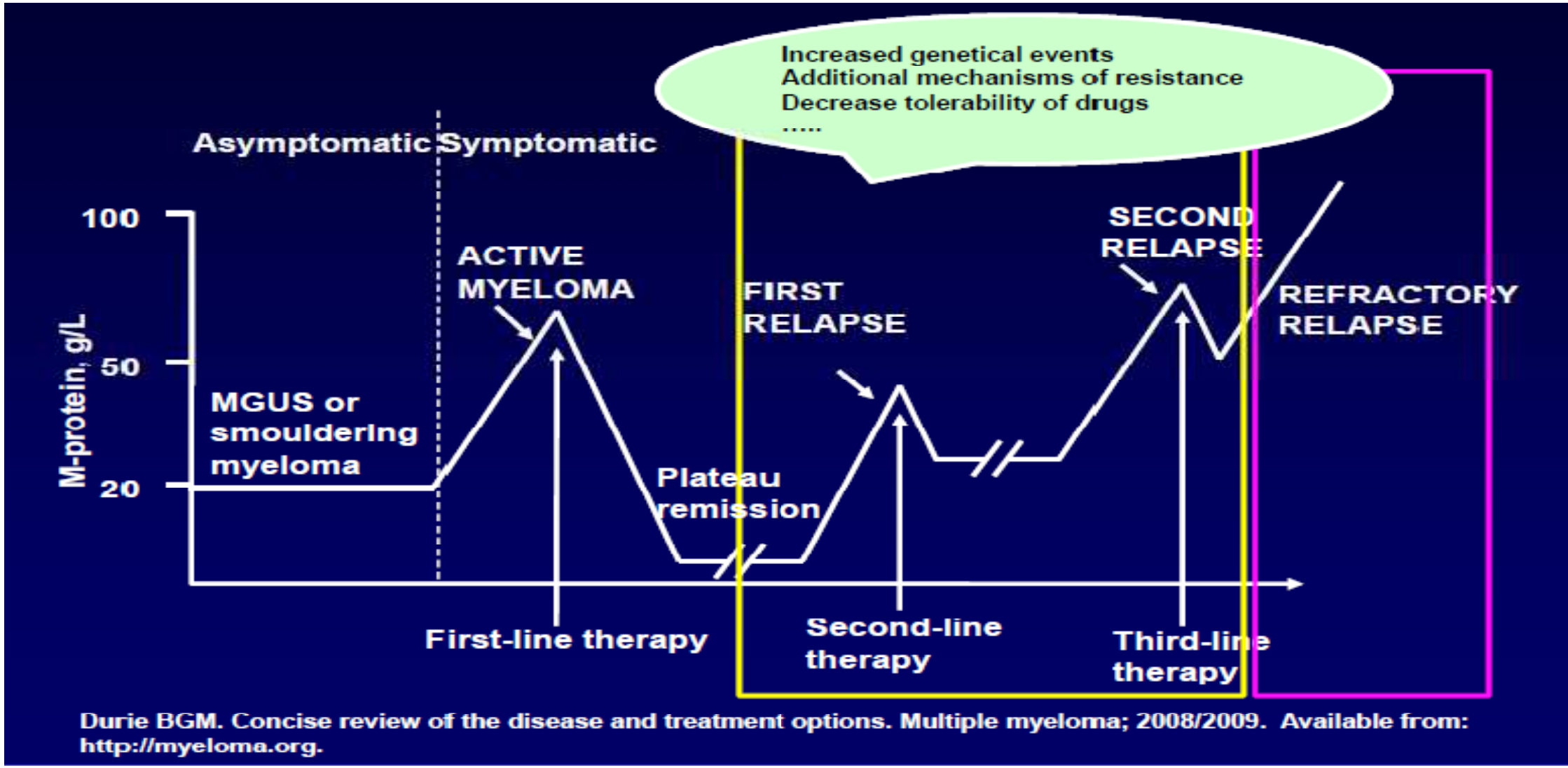
Prise en charge des rechutes et progressions

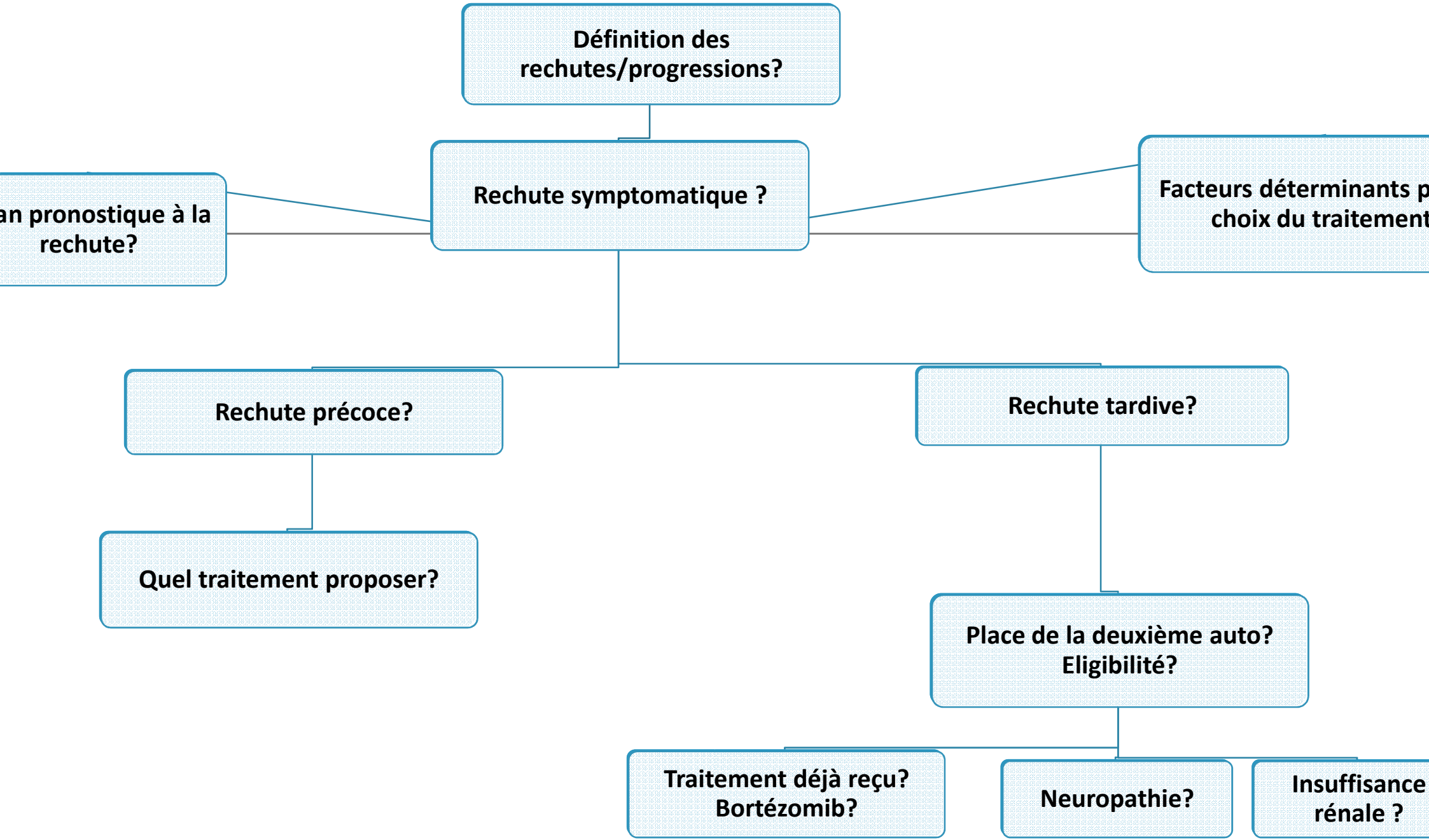
Dr Ghédira
4/6/2016

Au nom du groupe d'étude Myélome
Journée scientifique : Myélome du sujet jeune

HEMA EVOLUTIF DU MYELOME



La rechute reste un évènement quasi-constant au cours de l'évolution


Définition des rechutes/progressions?
Rechute symptomatique ?
an pronostique à la rechute?
Facteurs déterminants p choix du traitement
Rechute précoce?
Rechute tardive?
Quel traitement proposer?
Place de la deuxième auto? Eligibilité?
Traitement déjà reçu? Bortézomib?
Neuropathie?
Insuffisance rénale ?

Définition des rechutes/progressions?

- Rechute

Réactivation de la maladie en dehors de tout traitement

- Progression

Augmentation du composant monoclonal sérique et/ou urinaire ≥ 25%

Nouvelles localisations ou augmentation de la taille des lésions

Hypercalcémie

Anderson et al, 2008.

Définition des rechutes/progressions

Rechute symptomatique?

uand faut-il traiter? Rechute symptomatique?

