

Fast & Curious

Greffe de moelle : greffe/SEP



Pr Dominique Farge-Bancel

Hospital St-Louis, AP-HP, EA 3518, Paris Université

*Centre de Référence des Maladies auto-immunes systémiques
Rares d'Ile-de-France,*

McGill Internal Medicine Department

Pr Pierre Labauge

CRC SEP

Centre national de référence leucodystrophies adultes

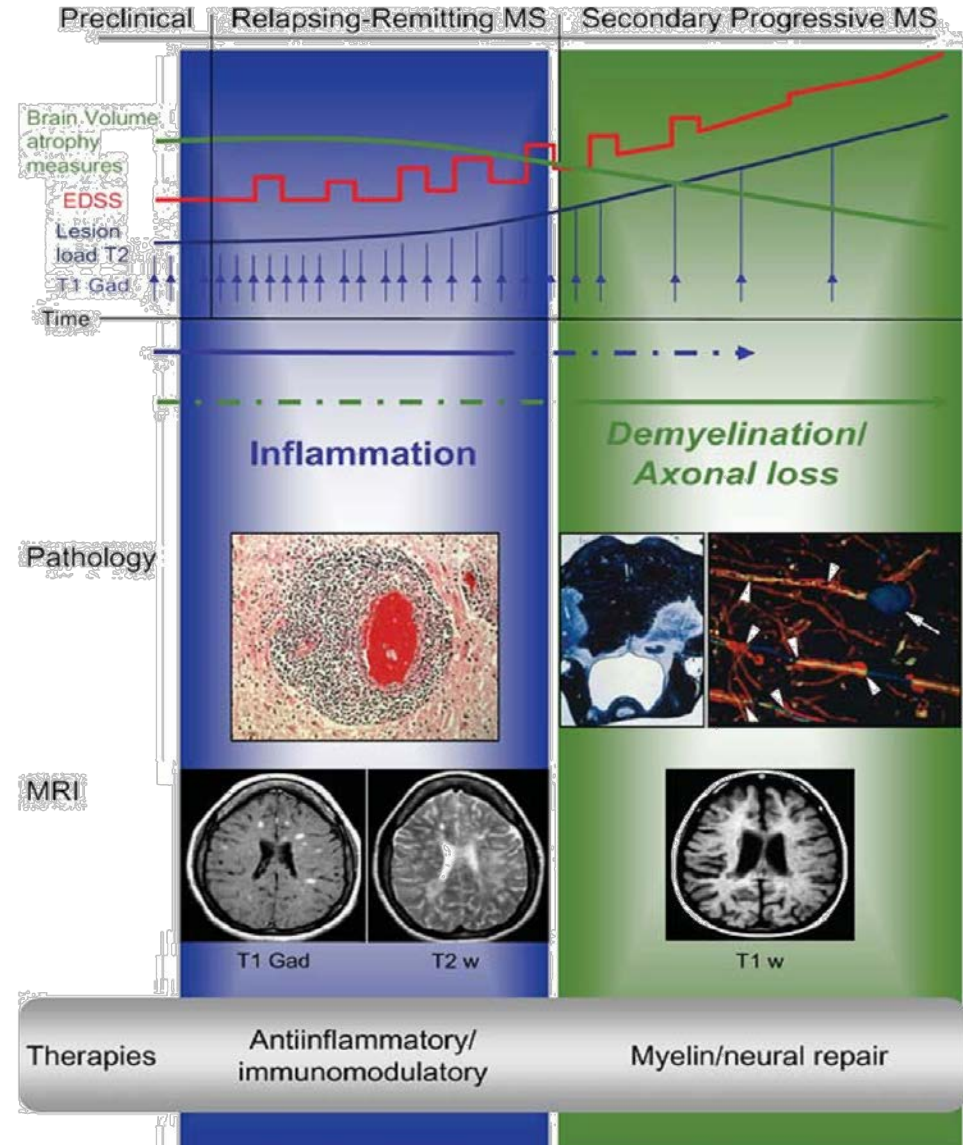
CHU de Montpellier



NEURO AGORA

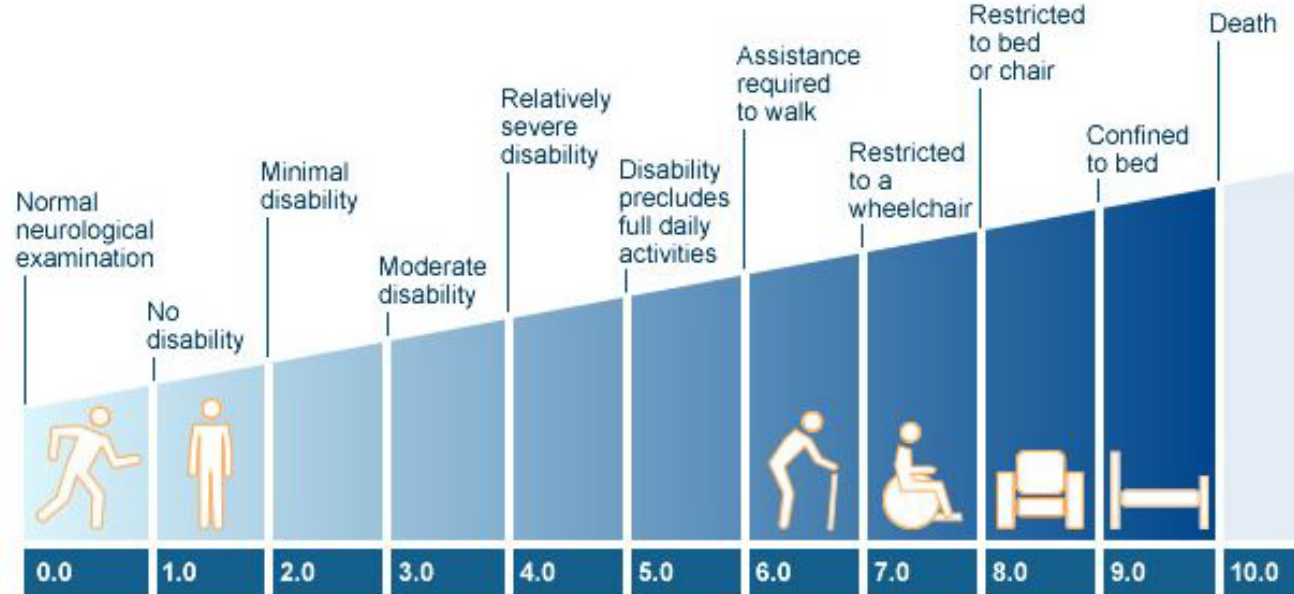
Sclérose en plaques

- ▶ Prévalence/100 000 : 83 Europe, 117 France*
- ▶ > 2 M au monde
- ▶ SNC chez adulte jeune : 20-40 ans ; 2F/1 H
- ▶ 1^{er} handicap sévère non traumatique sujet jeune
- ▶ Répercussion ++ au plan individuel et social
- ▶ ≈ 1 Milliard € (CNAMTS 2013)
- ▶ Terrain génétique + FDR environnement
- ▶ Auto-inflammation + auto-immunité (CD4+T)
- ▶ Démyélinisation, lésion axonale, prolifération gliale



- Sospedra M et al. *Immunology of multiple sclerosis. Annu Rev Immunol* 2005 ; 23 : 683-747.
- Reich DS et al. *Multiple Sclerosis. N Engl J Med* 2018 ; 378 : 169-80.
- Sniiram-PMSI . *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2015.

EXPANDED DISABILITY SCORE : 0-10



► First line treatment

- Glatiramer-acetate
- Interferon-b
- DMF (Fumaric acid)
- Teriflunomide

► Second/**third** line treatment

- Fingolimod
- Natalizumab (α -v1a4)
- Ocrelizumab, ofatumumab (α -CD20)
- Mitoxantrone
- Alemtuzumab (α -CD52)

**Autologous HSCT
si échec d'un
traitement de 2^e ligne
bien conduit avec
progression
inflammatoire**

* Liste non exhaustive des traitements de fond ayant une AMM

• Sospedra M et al. Immunology of multiple sclerosis. Annu Rev Immunol 2005 ; 23 : 683-747.

• Polman CH et al. The multiple sclerosis functional composite: a clinically meaningful measure of disability. Neurology 2010 ; 74 : S8-15.

