Autogreffe dans le myélome multiple
Proposition référentiel national

Rym EL FATMI

Salma KEFI

Manel BECHIR

Pour le groupe d' étude du Myélome

Journée scientifique : Myélome du sujet jeune
04/06/2016

Plan

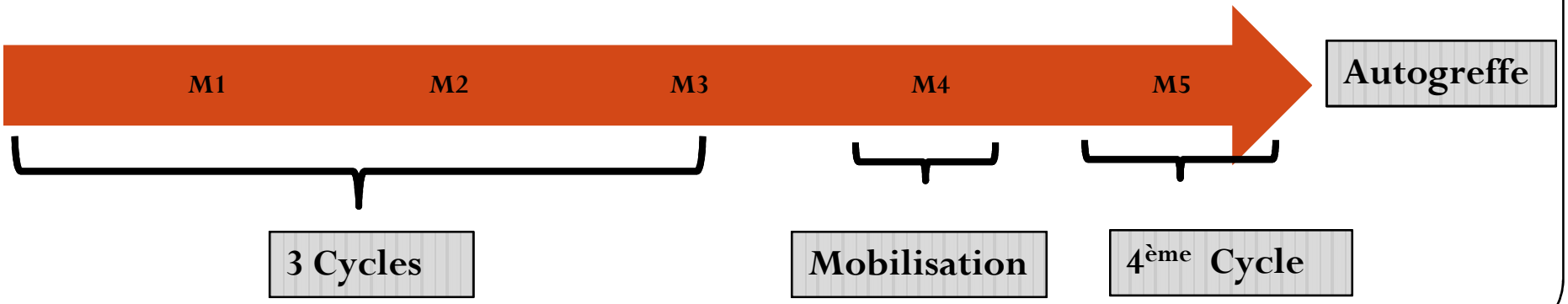
- **Capacité d'autogreffe pour MM en Tunisie?**
- **Eligibilité à la greffe?**
- **Comment diminuer le délai fin d'induction-autogreffe?**
- **Mobilisation de CSP: Endoxan versus VP16? Greffon optimal?**
- **Autogreffe en Tandem : Indications?**
- **Traitement de consolidation: Indications? Modalités?**
- **Traitement d'entretien: Indications? Modalités?**

Quel est la capacité maximale d'intensification pour MM réalisable en Tunisie? Dans quel délai?

- **2 services**
- **50 Autogreffes/an**
- **Long délai médian fin induction – autogreffe: 5 mois (1-20)**
  - 4 mois (1-10) : Patients en réponse post DT
  - 5 mois (3-12) pour les patients greffés en progression
  - 9 mois (4-20) : Patients en échec post DT et rattrapés

Délai maximal fin induction – autogreffe?

- 2 mois
- Risque de progression pré-autogreffe
- Proposer une induction à 4 cycles avec une mobilisation après C3 pour maintenir la réponse obtenue



Eligibilité à la greffe

Patients non éligibles à la greffe

- Performance status 3 ou 4 (non lié aux douleurs osseuses)
- Fonction cardiaque altéré (FEVG< 50%) ou une épreuve d'effort anormale
- Insuffisance respiratoire chronique (Capacité vitale ou diffusion du CO< 50%) New York Heart Association functional status Class III or IV
- Atteinte hépatique : Bilirubine directe> 35µmole/litre ou transaminases>4N
- Clairance<30ml/mn

Evaluation de l'index de comorbidité pre-autogreffe

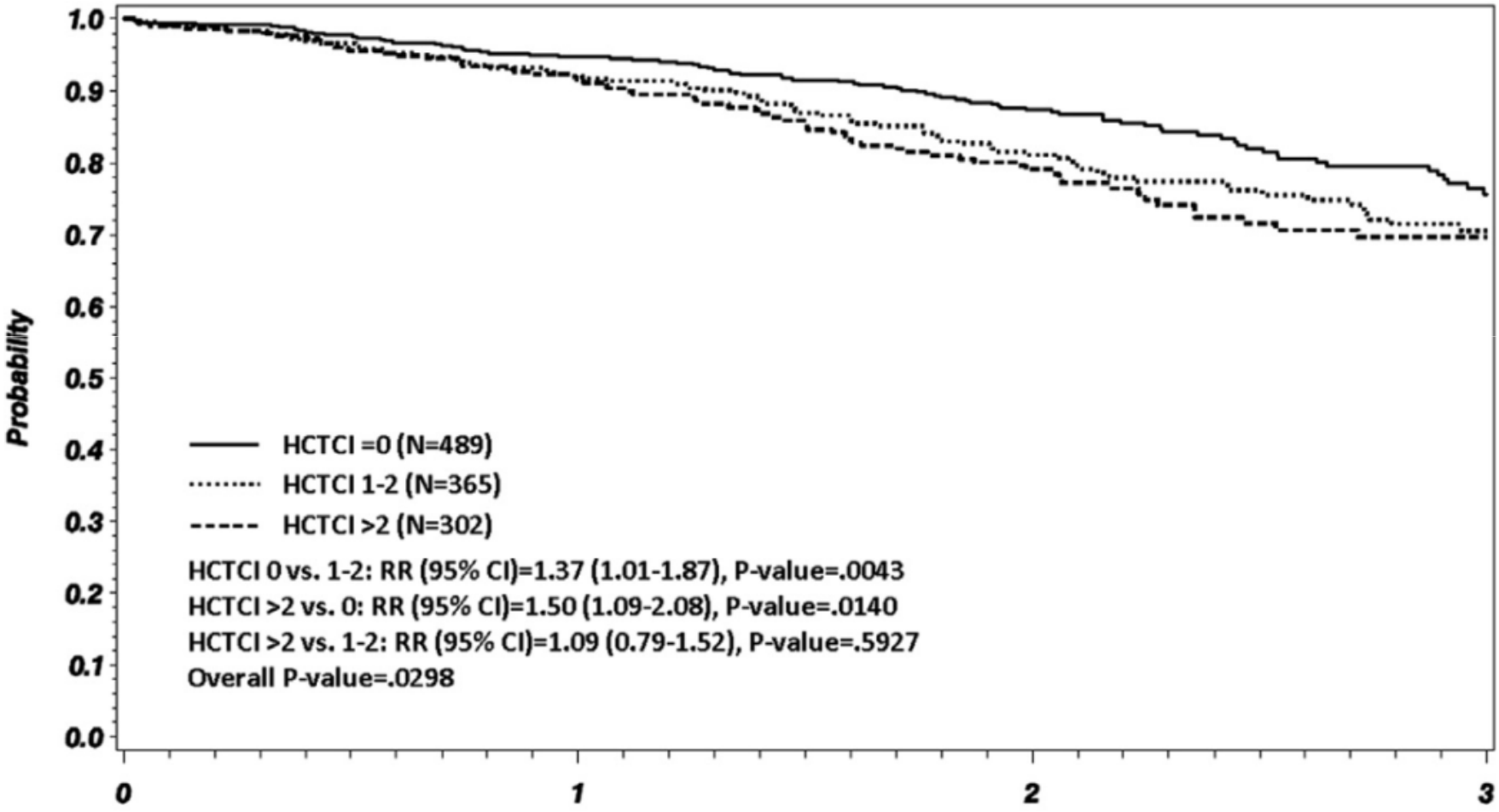
Hematopoietic Cell Transplant Comorbidity Index Is Predictive of Survival after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Multiple Myeloma

