

# L'évaluation de la maladie résiduelle minimale par cytométrie en flux prédit le risque de rechute chez les patients avec myélome multiple traités par allogreffe en tandem suivie de bortézomib en consolidation

Richard LeBlanc<sup>1</sup>, Imran Ahmad<sup>1</sup>, Rafik Terra<sup>1</sup>, Séverine Landais<sup>1</sup>, Céline Nkoué<sup>1</sup>, Michael Sebag<sup>2</sup>,  
Émilie Lemeux-Blanchard<sup>3</sup>, Nadia Bambace<sup>1</sup>, Léa Bernard<sup>1</sup>, Sandra Cohen<sup>1</sup>, Jean-Sébastien  
Delisle<sup>1</sup>, Thomas Kiss<sup>1</sup>, Silvy Lachance<sup>1</sup>, Denis Claude Roy<sup>1</sup>, Guy Sauvageau<sup>1</sup> et Jean Roy<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Service d'hématologie, oncologie et transplantation, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal; <sup>2</sup>McGill University Health Center; <sup>3</sup>Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Université de Montréal.

# Introduction

- Malgré l'utilisation des nouveaux agents de chimiothérapie, le myélome multiple (MM) demeure une maladie mortelle avec une espérance de vie  $\approx$  5 ans (*données HMR, Pulte D. Br. J. Haematol 2015*)
- Les patients avec une maladie avancée (ISS 3, R-ISS 3), une cytogénétique défavorable définie comme t(4;14), (14;16), (14;20), 17p-, 1p-, 1q+ ou une leucémie plasmocytaire ont une survie encore plus courte  $\approx$  3 ans (*Greipp PR. J. Clin Oncol 2005; Palumbo A. J Clin Oncol 2015; Fernandez de Larrea C. Leukemia 2013*)
- Les jeunes patients (âge  $\leq$  50 ans) sont ceux qui ont le plus d'années de vie perdues (*Ludwig H. J. Clin. Oncol 2010*)
- Des données récentes suggèrent que l'allogreffe de cellules souches (allo GCS) peut annuler l'effet délétère associé à une cytogénétique défavorable (*Schilling G. Leukemia 2008; Roos-Weid. Haematologica 2011; Kroger N. Biol Blood Marrow Transplant 2013*)

- Le bortézomib (Btz; Velcade™):
  - Parmi les agents les plus efficaces contre le MM
  - Est bénéfique chez les patients avec une cytogénétique à haut risque  
*(Neben K, Blood 2012)*
  - A des effets immunologiques intéressants:
    - Prévient la GVH aiguë *(Koreth J. J. Clin. Oncol 2012)*
    - Améliore la GVH chronique chez les patients avec MM en rechute après l'allogreffe *(Kuroda J. Int J Hematol 2010)*

# Hypothèses

1. L'allogreffe en tandem chez les patients jeunes et/ou à mauvais risque cytogénétique pourrait améliorer leur pronostic
2. Le Btz en consolidation après l'allogreffe:
  - Améliorera la qualité de la réponse
  - Diminuera l'incidence de rechute
  - Diminuera l'incidence et la sévérité de la GVH chronique tout en préservant l'effet greffon contre myélome

# Objectifs

## Objectif primaire

PFS 2 ans après une allogreffe en tandem suivie d'une consolidation de Btz

## Objectifs secondaires

1. Incidence de toxicité de grade  $\geq$  III selon CTCAE v.4.0
2. NRM J+100 et 2 ans
3. Incidences de GVH: aiguë à J+100, 6 mois et 1 an; chronique à 1 et 2 ans
4. Survie globale et rechute à 2 ans
5. Réponse du MM selon les critères de l'IMWG avant l'allogreffe, avant le Btz, après le Btz ainsi que la meilleure réponse obtenue
6. Évaluation prospective de la qualité de vie après l'allogreffe  
EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-C30 (version 3), FACT-BMT (version 4) et EQ-5D
7. Évaluation de la maladie résiduelle minimale (MRD) en utilisant la cytométrie en flux selon le protocole EuroFlow

