

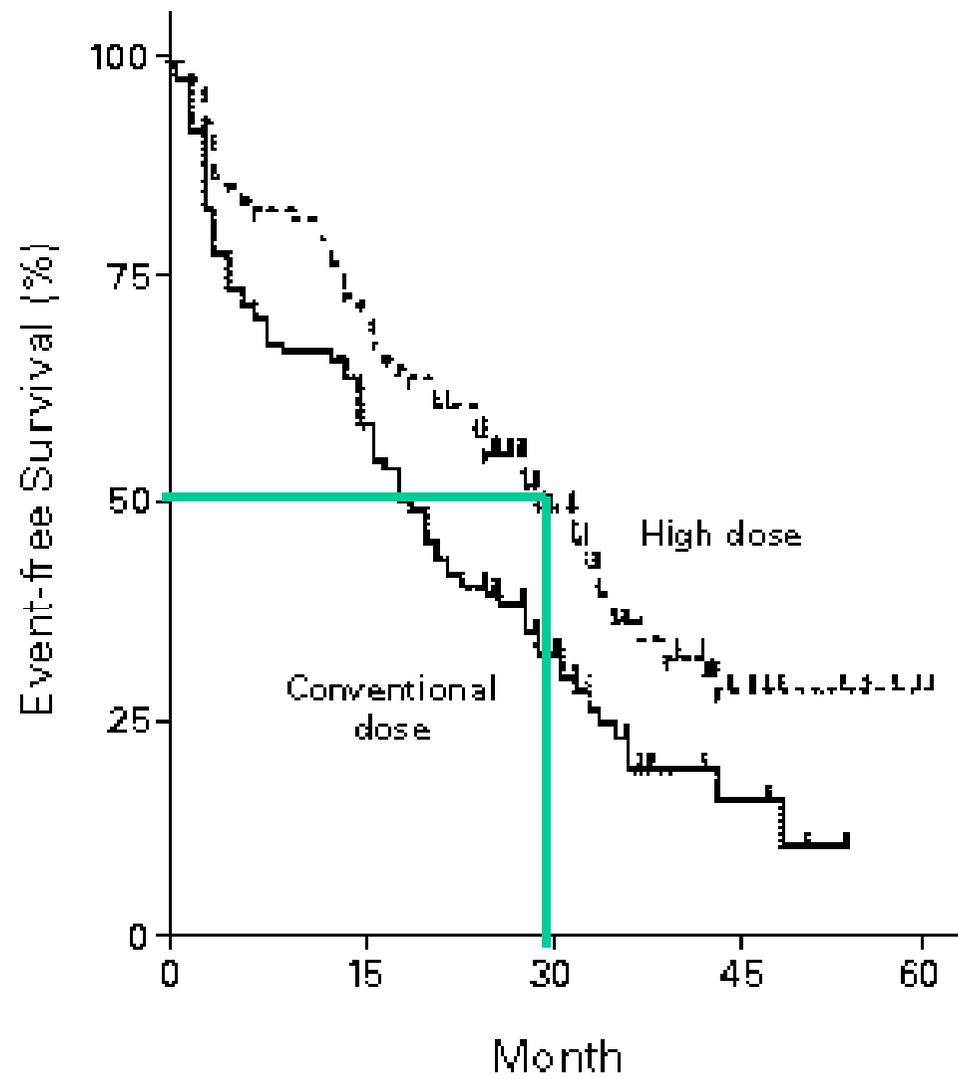
Allo greffe pour les myélomes et
les lymphomes.

Quelles données nouvelles?

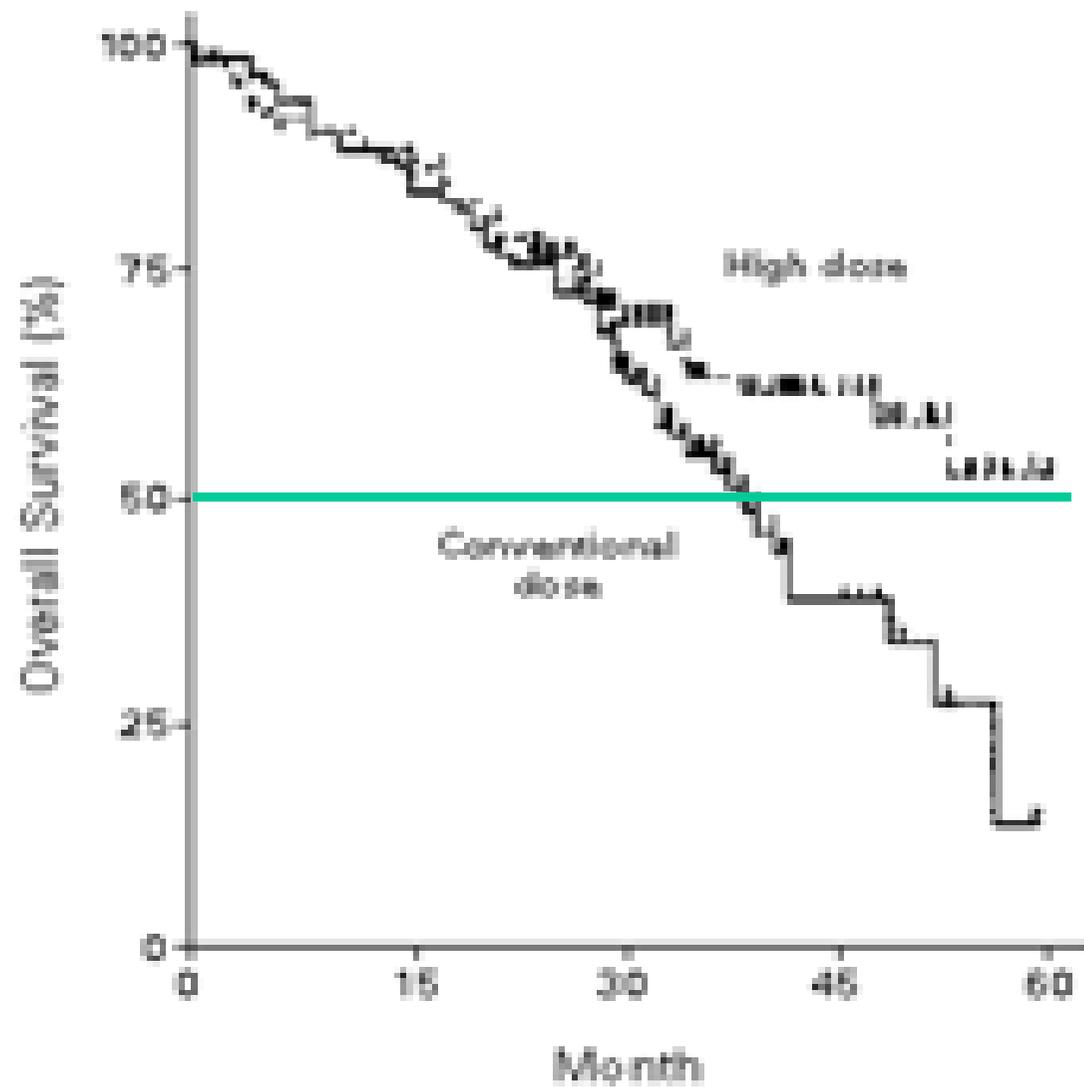
Quel avenir?

Myélomes

Quels résultats avec les
traitements conventionnels?



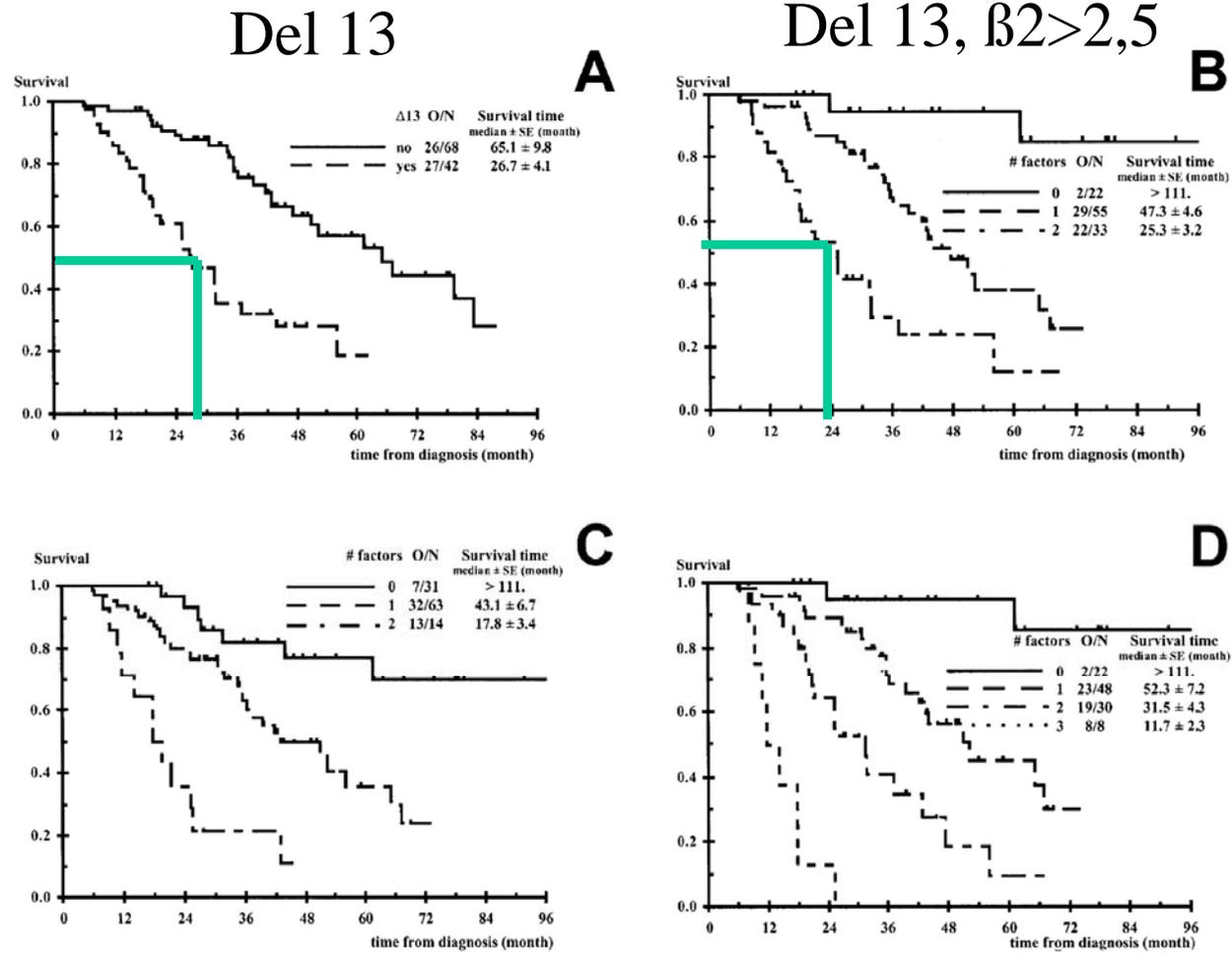
Conventional dose	58 (48-68)	32 (23-42)	15 (7-28)	10 (3-27)
High dose	71 (61-79)	50 (39-55)	28 (18-40)	28 (18-40)