Rechute clinique

- **Un ou plusieurs de ces critères :**
  - Apparition d'un nouveau plasmocytome dans les tissus mous ou de lésions osseuses à l'imagerie
  - Augmentation de la taille des plasmocytomes existants ou des lésions osseuses> 50 % (et d'au moins 1 cm)
  - Hypercalcémie
  - Baisse de l'hémoglobine (telle que définie au diagnostic)
  - Dysfonction rénale (*de novo* ou récurrente)
  - Hyperviscosité nécessitant une intervention thérapeutique

Rechute biologique

- Un doublement du composant monoclonal lors de deux mesures consécutives dans un intervalle < 2 mois avec pour valeur de référence 0,5 g/dL,

  OU
- Lors de 2 mesures consécutives, de toute augmentation :
  - du taux sérique de protéine monoclonale ≥ 1 g/dL, ou
  - de la protéine monoclonale urinaire ≥ 500 mg/24h, ou
  - des chaines légéres libres ≥ 20 mg/dL (et un ratio anormal de
  - chaines légéres libres) ou augmentation de 25%

Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: repor
the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1

S. Vincent Rajkumar,[1] Jean-Luc Harousseau,[2] Brian Durie,[3] Kenneth C. Anderson,[4] Meletios Dimopoulos,[5] Robert Ky
Joan Blade,[6] Paul Richardson,[4] Robert Orlowski,[7] David Siegel,[8] Sundar Jagannath,[9] Thierry Facon,[10] Hervé Avet-Lo
Sagar Lonial,[11] Antonio Palumbo,[12] Jeffrey Zonder,[13] Heinz Ludwig,[14] David Vesole,[8] Orhan Sezer,[15] Nikhil C. Munshi
and Jesus San Miguel,[17] on behalf of the International Myeloma Workshop Cons

BLOOD, 5 MAY 2011 • VOLUME 117, NU

Définition des rechutes/progressions?

Facteurs déterminants pour le choix du traitement?

Rechute symptomatique ?

Facteurs déterminants pour le choix du traitement

Caractéristiques de la maladie à la rechute

- Haut risque cytogénétique ou risque standard
- Présence d'insuffisance rénale
- Présence ou non d'atteinte extramédullaire

Le traitement antérieur reçu/évolution

- Réponse courte ou prolongée au traitement antérieur/ profondeur de la réponse
- Type de traitement déjà reçu (Bortézomib)
- La toxicité associée au traitement antérieur (neuropathie)

Caractérisques du patient

- Performance status
- Facteurs de co-morbidité
- Aptitude pour une 2ème autogreffe
- Disponibilité d'un 2ème greffon

H LUDWIG et al. European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies in 2014. The Oncologist 2014;19:1–16

Définition des rechutes/progressions?

Bilan pronostique à la rechute?

Rechute symptomatique ?

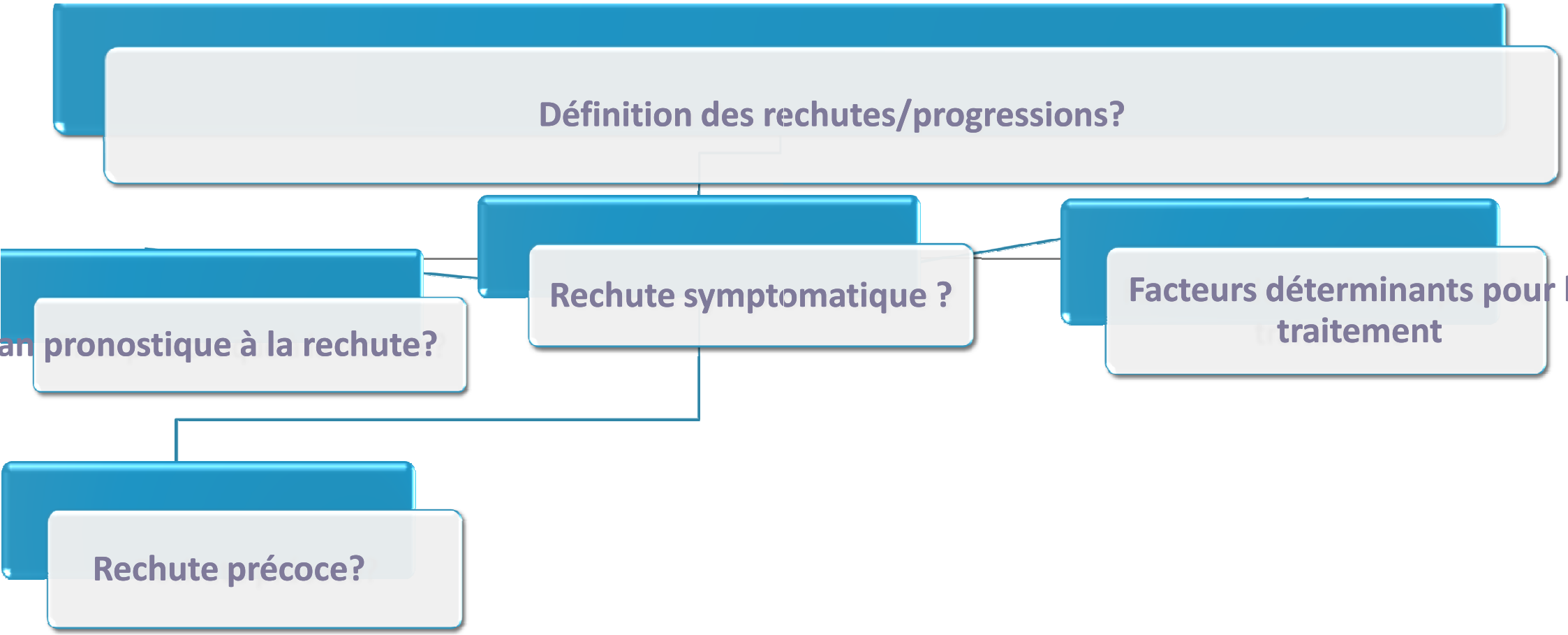
Facteurs déterminants pou
traitement

Bilan pronostique à pratiquer au moment de la rechute?

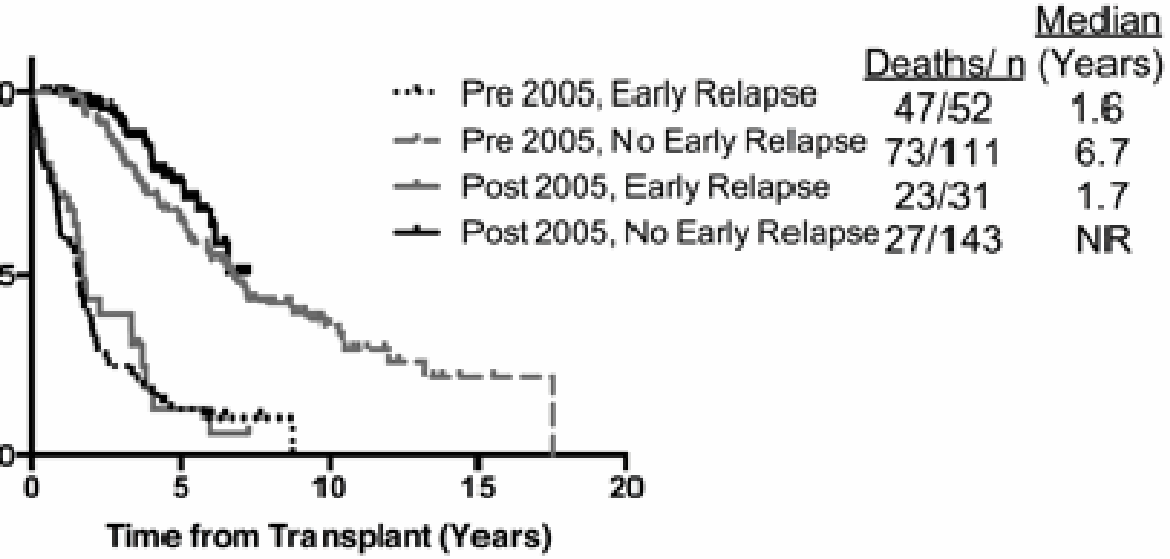
- L'ISS à la rechute est prédictif de réponse après une 2ème autogreffe
- Atteinte extra-médullaire+
- L'intérêt de refaire une étude cytogénétique par FISH reste controversé. Certains la préconisent chez les patients qui n'avaient pas d'anomalies de mauvais pronostic au bilan initial.

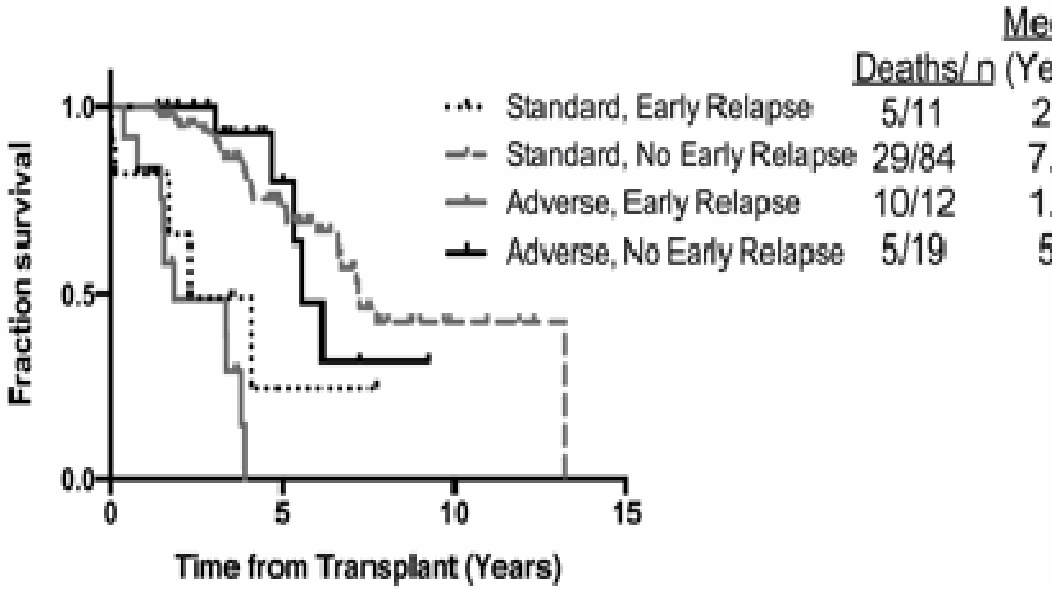
Coût/Implication thérapeutique +++

bach et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group.
mia (2016) 1 – 13


Définition des rechutes/progressions?
Rechute symptomatique ?
Facteurs déterminants pour l
traitement
an pronostique à la rechute?
Rechute précoce?

