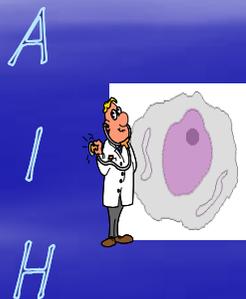


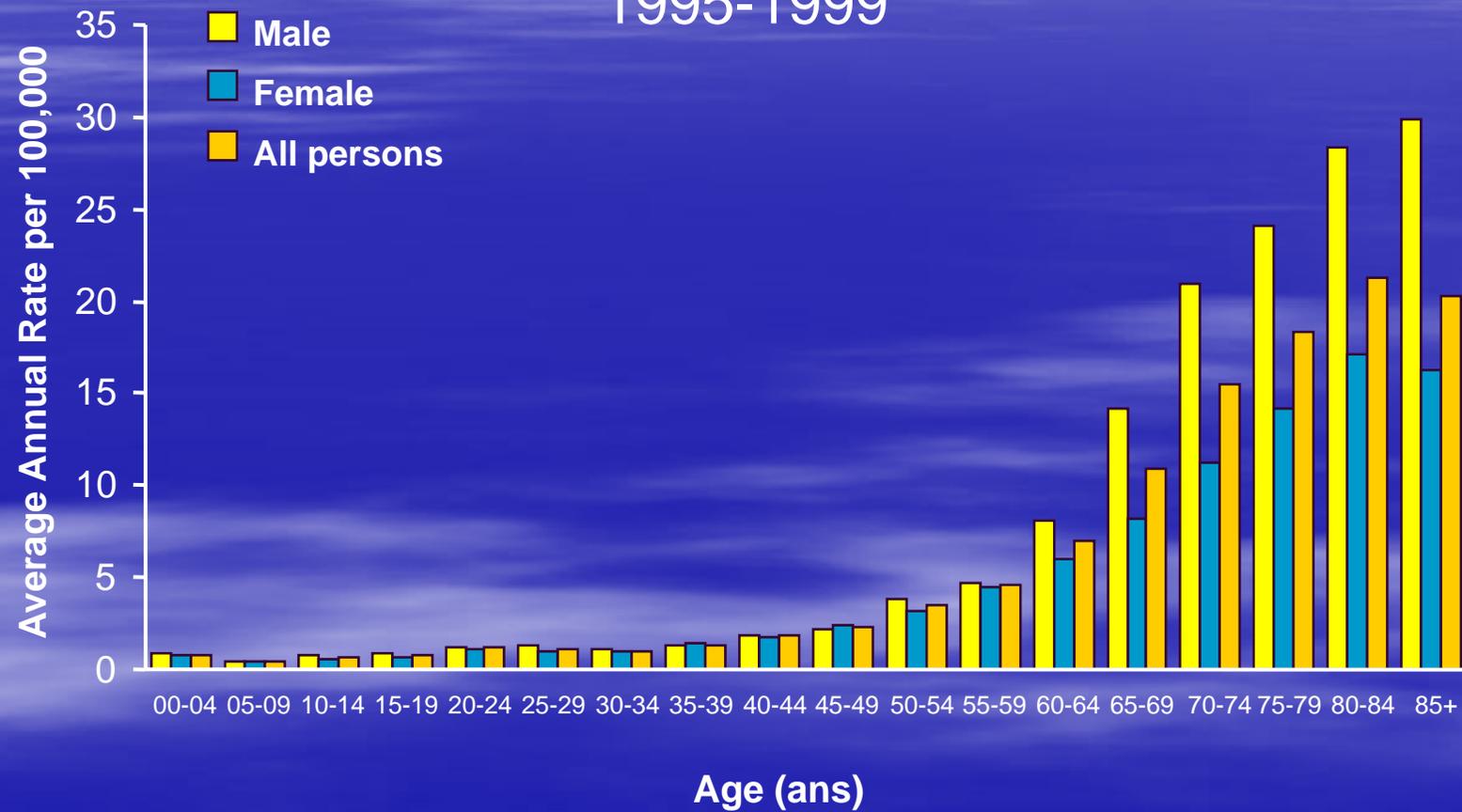
ANTICORPS MONOCLONAUX ET HEMOPATHIES MYELOIDES EN 2006



Samedi 25 Mars 2006

Taux d'incidence de la LAM selon l'âge

1995-1999

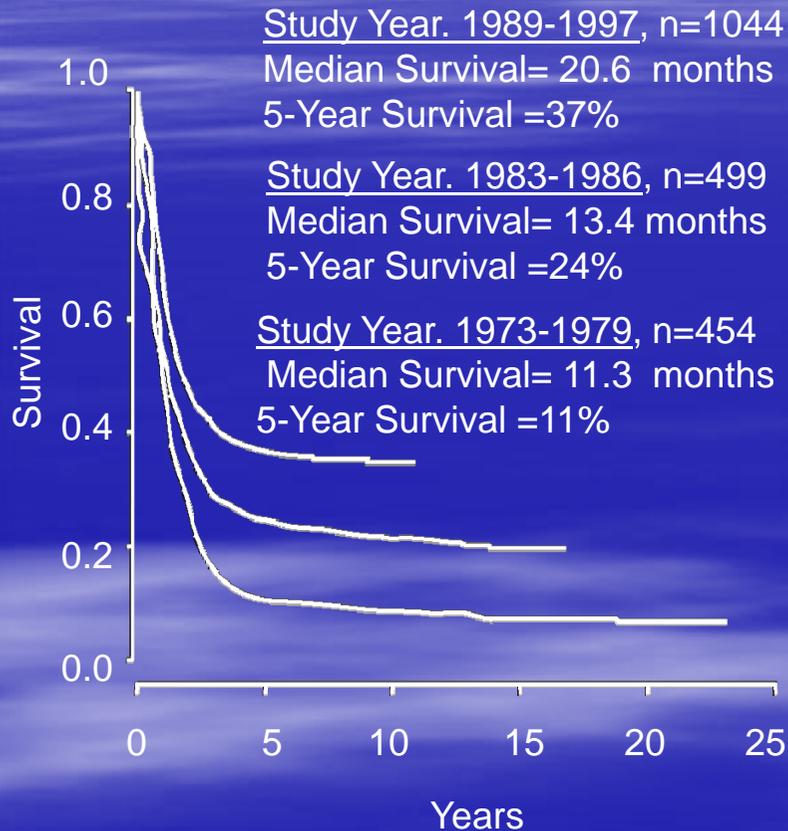


Comparaison des facteurs pronostics : LAM chez sujets jeunes/âgés

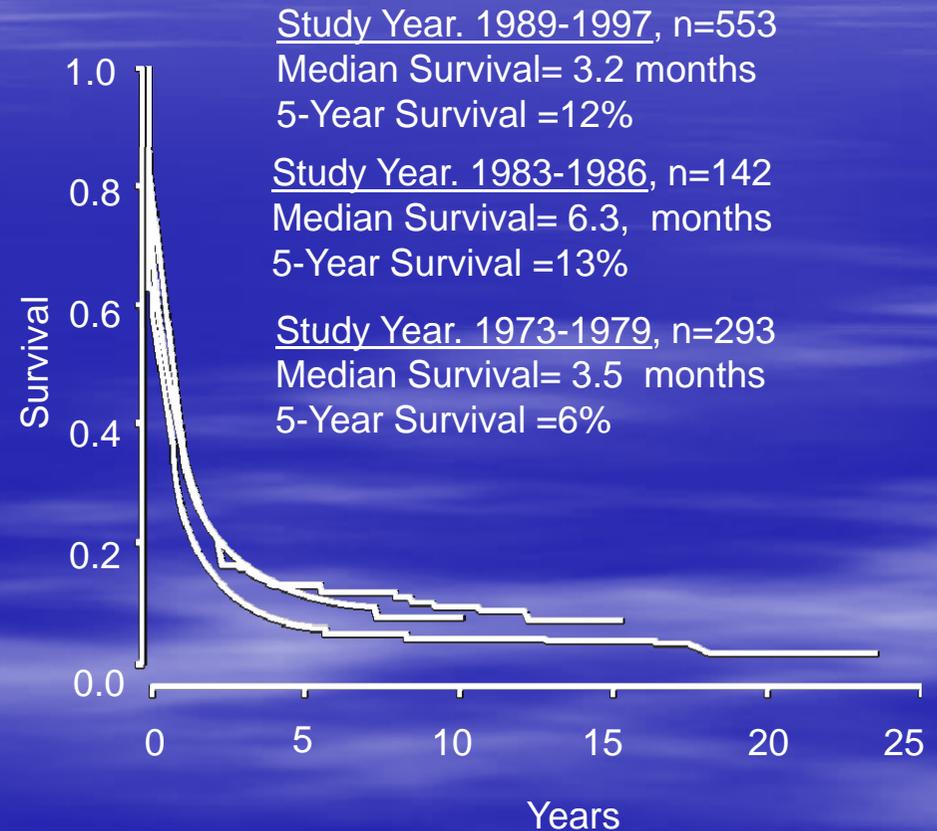
<u>Characteristic</u>	<u><60 years</u>	<u>≥60 years</u>
#/100,000 in US	1.8	17.6
Cytogenetics		
Favorable	6%-12%	1%-4%
Unfavorable	3%-7%	6%-18%
MDR1 expression	35%	71%
Secondary AML	8%	20%-50%