• Saccardi R et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper. Mult Scler 2012 ; 18 : 825

Quels PATIENTS SEP ?

McDonald 2010, < 60 ans avec score EDSS irréversible ≤ 6.0 et une ACTIVITÉ INFLAMMATOIRE



NEURO AGORA

1. SEP-RR

- Sous traitement de 2^{nde} ligne bien conduit depuis au moins 6 mois
- Au moins 1 poussée significative sur le plan clinique
- Augmentation d'un score EDSS de Kurtzke de ≥ 1 point, aboutissant à un score fonctionnel coté à plus de 2 pour le paramètre le plus affecté
- Au moins une prise de gadolinium sur une IRM de moins de 3 mois

2. SEP-P

- Sous traitement bien conduit de plus de 6 mois
- Durée de phase progressive de moins de 5 ans
- Au moins 1 poussée significative sur le plan clinique
- Au moins une prise de gadolinium sur une IRM de moins de 3 mois ou une nouvelle lésion T2 significative sur une IRM de moins de 3 mois comparée à une IRM de référence de moins de 1 an

- *Indications de l'autogreffe dans la sclérose en plaques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) en lien avec la SFSEP*
- *8ème Ateliers d'Harmonisation des Pratiques en Allo/Autogreffe*
- *Bulletin du Cancer 2018*

Helène Zephir¹, Mathieu Puyade², Antoine Gueguen³, Laure Michel⁴, Louis Terriou⁵, Dominique Dive⁶, Guy Laureys⁷, Guillaume Mathey⁸, Pierre Labauge⁹, Zora Marjanovic¹⁰, Grégory Pugnet¹¹, Manuela Badoglio¹², Pauline Lansiaux¹³, Yakoub-Agha Ibrahim¹⁴, Yves Béguin¹⁵, Dominique Farge¹³



© MATHEC

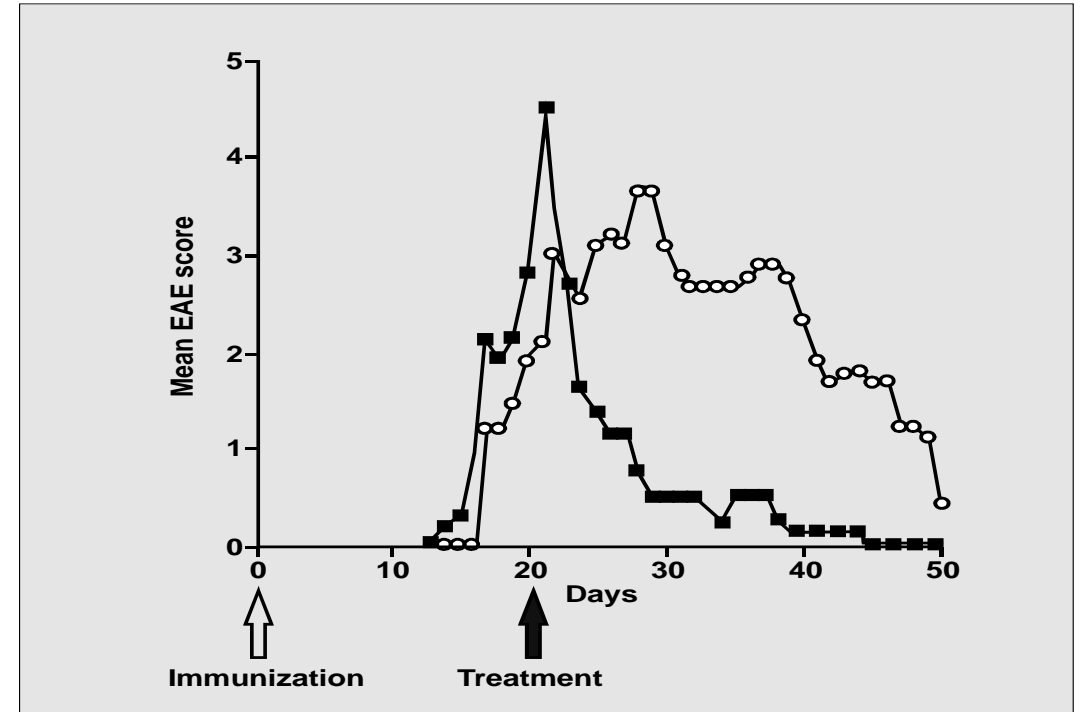
Treatment of AEA with 9-10 Gy TBI and syngeneic BMT



NEURO AGORA

► No treatment

- TBI + autologous/syngeneic BMT => remission + spontaneous relapse 30% ↘ with ↗ TBI
- TBI + BMT + Reimmunization
 - Reinduced disease 70%
 - Residual autoreactive T lymphocyte
 - T cell depletion no ↘ relapse rate



AEA: experimental allergic encephalomyelitis.
BMT: bone marrow transplantation
TBI: total body irradiation

M-FR-00004020 - Etibli en Avril 2021



MATHEC

MATHEC

MATHEC

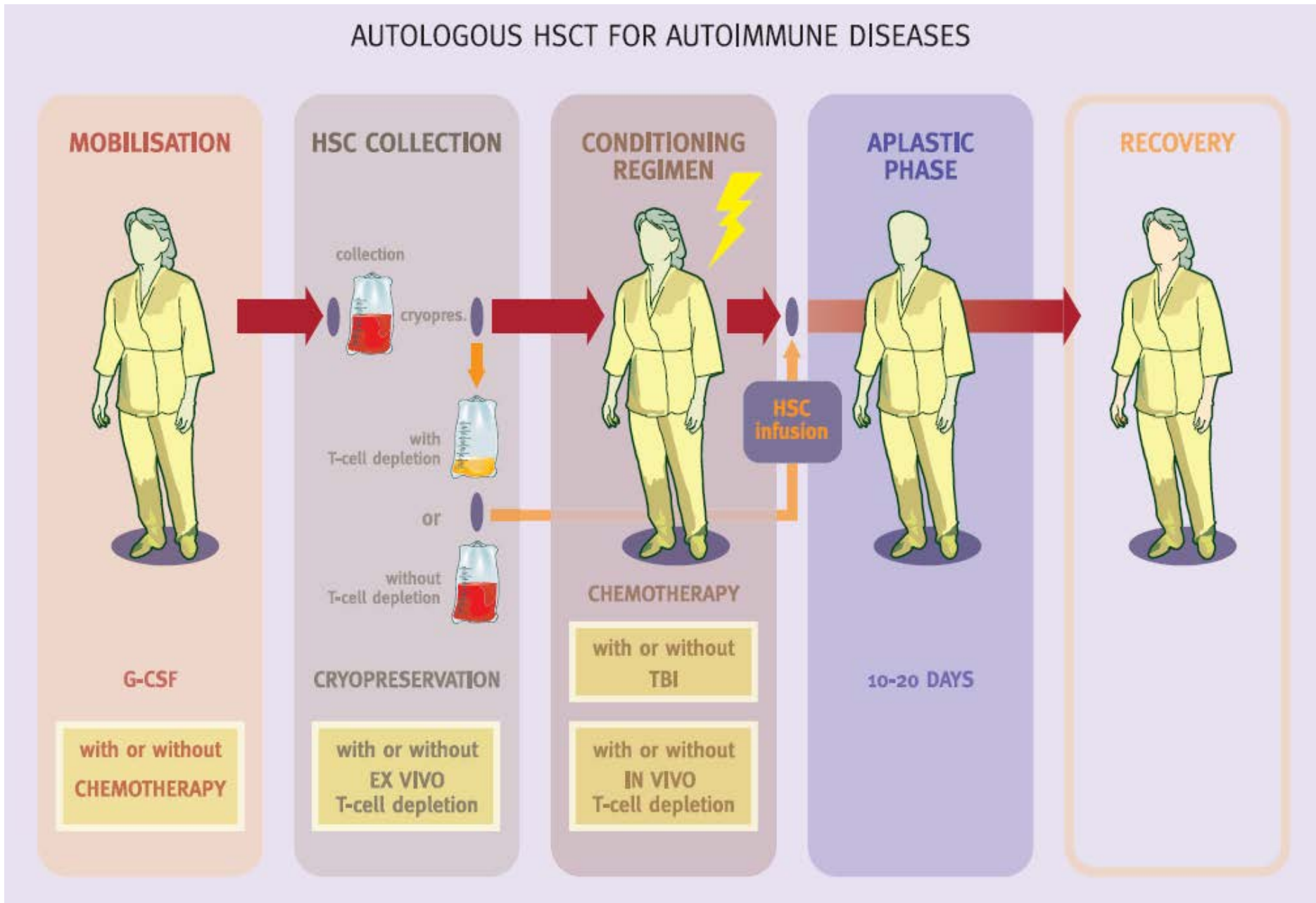
• Van Bekkum DW. Conditioning regimens for the treatment of experimental arthritis with autologous bone marrow transplantation. *BMT* 2000 ; 25 : 357-64.