Impact de la rechute précoce





e 2: Overall survival based on timing of transplant and of relapse Figure 1: Overall survival according to cytogenetics and timing of

ocia et al. Single Centre Analysis Of Autologous Stem Cell Transplant Outcomes In Multiple Myel
38 Consecutive Patients: Maintenance/Consolidation Is Associated With Superior Survival, But Ear
pse Is The Single Most Important Predictor Of Survival and May Override Genetic Risk. November
3; Blood: 122 (21)

Early relapse after single auto-SCT for multiple myeloma is a major predictor of survival in the era of novel agents

VH Jimenez-Zepeda, DE Reece, S Trudel, C Chen, R Tiedemann and V Kukreti

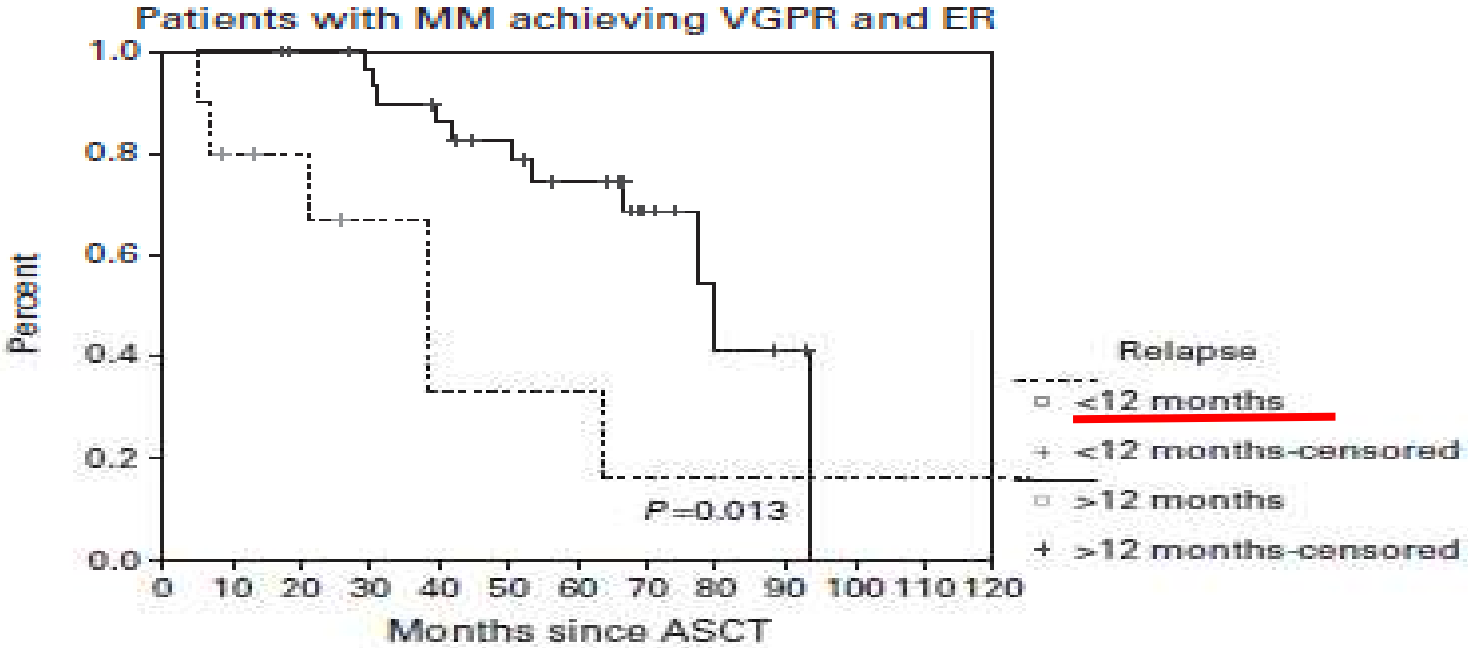


Figure 2. OS for patients achieving ≥VGPR according to the presence or not of ER after single auto-SCT. Median OS was shorter in the group of patients who achieved ≥VGPR with ER compared with those who achieved ≥VGPR, but who did not exhibit ER (79.3 months vs 38.53 months, $P = 0.013$).

Bone Marrow Transplantation (2015) **50**, 204–208

Quel traitement proposer pour les rechutes précoces?

Les recommandations: inclusion dans des essais cliniques pour mieux comprendre le mécanisme de résistance

Table 3. Cox regression analyses to predict OS for patients with MM undergoing single auto-SCT

Variable	*P-value*	*95% CI*	*HR*
ER vs non-ER	0.001	1.99–12.9	5.08
β2M > 466	0.003	1.77–8.6	3.9
VGPR or better vs <VGPR	0.069	0.267–1.038	0.526
High-risk cytogenetics by FISH	0.517	0.02–41	0.856
PI vs IMiDs	0.225	0.251–1.131	0.533
Creatinine > μmol/L	0.225	0.26–35	0.331
ISS III vs I–II	0.132	0.938–1.6	0.151
Age >60 years	0.438	0.0.97–1.057	0.431
Albumin <35 g/L	0.497	0.932–1.034	0.987
Hb <80 g/L	0.294	0.976–1.007	0.992

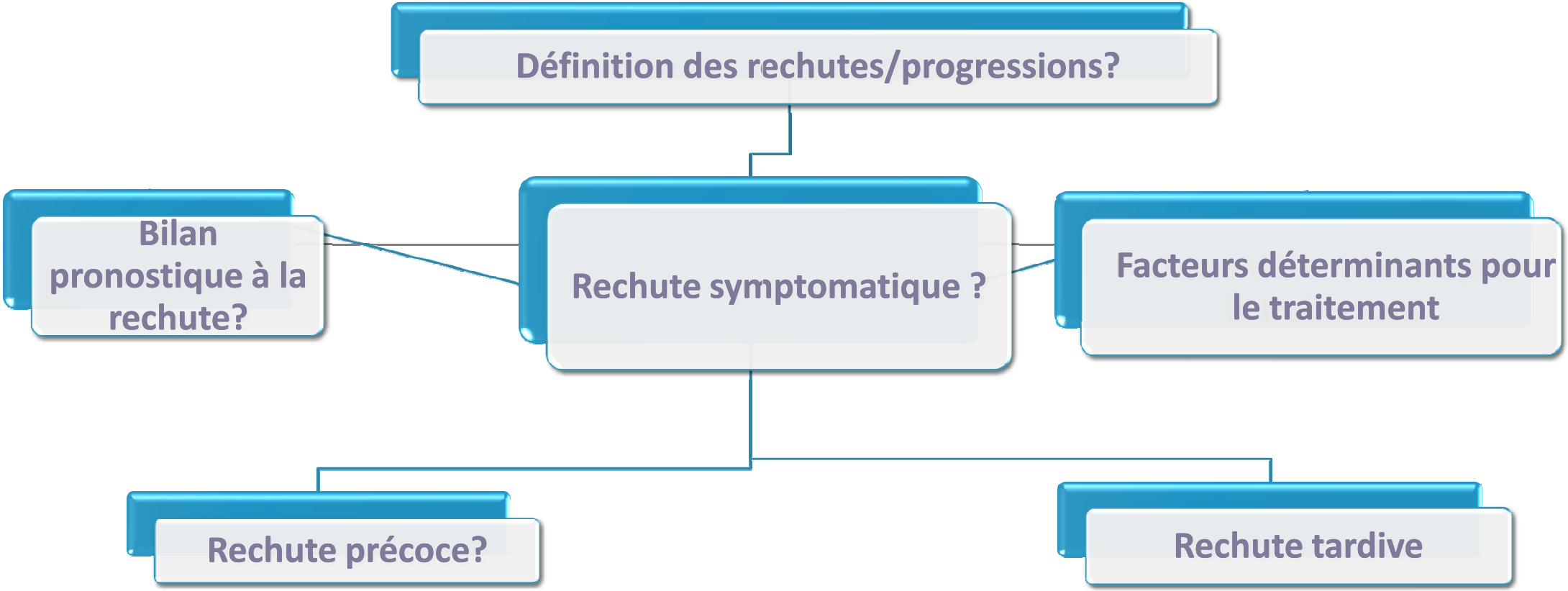
Abbreviations: CI = confidence interval; ER = early relapse; HR = hazard ratio; IMiDs = immunomodulatory drugs; ISS = International Staging System; MM = multiple myeloma; PI = proteasome inhibitor-based therapies; VGPR = very good PR.