ECOG AML : Données de survie

<60 years



>60 years

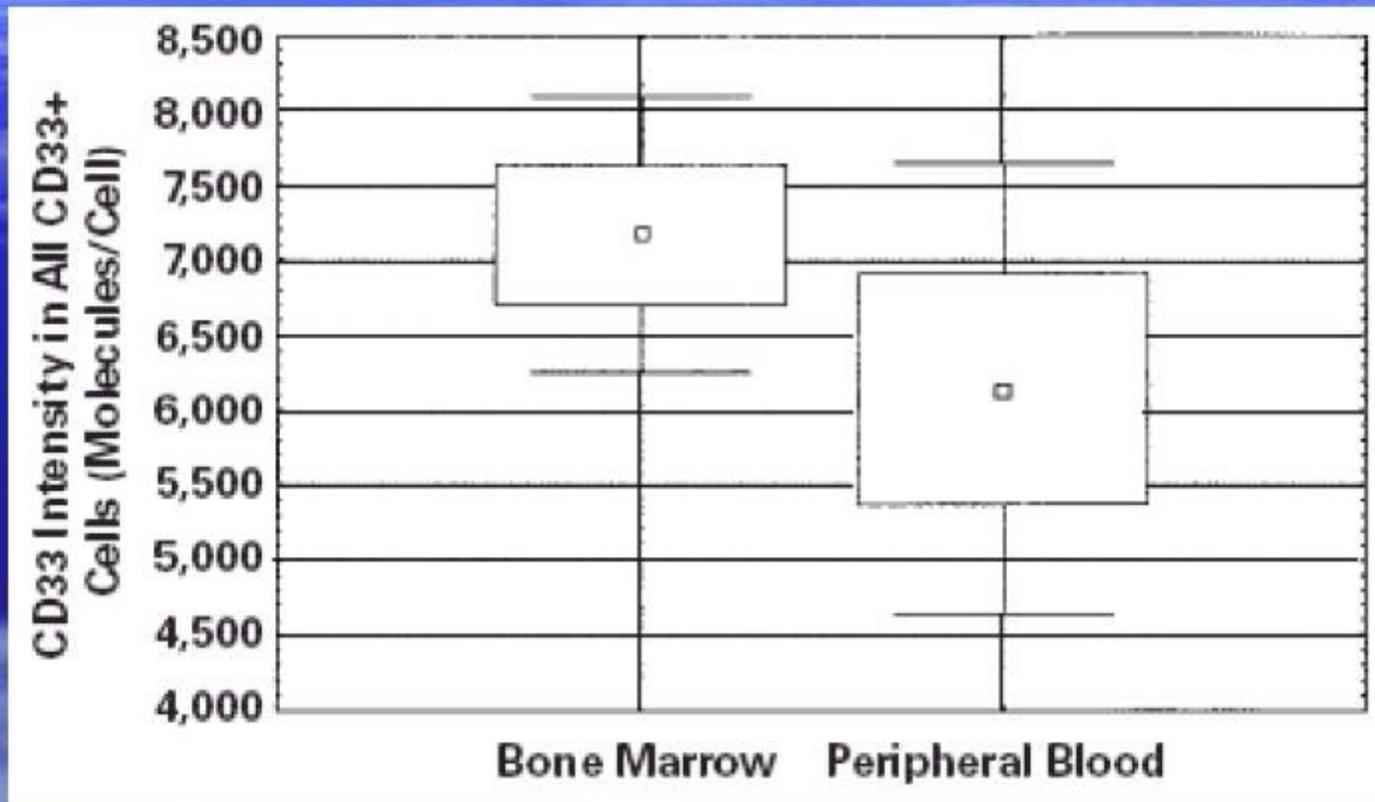


Ciblage du CD33

L'antigène CD33

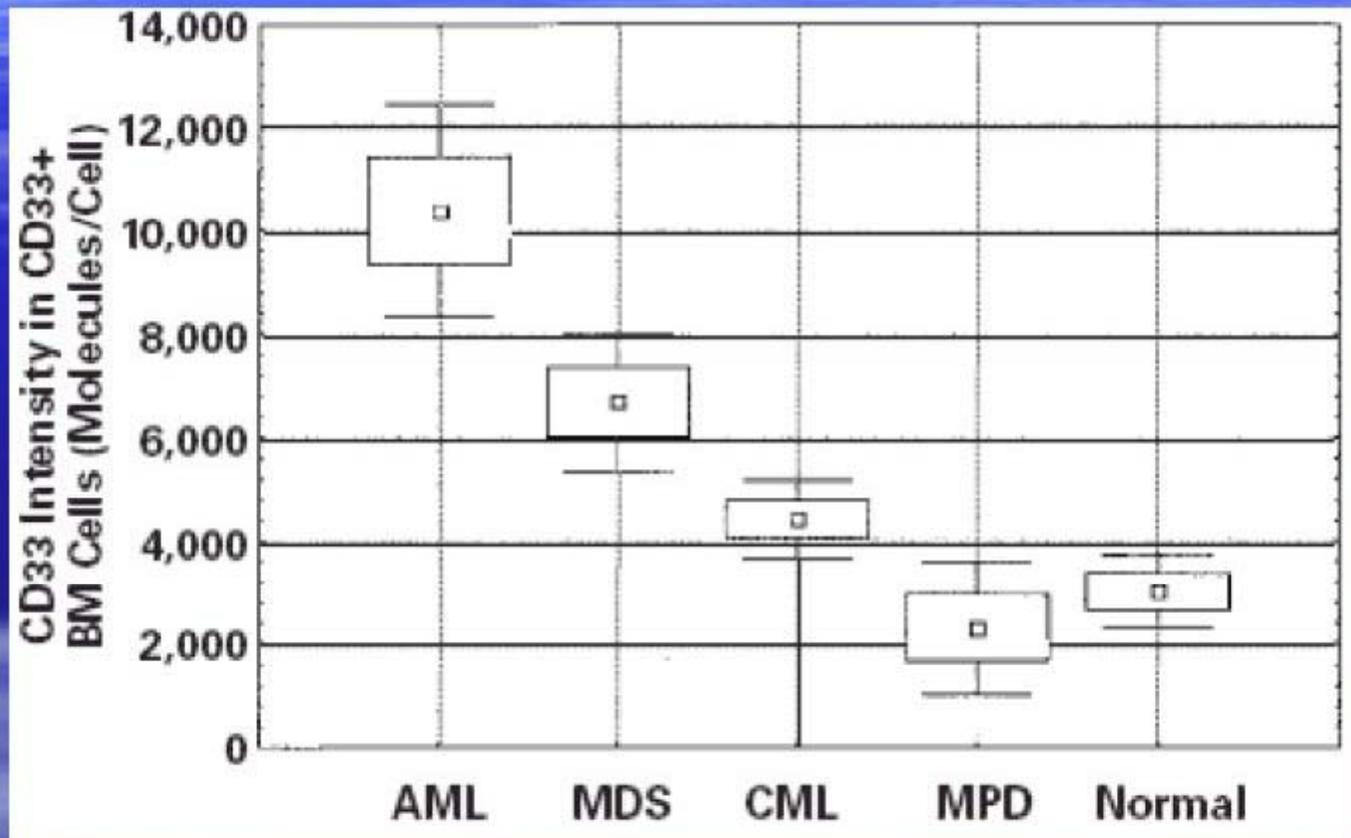
- Glycoprotéine transmembranaire de type 1 (67kDa) appartenant à la super-famille des Ig (Sialic acid-binding immunoglobulin-related lectins=siglecs)
- Internalisation après fixation à un anticorps spécifique
- Expression sur les 3 lignées myéloïdes et les cellules dendritiques avec :
 - Fort niveau sur les progéniteurs et précurseurs granuleux
 - Faible niveau sur les cellules matures (PNN, monocytes) et les macrophages
- Absent des cellules souches multipotentes normales et leucémiques
- Absent des cellules non hématopoiétiques à l'exception des hépatocytes, des cellules de Kupffer et des cellules endothéliales des capillaires sinusoides hépatiques
- 85 à 90% des LAM d'adulte et pédiatriques et 15 à 20% des LAL sont considérées CD33+ (CD33 sur au moins 20-25% des cellules leucémiques)

Variations d'expression du CD33 (1)



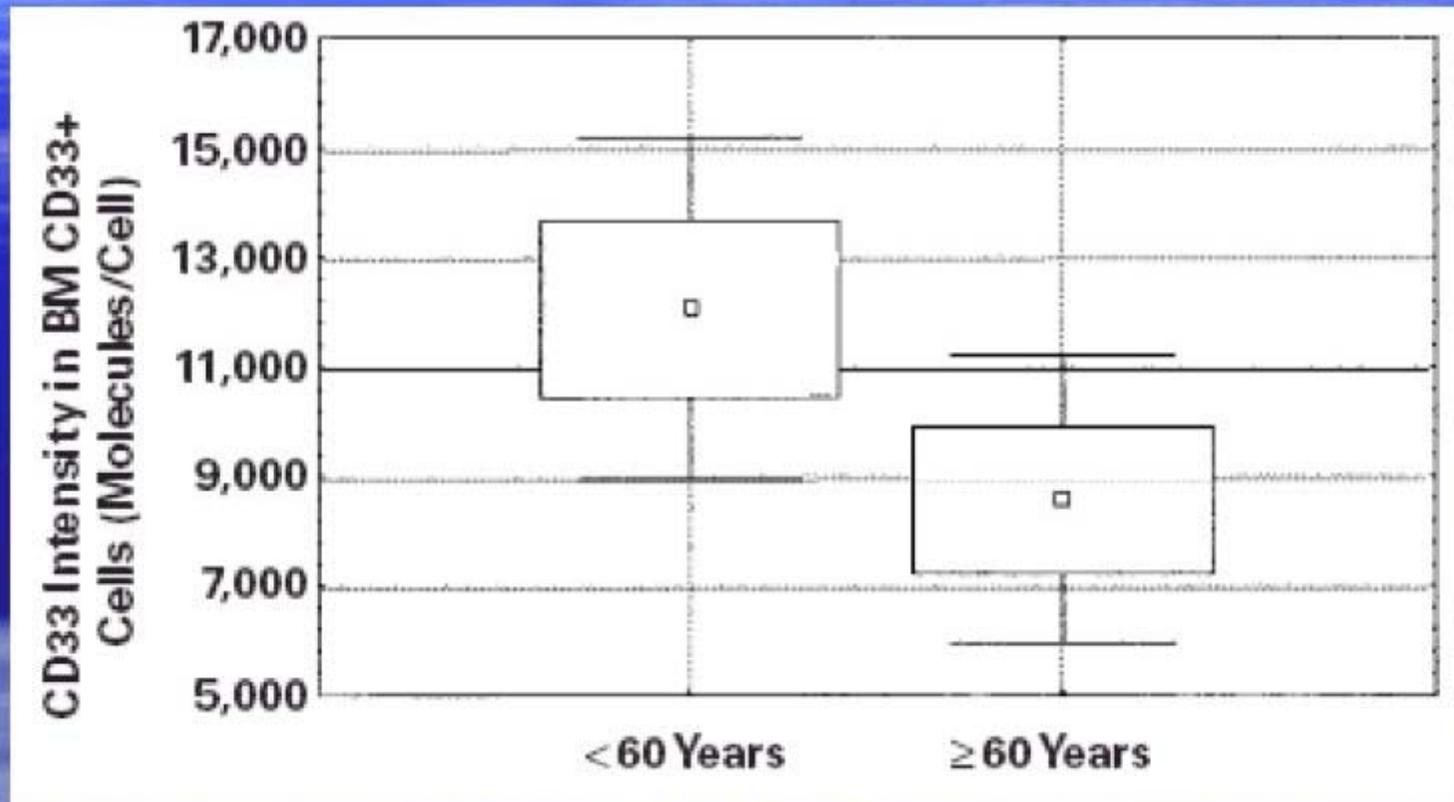
Comparaison du niveau d'expression médullaire et sanguin du CD33 dans les diverses hémopathies myéloïdes CD33+ (p=0,001)

Variations d'expression du CD33 (2)



Comparaison de l'expression médullaire du CD33 dans les diverses hémopathies myéloïdes aiguës, subaiguës et chroniques (p=0,0001)

Variations d'expression du CD33 (3)

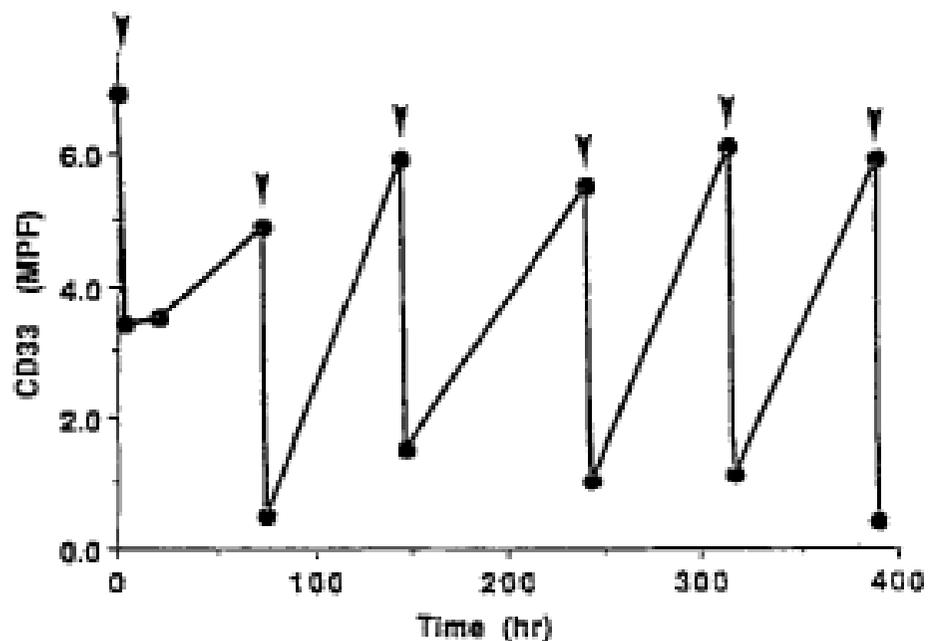


Niveau d'expression médullaire du CD33 en fonction de l'âge parmi les cellules CD33+ (p=0,02). Pas de corrélation avec la cytogénétique ou la leucocytose

Ac monoclonaux anti-CD33 non humanisés

- 1^{er} Ac monoclonal anti-CD33 (IgG2a) synthétisé en 1991 (origine murine : mAb M195)
- Etude pilote de phase I sur 10 malades atteints de LAM en rechute ou réfractaire (Scheinberg, J Clin Oncol, 1991) :
 - Localisation médullaire rapide (<1h)
 - Saturation du CD33 périphérique
 - Internalisation dans les blastes leucémiques
 - Absence de réponse clinique (pas de déclenchement d'ADCC, de CDC ou d'apoptose)
 - Problème d'immunisation anti-souris (HAMA) chez 30% des malades (inefficacité des réinjections)

1^{er} Ac monoclonal anti-CD33 humanisé



Modification de l'expression du CD33 en CMF sur les blastes circulants après l'injection de 3mg/m² de Hu-M195

Essai de phase IB évaluant le Hu-M195 (13 LAM réfractaires/en rechute) :

- escalade de dose de 0,5 à 10mg/m²
- très bonne tolérance hématologique et extra-hématologique
- Dose optimale=3mg/m² car permettant de saturer 80% des molécules de CD33
- Pas d'anticorps anti-humains (HAHA) détectés
- Début de réponse clinique chez 2 malades (induction ADCC et CDC)

Intérêt potentiel du Hu-M195 :

- en association avec de la chimiothérapie
- radiomarqué (émetteur alpha ou bêta)
- en situation de masse tumorale faible dans des LAM CD33+

