



Therapie des AML Rezidivs nach allo-HSCT – Standards und neue Studien

Prof. Robert Zeiser

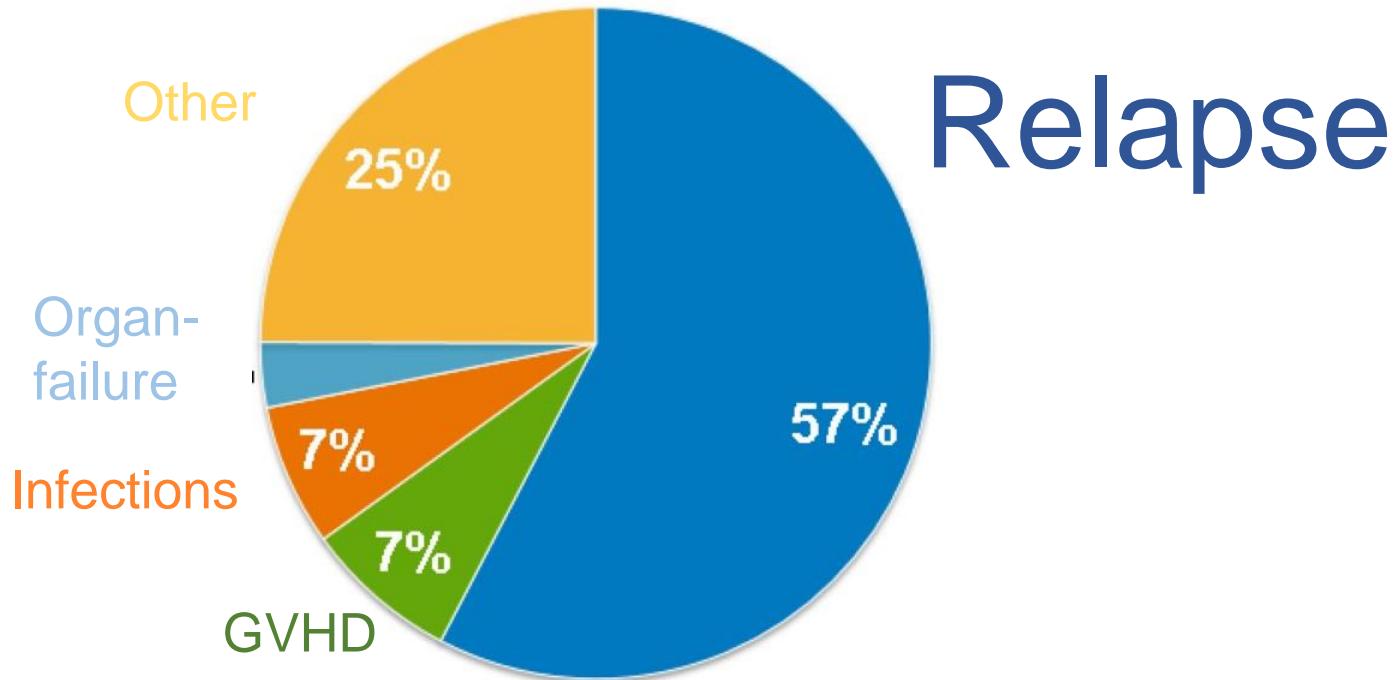
Department of Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation
Freiburg University Medical Center

Disclosures

Honorare von Novartis, Incyte, Sanofi, MNK, VectivBio,
Medac

Causes of death after allo-HCT (>day 100 post transplant)

(CIBMTR)



Standard Therapie

Tabelle 2: Erhaltungstherapie und prophylaktische Interventionen bei AML und MDS nach allo-HSCT

Intervention	Ausgewählte Details	Effekt	Ref.
DLI	prophylaktische DLI ab ≥ 120 Tage nach allo-HSCT, bei beendeter Immunsuppression 30 Tage und fehlender GvHD $>1^\circ$ und Infektion	Überlebensvorteil v. a. für high-risk AML (matched-pair Analysen)	[21]
Sorafenib*	Erhaltungstherapie bei FLT3-ITD/TKD, 2x 200-400mg/d ab Tag +60 bis +120, Dauer 24 Monate	signifikanter OS und PFS Vorteil ohne relevante Zunahme GvHD (Placebo-kontrolliert, randomisiert, Phase 2/3 Studien)	[22, 23]
Gilteritinib*	Erhaltungstherapie bei FLT3-ITD, 120mg/Tag über 2 Jahre	keine Verbesserung von OS und PFS in Gesamtkohorte aber besseres 2-J-PFS bei Patienten mit positiver MRD vor (prophylaktisch) oder nach allo-HSCT (präemptiv) (Phase 3, randomisiert, Placebo-kontrolliert)	[24]
Quizartinib*	als Erhaltungstherapie in 1. CR bei FLT3-ITD nach Induktion und Konsolidierung inkl. allo-HSCT; 40mg/d, für 3 Jahre	im Gesamtkonzept Verdopplung des medianen OS auf 32 Monate durch Hinzunahme von Quizartinib (Phase 3, randomisiert, Placebo-kontrolliert)	[25]
HMA* (Azactidin, Decitabin)	Azactidin: diverse Protokolle, zumeist dosis-reduziert (z. B. 5 Tage, 32mg/m ²); Decitabin 5mg/m ² (kombiniert mit G-CSF) Tag 1-5 in einer Woche, über 6-8 Wochen	Azactidin: kein Vorteil bei OS und PFS (offene Phase III-Studie); Decitabin: Vorteil in 2-J-OS (86% vs. 70%) (offene Phase 2 Studie) Metanalyse: moderate Verbesserung OS und PFS	[26- 28]

* - zum Zeitpunkt der Veröffentlichung liegt keine Zulassung in Deutschland vor

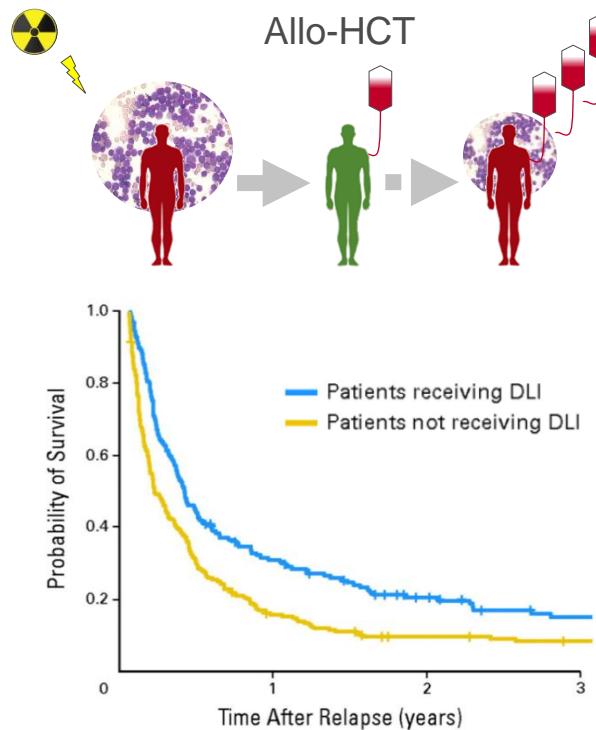
Tabelle 3: Ausgewählte spezifische präemptive und therapeutische Interventionen bei AML und MDS

Intervention	Ausgewählte Details	Effekt	Ref.
DLI	präemptiv bei MRD-Positivität, ggf. in Kombination mit HMA	3-Jahres PFS 52-58%, GvHD-Risiko 20-50% (retrospektive Analysen, keine vergleichenden Studien)	[29] [30]
	therapeutisch in Kombination mit Chemotherapie oder HMA	DLI oder zweite allo-HSZT (5-J-OS: 15% vs. 19%) ähnlich wirksam jedoch mit klarem Vorteil gegenüber alleiniger Chemotherapie, GvHD-Risiko 20-50% (retrospektive Registeranalysen)	[31]
HMA (Azacitidin, Decitabine)	präemptiv oder therapeutisch, ggf. in Kombination mit DLI	Gesamtansprechraten ca. 50-70%, 2-Jahres-OS ca. 30% (Phase 1/2 Studien, retrospektiv multizentrische Analysen)	[32, 33]
Sorafenib*	therapeutisch bei FLT3-ITD/TKD, ggf. in Kombination mit DLI	bei einigen Patienten erreichte CR (retrospektive Fallserien)	[34]
Gilteritinib*	bei FLT3-ITD mit positiver MRD nach allo-HSZT, 120mg/Tag über 2 Jahre	Verbesserung von OS und PFS bei Patienten mit positiver MRD nach allo-HSZT (Phase 3, randomisiert, Placebo-kontrolliert)	[24]
Lenalidomid plus Azacitidin	therapeutisch (Lenalidomid 2,5mg oder 5mg/Tag), Kombination mit DLI	Gesamtansprechraten 56%, 1-J-OS 65%, aGvHD (II-IV) 24%, moderate/schwere cGvHD 28% (prospektiv multizentrische Studie)	[35]
Venetoclax*	therapeutisch, Kombination Azacitidine und Venetoclax	mögliche Wirksamkeit und tolerable Toxizität, keine prospektiven Studien nach allogener SZT	[36]
Chemotherapie	s. Onkopedia AML , MDS	höhere KM-Toxizität, kein erhöhtes GvHD-Risiko	
Zweite allo-HSZT	therapeutisch, ggf. nach Induktion einer erneuten Remission	2-Jahres-OS 18-34%, beste Ergebnisse bei Rezidiv >6 Monate nach erster allo-HSZT und CR vor zweiter allo-HSZT; Relevanz Spenderwechsel unklar (retrospektive Registeranalysen, Metanalyse)	[37, 38]
CTLA4 / PD1 / PD-L1 Inhibition*	therapeutisch	mögliche Wirksamkeit, jedoch hohes GvHD-Risiko (kleinen, prospektiven und retrospektiven Studien)	[39- 41] [42]
Decitabine plus CTLA-4 Inhibition / Azacitidin- plus PD-1 Inhibition*	therapeutisch bei hämatologischem AML Rezidiv	Phase 2 Studie, Ansprechen: CR/PR: 25%, SD: 25%; Immunphänotyp korreliert mit Ansprechen	[43, 44]
Enasidenib	therapeutisch bei IDH2-Mutation	mögliche Wirksamkeit (kleine prospektive Studie)	[45]
Ivosidenib	therapeutisch bei IDH1-Mutation	mögliche Wirksamkeit (kleine prospektive Studie)	[46]

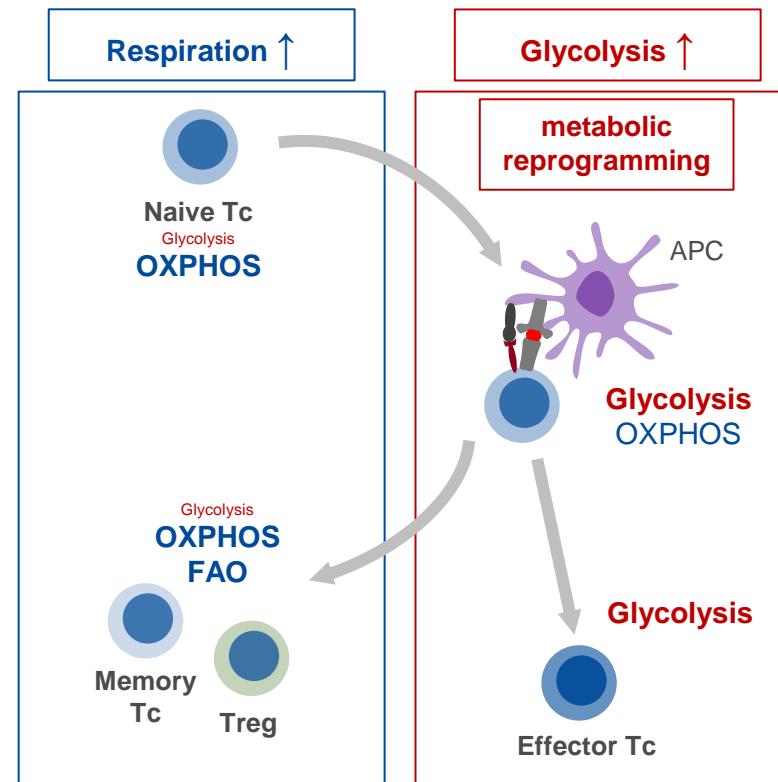
Legende:

* - Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung liegt keine Zulassung in Deutschland vor. Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation, die vor Transplantation mit Gilteritinib behandelt wurden, können ab 30 Tagen nach Transplantation gem. Fachinformation prophylaktisch weiter behandelt werden

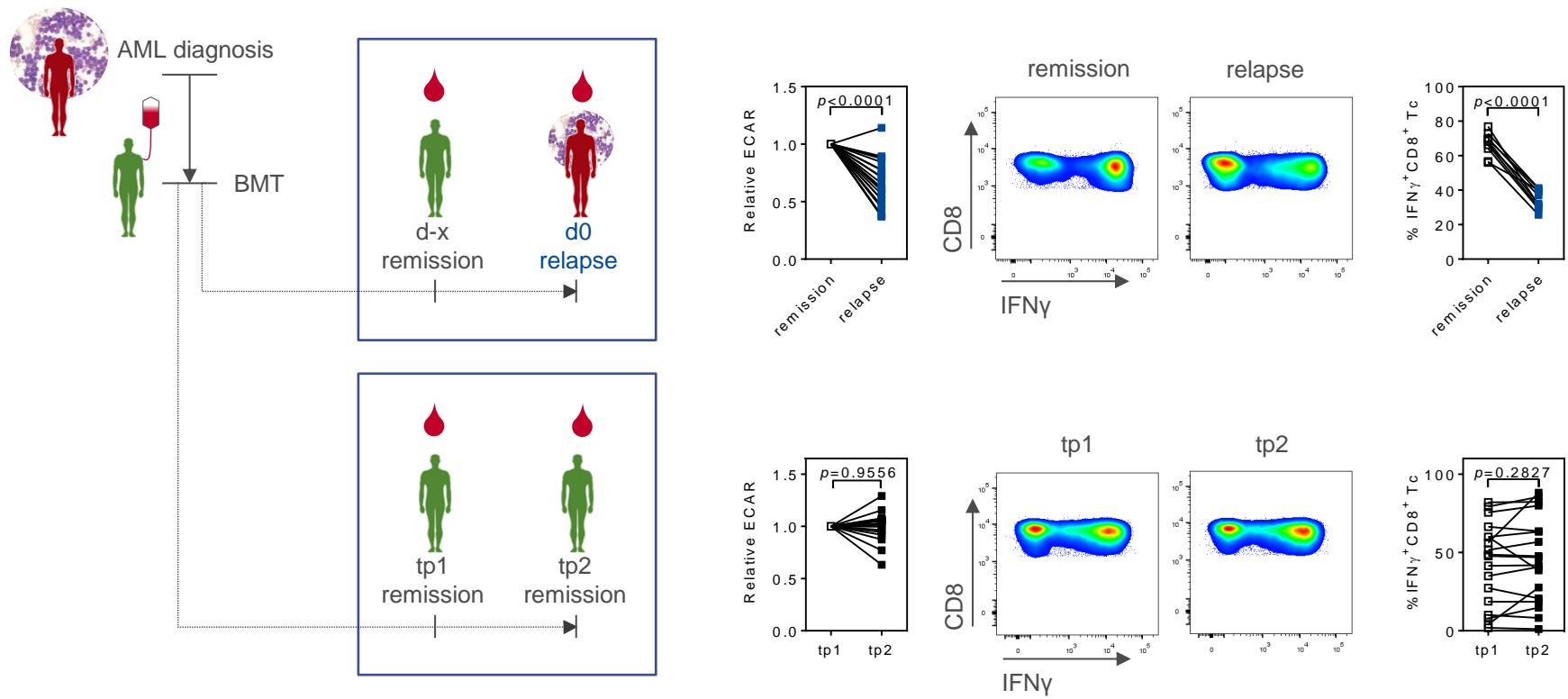
Why are Donor lymphocyte infusions not more effective?



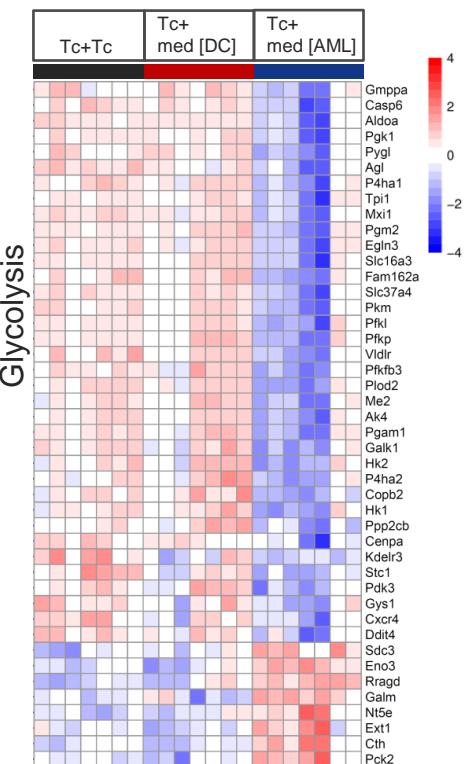
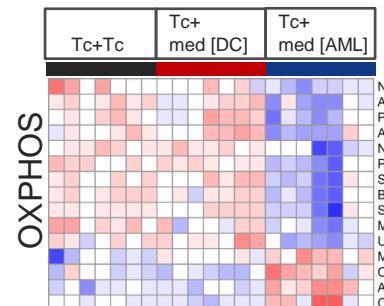
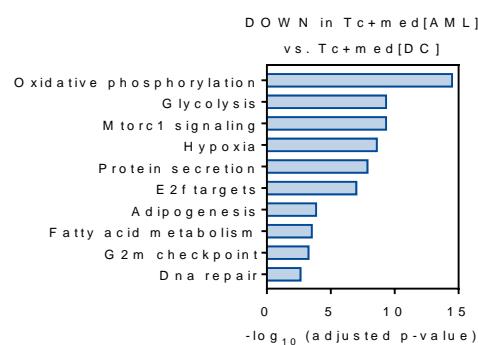
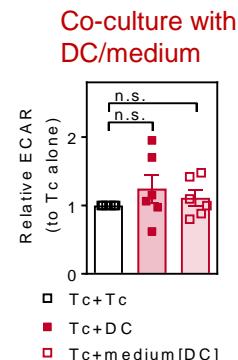
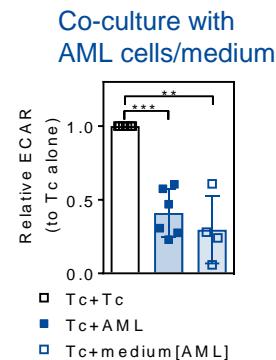
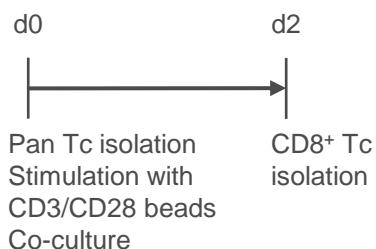
ASH image bank, AML without maturation
Schmid et al, 2007, J Clin Oncology



Is glycolysis affected in T cells of AML patients upon relapse after allo-HCT?

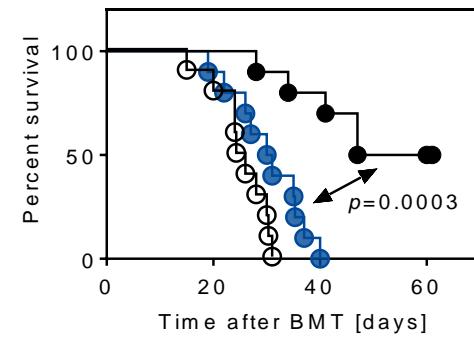
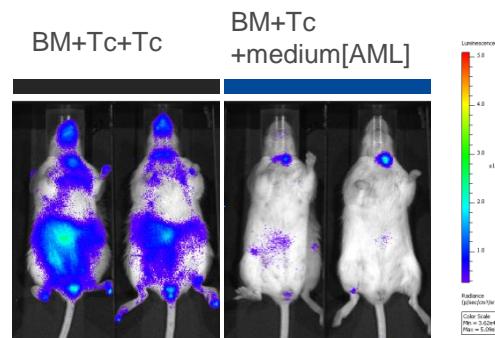
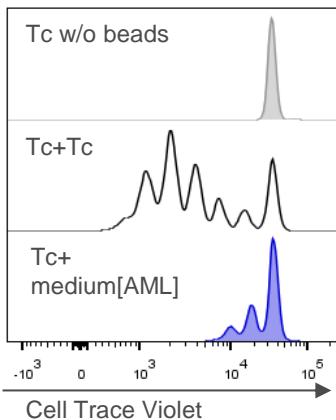
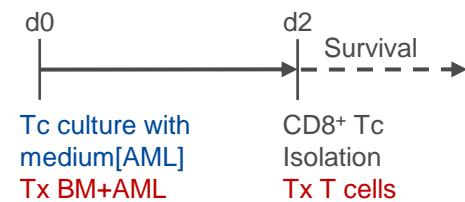
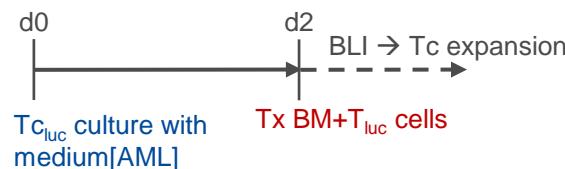
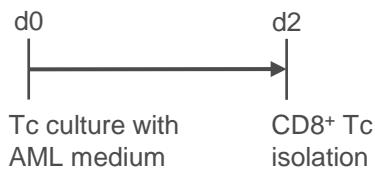


Are the findings on human T cells reproducible in cell culture?



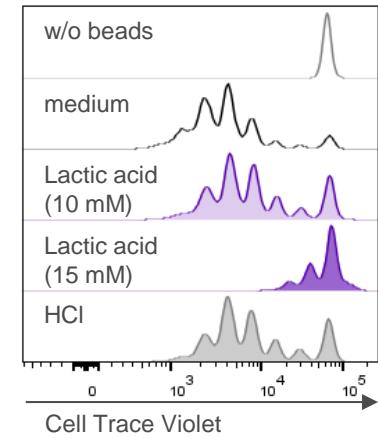
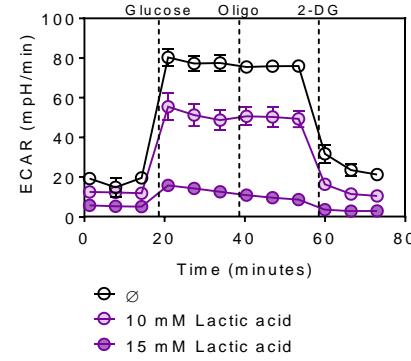
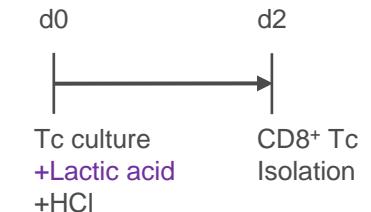
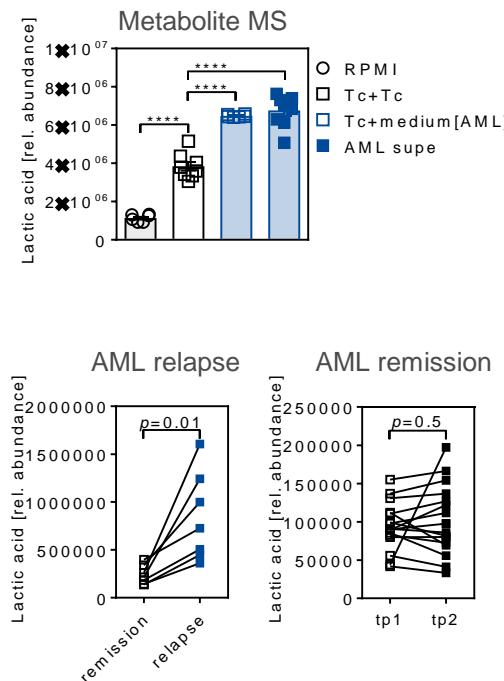
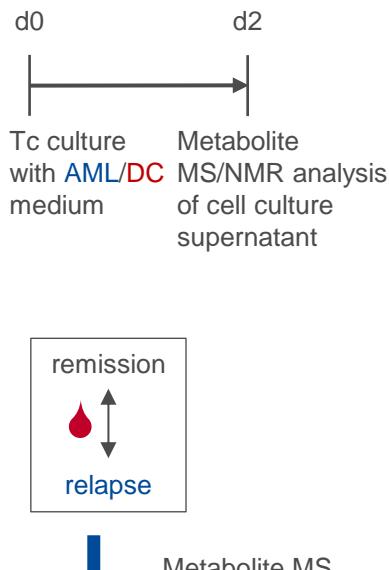
Is the altered metabolism functionally relevant?