Conventional dose
High dose

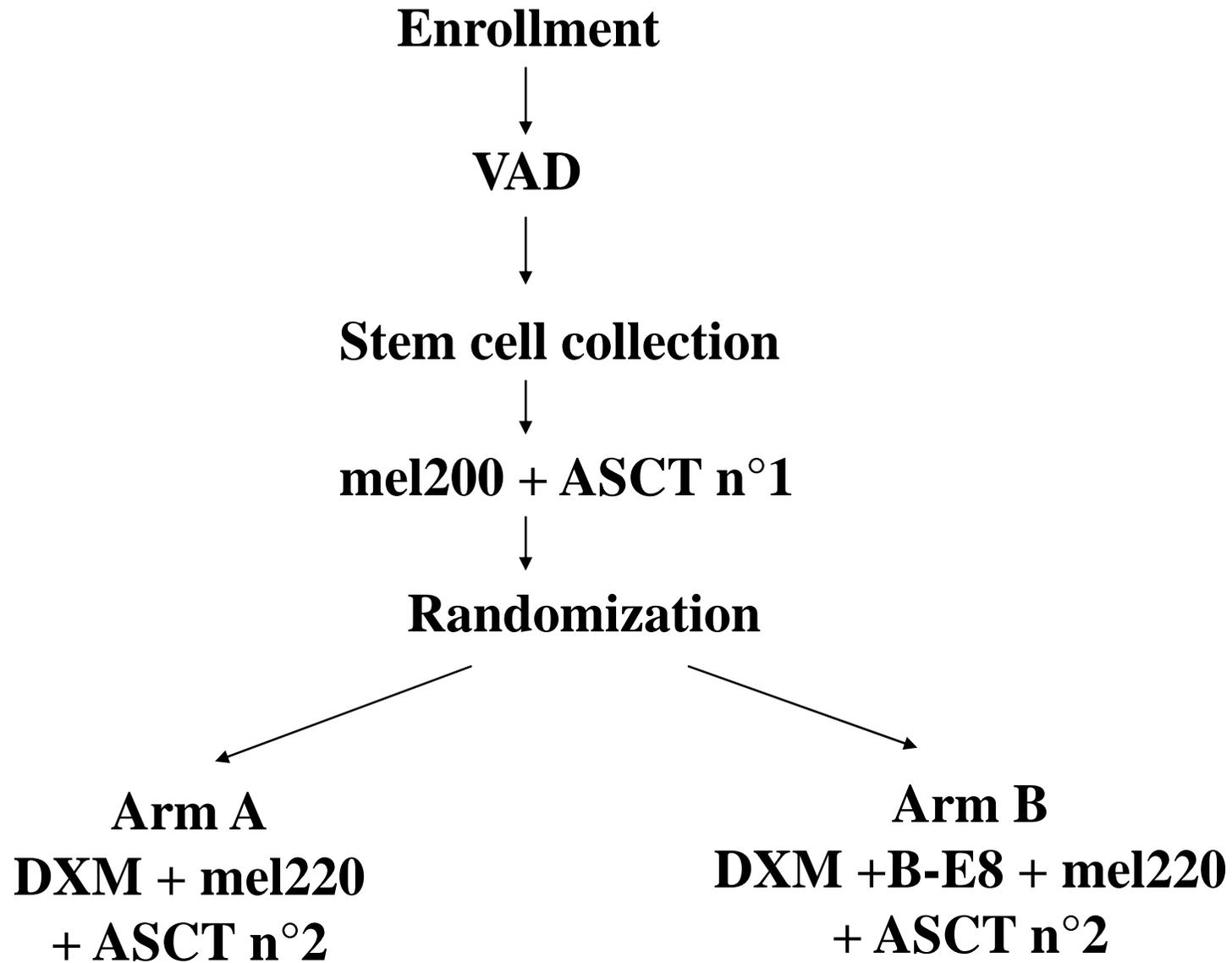
63 (53-73) 55 (33-56) 12 (1-46)
69 (59-78) 61 (59-71) 52 (36-67)

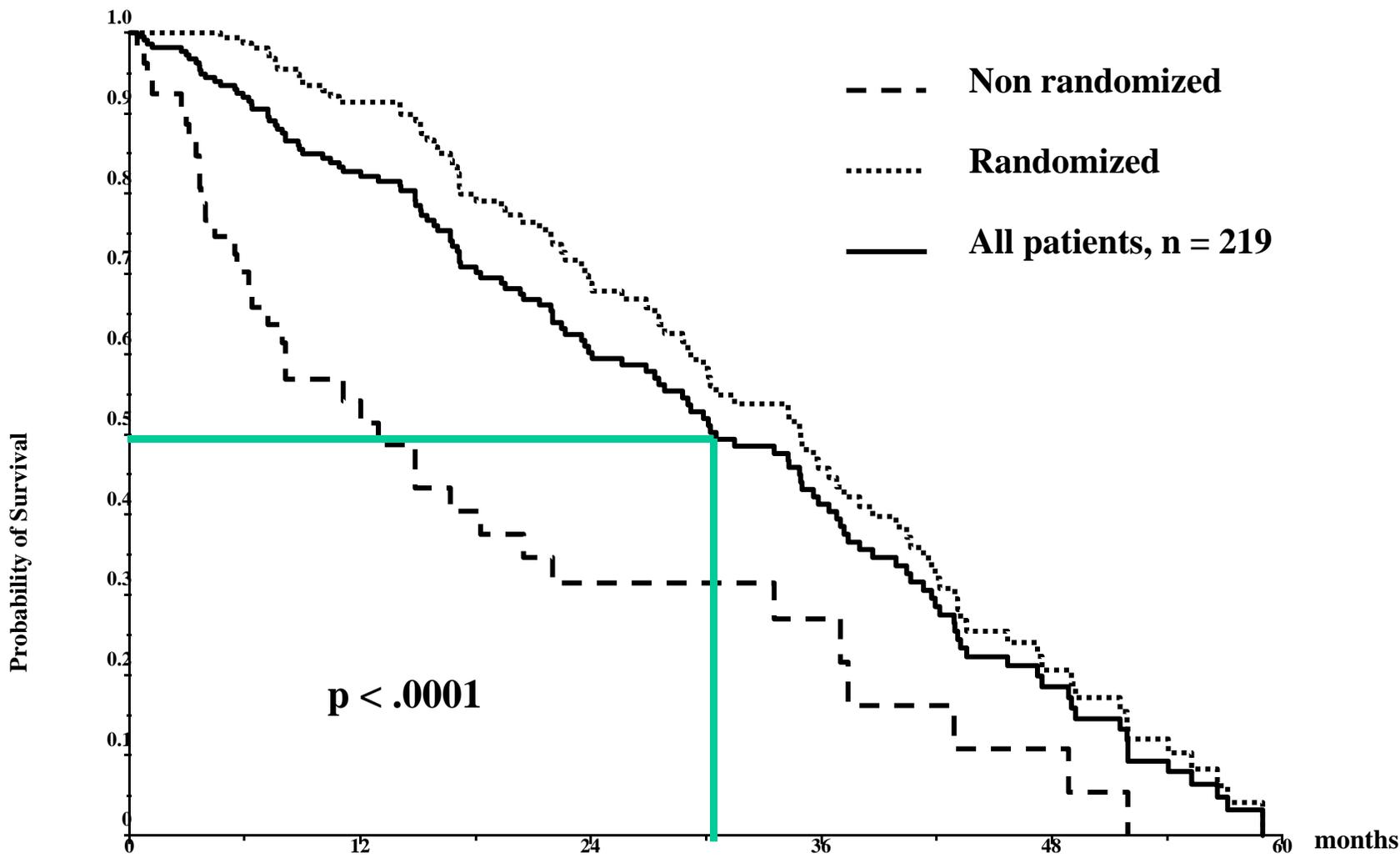
Figure 1.



Facon, T. et al. Blood 2001;97:1566-1571

Figure 1 : IFM 99-04 trial profile





No. At risk	166	122	72	40	13
Randomized	53	20	10	7	2
Non randomized					

Figure 4. Event-free survival

Myelome

Allogreffe à conditionnement
atténué.

Kroger N et al Blood 2002; 100: 3919

Caractéristiques des patients

- N: 21
- Age: 50 (32-61)
- Myélome stade II/III. Autres caractéristiques???
- Tous déjà autogreffés une fois au moins.
- Conditionnement: Flu Mel ATG

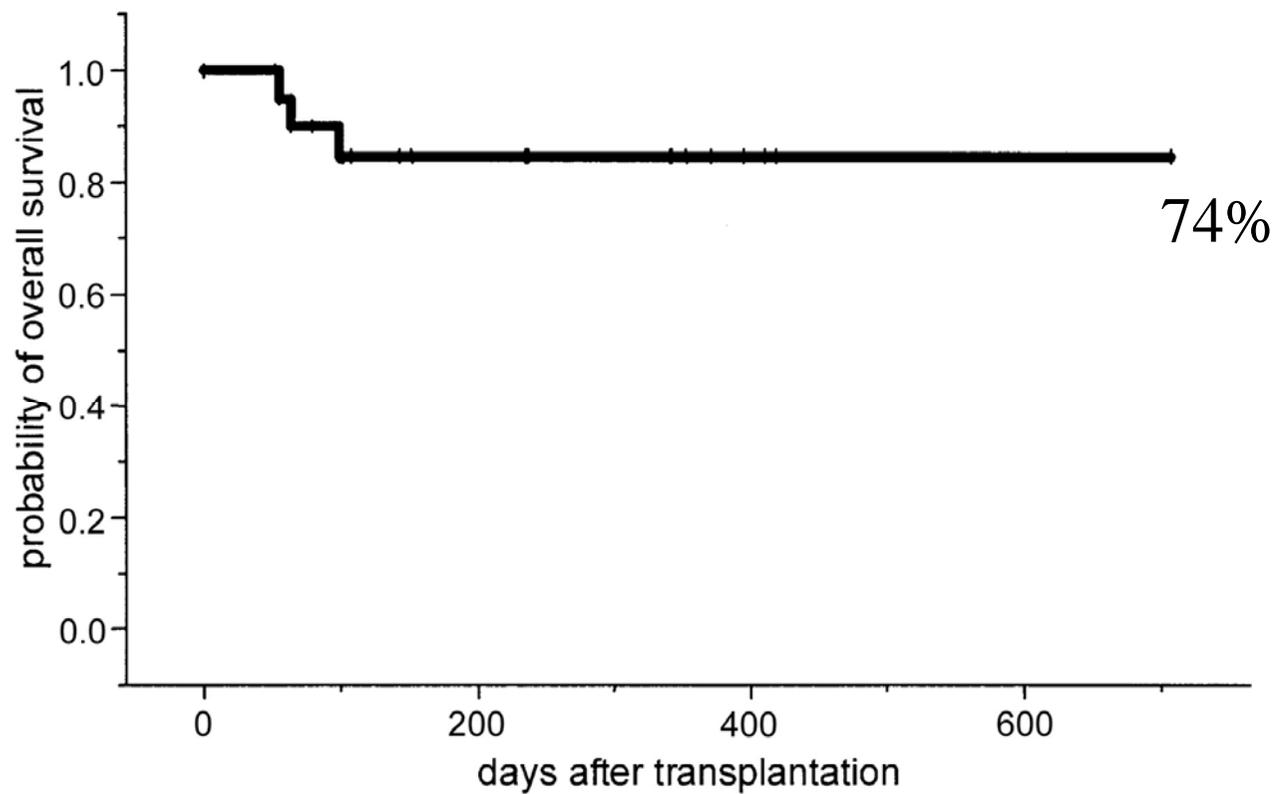
Kroger N et al Blood 2002; 100: 3919

Résultats

- TRM 10% à 100 j et 26% à 1 an.
- Suivi médian lors de la publication:
13 mois!