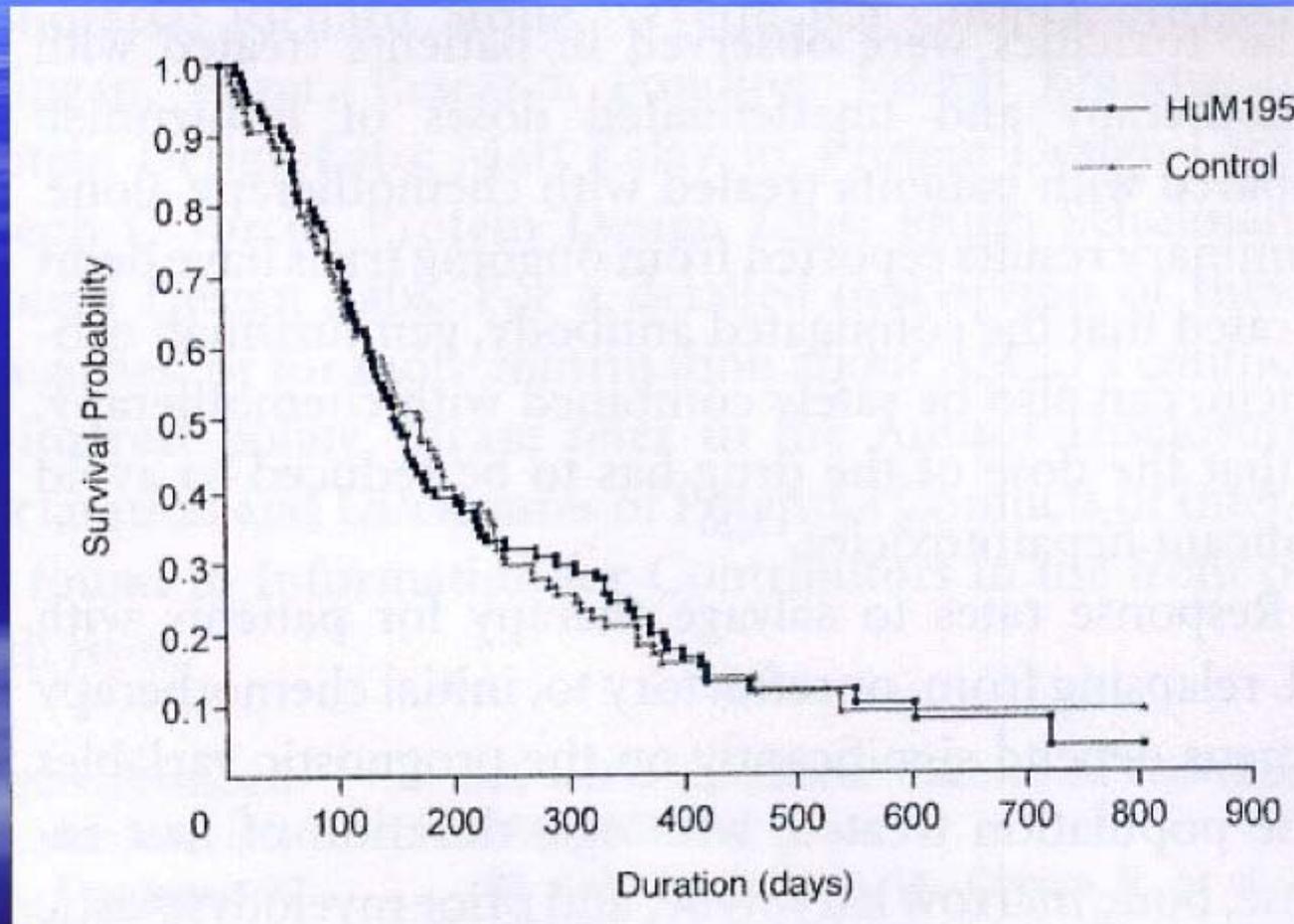
Hu-M195 en association (1)

Essai de phase III évaluant le lintuzumab (Hu-M195) en association avec la chimiothérapie dans des LAM réfractaires ou en rechute (191 patients, MEC+GO vs. MEC seul)

	Lintuzumab+chimiothérapie (test)		Chimiothérapie seule (contrôle)	
	Nb de patients	%	Nb de patients	%
Nb de patients	94	49	97	51
RC	27	29	22	23
RCp	7	7	5	5
OR (RC+RCp)	34	36	27	28

Taux de réponse après induction et avant consolidation (p=0,28, test de Fisher)

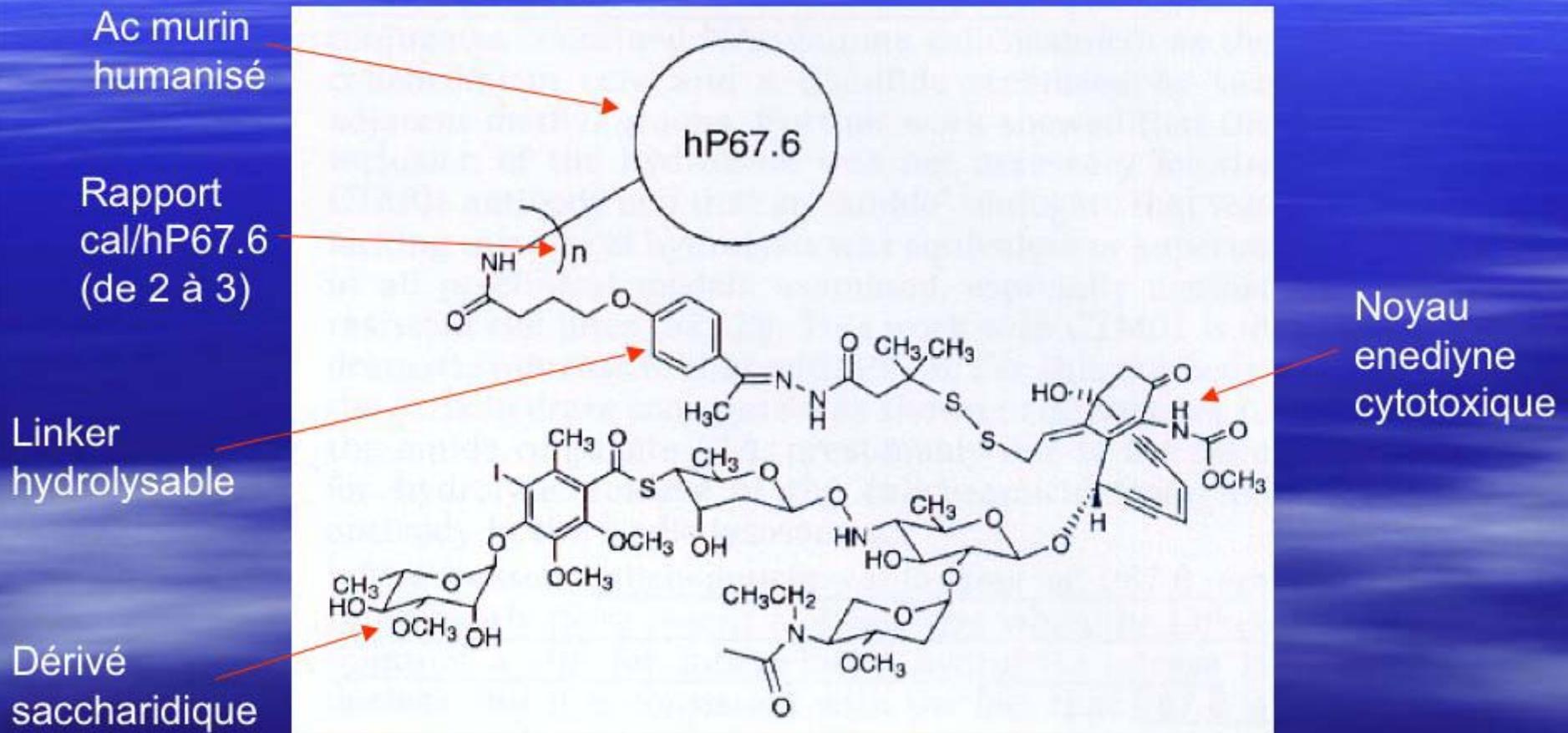
Hu-M195 en association (2)



Survie globale des patients traités avec lintuzumab vs. patients contrôles (p=0,37, log-rank test)

Feldman EJ, J Clin Oncol, 2005

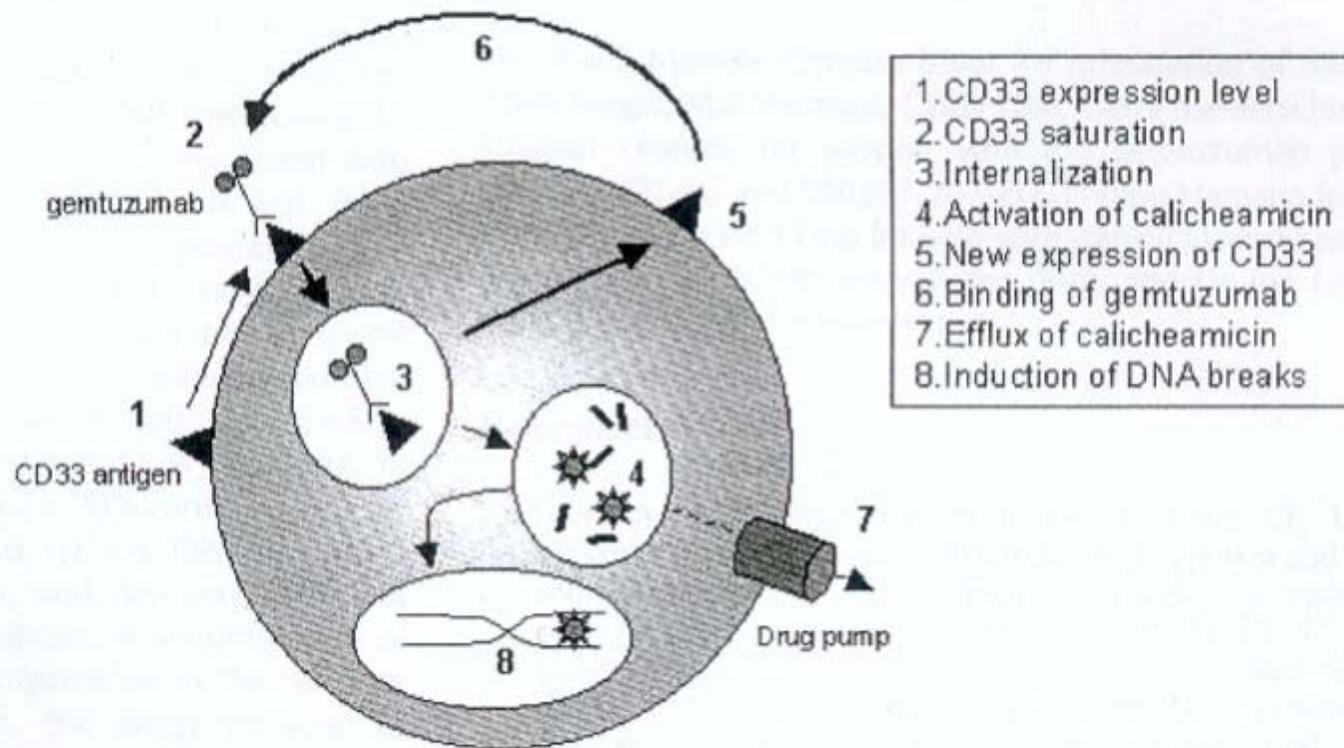
MYLOTARG : structure biochimique



Structure biochimique du gemtuzumab ozogamicine. Le rapport n mole calichéamicine/mole hP67.6 = 2 à 3

MYLOTARG : mécanisme d'action

a Cellular parameters affecting the efficacy of gemtuzumab.



Etapes de pénétration intra-cellulaire et de dégradation de l'ADN par le gemtuzumab ozogamicine (de la fixation membranaire à l'induction de cassures de l'ADN)

MYLOTARG : mécanismes de résistance

- Echappement via des cellules leucémiques CD33- ou par des cellules ayant un taux de renouvellement antigénique de surface limité
- Echappement via des cellules bloquées en phase G₀ du cycle cellulaire
- Mécanisme d'efflux via la P-glycoprotéine médiée par le gène MDR (implication majeure)
- Mécanisme d'efflux via la Multidrug Resistance Protein 1 (MRP1) médiée par le gène MDR (implication mineure)
- Altérations des voies de signalisations intra-cellulaires (prolifération, apoptose)
- Fort niveau d'expression du CD33 en périphérie, empêchant la diffusion correcte au niveau médullaire

MYLOTARG en monothérapie : essais de phase II (1)

	Nb de patients (n=142)	%	95% CI
RC	23	16	11-23
RCp	19	13	8-20
OR	42	30	22-38

OR=RC+RCp

Taux de RC et d'OR après traitement par MYLOTARG

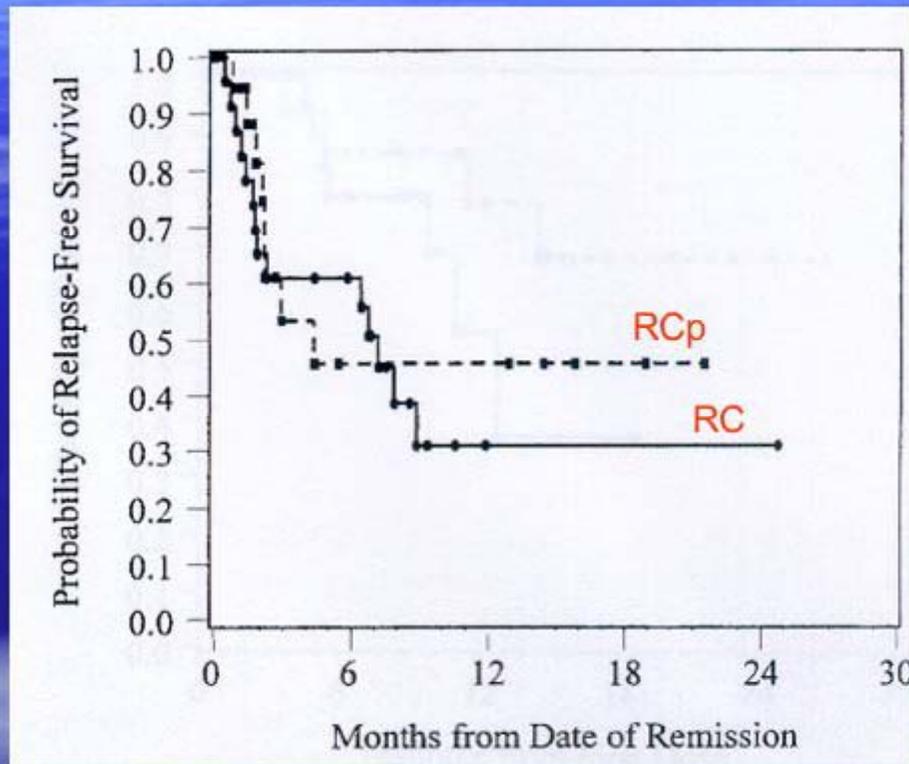
Sievers EL, J Clin Oncol, 2001

Risque	Nb	OR patients		NR patients	
		Nb	%	Nb	%
Favorable	5	2	40	3	60
Intermédiaire	54	19	35	35	65
Défavorable	38	12	32	26	68
Inconnue	45	9	20	36	80

