

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-131

T H E S E

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Hématologie Clinique

par

Maxime JULLIEN

né le 31 août 1988 à Ivry-sur-Seine

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2019

Efficacité et tolérance du daratumumab en monothérapie chez des patients atteints de myélome multiple avancé en rechute : étude rétrospective monocentrique en vie réelle

Président du Jury :
Monsieur le Professeur Philippe MOREAU

Directeur de thèse :
Monsieur le Docteur Cyrille TOUZEAU

Membres du Jury :
Monsieur le Professeur Steven LE GOUILL
Madame le Professeur Marie-Christine BENE
Monsieur le Docteur Nicolas BLIN
Monsieur le Docteur Nicolas CORMIER

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier les membres de ce Jury :

Monsieur le Professeur Philippe Moreau

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce Jury de thèse.

Votre expérience, votre pertinence, et votre prestance demeureront pour moi une référence.

Je suis vraiment honoré de pouvoir apprendre l'Hématologie dans une école aussi prestigieuse.

Monsieur le Professeur Steven Le Guill

Pour votre expérience et vos conseils avisés, votre pensée scientifique, et votre esprit critique.

Merci pour la confiance que vous m'avez accordée.

Madame le Professeur Marie-Christine Béné

Pour votre accueil au laboratoire, votre disponibilité et votre pédagogie. Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer au Jury de cette thèse malgré ce court préavis.

Monsieur le Docteur Cyrille Touzeau

Pour la confiance que tu m'as faite en me proposant cette thèse. Pour ta disponibilité, ta gentillesse, et ta patience. Pour nos riches discussions, toi qui cite aussi facilement la littérature du myélome et le Dr Philippe de Beaulieu, Cyrano de Bergerac et Hubert Bonisseur de la Bath. Merci.

Monsieur le Docteur Nicolas Blin

Pour ta gentillesse, ton savoir, ta disponibilité depuis le début de cet internat.

Monsieur le Docteur Nicolas Cormier

Pour m'avoir fait l'honneur de participer au Jury de cette thèse, et pour votre disponibilité.

Mes pensées vont à tous ceux qui, sur les plans professionnels et personnels, m'ont accompagné sur ces dernières années.

Je tiens à remercier tous les médecins du service d'hématologie, pour votre expérience, votre enseignement et votre présence bienveillante depuis le début de mon internat. Apprendre à vos côtés a été un réel plaisir. En particulier, merci à PP et Elsa (*maman !*) pour m'avoir coaché pendant mes fragiles premiers pas d'interne, et à Anne pour tes conseils avisés de Promoteur/Rebelle.

Un grand merci au Professeur Marie-Christine Béné et à toute l'équipe du service d'hématologie biologique pour votre accueil et vos enseignements. Merci en particulier à Camille Debord pour ton enseignement de la cytologie, et surtout ton aide à la prise de photos avec cet horrible Nikon (même si je persiste à dire que l'iPhone fait mieux).

Je voudrais remercier tous mes co-internes, d'hémato et d'ailleurs (avec d'affectueuses pensées à la team de MIR !) : travailler à vos côtés est un vrai plaisir.

Un grand merci à toute l'équipe infirmière et aide-soignante, vous tous avez contribué à faire de ces années d'internat de belles années.

Un énorme merci à Mathilde pour ses relectures attentives.

Je souhaiterais aussi remercier toute l'équipe pédagogique de BGB de l'ENS Cachan, et en particulier le Professeur Uriel Hazan, pour avoir soutenu, depuis le début, ce projet de double cursus.

Je tiens, bien évidemment, à remercier mes proches :

A mes parents, ma sœur : vous avez toujours été là pour moi. Merci pour votre soutien inconditionnel et votre amour. Je vous dois tout.

Je remercie l'ensemble de ma famille, dont le soutien et l'approbation ont toujours beaucoup compté pour moi.

Merci à tous mes amis,

Enfin, je veux remercier Camille d'avoir croisé ma route, et d'avoir accepté d'en faire un bout avec moi.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	3
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	4
1. Introduction	6
2. Rappels sur le myélome multiple	9
2.1. Épidémiologie.....	10
2.2. Physiopathologie.	10
2.3. Diagnostic	12
2.4. Evaluation de la réponse.....	14
2.5. Pronostic.	15
2.6. Traitements.	16
2.6.1. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée et myélome multiple indolent.....	16
2.6.2. Myélome multiple symptomatique.....	16
3. Le daratumumab.....	35
3.1. CD38.....	36
3.2. Modes d'action du daratumumab.	36
3.3. Efficacité clinique.....	37
3.3.1. Données dans le contexte de myélome en rechute ou réfractaire.....	37
3.3.2. Données dans le myélome multiple en première ligne.....	39
3.3.3. Données dans le myélome multiple indolent	40
3.4. Tolérance du daratumumab	42
3.4.1. Réactions à la perfusion.	42
3.4.2. Interférence avec la recherche d'agglutinines irrégulières.....	43
3.4.3. Interférence avec l'évaluation de la réponse au traitement.	43
4. Efficacité et tolérance du daratumumab en monothérapie chez des patients atteints de myélome multiple avancé en rechute : étude rétrospective monocentrique en vie réelle	44
4.1. Objectif de l'étude.	45
4.2. Patients et méthodes.	46
4.2.1. Patients	46
4.2.2. Traitement	46
4.2.3. Réponse	46
4.2.4. Analyses statistiques.	47
4.3. Résultats.....	47
4.3.1. Caractéristiques des patients	47
4.3.2. Efficacité du daratumumab en monothérapie.....	48
4.3.3. Caractéristiques des répondeurs.	52

4.3.4. Cinétique de la réponse.	52
4.3.5. Tolérance.	54
4.3.6. Traitement ultérieur après progression sous daratumumab.....	55
4.4. Discussion.....	56
5. Conclusion / Perspectives.....	59
ANNEXES	62
BIBLIOGRAPHIE	71

LISTE DES ABREVIATIONS

ACSH	Greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASH	<i>American Society of Hematology</i>
BCMA	<i>B-cell maturation antigen</i>
C	Cyclophosphamide
CAR	<i>Chimeric antigen receptor</i>
CMF	Cytométrie en flux
Dara	Daratumumab
d	Dexaméthasone
Elo	Elotuzumab
GMSI	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
IFM	Intergroupe Francophone du Myélome
IMiD	Agent immunomodulateur
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IP	Inhibiteur du protéasome
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISS	<i>International Staging System</i>
IV	Intraveineux
Ixa	Ixazomib
Isa	Isatuximab
K	Carfilzomib
M	Melphalan
MEM	Maladie extramédullaire
MM	Myélome multiple
MMI	Myélome multiple indolent
MMRR	Myélome multiple en rechute / réfractaire
MP	Maladie progressive
MRD	Maladie résiduelle
MS	Maladie stable
P	Prednisone
Pano	Panobinostat
Pom	Pomalidomide
R	Lénalidomide
RC	Réponse complète
RCs	Réponse complète stringente
R-ISS	<i>Revised – International Staging System</i>
RM	Réponse mineure
RP	Réponse partielle
SC	Sous cutanée
SG	Survie globale
SSP	Survie sans progression
T	Thalidomide
TBRP	Très bonne réponse partielle
TEP	Tomographie par émission de positons
V	Bortézomib

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

FIGURES :