# Méthode

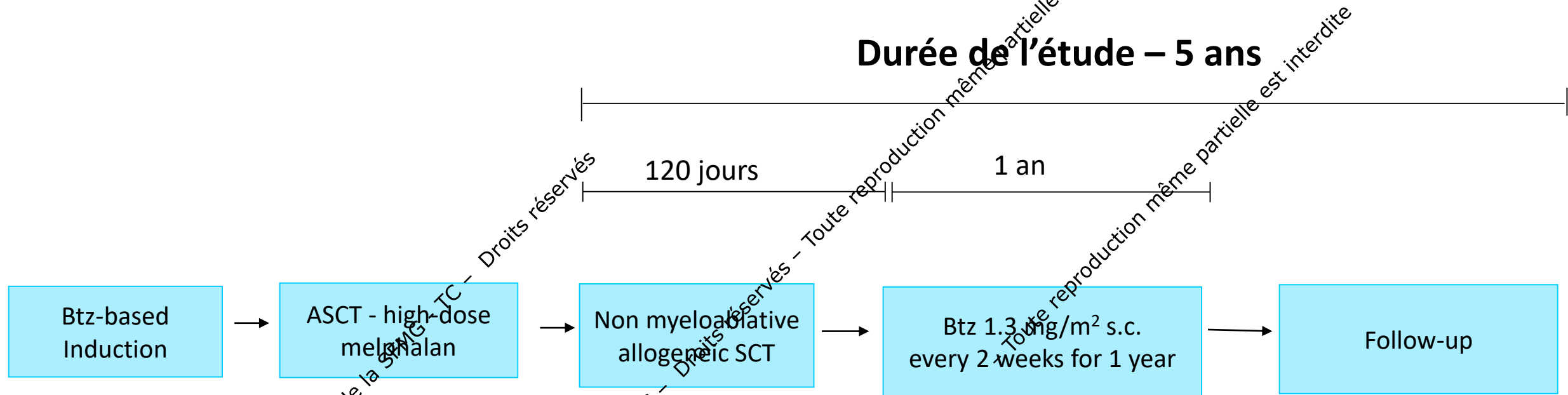
## Critères d'inclusion:

- Age 18-65 ans
- Nouveaux cas de MM avec maladie mesurable
- Présence de l'une des caractéristiques suivantes:
  - ISS 3
  - t(4;14) with ISS II or III, t(14;16), t(14;20), del(17p13), anomalies chromosome 1 ( $\geq 10\%$  par FISH)
  - Leucémie plasmocytaire
- Age  $\leq 50$  ans, quels que soient les paramètres biologiques
- Induction avec Btz et  $\geq$  PR
- Autogreffe avec melphalan  $\geq 140$  mg/m<sup>2</sup>
- Donneur HLA-identique 8/8 familial/non apparenté

## Critères d'exclusion:

- Maladie progressive avant l'allogreffe
- Consolidation et/ou maintien
  - Maintien ( $\leq 3$  mois) avec lénelidomide permis après auto SCT
- Karnofsky  $< 70\%$
- Index de comorbidité HCT-CI  $\geq 4$
- Infection active
- Amyloïdose suspectée
- Présence de néoplasie et survie estimée  $< 75\%$  à 5 ans

# Schéma de l'étude



**Évaluation de la MRD:**  
**Avant l'allogreffe, avant le Btz, puis aux 3 mois x 2 ans, à la rechute**

Recrutement = 40 patients  
Début en novembre 2014  
Clinicaltrial.gov: NCT02308280

# Highly Sensitive MM-MRD sample preparation protocol: Bulk Lysis



Protocol key features:

Preparation cells for two tubes of  $10 \times 10^6$  cells

## - Bulk Lysis:

- Initial volume:  $50 \times 10^6$  cells or 2 mL max. of sample
- Final volume of 100  $\mu$ L ( $10 \times 10^6$  cells)
- Commercially available Ammonium Chloride lysing solution: Pharm Lyse
- Staining of at least  $10 \times 10^6$  cells for each MRD tube
- Flow rate: Medium
- Systematic acquisition of  $\geq 5 \times 10^6$  cells per tube (x2)
- Sensitivity:  $\geq 10^{-5}$**
- Limit of detection: 30 cells** (LOD<sub>95</sub> (30/Total cells) x 100%)



EuroFlow is an independent scientific consortium, which aims at innovation in flow cytometry for improvement of diagnostic patient care

- Initiated in 2004 (FP6 STREP LSH-2004)
- Formal project duration: April 2006-Oct 2009 (LSHB-CT-2006-018708)
- Sustained based on collective IP and patents and collective revenues



Chairmen:  
J.J.M. van Dongen & A. Orfao

24 laboratories in 12 countries

[www.EuroFlow.org](http://www.EuroFlow.org)

September 2016



# Prélèvement de 4 mL de moelle osseuse

## Panel de la MRD

### 2 tubes

Tube	HV450	BV510	APC	PE	Percy5.5	Percy7	APC	APCC750
<b>1</b>	CD138	CD27	CD38	CD56	CD45	CD19	CD117	CD81
<b>2</b>	CD138	CD27	CD38	CD56	CD45	CD19	CyIgk	CyIgL
	2 mL	10 µl	6 µl	2 µl	10 µl	5 µl	5 µl	5 µl

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

Toute reproduction même partielle est interdite.