Bone Marrow Transplantation (2015) **50**, 204–208
© 2015 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0268-3369/15
www.nature.com/bmt

ORIGINAL ARTICLE

Early relapse after single auto-SCT for multiple my
is a major predictor of survival in the era of novel a

VH Jimenez-Zepeda, DE Reece, S Trudel, C Chen, R Tiedemann and V Kukreti


Définition des rechutes/progressions?
Bilan pronostique à la rechute?
Rechute symptomatique ?
Facteurs déterminants pour le traitement
Rechute précoce?
Rechute tardive

options thérapeutiques à la première rechute

Traitement à la rechute post-induction (VTD ou CTD) + autogreffe

Traitement à base de Bortezomib
VTD
VCD

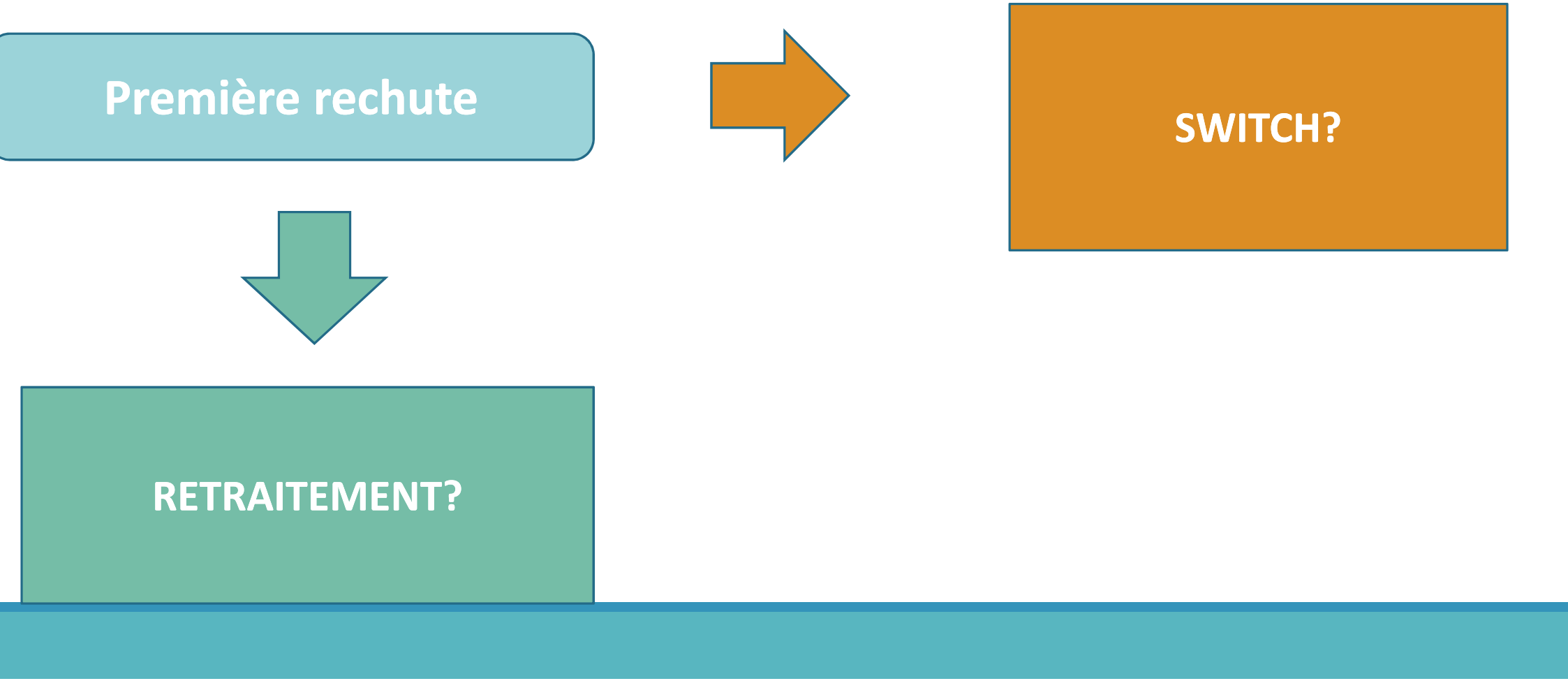
Traitement à base d'Imid
RD
RCD

Options thérapeutiques

Table 4. Level of evidence for specific regimens used in the treatment of relapsed–refractory myeloma

Regimen	*Level of evidence*	*Grade of recommendation*
One-drug regimens		
Bortezomib	I	A
Carfilzomib	II	B
Thalidomide	II	B
Lenalidomide	II	B
Two-drug regimens		
Bortezomib plus dexamethasone	II	B
Bortezomib plus liposomal doxorubicin	I	A
Thalidomide plus dexamethasone	II	B
Lenalidomide plus dexamethasone	I	A
Pomalidomide plus dexamethasone	II	A
Lenalidomide plus bortezomib	II	B
Three-drug regimens		
Bortezomib–thalidomide–dexamethasone	I	A
Cyclophosphamide–bortezomib–prednisone	II	B
Cyclophosphamide–lenalidomide–dexamethasone	II	B
Cyclophosphamide–thalidomide–dexamethasone	II	B
Lenalidomide–bortezomib–dexamethasone	II	A
Bendamustine–bortezomib–dexamethasone	II	B
Bendamustine–lenalidomide–dexamethasone	II	B
Thalidomide–liposomal doxorubicin–dexamethasone	II	B
Carfilzomib–lenalidomide–dexamethasone	II	A
Four-drug regimens		
Cyclophosphamide–bortezomib–thalidomide–dexamethasone	II	B
Lenalidomide–melphalan–prednisone–thalidomide	II	B

options thérapeutiques à la première rechute



etraitement à base de Bortezomib

Trial and Design	Patients, N	Initial ORR With Bort, %	Retreatment With Bort ORR, %
Summit/APEX/Crest[1] retrospective analysis	22	68	50
Conner et al[2] case series review	82	59	21
Hrusovsky et al[3] retrospective analysis	60	100 per protocol	63
Sood et al[4] Open label, single arm	32	100 per protocol	50
RETRIEVE[5] Open label, single arm	126	100 per protocol	40

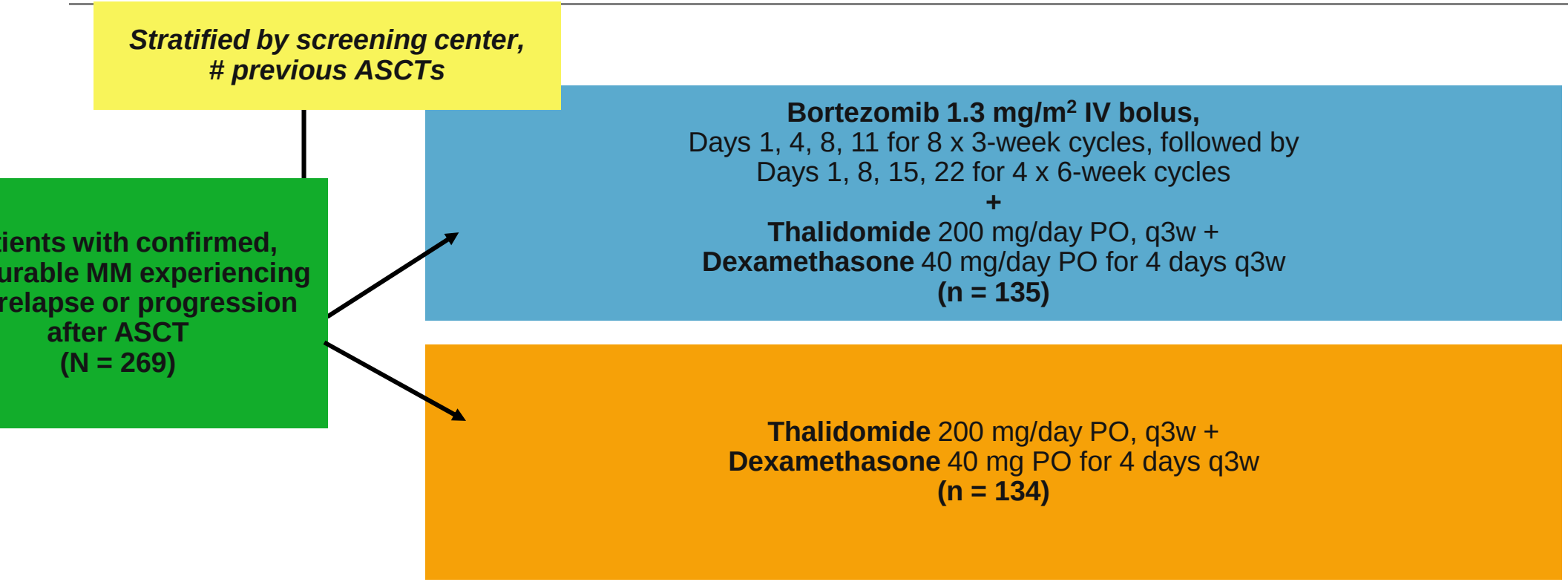
olf J, et al. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2008;6(10):755-760. 2. Conner TM, et al. *Clin Lymphoma Myelon*
;8(3):140-145. 3. Hrusovsky I, et al. *Oncology.* 2010;79(3-4):247-254. 4. Sood R, et al. *Am J Hematol.*
;84(10):657-660. 5. Petrucci T, et al. *Br J Haematol.* 2013;160(5):649-659.