Figure 1. Evolution clonale de la dyscrasie plasmocytaire.	11
Figure 2. Aspect cytologique des plasmocytes.	13
Figure 3. Mécanismes d'action du daratumumab	37
Figure 4. Survie sans progression selon Kaplan et Meier	50
Figure 5. Survie globale selon Kaplan et Meier.....	51
Figure 6. Survie sans progression selon la réponse après 2 cycles.	53

TABLEAUX :

Tableau 1. Données d'efficacité et de survie des principales stratégies publiées en première ligne chez les patients intensifiables..	22
Tableau 2. Données d'efficacité et de survie des principales stratégies publiées en première ligne chez les patients non éligibles à l'ACSH..	24
Tableau 3. Données d'efficacité et de survie publiées pour les principales combinaisons disponibles dans le traitement du MMRR après 1 à 3 lignes thérapeutiques.....	27
Tableau 4. Données d'efficacité et de survie publiées pour les principales combinaisons disponibles dans le traitement du MMRR réfractaire au bortézomib et au lénalidomide.....	29
Tableau 5. Données d'efficacité et de survie publiées pour les principaux traitements du MMRR réfractaire au bortézomib, au lénalidomide et au pomalidomide.....	30
Tableau 6. Données d'efficacité et de survie des principales études de phase I et II publiées avec les nouvelles molécules disponibles dans le MMRR.....	34
Tableau 7. Essais cliniques en cours.	41

Tableau 8. Caractéristiques des patients à l’instauration du daratumumab.	48
Tableau 9. Réponses au traitement selon les critères IMWG	49
Tableau 10. Caractéristiques des patients selon la meilleure réponse obtenue	52
Tableau 11. Détail des réactions liées à la perfusion et des évènements indésirables survenus pendant l’intervalle de traitement.....	54
Tableau 12. Comparaison des données d’efficacité et de survie des différentes études évaluant le daratumumab en monothérapie	56

1. Introduction

Le myélome multiple (MM) est une néoplasie de la lignée B, caractérisée par une prolifération plasmocytaire sécrétant une immunoglobuline monoclonale et infiltrant et détruisant le tissu osseux adjacent. Il représente 1,8% des cancers, et 15 à 20% des hémopathies malignes (Siegel, Miller & Jemal, 2018).

Le pronostic du MM a été considérablement amélioré au cours des dernières années grâce au développement de nouvelles thérapies dont les inhibiteurs du protéasome (IP ; bortézomib, carfilzomib, ixazomib) et les agents immunomodulateurs (IMiD ; thalidomide, lénalidomide, pomalidomide) (Kumar *et al.*, 2008). Malgré ces progrès, le MM reste une maladie incurable pour laquelle la rechute est inévitable chez presque tous les patients. L'issue des patients dont la maladie est devenue réfractaire aux IP et aux IMiD demeure défavorable, avec une survie médiane d'environ un an, illustrant la nécessité du développement de thérapies novatrices, comme les immunothérapies (Kumar *et al.*, 2017b).

Le daratumumab est un anticorps monoclonal ciblant CD38, un antigène exprimé à la surface des plasmocytes. En 2016, sur la base d'une large étude de phase II (Lonial *et al.*, 2016), il a disposé d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez les patients atteints de MM en rechute ou réfractaire (MMRR) pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. Lorsque nous avons débuté ce travail il n'existait aucune donnée publiée sur l'efficacité du daratumumab en vie réelle dans cette indication.

Dans le cadre d'une étude rétrospective, monocentrique, nous avons voulu évaluer l'efficacité et la tolérance du daratumumab en monothérapie en dehors des essais cliniques, chez des patients traités selon cette AMM.

Cette thèse comprend trois parties :

La première partie est consacrée à un rappel bibliographique sur le myélome multiple. Les aspects épidémiologiques, physiopathologiques, diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques s'appuieront sur les données récentes de la littérature.

La deuxième partie décrit les caractéristiques de la molécule daratumumab, ses mécanismes d'actions étudiés dans des études précliniques, et les données d'efficacité et de tolérance fournies dans les études cliniques.

La troisième partie de cette thèse expose les résultats de notre étude ayant évalué l'intérêt du daratumumab en monothérapie dans une population de patients traités en vie réelle.

2. Rappels sur le myélome multiple

La première description clinico-biologique d'un cas de MM date de la première moitié du XIXe siècle, le Dr William Macintyre rapportant l'histoire d'un patient de 45 ans présentant un tableau de douleurs osseuses intenses, de fragilité osseuse et d'altération de l'état général, d'évolution fatale en un peu plus d'un an (Macintyre, 1850). C'est chez ce même patient que furent décrites pour la première fois une protéinurie spécifique (Bence Jones, 1848) et une infiltration plasmocytaire (Dalrymple, 1846).

2.1. Épidémiologie.

En 2018, le MM représente 1,8% des cancers nouvellement diagnostiqués aux USA, et 17% des hémopathies malignes (Siegel, Miller & Jemal, 2018). En France, c'est l'hémopathie maligne la plus représentée après les lymphomes non hodgkiniens, avec 5442 nouveaux cas diagnostiqués sur l'année 2018, et son incidence est en augmentation (Defossez *et al.*, 2019). Le MM est plus fréquent chez l'homme avec un sex-ratio de 1,4 : 1. L'incidence du MM augmente avec l'âge, et environ 90% des cas surviennent après 50 ans. L'âge médian au diagnostic est de 70 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme.

2.2. Physiopathologie.

L'équivalent normal de la cellule tumorale du MM, le plasmocyte, est issu de la maturation d'un lymphocyte B activé par le contact avec un antigène, ayant subi la commutation isotypique et des hypermutations somatiques (Bakkus *et al.*, 1992).

Le MM évolue à partir d'un stade pré-néoplasique, cliniquement silencieux, appelé gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI). La GMSI est une affection fréquente, survenant chez environ 3% des patients âgés de 50 ans et plus. Le risque de progression vers un MM symptomatique est faible, estimé à 1% par an (Kyle *et al.*, 2018). Un sous-groupe de patients présente un phénotype clinico-biologique intermédiaire entre la GMSI et le MM, appelé myélome multiple indolent (MMI), et présente un risque de progression plus élevé, estimé à 10% les 5 ans suivant le diagnostic, après quoi le taux de progression diminue (Kyle *et al.*, 2007). On définit les MMI à très haut risque de progression par la présence d'au moins un des marqueurs de malignité suivants : une infiltration médullaire par plus de 60% de plasmocytes, un ratio de chaînes légères pathologiques sur normales supérieur à 100, ou la présence d'au moins 2 lésions osseuses à l'IRM. Ces MMI

sont maintenant considérés comme des MM symptomatiques requérant un traitement (Rajkumar *et al.*, 2014).

La cancérogénèse est un processus complexe. Les techniques de séquençage à haut débit montrent que les tumeurs sont génétiquement hétérogènes, et que l'évolution clonale est le moteur de la progression tumorale (Gupta & Somer, 2017). L'existence des affections pré-malignes bien définies, que sont la GMSI et le MMI, fait du MM un modèle intéressant de cancérogénèse. L'histoire naturelle du MM est résumée en figure 1 (Morgan, Walker & Davies, 2012).