• Van Gelder M et al. Treatment of experimental allergic encephalomyelitis in rats with total body irradiation and syngeneic bone marrow transplantation. *BMT* 1993 ; 11 : 233-41.

HSCT in severe auto-immune diseases: updated guidelines written on behalf of the EBMT ADWP and PDWP

| Disease | Sib donor | Well matched unrelated | Mismatched donor | Autologous |
|------------------------------|-----------|------------------------|------------------|------------|
| MS | D/III | GNR/III | GNR/III | Level I |
| SSc | D/III | GNR/III | GNR/III | Level I |
| SLE | D/III | GNR/III | GNR/III | CO / II |
| Crohn's | GNR/III | GNR/III | GNR/III | Level II |
| RA | GNR/III | GNR/III | GNR/III | CO/II |
| Vasculitis | GNR/III | GNR/III | GNR/III | CO/II |
| Polymyositis-Dermatomyositis | GNR/III | GNR/III | GNR/III | CO/II |
| CIPD | GNR/III | GNR/III | GNR/III | CO / II |
| Cytopenia | CO/II | D/III | GNR/III | CO / II |
| T1D | GNR/III | GNR/III | GNR/III | D / III |
| | | | | |

- Snowden J et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 2012 ; 47 : 770-90.
- Tyndall A et al. Special report Blood and marrow stem cell transplants in auto-immune disease: a consensus report written on behalf of the EULAR and the EBMT. BMT 1997 ; 19 : 643-5.

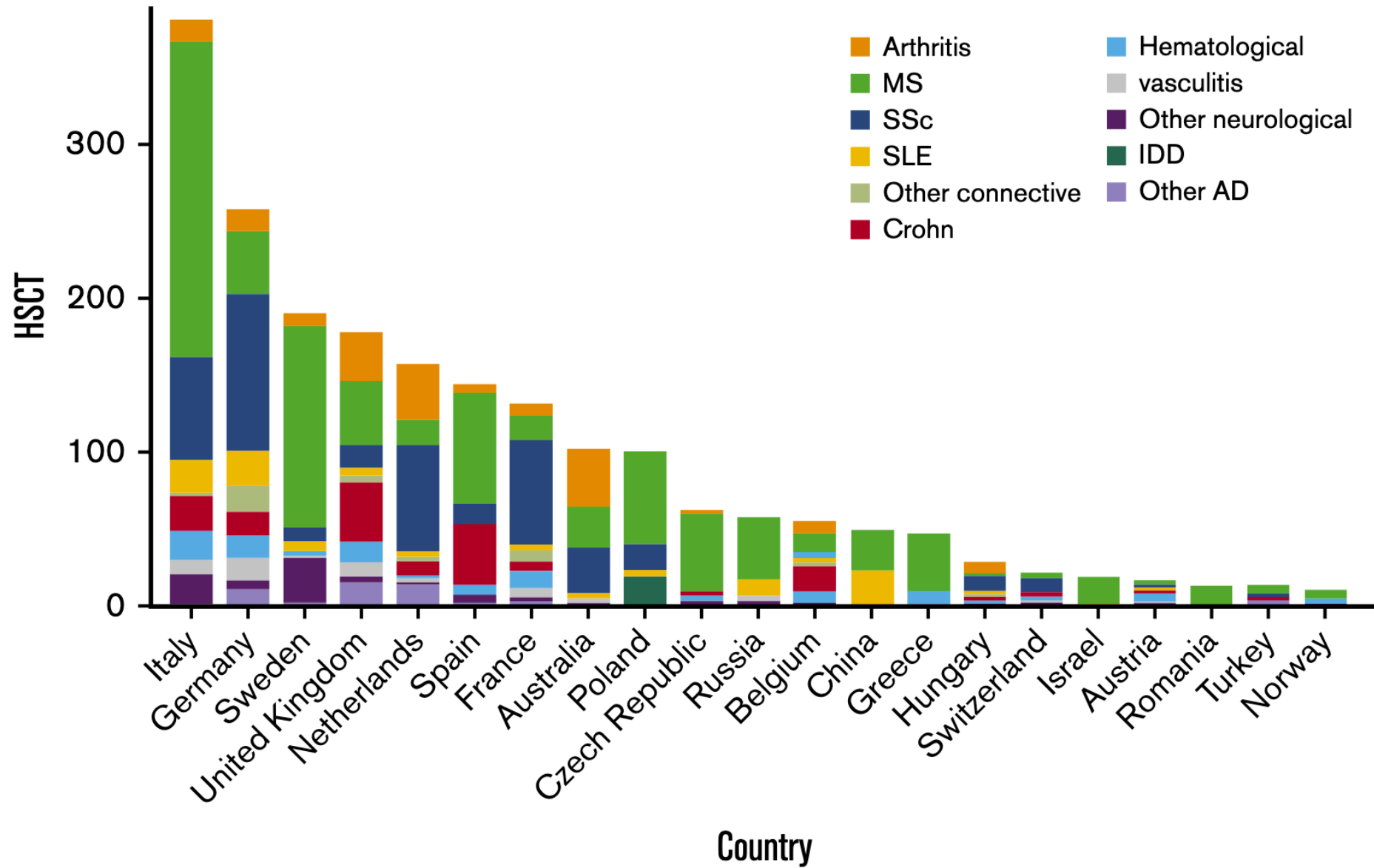


• Saccardi R et al. Hematopoietic stem cell transplantation procedures. Autoimmunity 2008 ; 41 : 570-6.