Toute reproduction même partielle est interdite.

- En date du 26 octobre 2018 (data lock):
  - 40 pts inclus et allogreffés
  - 1 pt exclu après l'allogreffe (avait 1 critère d'exclusion)
  - 39 pts évaluables
- Suivi médian: 24 mois (1-43)
- Nombre de doses de BTZ reçues/planifiées: 726/753 (96.4%)
  - Cause la plus fréquente d'annulation: infection

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

Toute reproduction même partielle est interdite.

- Toute reproduction même partielle est interdite

Caractéristiques des patients		N = 39 (%)
Age (ans)	Médian: 54 Min/max: 35-64 ≤ 50	16 (41)
Genre	M	21 (54)
	F	18 (46)
ISS	I	6 (15)
	II	14 (36)
	III	16 (41)
	Inconnu	3 (8)
Cytogénétique		N = 34 (%)
	Au moins 1 AC	22 (65)
	≥2 AC	6 (18)
	t(4;14)	5 (15)
	t(14;16)	0
	t(14;20)	0
	Del17p	2 (6)
	Gain 1q	8 (24)
	del 1p	1 (3)
Leucémie plasmocytaire		1 (3)

Caractéristiques des patients		N = 39 (%)
Induction	CyBorD VTD	32 (82) 7 (18)
# cycles d'induction	Médian: 4 Min/max: 1-7	
Maintien	Lenalidomide	5 (13)
Index comorbidité (HCT-CI)	0	19 (49)
	1	6 (15)
	2	8 (21)
	3	6 (15)
Donneur	Familial Non apparenté	16 (41) 23 (59)

Délai entre Dx et autogreffe (mois)	Médian: 5.8 Min/max: 4.7-9.2
Délai entre auto et allogreffe (mois)	Médian: 4.4 Min/max: 3.0-7.0

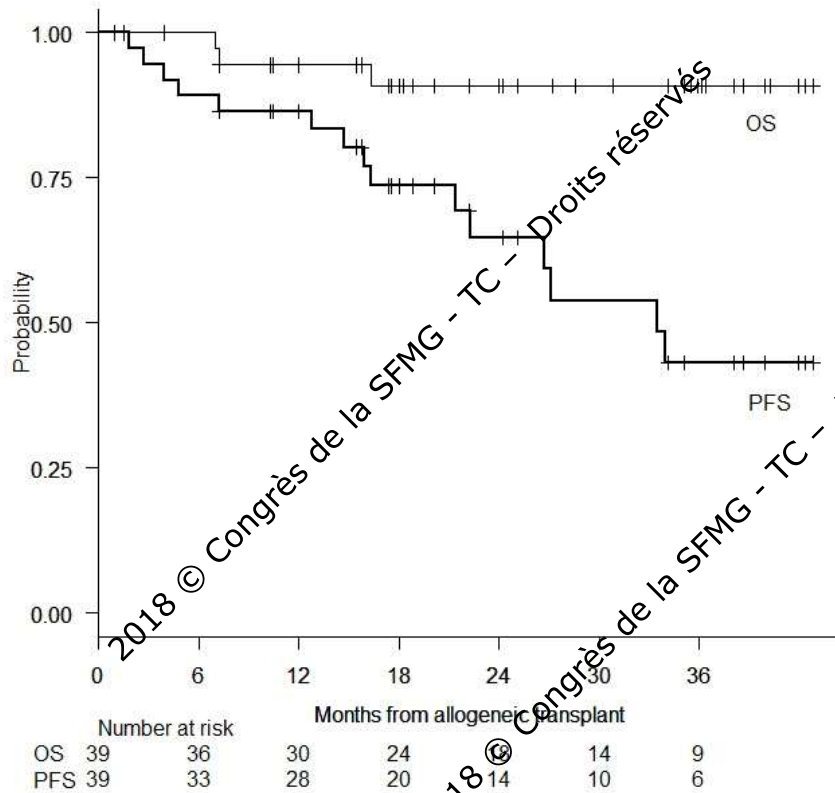
# Taux de réponse

	Induction (%) N = 39	Après auto (%) N = 39	Après allo (%) N = 39	Durant BTZ (%) N = 35	Après BTZ (%) N = 27
iCR	NE	21%	26%	63%	59%
sCR	NE	18%	23%	17%	4%
CR	NE	18%	13%	3%	0
VGPR	72%	36%	26%	6%	4%
PR	28%	8%	5%	0	0
SD	0	0	0	0	0
PD	0	0	8%	11%	33%

BTZ: bortezomib; iCR: immunophenotypic complete response; NE: not evaluated (bone marrow evaluation not performed at this time); sCR: stringent complete response; CR: complete response; VGPR: very good partial response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease.