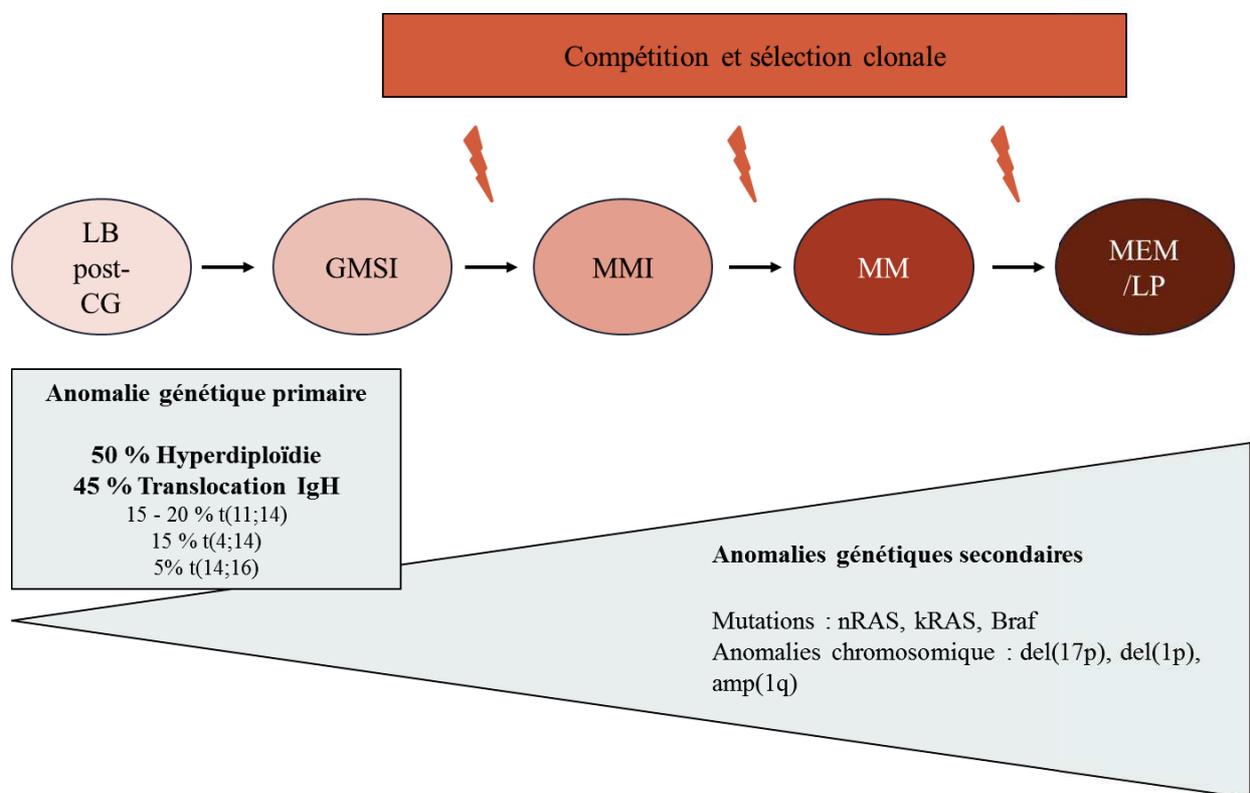


Figure 1. Evolution clonale de la dyscrasie plasmocytaire (adaptée de Morgan *et al.*, 2012). LB post-CG : lymphocyte B post centrogerminatif ; GMSI : gammopathie monoclonale de signification indéterminée ; MMI : myélome multiple indolent ; MM : myélome multiple ; MEM : maladie extramédullaire ; LP : leucémie à plasmocytes.

L'apparition de la GMSI semble correspondre à un premier évènement oncogénique qui confère à un plasmocyte une capacité à proliférer *de novo*. Deux voies distinctes mutuellement exclusives existent : près de la moitié des GMSI présentent une hyperdiploïdie, et la plupart des GMSI non hyperdiploïdes sont caractérisées par la présence d'une

translocation impliquant le gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines en 14q32. Ces événements différents convergent à la surexpression de cyclines D, dérégulant la transition G1-S du cycle cellulaire (Bergsagel *et al.*, 2005).

La surexpression de cycline D n'est pas suffisante pour entraîner la progression de la GMSI vers le MM. La survenue d'évènements oncogéniques secondaires dans le clone plasmocytaire pré-tumoral va être le moteur de l'évolution clonale de la GMSI en MM (Pawlyn & Morgan, 2017). Ces événements oncogéniques secondaires consistent en des altérations chromosomiques (gain(1q) chez 35 – 40% des MM, del(1p) chez 30% des MM, del(17p) chez 10% des MM nouvellement diagnostiqués et retrouvé jusque dans 80% des MM avancés), des amplifications d'oncogènes (MYC dans 14% des cas, CCND1 dans 15% des cas), la perte d'un gène suppresseur de tumeur (perte de TRAF3 chez 10% des patients), et des mutations ponctuelles de l'ADN (Manier *et al.*, 2017), touchant RAS dans plus de 40 % des cas, BRAF dans 15% des cas, et p53 principalement chez les patients porteurs d'une del(17p) (Bolli *et al.*, 2014).

Les lésions génétiques s'accumulent dans le clone tumoral au cours de l'histoire naturelle de la maladie, aboutissant à la leucémie à plasmocytes ou à l'infiltration d'organes (MEM pour maladie extramédullaire) quand les cellules myélomateuses perdent leur dépendance aux signaux de survie du microenvironnement médullaire (Fernández de Larrea *et al.*, 2013).

2.3. Diagnostic.

Les critères diagnostiques du MM ont été mis à jour en 2014 par l'*International Myeloma Working Group* (IMWG). Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une infiltration plasmocytaire médullaire ou tissulaire significative, associée à une atteinte d'organe attribuable à la néoplasie ou à un biomarqueur de malignité (Rajkumar *et al.*, 2014).

Au plan cytologique (figure 2), les plasmocytes sont identifiables sur un frottis de moelle osseuse par leur petit noyau à chromatine mature et leur cytoplasme abondant et très basophile après coloration de Giemsa. Le cytoplasme des plasmocytes contient un volumineux archoplasme correspondant à un appareil de Golgi, rappelant que leur fonction principale est la synthèse et l'excrétion d'immunoglobulines.

Dans la moitié des cas, les plasmocytes présentent une ou plusieurs anomalies morphologiques portant sur le noyau ou sur le cytoplasme. Dans 10 à 15 % des cas, les plasmocytes tumoraux présentent une morphologie immature, « blastique » et sont appelés plasmoblastes (Garand *et al.*, 2003; Ribourtout & Zandecki, 2015). Il existe une corrélation entre la morphologie immature ou lymphoplasmocytoïde et la présence de la translocation t(4;14) ou t(11;14) respectivement (Garand *et al.*, 2003). Une infiltration médullaire par 10% de plasmocytes est nécessaire pour établir le diagnostic de MM.