Ayman Saad[1], Anuj Mahindra[2], Mei-Jie Zhang[3], Xiaobo Zhong[3], Luciano J. Costa[4], Angela Dispenzieri[5],

Criteria for Calculation of HCT-CI Scores

Comorbidities	Definitions	HC
Arrhythmia	Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, and ventricular arrhythmias	1
Cardiac	Coronary artery disease, congestive heart failure, myocardial infarction, or ejection fraction $\leq$ 50%	1
Inflammatory bowel disease	Crohn's disease or ulcerative colitis	1
Diabetes	Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemics but not diet alone	1
Cerebrovascular disease	Transient ischemic attack or cerebrovascular accident	1
Psychiatric disturbance	Depression/anxiety requiring psychiatric consult or treatment	1
Hepatic, mild	Chronic hepatitis, bilirubin > ULN −1.5 × ULN, or AST/ALT > ULN −2.5 × ULN	1
Obesity	Patients with a body mass index > 35 kg/m^2	1
Infection	Requiring continuation of antimicrobial treatment after day 0	1
Rheumatologic	SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, polymyalgia rheumatica	2
Peptic ulcer	Requiring treatment	2
Moderate/severe renal	Serum creatinine > 2 mg/dL, on dialysis, or prior renal transplantation	2
Moderate pulmonary	DLco and/or FEV_1 > 65%-80% or Dyspnea on slight activity	2
Prior solid tumor	Treated at any time point in the patient's past history, excluding nonmelanoma skin cancer	3
Heart valve disease	Except mitral valve prolapse	3
Severe pulmonary	DLco and/or $FEV_1 \leq$ 65% or Dyspnea at rest or requiring oxygen	3
Moderate/severe hepatic	Liver cirrhosis, bilirubin > 1.5 × ULN, or AST/ALT > 2.5 × ULN	3

Evaluation de l'index de comorbidité pre-autogreffe



Age limite pour la greffe en Tunisie?

Même nombre de services et de lits

Capacité annuelle stable de 50 autogreffes

Augmentation du taux de réponse globale avec une induction triple

Augmentation de nombre de patients proposés pour autogreffe

Age limite = 65 ans

Entre 65 ans – 70:

Performans status? Comorbidités (cardiaques, pulmonaires, rénales…)?

Mobilisation de CSP

Endoxan versus VP16

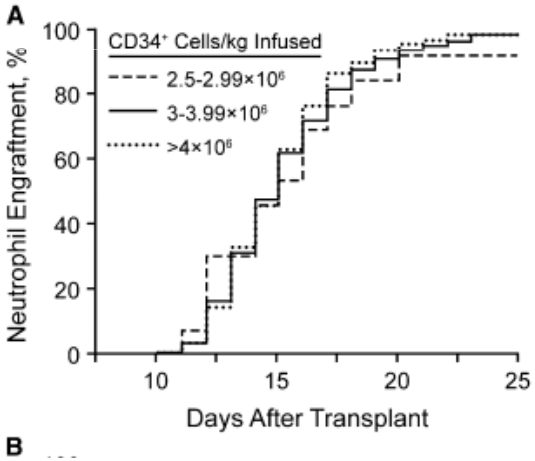
- Meilleurs résultats dans le groupe VP16- GCSF**10**µg/kg par rapport Endoxan4-GCSF**5**µg/Kg en terme de:
  - Succès de mobilisation
  - Recours à une deuxième tentative
  - Richesse de greffon