## OS et PFS

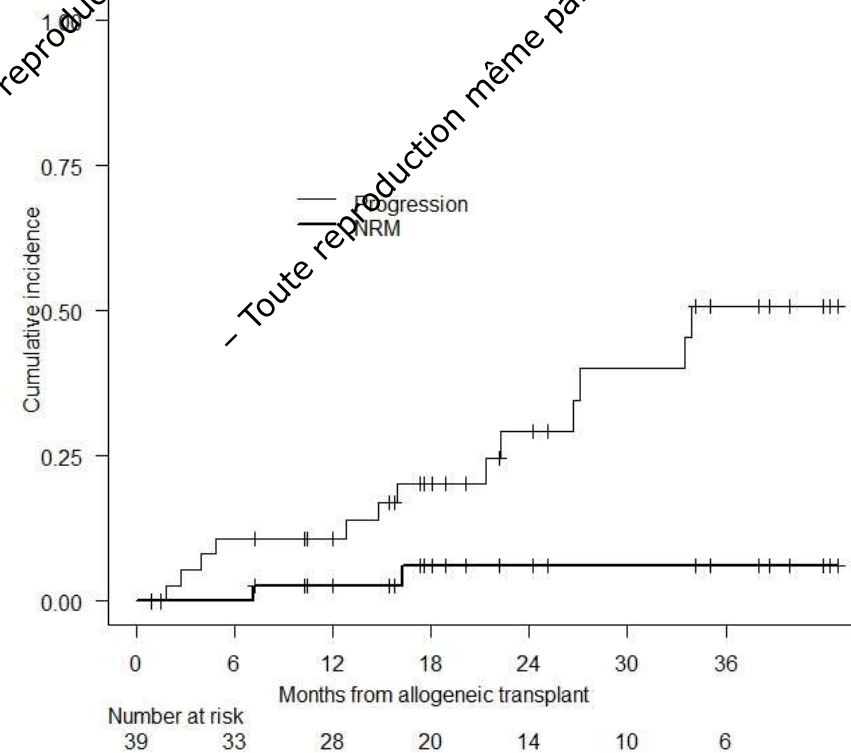
**OS @ 2 ans: 91% (CI: 74-97)**  
**PFS @ 2 ans: 65% (CI: 44-79)**



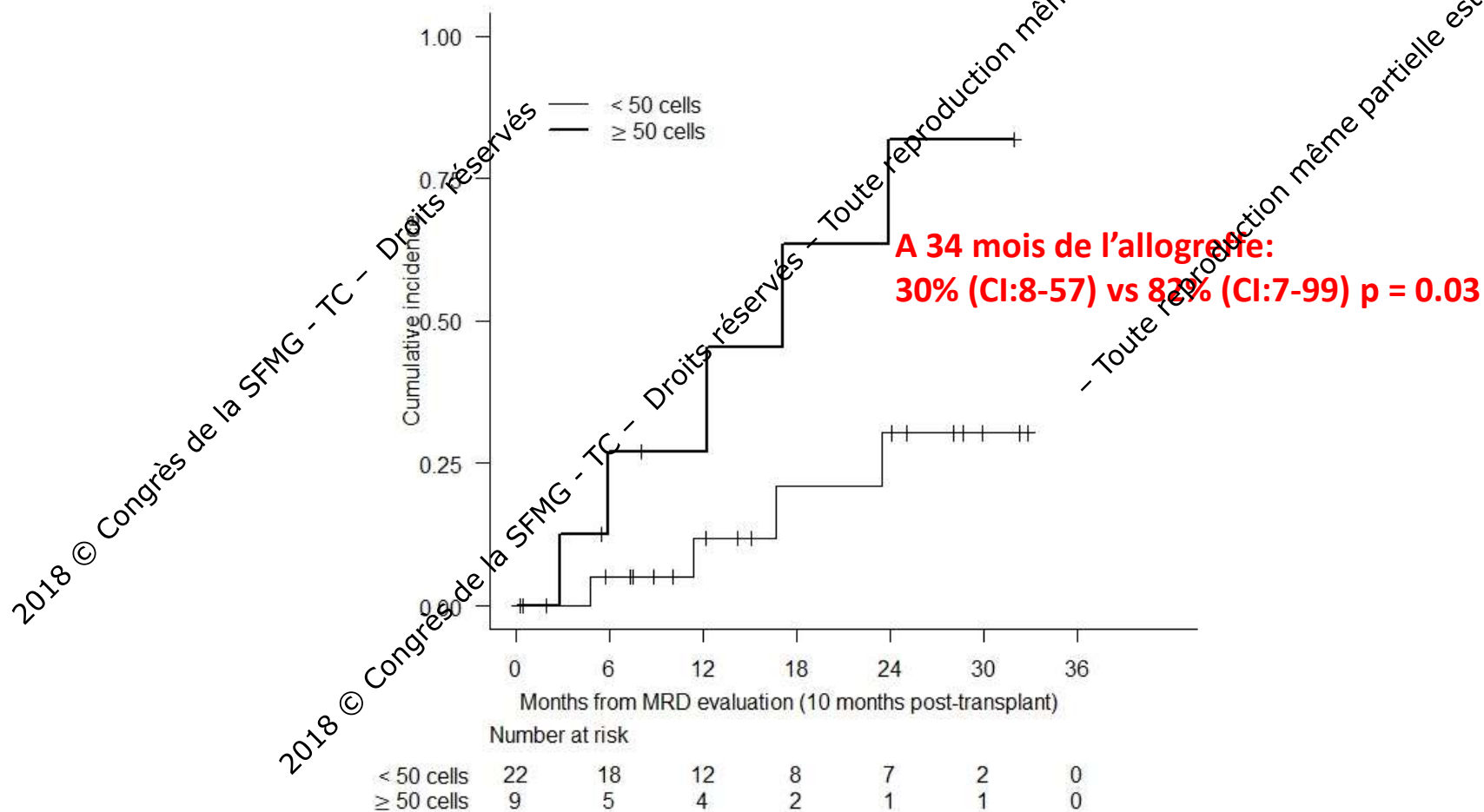
**3 patients décédés (1 de MM and 2 d'infection/GVH)**  
**Progression du MM chez 12 patients**