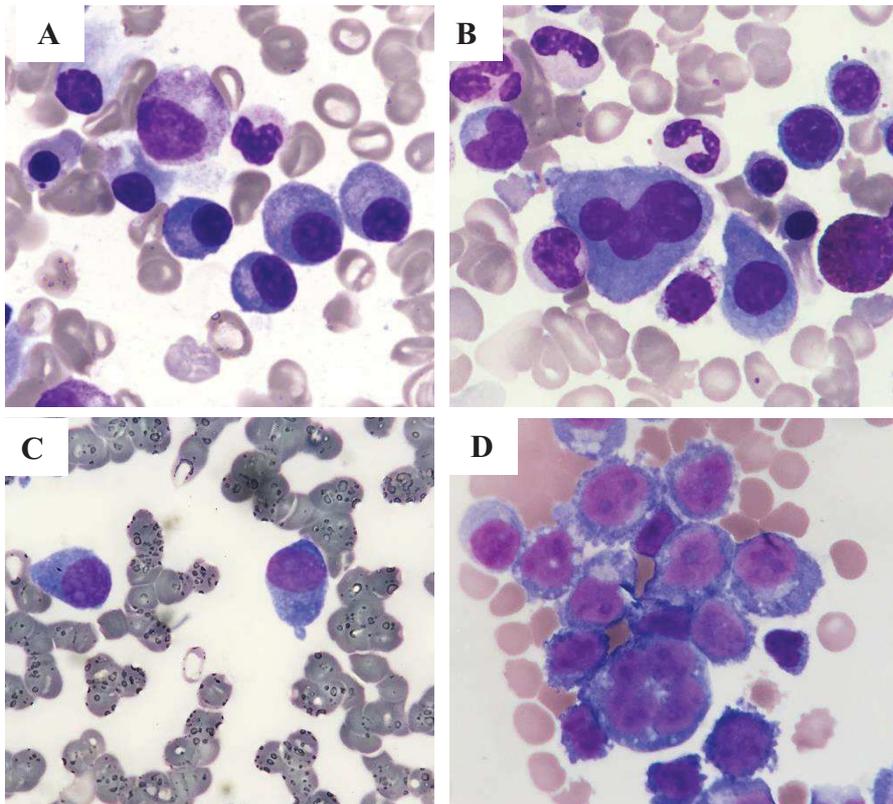


Figure 2. Aspect cytologique des plasmocytes après coloration de May-Grünwald Giemsa, vus au grossissement x1000. Images personnelles. A. Infiltration médullaire plasmocytaire dans un MM IgGκ avec t(11;14) en 4^{ème} ligne thérapeutique : petit noyau à chromatine mature et cytoplasme basophile abondant comportant un volumineux archoplasme. B. Anomalies nucléaires : noyaux plurilobés et nucléolés, dans le cadre d'un MM IgAκ, cytogénétique en échec, en 3^{ème} ligne thérapeutique. C. Anomalie nucléaire avec présence de noyaux nucléolés, et cytoplasmique avec absence d'archoplasme, dans le cadre d'un MM IgGλ avec t(4;14) et gain (1q) au diagnostic. D. Plasmocytes d'allure plasmablastiques sur un épanchement pleural : plus haut rapport nucléocytoplasmique, noyaux irrégulier et multi-nucléolés, à chromatine fine.

En cytométrie en flux (CMF), les plasmocytes normaux sont caractérisés par la co-expression des marqueurs CD138 et CD38. Les plasmocytes anormaux peuvent exprimer de façon aberrante plusieurs marqueurs comme CD28, CD33, CD56 ou CD117 et perdre CD19 et/ou CD27 associé aux cellules mémoires. De plus, les plasmocytes malins présentent une restriction isotypique et peuvent donc être caractérisés par leur expression homogène des chaînes légères kappa ou lambda intracytoplasmiques (Robillard *et al.*, 2014).

Les atteintes d'organes attribuables au clone plasmocytaire sont l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, l'anémie, et les atteintes osseuses lytiques, regroupées sous l'acronyme CRAB. Chez les patients atteints de MMI, la présence d'au moins un des trois biomarqueurs suivants confère un risque de progression majeur vers un MM symptomatique : une infiltration médullaire supérieure ou égale à 60% de plasmocytes, un ratio de chaînes légères pathologiques sur normales supérieur ou égal à 100, ou la présence d'au moins deux lésions osseuses focales à l'IRM corps entier (Rajkumar *et al.*, 2014). Le détail des critères diagnostics du MM et du MMI selon l'IMWG 2014 est fourni en annexe 1.

2.4. Evaluation de la réponse.

Afin de permettre une uniformisation des pratiques, l'IMWG a publié en 2016 des critères consensuels de réponse au traitement (Kumar *et al.*, 2016). Les critères standards sont basés sur la mesure du taux d'immunoglobuline sérique ou urinaire, ou, en cas de MM à chaînes légères, sur la mesure du taux de chaînes légères libres. Le détail des critères de réponse selon l'IMWG 2016 est fourni en annexe 2.

La survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) sont fortement liées à la profondeur de la réponse (Kapoor *et al.*, 2013). Or, le taux de réponse complète (RC) a considérablement augmenté avec le développement des nouvelles thérapies, ce qui illustre la nécessité de nouvelles méthodes plus précises pour mesurer la profondeur des réponses, ou maladie résiduelle (MRD). L'intérêt de la mesure de la MRD a été démontré par plusieurs études prospectives, où son intérêt pronostic surpasse celui de la RC (Lahuerta *et al.*, 2017; Munshi *et al.*, 2017; Perrot *et al.*, 2018), et en fait un potentiel marqueur de substitution pour la survie.

L'IMWG retient plusieurs techniques de mesures de la MRD. La cytométrie en flux de nouvelle génération (NGF pour *next generation flow cytometry*) et le séquençage de nouvelle génération (NGS pour *next generation sequencing*) sont deux techniques de référence pour mesurer la MRD médullaire. Enfin, l'intérêt pronostic de la maladie résiduelle corps entier évaluée par tomographie par émission de positon (TEP) a récemment été rapporté (Moreau *et al.*, 2017b). L'obtention d'une MRD négative (par NGS, NGF ou TEP) est maintenant intégrée aux critères internationaux de réponse (Kumar *et al.*, 2016).

2.5. Pronostic.

L'évolution du MM varie selon les individus et on constate des différences dans la présentation clinique, le pronostic et la réponse à la thérapie. L'*International Staging System* (ISS) est un score pronostic publié en 2005. Il s'appuie sur les taux au diagnostic de β 2-microglobuline, reflet de la masse tumorale et de la fonction rénale, et de l'albumine, reflet de l'état inflammatoire et nutritionnel (Greipp *et al.*, 2005), et sépare les patients en 3 groupes de survie distincte. La définition des trois stades est fournie en annexe 3.

Sur la dernière décennie, l'accumulation de données indiquant une différence de survie selon les anomalies génétiques retrouvées a conduit à leur incorporation dans les scores pronostiques. L'IMWG propose en 2015 une nouvelle définition de l'ISS, le R-ISS, basée sur l'ISS, le taux de LDH plasmatique et la présence d'anomalies chromosomiques de haut risque (Palumbo *et al.*, 2015), celle-ci est fournie en annexe 3. Les anomalies chromosomiques de haut risque retenues par l'IMWG dans cette définition sont la présence d'une délétion du bras court du chromosome 17 (del(17p)), et la présence d'une translocation t(4;14) ou t(14;16).

Le rôle pronostic de la t(14;16) est controversé, l'intergroupe francophone du myélome (IFM) ayant publié en 2011 une analyse rétrospective sur plus de 1000 patients ne retrouvant pas d'impact négatif de cette translocation (Avet-Loiseau *et al.*, 2011). A l'inverse, d'autres anomalies chromosomiques sont décrites mais n'ont pas été incluses dans le calcul du R-ISS faute de données disponibles, c'est le cas par exemple des anomalies du chromosome 1 : l'amplification de la partie longue du chromosome 1 (amp(1q)) et la délétion de la partie courte du chromosome 1 (del(1p)) sont associées à une plus faible survie (Hebraud *et al.*, 2015; Shah *et al.*, 2018b).

Dans le but de définir plus précisément le risque cytogénétique du MM, l'IFM a publié en 2019 un nouveau score cytogénétique, basé sur les résultats de 4 essais cliniques prospectifs totalisant 1635 patients traités pour un MM nouvellement diagnostiqué (Perrot *et al.*, 2019). Parmi six anomalies cytogénétiques statistiquement significatives identifiées, 5 ont un impact négatif sur la survie (par ordre décroissant d'impact) : la del(17p), la del(1p32), le gain(1q), la translocation t(4;14), la trisomie 21. La trisomie 5 était la seule anomalie favorable identifiée. Les auteurs ont développé un score pronostic en pondérant ces différentes anomalies, permettant de séparer les patients en trois catégories de risque.