Taux de réponse selon la cytogénétique après traitement par MYLOTARG

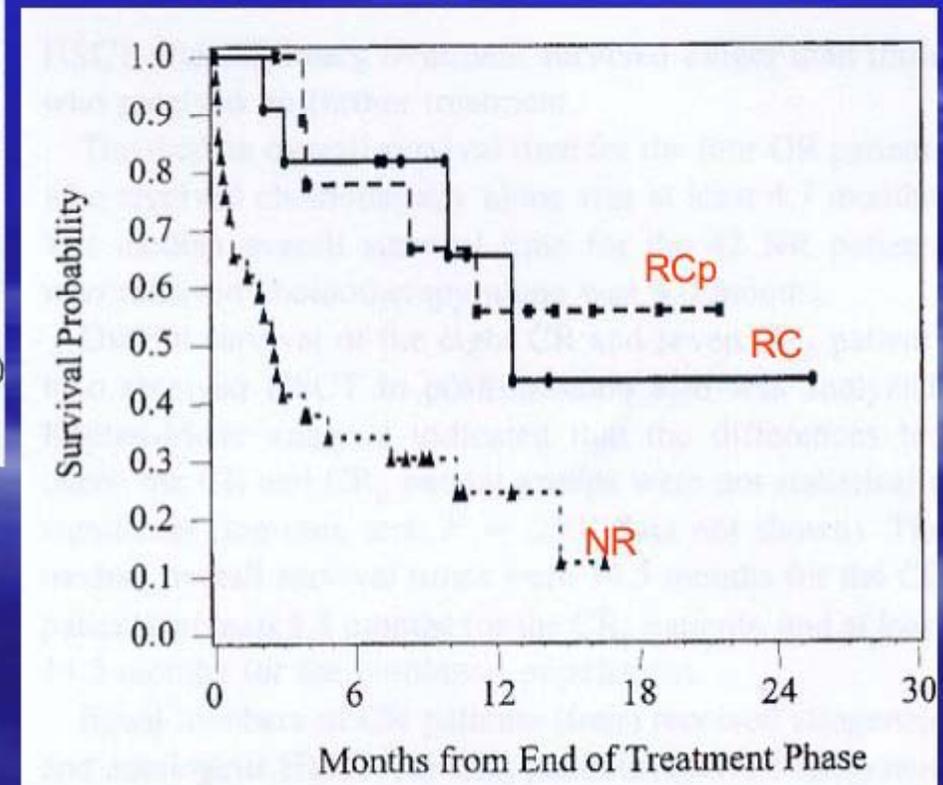
Sievers EL, J Clin Oncol, 2001

MYLOTARG en monothérapie : essais de phase II (2)

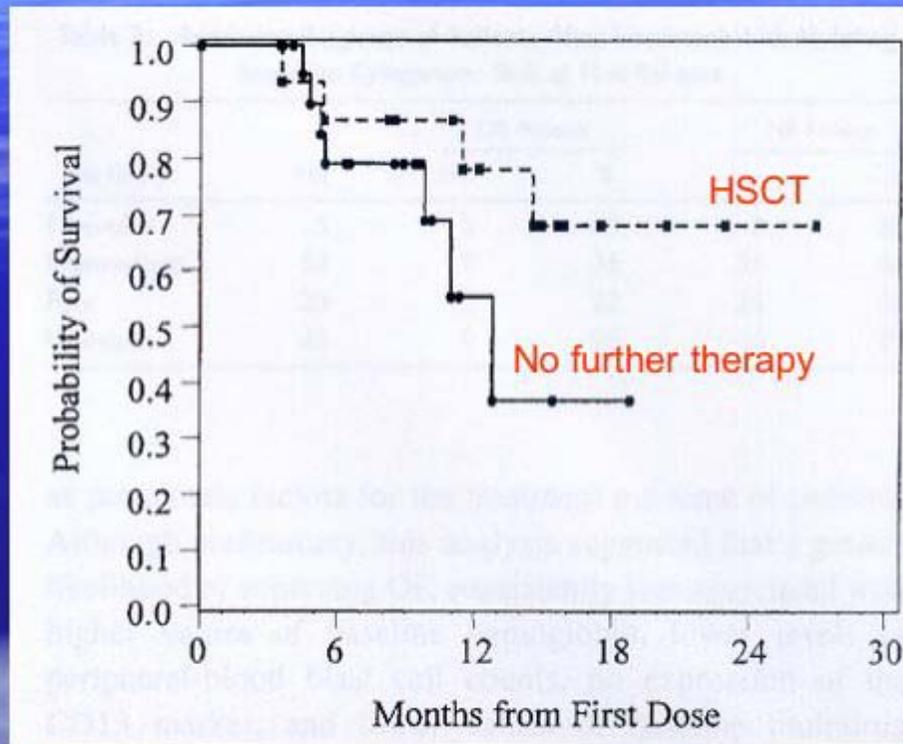


Survie sans rechute des patients en RC et en RCp après MYLOTARG
($p=0,624$; log-rank test)

Survie globale des patients en RC, RCp et NR après MYLOTARG

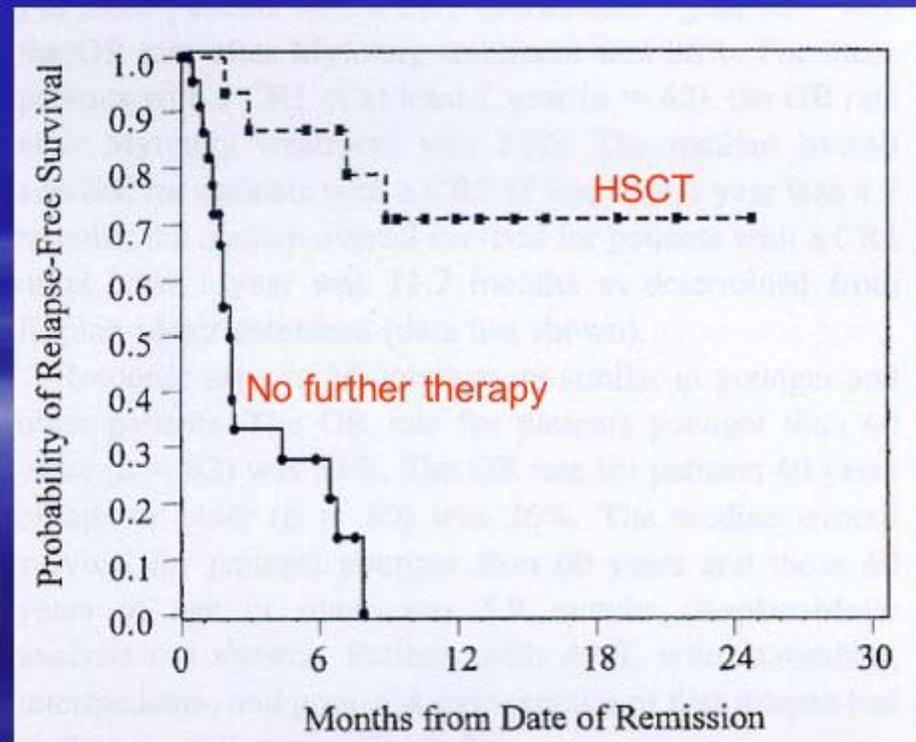


MYLOTARG en monothérapie : essais de phase II (3)



Survie globale des patients répondeurs après HSCT ou sans traitement supplémentaire (p<0,05)

Survie sans rechute des patients répondeurs après HSCT ou sans traitement supplémentaire (p<0,05)



MYLOTARG en monothérapie : essais de phase II (4)

Adverse event	All Patients (n = 142)	Age ≥60 (n = 80)
Body as a whole		
Neutropenic fever	10 (7)	4 (5)
Sepsis	23 (16)	12 (16)
Cardiovascular system		
Hypertension	13 (9)	9 (11)
Hypotension	11 (8)	6 (8)
Respiratory system		
Dyspnea	13 (9)	10 (13)
Pneumonia	10 (7)	5 (6)
NCI Grade 3–4 laboratory abnormalities		
Hematological		
Hemoglobin	66/141 (47)	36/80 (45)
Absolute neutrophils	137/140 (98)	78/79 (99)
Platelets	139/141 (99)	79/80 (99)
Nonhematological		
Creatinine	2/141 (1)	0/80 (0)
Total bilirubin	33/141 (23)	18/80 (23)
AST	24/141 (17)	12/80 (15)

Effets indésirables de grade III-IV NCI après traitement par MYLOTARG chez les patients âgés comparés à l'ensemble des patients

MYLOTARG en monothérapie : essais de phase II (5)

Analysis	Prognostic Variable	Relationship to Outcome	Wald χ^2 P*
OR v NR, n = 111	Hemoglobin level at baseline	+	.018
	Peripheral-blood blast cell counts	-	.022
	CD13 expression	-	.001
	MDR efflux level at baseline	-	.001
Landmark survival, n = 93	ECOG performance status	+	.010
	Duration of CR1	+	.010
	Peripheral-blood blast cell counts	-	.001
	CD34 expression	-	.003

Abbreviation: MDR, multidrug resistance.
*Only P values < .05 are given.

Identification de facteurs pronostics en analyse multivariée (OR et survie)

Sievers EL, J Clin Oncol, 2001

Résultats de l'étude soumis à la FDA en Mars 2000

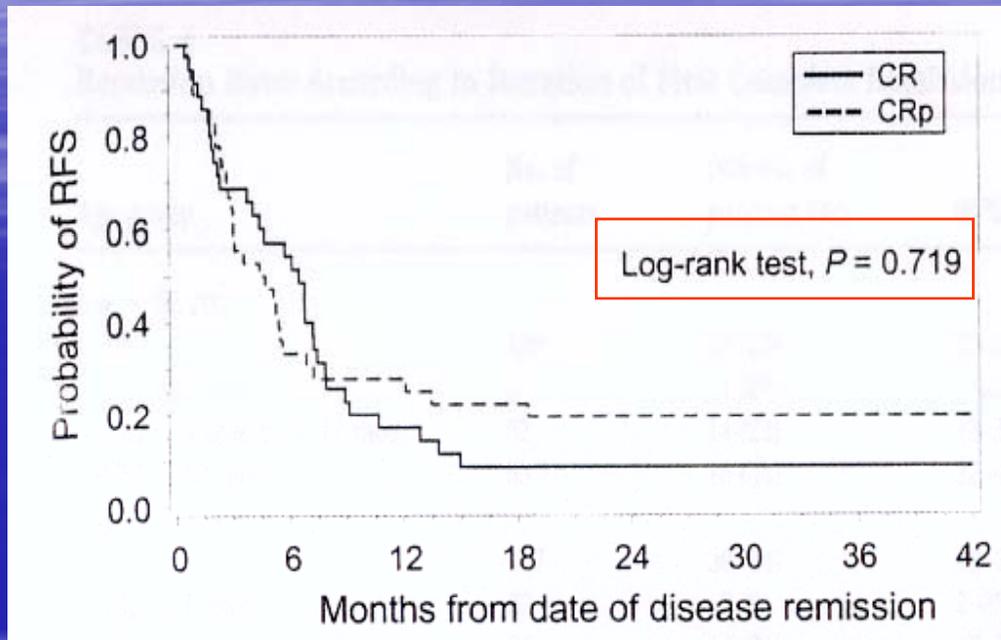
Conclusions :

- RCp comparable à la RC en terme de RFS (p=0,624)
- RCp est donc intégrée dans la définition de la réponse globale
- Intérêt en rechute chez une population âgée non éligible pour un ttt intensif

Indication du MYLOTARG validée en Mai 2000 pour les 1ères

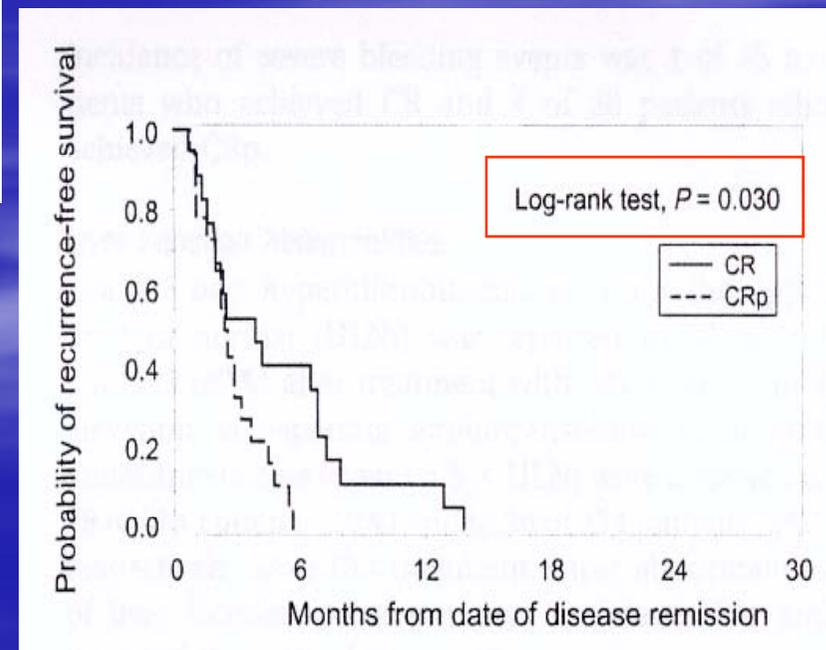
rechutes de LAM CD33+ chez les patients de 60 ans et plus ne pouvant recevoir une chimiothérapie intensive (9mg/m² en 2h à 14j d'intervalle)

