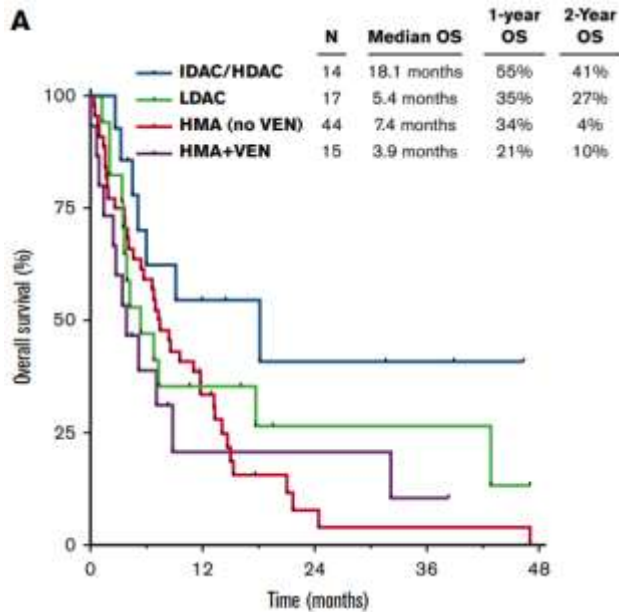
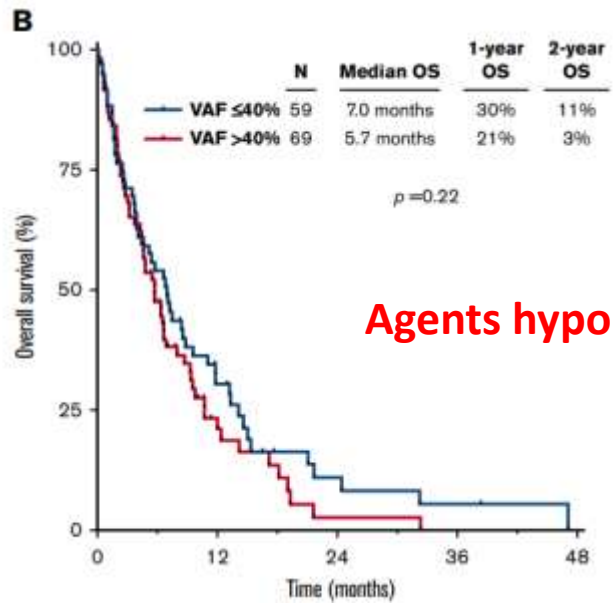
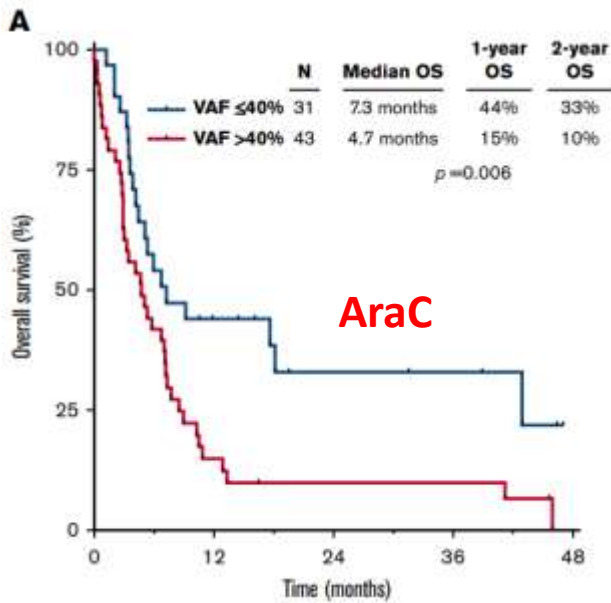
LAM : alteration TP53 biallélique associée avec pronostic plus défavorable compare à l'alteration monallélique (OS 2 ans, 43% vs 4%, en analyse multivariée)
Fenwarth ASH Meeting 2022