La stratification du risque est un processus dynamique. Ces différents scores pronostiques ont été développés chez des patients nouvellement diagnostiqués, en début d'histoire hématologique. Certains de ces marqueurs de risque deviennent plus fréquents aux stades avancés de la maladie, tout en conservant leur signification pronostique (Tandon *et al.*, 2017). D'autres facteurs pronostics peuvent être incorporés ultérieurement, comme la durée de la réponse au traitement (Majithia *et al.*, 2016) et sa profondeur (Moreau & Zamagni, 2017).

2.6. Traitements.

2.6.1. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée et myélome multiple indolent.

L'instauration d'un traitement n'est pas recommandée en dehors d'essais cliniques aux stades de la GMSI et du MMI sans biomarqueur de malignité tels que décrits précédemment (Moreau *et al.*, 2017c).

2.6.2. Myélome multiple symptomatique.

2.6.2.1. Traitement de première ligne.

Un traitement doit être débuté chez tout patient nouvellement diagnostiqué d'un MM symptomatique. Les options de traitement varient selon l'éligibilité du patient à un traitement intensif (Moreau *et al.*, 2017c).

2.6.2.1.1. Patients éligibles à un traitement intensif.

Pour les patients en bon état général, âgés de moins de 65 – 70 ans et sans comorbidité significative, le standard de traitement consiste en une induction comprenant une association d'IP et d'IMiD, suivie d'une intensification par chimiothérapie à forte dose puis d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (ACSH), et d'un traitement de maintenance (Moreau *et al.*, 2017c). Le détail des résultats des essais de phase III cités dans ce chapitre est présenté dans le Tableau 1.

Plateformes d'induction et de consolidation

L'association synergique IP et IMiD a démontré sa supériorité depuis l'essai de phase III IFM 2013-04 (Moreau *et al.*, 2016b). Chez 340 patients traités en première ligne, l'essai comparait les triplettes bortézomib, thalidomide, dexaméthasone (VTd) et bortézomib, cyclophosphamide, dexaméthasone (VCd) administrées pendant 4 cycles : le taux de très bonnes réponses partielles (TBRP) était de 66,3% contre 56,2% en faveur du bras VTd ($p=0,05$). Au plan de la tolérance, la toxicité hématologique était moindre dans le bras VTd mais il y avait plus de neuropathies périphériques.

La combinaison du bortézomib avec l'IMiD de deuxième génération lénalidomide et la dexaméthasone (VRd) en induction et en consolidation a été étudiée dans un essai de phase II de l'IFM (Roussel *et al.*, 2014) puis dans l'essai de phase III IFM 2009 (Attal *et al.*, 2017), et montre un fort taux de réponse en induction (47% de patients obtenant au moins une TBRP après seulement 3 cycles dans l'essai de l'IFM 2009). Moins de neuropathies étaient rapportées que lors du traitement par VTd. L'induction par VRd est maintenant un standard faisant l'objet de recommandations de l'intergroupe francophone du myélome (IFM).

La combinaison de l'IP de deuxième génération carfilzomib avec le lénalidomide et la dexaméthasone (KRd) dans le contexte de l'induction et de la consolidation semble prometteuse, sur la base d'une étude portant sur plus de 450 patients, l'étude FORTE rapportée à l'ASH 2018 (Gay *et al.*, 2018).

Enfin, l'essai de phase III CASSIOPEA a récemment démontré l'intérêt d'associer le daratumumab par voie intraveineuse (IV) à un schéma d'induction et de consolidation par

VTd dans le contexte de la greffe (Moreau *et al.*, 2019). Le résultat montre un net avantage pour le bras daratumumab, avec des taux de RC stringente (RCs) et de MRD inférieure à 10^{-5} à 100 jours post ACSH respectivement de 29% et 64% contre 20% et 44% dans le bras contrôle. Il est donc probable que les prochaines recommandations incluent le daratumumab au traitement d'induction du MM du sujet jeune.

Place de l'autogreffe

L'intérêt continu de l'autogreffe à l'ère des IP et des IMiD a été confirmé par l'essai de phase III IFM 2009 (Attal *et al.*, 2017), qui comparait un traitement de première ligne par trois cycles de VRd suivis d'une intensification avec ACSH puis d'une consolidation par 2 cycles de VRd, à une première ligne comprenant 8 cycles de VRd sans ACSH. Dans les deux bras, ce traitement était suivi d'une maintenance par lénalidomide pendant 1 an. L'essai retrouve une supériorité du bras avec ACSH en termes de taux de réponse (taux de RC à 59% contre 48%, $p = 0,03$; et taux de MRD inférieure à 10^{-4} à 63% contre 49%, $p < 0,001$), et de SSP (médiane de 50 mois contre 36 mois, $p < 0,001$).

La supériorité de l'ACSH est confirmée par une étude de phase III portant sur près de 1200 patients, l'essai EMN02, rapporté à l'ASH 2017 (Cavo *et al.*, 2017). Cet essai montrait un avantage de SSP chez des patients recevant une intensification par ACSH par rapport à 4 cycles associant bortézomib, melphalan faible dose et prednisone (VMP), après une induction par VCd (SSP à 3 ans estimée à 64% contre 57%, $p = 0,002$). De façon intéressante, un bénéfice de la double autogreffe semble exister chez les patients de haut risque dans cette même étude (Cavo *et al.*, 2016).

Place de la consolidation

La place de la consolidation après l'intensification par ACSH est sujette à débat, devant les résultats discordants des différents essais randomisés publiés sur le sujet.

L'essai de phase III STAMINA ne retrouve pas de bénéfice à une consolidation par 4 VRd après ACSH (Stadtmauer *et al.*, 2019). Cet essai portait sur 758 patients, qui étaient randomisés après avoir reçu au moins deux cycles d'induction au choix de l'investigateur, et comparait trois régimes d'intensification : un bras avec double ACSH, un bras avec simple ACSH puis consolidation par 4 cycles de VRd, et un bras contrôle avec une seule ACSH.

Dans les trois bras, la séquence thérapeutique était suivie d'une maintenance par lénalidomide jusqu'à progression. La SSP à 38 mois était similaire dans les trois groupes, respectivement de 58,5%, 57,8% et 53,9%.

A l'inverse, une analyse intermédiaire de l'essai EMN02, rapportée à l'ASH 2016, montrait des résultats en faveur d'une consolidation par VRd après intensification (Sonneveld *et al.*, 2016). Dans cette étude, 903 patients ont été randomisés après l'intensification pour recevoir ou non une consolidation par 2 cycles de VRd avant une maintenance par lénalidomide jusqu'à progression. La SSP à 3 ans était estimée à 65% dans le bras avec consolidation contre 60% dans le bras sans consolidation (HR = 0,78, p=0,045). Ce bénéfice n'était pas observé chez les patients porteurs d'une anomalie cytogénétique de haut risque selon l'IMWG (HR = 1,03, p = 0,91).

Intérêt d'une maintenance

Malgré la profondeur des réponses et l'augmentation de la SSP permises par ces nouvelles stratégies thérapeutiques, la rechute est quasi-inévitable chez la plupart des patients atteints de MM. Dans le but de retarder la rechute, voire d'éradiquer les cellules tumorales résiduelles, plusieurs stratégies de maintenance ont été étudiées.