Les résultats d’un retraitement par Bortézomib

Il est actuellement admis que le retraitement par Bortezomib garde son efficacité sans majoration de la toxicité

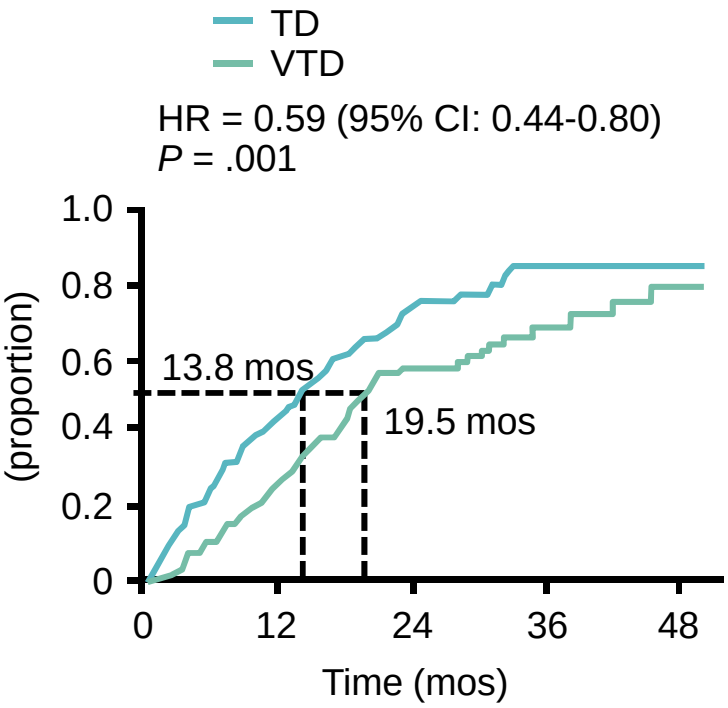
Une seule étude prospective randomisée phase III (MMVAR/IFM 2005-04 publiée par Garderet et al : efficacité du VTD post-autogreffe (1/4 des patients ont reçu un traitement par Velcade au cours de l’induction)

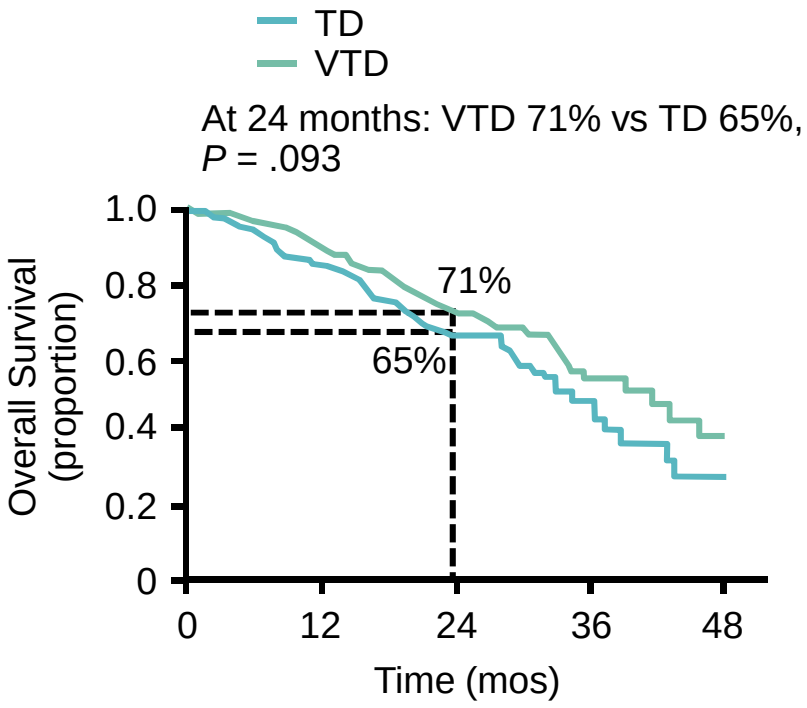
hase III Trial of Bortezomib + TD in MM Relapsing or rogressing After ASCT



leret L, et al. J Clin Oncol. 2012

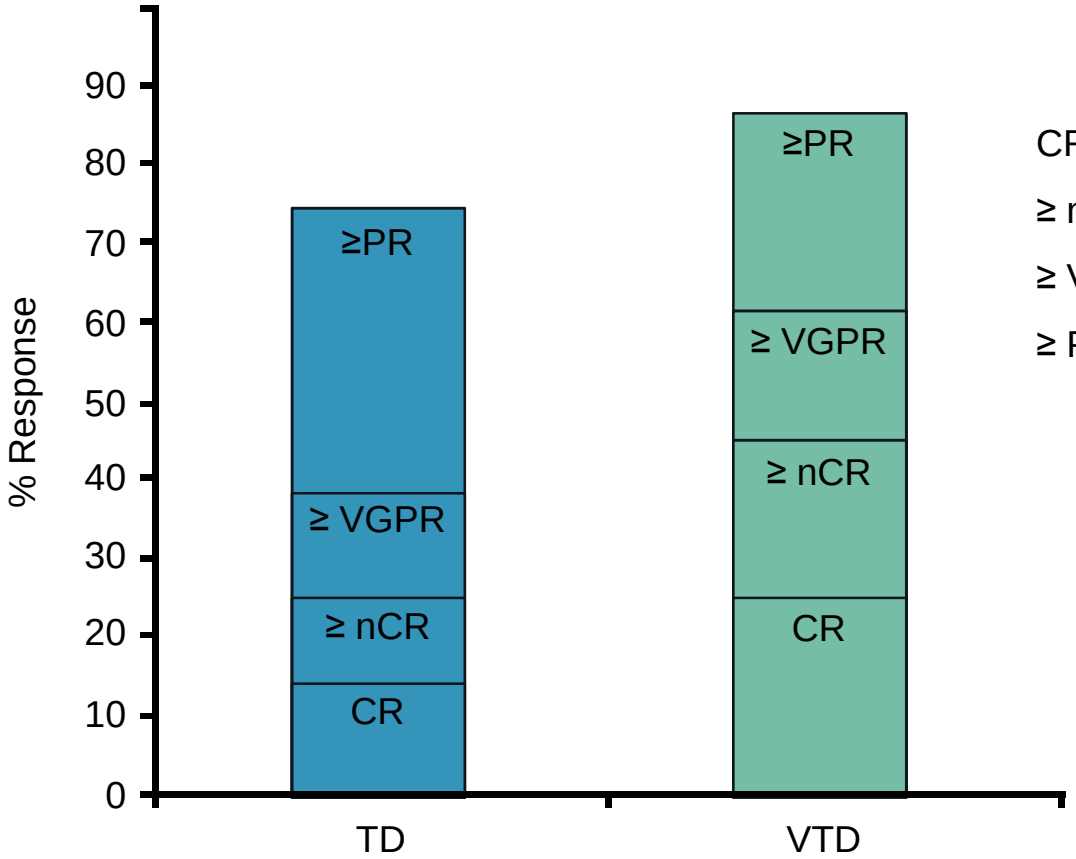
hase III Trial of Bortezomib + TD in MM Relapsing or rogressing After ASCT