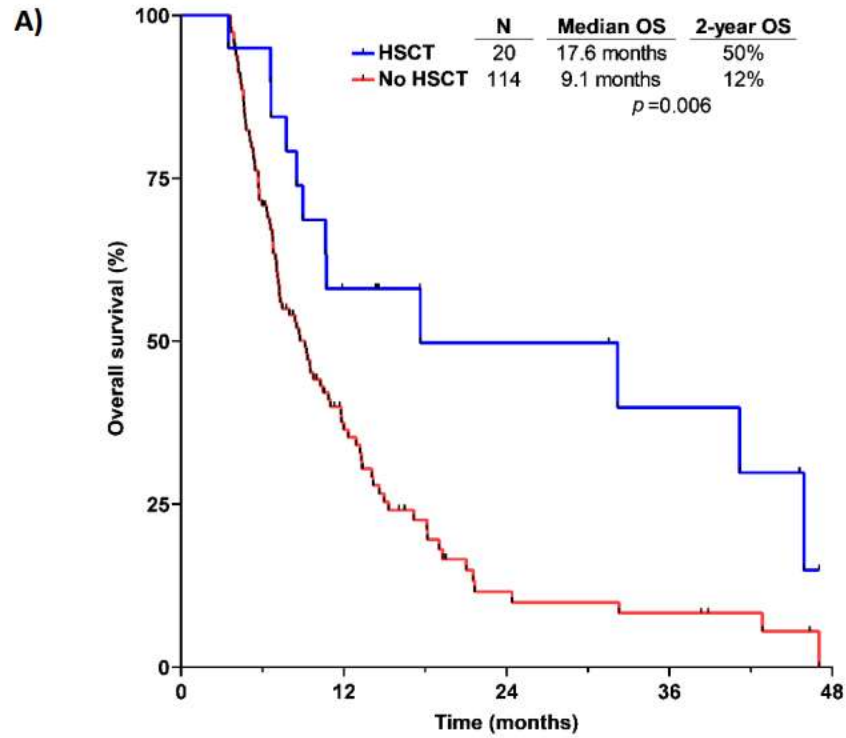


A**B****C**

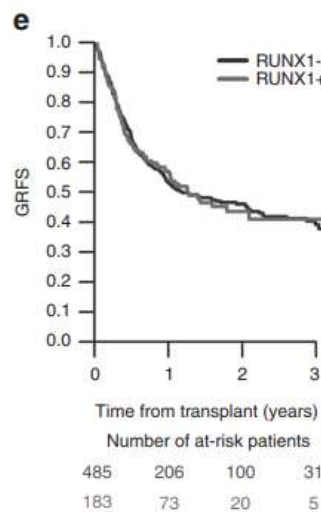
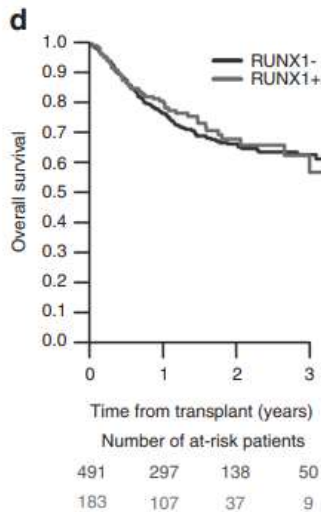
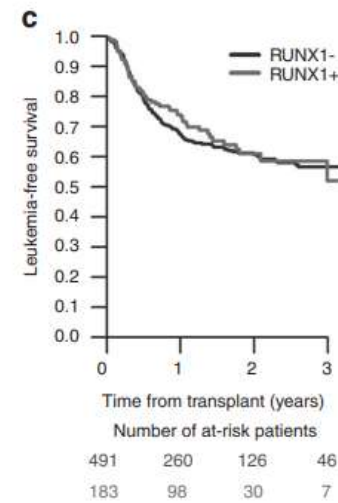
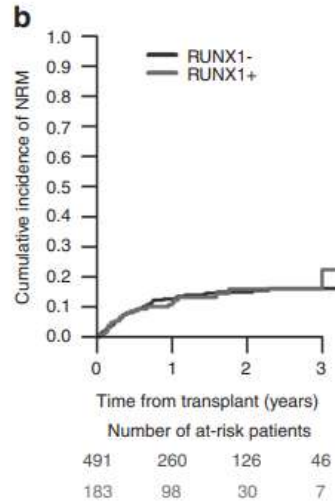
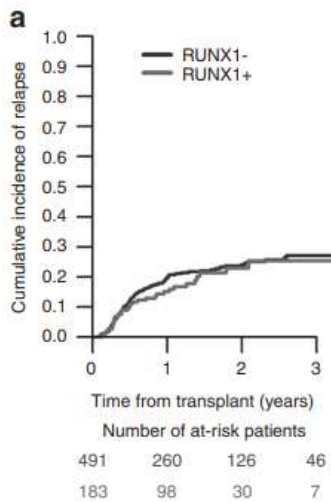
LAM avec TP53 muté et fréquence différente de variant allélique (VAF)
Cohorte entière

Rechute, survie à partir de l'obtention de la RC/RCi





Allogreffe pour LAM avec mutation RUNX1 en RC1



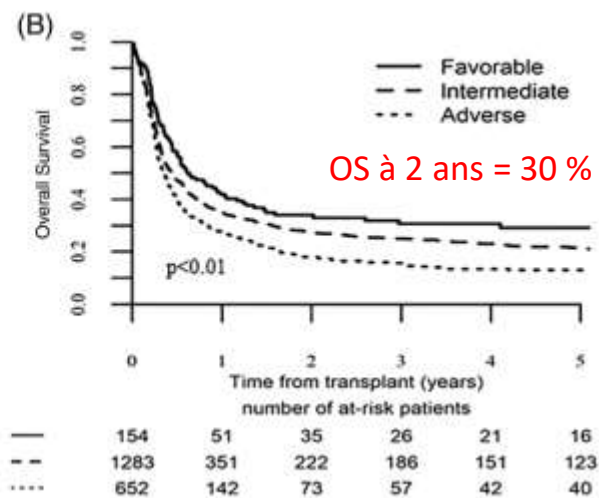
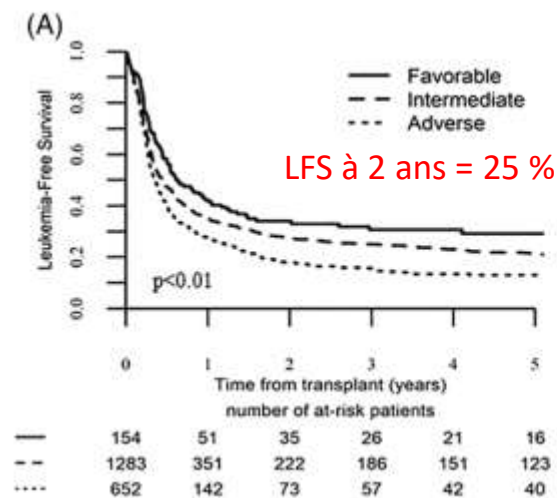
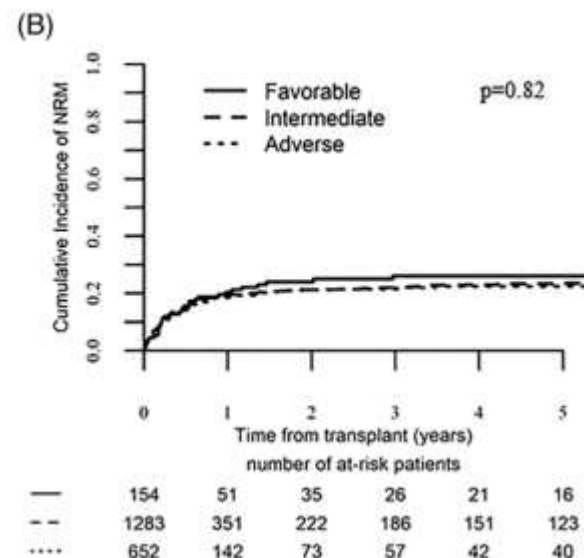
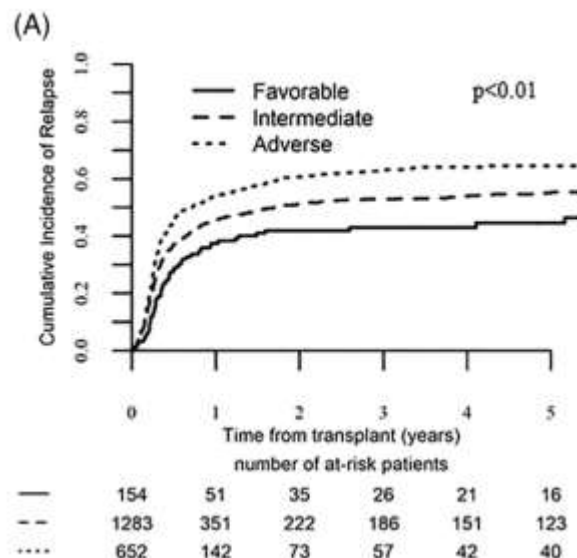
Le mauvais pronostic conféré par RUNX1 surpassé par l'allogreffe