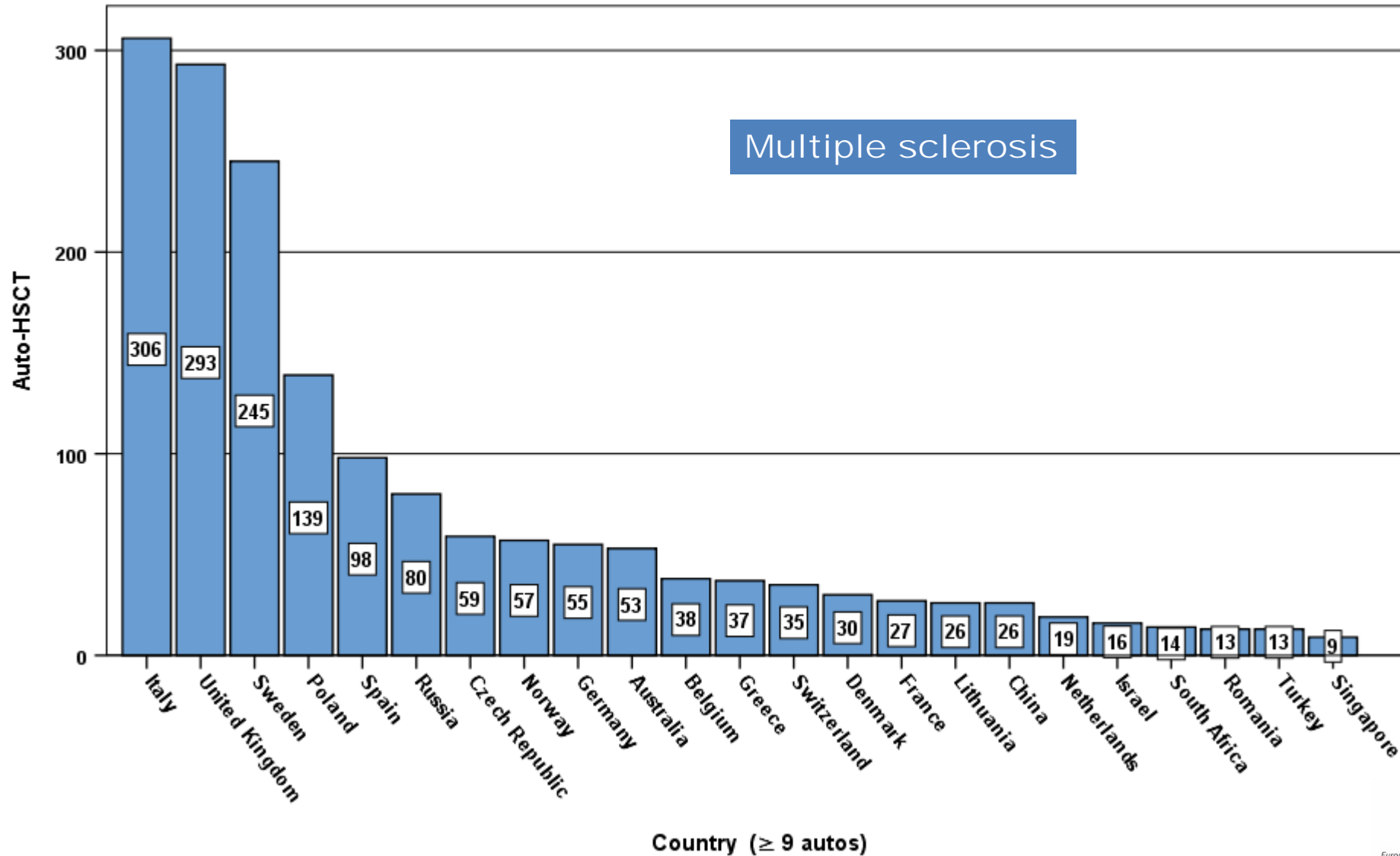
A

Overall with relative disease specific contributions



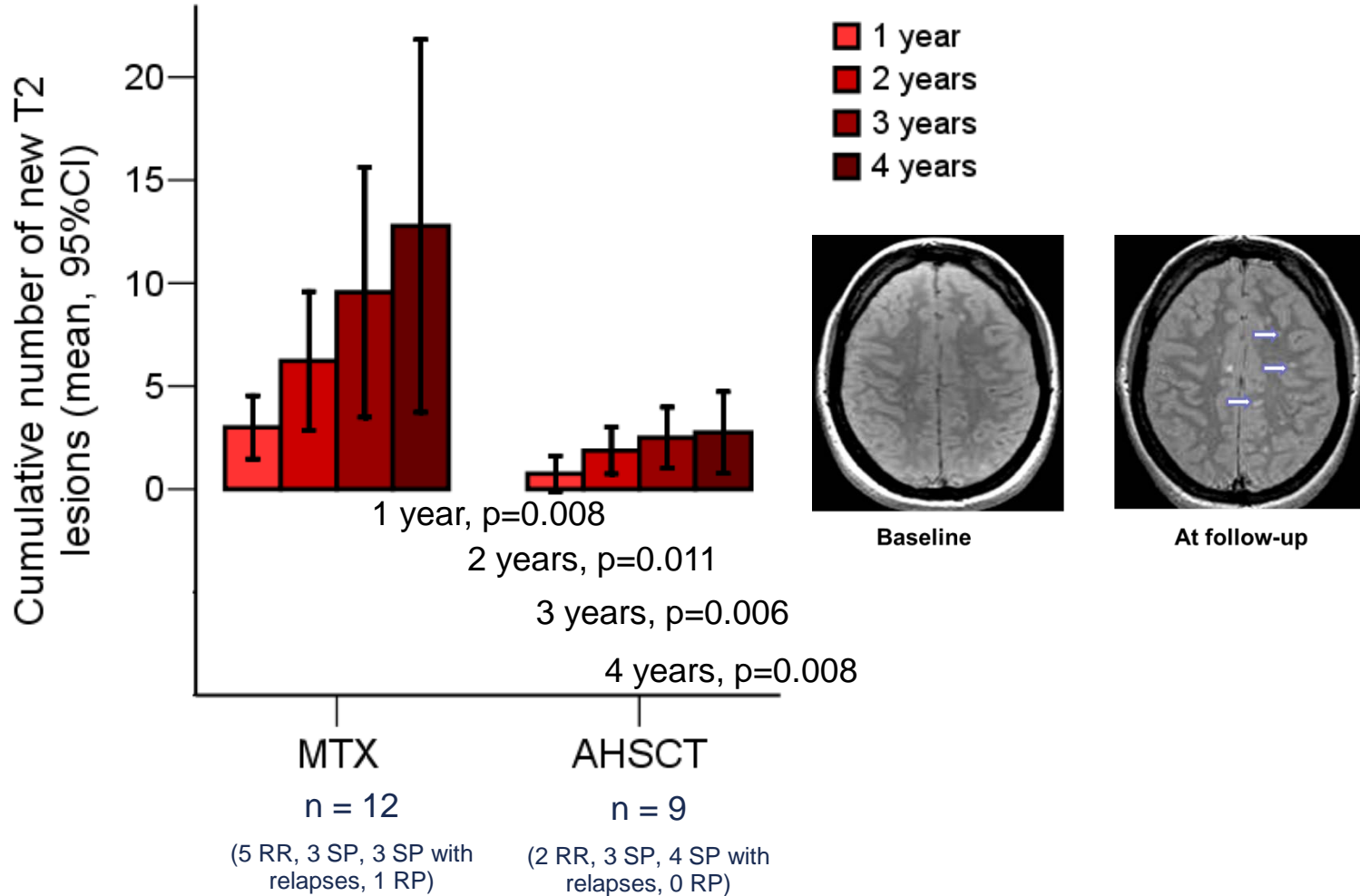
Multiple sclerosis

Auto-patient/country - 1995/2020 (n = 1721) – February 2021



M-FR-00004020 – Etibli en Avril 2021

Cumulative number of new T2 MRI lesions over 1,2,3,4 years



Profound and significant effect of AHSCT on lesion activity evaluated with MRI

M-FR-00004020 - Etibli en Avril 2021

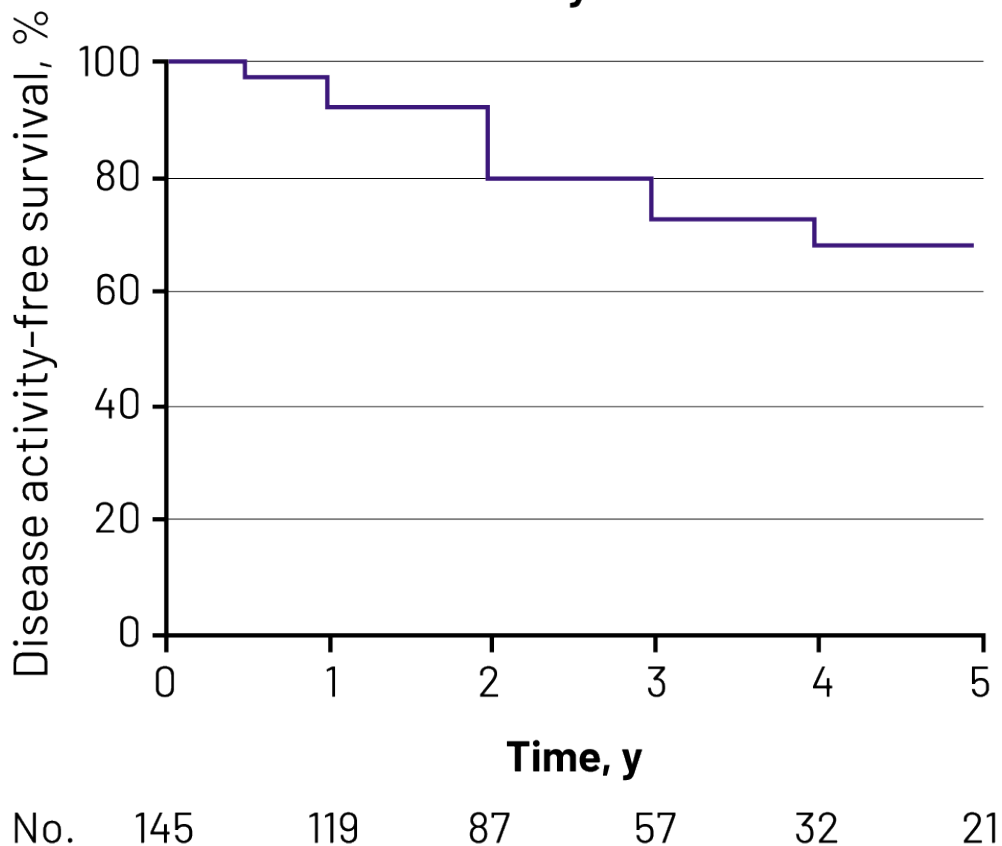
MTX: mitoxantrone

• Mancardi GL et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. Neurology 2015 ; 84 : 981-8.