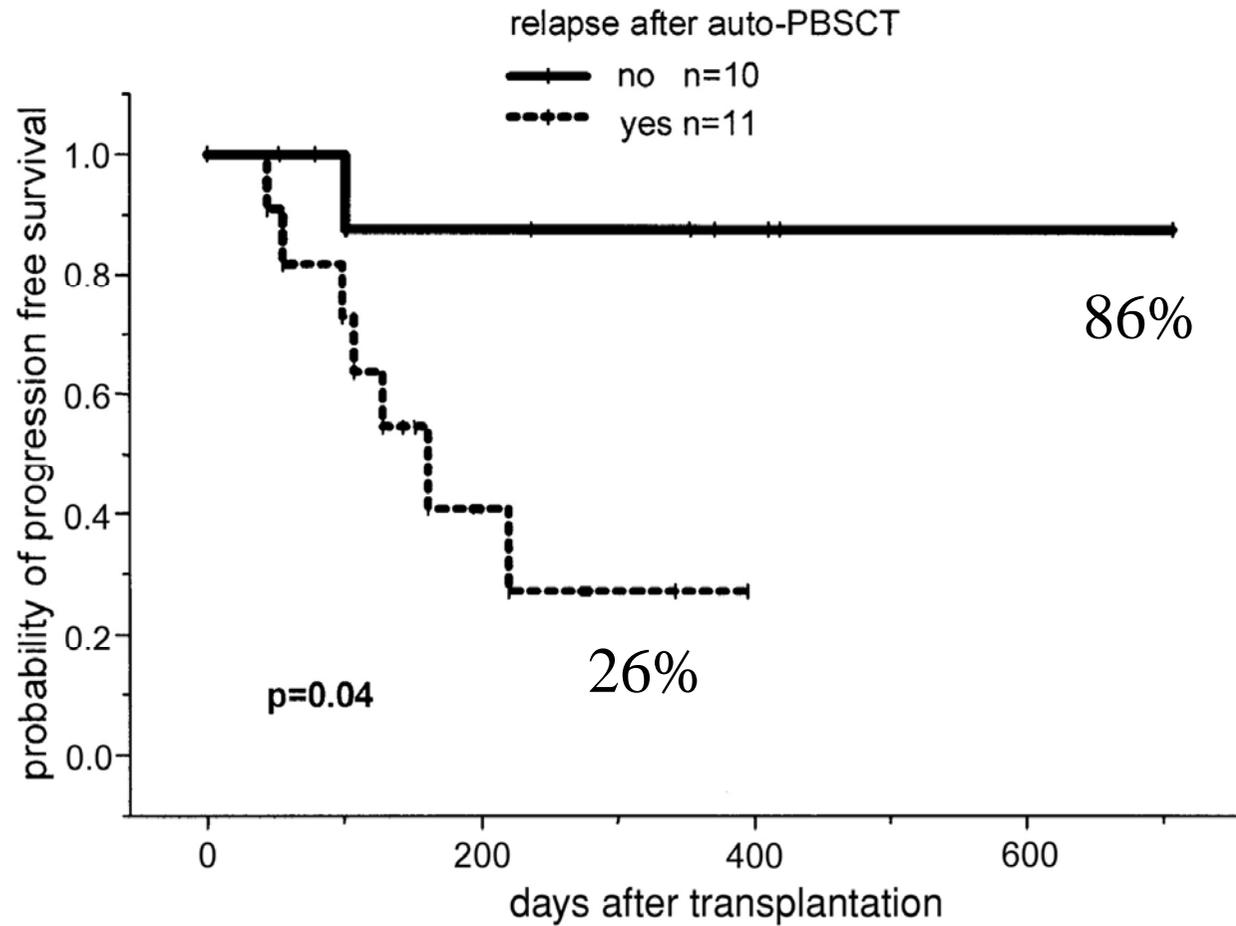
Kroger N et al Blood 2002; 100: 3919

Figure 1.



Kroger, N. et al. Blood 2002;100:3919-3924

Figure 3.



Kroger, N. et al. Blood 2002;100:3919-3924

Conclusion et enseignements

- Publier tôt.
- Ne pas s'embarrasser de facteurs pronostiques trop sophistiqués.
- Greffer tôt quand même.

Kroger N et al Blood 2002; 100: 3919

Tandem auto/mini allo

Maloney DG et al Blood 2003; 102: 3447

Patients et méthodes

- MM prétraités âgés de 52 ans (29-71)
- Auto HDM 200 puis allo ICT 2Gy Cy-MMF
- NB: Délai auto-allo: 62 jours (40-229)

Maloney DG et al Blood 2003; 102: 3447

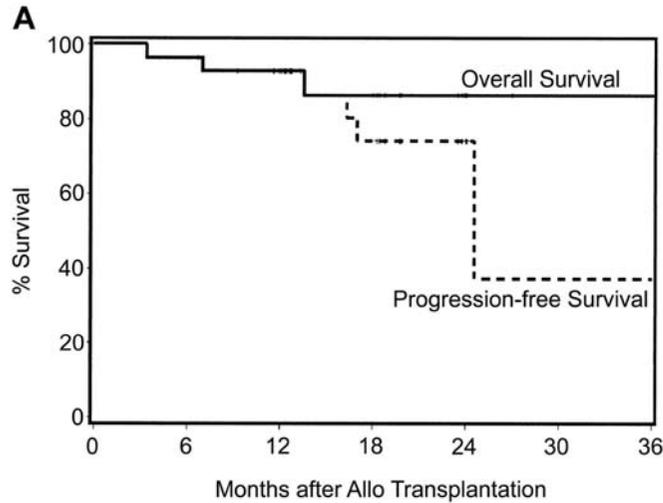
Résultats

- Reconstitution hémato post allo: 100%
- Durée d'aplasie post allo: 0 jours
- Durée Hospitalisation: 0 jours (0-37)
- GVHa III/IV: 8%
- GVHc Extensive: 46%
- TRM:?

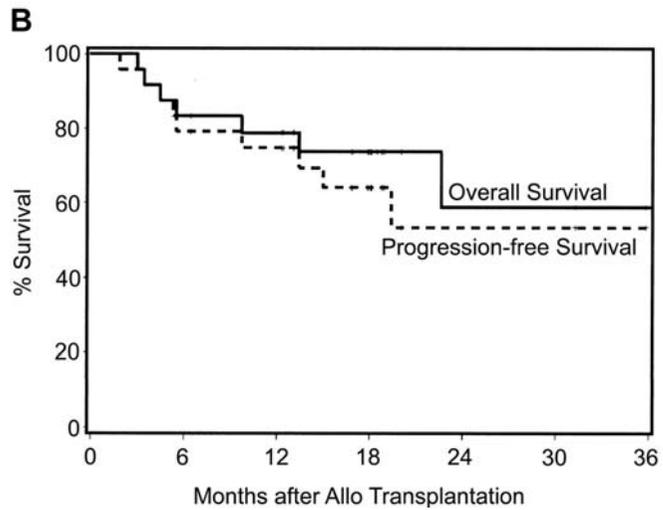
Maloney DG et al Blood 2003; 102: 3447

Figure 5. Kaplan-Meier estimates of overall survival and progression-free survival following nonmyeloablative allografts

Med FU: 18m



CR-PR



Rech-Ref

Maloney, D. G. et al. Blood 2003;102:3447-3454

Conclusion et enseignements

- Faisable.
- Manque sérieusement d'analyse des facteurs pronostiques.
- Suivi encore court.
- Actualisation récente montrerait rechutes systématiques et abandon de la mini???
- ASH 2005: Pas d'actualisation de DM, Un abstract italien et un abstract espagnol: discordant....!

Myelome

Allogreffe à conditionnement
atténué.

Kroger N et al Blood 2004;103: 4056

Impact de la Del 13

Caractéristiques des patients

- N: 68 (sur 140- rétrospectif et *f* des datas disponibles.
- Age: 53 (32-65)
- Les patients avec del 13 sont moins souvent CMV + et sont greffés plus tôt (16m vs 27)

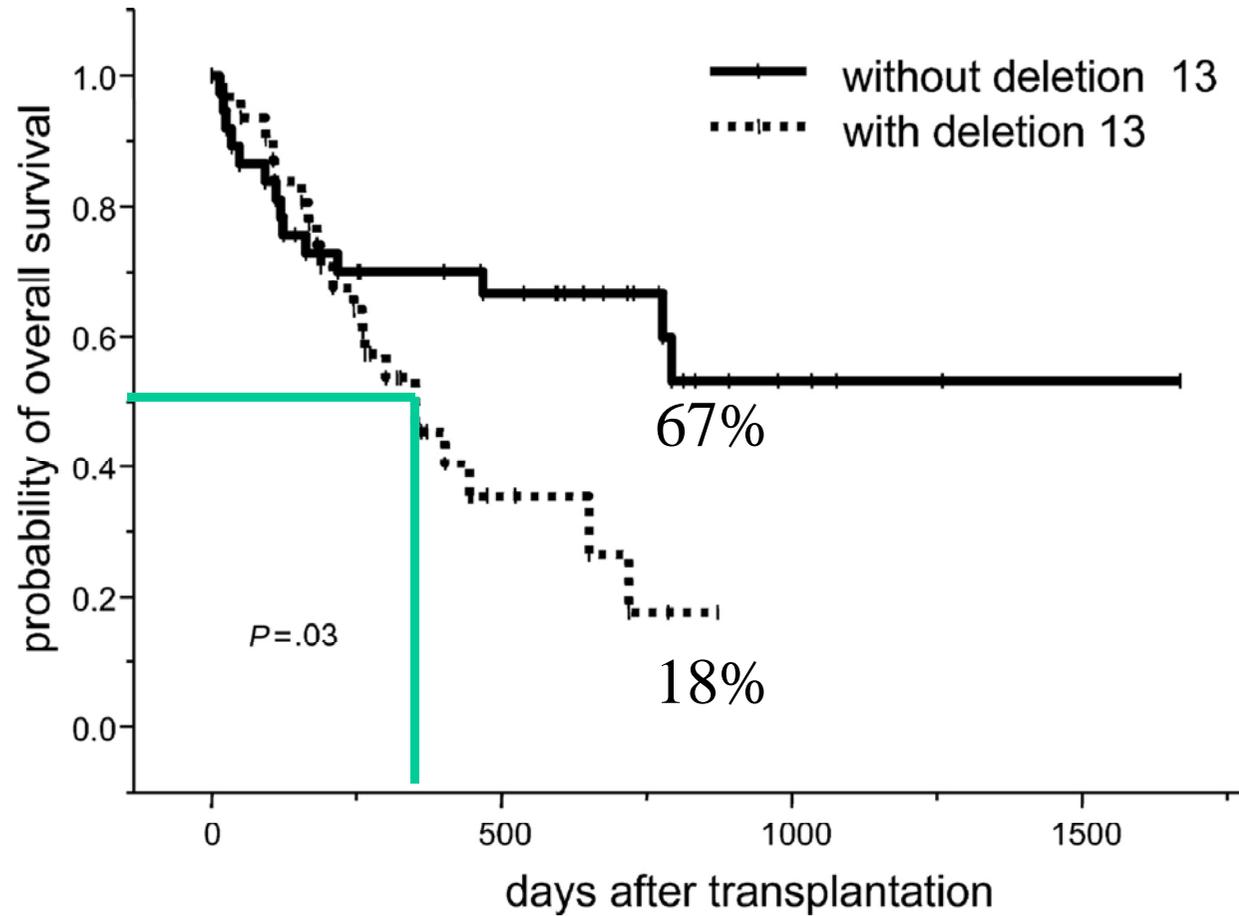
Kroger N et al Blood 2004;103: 4056

Résultats

	Del 13 +	Del 13 -	<i>P</i>
Reconstitution Hémato	13	13	.4
GVHA II IV %	43	36	.5
GVHC %	26	27	.9
TRM 1an %	18	24	.4