Allogreffe pour LAM réfractaire ou en rechute

Allogreffe pour LAM réfractaire ou en rechute

A J100 après allo, 68% de RC

2089 pts
 46% réfractaire primaire
 54% rechute (1^{ère} rechute 45%; 2^{ème} rechute 9%).

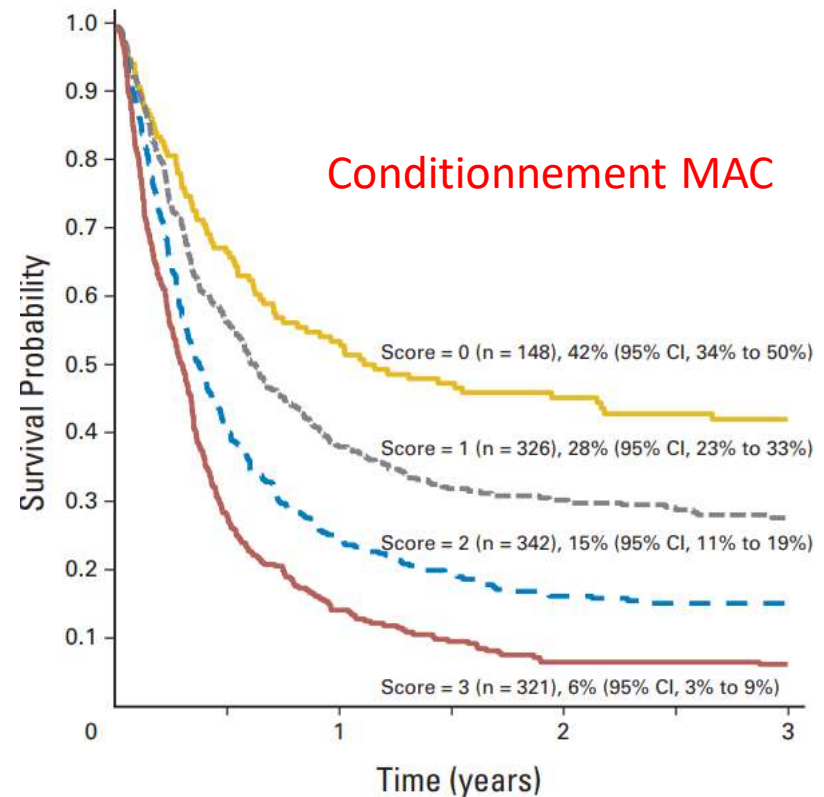


Allogreffe de CSH pour LAM en rechute ou réfractaire primaire

Facteurs de risque:

- Durée de la RC <6 mois
- Présence de blastes circulants
- Pas de donneur géno identique
- Score de Karnosky <90%
- Cytogénétique défavorable

1137 pts évaluables



> 40% pts = > 25% de blastes médullaires, 57% présentaient des blastes circulants.