Analysis of proliferative capacity and anti-tumor activity



Is a metabolite responsible for the effect?

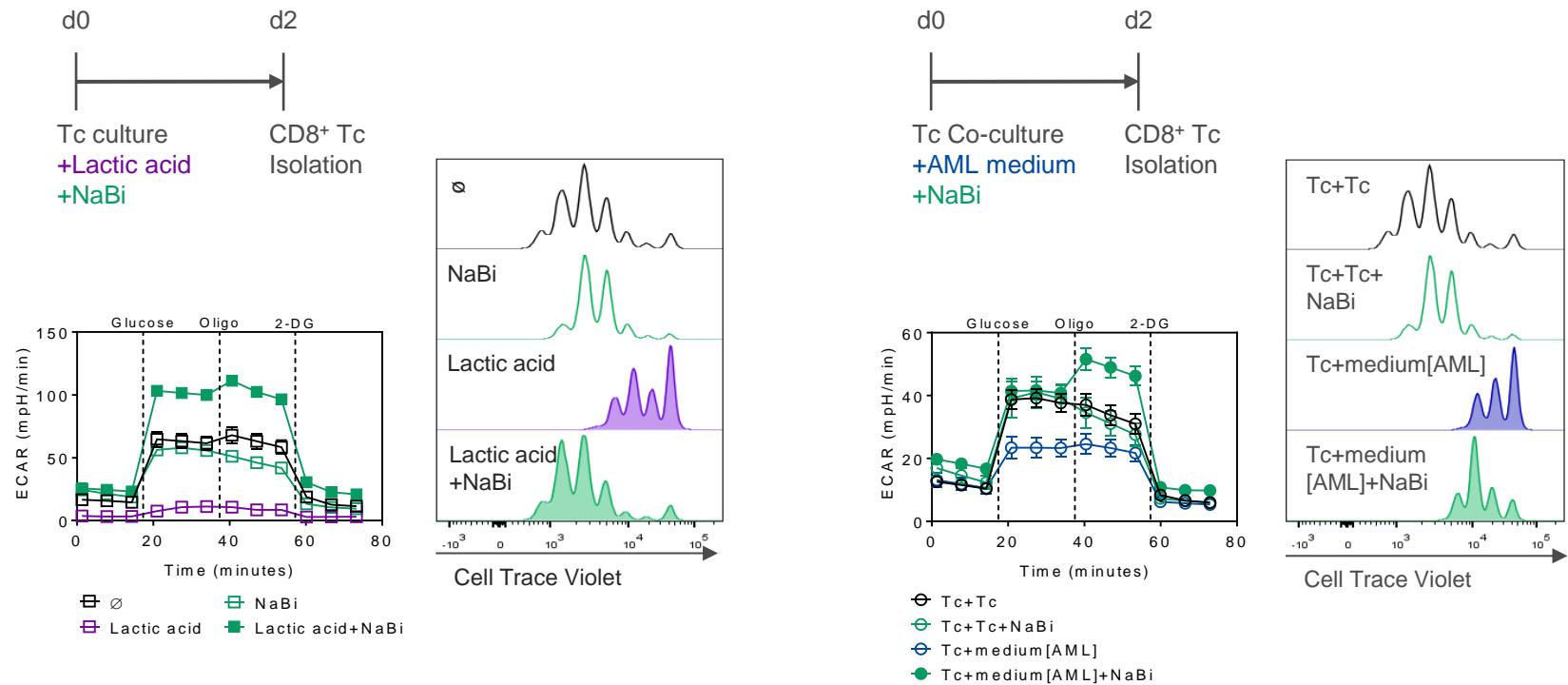
Metabolomics of cell culture supernatants and patient sera



In collaboration with AG Pearce and AG Madl

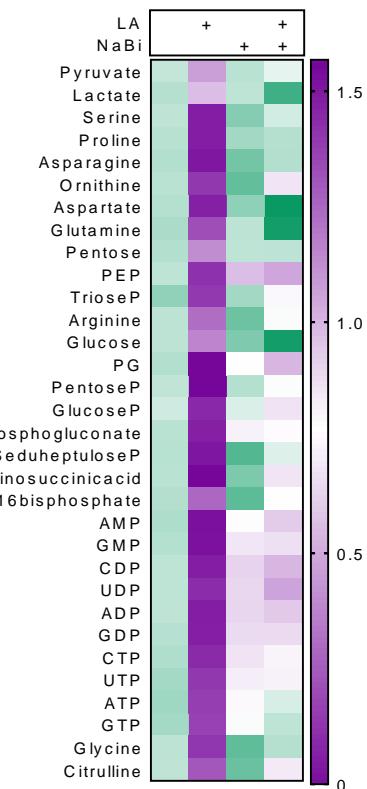
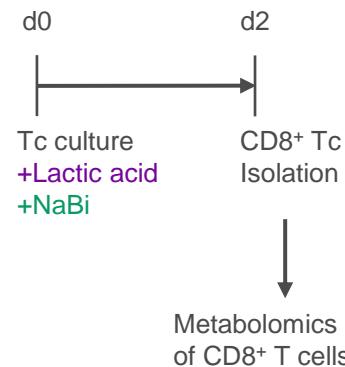
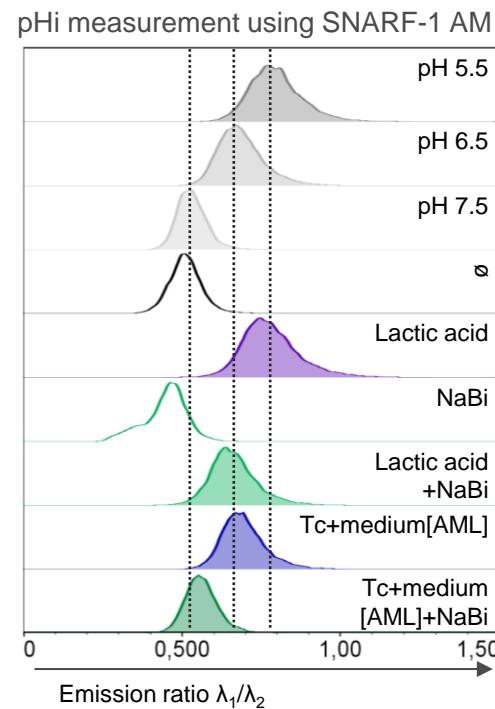
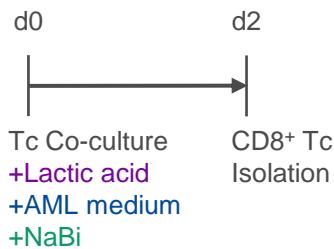
Can we counteract the T cell impairment?

In vitro experiments with NaBi on LA/AML medium challenged T cells



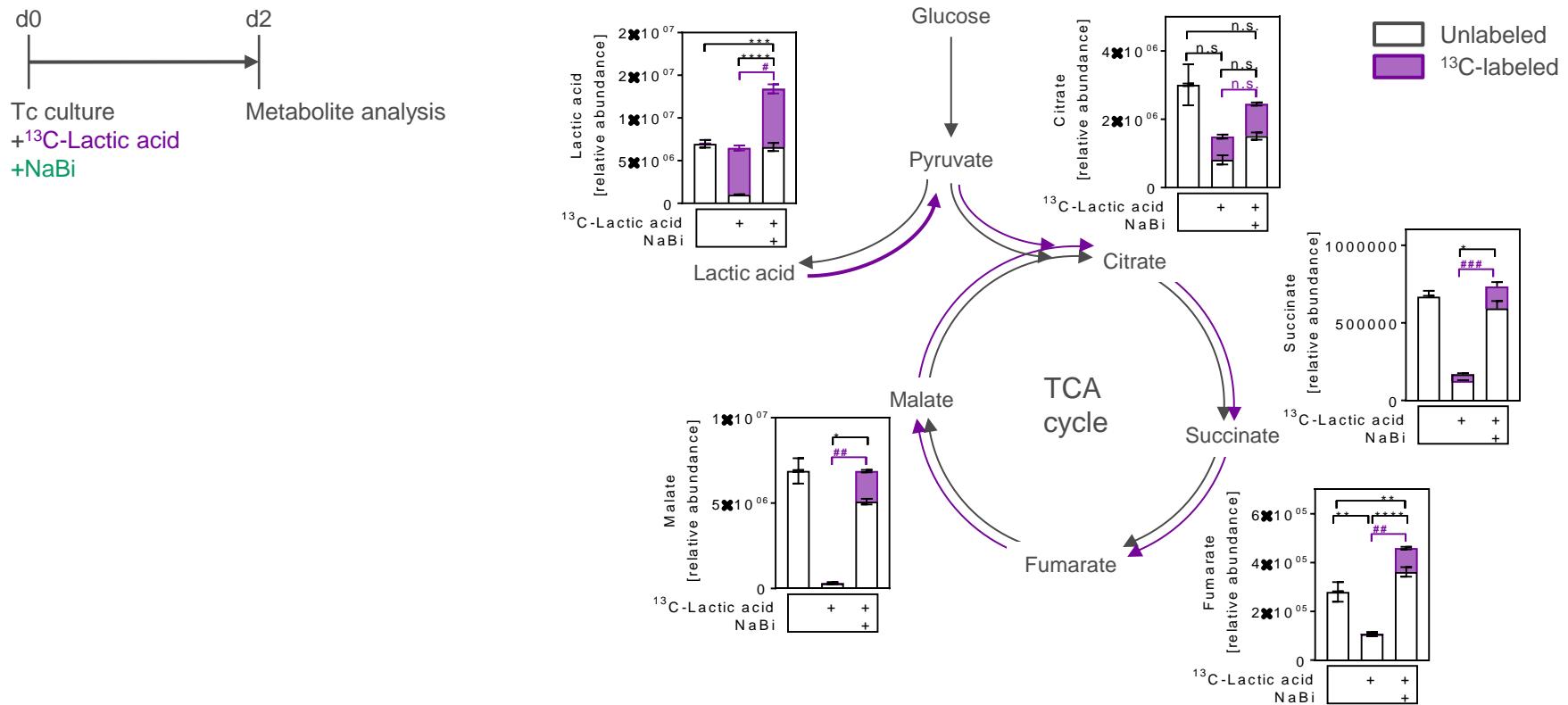
How does NaBi restore metabolic fitness of T cells?

