

Impact décisionnel à venir de la MRD dans le traitement du myélome

Jill Corre

*Unité de Génomique du Myélome
Pr Hervé Avet-Loiseau*



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DU CANCER DE TOULOUSE
Oncopole

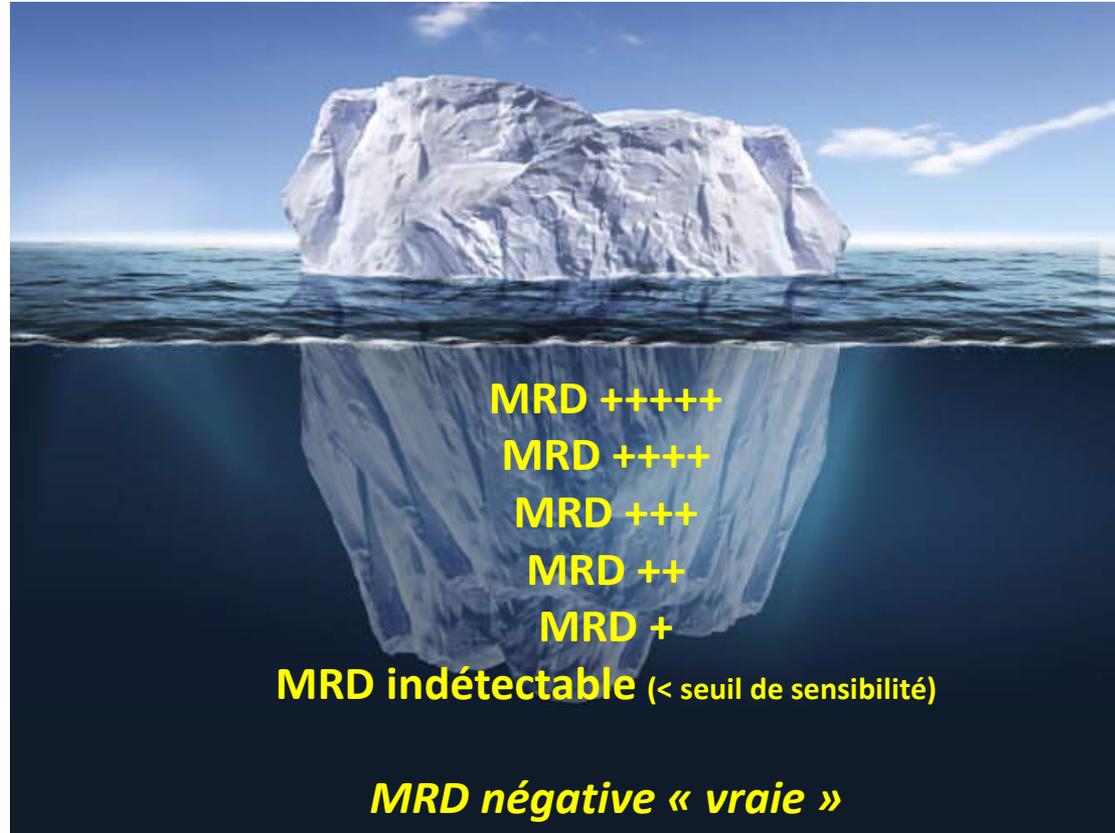
10/09/2020

Pourquoi a-t-il fallu développer la MRD ?

Maladie détectée par les techniques conventionnelles
(myélogramme, EPS, IF, FLC, PBJ)

Réponse complète →

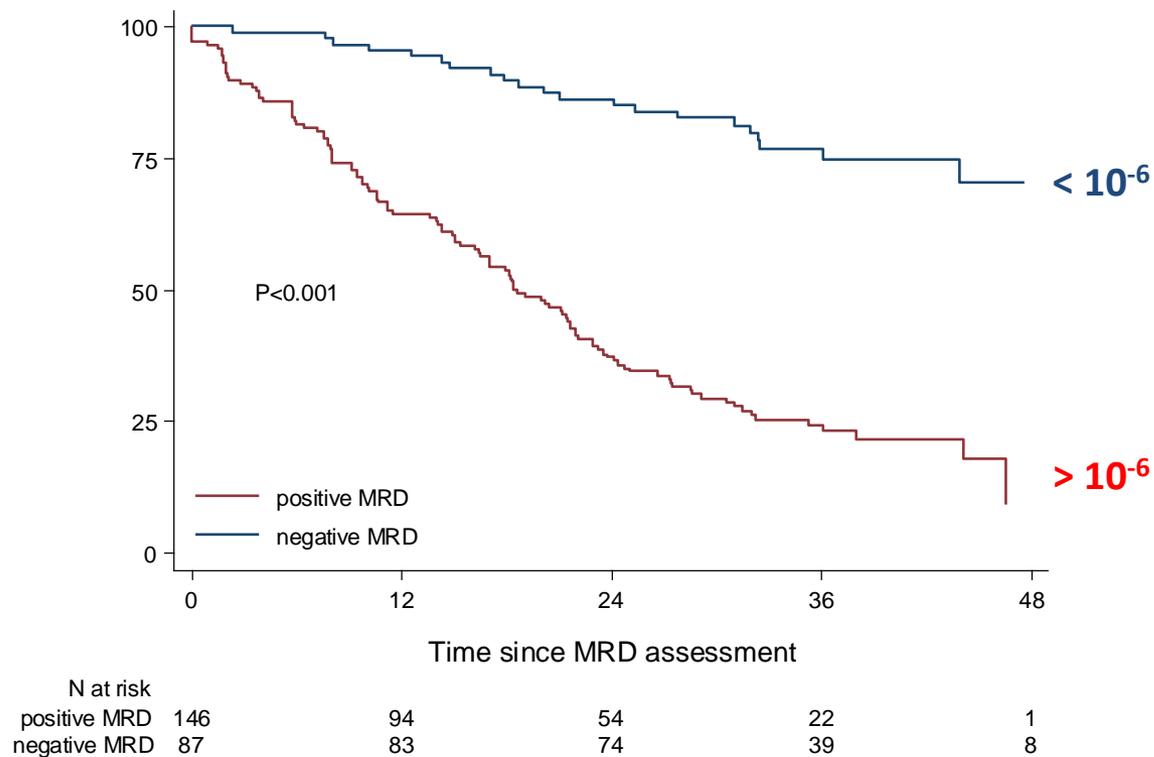
Maladie résiduelle détectée par les « nouvelles » technologies
(CMF, NGS)



Impact clinique de la MRD

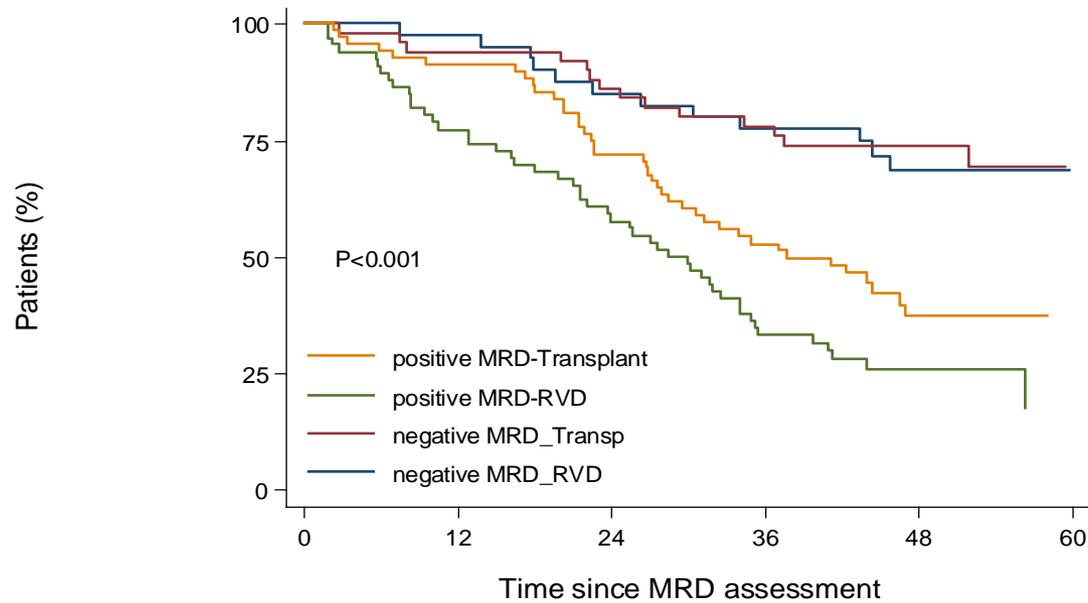
1) En première ligne : exemple de l'essai IFM2009 (VRD vs VRD-Mel200)

Survie sans progression selon la MRD*



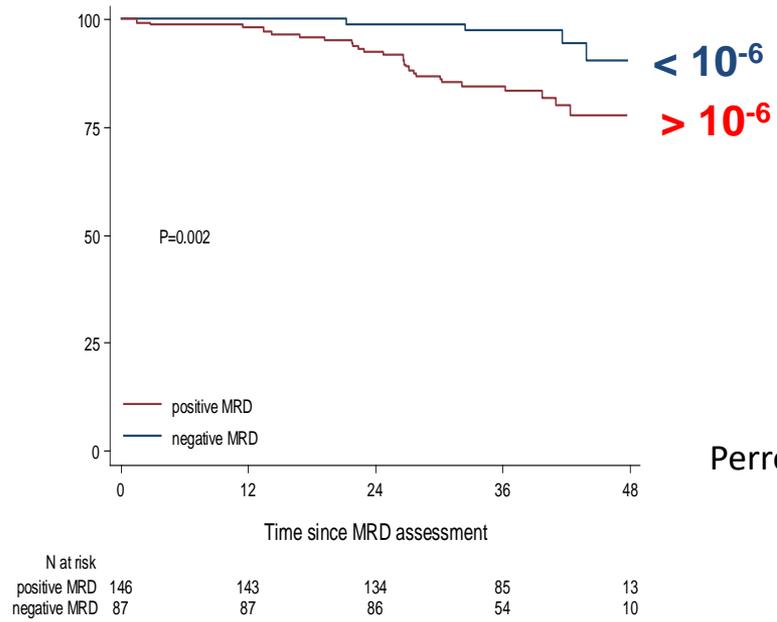
(*Post-maintenance, par NGS)