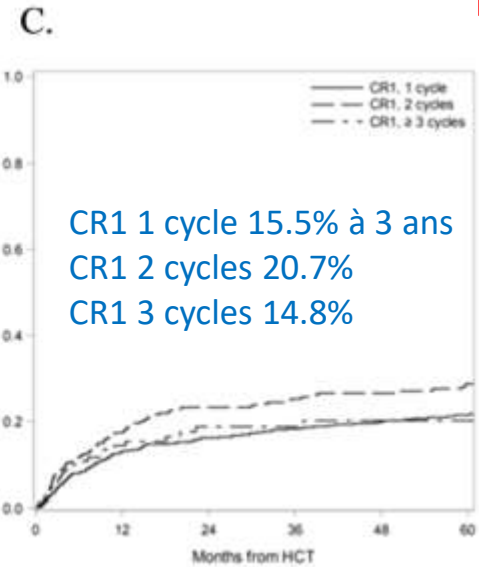
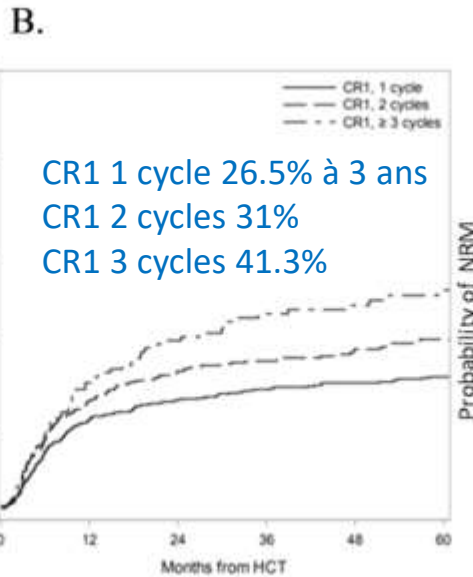
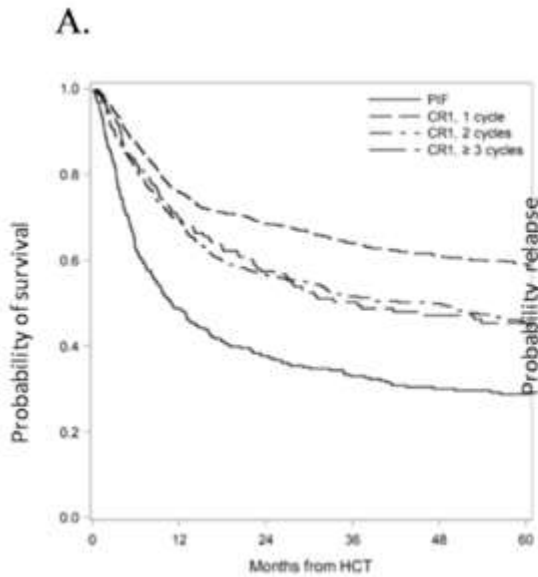
38% réfractaires primaires

45% en première rechute

50% avec indice de Karnofsky inférieur à 90

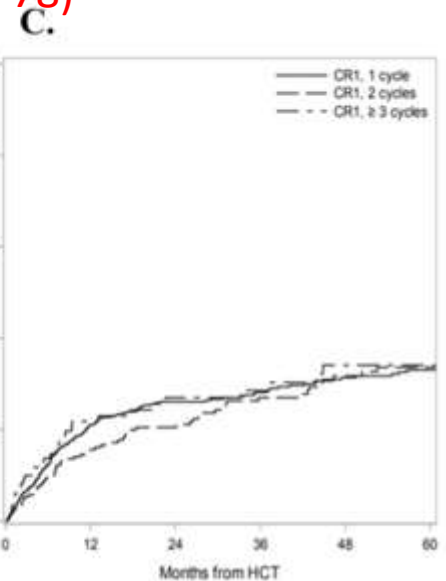
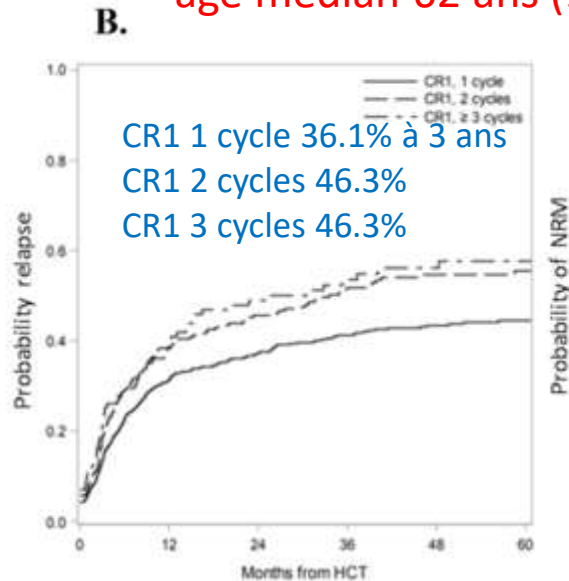
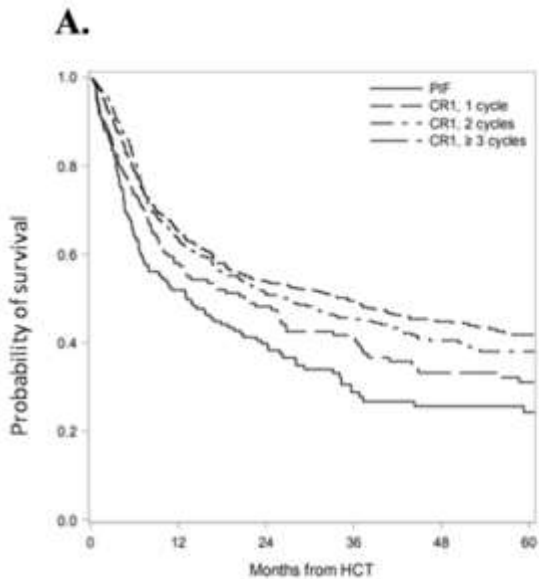
âge médian 48 ans (18–81)

MAC



âge médian 62 ans (18–78)