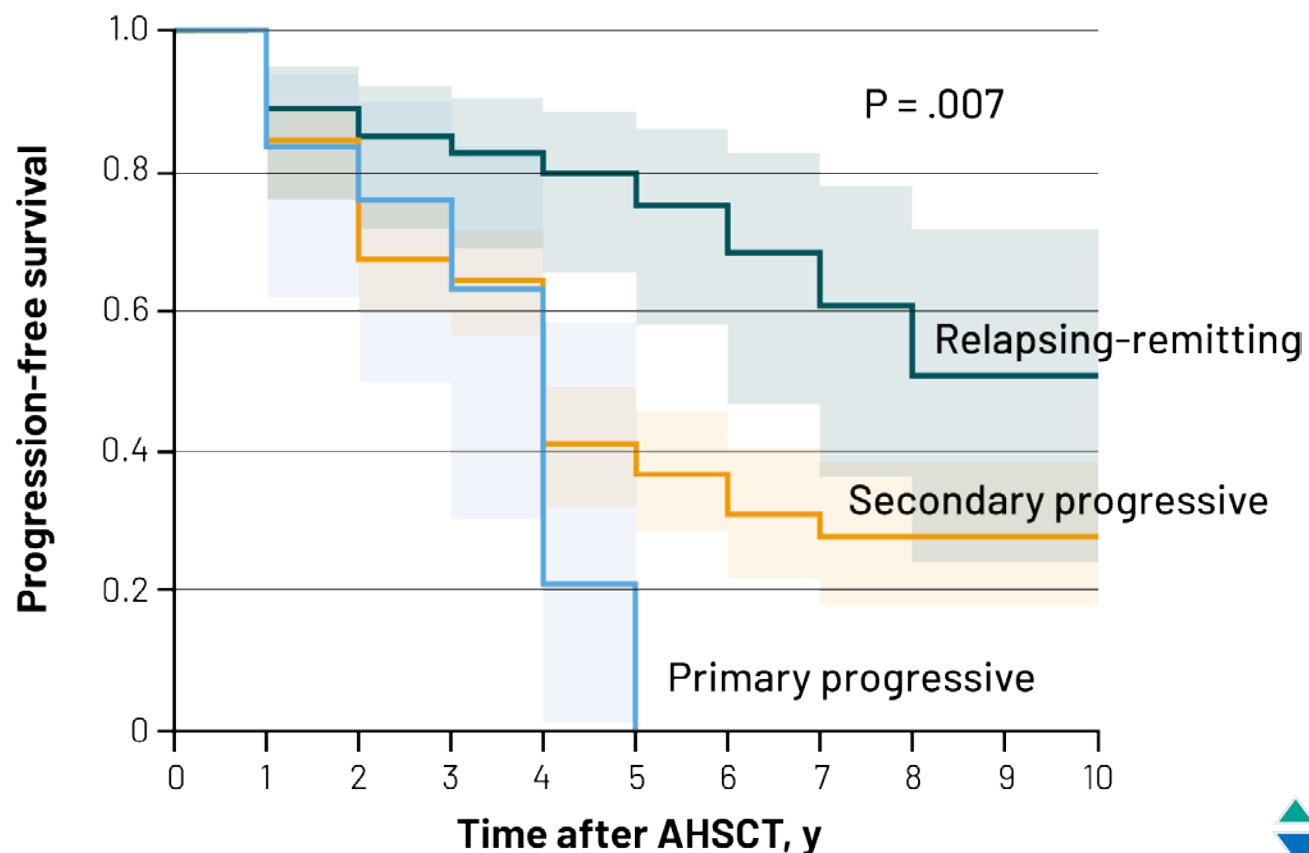
AHSCT in MS: 2015-2017

Différents essais et modalités AHSCT : tous + et reproductibles pour SEP-RR

Disease activity-free survival



Burt RK et al. Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. JAMA 2015 ; 313 : 275-84.



Muraro PA et al. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. JAMA Neurol 2017 ; 74 : 459-469.

n = 281 (16% RR, 6% PR, 11% PP, 66% SP)

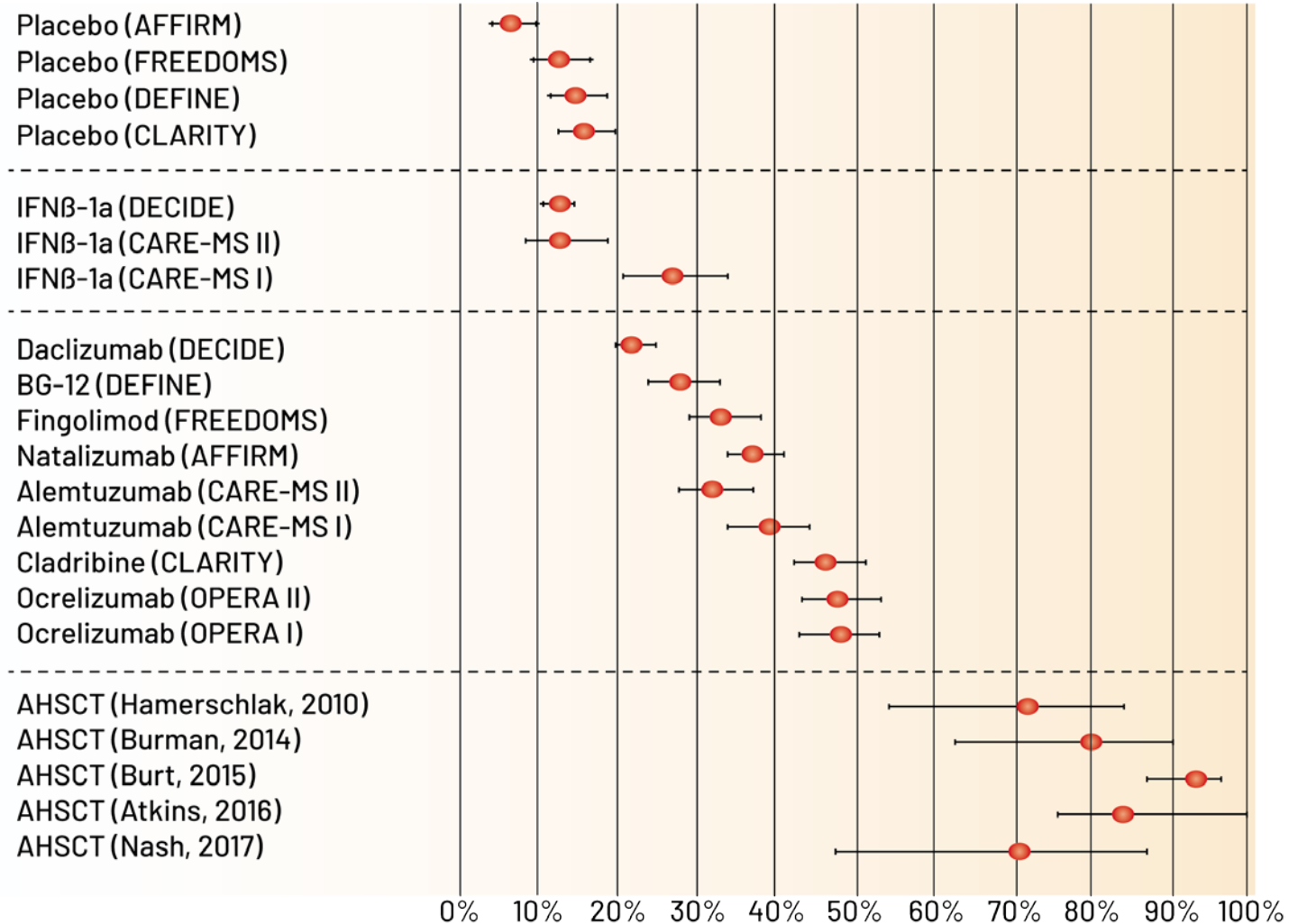
No evidence of disease activity: new goals for RR-MS

No relapse No ▲ disability progression No new or active lesions on MRI



NEURO AGORA

% of pts with NEDA at 2 years with



* Daclizumab : retiré du marché

• Muraro PA et al. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. JAMA Neurol 2017 ; 74 : 459-469.