Survie sans progression selon la MRD : rôle du traitement



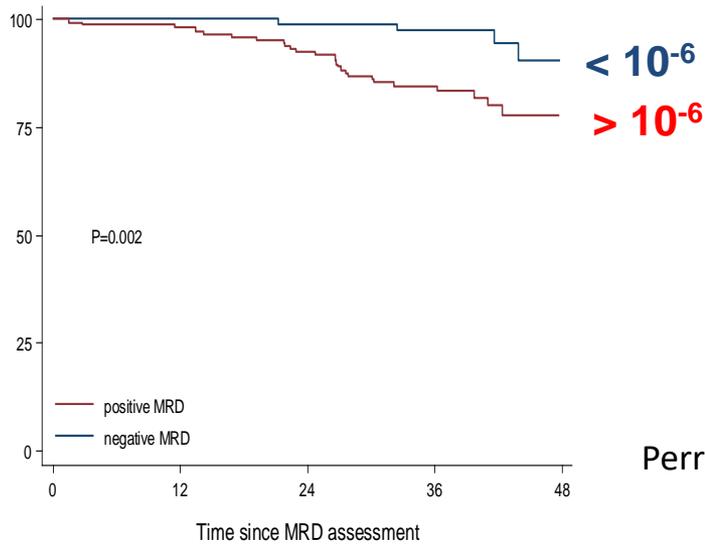
	0	12	24	36	48	60
positive MRD-Transplant	68	62	49	35	15	1
positive MRD-RVD	66	51	38	21	11	2
negative MRD_Transp	50	47	43	38	23	4
negative MRD_RVD	40	39	34	31	17	1

Survie globale selon la MRD

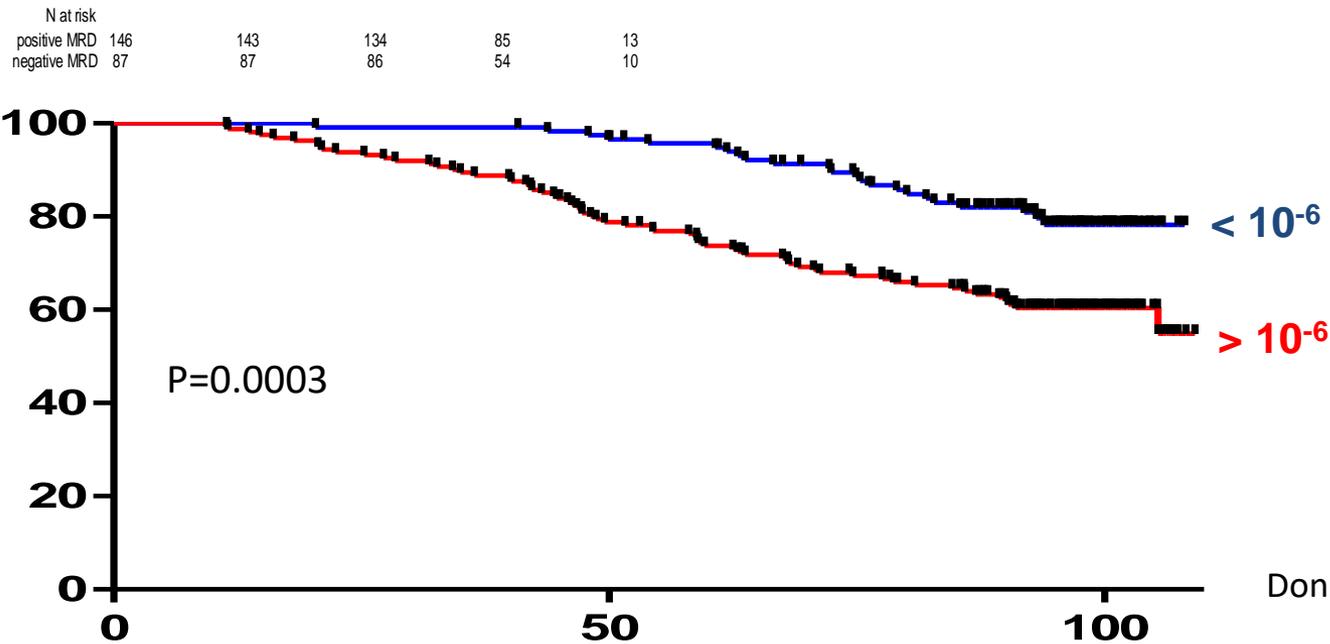


Perrot et al, Blood 2018

Survie globale selon la MRD



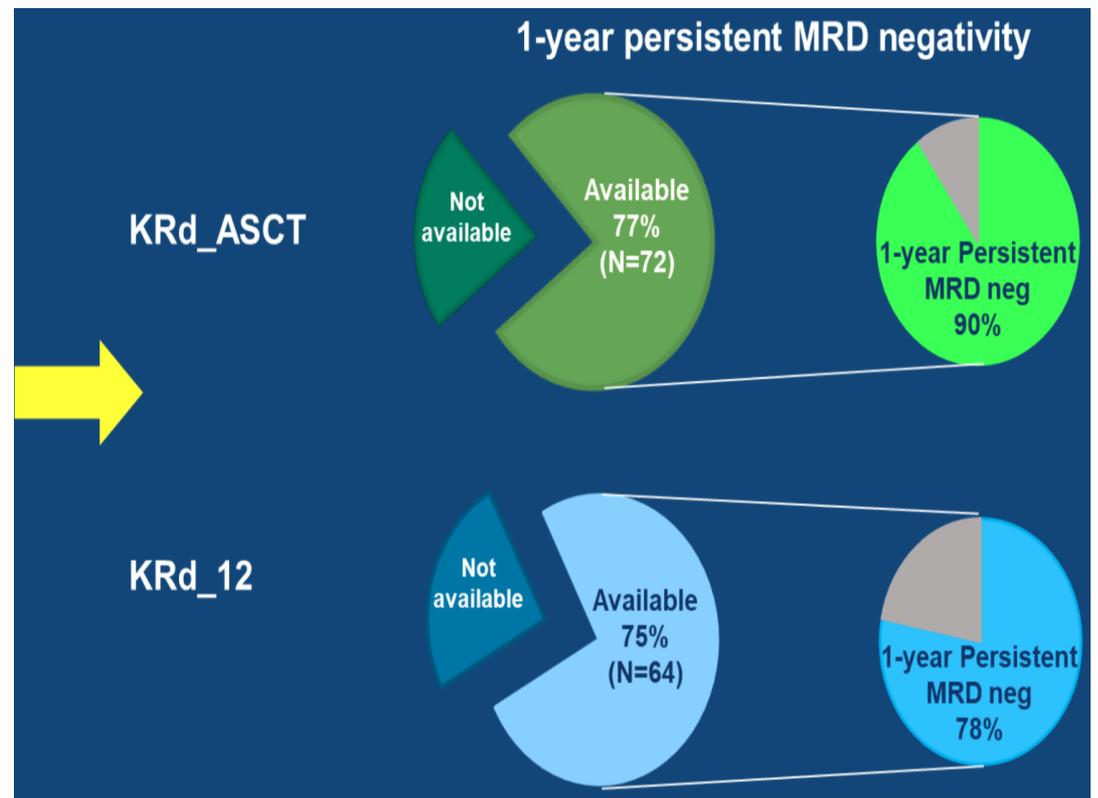
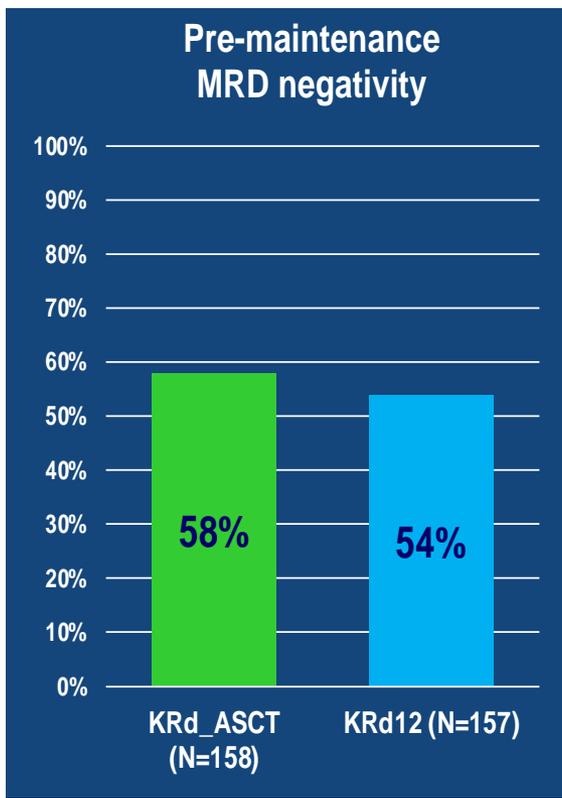
Perrot et al, Blood 2018



Données non publiées

Importance d'une MRD indétectable maintenue

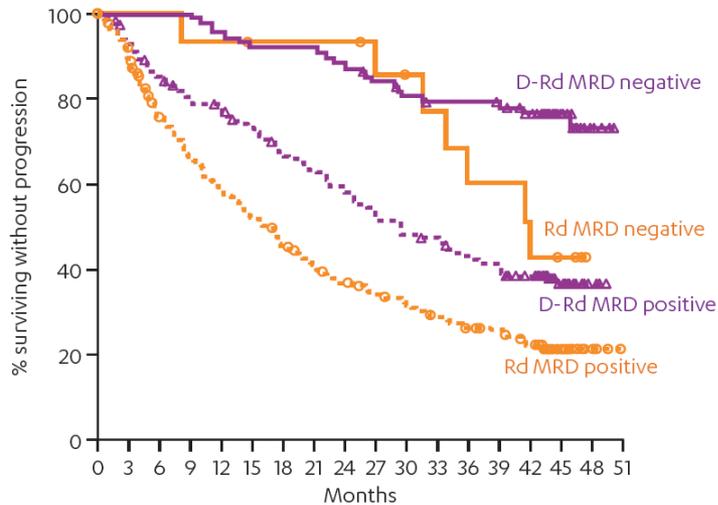
exemple de l'essai FORTE : KRd vs KRd-MeI200 (CMF 10^{-5})