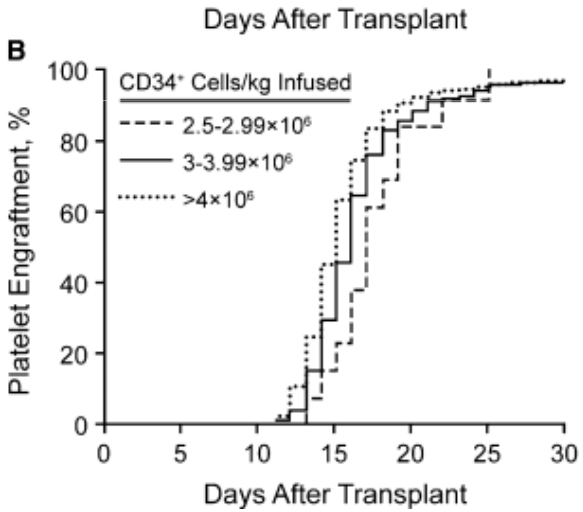
- **Données manquantes**: Nombre de cyta, toxicité, coût

- **Proposition pour le référentiel 2016**
  - Etude prospective randomisée :VP16- GCSF**10**µg/kg versus Endoxan**3-4g/m^2**-GCSF**10**µg/Kg

Greffon optimal?

- ≥ 8 10^6 (Double autogreffe)
  - Conditions de congélation : baisse de la viabilité
  - Meilleure reconstitution plaquettaire





- Object réalisable dans 85% par une mobilisation VP16 –GCSF 10

Gertz , blood 2014

La réponse post-greffe conditionne la SG et la SSP

blood®
2011 118: 529-534
doi:10.1182/blood-2011-01-332320 originally published online April 11, 2011

Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation

Joaquin Martinez-Lopez, Joan Blade, María-Victoria Mateos, Carlos Grande, Adrián Alegre, José

344 patients greffés entre 1989 et 1998 (suivi médian: 12 ans)

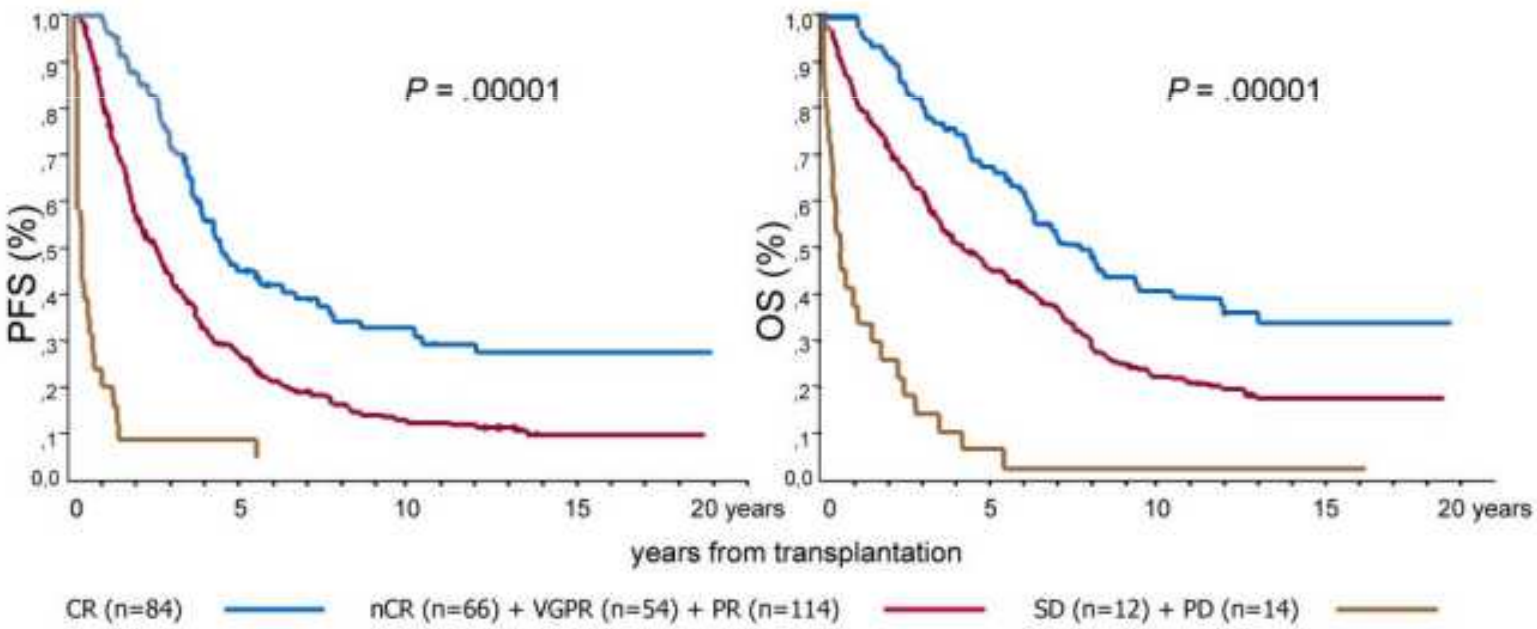


Figure 2. Prognostic effect of CR patients versus those in nCR or VGPR or PR versus patients with SD or PD after HDT/ASCT.