Historiquement, plusieurs études ont évalué l'intérêt d'une maintenance par thalidomide ou bortézomib, avec un bénéfice insuffisant compte tenu de la toxicité, en particulier neurologique, de ces stratégies. On peut ainsi citer l'étude IFM 99-02, évaluant une maintenance par thalidomide associé au pamidronate, qui montrait un gain de SSP (SSP à 3 ans 52% contre 37%, p<0,009) (Attal *et al.*, 2006) sans avantage de SG après un suivi médian de plus de 5 ans (SG à 5 ans 74% vs 70%, p=0,53) (Barlogie *et al.*, 2010), au prix d'une toxicité neurologique importante conduisant à l'arrêt du traitement dans 39% des cas ; ou encore l'étude espagnole GEM05MENOS65 comparant une maintenance par thalidomide et bortézomib à de l'interféron, et rapportant là encore un avantage de SSP avec une médiane de 50,6 mois contre 32,5 mois (p=0,03) sans avantage de SG, et au prix d'une neuropathie grade 2 – 3 chez près de 50% des patients (Rosinó *et al.*, 2017).

Un traitement donné dans ce contexte devant être facile d'administration et bien toléré cliniquement, plusieurs nouvelles molécules ont été évaluées :

- Lénalidomide

Le bénéfice d'un traitement de maintenance par lénalidomide après l'intensification a été confirmé par une méta-analyse publiée en 2017 (McCarthy *et al.*, 2017), totalisant plus de 1200 patients de trois essais contrôlés randomisés. Le bras maintenance était associé à une SSP médiane de plus de 50 mois contre 24 mois dans le bras contrôle. Après un suivi médian de plus de 6 ans, la SG médiane n'était pas atteinte dans le bras lénalidomide, alors qu'elle était de 86 mois dans le bras placebo/observation ($p=0,001$). Les données de tolérance ont été évaluées sur deux des trois essais regroupés dans la méta-analyse, et mettent en évidence près d'un tiers d'arrêt du lénalidomide en lien avec un événement indésirable (EI) rapporté au traitement. Les principaux EI rapportés étaient les cytopénies (4,3 %) et les néoplasies secondaires (4,3%).

L'essai de phase III Myeloma XI évaluait le bénéfice d'une maintenance par lénalidomide chez des patients éligibles ou non à une ACSH et traités pour un MM en première ligne thérapeutique (Jackson *et al.*, 2019). Parmi les 1917 patients analysés, 65% étaient éligibles à une ACSH. L'étude confirme un gain de SSP dans le bras maintenance, y compris chez les patients atteints d'un MM de haut risque. De façon intéressante, la maintenance était associée à un gain de SG dans le sous-groupe des patients éligibles à l'ACSH.

- Ixazomib

L'ixazomib est un IP de deuxième génération administré par voie orale une fois par semaine. Son intérêt dans le contexte de la maintenance post intensification a été étudié dans l'étude de phase III TOURMALINE – MM3 dont le résultat a été publié récemment (Dimopoulos *et al.*, 2019). Les patients ayant atteint au moins une RP après une induction et une ACSH étaient randomisés pour recevoir l'ixazomib (395 patients) ou un placebo (261 patients) une fois par semaine, 3 semaines sur 4, pendant 2 ans. Après un suivi médian de 31 mois, l'étude retrouvait une supériorité du bras maintenance en termes de SSP, avec une médiane de 26,5 mois contre 21,3 mois, $p=0,0023$. Il n'y avait pas de différence de SG entre

les deux groupes, l'étude n'ayant enregistré qu'un seul décès dans le bras ixazomib. Au plan de la tolérance, on notait 7% d'EI nécessitant l'arrêt du traitement dans le groupe ixazomib (contre 5% dans le groupe contrôle).

- Daratumumab

La seconde partie de l'essai CASSIOPEA, dont les résultats ne sont pas encore publiés, devrait répondre à la question de l'intérêt d'une maintenance par daratumumab toutes les 8 semaines pendant 24 mois après un traitement comprenant une induction et une consolidation par VTd +/- daratumumab et une ACSH.

Essai	Publication	Stratégie	N pat	SSP	≥RC (%)	MRD- (%)	
IFM 2013-04	Moreau et al., 2016a	Induction par VTd x4	169	NR	NR	13 ^α	NR
		Induction par VCd x4	169	NR	NR	8.9 ^α	NR
FORTE	Gay et al., 2018	KRd x4 - ACSH - KRd x4	158	NR	NR	49	58 ^β
		KRd x 12	157	NR	NR	52	54 ^β
		KCd x 4 - ACSH - KCd x4	159	NR	NR	38	41 ^β
IFM 2009	Attal et al., 2017	VRd x3 - ACSH - VRd x2 - R 1 an	350	mSSP (mois)	50	59	63 ^γ
		VRd x8 - Maintenance R 1 an	350	(mois)	36	48	49 ^γ
CASSIOPEIA partie 1	Moreau et al., 2019	Dara -VTd x 4 - ACSH - Dara -VTd x2	543	18mSSP (%)	93	39	64 ^β
		VTd x 4 - ACSH - VTd x2	542	(%)	85	26	44 ^β
EMN02 partie 1	Cavo et al., 2017	VCD x4-3, puis :	695	36mSSP (%)	64	NR	NR
		ACSH x 1 ou 2 VMP x 4	497	(%)	57	NR	NR
EMN02 partie 2	Sonneveld et al., 2016	VCD x3-4 - ACSH/VMP puis:	459	36mSSP (%)	65	NR	NR
		VRd x 2 - R UP R - UP	444	(%)	60	NR	NR
STAMINA	Stadtmauer et al., 2019	Induction au choix, puis :	247		58,5	51	NR
		ACSH x2 – R UP ACSH x1 - VRd x4 – R UP	254	38mSSP (%)	57,8	58	NR
		ACSH x1 – R UP	257		53,9	47	NR
MYELOMA XI	Jackson et al., 2019	Induction par CTd / CRd / KCRd puis ACSH, puis :	730 ^δ	mSSP (mois)	57	NR	NR
		R UP surveillance	518 ^δ	(mois)	30	NR	NR
TOURMALINE - MM3	Dimopoulos et al., 2019	Induction puis ACSH, puis :	395	mSSP (mois)	26,5	NR	NR
		Ixa 2 ans placebo	261	(mois)	21,3	NR	NR

Tableau 1. Données d'efficacité et de survie des principales stratégies publiées en première ligne chez les patients intensifiables. V : bortézomib, R : lénalidomide, d : dexaméthasone, T : thalidomide, C : cyclophosphamide, ACSH : intensification par melphalan 200mg/m² suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, M : melphalan, Ixa : ixazomib, P: prednisone, d : dexaméthasone, Dara : daratumumab. mSSP : SSP médiane. 18/36/38m SSP : SSP à 18/36/38 mois. RC : réponse complète. α : après 4 cycles. MRD : maladie résiduelle : β : au seuil de 10⁻⁵ / γ : au seuil de 10⁻⁴. NR : non rapporté. δ : patients éligibles à une ACSH.

2.6.2.1.2. Patients non éligibles à un traitement intensif.

Chez les patients non éligibles à un traitement intensif, deux options de traitement sont à ce jour recommandées, suite aux résultats des essais VISTA et FIRST. Les essais mentionnés dans ce chapitre sont résumés dans le Tableau 2.