Impact clinique de la MRD

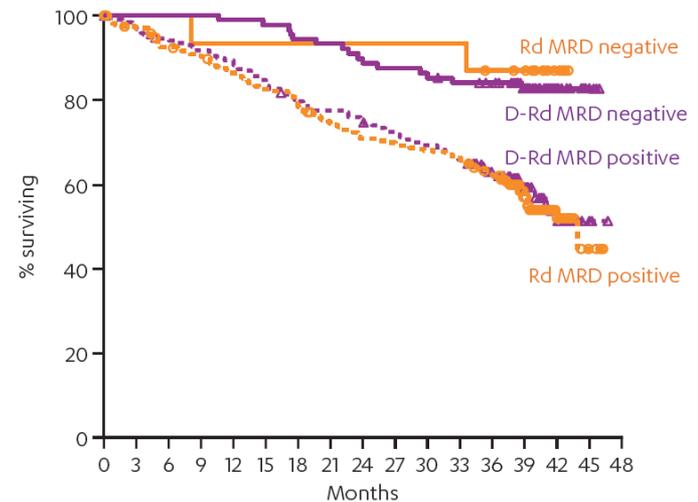
2) En rechute : exemple de l'essai POLLUX (intérêt de l'ajout d'un anti-CD38)

Survie sans progression



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	
Rd MRD negative	15	15	15	14	14	13	13	13	13	11	10	9	7	7	5	4	0	0	Vd MRC
D-Rd MRD negative	87	87	87	86	83	80	80	80	77	72	68	66	66	64	59	27	6	0	D-Vd MRC
Rd MRD positive	268	234	191	167	146	131	114	99	89	80	73	66	59	56	48	16	4	0	
D-Rd MRD positive	199	179	162	152	146	135	124	115	107	96	88	85	77	71	64	27	5	0	

Survie globale



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48		
Rd MRD negative	15	15	15	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	12	11	4	0	0	Vd MRI
D-Rd MRD negative	87	87	87	87	86	85	82	81	78	76	74	72	70	53	14	4	0	0	D-Vd MRI
Rd MRD positive	268	258	243	237	225	215	206	192	182	180	175	170	156	89	25	3	0	0	Vd MR
D-Rd MRD positive	199	190	184	179	174	165	155	150	144	139	133	126	112	73	22	3	0	0	D-Vd MR

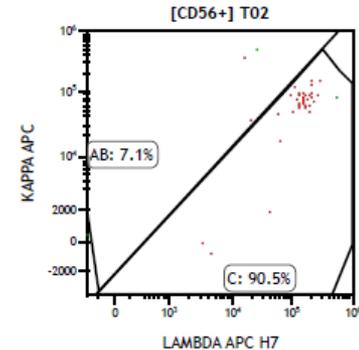
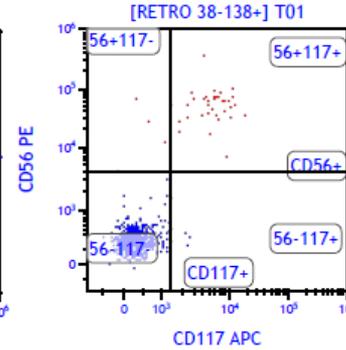
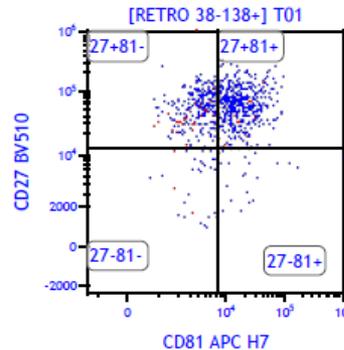
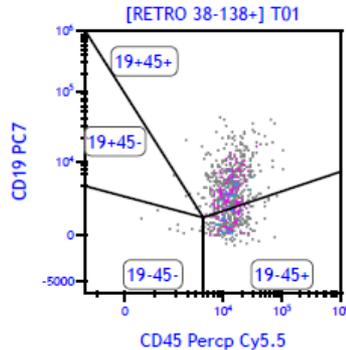
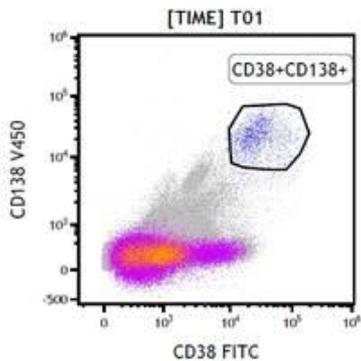
(6 mois post-J1, par NGS 10⁻⁵)

Quelles sont les outils biologiques?

- “Cellular-based” : Cytométrie en flux (CMF)

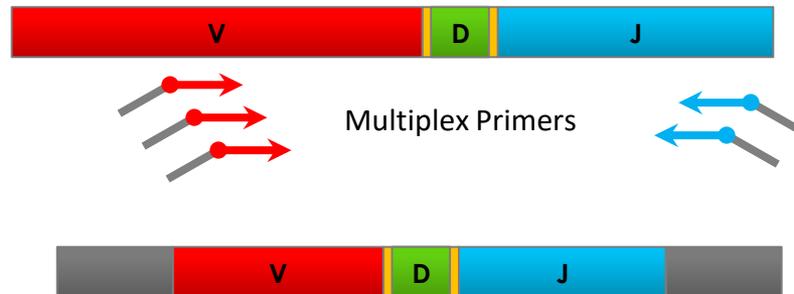
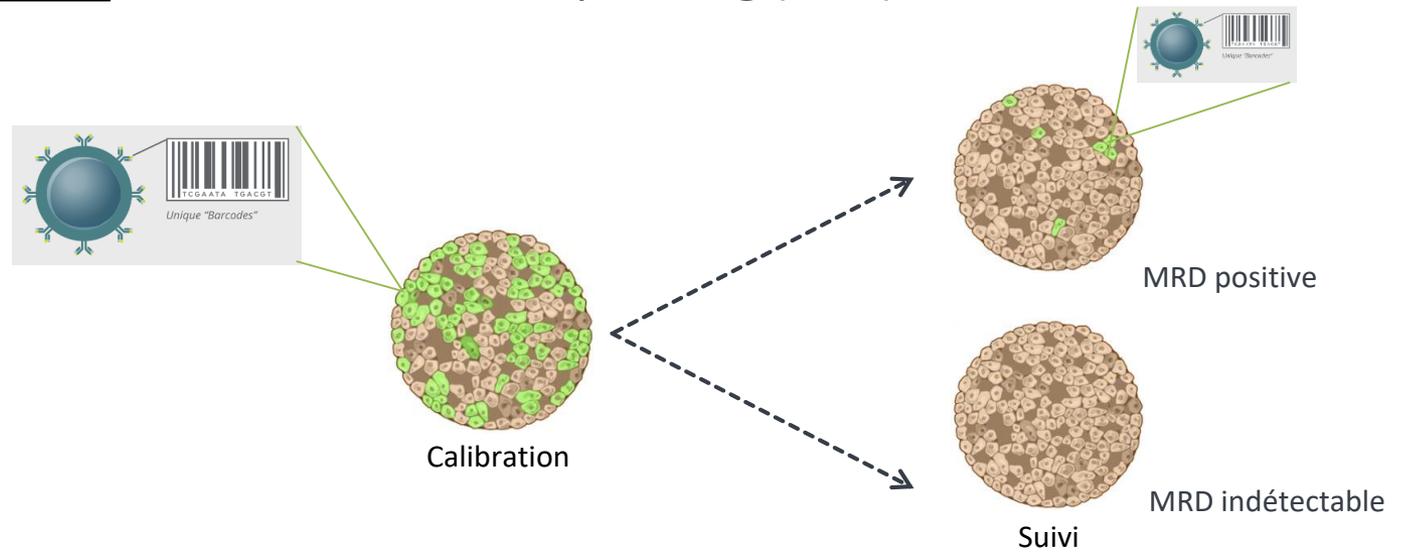
Tube	BV421	BV510	FITC	PE	PerCP Cy5.5	PECy7	APC	APCC750
1							CD117	CD81
2	CD138	CD27	CD38	CD56	CD45	CD19	cyKappa	cyLambda

Euro-Flow



Quelles sont les outils biologiques?