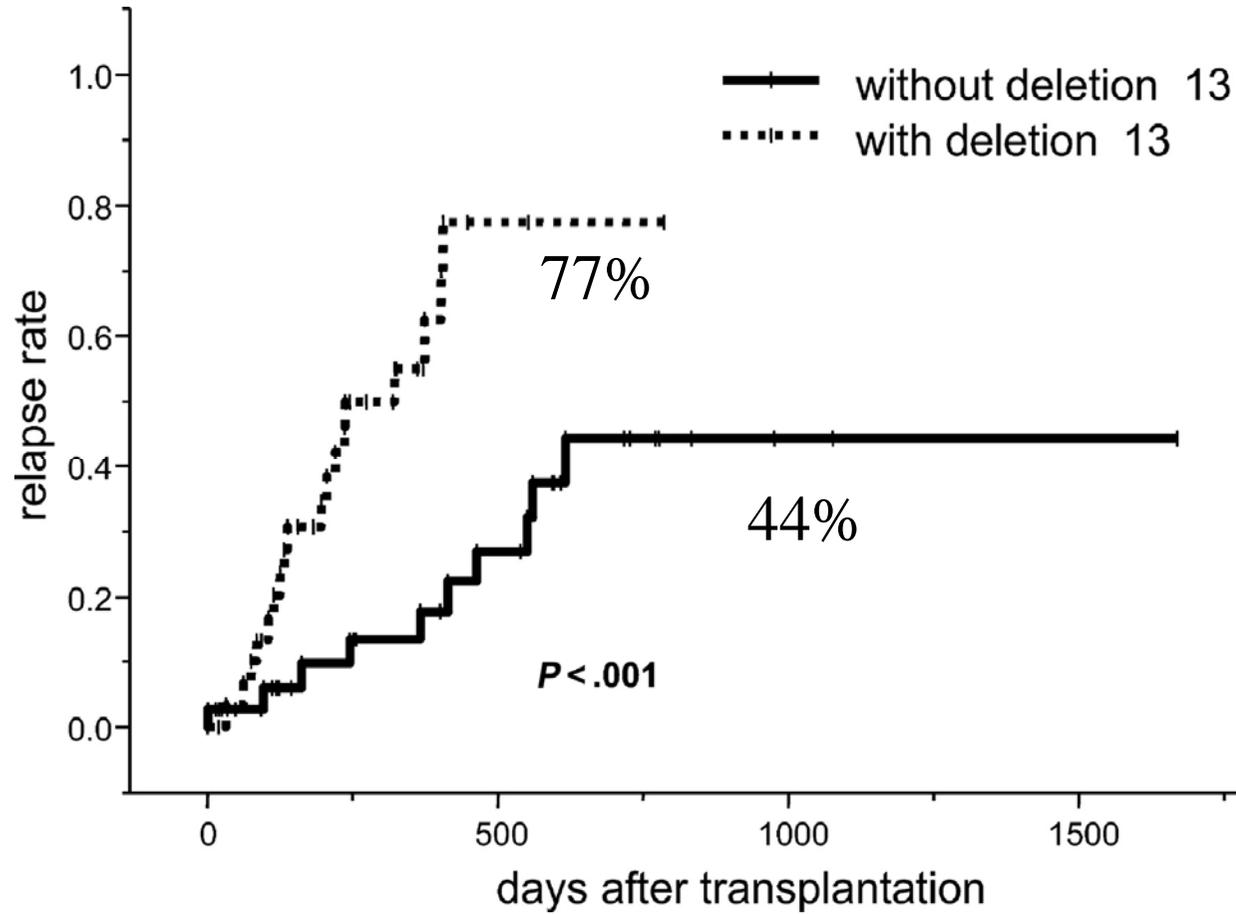
Kroger N et al Blood 2004;103: 4056

Figure 3. Overall survival



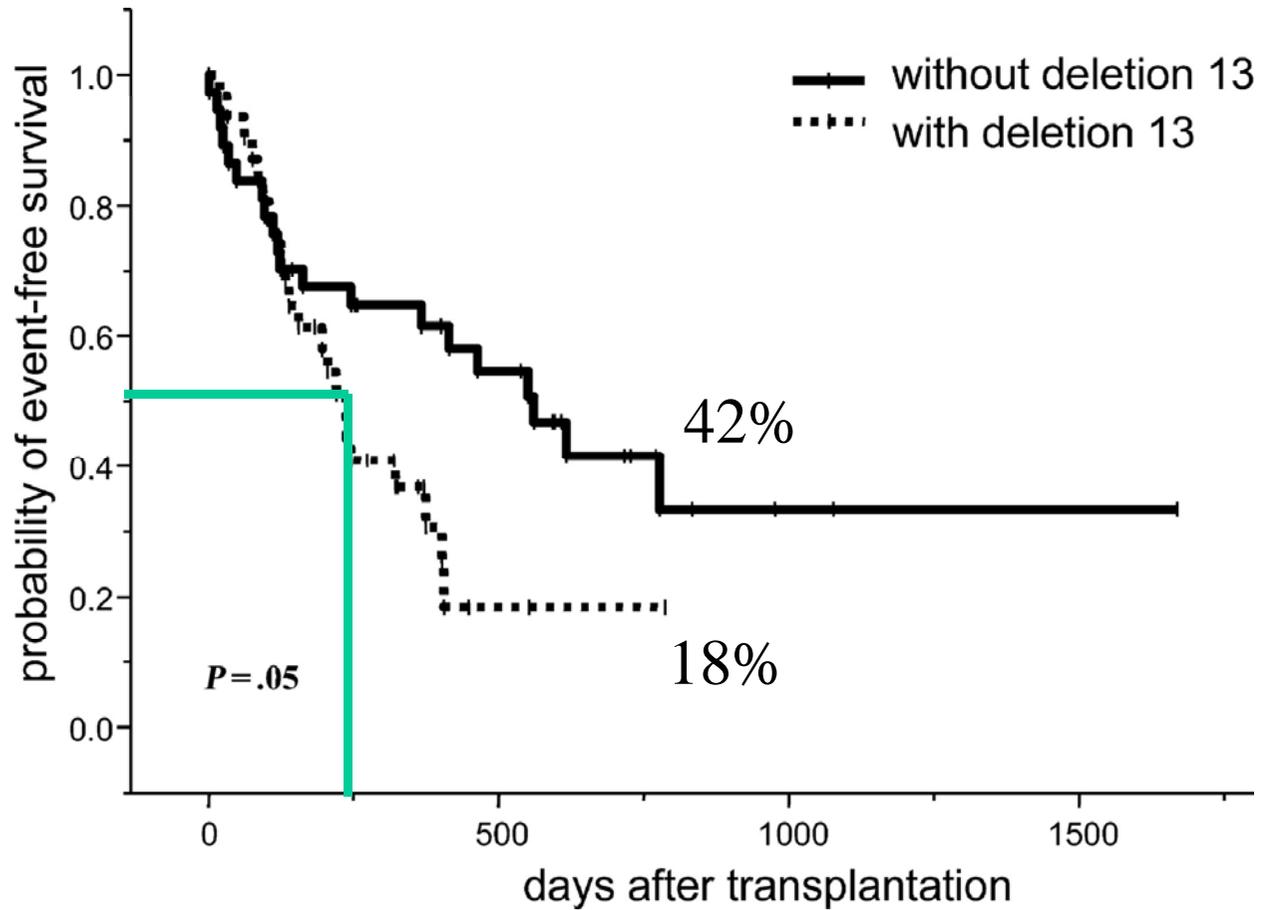
Kroger, N. et al. Blood 2004;103:4056-4061

Figure 2. Relapse rate



Kroger, N. et al. Blood 2004;103:4056-4061

Figure 4. Event-free survival



Kroger, N. et al. Blood 2004;103:4056-4061

Facteurs pronostiques

	OS	EFS	Rech	TRM
	HR	HR	HR	HR
>/= 2 HDT	2.48 <i>p</i> : .02	-	-	-
Del 13	-	1.94 <i>p</i> : .04	3.28 <i>p</i> : .01	-
< 50 ans	-	-	-	.13 <i>p</i> : .05

Kroger N et al Blood 2004;103: 4056

Conclusion et enseignements

- Là encore, il est montré l'intérêt d'une greffe précoce.
- L'existence d'une del 13 est clairement associée à un résultat médiocre et incite à réfléchir à des modalités de greffe différentes, à des stratégies de contrôle de la maladie résiduelle plus efficaces.

DLI et Thalidomide

Kroger N et al Blood 2004; 104: 3361

Patients et méthodes

- Patients: 18 echecs de DLI préalable.
- Méthodes: Thalidomide 100 mg/j et DLI
Délai entre thal et DLI: 15j (13-74)

Kroger N et al Blood 2004; 104: 3361

Résultats

- ORR: 67% dont 22% de RC
- OS et PFS à 2 ans: 100% et 84%
- Toxicité:
 - Fatigue grade I/II: 68%
 - Neuropathie grade I/II: 28%
 - GVHa grade I: 2 patients
 - GVHc Limitée : 2 patients

Kroger N et al Blood 2004; 104: 3361

Myelome

Allogreffe à conditionnement
atténué.