MYLOTARG en monothérapie : essais de phase II (6)

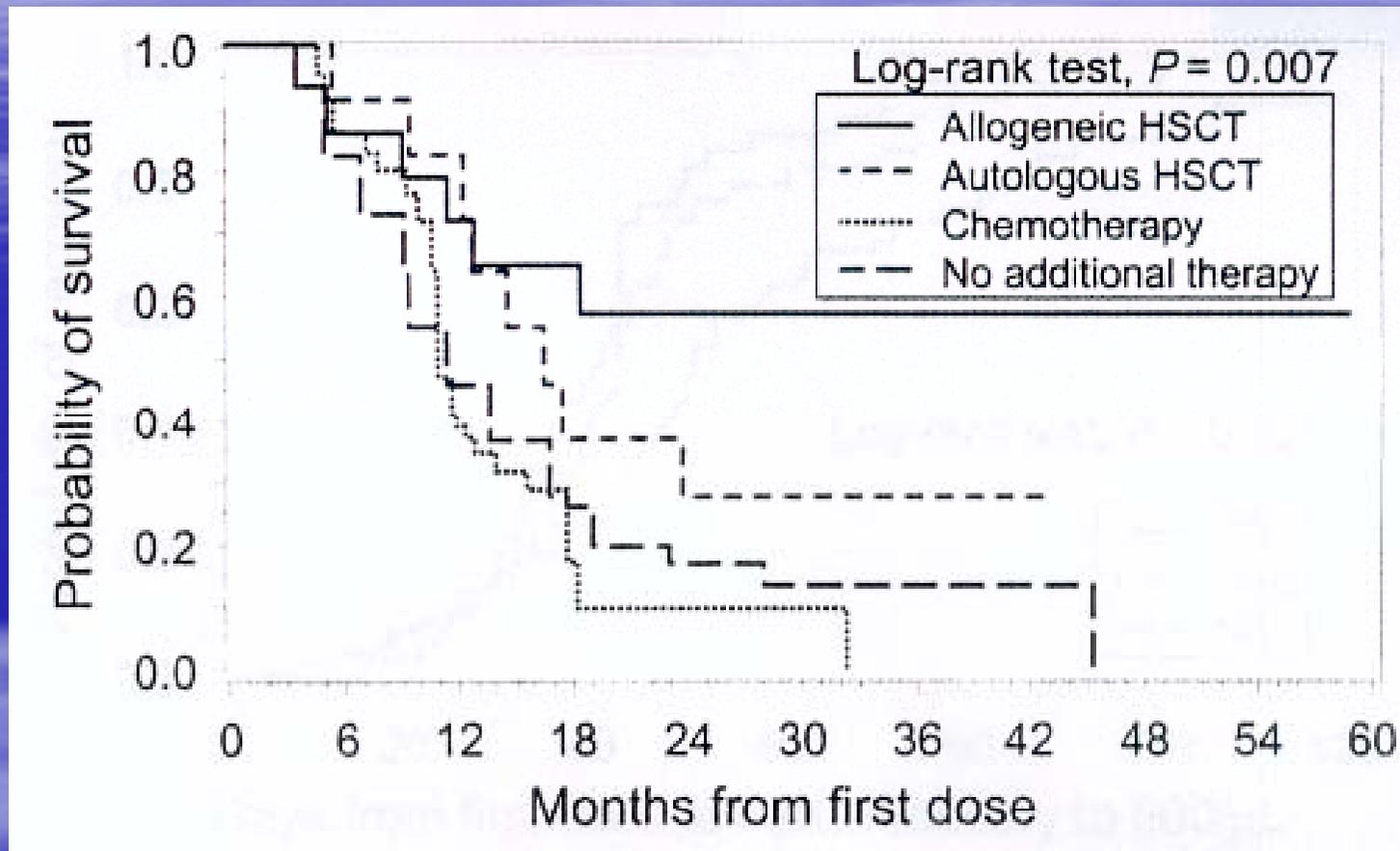


Survie sans rechute des 35 patients répondeurs après MYLOTARG (comparaison RC/RCp). P=0,719 (log-rank test)

Comparaison de la survie sans rechute des 17 patients en RC et des 18 patients en RCp non traités après la mise en réponse (p=0,030; log-rank test)



MYLOTARG en monothérapie : essais de phase II (7)



Survie globale des patients répondeurs au MYLOTARG selon le traitement post-rémission (71 patients). $P=0,007$ (log-rank test)

MYLOTARG en monothérapie : essais de phase II (8)

Group	No. pts	Age (years)	Median age (years)	Disease status	% CR	% CRp	Median survival (months)	Median LFS* (months)
Mylotarg, Sievers <i>et al</i> (2001)	142	22-84	61	First relapse	16	13	5.9	6.8
Mylotarg, Larson <i>et al</i> (2002)	101	≥60	69	First relapse	13	15	5.4	14.5 (CR), 11.8 (CRp)
Piccaluga <i>et al</i> (2004)	24	20-75	63	Relapsed or refractory	13	8	2	6
Mylotarg, Larson <i>et al</i> (2005)	277	>18	61	First relapse	13	13	4.9	5.2
EORTC/GIMEMA, Amadori <i>et al</i> (2005)	40	>60	76	Untreated	10	7	4.3	6.1 (CR), 2.2 (CRp)

Récapitulatif des essais de phase II évaluant le MYLOTARG en monothérapie dans la LAM

LFS : Leukemia Free Survival

EORTC/GIMEMA : European Organization for Research and Treatment of Cancer/Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto

MYLOTARG : données de toxicité hépatique (1)

- Toxicité hépatique du MYLOTARG (essai phase II, 277 malades, Larson and al, Cancer, 2005) :
 - Hyperbilirubinémie de grade III ou IV dans 29% des cas (80 patients/274)
 - élévation des TGO ou des TGP de grade III ou IV dans 18% et 9% respectivement
 - Ascite modérée sans VOD chez 3% des malades (régression spontanée dans 50% des cas, délai médian de 42 jours)
 - Incidence de la VOD (critères cliniques de Baltimore) :
 - Globale=5% (16/299)
 - En dehors de greffe de moëlle=0,9% (2/299)
 - Chez 52 patients greffés après GO=17% (8/46) soit 9% de décès
 - Chez 27 patients greffés avant GO=19% (5/27) soit 7,5% de décès

MYLOTARG : données de toxicité hépatique (2)

Risk factor	VOD			OR	95% CI	P*
	Yes, n	No, n	% Yes			
GO exposure				19.8	4.4,88.5	< .0001
Yes	9	5	64			
No	4	44	8			
Relapsed/active disease				0.7	0.2,2.5	NS
Yes	8	34	19			
No	5	15	25			
Unrelated or mismatched donor				3.3	0.9, 11.7	NS
Yes	8	16	33			
No	5	33	13			
Non-T-cell depleted				2.2	0.4, 11.2	NS
Yes	11	35	24			
No	2	14	13			
Female				0.8	0.2,2.8	NS
Yes	6	25	19			
No	7	24	23			

Analyse univariée des facteurs de risque de maladie veno-occlusive (déterminé par test exact de Fisher). Wadleigh M, Blood, 2003

MYLOTARG en association de 1^{ère} ligne : essais de phase II

	Therapy	Nb	Age	Median age
MDACC (Estey et al)	GO vs. GO+IL11	26 vs.25	>65	71
MDACC (Tsimberidou)	GO+BIDFA+CsA	59	27-76	57
MDACC (Tsimberidou)	GO+BIDFA+CsA	32	>18	53
EORTC/GIMEMA (Amadori)	GO puis MICE	57	61-75	68

	Disease status	% CR	% CRp	Median survival
MDACC (Estey)	Untreated (LAM 73%)	8 vs.36	N/A	2 vs.4
MDACC (Tsimberidou)	Untreated (LAM 66%)	45	2	8
MDACC (Tsimberidou)	First relapse/refractory	28	6	5,3
EORTC/GIMEMA	Untreated	35	19	N/A

Principaux essais de phase II associant le MYLOTARG à la chimiothérapie dans la LAM ou les MDS de haut risque

MDACC : MD Anderson Cancer Center

BIDFA : Twice daily fludarabine and cytarabine

MICE : Mitoxantrone, Cytarabine, Etoposide

MYLOTARG en association en situation de rechute : essais de phase II (1)

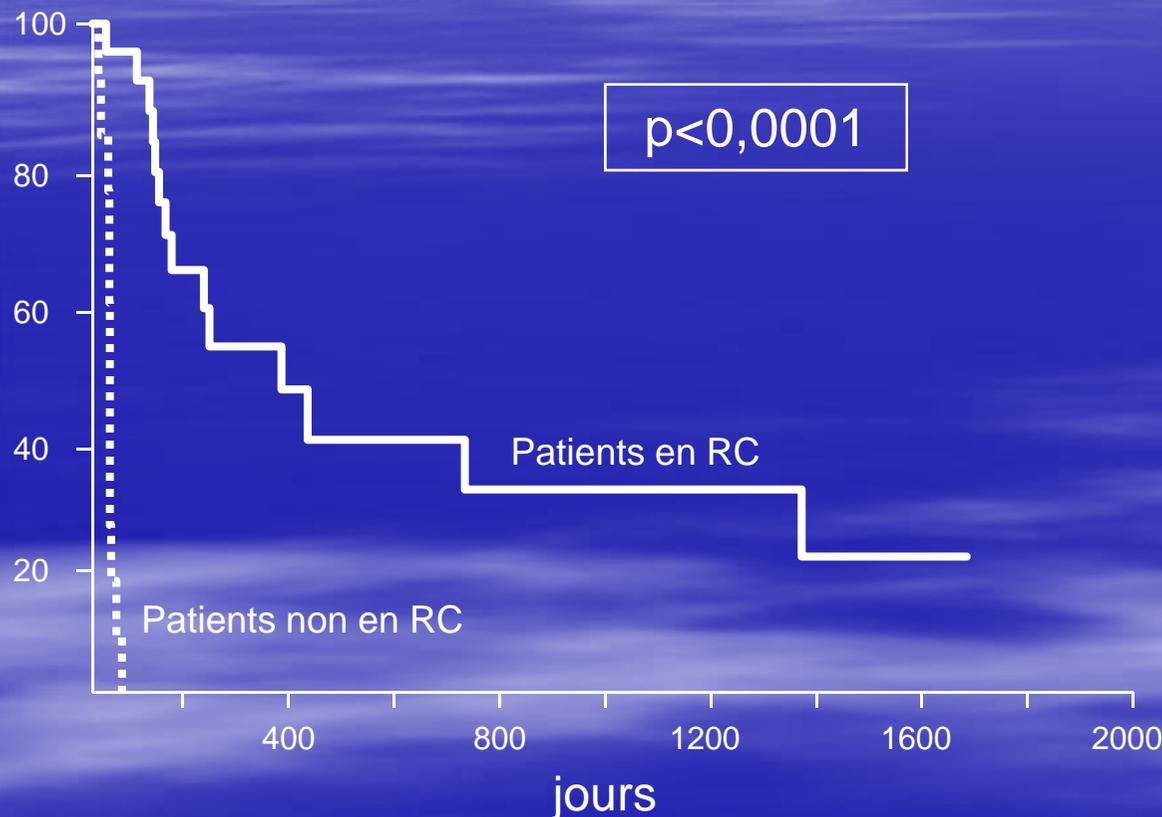
Age/ Gender	Karyotype	CD33 (%)	PS	CR1 duration (months)	Induction regimen	Post-remission therapy	No. of prior salvage regimens	Response	Status	Survival (months)	Event-free survival (months)
78 F	Diploid	98	1	12	3 + 7	2 + 5	3	CR	Alive	22.1	20.3
55 M	Diploid	98	1	13	LA	LA	0	CR	Dead	9.4	5.4
68 M	Diploid	99	1	12	CAT	IA	1	CR	Dead	13.0	11.1
78 F	inv(9) (p11q12)	97	1	1.7	FA	FA	0	CR	Dead	8.8	1.8
52 F	Diploid	95	0	3.2	3 + 7	HDAC	3	CR	Dead	5.8	3.0
38 M	del(20) (q11)	98	1	5	3 + 7	Ara-C	0	CR	Dead	6.1	4.4
50 M	inv(16) (p13q22), +22	81	1	8	3 + 7	FA/CAT/LA	0	CR	Alive	16.6	15.2
46 M	Diploid	99	1	6.2	CAT	FA	0	CR	Alive	15.1	14.1
60 M	-7 and complex	98	1	NA ^a	3 + 7	NA	0	CR	Dead	5.8	1.7
24 F	Diploid	98	1	6	3 + 7	IA/CAT	0	CRp	Dead	9.3	5.7
56 M	-7 and complex	84	1	NA ^a	CAT	NA	0	CRp	Dead	3.0	15.4

Caractéristiques des patients ayant obtenu une RC ou une RCp après rattrapage par GO (4,5mg/m²)-fludarabine-cytarabine et CsA (taux de RC=28%, taux de RCp=6%, OS à 12 mois=19%). Tsimberidou, Leuk Res, 2003

Conclusions de l'étude :