Intracellular pH



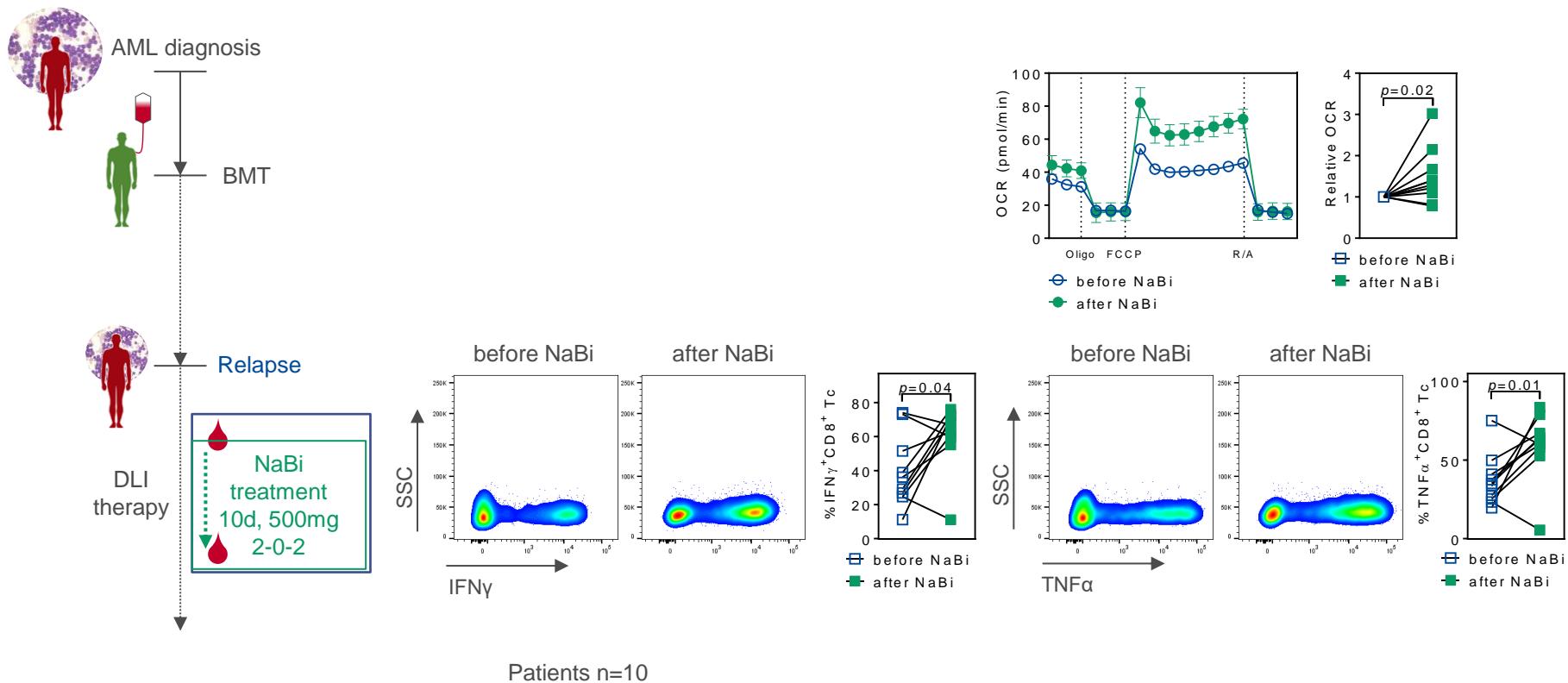
Can NaBi antagonize the negative effects of lactic acid?

Lactic acid tracking by ^{13}C heavy labelled isotope analysis



Can NaBi change the T cell phenotype in patients?

NaBi treatment in patients with AML relapse post allo-HCT under DLI therapy



Proposed mechanism

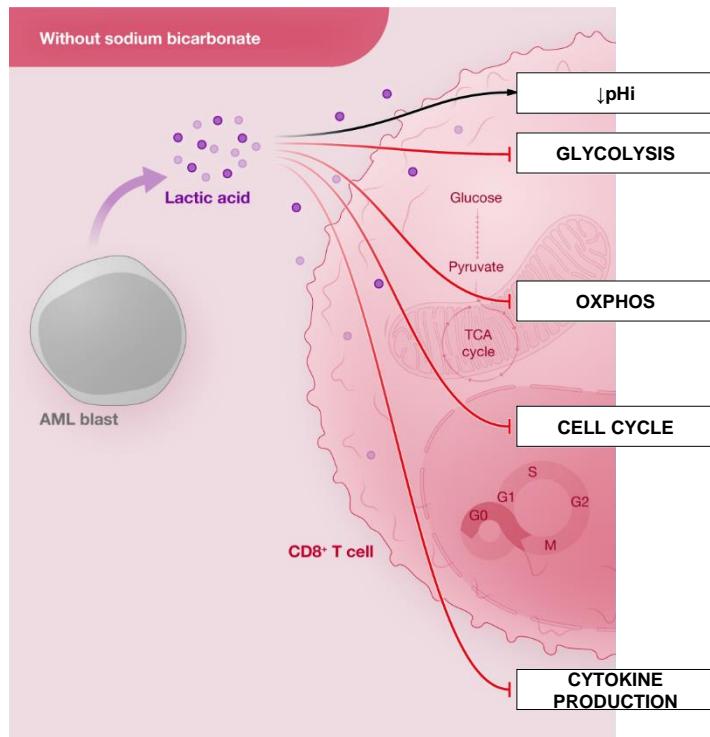
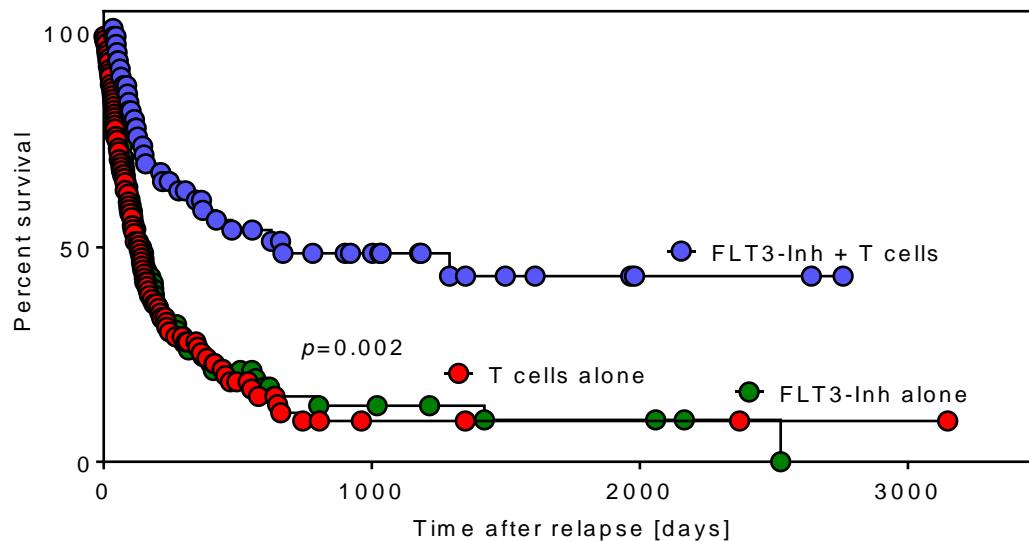


Tabelle 3: Ausgewählte spezifische präemptive und therapeutische Interventionen bei AML und MDS

Intervention	Ausgewählte Details	Effekt	Ref.
DLI	präemptiv bei MRD-Positivität, ggf. in Kombination mit HMA	3-Jahres PFS 52-58%, GvHD-Risiko 20-50% (retrospektive Analysen, keine vergleichenden Studien)	[29] [30]
	therapeutisch in Kombination mit Chemotherapie oder HMA	DLI oder zweite allo-HSZT (5-J-OS: 15% vs. 19%) ähnlich wirksam jedoch mit klarem Vorteil gegenüber alleiniger Chemotherapie, GvHD-Risiko 20-50% (retrospektive Registeranalysen)	[31]
HMA (Azacitidin, Decitabine)	präemptiv oder therapeutisch, ggf. in Kombination mit DLI	Gesamtansprechraten ca. 50-70%, 2-Jahres-OS ca. 30% (Phase I/II Studien, retrospektiv multizentrische Analysen)	[32, 33]
Sorafenib*	therapeutisch bei FLT3-ITD/TKD, ggf. in Kombination mit DLI	bei einigen Patienten erreichte CR (retrospektive Fallserien)	[34]
Gilteritinib*	bei FLT3-ITD mit positiver MRD nach allo-HSZT, 120mg/Tag über 2 Jahre	Verbesserung von OS und PFS bei Patienten mit positiver MRD nach allo-HSZT (Phase 3, randomisiert, Placebo-kontrolliert)	[24]
Lenalidomid plus Azacitidin	therapeutisch (Lenalidomid 2,5mg oder 5mg/Tag), Kombination mit DLI	Gesamtansprechraten 56%, 1-J-OS 65%, aGvHD (II-IV) 24%, moderate/schwere cGvHD 28% (prospektiv multizentrische Studie)	[35]
Venetoclax*	therapeutisch, Kombination Azacitidine und Venetoclax	mögliche Wirksamkeit und tolerable Toxizität, keine prospektiven Studien nach allogener SZT	[36]
Chemotherapie	s. Onkopedia AML , MDS	höhere KM-Toxizität, kein erhöhtes GvHD-Risiko	
Zweite allo-HSZT	therapeutisch, ggf. nach Induktion einer erneuten Remission	2-Jahres-OS 18-34%, beste Ergebnisse bei Rezidiv >6 Monate nach erster allo-HSZT und CR vor zweiter allo-HSZT; Relevanz Spenderwechsel unklar (retrospektive Registeranalysen, Metananalyse)	[37, 38]
CTLA4 / PD1 / PD-L1 Inhibition*	therapeutisch	mögliche Wirksamkeit, jedoch hohes GvHD-Risiko (kleinen, prospektiven und retrospektiven Studien)	[39- 41] [42]
Decitabine plus CTLA-4 Inhibition / Azacitidin- plus PD-1 Inhibition*	therapeutisch bei hämatologischem AML Rezidiv	Phase 2 Studie, Ansprechen: CR/PR: 25%, SD: 25%; Immunphänotyp korreliert mit Ansprechen	[43, 44]
Enasidenib	therapeutisch bei IDH2-Mutation	mögliche Wirksamkeit (kleine prospektive Studie)	[45]
Ivosidenib	therapeutisch bei IDH1-Mutation	mögliche Wirksamkeit (kleine prospektive Studie)	[46]

Legende:

* - Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung liegt keine Zulassung in Deutschland vor. Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation, die vor Transplantation mit Gilteritinib behandelt wurden, können ab 30 Tagen nach Transplantation gem. Fachinformation prophylaktisch weiter behandelt werden



FLT3-inhibition combined with Tc transfer

-> higher OS compared to T cells or FLT3-Inh alone.

nature
medicine

Mathew NR, [...] Zeiser R. Sorafenib promotes graft-versus-leukemia activity in mice and humans through IL-15 production in FLT3-ITD mutant leukemia cells.

Nat Med. 2018, 24: 282-291

Prophylactic sorafenib treatment.

Burchert et al. JCO 2020 (SORMAIN trial)



Relapse is connected down-regulation of major histocompatibility complex (MHC) class II genes by the AML cells

ORIGINAL ARTICLE

Immune Escape of Relapsed AML Cells after Allogeneic Transplantation

Matthew J. Christopher, M.D., Ph.D., Allegra A. Petti, Ph.D., Michael P. Rettig, Ph.D., Christopher A. Miller, Ph.D., Ezhilarasi Chendamurai, Ph.D., Eric J. Duncavage, M.D., Jeffery M. Klco, M.D., Ph.D., Nicole M. Helton, B.S., Michelle O'Laughlin, B.S., Catrina C. Fronick, B.S., Robert S. Fulton, M.S., Richard K. Wilson, Ph.D., et al.

December 13, 2018

N Engl J Med 2018; 379:2330-2341

DOI: 10.1056/NEJMoa1808777



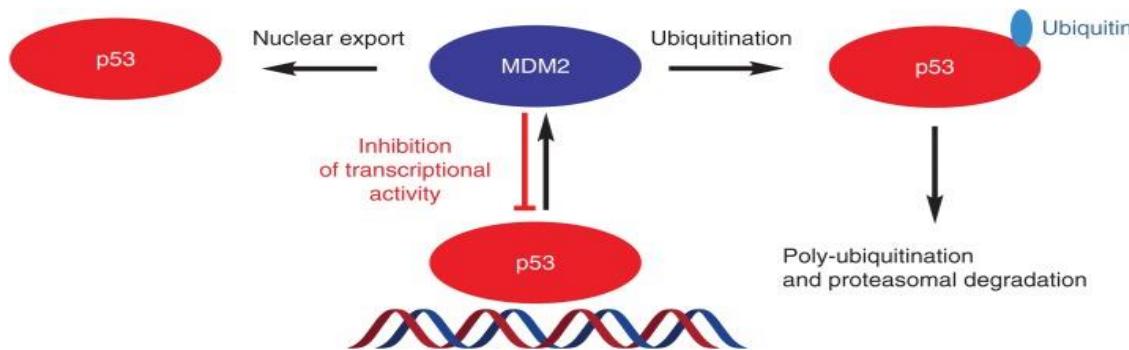
LETTERS

<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0400-z>

Immune signature drives leukemia escape and relapse after hematopoietic cell transplantation

