

DU 21 AU 23
NOVEMBRE
2018

18^e
CONGRÈS
DE LA
SFGM-TC
Corum de Montpellier



ETUDE DE SURVIE DES CANDIDATS A UNE ALLOGREFFE EN
L'ABSENCE DE DONNEUR GENOIDENTIQUE
ET GREFFES AVEC UN DONNEUR HLA 10/10 OU UN
DONNEUR ALTERNATIF

ETUDE OU INCOMPAGREFFE

Quel type de donneur privilégier entre les non apparentés 9/10, les unités de sang de cordon et les familiaux haploidentiques ?

DU 21 AU 23
NOVEMBRE
2018

18^e
CONGRÈS
DE LA
SFGM-TC
Corum de Montpellier



CONTIBUTEURS

Clémence Deteix, Florence Mesnil, Sabine Furst, Noël Milpied,
Ibrahim Yakoub Agna, Nathalie Fégueux, Régis Peffault de Latour,
Mohamad Mohy, Patrice Chevallier, Hélène Labussière, Anne
Huynh, Fabrice Larosa, Jean-Henri Bourhis, Jean-Yves Cahn,
Sylvain Chantepie, Jacques-Olivier Bay, Françoise Audat,
Catherine Faucher, Evelyne Marry, et Frédéric Garban*

DU 21 AU 23
NOVEMBRE
2018

18^e
CONGRÈS
DE LA
SFGM-TC
Corum de Montpellier



Institutions

- CHU de Grenoble Alpes,
- Agence de la Biomedecine,
- CHU de Bordeaux, Bordeaux,
- CHRU de Lille,
- CHU de Montpellier,
- CHU Saint-Louis, Paris,
- CHU Saint Antoine , Paris
- CHU de Nantes, Nantes,
- Hospices Civils de Lyon, CH Lyon Sud,
- Oncopôle CHU Toulouse,
- CHU de Besançon,
- Institut Gustave Roussy, Villejuif,
- CHU de Caen, Caen,
- CHU de Clermont-Ferrand,
- SFGMTC

La question

- En l'absence de donneur génoidentique, a-t-on les mêmes chances de survie précoce avec les 3 types de donneurs alternatifs disponibles et par rapport à un donneur 10/10 si on tient compte du délai de recherche du donneur ?
- Objectif plan cancer 3 : quelle est la place de la greffe de sang placentaire par rapports aux autres alternatives ?

Matériel et méthodes

- Etude **rétrospective** de registre, **multicentrique** croisant les données du Registre France Greffe de Moelle et de la base Promise + récupération « date du book ».
- LAM de l'adulte
- **1302 patients**, **803** pour K10/10, **219** pour Q10/10, **153** pour UCB et **127** pour haplo.
- Allogreffes entre **mars 2012 et juillet 2016**
- **Analyses multivariées ajustées** sur l'état de la maladie à la greffe, le caractère secondaire de la LAM, l'âge du receveur, le conditionnement, le pronostic cytogénétique, le sexe mismatch, le statut CMV, le délai inscription-greffe.
- Prise en compte des risques compétitifs pour la TRM

Caractéristiques des patients 1/2

Patient and transplant characteristics	10/10 N=803 (61%)	9/10 N=219 (17%)	UCB N=153 (11 %)	haplo N=127 (10 %)	P
Age at registration					0,0002
median	55	52	49	55	
range	15-72	15-71	15-73	20-73	
Gender					NS
male	426 (53%)	117 (53%)	78 (51%)	71 (56%)	
female	377 (47%)	102 (47%)	75 (49%)	56 (44%)	
Cytogenetic/molecular risk group					NS
high	234 (29%)	76 (35%)	49 (32%)	42 (33%)	
intermediate	409 (51%)	107 (49%)	78 (46%)	69 (54%)	
poor	160 (20%)	36 (16%)	34 (22%)	16 (13%)	
Secondary AML					NS
Yes	68 (8%)	16 (7%)	14 (9%)	15 (12%)	
No	735 (92%)	203 (93%)	139 (91%)	112 (88%)	
Registration year					0,0008
2012	173 (22%)	59 (27%)	53 (35%)	38 (30%)	
2013	264 (33%)	67 (30%)	45 (29%)	37 (29%)	
2014	247 (30%)	65 (30%)	44 (29%)	44 (35%)	
2015	119 (15%)	28 (13%)	11 (7%)	28 (22%)	
Disease status at transplant					<0.0001
RC1	549 (68%)	131 (60%)	95 (62%)	58 (46%)	
RC2	103 (13%)	44 (20%)	33 (22%)	29 (23%)	
RC2 ou non RC	151 (19%)	44 (20%)	25 (16%)	40 (31%)	
Conditioning					NS
MAC	347 (42%)	94 (43%)	69 (45%)	42 (33%)	
RIC	462 (58%)	125 (57%)	84 (55%)	85 (67%)	
TBI					<0.0001
Yes	66 (8%)	17 (8%)	93 (61%)	43 (34%)	
No	737 (92%)	202 (92%)	60 (39%)	84 (66%)	