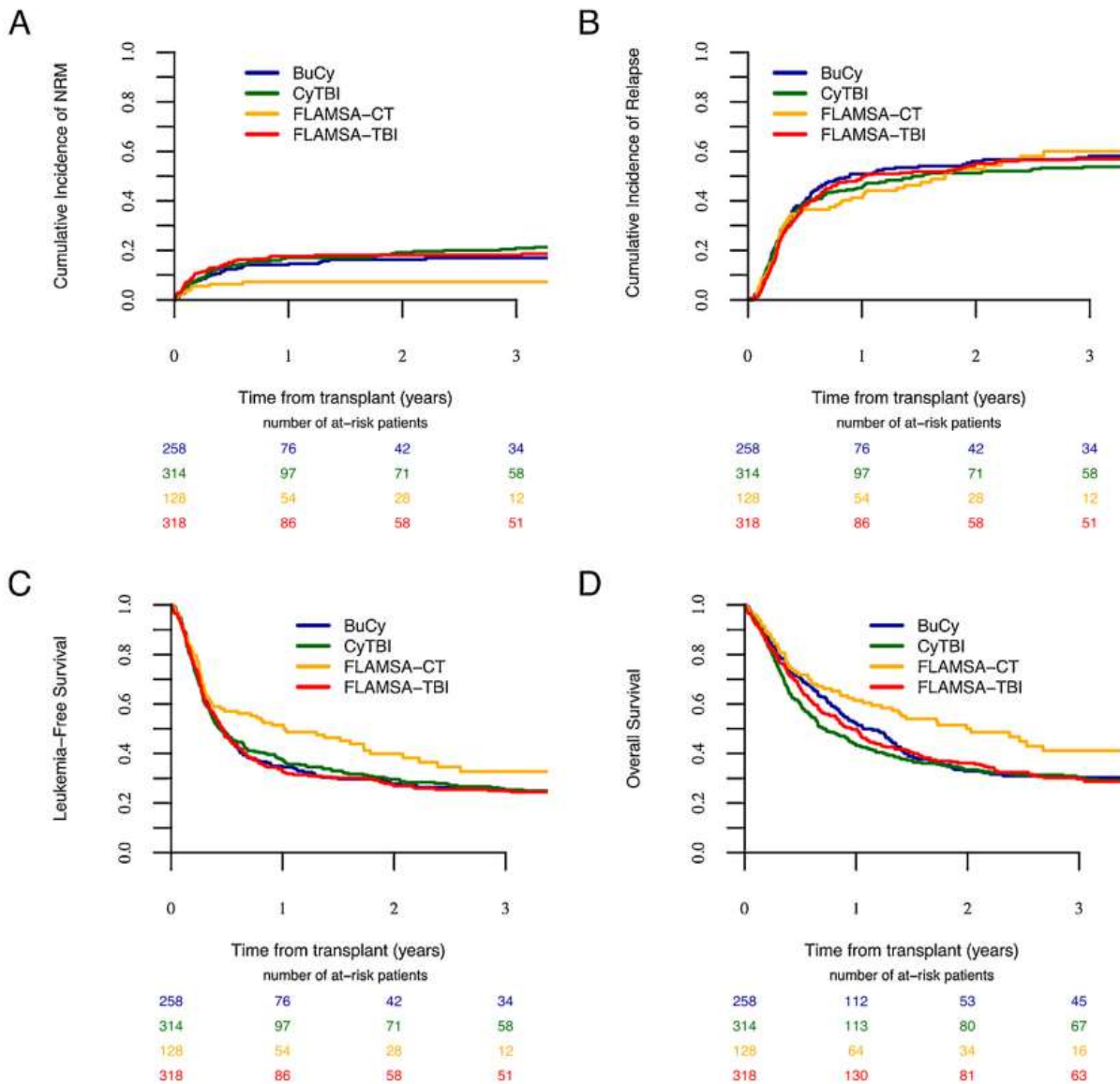
RIC



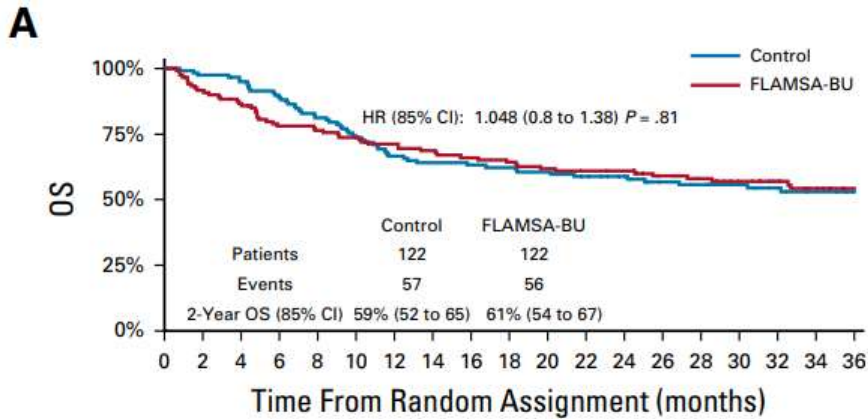
Allogreffe à conditionnement séquentiel pour LAM réfractaire ou en rechute