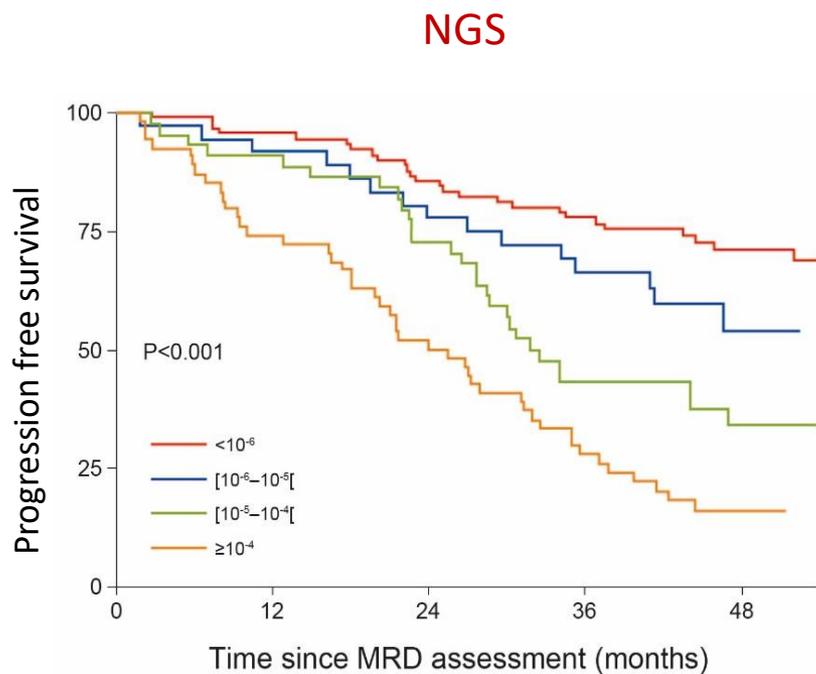
- “Molecular-based” : Next Generation Sequencing (NGS)



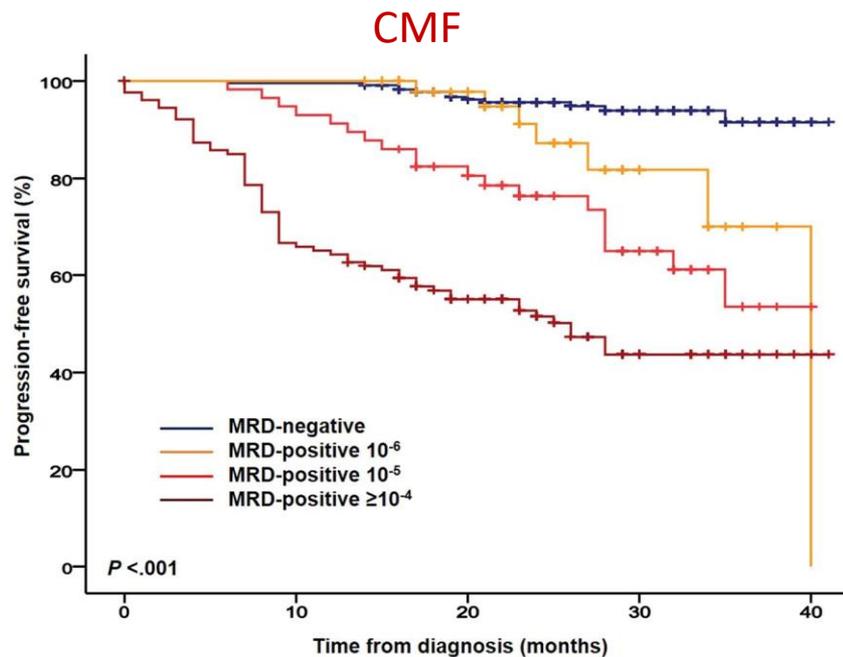
	NGS	CMF
Sensibilité (en routine)	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
Délai de rendu	10 jours – 2 semaines	1 jour
Workflow	Congélation possible	Echantillon frais (24-48h)
Calibration	Obligatoire	Non obligatoire
Accessibilité	+	++++, moins cher
Standardisation	ClonoSeq* approuvé par la FDA	Euroflow approuvé par la FDA

(*Adaptive Biotechnologies)

Plus la sensibilité est grande, plus la MRD est discriminante



Perrot et al, Blood 2018



Paiva et al, ASH 2017

Facteurs affectant la sensibilité

SENSIBILITÉ = reflète le risque de faux négatifs

→ +++ Qualité/représentativité de l'échantillon

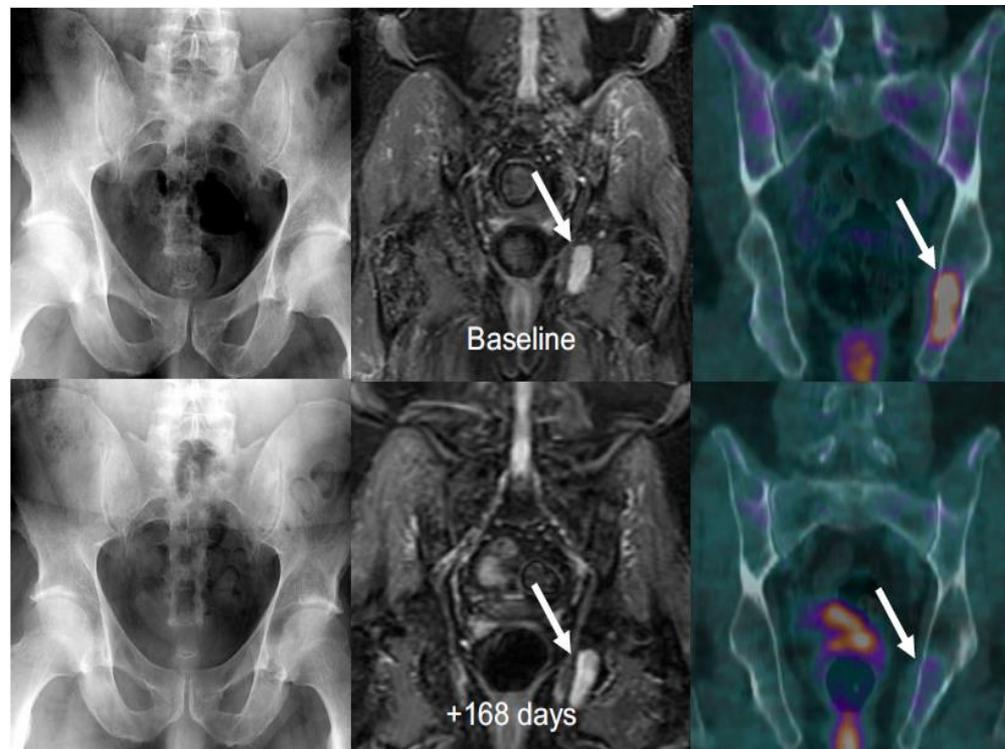
exemple : patient en VGPR mais MRD "négative" : demi-vie des Ig ?

- Nombre de cellules analysées
- Hémodilution (2mL max, à évaluer) 
- Distribution « patchy » des plasmocytes
- Localisations extramédullaires

INTERÊT DE CONFRONTER LA
BIOLOGIE A L'IMAGERIE

+++ rechute

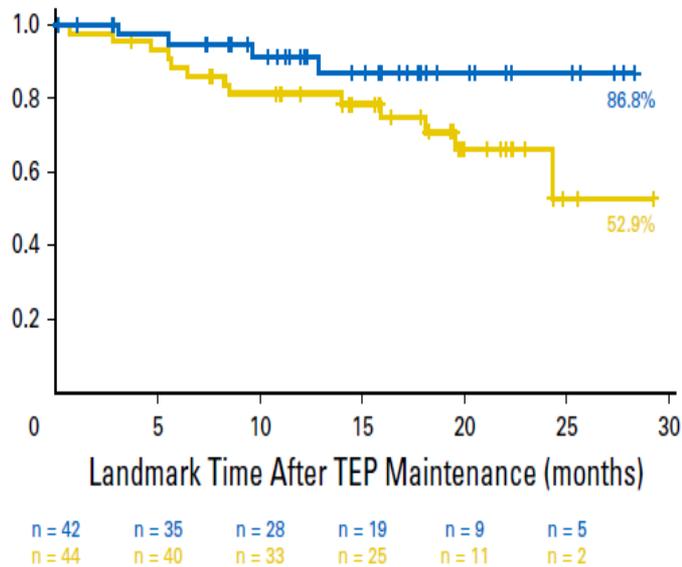
Limites de l'imagerie morphologique (TDM, IRM) dans l'évaluation thérapeutique → intérêt du PET/CT au ^{18}F -FDG



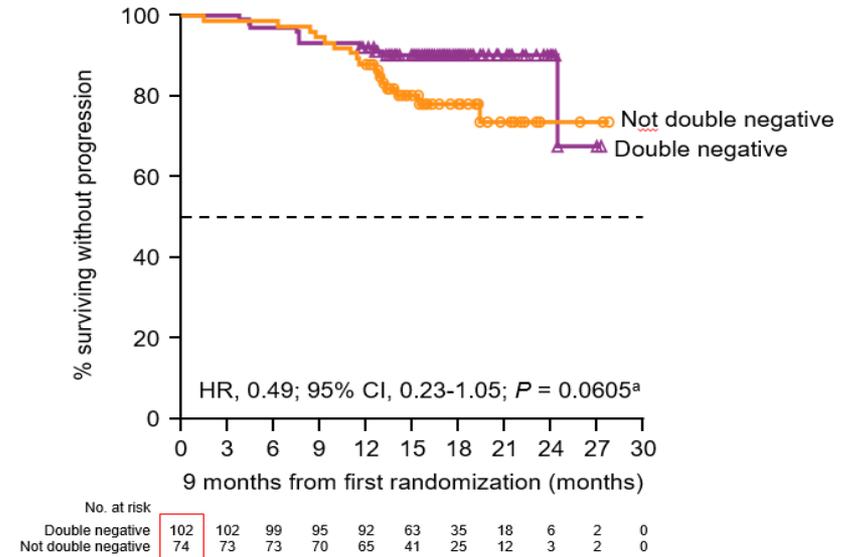
Intérêt de l'IRM classique non démontré : sous-estimation des réponses
(trop de faux-positifs : manque de spécificité)

PFS des patients « double négatifs »

IMAJEM IFM2009*



CASSIOPET*



(* post-conso, CMF 10⁻⁵)

Concordance PET/CT vs MRD

CASSIOPET
(post-conso, CMF 10^{-5})

	PET/CT		
	Positif	Négatif	Kappa coefficient (SE)
MRD			
Positive	7	55	0.0091 (0.0587)
Négative	12	102	