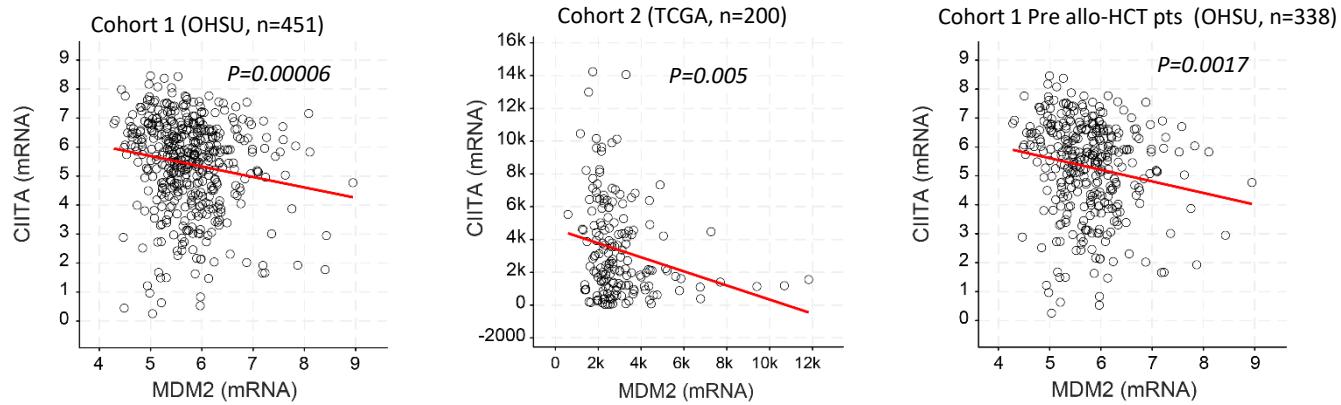
Cristina Toffalori¹, Laura Zito^{1,2†}, Valentina Gambacorta^{1,2,2†}, Michela Riba^{3,2†}, Giacomo Oliveira^{1,4,19}, Gabriele Bucci^{1,2}, Matteo Barcella⁵, Orietta Spinelli^{1,6}, Raffaella Greco⁷, Lara Crucitti^{7,20}, Nicoletta Cieri^{4,7,20}, Maddalena Noviello⁴, Francesco Manfredi⁴, Elisa Montaldo⁸, Renato Ostuni^{1,8}, Matteo M. Naldini⁹, Bernhard Gentner^{7,9}, Miguel Waterhouse¹⁰, Robert Zeiser¹⁰, Jurgen Finke¹⁰, Maher Hanoun¹¹, Dietrich W. Beelen¹¹, Ivana Gojo¹², Leo Luznik¹², Masahiro Onozawa¹², Takanori Teshima¹³, Raynier Devillier¹⁴, Didier Blaise¹⁴, Constantijn J.M. Halkes¹⁵, Marieke Griffioen¹⁵, Matteo G. Carrabba⁷, Massimo Bernardi⁷, Jacopo Peccatori⁷, Cristina Barlassina⁵, Elia Stupka^{3,19}, Dejan Lazarevic^{1,3}, Giovanni Tonon³, Alessandro Rambaldi^{6,16}, Davide Cittaro^{1,3}, Chiara Bonini^{4,17}, Katharina Fleischhauer^{1,18}, Fabio Ciciri^{7,17,22} and Luca Vago^{1,7,22*}

P53 is frequently downregulated / inactive in AMLs
via the overexpression of the p53 negative regulators Mdm2 and Mdm4



Wang, S., Y. Zhao, A. Aguilar, D. Bernard and C.-Y. Yang (2017). "Targeting the MDM2-p53 Protein-Protein Interaction for New Cancer Therapy: Progress and Challenges." Cold Spring Harbor perspectives in medicine 7(5): a026245.

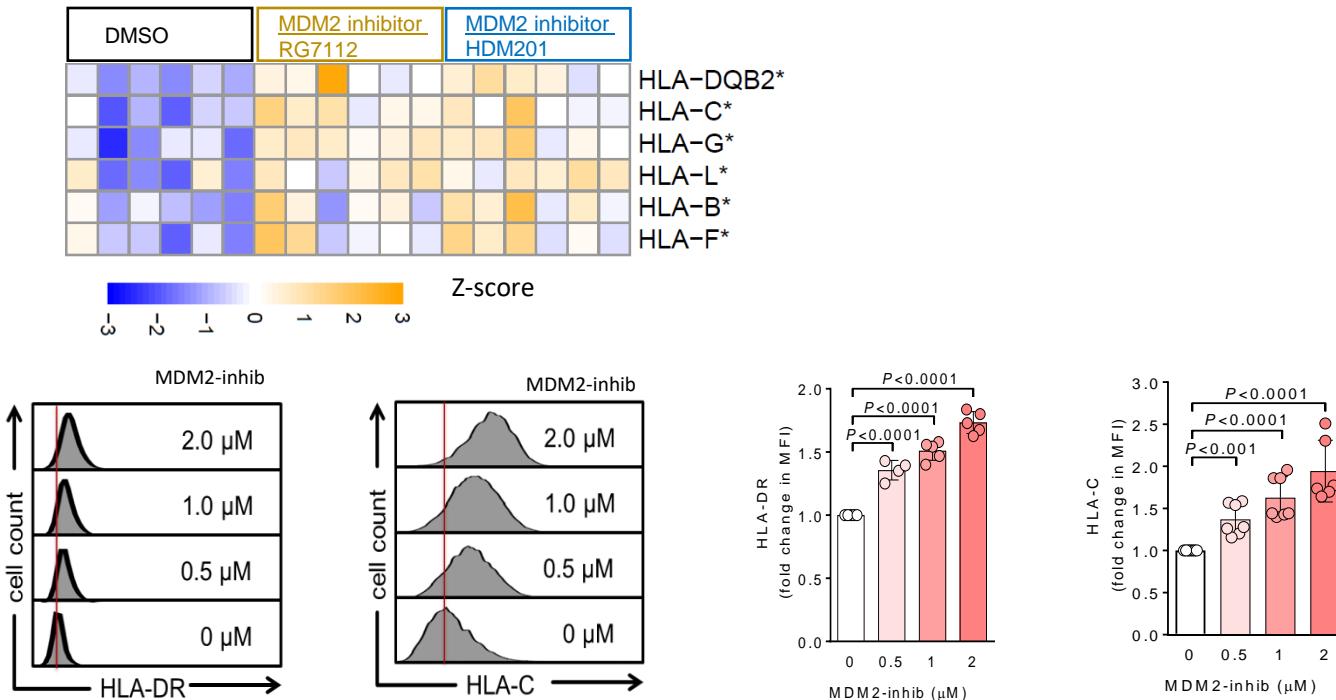
Is there a connection between MDM2 and the transcriptional activator of MHC class II genes CIITA?



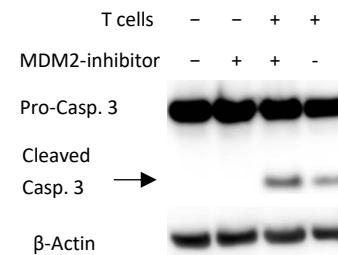
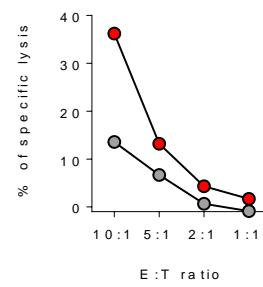
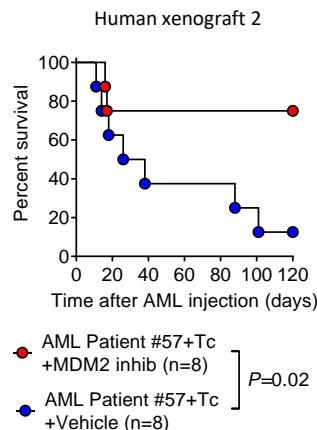
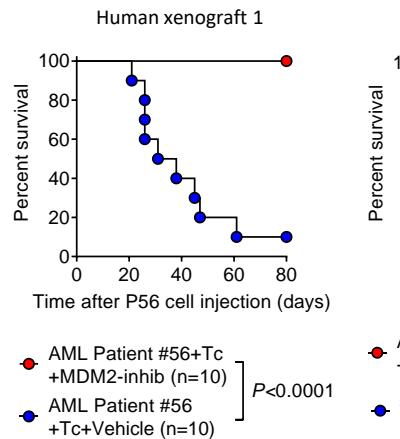
Hypothesis: High MDM2 is connected to low CIITA / MHC II in AML

- is MDM2 a target to increase MHC II?

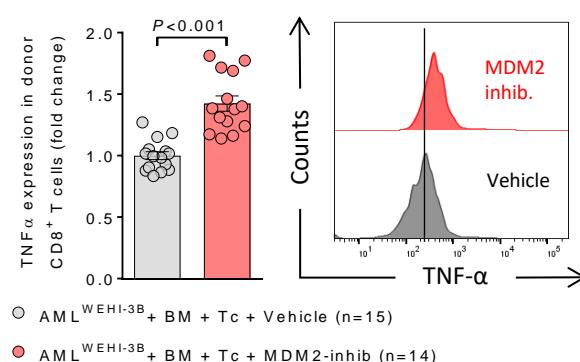
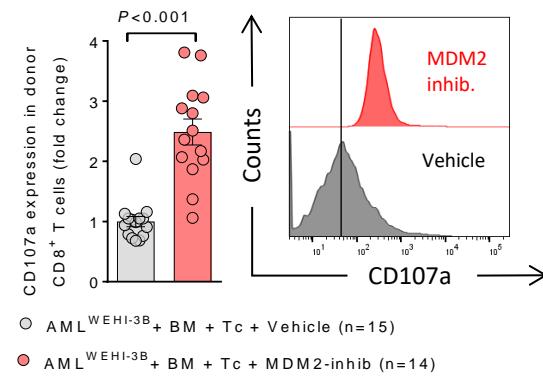
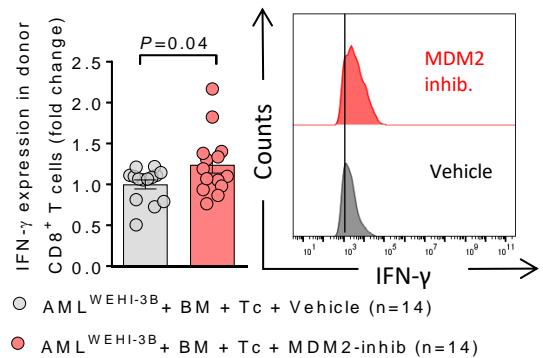
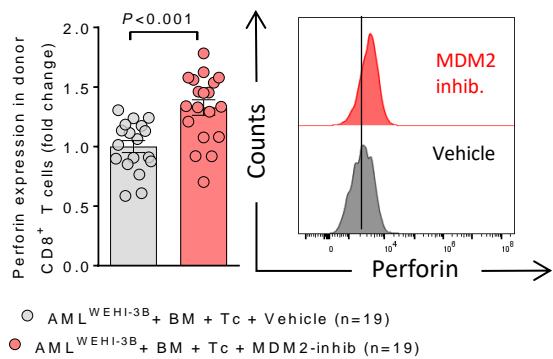
Is there a connection between MDM2-inhibition and MHC class II expression?



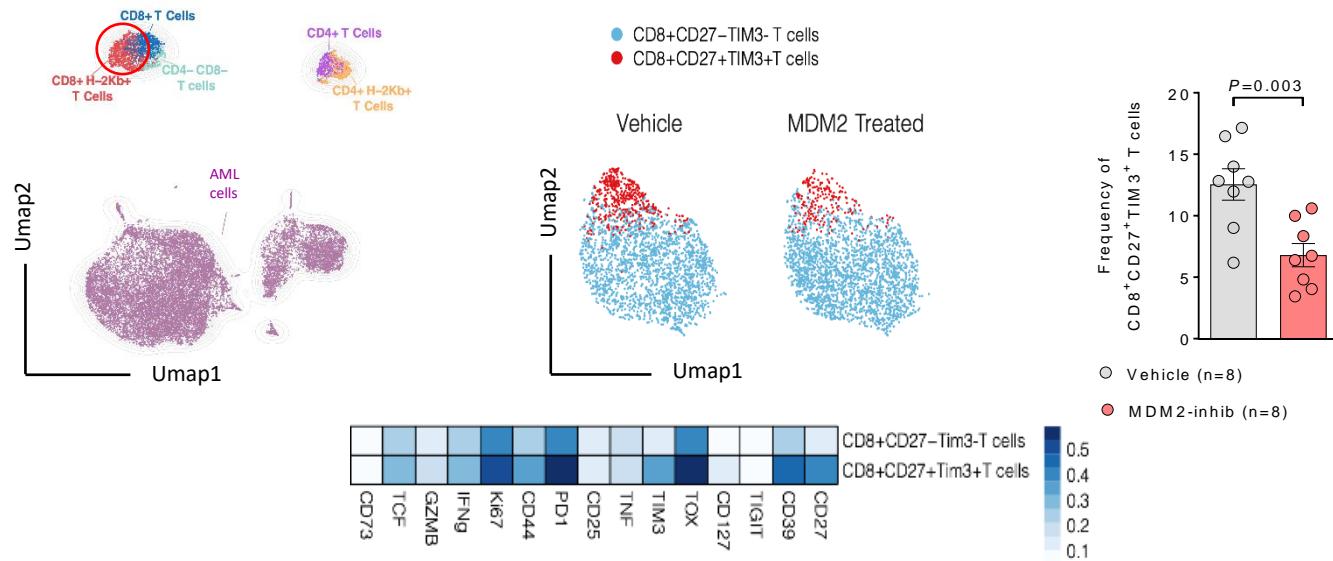
Can we enhance GVL effects by MDM2-inhibition?