	Nbr pts	Hémo-pathies	Âge	Condit	Réfractaires/rechute	NRM	OS	LFS
Schmid 2006	103	LAM	52	FLAMSA TBI	Réfractaire primaire 36% Rechute précoce 51% 2 ^{ème} rechute ou 1 ^{ère} rechute réfract HD AraC 13%	J100 10.6% 1 an 17,2% 2 ans 27,7%	1 an 54% 2 ans 40% 4 ans 32% Survie médiane 16,4 mois	1 an 50% 2 ans 39% 4 ans 32%
Ringden 2017	267	LAM	52	FLAMSA TBI ou BU	Réfractaire 47% 1 ^{ère} rechute 45% 2 ^{ème} rechute 8%	3 ans 25,9 %	3 ans 30,4%	3 ans 25,6%
Saraceni 2019	856	LAM	58 52 52	FT 113 pts TBF 112 pts FLAMSA 631 pts	Réfractaire 56% Rechute 44%	2 ans 26% 2 ans 24% 2 ans 20%	2 ans 34% 2 ans 24% 2 ans 34%	2 ans 29% 2 ans 22% 2 ans 27%
Le Bourgeois 2020	131	LAM	53	SETRIC	Réfractaire 61,8% Rechute 35,1%	2 ans 31,5%	2 ans 22%	2 ans 19,5%
Guijarro 2022	140	LAM SMD LMMC MF	55	IDA-FLAG Flu-Mel	Réfractaire 42% Rechute 48%	2 ans 43%	2 ans 32% Survie médiane 6,3 mois	2 ans 30%

Séquentiel avec conditionnement réduit ou conditionnement myéloablatif pour LAM réfractaire ou en rechute ?

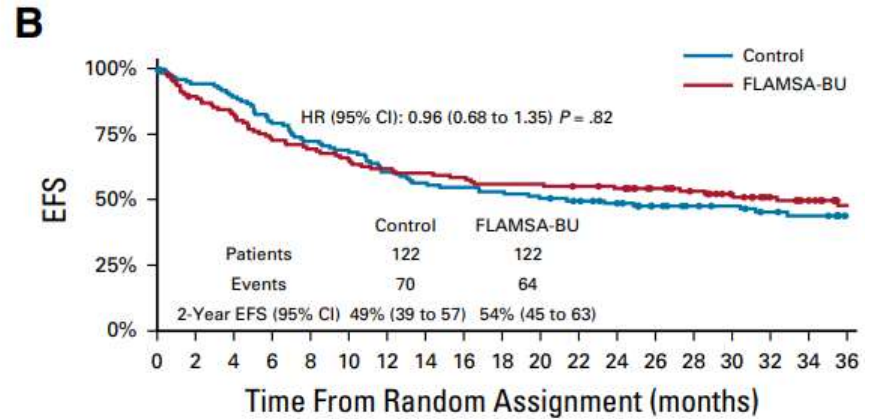


1018 pts, âge médian = 39 ans
 Conditionnement
 Bu/Cy 258 pts
 Cy/TBI 314 pts
 Flamsa/TBI 318 pts
 Flamsa/RIC 128 pts



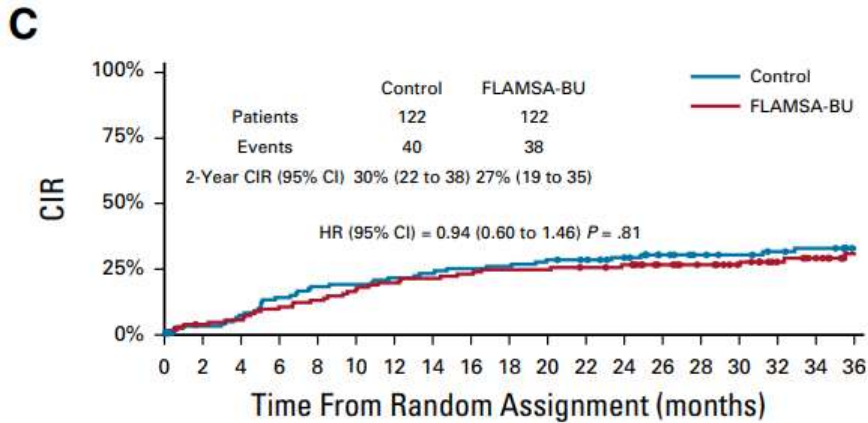
At risk

Control:	122	115	111	104	95	86	77	74	73	72	70	66	61	51	46	43	38	35	30
FLAMSA-BU:	122	109	102	91	89	86	83	80	77	75	72	70	69	60	55	49	43	37	30



At risk

Control:	122	112	106	94	86	81	72	67	65	63	60	57	52	45	41	39	35	33	28
FLAMSA-BU:	122	107	99	87	83	78	74	72	70	67	67	65	63	56	51	45	38	34	26



Control:

122	113	107	95	87	82	74	68	66	64	61	58	53	46	42	40	36	34	29
-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

FLAMSA-BU:

122	108	100	88	84	79	75	73	71	68	68	66	64	57	52	46	39	35	27
-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