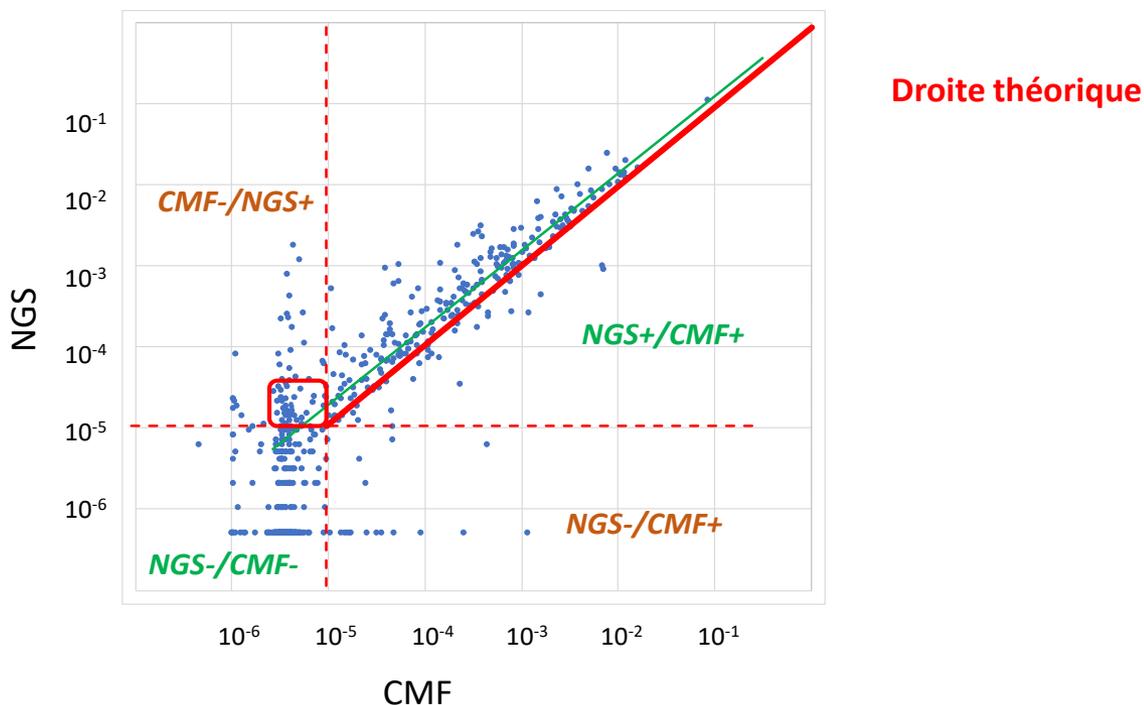
→ Nombreuses discordances

- ✓ +++ MRD + / PET - : infiltration résiduelle indétectable à l'imagerie
- ✓ MRD - / PET + : données à 10^{-6} ?

Concordance MRD CMF vs NGS

CASSIOPEIA

(post-conso, 10^{-5} , CMF et NGS sur **733 échantillons**)



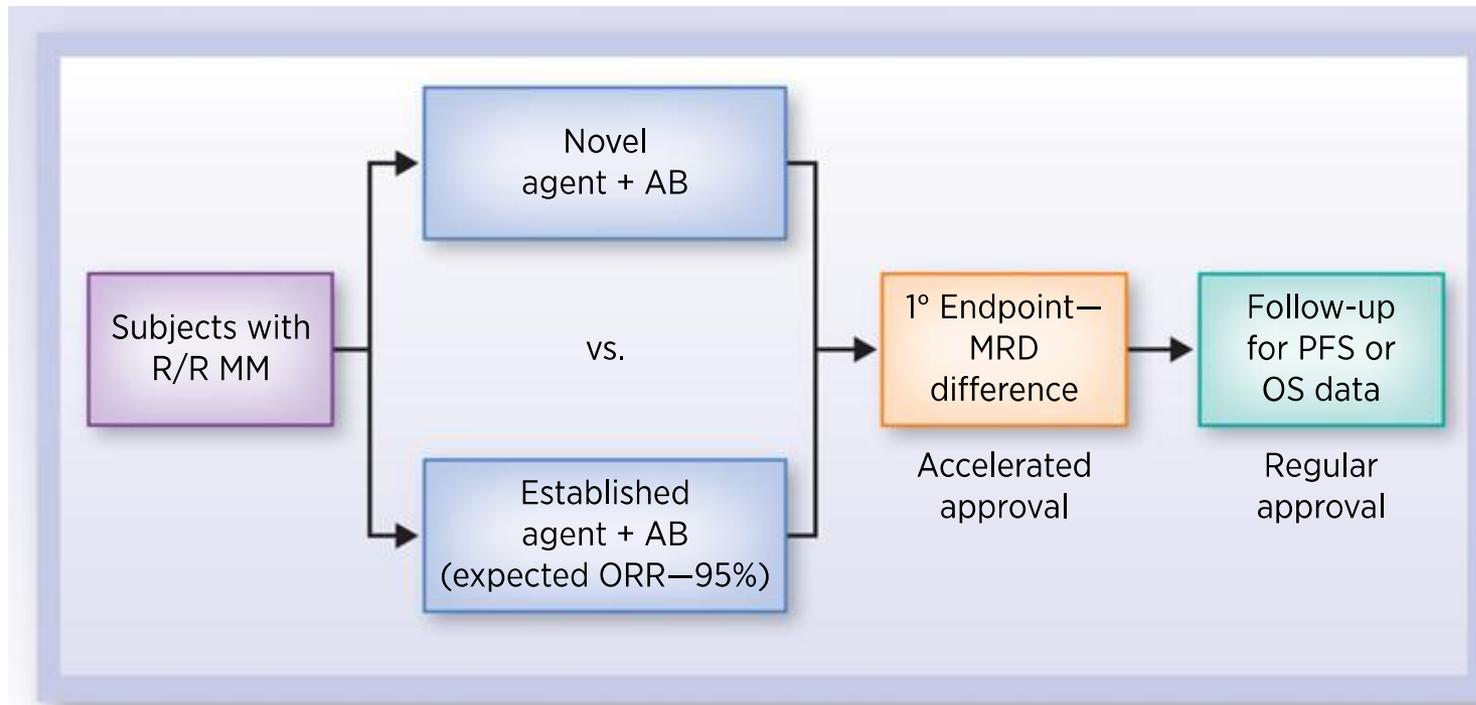
→ 16.5% de discordances, dues +++ aux cas CMF- / NGS+

→ MRD NGS ~ toujours > MRD CMF (2 à 10 fois >)

→ On ne mesure pas la même chose ! Problématique si à l'avenir, décision thérapeutique basée sur cut-off à 10^{-5} .
Ne pas changer de méthode au cours du suivi.

Objectif primaire des futurs essais cliniques ?

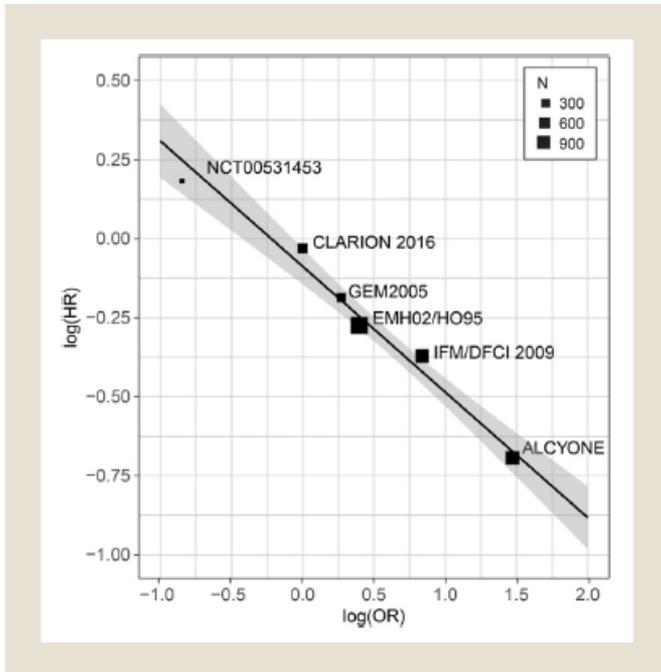
La MRD pourrait permettre un **enregistrement** des drogues plus rapide



MRD = surrogate?

Doit répondre aux 2 critères de **Prentice** :

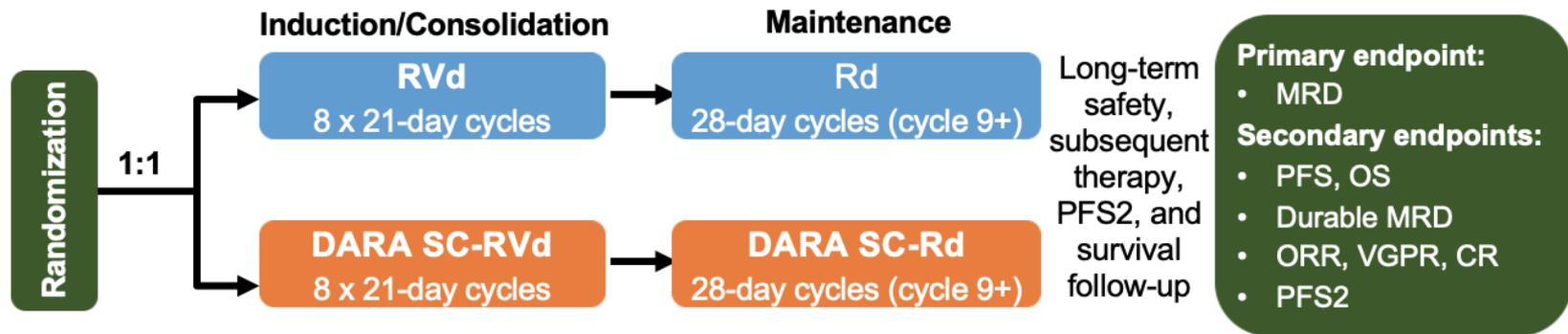
1. **PREDICTION** : doit être corrélé au bénéfice clinique à l'échelle du patient indépendamment du traitement
exemple : le traitement qui a le taux de MRD négatives le plus élevé entraîne la survie la plus longue
2. **CAPTURE** : doit refléter l'effet net du traitement sur le bénéfice clinique : l'effet du traitement sur la MRD doit prédire de façon fiable son effet sur la survie
exemple : 1 log reduction = 6 mois de survie