L'essai de phase III VISTA, publié en 2008 (San Miguel *et al.*, 2008) montrait un net avantage à l'ajout du bortézomib au traitement par melphalan prednisone (VMP vs MP), en termes de profondeur de réponse et de SSP : le taux de TBRP était de 71% dans le bras VMP contre 35% dans le bras contrôle ($p < 0,001$), et la SSP médiane de 24,0 mois contre 16,6 mois ($p < 0,001$). La mise à jour des résultats montre aussi un avantage en SG : après un suivi médian de 36,7 mois, la SG médiane n'était pas atteinte dans le bras VMP, alors qu'elle était de 43,1 mois dans le bras MP, $p < 0,001$ (Mateos *et al.*, 2010). Depuis la publication de cet essai, l'association VMP dispose d'une AMM dans cette indication.

L'autre option de traitement est l'association lénalidomide dexaméthasone (Rd), dont la supériorité sur l'association melphalan prednisone thalidomide (MPT) a été prouvée par l'essai de phase III FIRST, publié en 2014 (Benboubker *et al.*, 2014). Cet essai randomisé portait sur plus de 1600 patients et comparait un bras Rd jusqu'à progression à un bras Rd pendant 72 semaines et un bras MPT pendant 72 semaines. Le résultat montre un gain de taux de réponse dans les bras Rd, avec un TRG de 75% dans le bras Rd jusqu'à progression, de 73% dans le bras Rd 72 semaines, et de 62% dans le bras MPT ($p < 0,001$ pour les deux comparaisons), et un avantage de SSP dans le bras Rd jusqu'à progression, avec une médiane de 25,5 mois contre 20,7 mois dans le bras Rd 72 semaines et 21,2 mois dans le bras MPT ($p < 0,001$ pour les deux comparaisons).

Ces recommandations sont amenées à évoluer, au vu des résultats impressionnants des études ALCYONE et MAIA, récemment publiées. L'étude de phase III ALCYONE prouve la supériorité de l'ajout du daratumumab au traitement par VMP (Dara-VMP), sur une cohorte de 706 patients (Mateos *et al.*, 2018), avec un taux de réponse globale (TRG), de RC et de MRD inférieure à 10^{-5} respectivement de 90,9 %, 42,6 % et 22,3 % dans le bras Dara-VMP contre 73,9 %, 24,4 % et 6,2 % dans le bras contrôle ($p < 0,001$ pour les trois comparaisons). La SSP à 18 mois était statistiquement supérieure dans le bras avec daratumumab : 71,6% contre 50,2%, $p < 0,001$.

L'essai MAIA étudiait l'intérêt de l'ajout du daratumumab au traitement par Rd (Dara-Rd), sur une cohorte de 737 patients (Facon *et al.*, 2019), et prouve un net avantage au bras Dara-Rd sur le standard Rd, avec un taux de SSP à 30 mois de 70,6% contre 55,6% dans le bras contrôle ($p < 0,001$), et des taux de RC et de MRD inférieure à 10^{-5} respectivement de 47,6% et 24,2% dans le groupe avec daratumumab contre 24,9% et 7,3% dans le bras contrôle ($p < 0,001$ pour les deux comparaisons).

Enfin, l'étude SWOG (Durie *et al.*, 2017) évaluait l'intérêt d'une combinaison IP/IMiD dans le contexte de la première ligne chez des patients pour qui l'indication d'une ACSH n'était pas immédiatement prévue, en comparant un traitement d'induction par VRd à l'association Rd, suivi d'une maintenance par Rd jusqu'à progression. Sur les 471 patients analysés, 147 n'avaient pas de projet d'ACSH. Après un suivi médian de plus de 4 ans, le traitement par VRd était supérieur au traitement par Rd dans toutes les catégories d'âge. Le taux de neuropathie d'un grade supérieur ou égal à 3 était plus important dans le groupe avec bortézomib, et un quart des patients a dû arrêter prématurément le traitement par VRd, contre 10% dans le bras Rd. Ce fort taux de toxicité a pu être favorisé par l'administration intraveineuse bihebdomadaire du bortézomib, l'essai ayant été conçu en 2007.

Essai	Publication	Stratégie	N pat	SSP	\geq RC (%)	MRD - (%)	
VISTA	San Miguel et al., 2008	VMP x9	344	mSSP	24	30	NR
		MP x9	338	(mois)	16,6	4	NR
FIRST	Benboubker et al., 2014	Rd UP	535	mSSP	25,5	15	NR
		Rd x 18 cycles	541	(mois)	20,7	14	NR
		MPT x 12 cycles	547		21,2	9	NR
SWOG	Durie et al., 2017	VRd x8 cycles de 21 jours, puis Rd UP	264	mSSP	43	16	NR
		Rd x 6 cycles de 28 jours, puis Rd UP	261	(mois)	30	8	NR
ALCYONE	Mateos et al., 2018	Dara - VMP x9 puis Dara UP	350	18mSSP	71,6	42,6	22
		VMP x9	356	(%)	50,2	24,4	6
MAIA	Facon et al., 2019	Dara - Rd UP	368	30mSSP	70,6	47,6	24
		Rd UP	369	(%)	55,6	24,9	7

Tableau 2. Données d'efficacité et de survie des principales stratégies publiées en première ligne chez les patients non éligibles à l'ACSH. V : bortézomib, R : légalidomide, d : dexaméthasone, T : thalidomide, M : melphalan, P : prednisone, d : dexaméthasone, Dara : daratumumab. UP : jusqu'à progression. mSSP : SSP médiane. 18/30m SSP : SSP à 18/30 mois. RC : réponse complète. MRD : maladie résiduelle au seuil de 10^{-5} . NR : non rapporté.

2.6.2.2. Traitement du myélome multiple en rechute ou réfractaire.

Le choix du traitement dans le contexte de la rechute dépend de plusieurs paramètres liés au patient (âge, comorbidités, *performans status*) et à la maladie (nombre de lignes antérieures, intervalle depuis la dernière ligne, tolérance et efficacité des molécules déjà reçues).

2.6.2.2.1. Traitement du MMRR après 1 à 3 lignes de traitement

Avant 2015, les deux traitements disponibles en rechute étaient le bortézomib associé à la dexaméthasone (Vd) et l'association lénalidomide – dexaméthasone (Rd). Les résultats de plusieurs essais évaluant l'efficacité de différentes combinaisons pour le traitement du MMRR en rechute après 1 à 3 lignes antérieures ont été publiés entre 2015 et 2016, conduisant à l'AMM de plusieurs molécules. Ces combinaisons se basaient sur les associations Vd et Rd. Les principaux essais mentionnés dans ce paragraphe sont résumés dans le Tableau 3.

Combinaisons basées sur l'association Rd

L'IP de deuxième génération carfilzomib est approuvé à la dose de 27mg/m² en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (KRd) chez les patients atteints d'un MM en rechute après au moins une ligne de traitement suite à la publication de l'essai de phase III ASPIRE (Stewart *et al.*, 2015). Cet essai portant sur près de 800 patients prouvait la supériorité du KRd sur Rd en termes de SSP (médiane à 26,3 mois contre 17,6 mois, $p=0,0001$) et de taux de réponse (TRG de 87,1% contre 66,7%, $p<0,001$).

L'ixazomib, un autre IP de deuxième génération administré par voie orale, est approuvé en association avec Rd (Ixa-Rd) dans la même indication, suite aux résultats de l'essai de phase III TOURMALINE-MM1 (Moreau *et al.*, 2016c). Cet essai sur 722 patients prouvait la supériorité d'Ixa-Rd sur Rd, avec une SSP médiane de 20,6 mois contre 14,7 mois ($p=0,01$).