SG (12 ans) : 35% (RC) vs 16% (VGPR/RP)

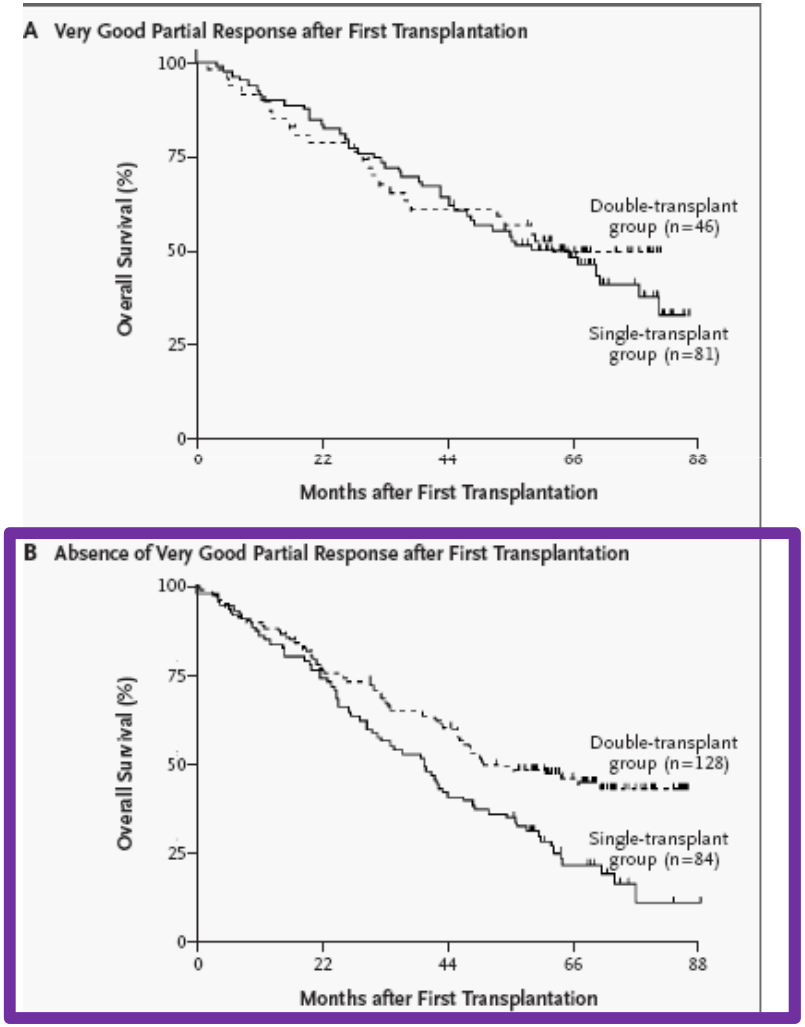
Objectif post autogreffe

- **Atteindre ou maintenir un statut ≥VGPR**

- **Moyens:**
  - Autogreffe en tandem
  - Traitement de consolidation
  - Traitement d'entretien

Intérêt de la double autogreffe pour les patients en RP (IFM)

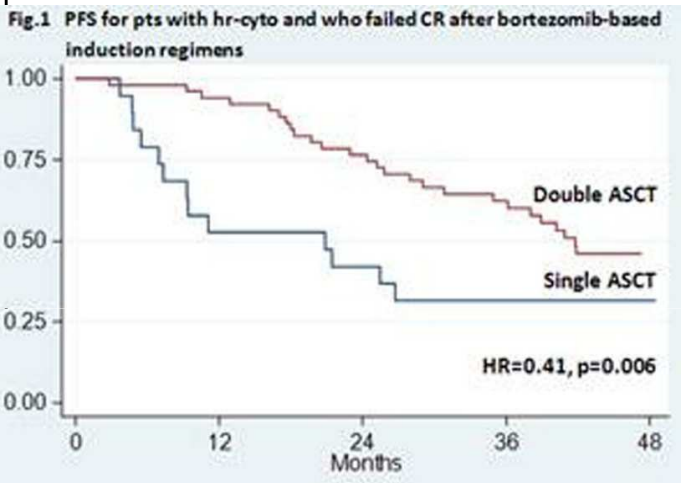
	Simple	Double	P
RC VGPR	42%	50%	0,1
SG (7A)	21%	42%	0,01
SG(7A) (<VGPR)	11%	43%	<0,001
EFS (7A)	10%	20%	0,03

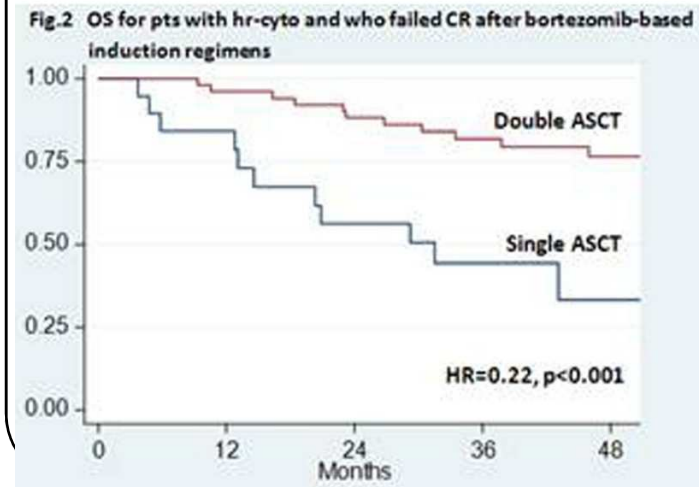


Attal, NEJM 2003

Intérêt de l'autogreffe en tandem pour les haut risque

An Integrated Analysis Of Patient- Level Data From Phase III European Studies Cavo, ASH 2013 Abstract 767 (N = 606 patients)





Facteurs de mauvais pronostic (FP)

- **HR cytogénétique (t(4;14) , del 17p) +++**
- **Pas de RC post induction par bortezomib ++**
- **ISS:3**

Groupe de risque	%	FP	PFS (mois)
Groupe 0	13%	0	61
Groupe 1	61%	1	56
Groupe 2	23 %	2	36 (41 vs 20) p=0.006
Groupe 3	3%	3	26

Faisabilité de l'autogreffe en tandem pour les patients en RP post-autogreffe en Tunisie?