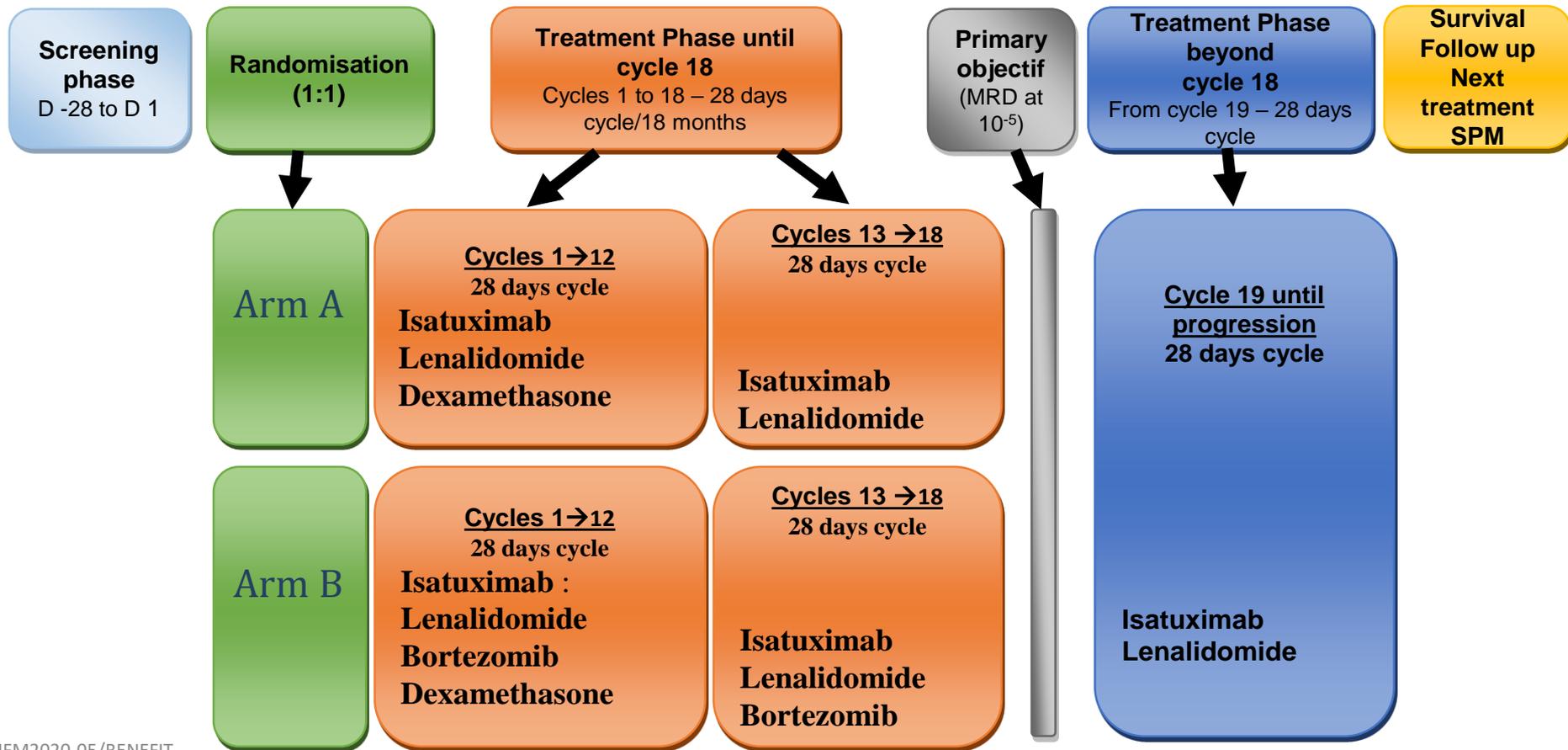
Weighted Regression Plot Comparing the MRD ORs With the PFS HRs in a Logarithmic Scale Among the 6 Randomized Trials (Adjusted R-squared of 0.97). The Equation for the Weighted Regression Model is $\text{Log (HR)} = -0.4 * \text{Log (OR)} - 0.09$

OUI pour la PFS, à déterminer pour l'OS.

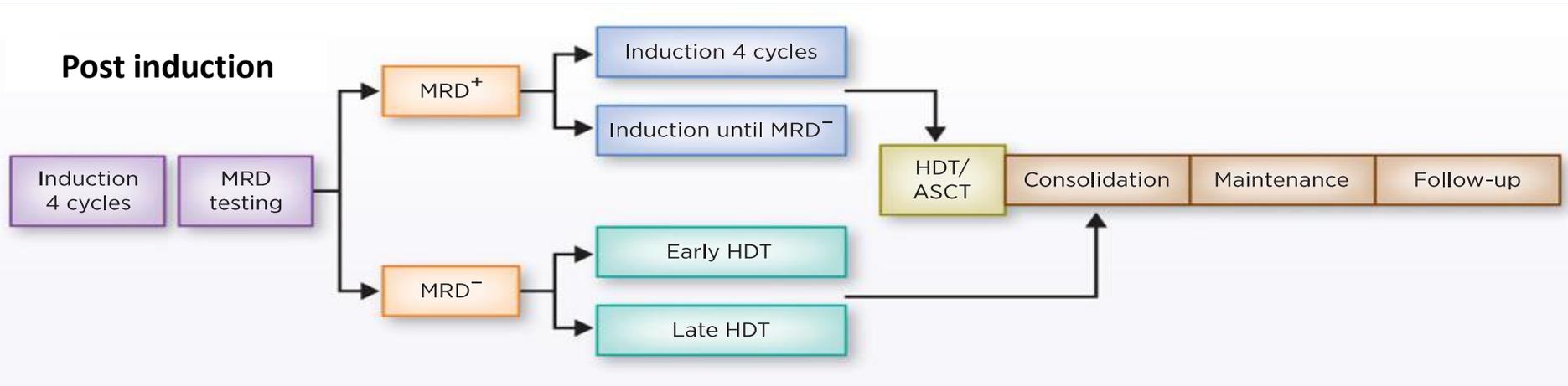
CEPHEUS (1^{ère} ligne sujet âgé)



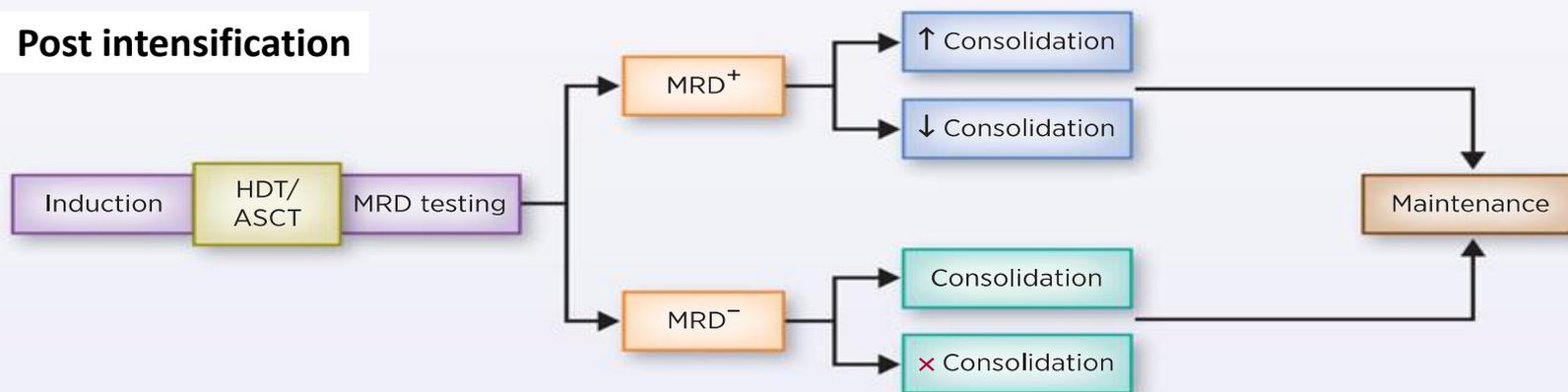
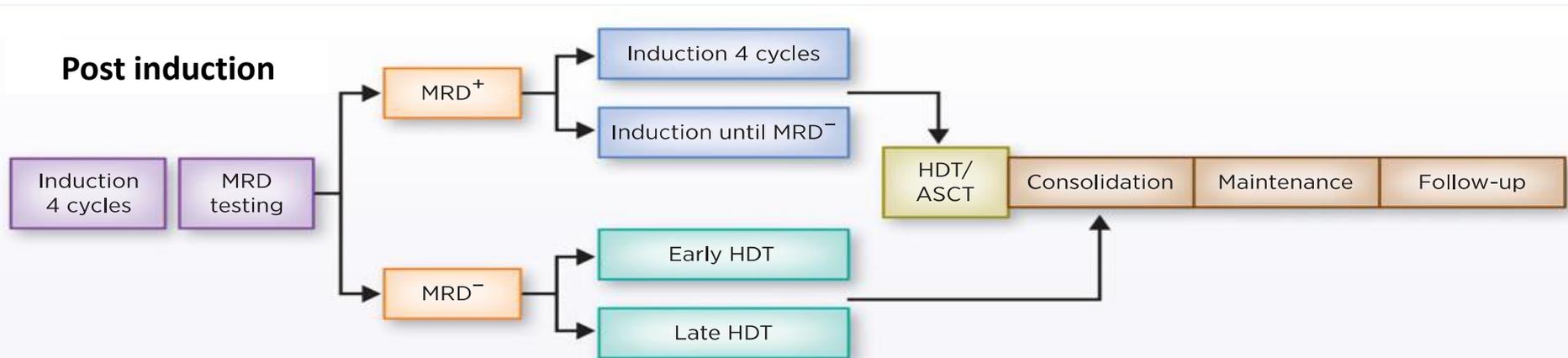
IFM 2020-05 (1^{ère} ligne sujet âgé)