Caractéristiques des patients 2/2

Patient and transplant characteristics	10/10 N=803 (61%)	9/10 N=219 (17%)	UCB N=153 (11 %)	haplo N=127 (10 %)	p
ATG					<0.0001
Yes	676 (84%)	200 (91%)	52 (34%)	33 (26%)	
No	127 (16%)	19 (9%)	101 (66%)	94 (74%)	
Female donor to male recipient					NS
yes	108 (13%)	38 (17%)	32 (21%)	21 (17%)	
no	695 (87%)	181 (83%)	121 (79%)	106 (83%)	
CMV patient/donor					0,0232
pos/neg	220 (27%)	68 (31%)	55 (36%)	29 (23%)	
neg/pos	481 (60%)	30 (14%)	24 (16%)	10 (8%)	
pos/pos or neg/neg	102 (13%)	12 (5%)	74 (48%)	88 (69%)	
Source of cells					<0,0001
Bone marrow	153 (19%)	27 (12%)		41 (32%)	
Peripheral blood	650 (81%)	192 (88%)		86 (68%)	
Time to transplant (month)					<0.0001
Median		4		4	
range	1-38	2-38	1-23	1-38	
Transplant year					<0.0001
2012	120 (15%)	27 (12%)	33 (22%)	3 (2%)	
2013	224 (28%)	66 (30%)	50 (33%)	27 (21%)	
2014	255 (32%)	74 (34%)	45 (30%)	41 (32%)	
2015	198 (24%)	45 (21%)	17 (11%)	52 (41%)	
2016	6 (1%)	7 (3%)	2 (1%)	4 (3%)	

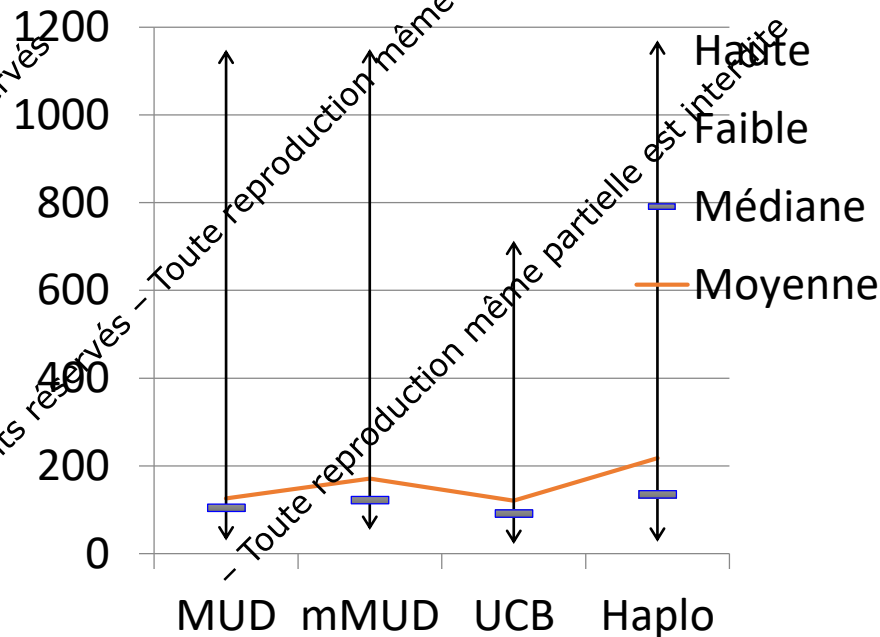
Délai inscription-greffe

MEDIANES

- MUD : 104 jours (30-1149)
- mMUD : 122 jours (54-1150)
- UCB : 91 jours (22-713)
- Haplo : 135 (27-1170)