Avec une induction TD suivie d'autogreffe (Ref 2010)

- RP à 3 mois post-auto :39 patients **(34%)**
  - Autogreffe en tandem: 2 patients (Manque de places+++)

Avec une induction triple suivie d'autogreffe:

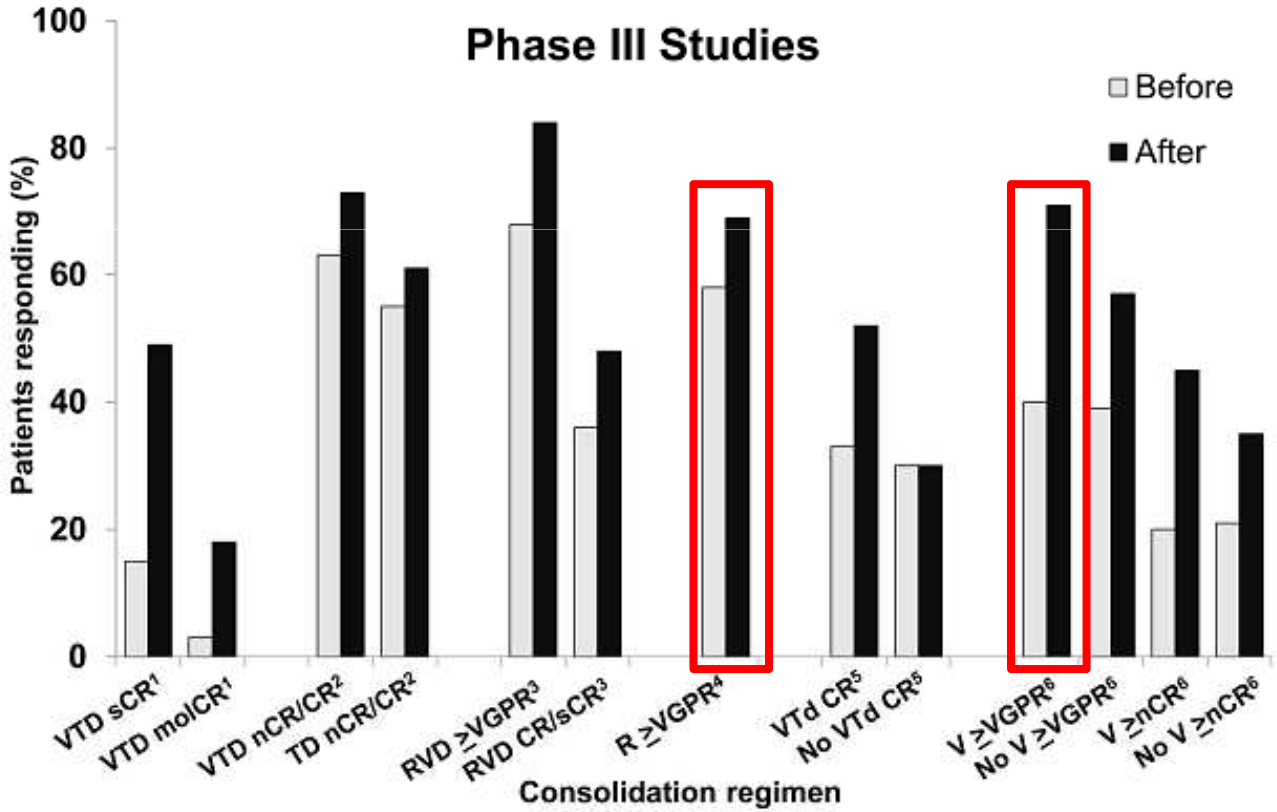
- RP à3 mois post-auto : **≈20%** (10 patients/an)
  - Privilégier les patients à haut risque
  - Faute de places : Consolidation

La consolidation dans le traitement du MM

- **Traitement de courte durée**
- **Combinaison efficace avec une faible toxicité**
- **Objectif: améliorer et approfondir la réponse après autogreffe de CSH.**

Strategies for induction, autologous hematopoietic stem cell transplantation, consolidation, and maintenance for transplantation-eligible multiple myeloma patients

Philip L. McCarthy[1] and Theresa Hahn[1]



1. Ladetto et al J Clin Oncol 2010;28:2077. 2. Cavo et al Blood. 2012;120:9-19. 3. Roussel et al Blood 2011;118:1872.
4. Attal et a; New Eng J Med 2012;366:1782. 5. Leleu et al Leukemia 2013 Epub. 6. Mellqvist Blood 2013 Epub

Figure 2. Response to consolidation after autologous HSCT.

Hematology 2013

Traitement de consolidation à base de Velcade

Etude	Schéma du protocole	Nbre de cycles
Ladetto et al. JCO 2010	Velcade : 1.6 mg/m2 j1,8,15,22 Thalidomide: 50 mg/j (+50mg/sem) jusqu'à 200 mg/jr Dexasone j 1,2,8,9,15,16,22,29	4
Cavo et al. BLOOD 2012	Velcade : 1.3 mg/m2 j1,8,15,22 Thalidomide: 100 mg/j Dexasone 40 mg j 1,2,8,9,15,16,22,29	2
Mellqvist et al. BLOOD 2013	Velcade 1.3mg/m2 2 fois/semaine * 2 cycles puis 1 fois /sem *4 cycles.	6

TT de consolidation en Tunisie

- **Indication?**
  - Les patients en VGPR à 3 mois post autogreffe
  - Les patients en RP post autogreffe et qui ne peuvent pas bénéficier d'une double autogreffe

- **Type?**
  - VTD

- **Nombre de cycles?**
  - Deux

- **Délai par rapport à l'autogreffe:**
  - 3-6 mois

Traitement d'entretien?