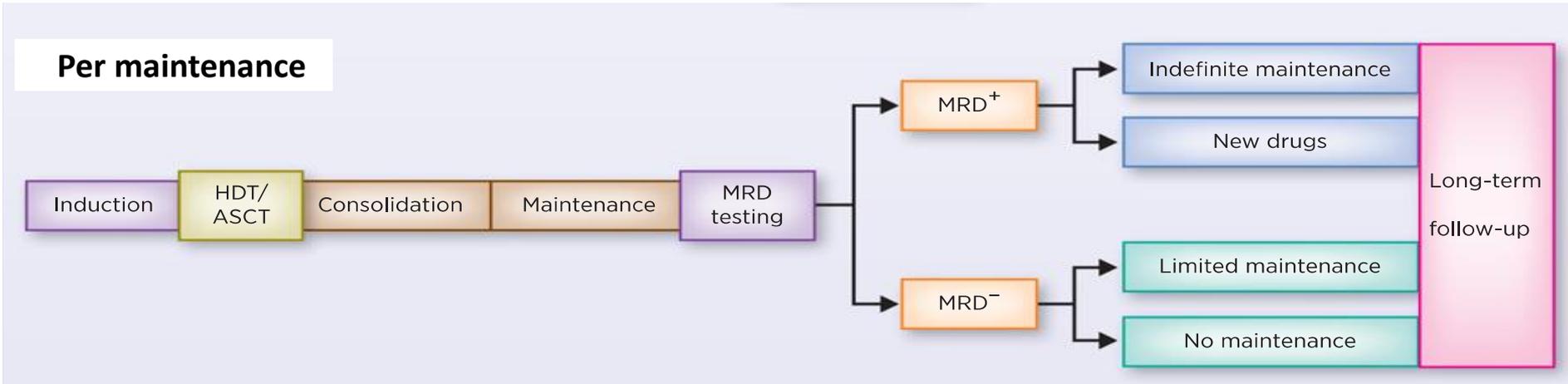
La MRD décisionnelle ?



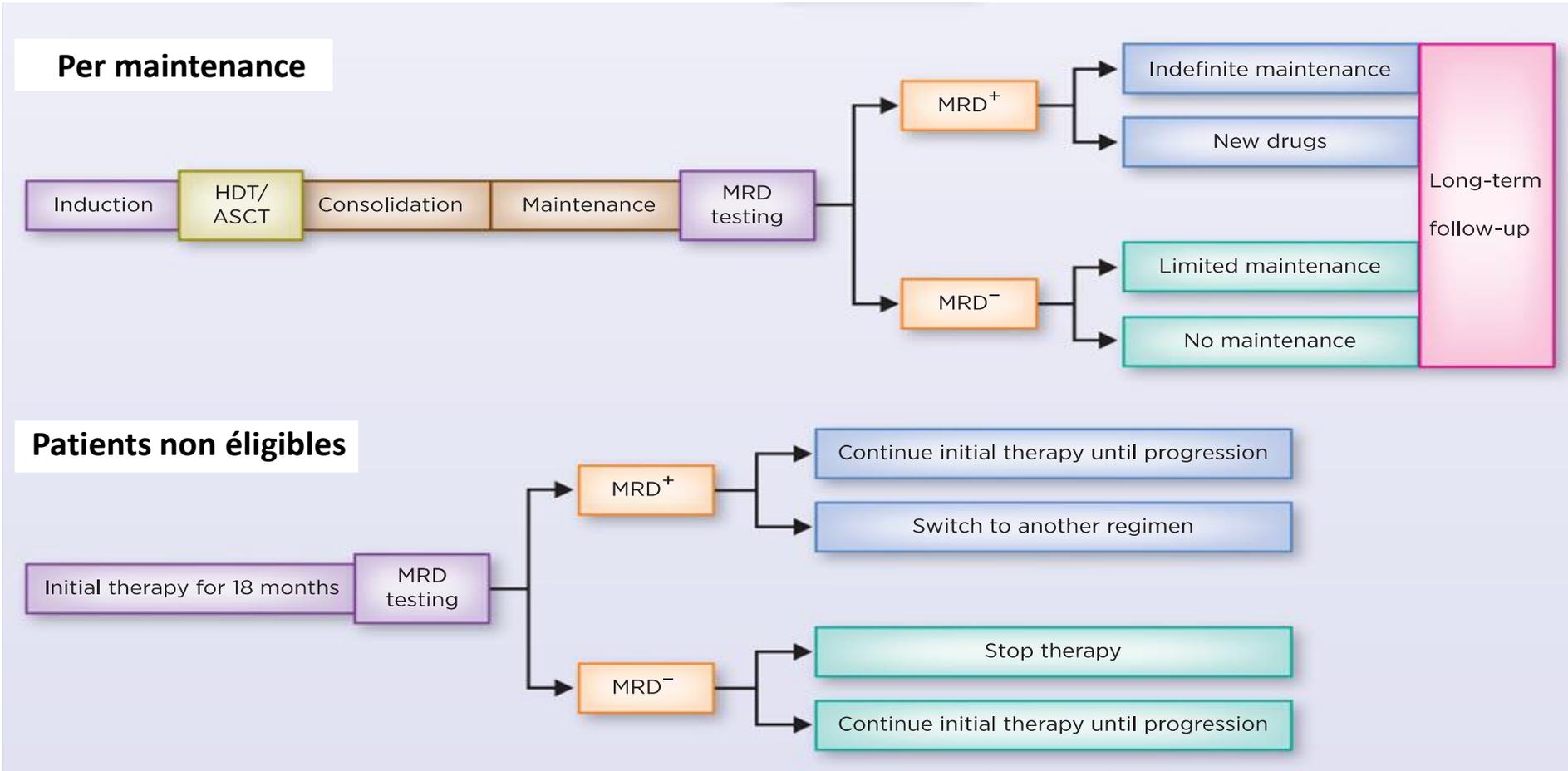
La MRD décisionnelle ?



La MRD décisionnelle ?



La MRD décisionnelle ?

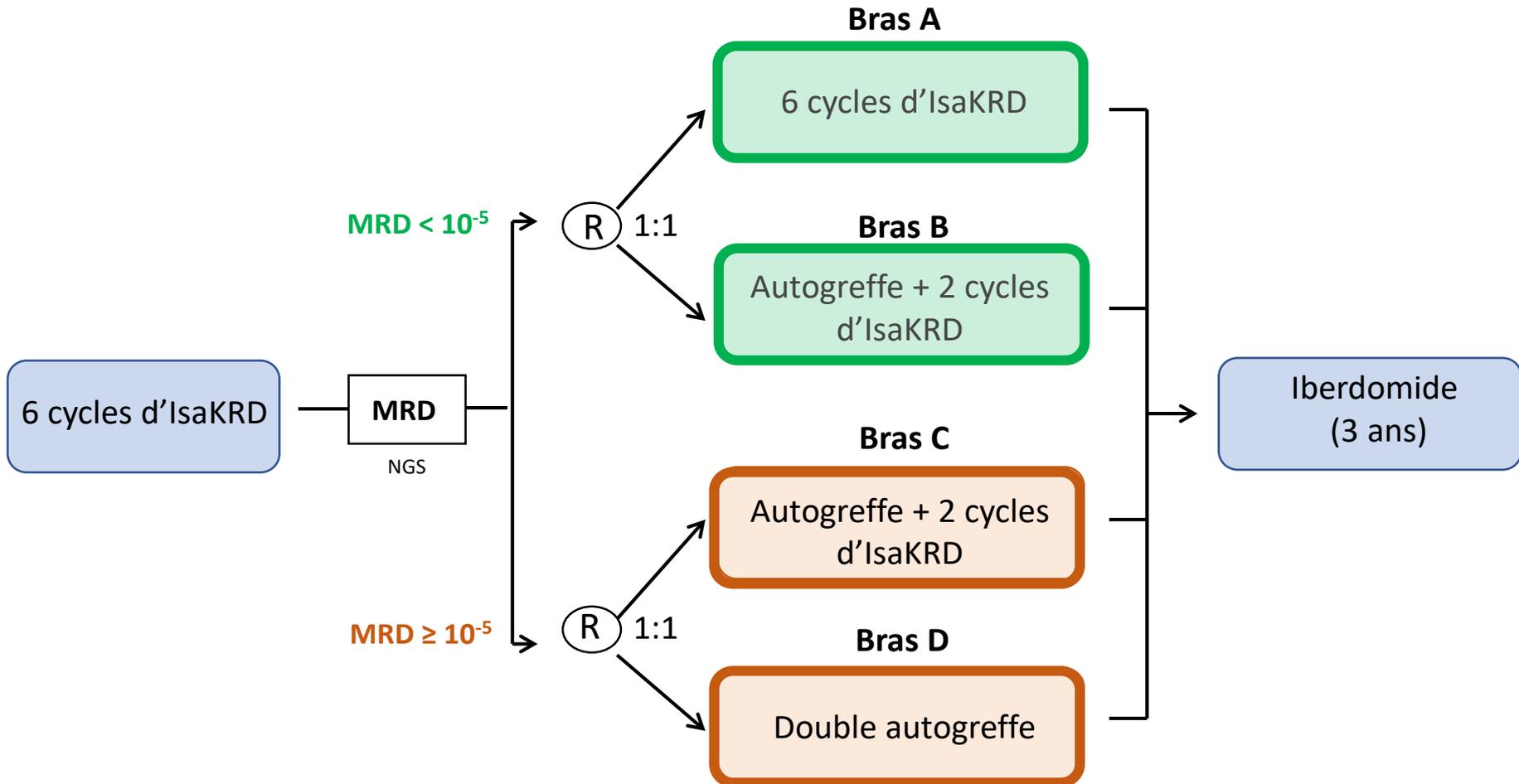


IFM 2020 (1^{ère} ligne sujet jeune)