What is the impact of the MDM2 inhibition on T cells during GVL?



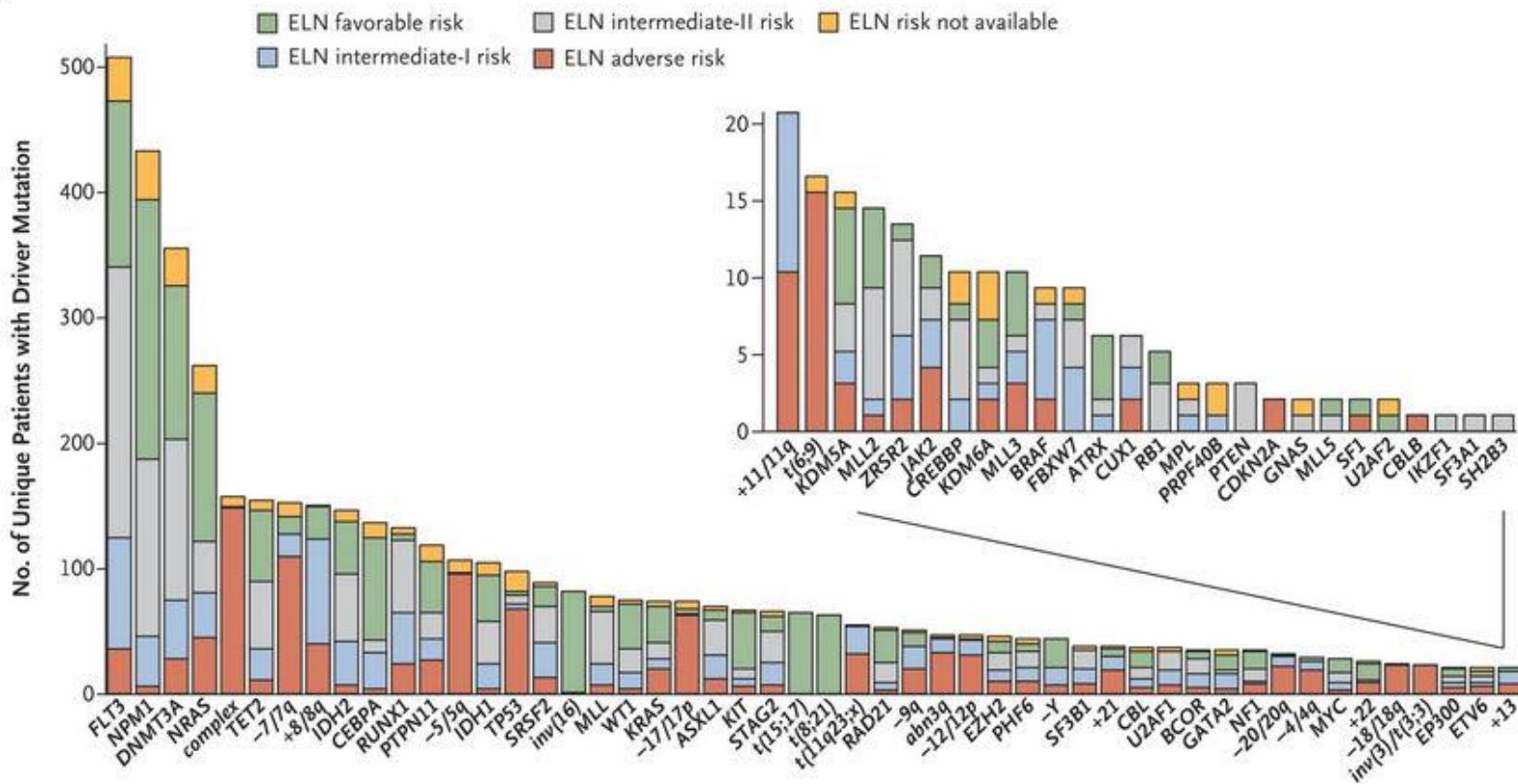
What is the impact of the MDM2 inhibition on T cells during GVL?



Open Question:

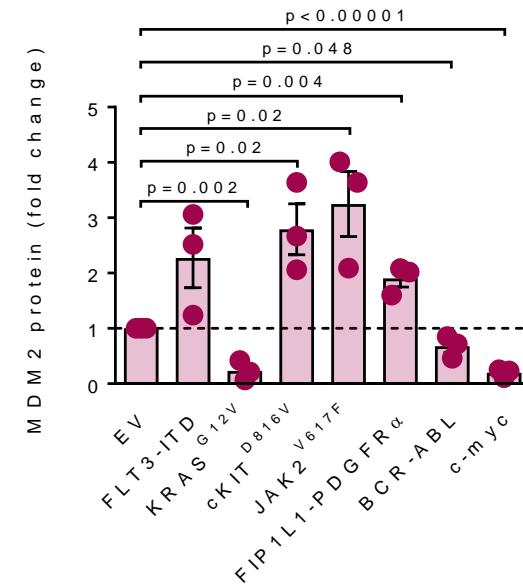
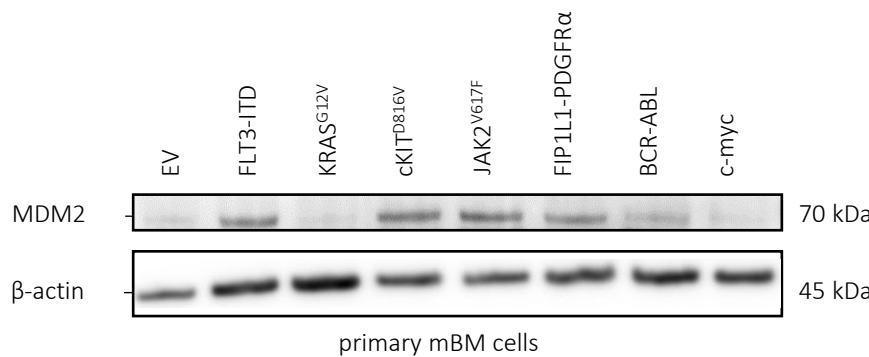
Are certain oncogenic mutations connected to high MDM2 levels?

A



Which oncogenes induce MDM2?

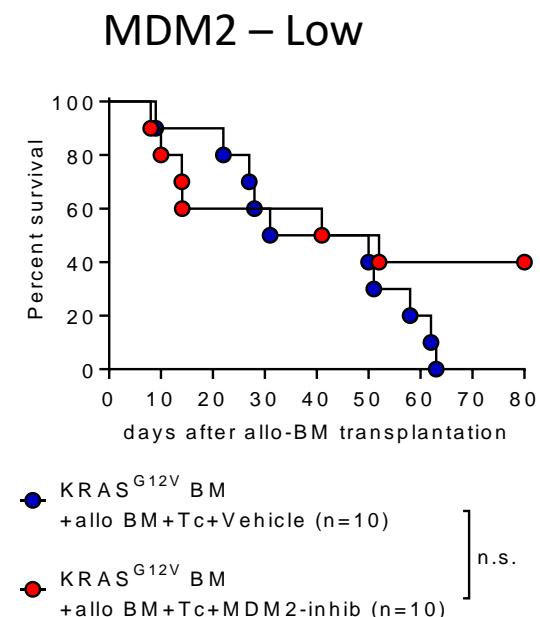
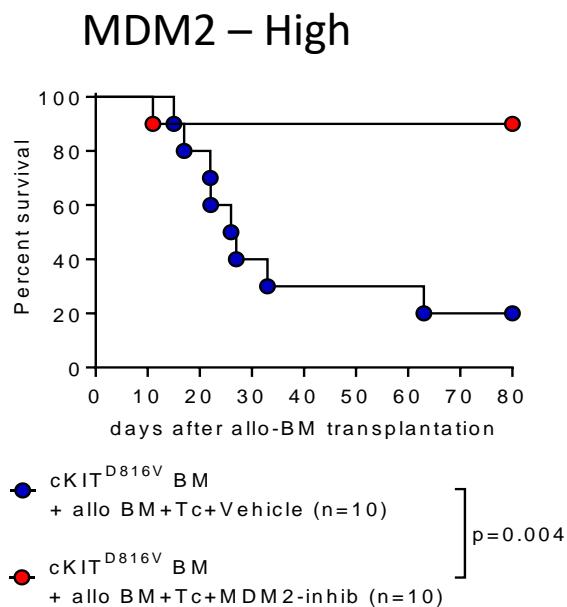
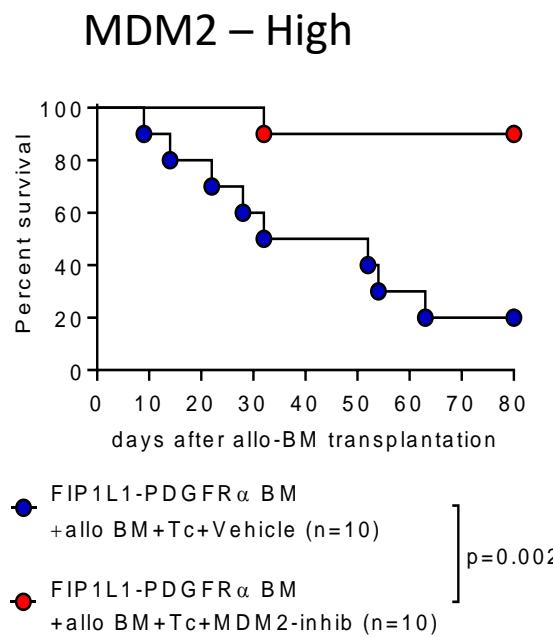
Analysis of transduced bone marrow

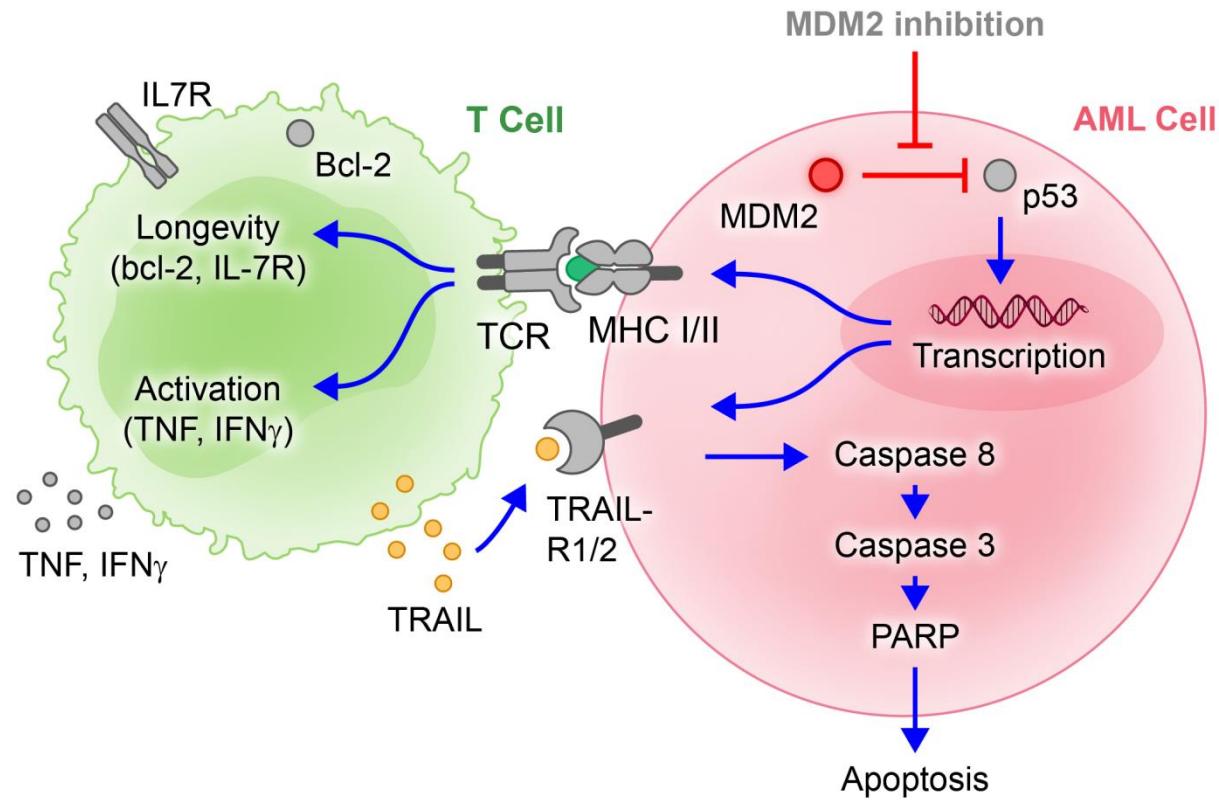


Ho J .. Zeiser R Blood 2022

Which oncogenes induce MDM2?