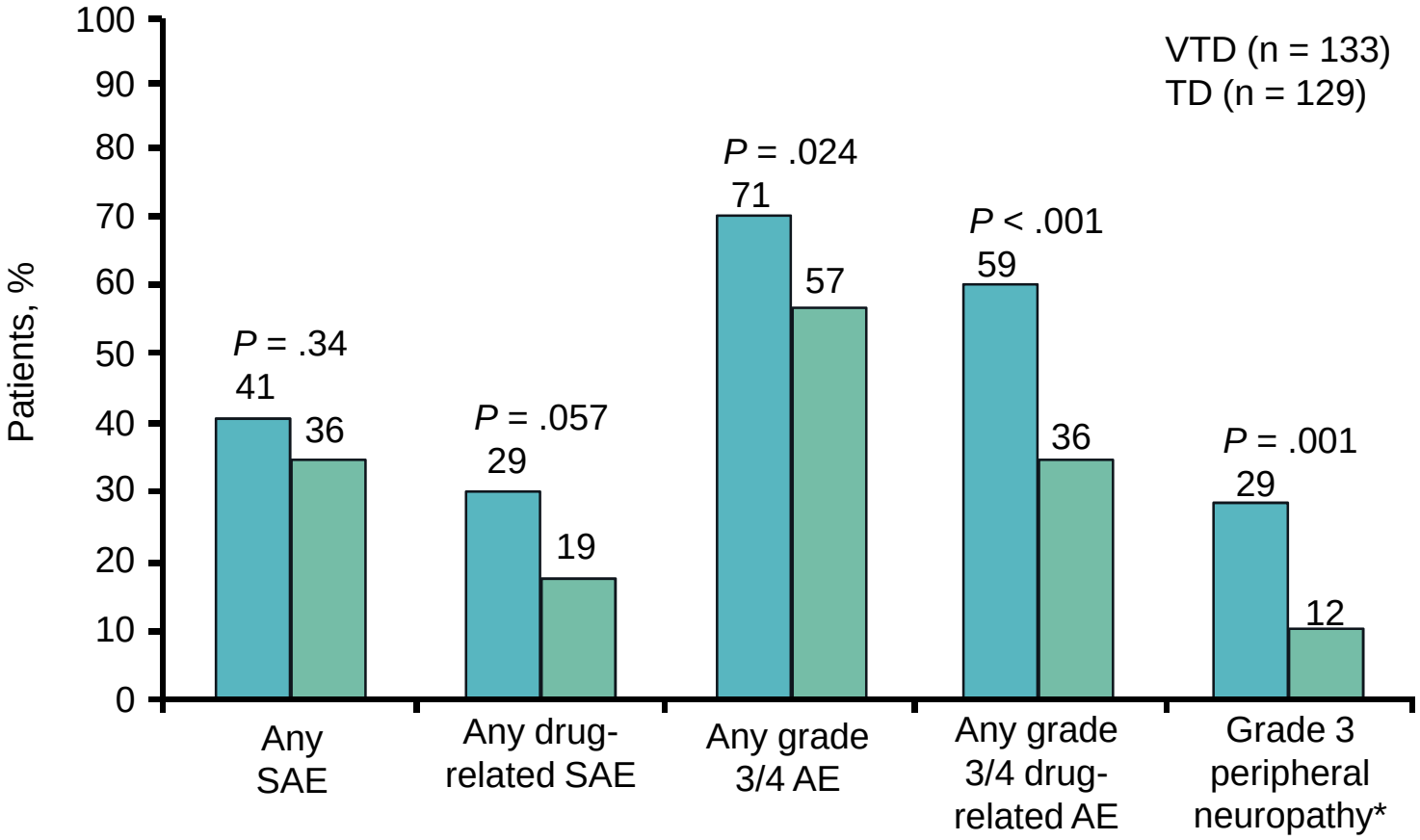
Différence significative en terme de SSP pas de différen pour la SG

hase III Trial of Bortezomib + TD in MM Relapsing or rogressing After ASCT



	P value
CR	.024
≥ nCR	.001
≥ VGPR	< .001
≥ PR	.014

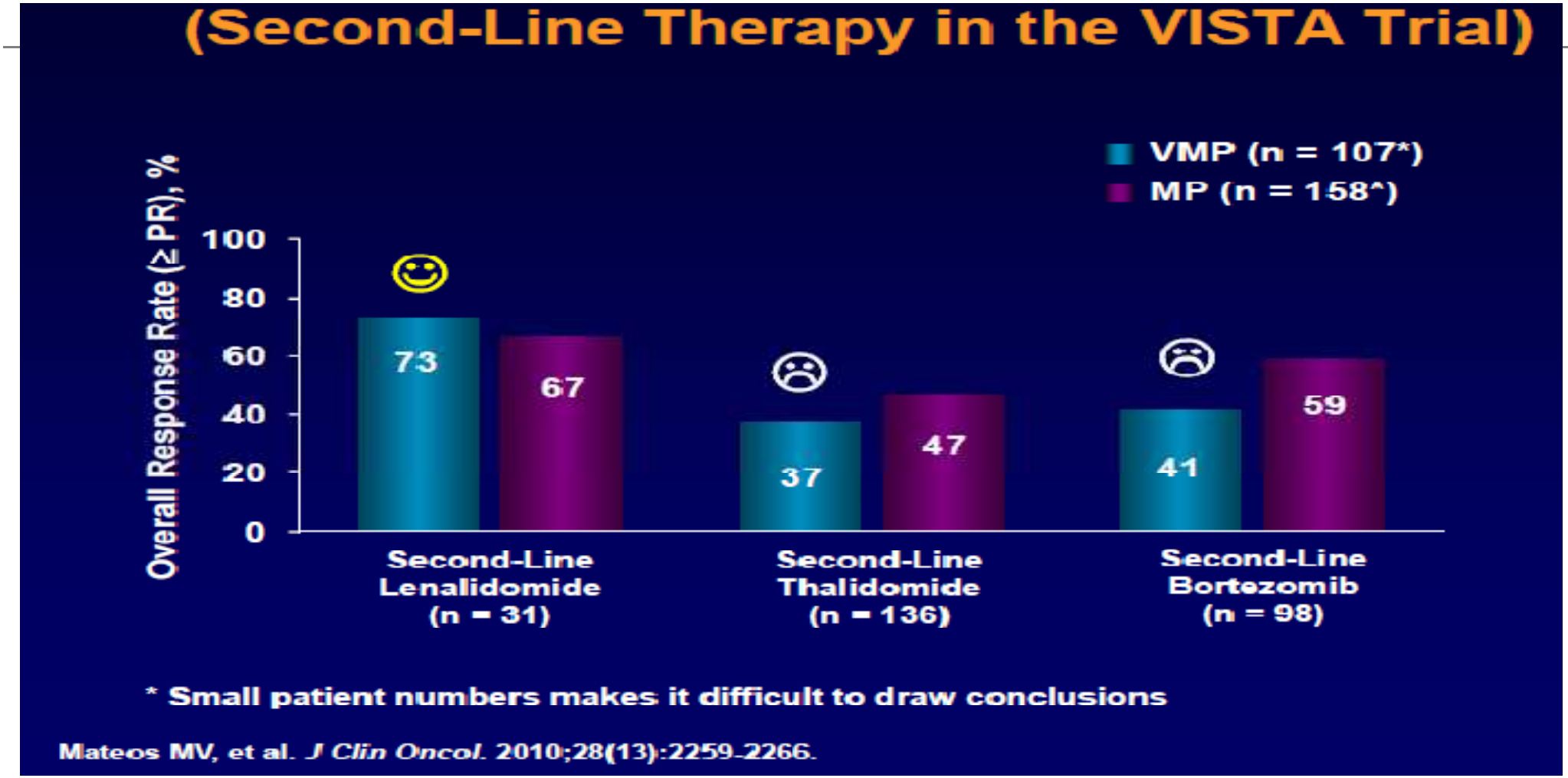
hase III Trial of Bortezomib + TD in MM Relapsing or rogressing After ASCT



Quand proposer un retraitement par Bortezomib?

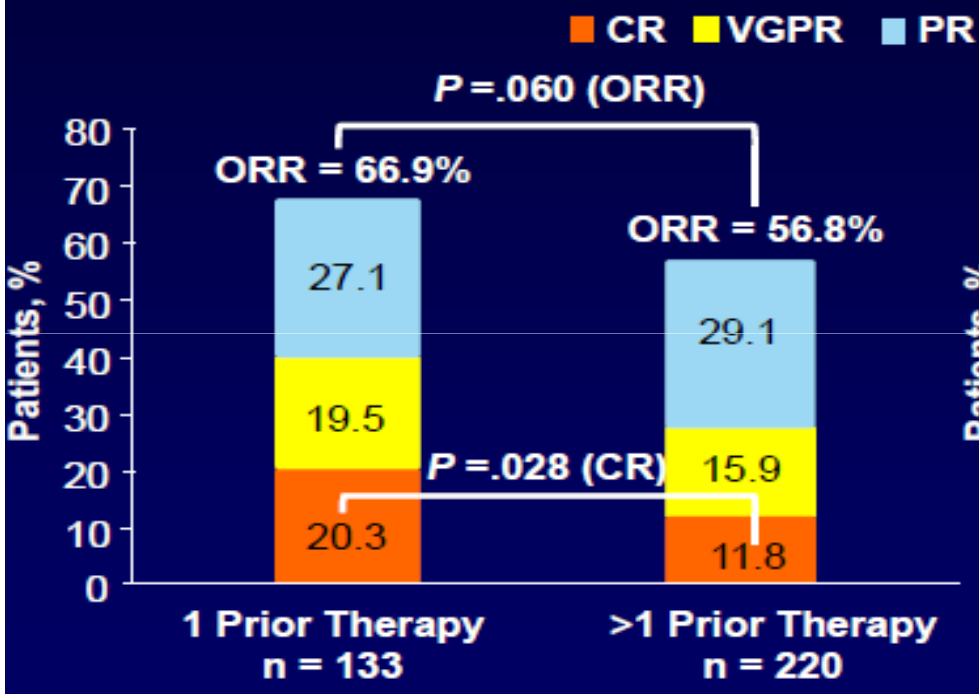
- Pas de toxicité antérieure
- Au moins une réponse partielle
- Délai de progression/rechute>12 mois (idéalement 3 ans si on a d'autres alternatives)