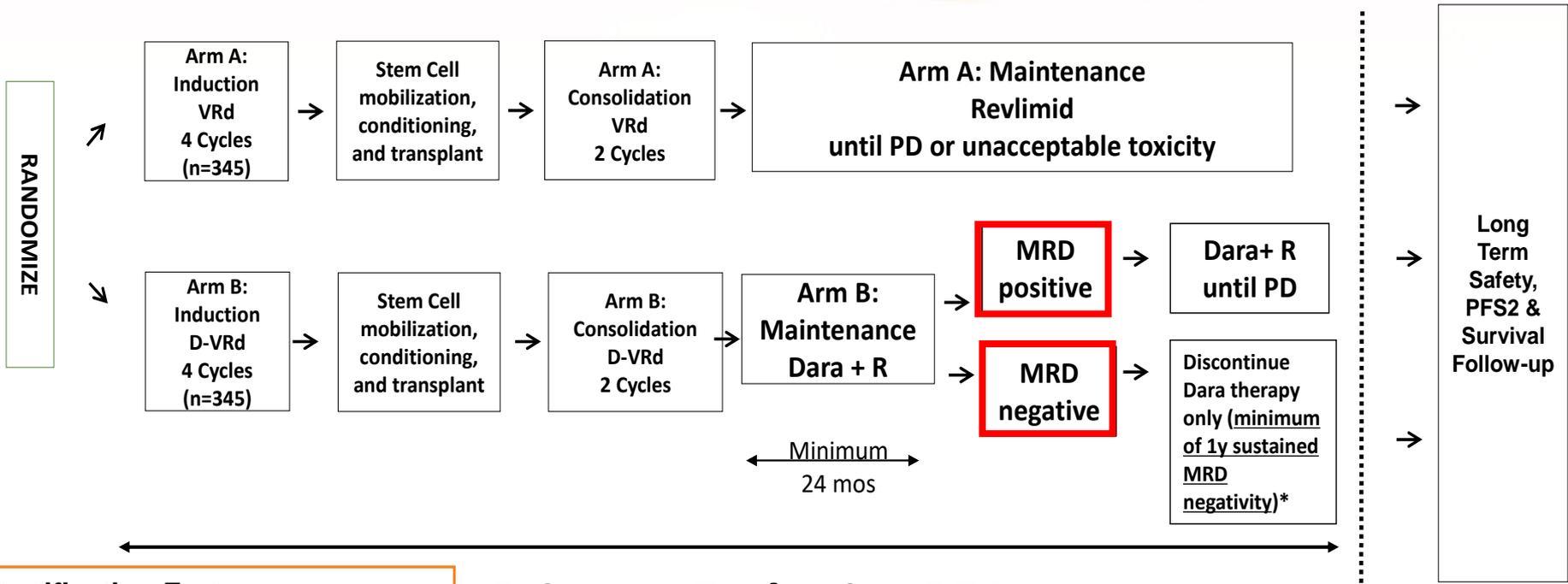
Induction et collecte des cellules souches

Consolidation adaptée à la MRD

Maintenance



PERSEUS (1^{ère} ligne sujet jeune)



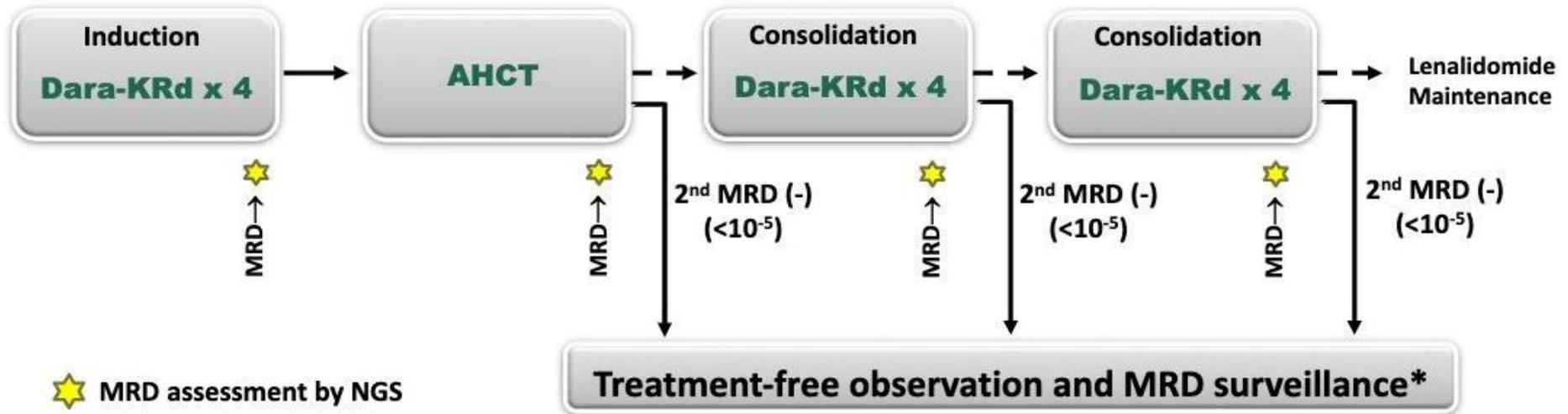
Stratification Factors:

- ISS Stage (I vs II vs III)
- Cytogenetics (standard risk vs high risk, defined by presence of del17p, t[4;14], or t[14;16])

Primary Endpoint PFS

*Restart therapy upon relapse from CR or loss of MRD status

MASTER (1^{ère} ligne sujet jeune)



*24 and 72 weeks after completion of therapy

MASTER trial

Primary Endpoint : taux de MRD <math><10^{-5}</math>

En dehors des essais cliniques ?

- Sujets jeunes première ligne post essais (IFM2009, Cassiopeia)
- Sujets jeunes post consolidation, pour adapter surveillance
- Maintenance mal tolérée
- Critère d'éligibilité de la transplantation rénale du MM en rémission ($<10^{-5}$ à l'inscription + à levée CIT)
- Exemples :
 - ✓ Madame X. 58 ans au diagnostic, del17p + del1p32.
Double auto prévue mais première ne se passe pas bien (neutropénie fébrile...) : la patiente ne veut pas faire la 2^{ème}.
MRD ? $<10^{-6}$ → stop
 - ✓ Madame Z. 65 ans, 1^{ère} rechute post-intensification, devenue haut risque. KRD → RC rapide.
A 9 mois elle veut arrêter (pourtant pas de complication).
MRD ? $<10^{-6}$ → A dû arrêter sur kyste hydatique, opérée, non repris

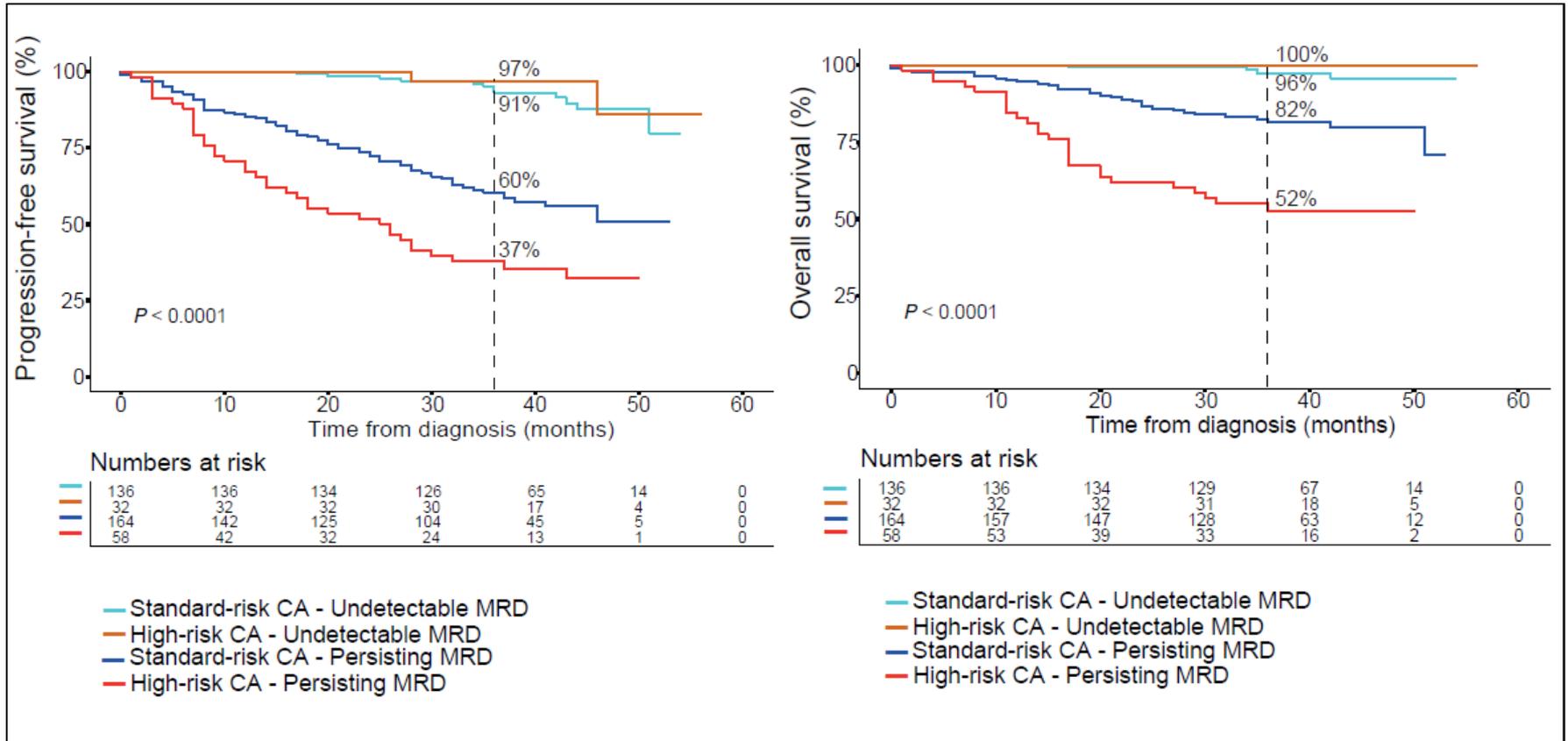
Conclusion

- La MRD va être :
 - ✓ un outil essentiel de “médecine personnalisée” pour **stratifier** les patients :
quelle consolidation, quelle maintenance, durée de la maintenance ? ...
 - ✓ un élément central de la définition de la **guérison**

- Que faire d’une **rechute moléculaire** ?... Essais Predator et Remnant

- Le risque est une notion **dynamique**

La MRD peut changer la donne



NGF 3.10^{-6} , post-induction (VRD)