## Progression et NRM

**IC de progression @ 2 years: 29% (CI: 14-47)**  
**IC de NRM @ 2 ans: 6% (CI: 1-18)**



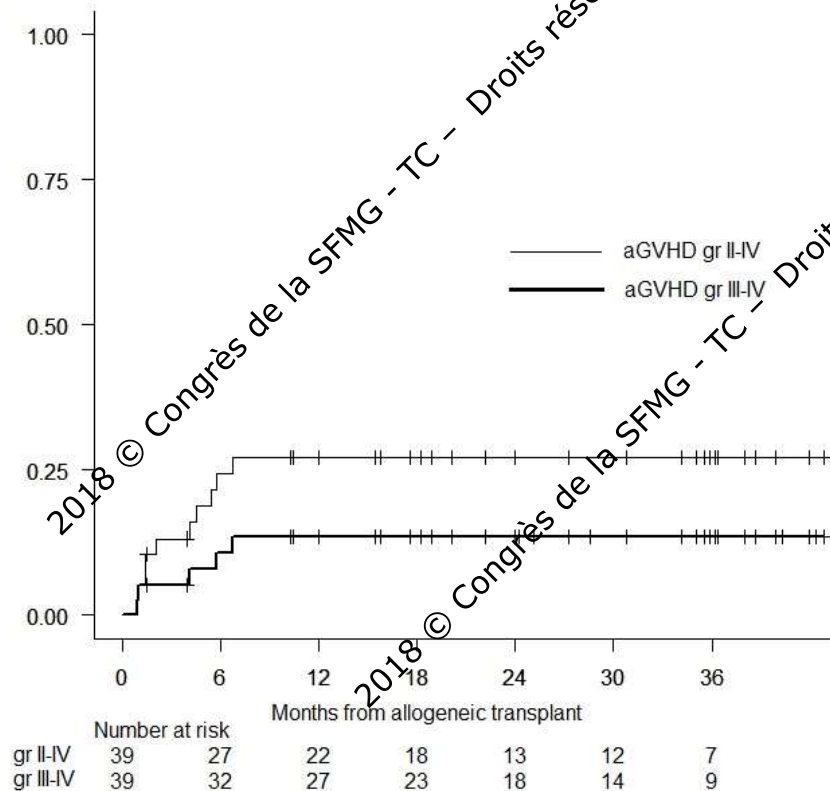
# Incidence cumulative de progression selon la MRD faite à +6 mois de Btz (+10 mois de l'allogreffe)