Survival study, using transduced bone marrow





Oncogenes and tumor suppressor genes investigated in the first funding period



Genetic alteration

**Corresponding molecule
on immune cells**

FLT3-ITD

Gal-9, CAECAM-1



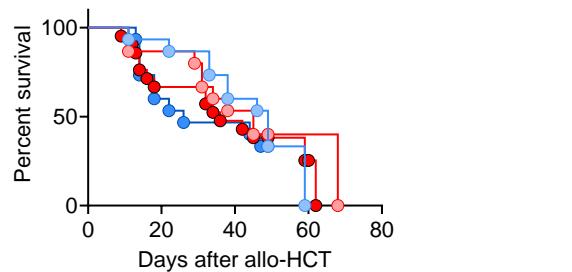
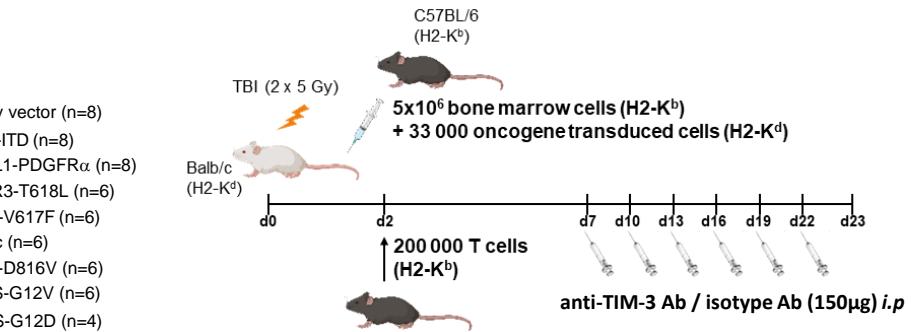
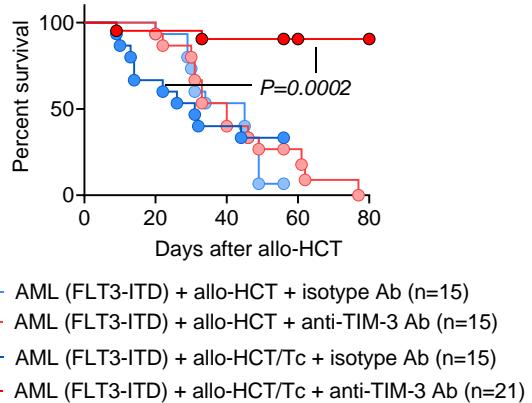
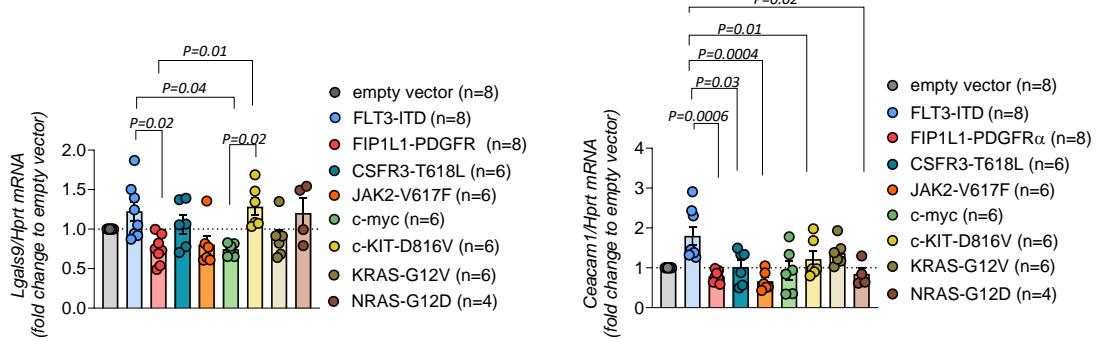
Nana Talvard-Balland

Postdoc

✉ nana.talvard-balland@uniklinik-freiburg.de

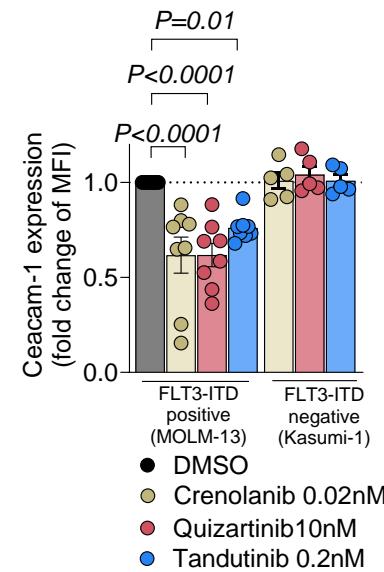
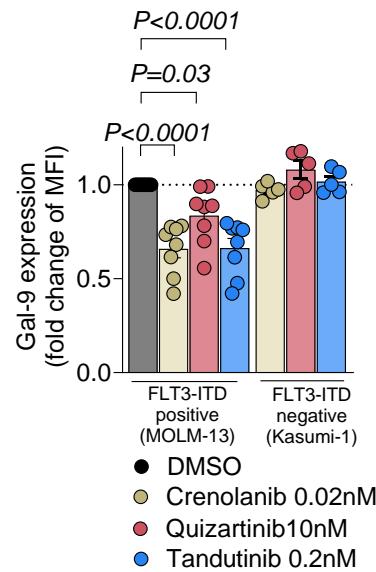
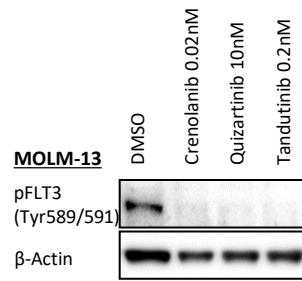
Which oncogenic mutations induce TIM-3 ligands?

Murine HSCs transduced with oncogenes

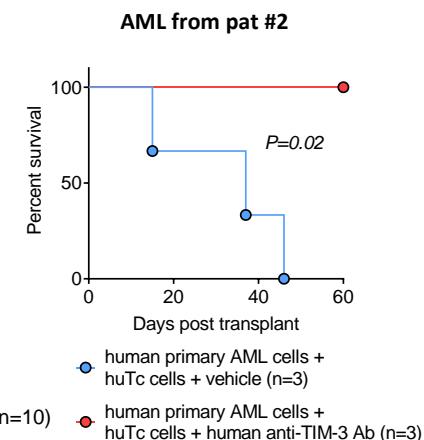
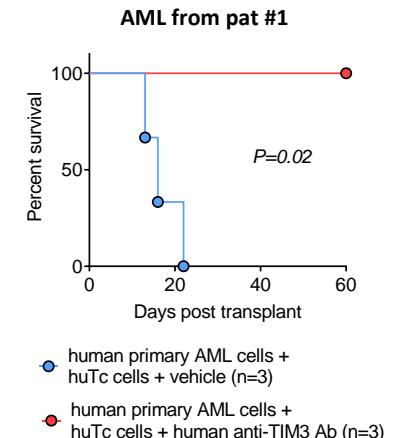
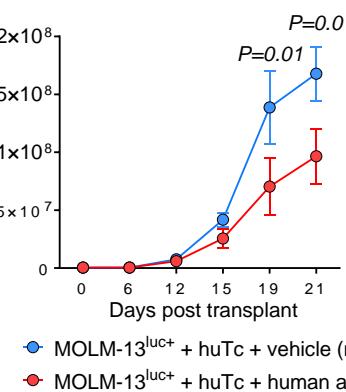
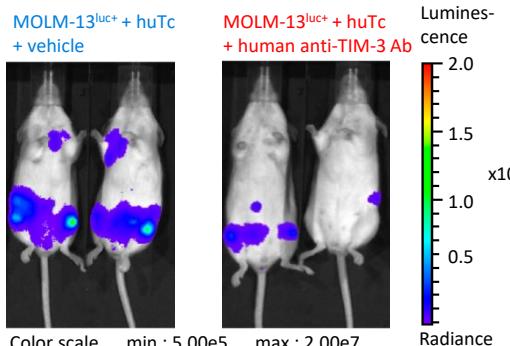
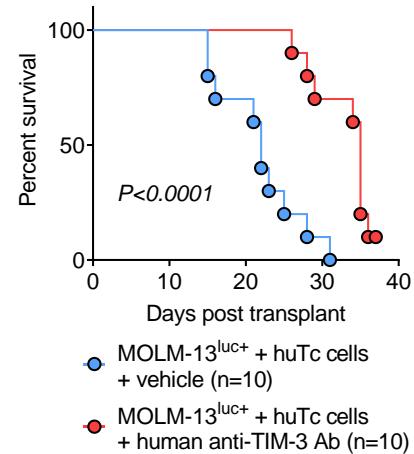
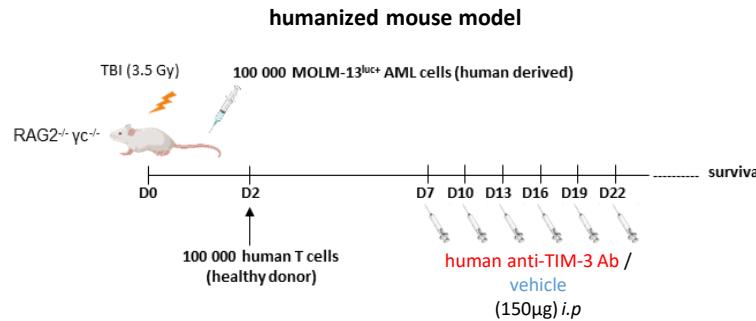


Talvard-Balland, [...] Zeiser R. Oncogene induced TIM-3 ligand expression dictates susceptibility to anti-TIM-3 therapy in mice. *J Clin Invest.* 2024 Jun 25:e177460. doi: 10.1172/JCI177460

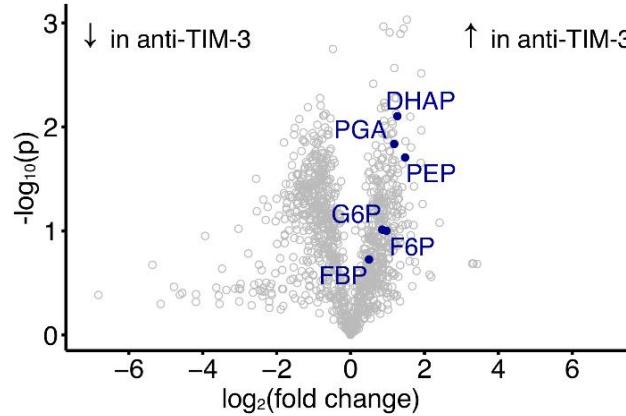
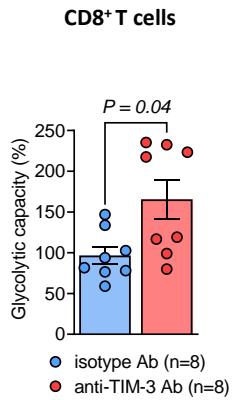
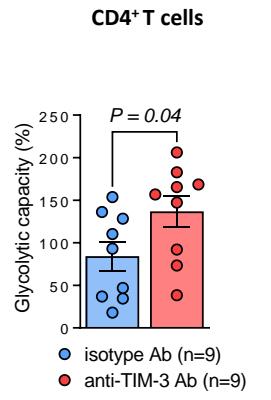
Is the oncogene dependence of Gal9 and CAECAM-1 reproducible in human AML?