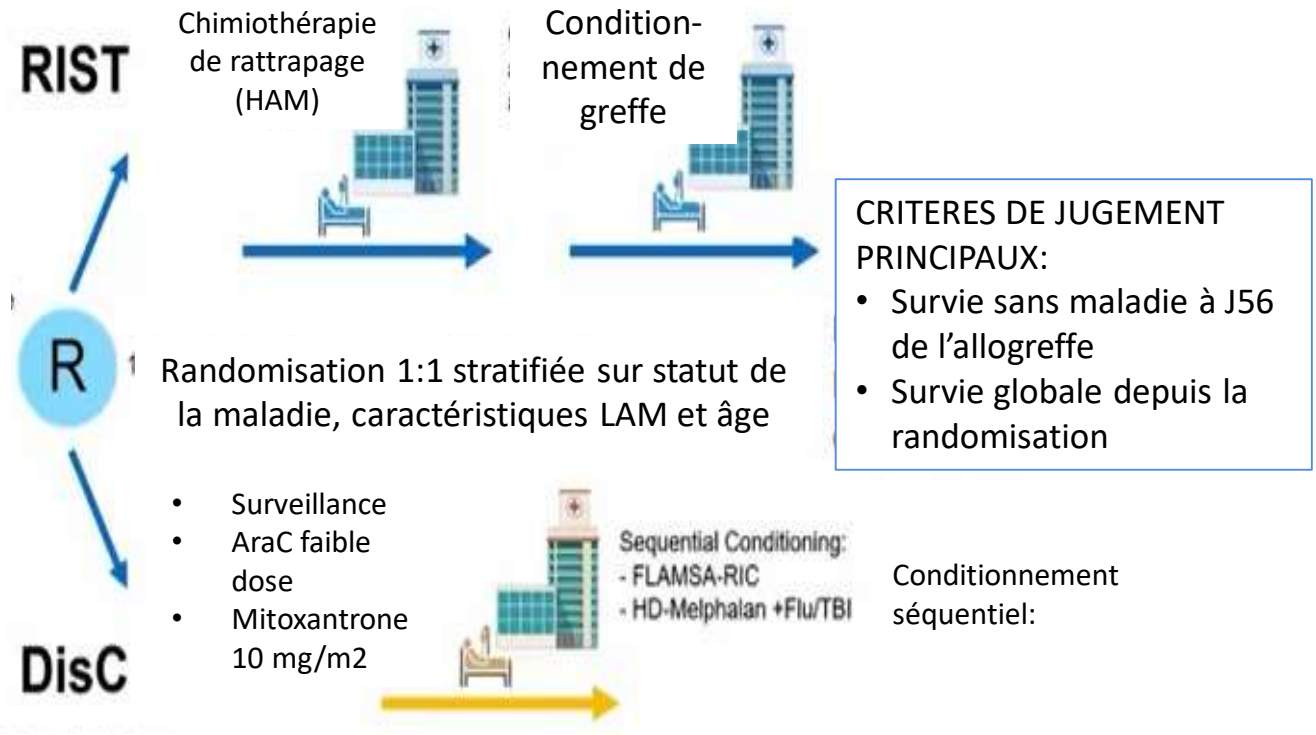
Conditionnement RIC à base de Fludarabine comparé au conditionnement séquentiel FLAMSA-BU

Patients porteurs de LAM de haut risque ou MDS

In Patients with Relapsed/Refractory AML Sequential Conditioning and Immediate Allogeneic Stem Cell Transplantation (allo-HCT) Results in Similar Overall and Leukemia-Free Survival Compared to Intensive Remission Induction Chemotherapy Followed By allo-HCT: Results from the Randomized Phase III ASAP Trial

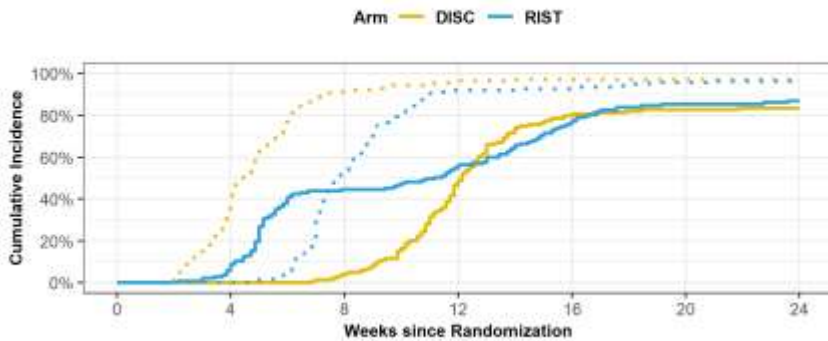
- Hypothèse de départ : pas d'intérêt d'une chimiothérapie de rattrapage avant allogreffe
- Design:

18 à 75 ans
 Non répondeur après une 1ere induction pour une LAM non favorable ou en 1ere Rechute
 Donneur HLA compatible disponible

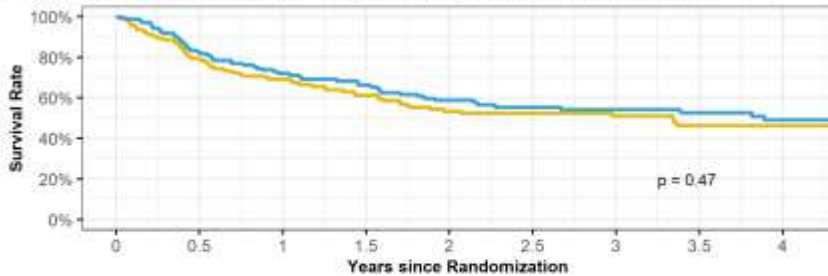


In Patients with Relapsed/Refractory AML Sequential Conditioning and Immediate Allogeneic Stem Cell Transplantation (allo-HCT) Results in Similar Overall and Leukemia-Free Survival Compared to Intensive Remission Induction Chemotherapy Followed By Allo-HCT: Results from the Randomized Phase III ASAP Trial

A) Cumulative incidences of alloHCT (dotted lines) and complete remission (solid lines) by treatment arm



B) Overall survival from randomization according to the intention to treat



Number at risk for survival analysis

	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4
DISC	139	106	83	70	52	49	41	29	21
RIST	137	104	81	70	55	48	38	32	24

Disease control (DISC-arm) avant conditionnement séquentiel et allogreffe **138 pts**

Remission induction strategy (RIST-arm) = 3 g/m² cytarabine (1 g/m² for pts >60 years) x2/j J1-3 + 10 mg/m² mitoxantrone J3-5 (HAM) puis allogreffe **134 pts**

Objectif primaire = efficacité du ttt défini par RC à J56 post-allo, atteint par **84.1%** des pts du bras **DISC-arm** et **81.3%** des pts du bras **RIST-arm**.