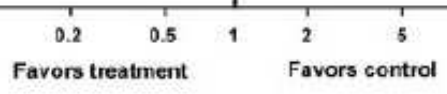
Thalidomide seul?

Thalidomide + Corticoïde?
(Toxicité++/Pb compliance)

Revlimid? Velcade?
(Pas AMM / Coût+++ /Toxicité+++)

Thalidomide, Progression-free survival

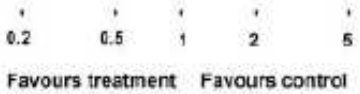
Study	Maintenance N	Control N	Hazard ratio (fixed) 95% CI	Hazard ratio (fixed) 95% CI
IFM 99 02 (15)	201	396		0.69 [0.54, 0.88]
TT 2 (18)	323	345		0.70 [0.57, 0.86]
Australian (16)	114	129		0.50 [0.35, 0.71]
CEMSG (25)	64	64		0.55 [0.36, 0.85]
MRC-My-IX (17)	408	410		0.69 [0.58, 0.82]
NCIC MY.10 (22)	166	166		0.56 [0.43, 0.73]
Total (95% CI)	1276	1510		0.65 [0.59, 0.72]



Test for heterogeneity: Chi² = 5.20, df = 5 (P = 0.39), I² = 3.9%. Test for overall effect: Z = 8.63 (P < 0.00001)

Thalidomide, Overall survival

Study	Maintenance N	Control N	Hazard ratio (fixed) 95% CI	Hazard ratio (fixed) 95% CI
IFM 99 02 (15)	201	396		0.59 [0.37, 0.93]
TT 2 (18)	323	345		0.81 [0.64, 1.03]
Australian (16)	114	129		0.41 [0.22, 0.76]
CEMSG (25)	64	64		0.93 [0.53, 1.65]
MRC-My-IX (17)	408	410		1.10 [0.86, 1.41]
NCIC MY.10 (22)	166	166		0.77 [0.53, 1.12]
Total (95% CI)	1276	1510		0.84 [0.73, 0.97]

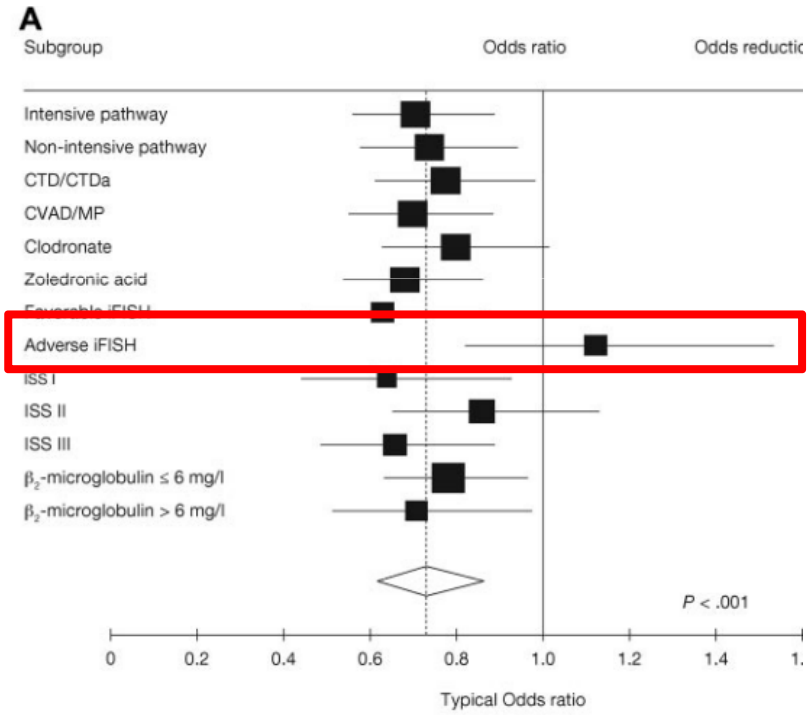


Test for heterogeneity: Chi² = 12.46, df = 5 (P = 0.03), I² = 59.9%. Test for overall effect Z = 2.45 (P < 0.01)

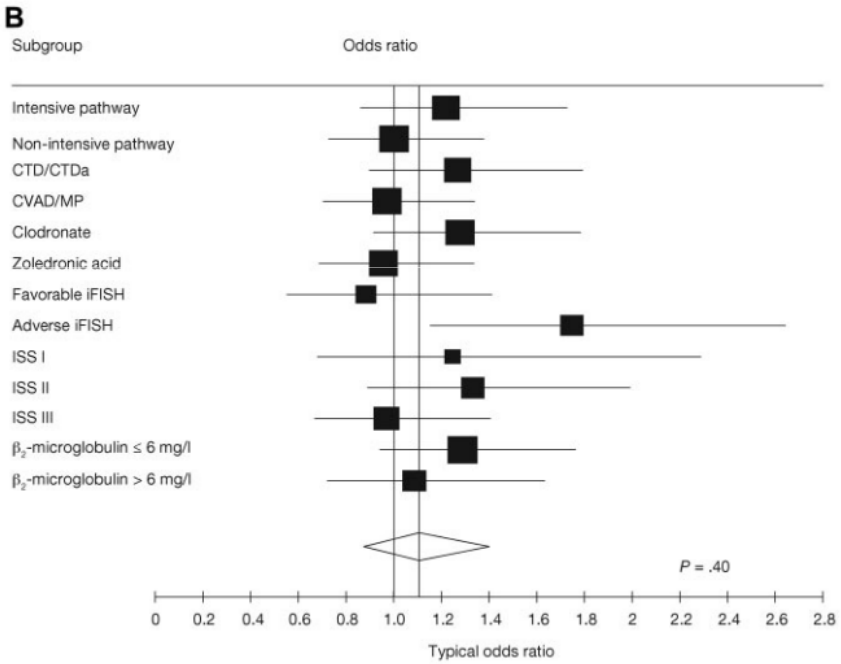
IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma, Blood 2012

Traitement d'Entretien par thalidomide?