Can we preproduce the enhanced GVL effect when using a clinical grade anti-TIM-3 antibody?



Does anti-TIM3 Ab treatment affects the metabolism of Tc?



Non-targeted metabolomics (LC-MS)

Collaboration with



Petya Apostolova
(Basel)



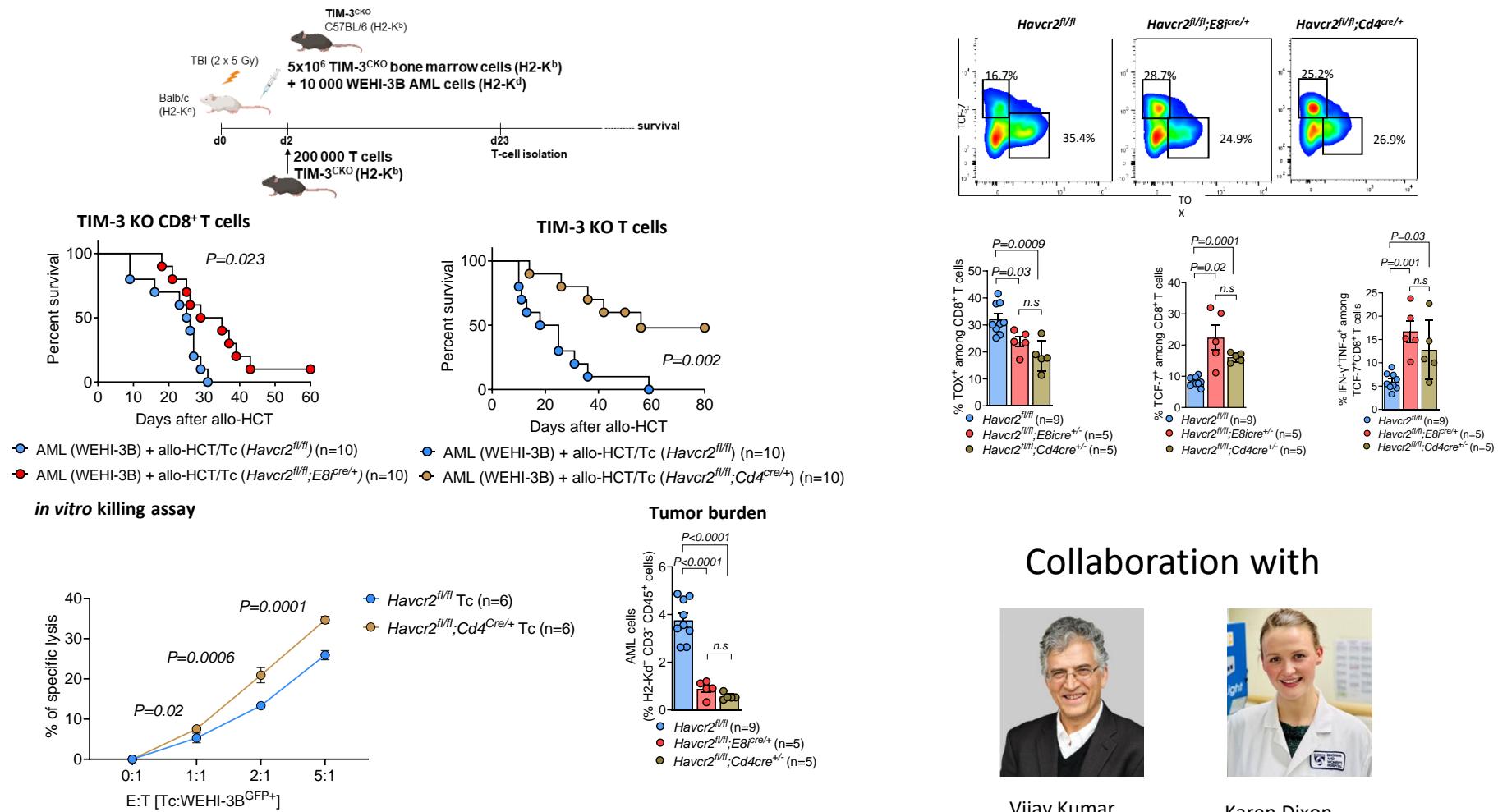
Erika Pearce
(Baltimore)



Cabezas-Wallscheid
(Freiburg)

Talvard-Balland .. Zeiser R JCI 2024

Does genetic deletion of TIM3 affect GVL effects mediated by donor Tc?



Collaboration with



Vijay Kumar
Kuchroo
(Boston)

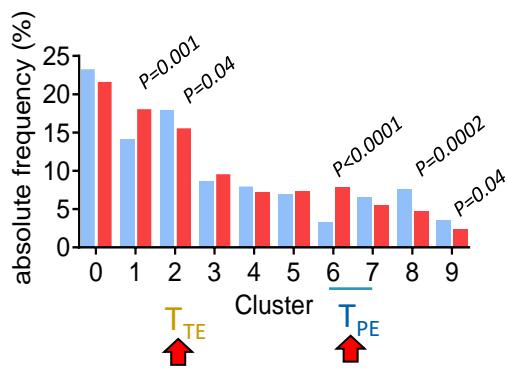
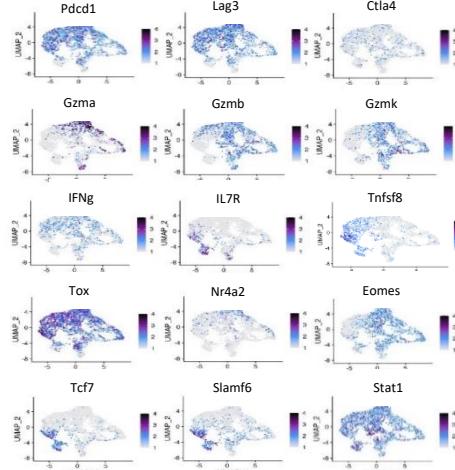
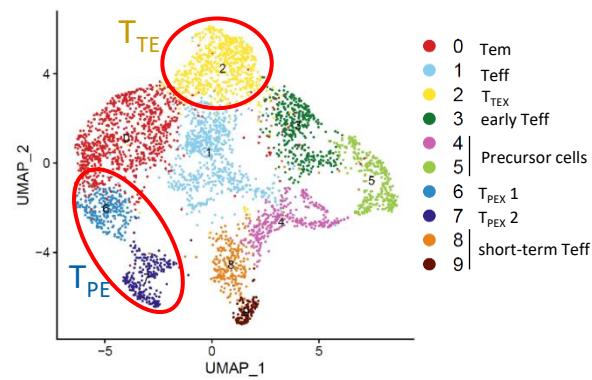


Karen Dixon
(Basel)

Does genetic deletion of TIM3 in Tc improve exhaustion?

On Tc isolated from TIM-3 KO CD8⁺ T cells or control T cells

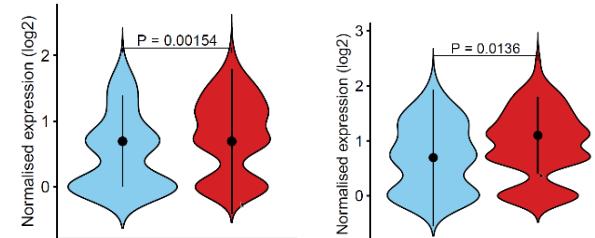
CD8⁺ T cells sub-clustering



cl6 – T_{PEX} 1

Havcr2^{fl/fl}
Havcr2^{fl/fl}; *E8I*^{cre/+}

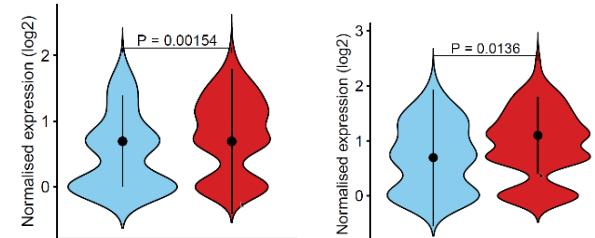
Tcf7



cl7 – T_{PEX} 2

Havcr2^{fl/fl}
Havcr2^{fl/fl}; *E8I*^{cre/+}

Slamf6



Collaboration with

Melanie Börries, Geoffroy Andrieux

Talvard-Balland .. Zeiser R JCI 2024

Enhancing cancer immunotherapy

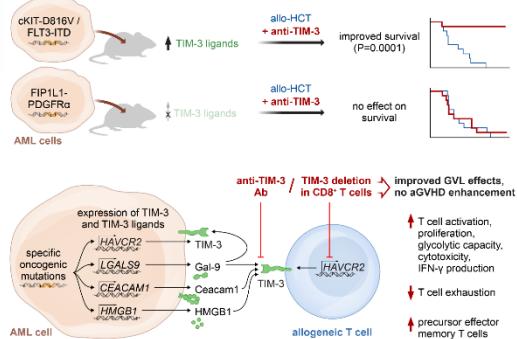


Mouse model

2024



Talvard-Balland, [...] Zeiser R. Oncogene induced TIM-3 ligand expression dictates susceptibility to anti-TIM-3 therapy in mice. *J Clin Invest.* 2024;25:e177460. doi: 10.1172/JCI177460



Clinical trial

2024

Sabatolimab as a Treatment for Patients With Acute Myeloid Leukemia and Presence of Measurable Residual Disease After Allogeneic Stem Cell Transplantation.
ClinicalTrials.gov ID NCT04623216 (PI: Zeiser)

NIH U.S. National Library of Medicine

[ClinicalTrials.gov](#)

Find Studies ▾ About Studies ▾ Submit Studies ▾ Resources ▾ About Site ▾ PRS Login

Home > Search Results > Study Record Detail

Save this study

Sabatolimab as a Treatment for Patients With Acute Myeloid Leukemia and Presence of Measurable Residual Disease After Allogeneic Stem Cell Transplantation.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04623216

Recruitment Status Recruiting

First Posted November 10, 2020

Last Update Posted May 3, 2024

See [Contacts and Locations](#)

Funding



**ONCO
ESCAPE**

SFB1479



Deutsche Krebshilfe



European Research Council
Established by the European Commission



ERC consolidator grant

Collaboration partners

MHH Hannover
F Heidel, F Perner

University of Minnesota, USA
B Blazar

Faculty of Biology,
University of Freiburg
S. Minguet

Dana-Farber Cancer Institute,
Harvard Medical School
J Antin, R Soiffer, P Bachyreddy

Hem/Onc, Univers. of Würzburg
A Beilhack

Paris University, France
G Socie

Div of Hematology, Stanford, USA
A Bhatt

University of Patras, Greece
A Spyridonidis

Department of Microbiology,
Harvard Medical School
G Pierce

San Raffaele Institute, Milano, Italy
C. Bonini, E Ruggeri, L Vago

Dpt of Hem/Onc, Freiburg
J Duyster, J Finke, M Waterhouse,
H Pahl

Univ of Michigan, Ann Arbor, USA
P Reddy

MPI Freiburg
E. Pearce, D O'Sullivan

Dpt of Dermatology, University Hospital, Zürich
E Contassot, L French

KMT Essen
K Fleischhauer, D Beelen

University of Kentucky, USA
G Hildebrandt

Dpt of Pathology
A Schmitt-Gräff, K Aumann

Mikrobiology/Virology, Frbg
G Häcker

Dpt of Neuropathology
M Prinz

Dpt of Pediatrics/CCI
S Ehl

Thanks to my Team!

- Dr. Franziska Uhl
- Dr. Sophia Chen
- Dr Petya Apostolova
- Dr. Pashu Dopfer
- Dr. Shaimaa Hamarsheh
- Sandra Duquesne
- Dr Wolfgang Melchinger
- Dr Annika Warncke
- Jenny Ho
- Dominik Schmidt
- Lukas Braun
- Helena Engel
- Enrique De Vega
- Manoja Vinnakota



Are the effects reproducible in human primary cells?