- Taux de RC supérieur à celui des chimiothérapies classiques de rattrapage (30% vs. 17-20%) utilisées en 1990-2000
- Pas de corrélation entre le statut MDR et la réponse tumorale
- Pas d'augmentation significative du risque de VOD par rapport au GO seul

MYLOTARG en association en situation de rechute : essais de phase II (2)



Probabilité de survie sans évènement selon la RC après un traitement par MIDAM (Chevallier P, SFH 2006)

Etude de phase II évaluant le MIDAM en rattrapage :

-LAM réfractaire ou en 1^{ère} rechute

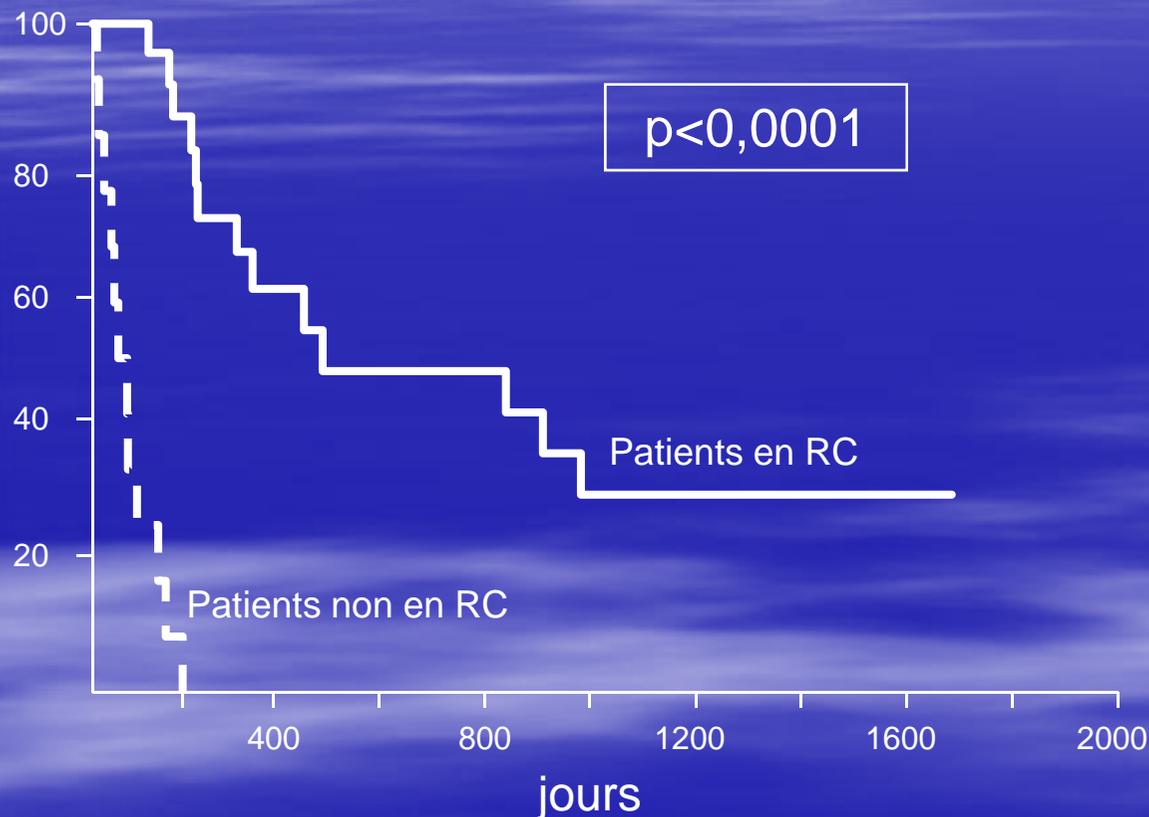
-36 patients, âge médian=55 ans (20-68), 24 en rechute et 12 réfractaires

-Schéma : cytarabine J1-J5, mitoxantrone J1-J3, GO 9mg/m² à J4

-OR=67% dont 75% en rechute, 50% en réfractaire et 82% chez >60 ans

-Médiane de survie=7 mois, médiane d'EFS=4,4 mois

MYLOTARG en association en situation de rechute : essais de phase II (3)



Probabilité de survie globale selon la RC après un traitement par MIDAM (Chevallier P, SFH 2006)

Données de toxicité :

- 14% de toxicité hépatique de grade III/IV
- 1 VOD (décès)
- 5 aspergilloses pulmonaires invasives, 9 bactériémies
- Mortalité toxique=8%

Conclusions de l'étude :

- Taux élevé de RC surtout en rechute et chez >60 ans
- EFS et OS >1 an chez les répondeurs
- Toxicité acceptable pour amener les malades à la greffe

MYLOTARG en association en 1^{ère} ligne : essais de phase III

Study	Time (years)	Estimated number of patients	Age (years)	CD33 status	Therapy
SWOG S0106 (http://www.cancer.gov/clinicaltrials/SWOG-S0106)	5	684	18 to 55	Any	Daunorubicin + cytarabine ± GO → HDAC → GO or no further treatment
ECOG E1900 (http://www.cancer.gov/clinicaltrials/ECOG-1900)	5	830	16 to 60	Any	Daunorubicin + cytarabine ± GO → stem cell transplant
MRC AML15 (http://www.aml15.bham.ac.uk/trial/)	5	>2500	<60 to >60	Any	(ADE <i>versus</i> DA <i>versus</i> FLAG-Ida) ± GO → MACE ± GO <i>versus</i> MidAC ± GO <i>versus</i> HDAC ± GO, etc.
EORTC/GIMEMA-06012, 2005 (http://www.cancer.gov/clinicaltrials/EORTC-06012)	3-75	450	61 to 75	+	GO → MICE <i>versus</i> MICE

Essais de phase III en cours évaluant une chimiothérapie d'induction +/- MYLOTARG dans la LAM non pré-traitée

SWOG : Southwest Oncology Group

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

MRC : Medical Research Council

EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer

MYLOTARG en rechute moléculaire de leucémie aiguë promyélocytaire (1)

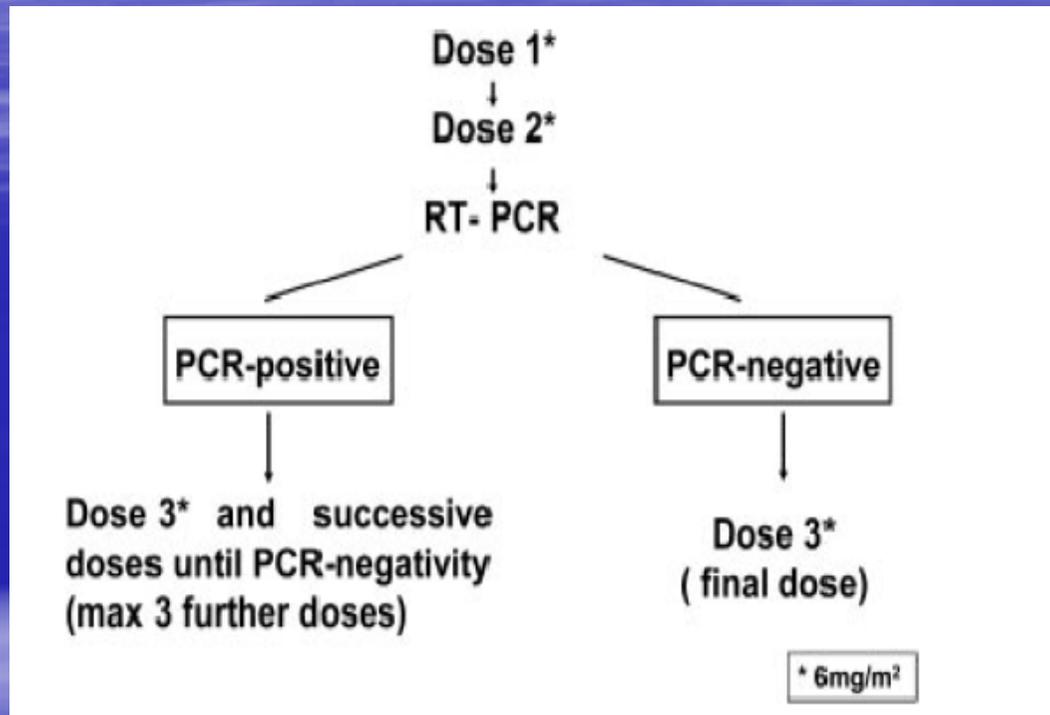
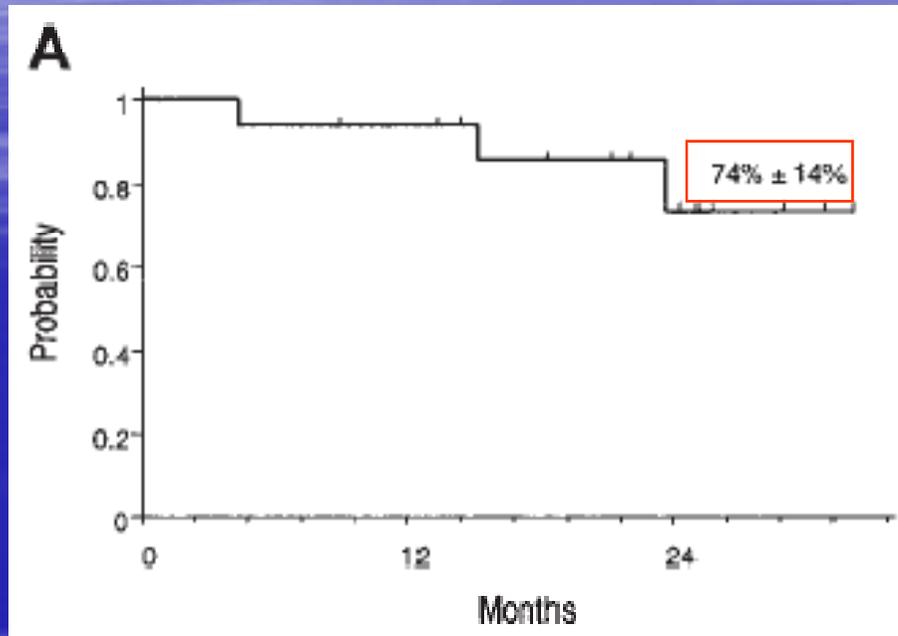


Schéma d'administration du MYLOTARG selon la PCR PML-RAR

Schéma de l'étude :

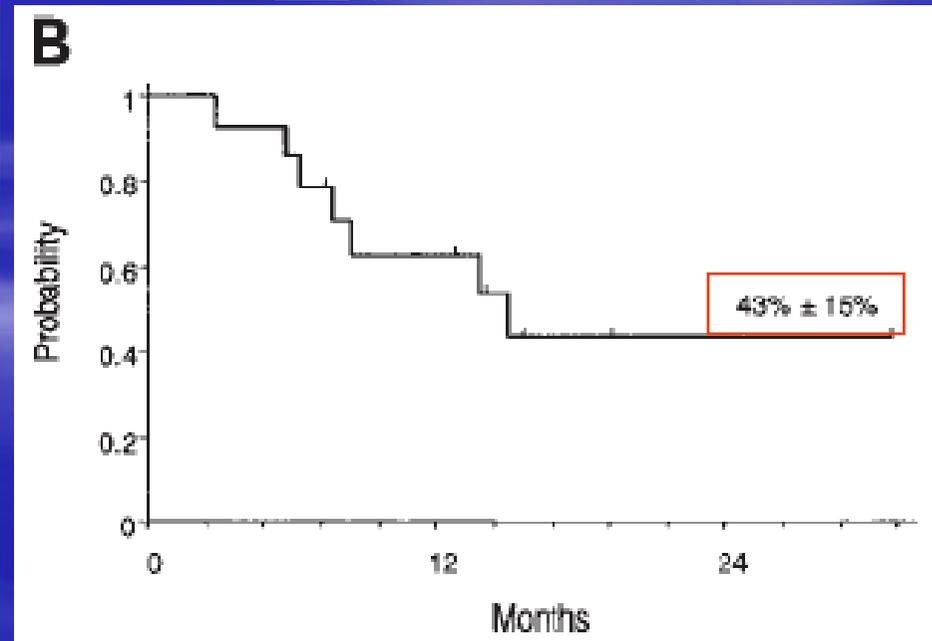
- LAM3 en seconde rechute moléculaire ou davantage (soit 2 PCR successives +)
- MYLOTARG à 6mg/m² à 14j d'intervalle. Monitoring par RT-PCR ou RQ-PCR
- 16 patients inclus, réponse moléculaire chez 13 évaluables sur 13 après 3 doses de GO
- 1 seule toxicité hépatique de grade III sans VOD
- Durée moyenne de neutropénie = 10j, de thrombopénie=7j

MYLOTARG en rechute moléculaire de leucémie aiguë promyélocytaire (2)



Survie globale calculée à partir de la 1^{ère} dose de GO (74% à 24 mois)

Survie sans rechute calculée à partir de la rémission moléculaire induite par le GO (43% à 24 mois)



MYLOTARG en pédiatrie

- Etude de phase I d'escalade de dose dans la LAM d'enfant réfractaire ou en rechute :
 - Série de 29 enfants (Arceci RJ, Blood, 2005)
 - Age médian=12 ans (1-16 ans)
 - 10 LAM réfractaires, 19 en rechute, toutes CD33+ (au moins 80% des blastes +)
 - MYLOTARG donné de 6 à 9mg/m² à J1 et J15
 - 15 enfants allogreffés après 1 ou 2 doses
 - Taux de RC=14%, taux de RCp=14%
 - Corrélation entre le ratio d'efflux cellulaire et la réponse (valeur seuil=1,2 ; p=0,005)