Crawley C et al Blood 2005;105:4532

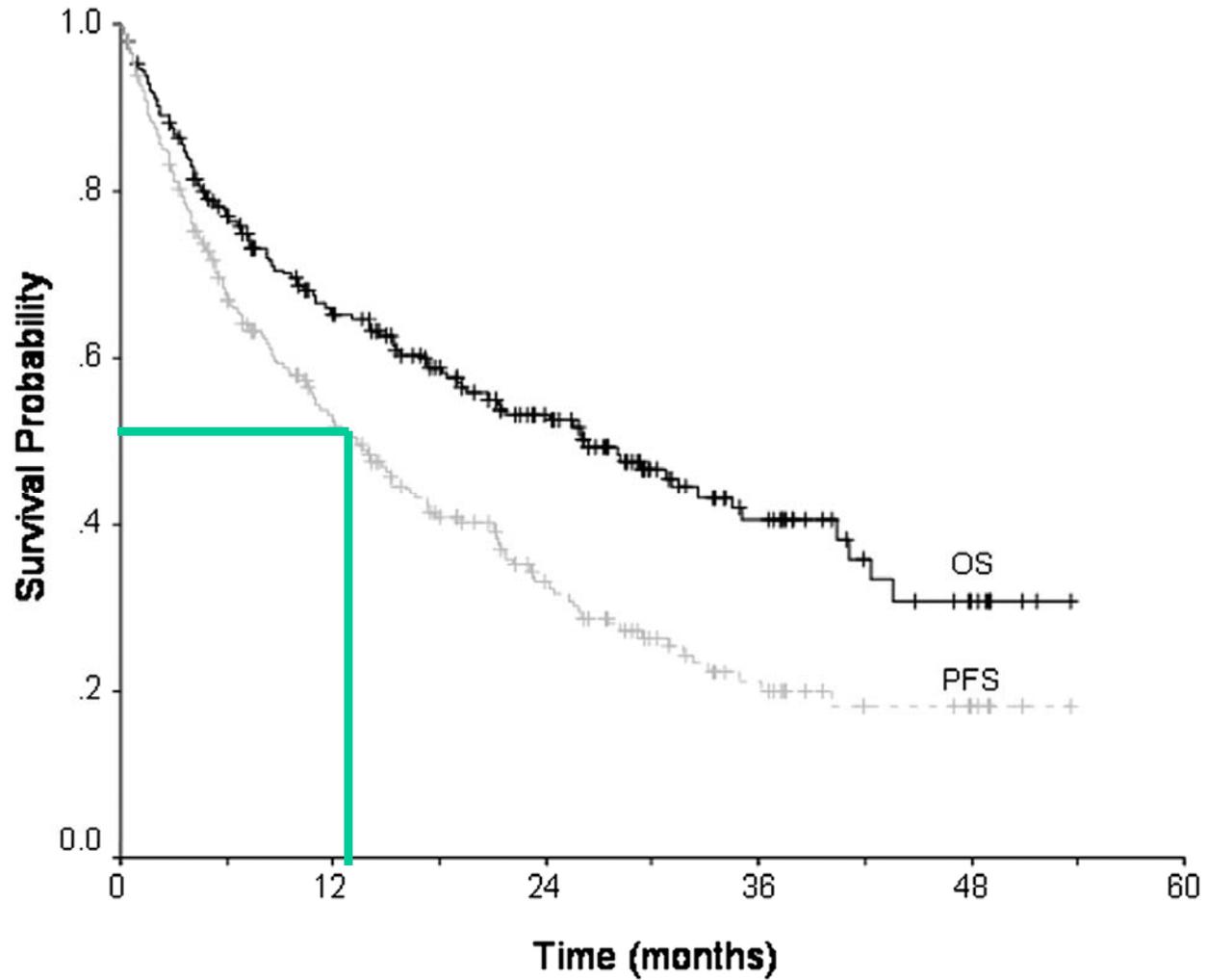
Caractéristiques des patients

- N: 239
- Age : 52 (32-66)
- Durée de la maladie: 1,6 ans (0,2-11)
- N d'auto avant : 1:146; ≥ 2 : 23
- Donneur: Fam comp: 178; MUD: 32
- Greffon: CSP:183; BM: 46
- Statut de la maladie:
CR/PR: 145; stable: 22; prog: 62

Conditionnementsssss

Drogues	No Ab	ATG	Campath
FD TBI	34	0	1
FD Bus	5	30	2
FD Bus Aut	0	6	1
FD Mel	34	7	44
FD TBI Mel	4	0	1
FD Mel Cy	2	13	4
FD Cy	12	3	1
FD TBI Cy	0	11	0
Autre !!!	4	9	1

Figure 1. Overall and progression-free survival

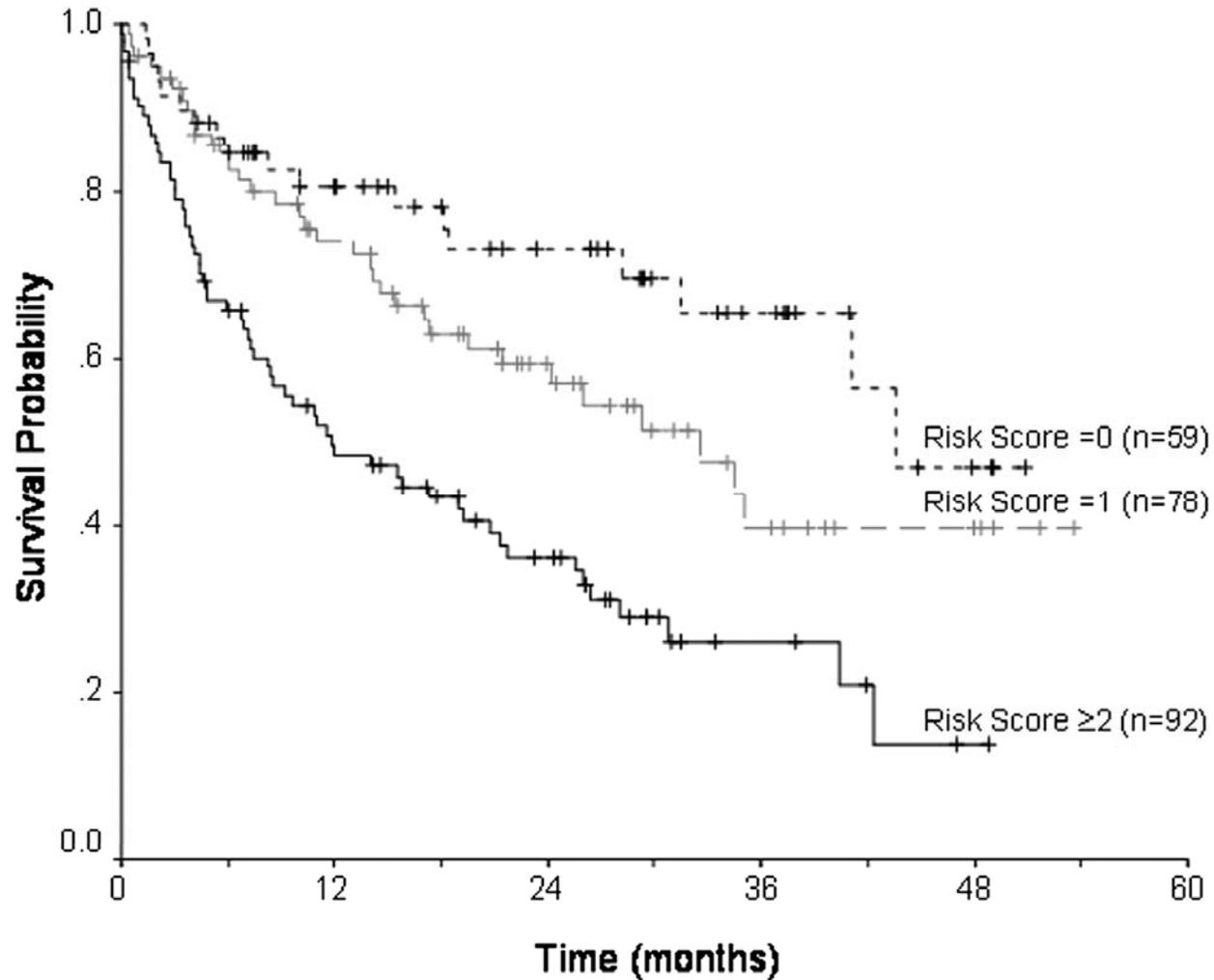


Crawley, C. et al. Blood 2005;105:4532-4539

Facteurs pronostiques pour la survie: Analyse multivariée

	RR	P
Statut pré G		
RC1	1,00	
RC>1	1,93	.02
SD/PD	2,95	.001
Greffe ant		
0/1	1,00	
>/=2	2,05	.01
D/R Sex		
DF/RH	1,45	.06

Figure 2. Overall survival with respect to number of risk factors (chemosensitive disease, > 1 prior transplantation; and female donor-male recipient; 0, 1, and ≥ 2)