• Sormani MP et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis. Neurology 2017 ; 88 : 2115-22.

M-FR-00004020 – Etabli en Avril 2021



MATHEC

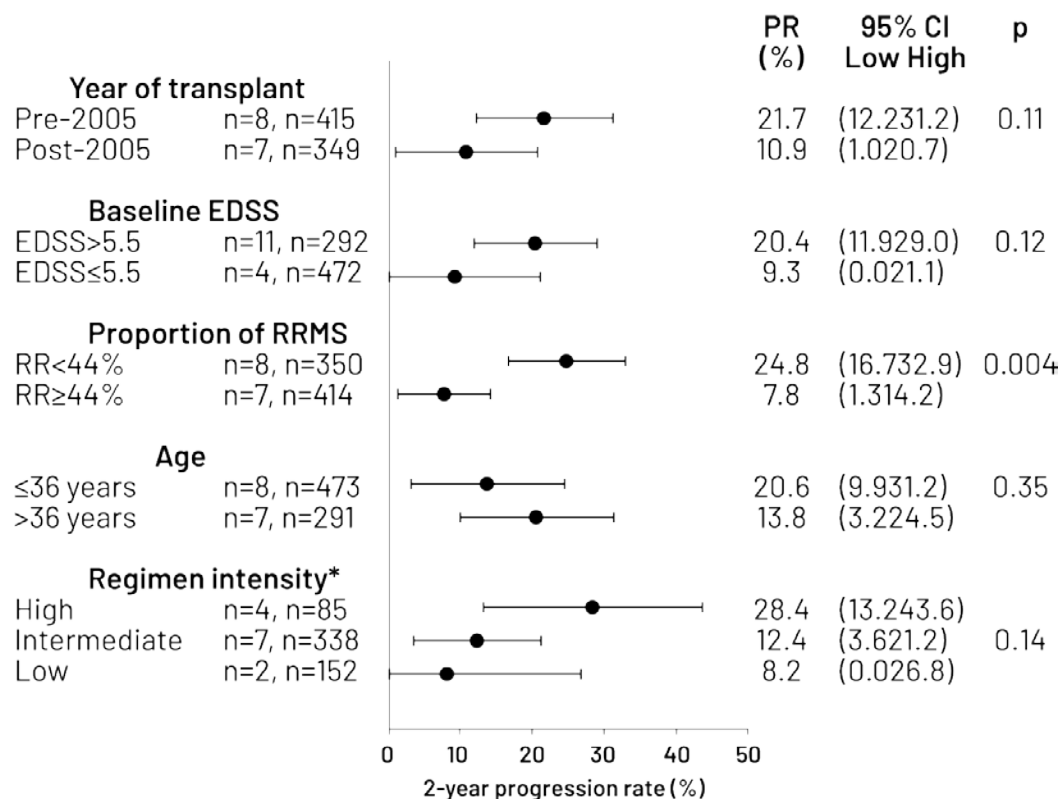
© MATHEC

Efficacité de l'AHSCT dans la SEP: méta-analyse

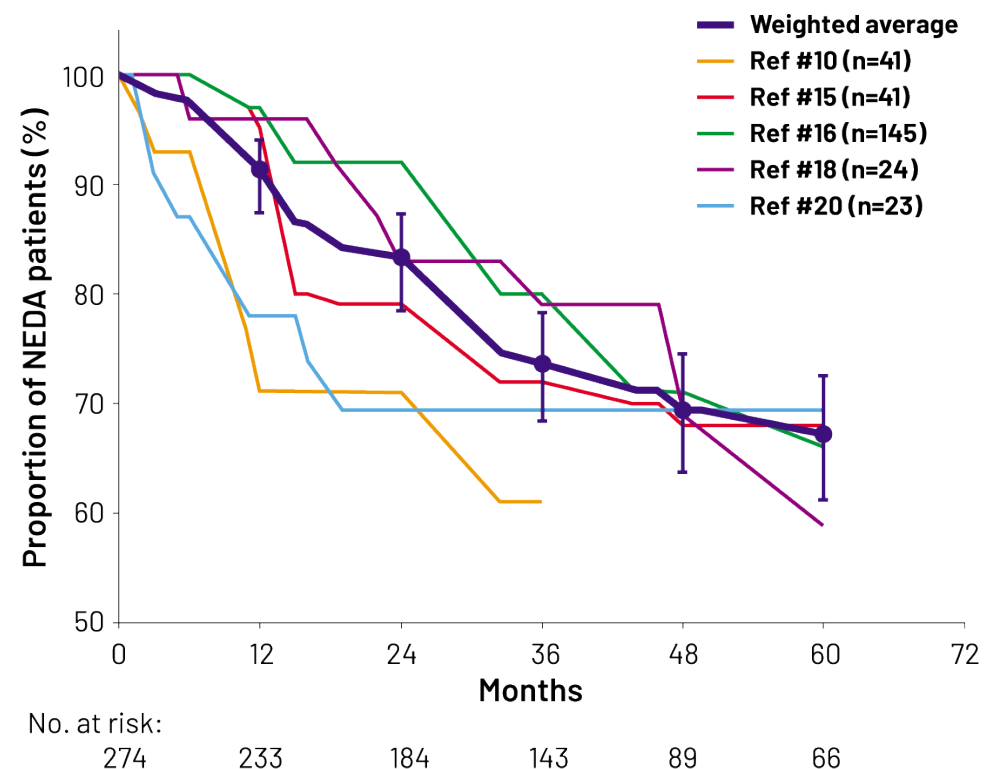
n = 764 pts, SEP-RR = 331, EDSS = 5.6 [1.5-9.5], Age 35.7 [15-64]



NEURO AGORA



Proportion of patients with no evidence of disease activity (NEDA) over time in single studies and as a pooled estimate



M-FR-00004020 Etabli en Avril 2021

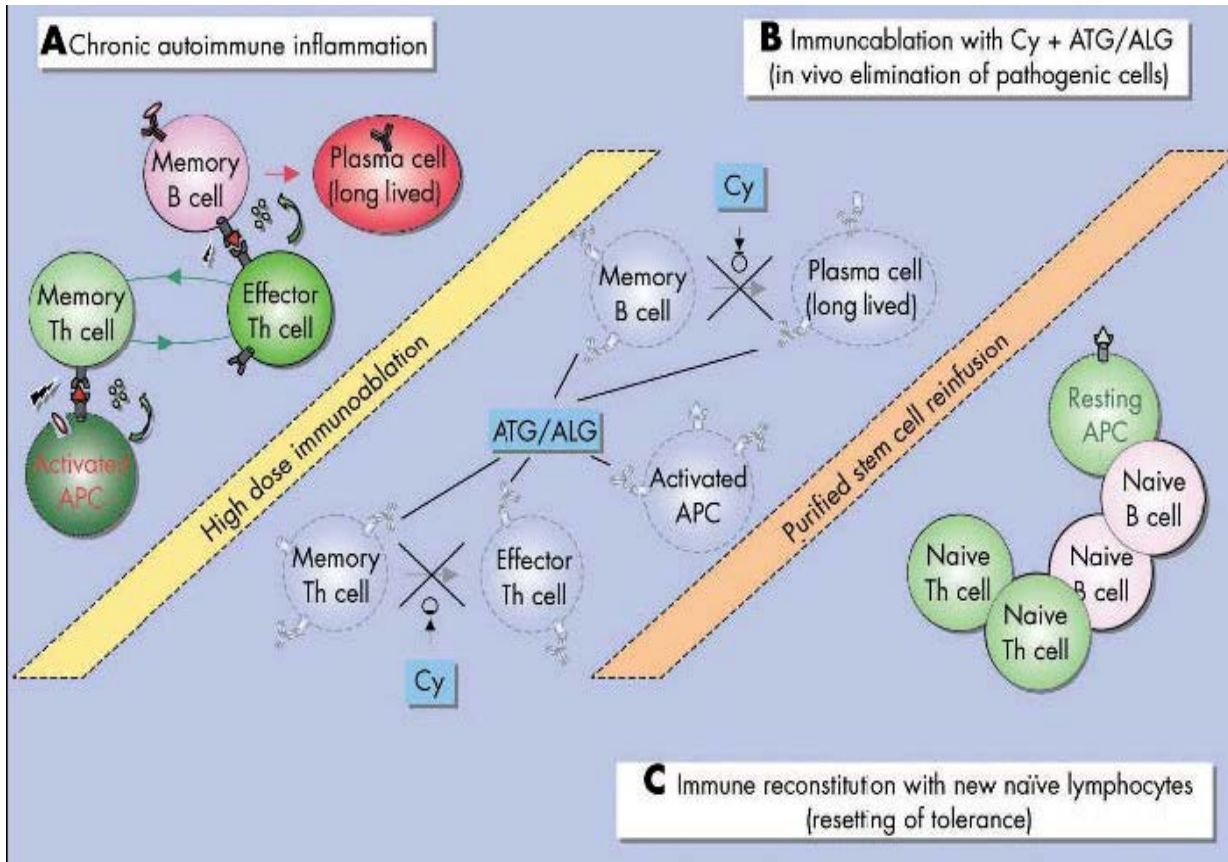
- ▶ Progression 17.1 % à 2 ans (95% CI 9.7-24.5) et 23.3 % à 5 ans (95% CI 16.3-31.8)
- ▶ Moins de progression chez les SEP-RR
- ▶ NEDA 83 % à 2 ans (70-92) et 67 % (59-70)
- ▶ 1 (0.3 %) décès parmi les 349 patients transplantés après 2005
- ▶ Mortalité plus élevée chez les patients greffés avant 2005, avec EDSS > 5.5 et les formes progressives