SG



SSP



Traitement d'Entretien par thalidomide?

blood
2012 119: 7-15
doi:10.1182/blood-2011-06-357038 originally published online October 20, 2011

The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis

Gareth J. Morgan, Walter M. Gregory, Faith E. Davies, Sue E. Bell, Alexander J. Szubert, Julia M.

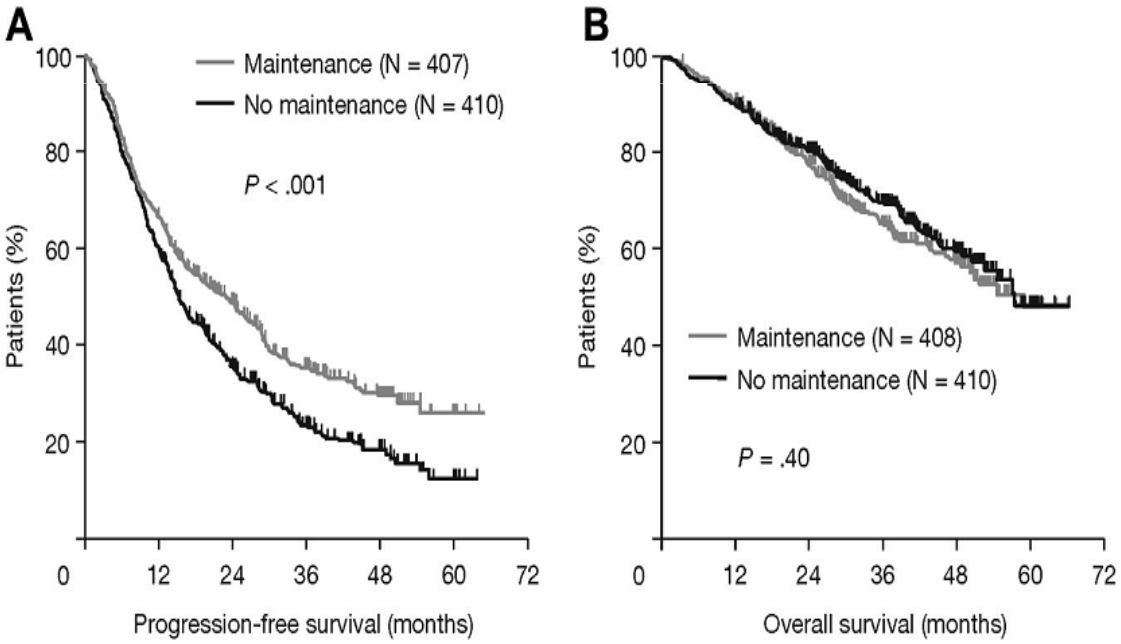


Figure 2. Survival outcomes in all patients according to thalidomide maintenance therapy. (A) PFS and (B) OS.

Entretien par thalidomide si Risque standard cytogénétique?