LFS à 1 an à partir de J56= 71.5% in the **DISC-arm** and 69.9% in the **RIST-arm**

Pré-greffe

Aza, Venetoclax
et Magrolimab (1)

Conditionnement

MAC if MRD+
RIC/MAC if MRD – (2)

Randomisation
PHRC

CLOB2A2 -
FLUB2A2

allo

Maintenance, ttt préemptif

Randomisation DLI **ELIT-AML01**
NCT03597321

Randomisation AZA+VEN
VIALE-T NCT04161885

Phase II GFM-**DACORAL**-DLI
NCT04857645

Phase I **CTL-DP 01**
NCT04180059

Sorafénib (3, 4)

Giltéritinib (5)

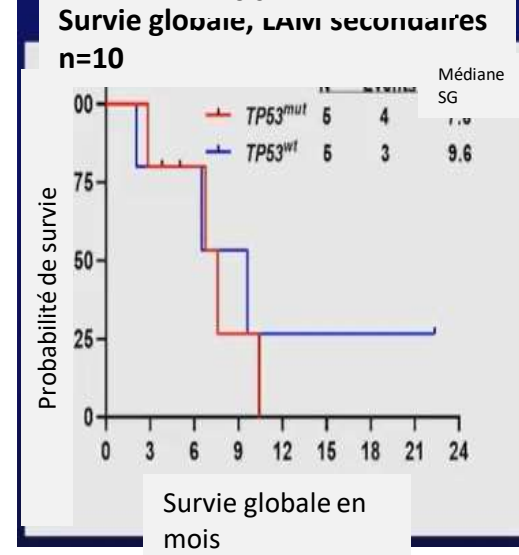
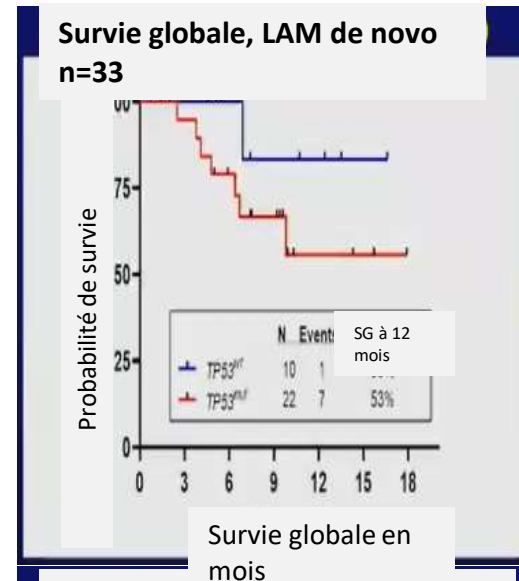
TP53 mut: Eprenetapopt + Azacitidine (6)

Maintenance anti IDH1/2

(1) Daver ASH 2022 (2) Hourigan JCO 2020 (3) Buchert JCO 2020 (4) Xuan Lancet Oncol 2020
(5) Terao Blood Adv 2023 (6) Mishra JCO 2022

"Triplette" : Azacitidine + Venetoclax + Magrolimab dans le traitement des LAM

- En 1ere ligne (n= 43 dont 22 p53mutés)
 - Taux élevés de répondeurs (CR/Cri):72% et 64% chez les p53 mutés (avec MRD négative dans les 2/3 des cas)
 - 12 patients allogreffés
 - Survie globale: médiane non atteinte; toujours moins bon chez p53, moins bon chez LAM secondaires
 - Safety:
 - 23% des patients ont eu une h2molyse grade ≥ 3
 - Mortalité à 4 et 8 semaines: 0% et 7% (tous dans le cohorte R/R)
- La triplette apparait faisable; efficace, y compris chez les p53 mutés; moins dans les formes secondaires



Pré-greffe

Aza, Venetoclax
et Magrolimab (1)

Conditionnement

MAC if MRD+
RIC/MAC if MRD – (2)

Randomisation
PHRC
CLOB2A2 -
FLUB2A2

allo

Maintenance, ttt préemptif

Randomisation DLI **ELIT-AML01**
NCT03597321

Randomisation AZA+VEN
VIALE-T NCT04161885

Phase II GFM-**DACORAL-DLI**
NCT04857645

Venetoclax combiné
au condit. RIC
NCT05084027
NCT05005299

Phase I **CTL-DP 01**
NCT04180059

Sorafénib (3, 4)

Giltéritinib (5)

TP53 mut: Eprenetapopt + Azacitidine (6)

Maintenance anti IDH1/2

 = ttt ou protocole disponible en France

(1) Daver ASH 2022 (2) Hourigan JCO 2020 (3) Buchert JCO 2020 (4) Xuan Lancet Oncol 2020
(5) Terao Blood Adv 2023 (6) Mishra JCO 2022

Conclusions

- Dans les formes favorables bien suivre la MRD, car en cas de rechute la RC2 n'est pas acquise
- L'allogreffe reste le traitement complémentaire des LAM de très haut risque ou réfractaires (chez un patient par ailleurs sans comorbidités ou âge rédhibitoires)
- L'obtention d'une RC avant le conditionnement permet de réduire le risque de rechute après allogreffe
- En cas de MRD +, si possible privilégier un conditionnement myéloablatif
- La répétition de cycles de chimiothérapies intensives pour tenter d'obtenir une RC avant greffe ne semble pas recommandé
- Les combinaisons thérapeutiques pré-greffe semblent prometteuses et permettront un meilleur contrôle de la maladie (si possible MRD nég) avant greffe
- La participation à des protocoles de traitements prophylactiques ou préemptifs après allogreffe est recommandée