# Maladie du greffon contre l'hôte

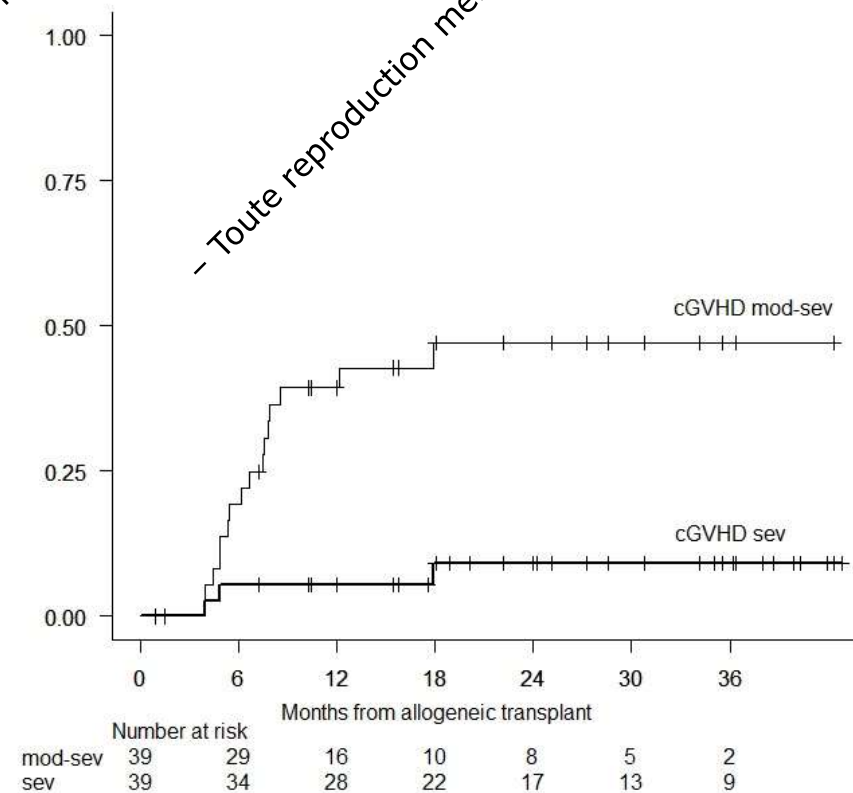
## Aiguë

**Grade II-IV @ 12 mois: 27% (CI: 14-42)**  
**Grade