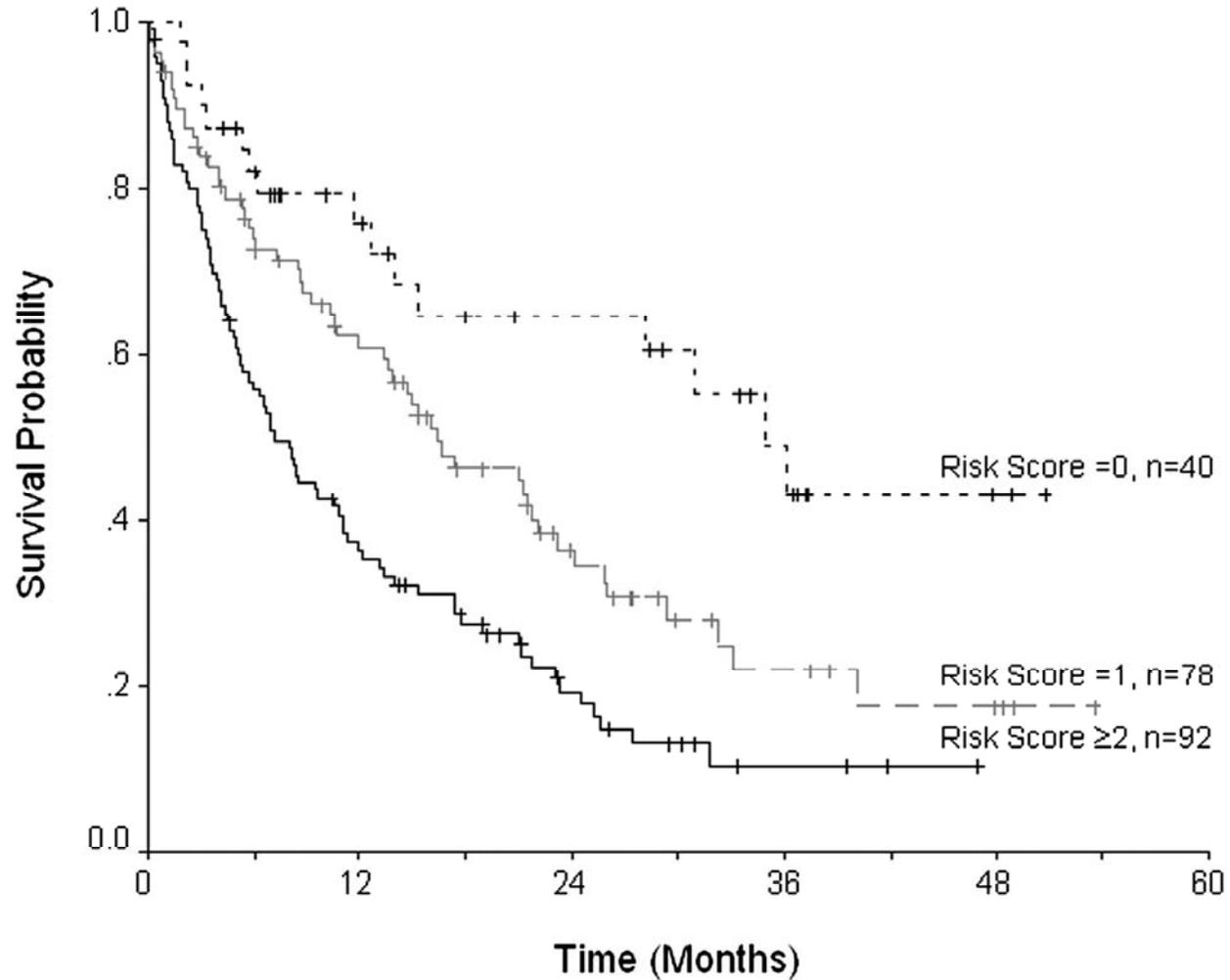


Crawley, C. et al. Blood 2005;105:4532-4539

Facteurs pronostiques pour la survie sans progression

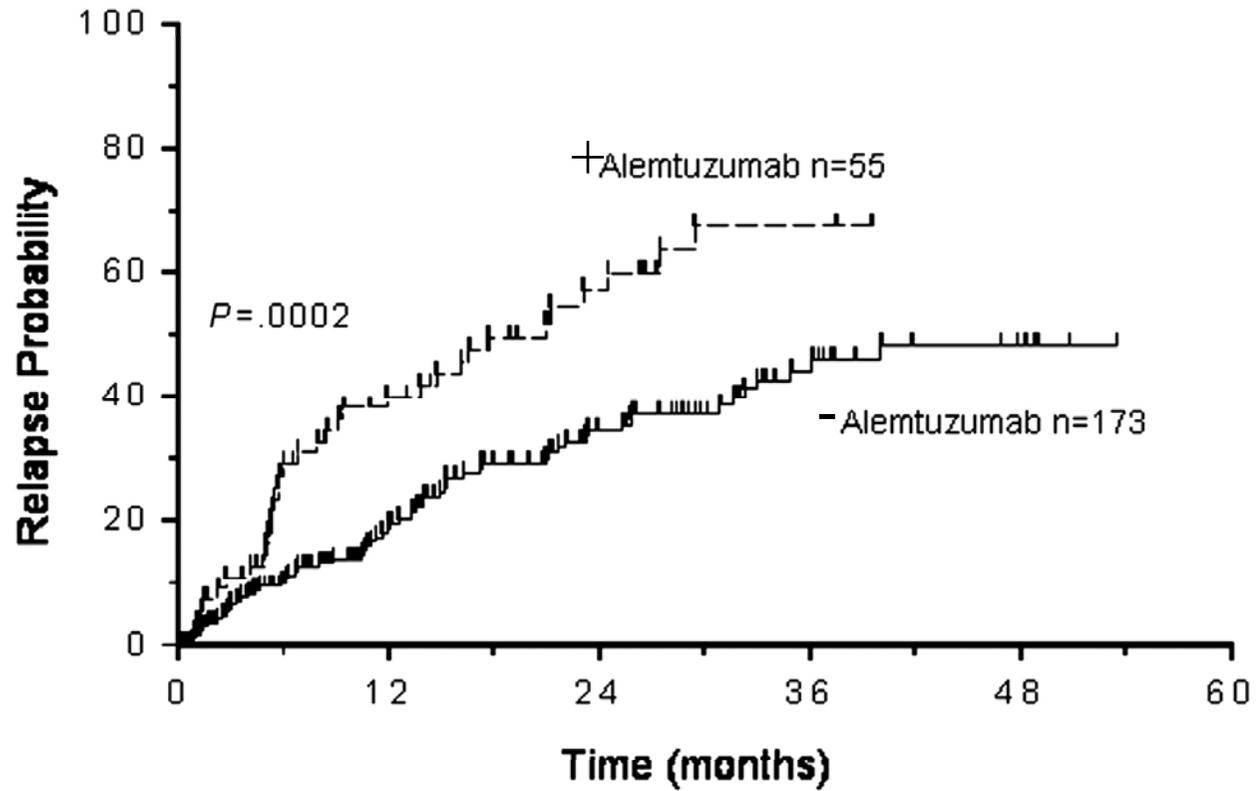
Statut pré G	RR	P
RC 1	1,00	
RC>1	1,45	.1
SD/PD	2,42	.001
Campath		
Non	1.00	
Oui	1.83	.001

Figure 3. Progression-free survival with respect to the presence of the risk factors: chemosensitive disease and alemtuzumab conditioning



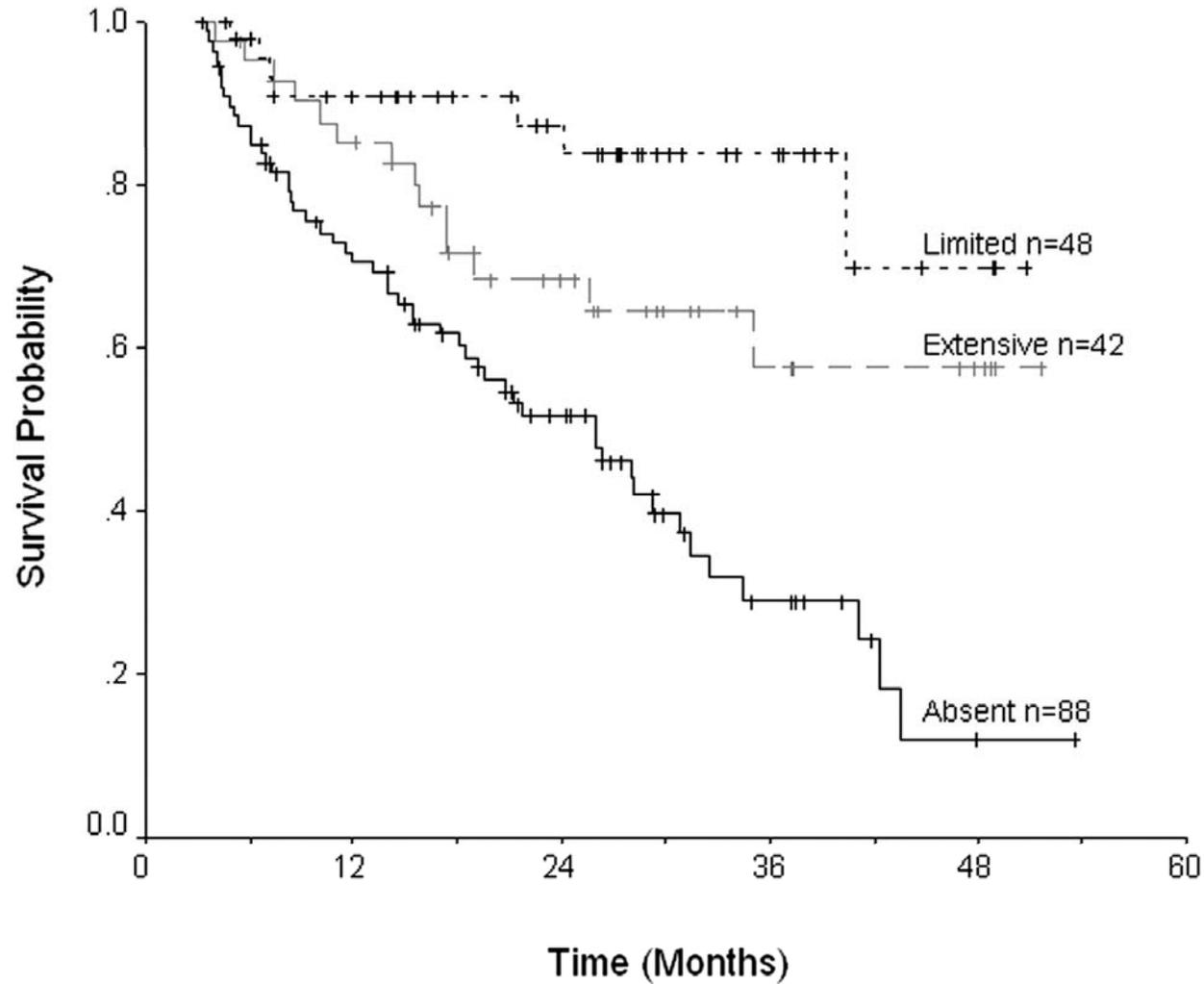
Crawley, C. et al. Blood 2005;105:4532-4539

Figure 5. Effect of alemtuzumab on progression



Crawley, C. et al. Blood 2005;105:4532-4539

Figure 4. Overall survival with respect to the presence of chronic graft-versus-host disease



Crawley, C. et al. Blood 2005;105:4532-4539

Facteurs pronostiques pour la TRM

D/R sexe	RR	P
Autres	1	
DF/RH	2,45	.001
Durée de la maladie		
< 1an	1	
>/= 1an	2,25	.005

Conclusion et enseignement

- Greffer tôt, moins d'un an après le diagnostic chez un patient en réponse complète ou partielle ayant subi au max une autogreffe.
- Eviter si possible une donneuse pour un receveur.
- Ne pas ajouter de Campath.
- En analyse univariée Flu+Bus+ ATG donne la plus mauvaise survie (14,8% à 3ans vs 46% avec les autres conditionnements)?

Conclusion et enseignements

- Dans le meilleur des cas, la survie à 3 ans est de 70% et la survie sans progression à 40% environ sans plateau évident...
- Aucune notion des facteurs de risque usuels tels que Beta 2 ou Cytogénétique.
- Le seul enseignement est : ne pas faire cela chez un patient « avancé » et non répondeur!