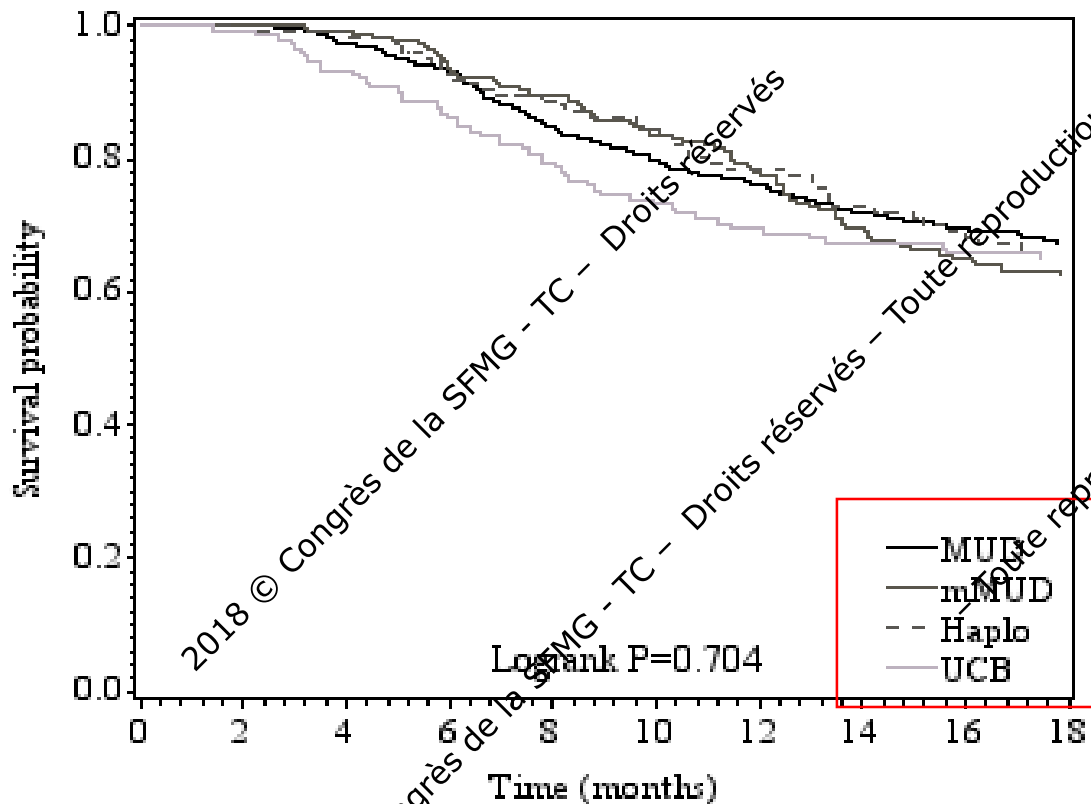
MOYENNES

- MUD : 126 jours (30-1149)
- mMUD : 171 jours (54-1150)
- UCB : 121 jours (22-713)
- Haplo : 218 (27-1170)



Délai moyen inscription-greffe significativement plus élevé pour le groupe haploidentique ($P < 0,0001$)

Survie 18 mois post-inscription



le type de donneur
n'influence pas la survie
globale à 18 mois

Statut à la greffe et CMV sont les facteurs qui ressortent non pas le type de donneur

	Post-registration overall mortality			
	HR*	95%CI [†]		p value
Disease status CR>2 or not CR (vs CR1 or CR2)	1,893	1,529	2,344	<.0001
CMV donor+/patient- (vs others)	0,709	0,509	0,988	0,042
Age at registration[#]	1,008	1	1,015	0,0403
Cytogenetic/molecular high risk (vs intermediate or poor)				baseline effect: NS Time dependant ^μ : 0.0001
at point 0	1	1	1	
at 1 month	1,034	1,027	1,083	
at 3 months	1,112	1,054	1,193	
at 9 months	1,16	1,076	1,251	
at 12 months	1,216	1,102	1,343	

* The Hazard ratio (HR) is the estimate of the effect of covariate on outcome adjusted on other covariates