III-IV @ 12 mois: 14% (CI: 5-27)**



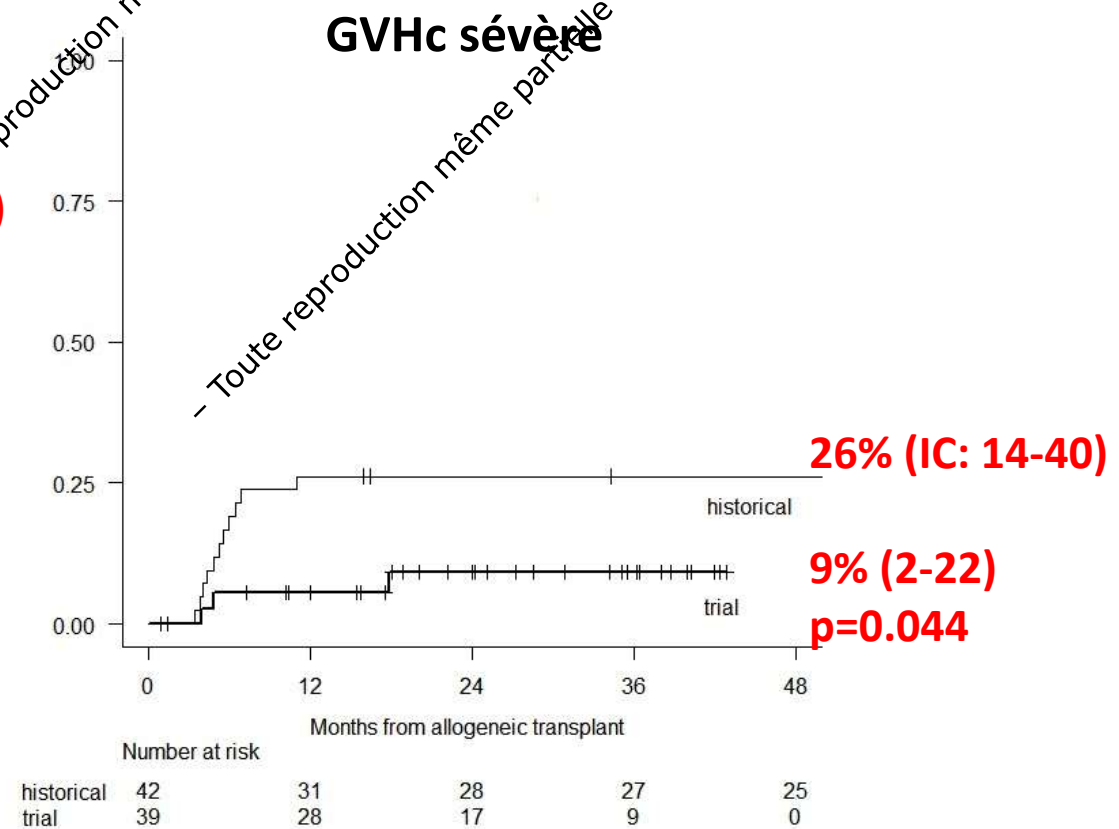
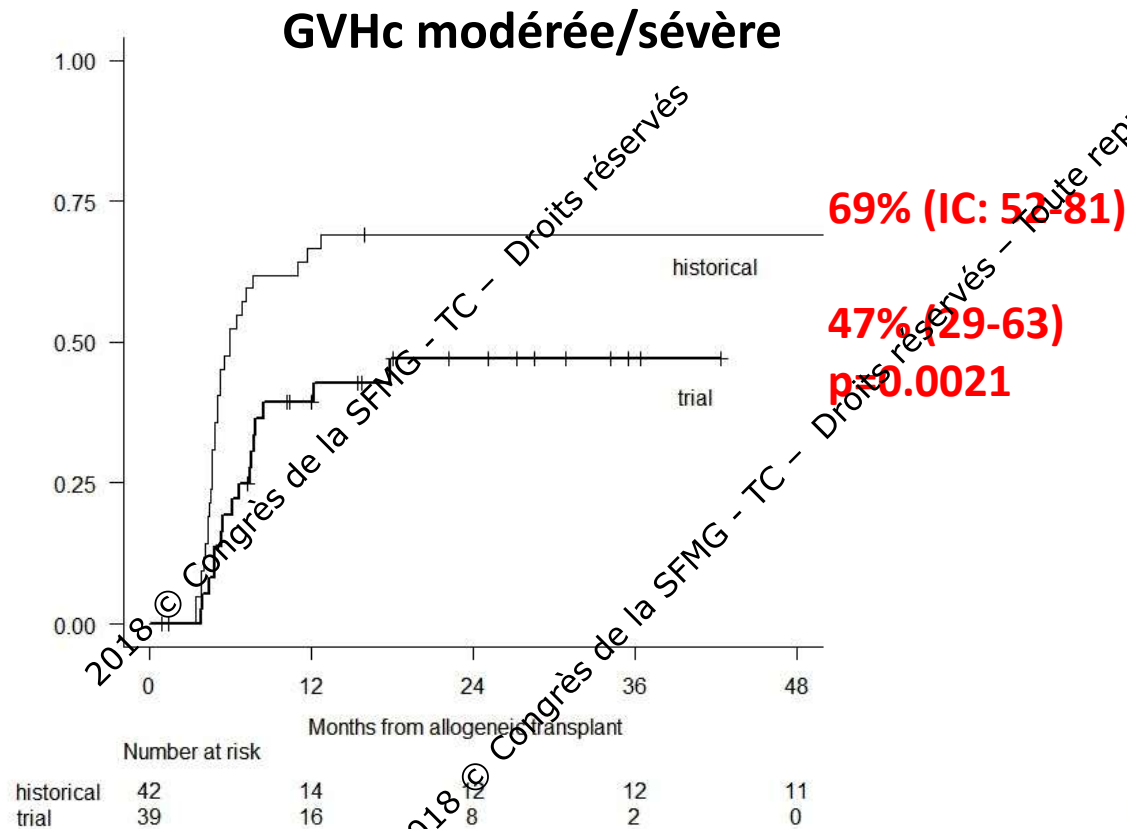
## Chronique