IFM 99-03: mini allo pour MM
grave

Figure 1. Study design

de novo MM, < 65 years
 $\beta 2M > 3 \text{ mg/L}$ and $\Delta 13$

VAD x 4

Stem cell collection

ASCT no. 1 : HDM 200

HLA-sibling donor available

Mini-allo

Bu-Fluda-ATG

IFM9903 trial

No donor available

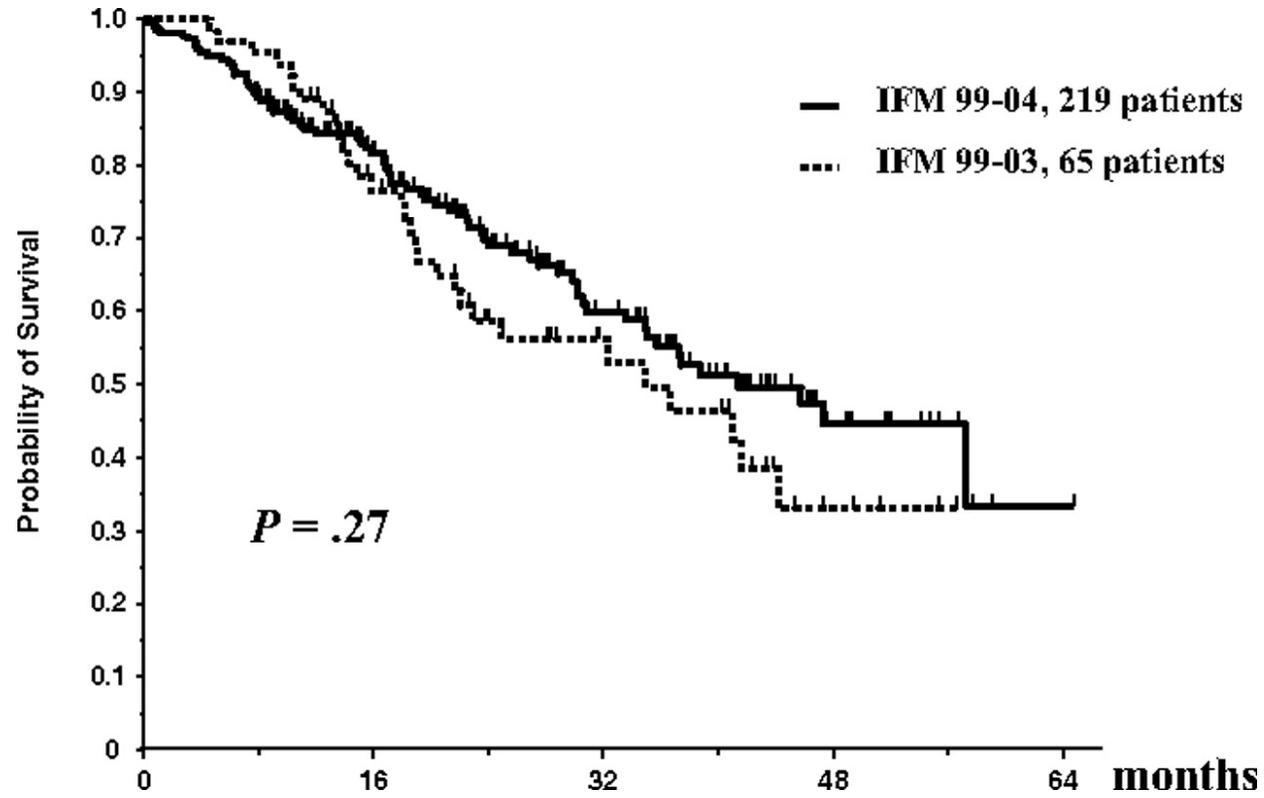
ASCT no. 2

HDM 220 +/- anti-IL6

IFM9904 trial

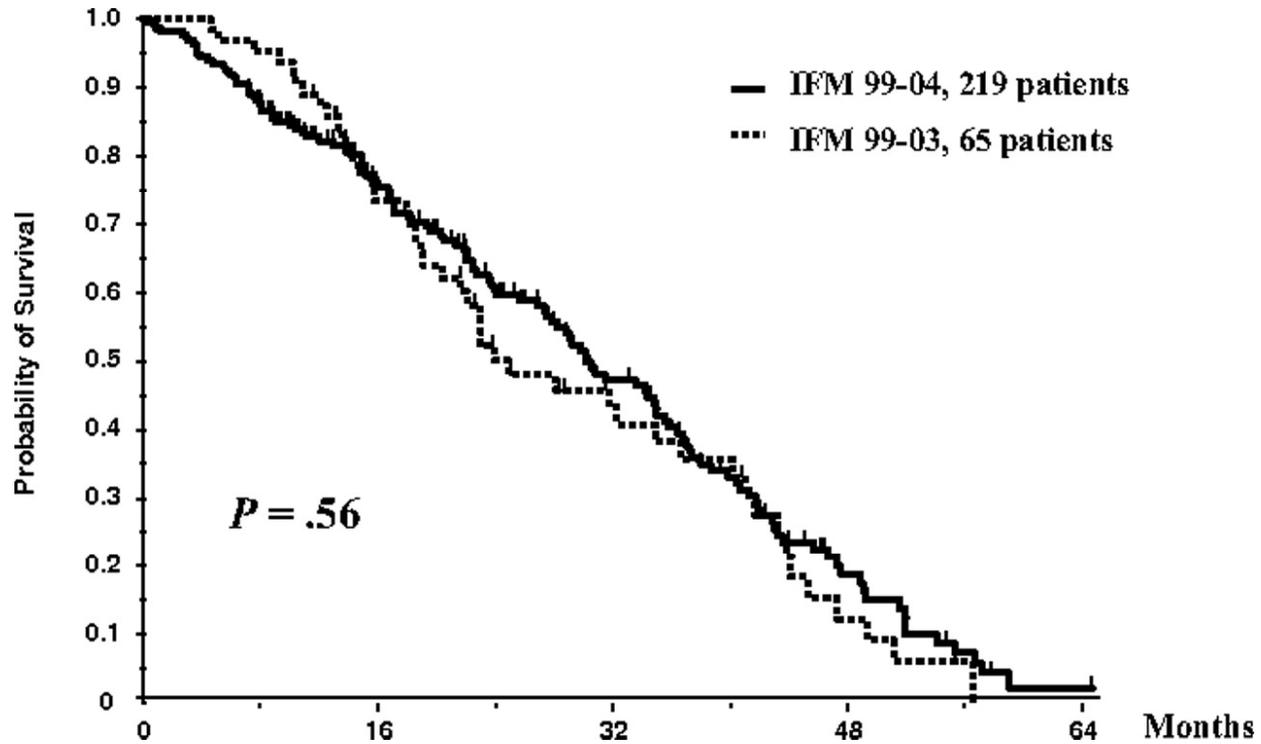
Garban, F. et al. Blood 2006;107:3474-3480