† 95% confidence interval of the HR

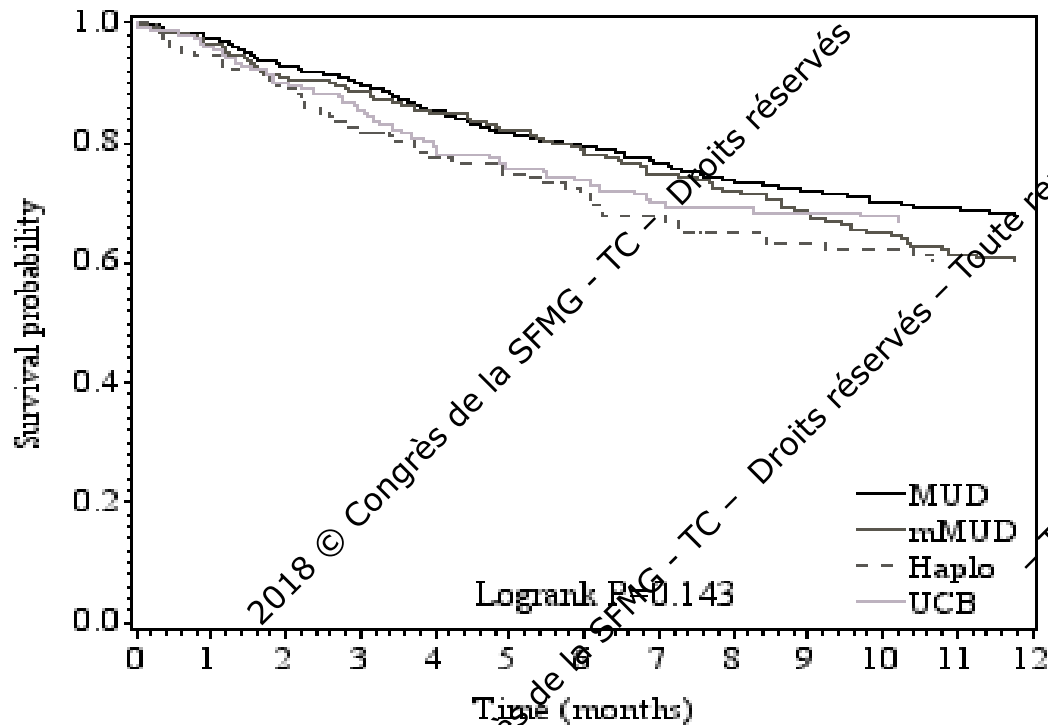
linear effect estimate per 1 year difference

μ log-linear effect

Table 2. Multivariate analysis of post-registration overall survival

L'intervalle inscription greffe ne peut être pris en compte car il est constitutif des 18 mois

survie post-greffe à 12 mois



le type de donneur
n'influence pas la survie
post greffe à 12 mois

Les facteurs habituels ressortent en terme de survie post greffe

	Post-transplant overall mortality			
	HR*	95%CI [£]		p value
Disease status CR>2 or not CR (vs CR1 or CR2)	2,15	1,743	2,657	<.0001
Cytogenetic/molecular risk intermediate (vs high or poor)	0,718	0,59	0,74	0,001
Age at registration [#]	1,012	1,005	1,02	0,0008
Time between registration and transplant [§]				baseline effect: NS Time dependent ^μ : 0.0008
at point 0	1		1	
at 1 month	1,006	1,002	1,009	
at 3 months	1,011	1,005	1,018	
at 9 months	1,016	1,007	1,025	
at 12 months	1,021	1,009	1,034	

* The Hazard Ratio (HR) is the estimate of the effect of covariate on outcome adjusted to other covariates

£ 95% confidence interval of the HR

linear effect estimate for 1 year difference

§ linear effect estimate for 1 month difference

μ log-linear effect

Table 3. Multivariate analysis of post-transplant overall survival

L'intervalle inscription greffe influence la survie post greffe à 12 mois de façon continue

TRM 12 mois post greffe.....

Avant ajustement le type de donneur pourrait agir sur la TRM à 12 mois

	TRM			
	HR*	95%CI [†]		p value
Disease status CR>2 or not CR (vs CR1 or CR2)				
at point 0	4,75	2,46	9,14	baseline effect: <.0001 Time dependant [‡] : 0.0012
at 1 month	3,78	2,21	6,45	
at 3 months	3,00	1,96	4,60	
at 9 months	2,50	1,76	3,55	
at 12 months	2,24	1,51	2,75	
Female donor to male recipient (vs others)	1,43	1,05	1,95	
CMV donor+/patient- (vs others)	0,62	0,39	0,99	0,0458
Age at registration[#]	1,01	1,00	1,02	0,0389
Time between registration and transplant[§]	1,04	1,02	1,06	<.0001

* The Hazard Ratio (HR) is the estimate of the effect of covariate on outcome adjusted on other covariates

† 95% confidence interval of the HR

linear effect estimate for 1 year difference

§ linear effect estimate for 1 month difference

μ log-linear effect

Table 2. Multivariate analysis of TRM

Après ajustement : Le délai inscription greffe influence la TRM à 12 mois mais pas le type de donneur

Discussion

Forces

- Étude originale
- Données vérifiées
- Population homogène
- Intervalle d'étude court
- Effectif
- Pratiques et conditionnements des patients homogènes

Faiblesses

- Étude de registre précoce : délai insuffisant pour évaluer le risque de rechute
- On ne sait rien des inscrits non greffés
- Délai inscription greffe relativement long pour les haplo car souvent alors considérée comme second choix

Synthèse

- Étude s'intéressant au rôle du délai inscription greffe en l'absence de donneur génoidentique dans le résultat précoce de greffe et le choix du donneur
- Résultat principal: pas d'influence du type de donneur sur la survie globale 18 mois à partir de l'inscription
- Résultat secondaire : le délai inscription greffe influence la survie précoce post greffe et la TRM
- Mieux vaut greffer vite que d'attendre un « bon » donneur