Ciblage du CD45

L'antigène CD45

- Le CD45 est une glycoprotéine de surface exprimée par 70% des cellules nucléées de la moëlle osseuse et presque 100% des cellules lymphoïdes et granuleuses matures
- Absence d'expression dans les tissus non hématopoiétiques, les GR et les plaquettes
- 85 à 90% des LAM et des LAL sont CD45+
- Forte expression sur les cellules normales et tumorales ($2 \cdot 10^5$ molécules/cellule)
- Absence d'internalisation après fixation à son Ac spécifique (contrairement au CD33)

^{131}I -BC8 (anti-CD45) : essai de phase I (1)

Disease	Stage	No. of Patients Studied	No. of Patients Treated	Stem Cell Source (allogeneic/autologous)
AML	All stages	31	22	14/8
	1° refractory	4	2	2/0
	Untreated first relapse	13	9	5/4
	Refractory first relapse	2	2	2/0
	Second remission	8	6	2/4
	Second relapse	3	2	2/0
	Third remission	1	1	1/0
MDS	RAEB	2	2	2/0
	RAEBT	1	1	1/0
ALL	All stages	10	9	6/3
	1° refractory	3	3	3/0
	Second remission	4	4	1/3
	Refractory relapse	2	2	2/0
	Third remission	1	0	0/0

Essai de phase I d'escalade de dose d'un ^{131}I -Anti-CD45 avec TBI-Endoxan :

-monitorage biodistribution et toxicités

-44 patients inclus dont 34 porteurs de LAM>RC1 ou de MDS

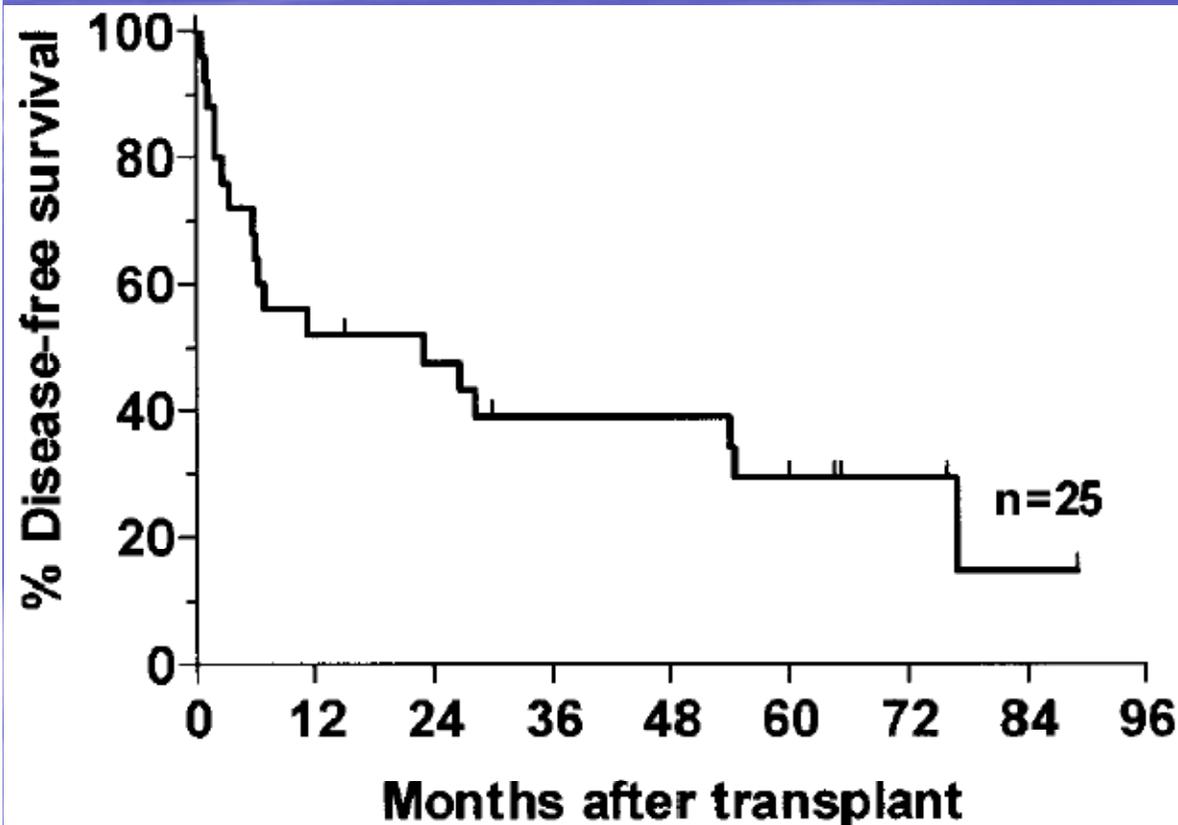
-dose traceuse de 0,5mg/kg puis dose thérapeutique de 76 à 612mCi avant greffe allogénique géno-identique ou autologue

-suivi survie sans maladie et survie globale

Caractéristiques des patients inclus

Matthews DC, Blood, 1999

^{131}I -BC8 (anti-CD45) : essai de phase I (2)



Survie sans maladie après ^{131}I -BC8 et greffe de moëlle autologue ou allogénique

Conclusions de l'étude :

- L'Ac ^{131}I -anti-CD45 peut délivrer une dose supplémentaire de radiation sur la moëlle (24Gy) et la rate (50Gy) en association avec TBI/EDX
- Toxicité acceptable, absence d'Ac anti-souris (HAMA)
- L'augmentation des doses ionisantes pourrait diminuer le risque de rechute

^{131}I -BC8 (anti-CD45) : essai de phase I/II (1)

Fatal toxicity	Treated ^{131}I -BC8/BU/CY patients
Sepsis	2
Pulmonary toxicity*	1
Viral pneumonia	2
Fungal pneumonia	2
VZV encephalitis	1
Total 100-day TRM, no. (%)	4 (8.7)

Mortalité toxique post-greffe conditionnée par ^{131}I -BC8/BU/CY

Etude de phase I/II évaluant la faisabilité et la toxicité du ^{131}I -BC8 en conditionnement de greffe dans la LAM en RC1 (Pagel JM, Blood, 2006) :

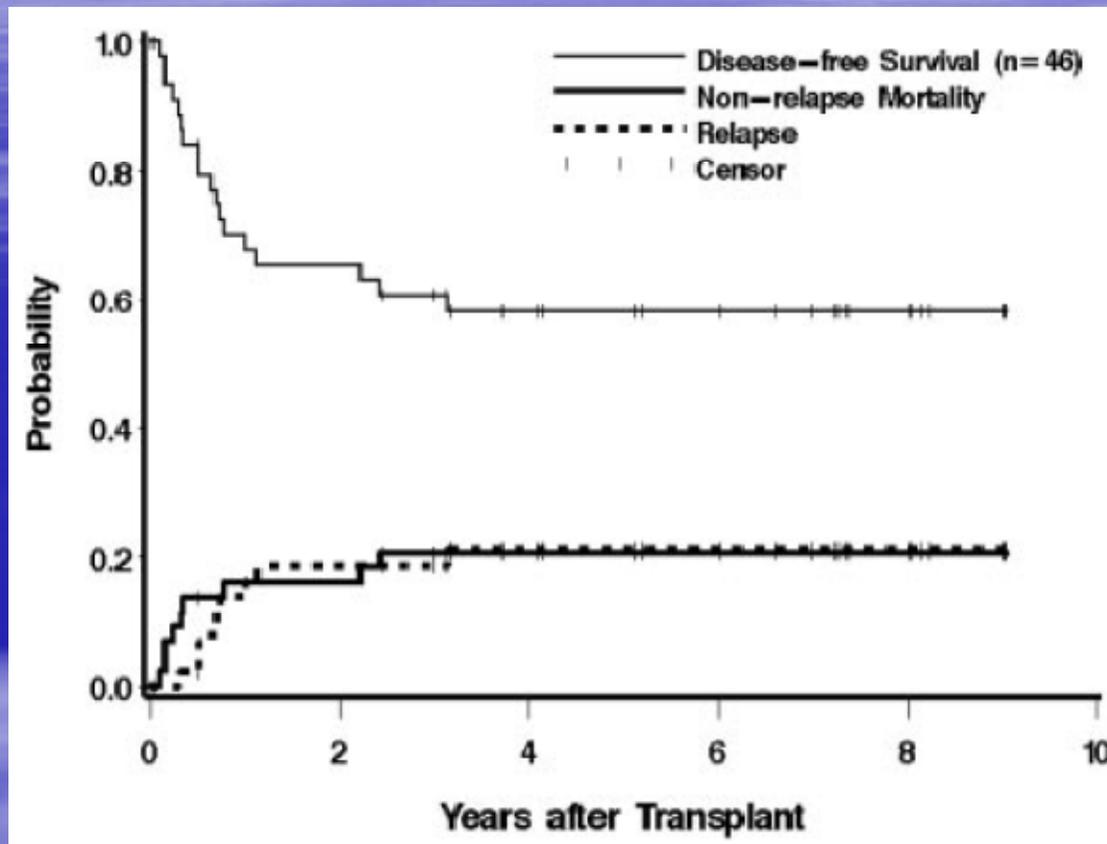
-59 patients inclus de 1994 à 2003, tous avec LAM en RC1 et donneur familial HLA identique

-Conditionnement par Busulfan (AUC 600-900ng/mL) et Endoxan (120mg/kg)

-88% des patients ont reçu une dose traceuse et 78% une dose curatrice d' ^{131}I (102 à 298mCi)

-Evaluation survie sans maladie et sans rechute (comparaison à série historique IBMTR)

^{131}I -BC8 (anti-CD45) : essai de phase I/II (2)



Probabilité de survie sans maladie, de rechute et de mortalité toxique après conditionnement par ^{131}I -BC8/BU/CY

Conclusions de l'étude :

-l'association d' ^{131}I -BC8 à un conditionnement par BU/CY est faisable

-80% de GVH aiguë mais principalement des grades I/II

-59% des malades ont connu une GVH digestive de grade I : rôle de l'Ac?

-Comparaison rétrospective à la série de l'IBMTR : rapport mortalité dans le groupe ^{131}I /mortalité groupe contrôle = 0,65 (p=0,09)

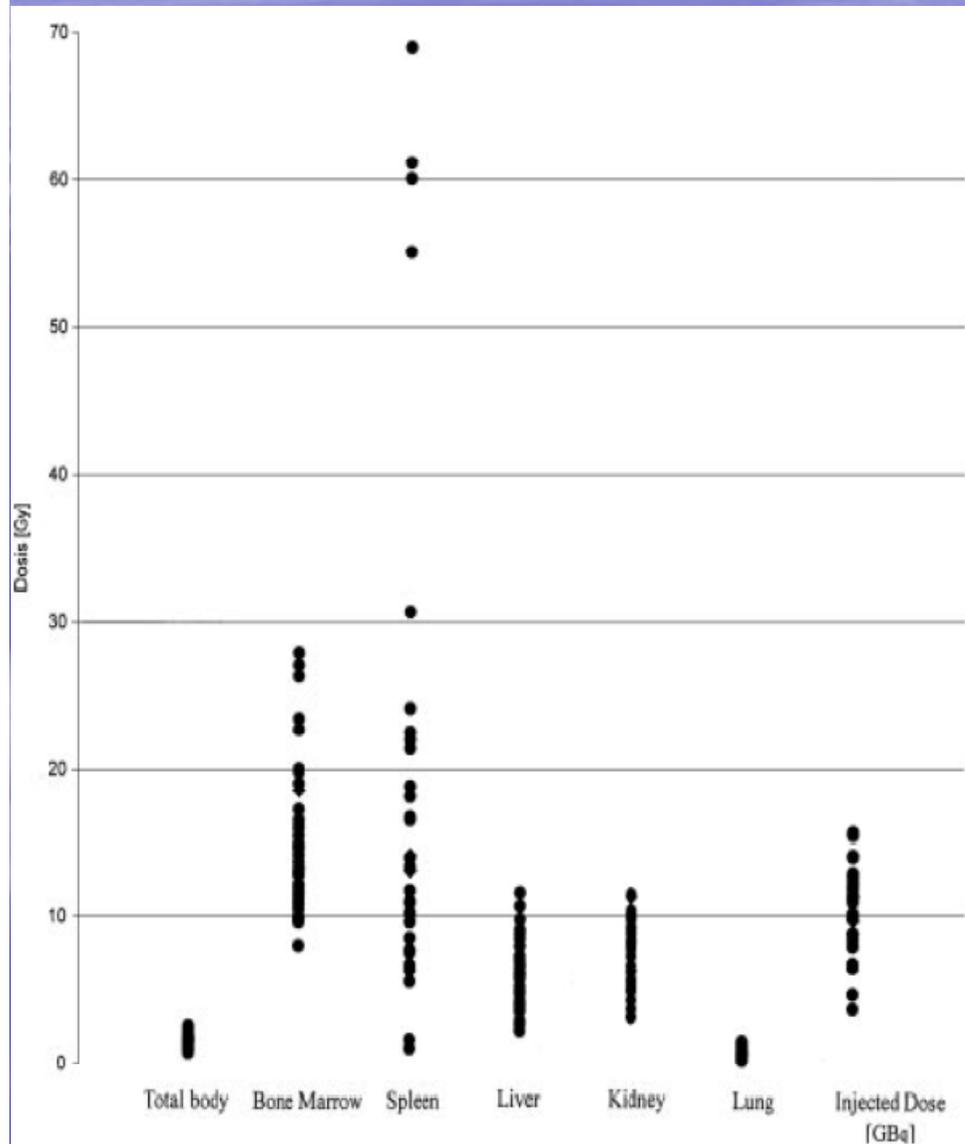
Nécessité d'essai de phase III

Ciblage du CD66

L'antigène CD66

- Glycoprotéine non spécifique exprimée sur les précurseurs granuleux mais pas sur les blastes de LAM
- 6 isoformes (CD66a,b,c,d,e,f) de 30 à 200kDa
- Expression aberrante sur certains blastes de LAL CD10+
- Antigène non internalisé quand fixé à un Ac spécifique
- Forte densité cellulaire ($2 \cdot 10^5$ molécules/cellule)
- Existence d'un Ac murin (IgG1, BW250/183) anti-CD66c de haute affinité