Figure 3. Overall survival



Garban, F. et al. Blood 2006;107:3474-3480

Figure 4. Event-free survival



Garban, F. et al. Blood 2006;107:3474-3480

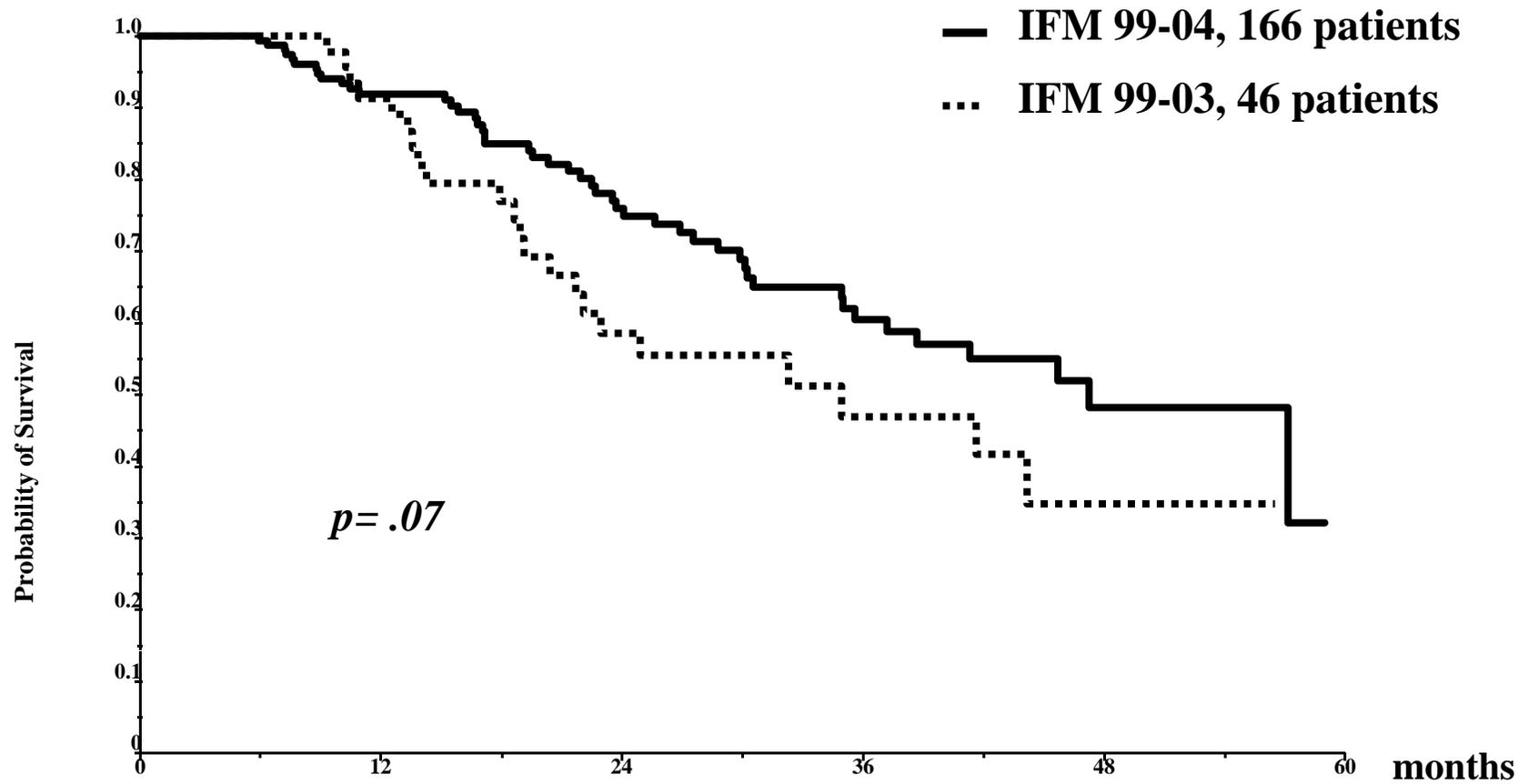


Figure 6. Overall survival, protocol completed

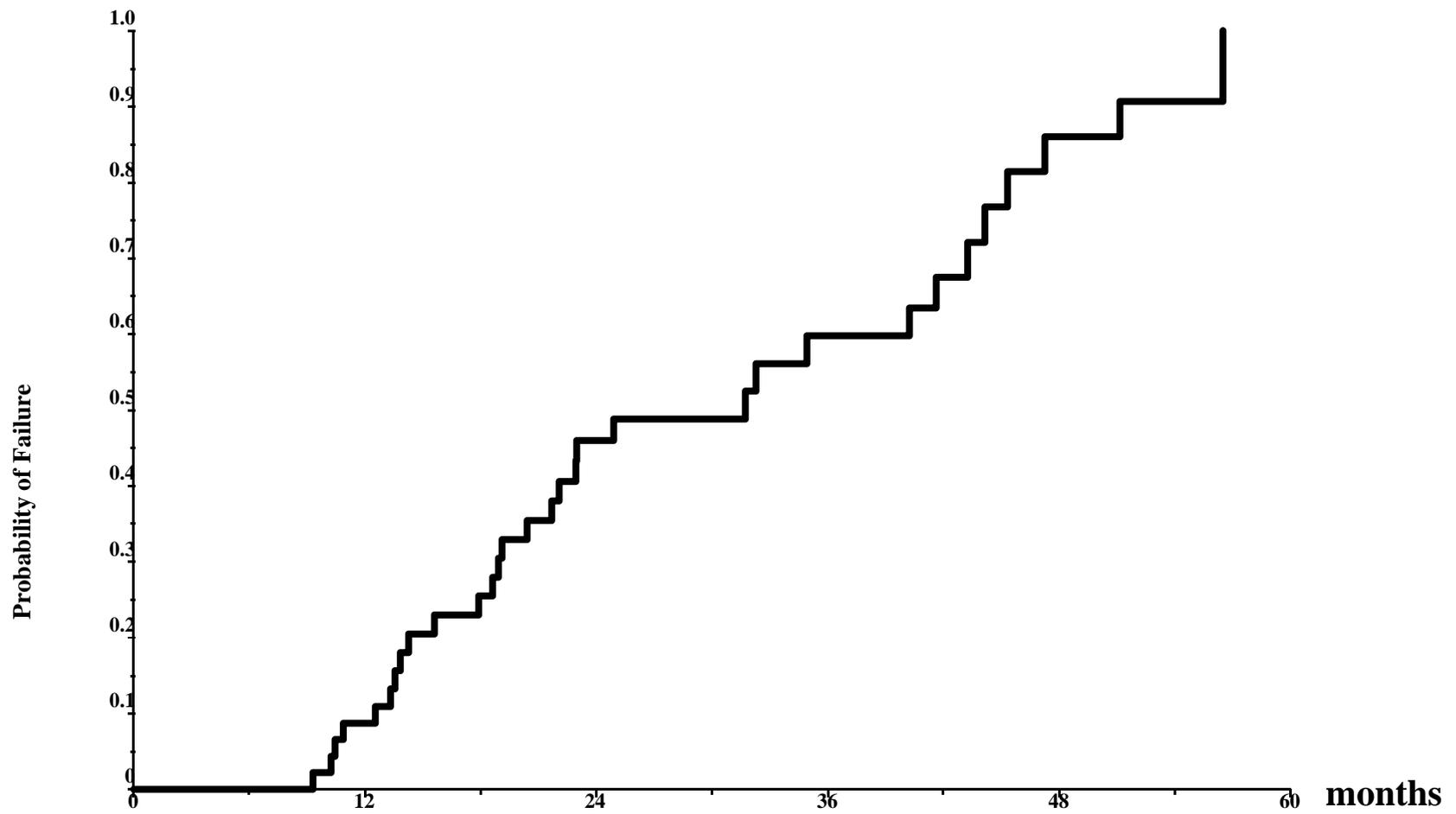


Figure 2. IFM 99-03. Probability of relapse

Et l'allogreffe standard?

- Ouais, « ç'est trop toxique », « ça tue tous les patients », « et puis c'est moins sexy que la mini » enfin, « l'auto si elle ne guérit pas , au moins elle ne tue pas et il y a plein de place pour des essais de phase II »
- Bref, faut-il encore en parler ou est ce complètement « has been »?

Allo standard T déplétée

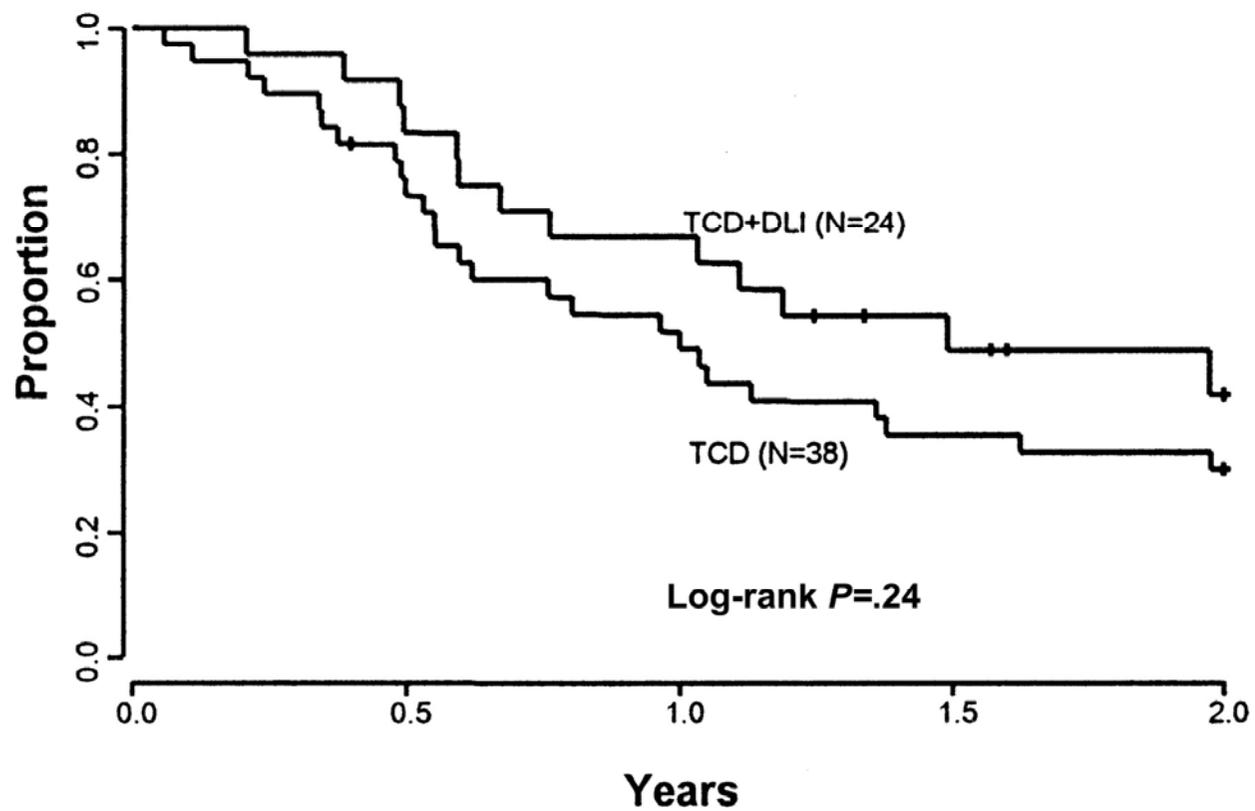
- Alyéa E et al Blood 2001; 98: 934
- Expérience Nantaise

CD6 T déplétion

- N: 24 patients
- Allo standard.
- Greffon CD6 déplété et DLI CD4 déplétée prévue 6 à 9 mois post greffe.
- DLI: 14 pts dont 10 avec maladie= 6 RC et 4 RP. 50% GVHA ou C.

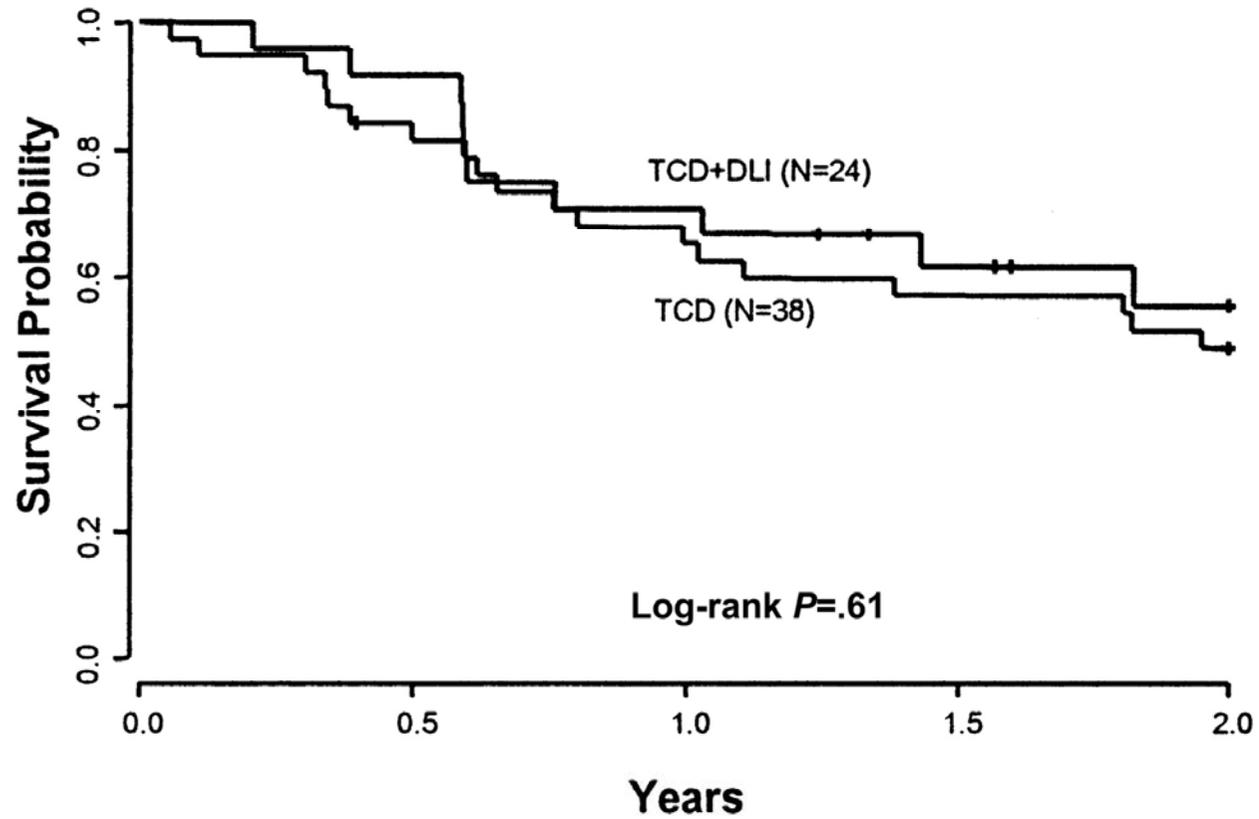
Alyéa E et al Blood 2001; 98: 934

Figure 3.



Alyea, E. et al. Blood 2001;98:934-939

Figure 2.



Alyea, E. et al. Blood 2001;98:934-939

Conclusion et enseignements

- L'allo standard avec T déplétion ne tue pas obligatoirement.
- Il aurait été utile de disposer des facteurs pronostiques.
- Un effet des DLI est noté. Une toxicité aussi.
- Monitoring maladie résiduelle, DLI ciblées, Association à Thalidomide?

Protocole Nantais PHRC

Sélection CD34

MM

≤ 50 ans

beta2+ et del 13+

Conditionnement

- ICT, Endoxan, Thiotepa, SAL
- $\geq 4 \times 10^6$ CD34/kg
- Pas d 'autre prophylaxie de la GVH
- DLI (fraction CD34- aliquotée congelée)
si: chimère mixte, persistance ou rechute.

Résultats

- 11 pts. 9 CD 34+
- 7/11 (6/9 CD34+) AW 113-1500 j
- Complications:
- EBV 6/9 dont 3 EBV LPD. 5/6 contrôlés par ritux+/-DLI (3 pts)
- Rechute MM: 3. DLI sans effet
- TRM à 1 an: 9%

Conclusion

- **MM \leq 50 ans Beta 2 et Del 13:** Maxi allo en 1ère ligne, après réduction tumorale par Auto.
- **MM $>$ 50 ans avec critères de mauvais pronostic:** Protocole IFM? En attendant: auto puis mini allo avec DLI+ thal systématique à j100 si pas de gvH
- **MM sans critères de mauvais pronostic:** Protocoles en cours et discussion allo mini ou maxi (selon l'âge) en 2de ligne