• Sormani MP et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis. Neurology 2017 ; 88 : 2115-22.



© MATHEC

Yes we can induce reset of tolerance!



Elimination of: **-**

- autoreactive T-effector cells
- long-living plasma cells
- antigen-presenting cells

+

- Increased T-regulatory cells
- Restoration of thymic function
- Normalization of T-receptor repertoire
- Reduced auto-antibodies
- Long-lasting lymphopenia

AUTOIMMUNITY

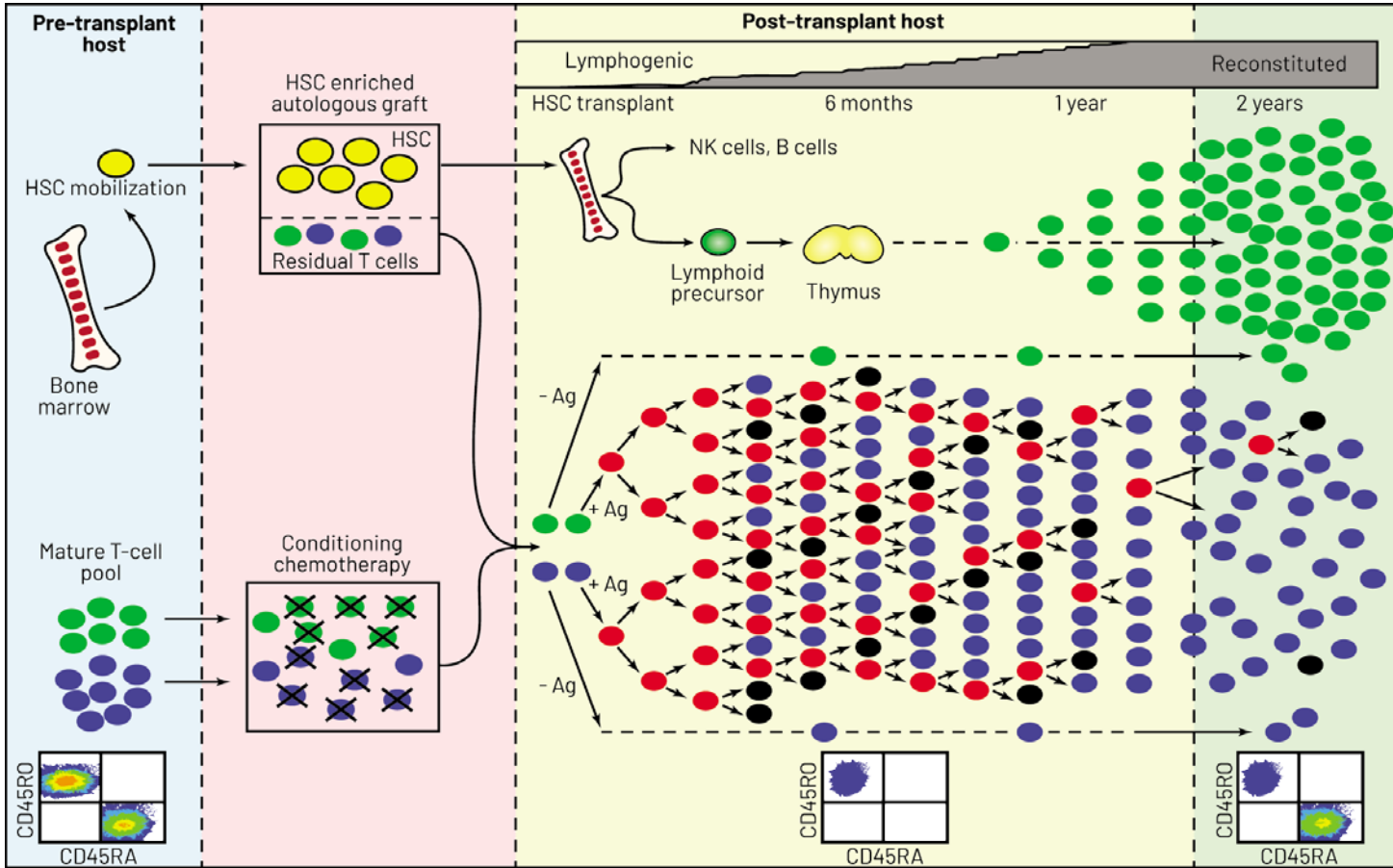
TOLERANCE

AHSCT : renewal of the immune repertoire / Immune reconstitution



NEURO AGORA

Type I : replacement of mature T/B memory repertoire with naïve, non-pathogenic cells
 Type II : reset of Immune Regulation ↑ nb and/or function of regulatory cells



Naïve
 Memory
 Senescent

1. Immunophenotyping
2. Thymic (T cells) and bone marrow (B cells) function by **DNA excision circles quantification during T/B cell Receptor rearrangements:**
3. T and B cell repertoire diversity

M-FR-00004020 Etabi en Avril 2021

T regulatory cells Foxp3, ↑ CD4⁺CD25^{high}FoxP3 ↑ regulatory T cells suppressive function

- Muraro PA et al. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. *J Exp Med.* 2005 ; 201 : 805–16.
- Muraro PA et al. T cell repertoire following autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2014 ; 124 : 1168-72.



© MATHEC

Quels patients et comment greffer SSc en 2021 ?

1. **PATIENT** résistant au traitement de 1^{ère} ligne et à une ligne de traitement de 2^e ligne : candidat potentiel
2. **SÉLECTION PATIENT** +++
 - Pas trop tôt... mais pas trop tard : signes activité inflammatoire
 - Importance de l'analyse du signal **FAI2R**
 - Éliminer contre-indication
3. **RCP MATHEC** : www.mathec.com
4. **ÉQUIPE DE GREFFE** : CENTRE EXPERT POUR ALLOGREFFE
5. **MOBILISATION ET CONDITIONNEMENT** moins toxiques
6. **RESPECT DES BONNES PRATIQUES** : ACCRÉDITATION JACIE/ SFGM-TC + PNDS 2021

Analyse multidisciplinaire des dossiers RCP Mathec : 2018-2020

▶ INDICATION NON RETENUE n = 18

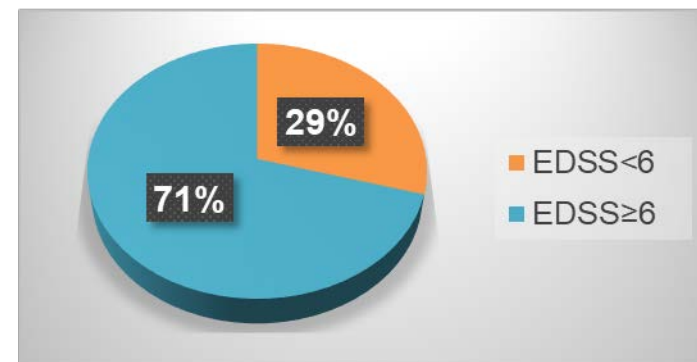
- ▶ Non inflammatoire n = 11
- ▶ EDSS élevé n = 3
- ▶ Dossier incomplet n = 2
- ▶ Évaluation anti-CD20 n = 1
- ▶ Diagnostic non retenu n = 1