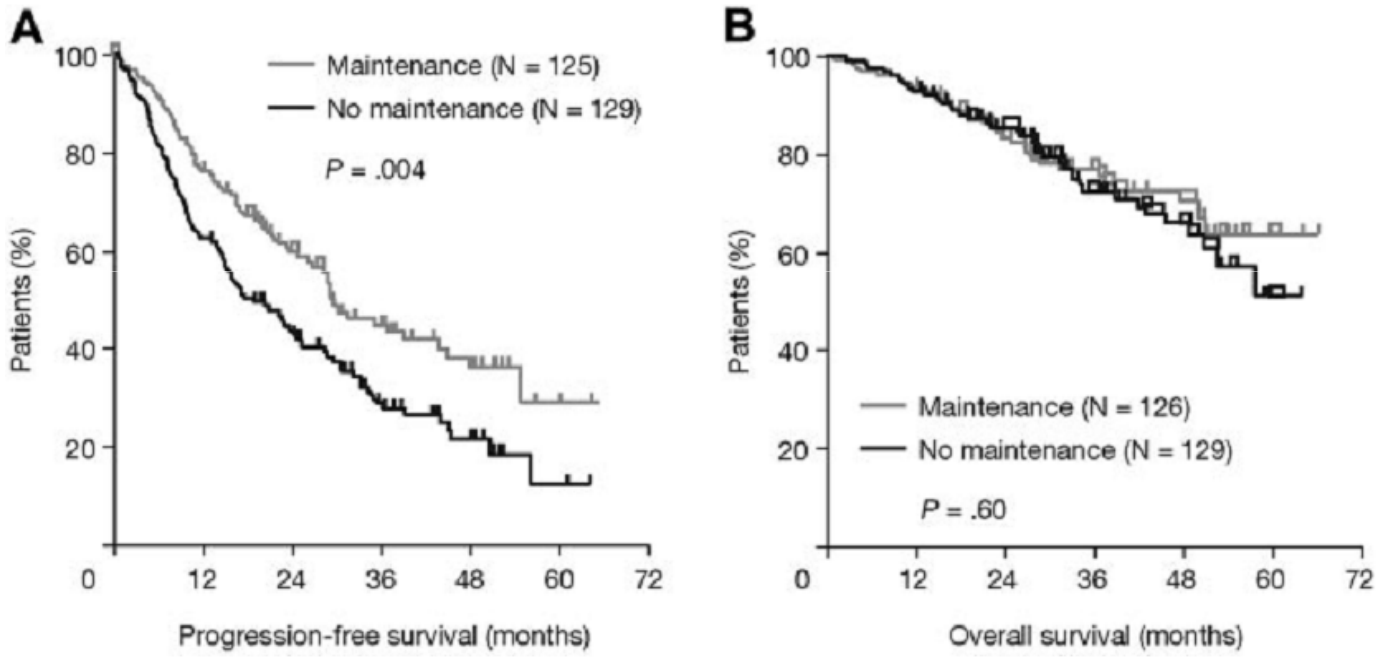


Figure 4. Survival outcomes according to thalidomide maintenance therapy in patients with favorable iFISH. (A) PFS and (B) OS.

Blood 2012, Gareth J

Entretien par thalidomide si Haut Risque cytogénétique?

follow-up. Patients with adverse FISH [t(4;14), t(14;16), t(14;20), del17p, del 1p32), gain 1q21] showed similar PFS (9 vs 12 months, $P = .48$) but worse OS ($P = .009$) with thalidomide maintenance.[17]

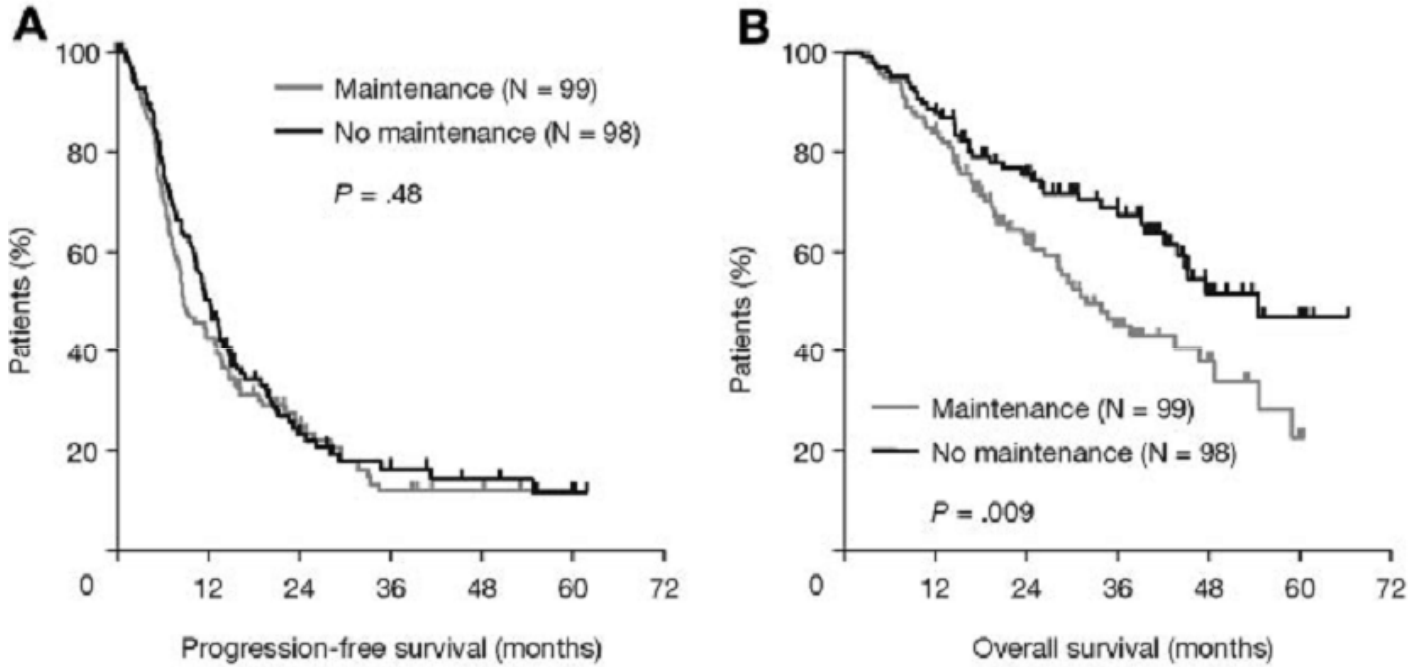


Figure 5. Survival outcomes according to thalidomide maintenance therapy in patients with adverse iFISH. (A) PFS and (B) OS.

Le traitement d'entretien dans le groupe HR cytogénétique n'améliore pas la PFS et s 'associe à une moindre survie globale

Blood 2012, Gareth J

IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma

Thalidomide:

- Dose : 50 à 100mg/j
- Durée médiane:

Etude	Durée médiane (mois)
MRC IX Trial	7
CEMSG	13
IFM	15
HOVON	24

- La durée du traitement en analyse multivariée n'a pas d'impact sur la durée de la réponse

Ludwig, Blood 2012
Barlogie, Blood 2008

EI liés à l 'entretien par thalidomide

- Neuropathie périphérique grade 3-4: 10%

- Toxicité imposant l'interruption du TT: 32-52%

  (Donnée non recueillie dans notre série)

Attal M, Blood 2006;
Spencer A, J Clin Oncol 2012
Lokhorst HM, Blood 2010
Morgan GJ,Blood 2012
Barlogie B,Blood 2008

TT d'entretien en Tunisie

- Type:
  - Thalidomide (Pas d'AMM pour le Revlimid/Bortezomib)

- Indications:
  - Patients en VGPR après 1ère autogreffe

- Dose et durée:
  - 100mg/J pendant 12 mois