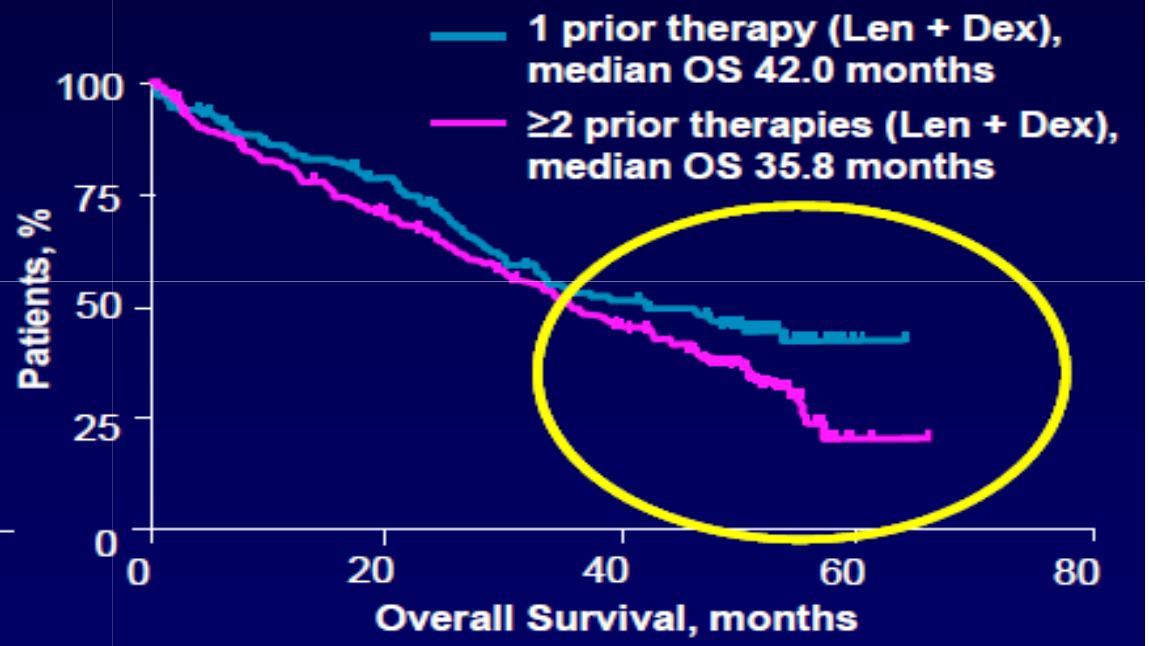
SWITCH?


(Second-Line Therapy in the VISTA Trial)
VMP (n = 107*)
MP (n = 158^)
Overall Response Rate (≥ PR), %
100
80
60
40
20
0
73
67
37
47
41
59
Second-Line Lenalidomide (n = 31)
Second-Line Thalidomide (n = 136)
Second-Line Bortezomib (n = 98)
* Small patient numbers makes it difficult to draw conclusions
Mateos MV, et al. J Clin Oncol. 2010;28(13):2259-2266.

Better Quality of Response and Prolonged OS With Len + Dex at First Relapse vs Later Lines

MM-009 and MM-010: Pooled Analysis





Stadtmauer EA, et al. *Eur J Haematol.* 2009;82(6):426-432.

Trithérapie à base de Lenalidomide

enalidomide/cyclophosphamide et prednisone

Évalué dans de petites séries de MM réfractaires et/ou ayant
eçu plusieurs lignes de traitement:
RR≈ 70% (14% RC)
oxicité hématologique grade 3: 15%
nfections 22%
oxicité cardiaque 10%

bjh research paper

The addition of cyclophosphamide to lenalidomide and dexamethasone in multiply relapsed/refractory myeloma patients; a phase I/II study

options thérapeutiques à la première rechute

Première rechute

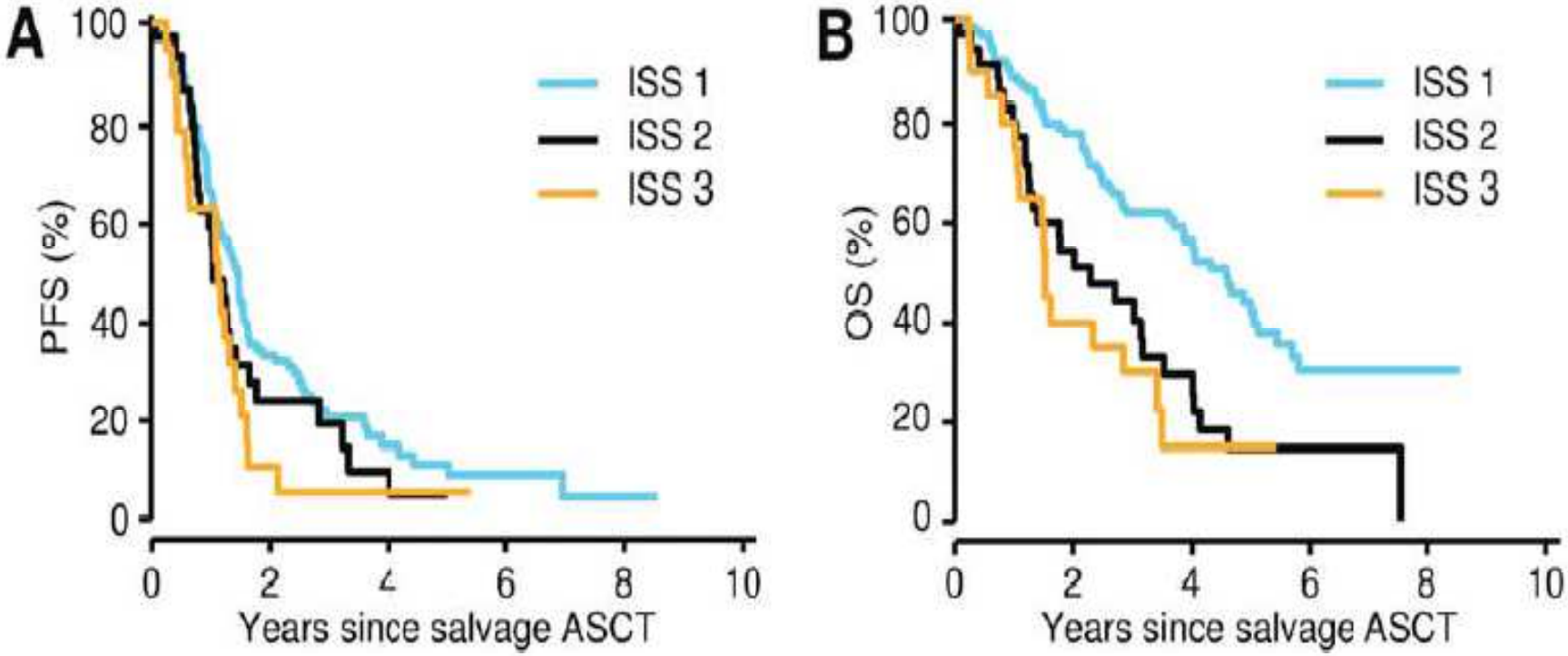
SWITCH?
-Courte rémission
-Toxicité
-traitement de maintenance
-naïf de Bortezomib

RETRAITEMENT par Bortezomib?
-Minimum RP à l'induction
-Pas de toxicité
-Délai de progresssion>12mois

2ème autogreffe?

Autologous Retransplantation for Patients With Recurrent Multiple Myeloma

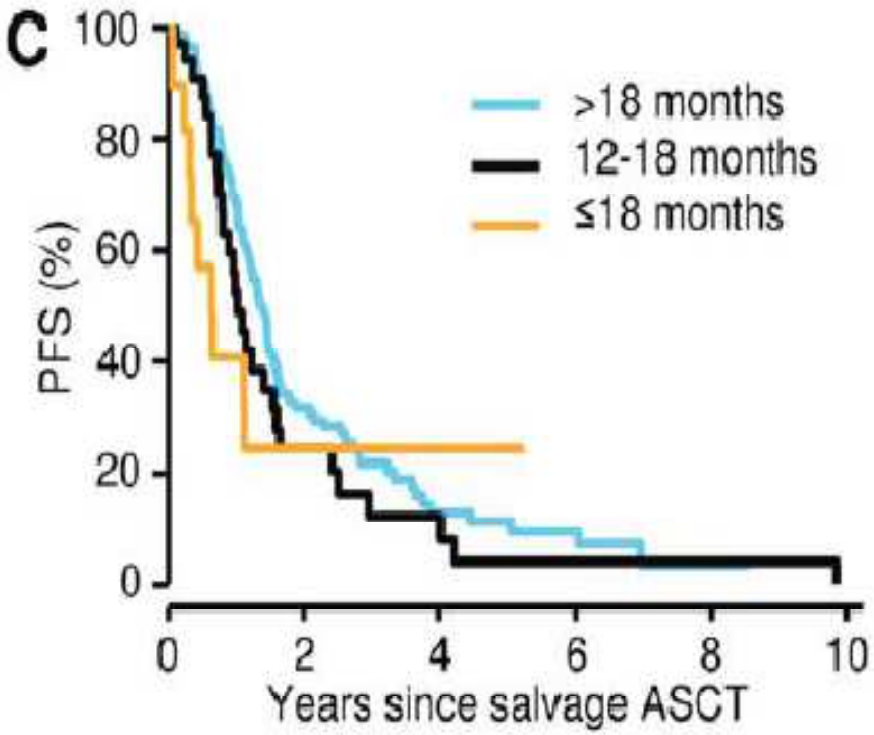
A Single-Center Experience with 200 Patients