**Modérée/sévère incidence @ 24 mois: 47% (CI: 29-63)**  
**Sévère @ 24 mois: 6% (CI: 2-22)**



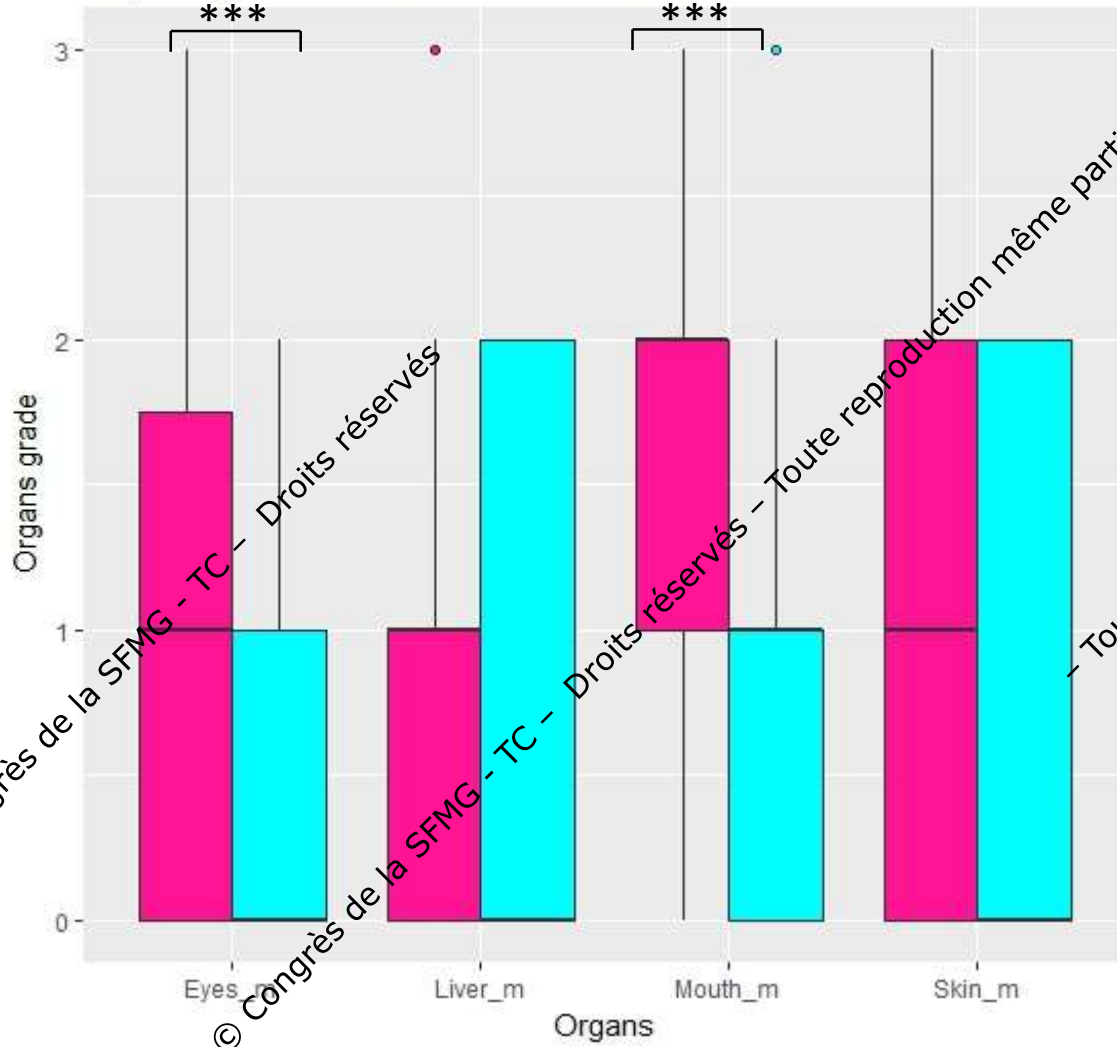
# Effet du Btz sur la GVH chronique

Comparaison avec cohorte contrôle de 42 patients avec MM et alloGCS en tandem 2009-2017





Organs grade involvement in Btz versus No Btz cohorts



**Yeux:  $p = 0.004$**   
**Bouche:  $p = 0.006$**

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Effets indésirables de grade 3-5 associés ou potentiellement associés au Btz

	III	IV	V
Virémie EBV	8	0	0
Cystite hémorragique	3	0	0
Diarrhée	1	0	0
Infection herpès simplex	1	0	0
Carcinome épidermoïde peau	1	0	0
Thrombopénie	3	0	0
Infection cérébrale	0	1	1

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

# Conclusions

- L'administration of Btz 1,3 mg/m<sup>2</sup> SC aux 2 semaines x 1 an débutant à J+120 après l'allogreffe est sécuritaire
- L'allo GCS tandem suivie de Btz en consolidation mène à un taux élevé de rémission complète immunophénotypique (63%)
- L'identification de < 50 cellules myélomateuses 10 mois après l'allo GCS/6 mois après le Btz semble prédire une évolution favorable
  - Ce seuil pourrait être utilisé pour des interventions thérapeutiques lors de prochaines études
- Enfin, le Btz après l'allo GCS diminue l'incidence et la sévérité de la GVH chronique

# Remerciements

- Nos patients et leurs familles
- Équipe de recherche clinique en greffe
  - Séverine Landais Ph.D.
  - Johanne Blais
  - Mélissa Fournier-Martinez
  - Stéphanie Laliberté
  - Yu Lin Luo
  - Céline Nkoué
  - Catherine Paquin

- Collègues de Montréal:
  - Centre hospitalier de l'université de Montréal
  - McGill University Health Center
  - Hôpital Général Juif
  - Centre hospitalier universitaire de Québec

MYÉLOME  
CANADA



MYELOMA  
CANADA

Maryse & William Brock CHAIR  
*in Applied Research into  
Stem Cell Transplantation*

- Janssen Canada



2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

Toute reproduction même partielle est interdite.

Toute reproduction même partielle est interdite.