(3 patients greffés en Russie)

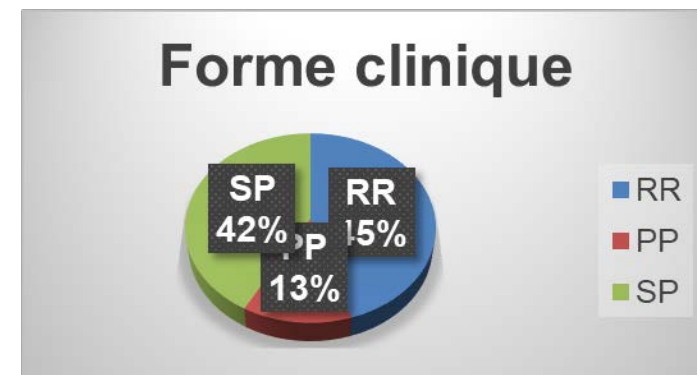
▶ INDICATION À LA GREFFE RETENUE n = 16

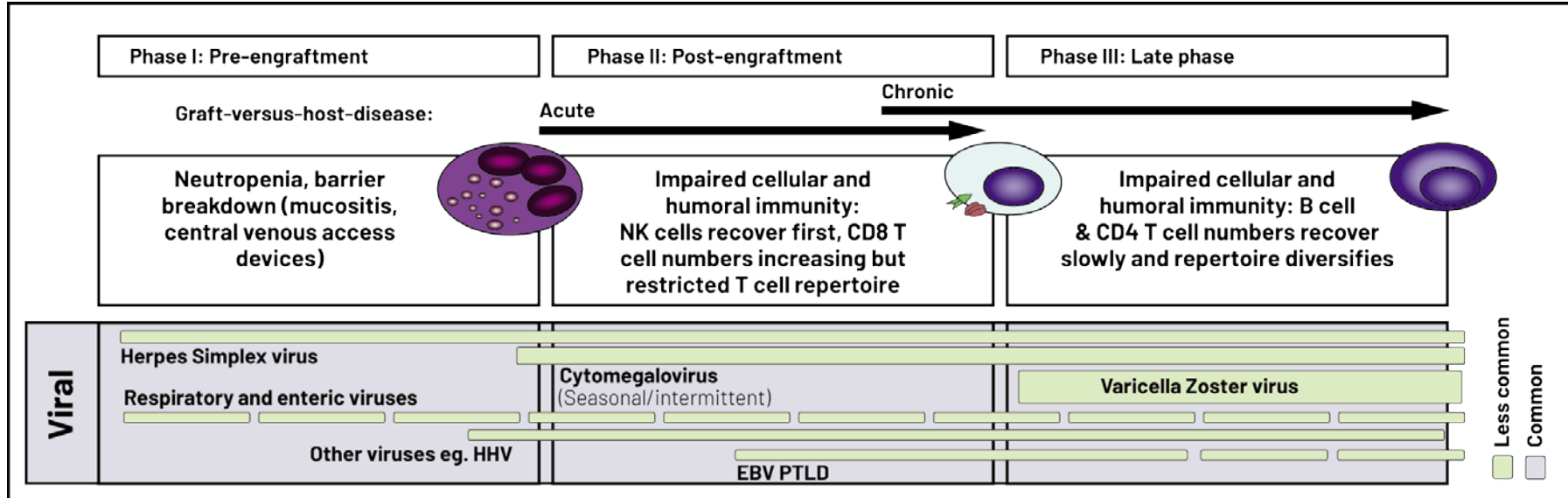
- ▶ Greffes n = 9
- ▶ Refus n = 1
- ▶ Perdus de vue n = 6

EDSS moyen 6
EDSS < 6 n = 10
EDSS ≥ 6 n = 24

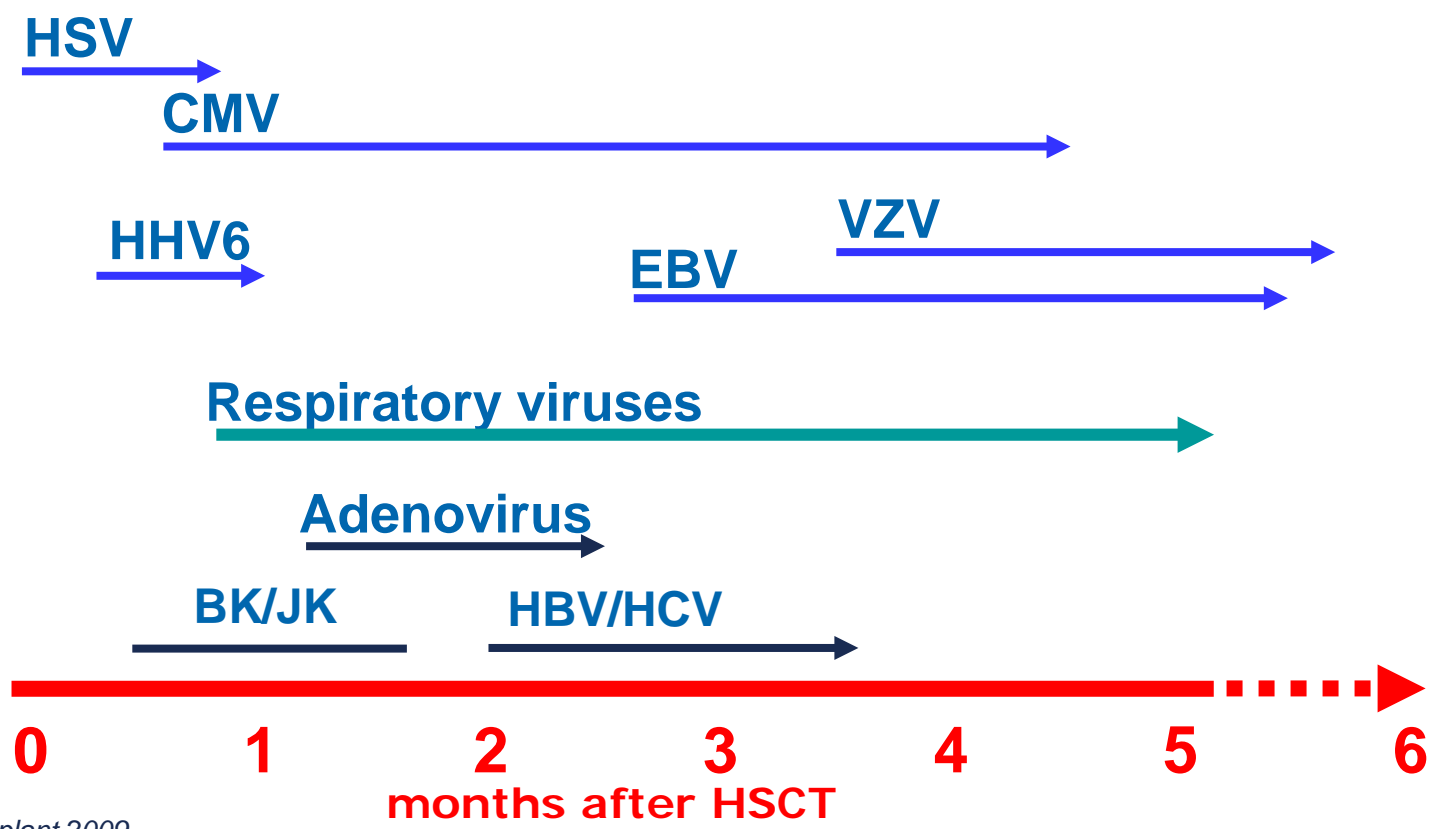


SEP (n = 31)
RR n = 14
PP n = 4
SP n = 14





EBV-DNA q PCR
every 15 days
for 3 mths.
+
**Close clinical
monitoring**



• Tomblin M et al. Biol Blood Marrow Transplant 2009