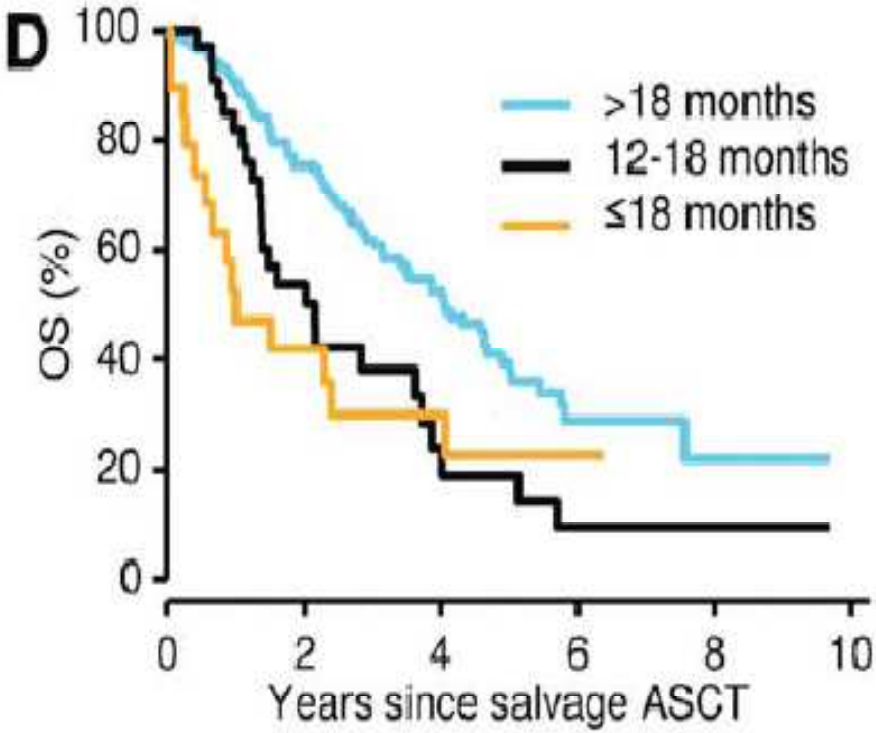


Cancer July 1, 2013

Autologous Retransplantation for Patients With Recurrent Multiple Myeloma

A Single-Center Experience with 200 Patients





Cancer July 1, 2013

2ème autogreffe?

es facteurs prédictifs de SG post-2ème auto: -Absence d'anomalies cytogénétiques de mauvais ronostic

- Chimiosensibilité à la rechute

usieurs études proposent un délai de 18 mois pour la faisabilité de la 2ème autogreffe

Second Autologous Stem Cell Transplant: An Effective Therapy for Relapsed Multiple Myeloma

Kamal Kant Singh Abbi [1,*], Junting Zheng [2], Sean M. Devlin [2], Sergio Giralt [3], Heather Landau [3]

[1] Division of Hematology, Oncology and Bone Marrow Transplantation, University of Iowa Hospitals and Clinic, Iowa City, Iowa
[2] Department of Epidemiology and Biostatistics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York
[3] Adult Bone Marrow Transplantation Service, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York

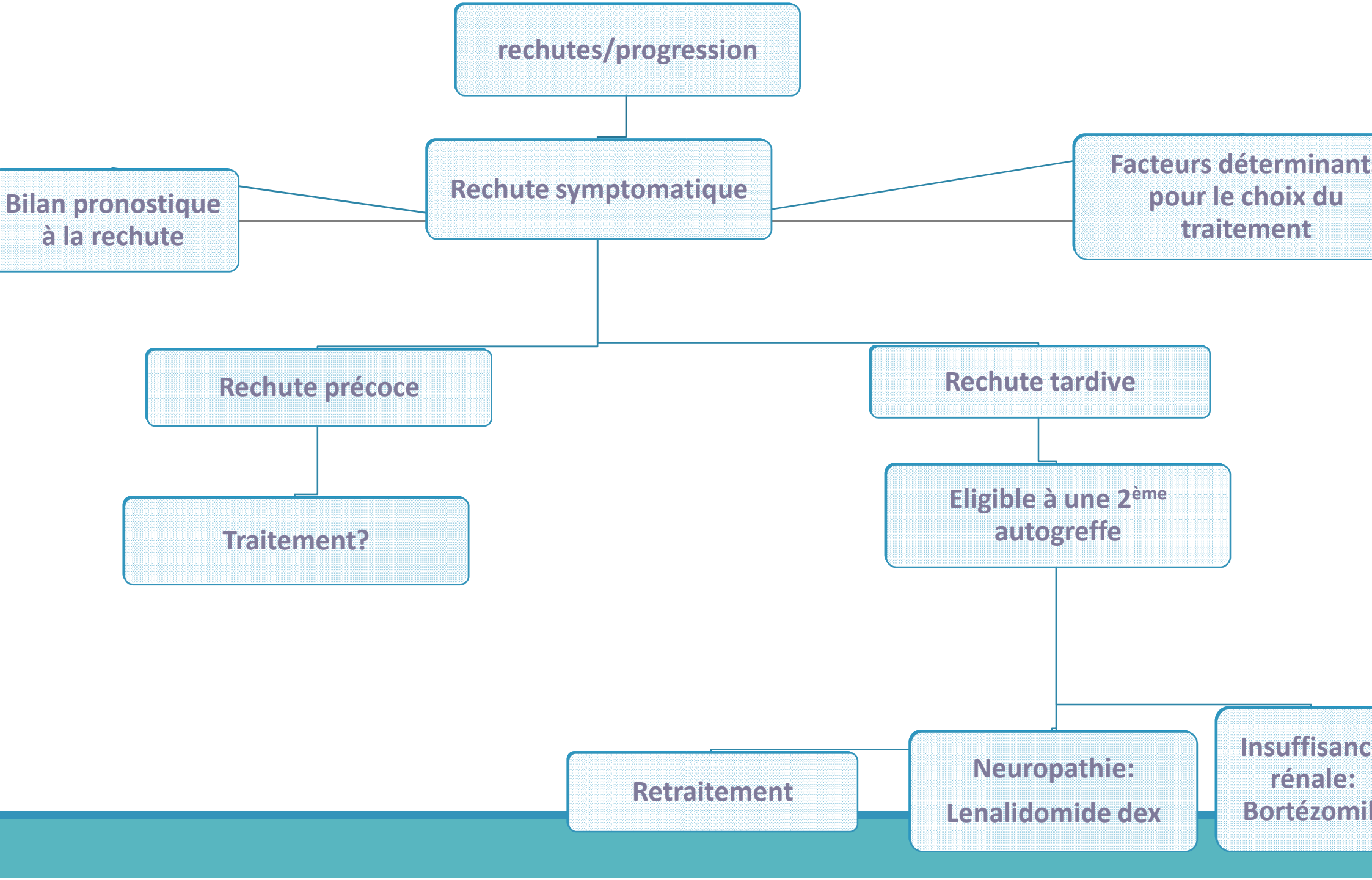
dex de co-morbidité pour la faisabilité de la 2ème auto

ble 3. Hematopoietic Stem Cell Transplant Comorbidity Index

omorbidity	Definition	Wei
rhythmia	Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, or ventricular arrhythmias	1
rdiovascular comorbidity	Coronary artery disease, congestive heart failure, myocardial infarction, or EF < 50%	1
flammatory bowel disease	Chronic disease or ulcerative colitis	1
abetes or steroid-induced perglycemia	Diabetes or steroid-induced hyperglycemia requiring insulin or an oral hypoglycemic drug	1
erebrovascular disease	Transient ischemic attacks or cerebrovascular accident	1
ychiatric disturbance	Depression or anxiety requiring psychiatric consult or treatment	1
epatic, mild	Chronic hepatitis, bilirubin > ULN to 1.5 × ULN, or AST/ALT > ULN to 2.5 × ULN	1
besity	Body mass index > 35 kg/m^2	1
fection	Documented infection or fever of unknown origin or pulmonary nodules of fungal pneumonia or prophylaxis against tuberculosis	1
heumatologic	SLE, RA, polymyositis, mixed connective tissue disease, polymyalgia rheumatic	2
eptic ulcer	Presence of prior endoscopic or radiologic diagnosis	2
enal, moderate/severe	Serum creatinine > 2 mg/dL, on dialysis, or prior renal transplantation	2
lmonary, moderate	DLco and/or FEV$_1$ 66% 80% or dyspnea on slight activity	2
ior malignancies	Treated at any time, excluding nonmelanoma skin cancer	3
eart valve disease	Moderate to severe degree of valve stenosis, prosthetic mitral or aortic valve, or systematic mitral valve prolapse	3
lmonary, severe	DLco and/or FEV$_1$ < 66% or dyspnea at rest or requiring oxygen	3
epatic, moderate/severe	Liver cirrhosis, bilirubin > 1.5 × ULN or AST/ALT > 2.5 × ULN	3

Sorror, M. L. (2013). How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation. Blood, 121(15), 2854–2863

score>3 contre-indique l'auto


rechutes/progression
Rechute symptomatique
Bilan pronostique à la rechute
Facteurs déterminant pour le choix du traitement
Rechute précoce
Rechute tardive
Traitement?
Eligible à une 2ème autogreffe
Retraitement
Neuropathie:
Lenalidomide dex
Insuffisanc rénale:
Bortézomil

Conclusion

'optimisation du traitement des MM en rechute ou en progression peut avoir un pact positif sur la SG

a preuve de l'efficacité du Retraitement vs le switch à une autre classe est limitée

e choix du traitement à la rechute est complexe incriminant plusieurs facteurs:

morbidités, toxicités antérieures, la profondeur de la réponse et la durée de ntervalle sans traitement avec le traitement initial .

MERCI

Groupe d’étude Myélome