^{188}Re -anti-CD66 : essai de phase I/II (1)



Répartition de la dose de ^{188}Re -anti-CD66 par organe (dose en MBq)

Bunjes D, Blood, 2001

Essai de phase I/II évaluant la faisabilité de l'ajout d'un ^{188}Re -anti-CD66 à un conditionnement de greffe de moëlle :

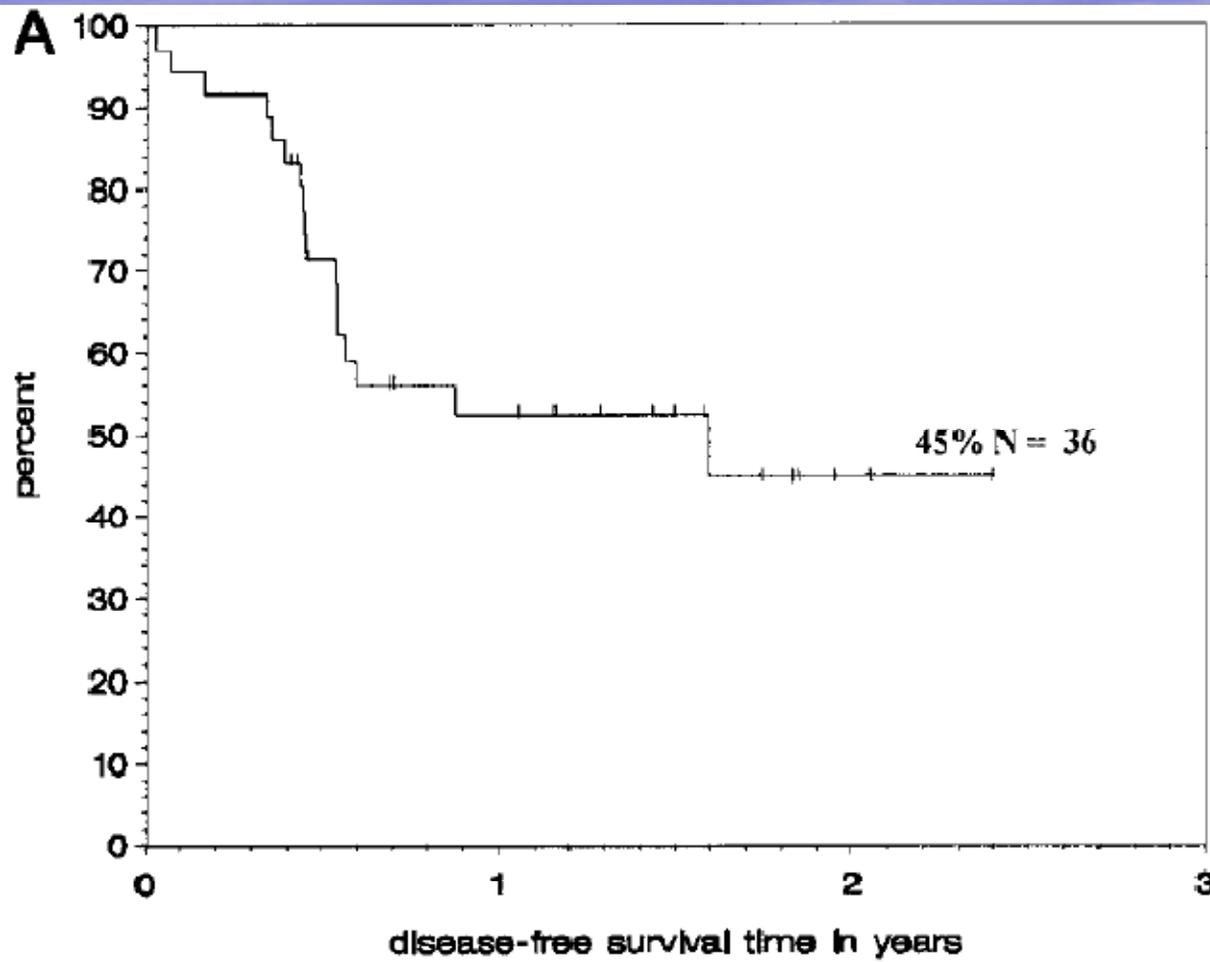
-36 patients inclus (17-63 ans)

-LAM>RC1 ou MDS de haut risque

-Allogreffe géno-identique, phéno-identique, haplo-mismatch ou autogreffe. Conditionnement par TBI/EDX, BU/CY ou TBI/Thiotepa/EDX

-30 greffons T-déplétés sur 32

^{188}Re -anti-CD66 : essai de phase I/II (2)



Données sur GVH, rechutes et toxicité :

-9% de GVH de grade 2,
40% de GVH de grade 1,
36% de GVH chronique

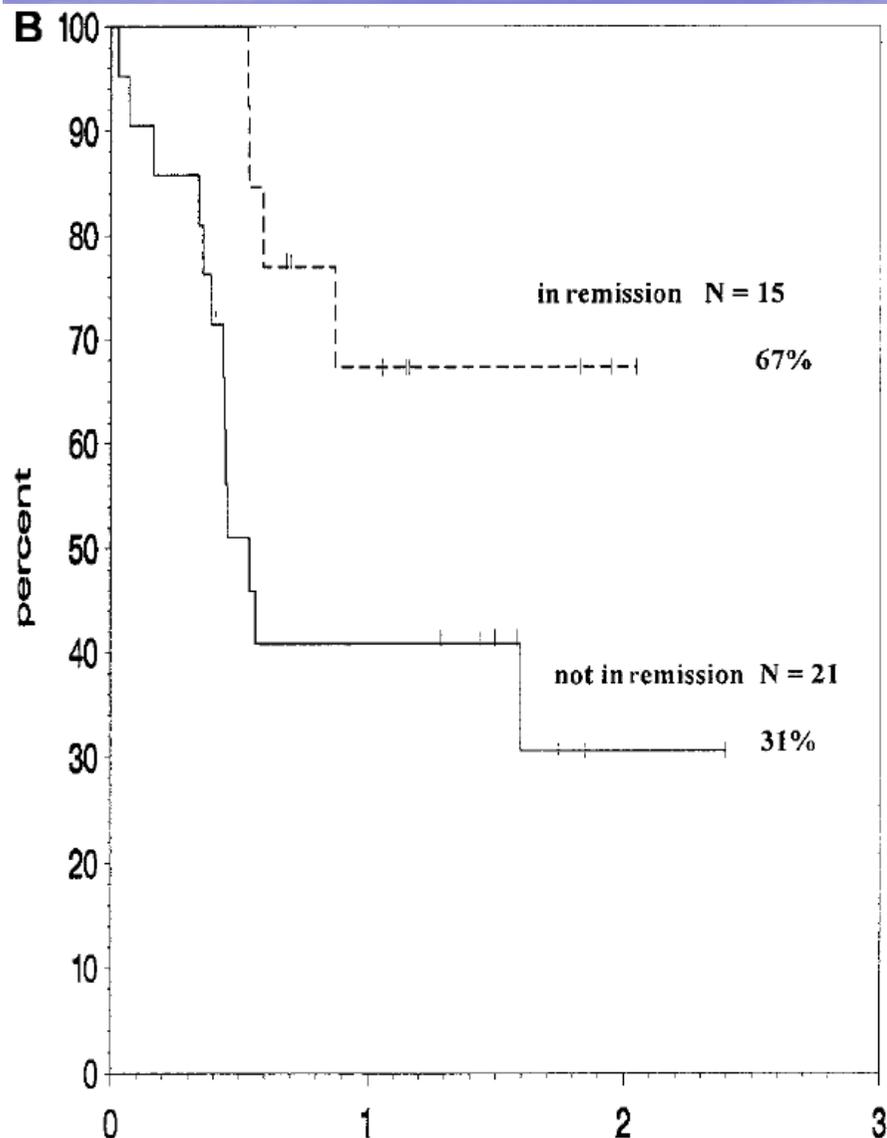
-26% de rechute à 18 mois
dont 50% des autogreffes et
23% des allogreffes

-TRM globale=22%, TRM
après greffe haplo-mismatch
= 75%

Probabilité de survie sans maladie post-greffe chez
l'ensemble des patients

Bunjes D, Blood, 2001

^{188}Re -anti-CD66 : essai de phase I/II (3)

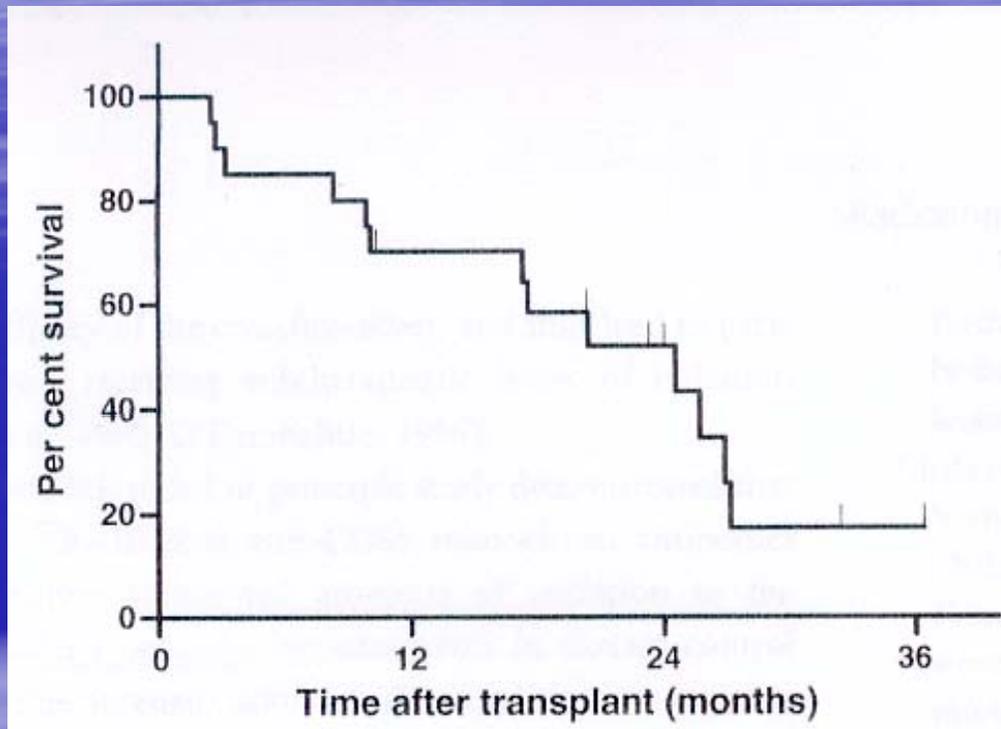


Probabilité de survie sans maladie selon le statut de la maladie à la greffe (p=0,02; log-rank test). Bunjes D, Blood, 2001

Conclusions de l'étude :

- Intensification du conditionnement de greffe par la ^{188}Re -anti-CD66 faisable
- Taux de rechute seulement à 20% malgré greffons T-déplétés (en comparaison aux séries de l'IBMTR où rechutes entre 40 et 60% dans cette population)

^{188}Re ou ^{90}Y -anti-CD66 : essai de phase I/II



Probabilité de survie globale post-greffe

Essai de phase I/II évaluant la faisabilité de l'ajout d'un anti-CD66 radiomarqué à un conditionnement de greffe :

-20 patients, âge médian=63 ans (55-65 ans)

-LAM en RC1 ou en RP, MDS de haut risque

-Conditionnement par ^{188}Re (n=8) ou ^{90}Y (n=12) anti-CD66/fluda/ATG

-Greffons T-déplétés, donneurs géno et phéno-identiques

-**Conclusion** : association faisable mais taux de rechute élevé (55% à 30 mois)

Anticorps monoclonaux et hémopathies myéloïdes : conclusion

- Le pronostic actuel des LAM notamment en rechute et chez le sujet âgé rend nécessaire de développer des traitements alternatifs
- Les Ac anti-CD33 non conjugués doivent encore faire leurs preuves
- Le gemtuzumab ozogamicine est intéressant en monothérapie (30% de réponse globale) mais le futur est clairement à son utilisation en association
- La toxicité hépatique du MYLOTARG nécessite :
 - Une surveillance appropriée surtout si greffe de moëlle
 - De le contre-indiquer en cas de bilan hépatique anormal
 - De respecter un intervalle GO/greffe d'au moins 4 mois
- Les Ac anti-CD45 et anti-CD66 radiomarqués ont un potentiel en conditionnement de greffe