L'elotuzumab, un anticorps monoclonal anti-SLAMF7, est autorisé en association avec Rd (Elo-Rd) suite à la publication des résultats de l'essai ELOQUENT-2 (Lonial *et al.*, 2015), portant sur près de 650 patients et montrant un avantage de SSP dans le bras Elo-Rd contre Rd seul, avec une SSP médiane de 19,4 mois contre 14,9 mois, $p<0,001$.

Enfin, le daratumumab a récemment obtenu une AMM en association avec Rd (Dara-Rd) en seconde ligne thérapeutique, depuis la publication des résultats de l'essai de phase III POLLUX, qui prouvait un avantage en termes de profondeur de réponse et de SSP par rapport au standard Rd (Dimopoulos *et al.*, 2016b). Cet essai sera détaillé dans le chapitre 3.

Combinaisons basées sur l'association Vd

Le carfilzomib est aussi autorisé après au moins une ligne de traitement à la dose de 56 mg/m² en combinaison avec la dexaméthasone seule (Kd) suite aux résultats de l'essai de phase III ENDEAVOR (Dimopoulos *et al.*, 2016a) : cet essai comparait les association IP – dexaméthasone Kd et Vd chez 929 patients atteints d'un MMRR en rechute après 1 à 3 lignes antérieures, et montrait un avantage en termes de SSP pour le bras Kd, avec une SSP médiane de 18,7 mois contre 9,4 mois (p<0,0001).

Le panobinostat, un agent déméthylant administré par voie orale, a obtenu une AMM en association au Vd (Pano-Vd) pour le traitement des patients atteints de MMRR ayant déjà reçu au moins deux lignes antérieures de traitement incluant du bortézomib et un IMiD, suite aux résultats de l'essai de phase III PANORAMA-1 (San-Miguel *et al.*, 2016, 2014). Cet essai incluait plus de 700 patients et montrait un gain de SSP dans le bras Pano-Vd par rapport au standard Vd, avec une médiane de 12 mois contre 8 mois, p<0,0001, sans gain significatif de SG. De façon notable, la durée de traitement était plus courte dans le bras Pano-Vd, en particulier en raison d'un plus fort taux d'arrêt pour EI : les principaux EI non hématologiques de grade 3 – 4 rapportés dans le bras Pano-Vd étaient les diarrhées (25% de grade 3 – 4), les neuropathies périphériques (17%) et l'asthénie (24%).

Le daratumumab a récemment obtenu une AMM en association avec Vd (Dara-Vd) en seconde ligne thérapeutique depuis la publication de l'essai CASTOR (Palumbo *et al.*, 2016), prouvant la supériorité de Dara-Vd sur le standard Vd en termes d'efficacité et de SSP. Le détail de cette étude est présenté dans le chapitre 3.

Enfin, l'essai de phase III OPTIMISMM, dont les résultats ont récemment été publiés, montre un gain modeste de SSP à associer l'IMiD de troisième génération pomalidomide au Vd (Pom-Vd) dans le traitement du MMRR après 1 à 3 lignes de traitement dont un régime

contenant du lénalidomide (Richardson *et al.*, 2019b) : l'étude portait sur 559 patient et montre une SSP médiane de 11,2 mois dans le bras Pom-Vd contre 7,1 mois dans le bras Vd.

Essai	Référence	Combinaison	N pat	≥RC (%)	TRG (%)	SSP médiane (mois)
ASPIRE	Stewart et al., 2015	KRd	396	32	87	26,3
		Rd	396	9	68	17,6
TOURMALINE MM1	Moreau et al., 2016b	Ixa-Rd	360	12	78	20,6
		Rd	362	7	72	14,7
ELOQUENT 2	Lonial et al., 2015	Elo-Rd	321	4	79	19,4
		Rd	325	7	66	14,9
POLLUX	Dimopoulos et al., 2016b	Dara-Rd	286	51	93	Non atteinte ^a
		Rd	283	21	76	17,5
ENDEAVOR	Dimopoulos et al., 2016a	Kd	464	13	76	18,7
		Vd	465	6	63	9,4
PANORAMA 1	San-Miguel et al., 2016, 2014	Pano-Vd	387	11	61	12
		Vd	381	6	55	8,1
CASTOR	Palumbo et al., 2016	Dara-Vd	251	29	84	16,7
		Vd	247	10	63	7,1
OPTIMISMM	Richardson et al., 2019a	Pom-Vd	281	15,7	82	11,2
		Vd	278	3,9	50	7,1

Tableau 3. Données d'efficacité et de survie publiées pour les principales combinaisons disponibles dans le traitement du MMRR après 1 à 3 lignes thérapeutiques. N pat : nombre de patients. ≥RC : obtention d'une réponse complète ou mieux. TRG : taux de réponse globale : obtention d'une réponse partielle ou mieux. K : carfilzomib, R : lénalidomide, d : dexaméthasone, V : bortézomib, Ixa : ixazomib, Dara : daratumumab, Pom : pomalidomide, Pano : panobinostat. ^a : Suivi médian de 25,4 mois.

2.6.2.2.2. Traitement du MMRR réfractaire au bortézomib et au lénalidomide

Les essais présentés dans ce chapitre sont résumés dans le Tableau 4.

Le pomalidomide dispose d'une AMM en association avec la dexaméthasone (Pom-d) chez les patients ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le

lénalidomide et le bortézomib, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, suite à la publication de l'essai de phase III MM-003 (Miguel *et al.*, 2013). Cet essai comparait un bras Pom-d (302 patients) et un bras dexaméthasone forte dose (Hd, 153 patients), et retrouve un gain de SSP modeste pour le bras Pom-d : SSP médiane de 4 mois contre 1,9 mois, $p < 0,0001$.

L'association pomalidomide, cyclophosphamide, dexaméthasone (Pom-Cd), est une alternative hors AMM à cette option. Un essai de phase II, contrôlé et randomisé, a montré un bénéfice à l'adjonction de cyclophosphamide au standard Pom-d sur 80 patients réfractaires au lénalidomide (Baz *et al.*, 2016) : le TRG dans le bras Pom-Cd était de 64,7% contre 38,9% ($p=0,035$), et la SSP médiane était de 9,5 mois contre 4,4 mois ($p=0,106$). Hors essai clinique, des résultats rétrospectifs encourageants ont été récemment rapportés (Trudel *et al.*, 2019) : l'étude portait sur une série de 49 patients consécutivement traités par Pom-Cd. Le TRG était de 76%, dont 27% de patients atteignant au moins une TBRP. Après un suivi médian de 16 mois, la SSP médiane était de 7,3 mois et la SG médiane n'était pas atteinte.

Les résultats de deux essais évaluant le bénéfice de l'adjonction d'un anticorps monoclonal à l'association Pom-d ont récemment été publiés. L'essai de phase II ELOQUENT-3 (Dimopoulos *et al.*, 2018) comparait l'association Elotuzumab Pom-d (Elo-Pom-d, 60 patients) au standard Pom-d (57 patients) dans une population de patients atteint d'un MMRR réfractaire au lénalidomide et à un IP. Le résultat montre un avantage en SSP pour le bras Elo-Pom-d, avec une SSP médiane à 10,3 mois contre 4,7 mois ($p=0,008$). Le TRG était de 53% dans le bras Elo-Pom-d, contre 26% avec le traitement standard. Enfin, l'essai de phase III ICARIA, dont le résultat a été présenté à l'ASCO 2019 (Richardson *et al.*, 2019a), prouve la supériorité de l'association de l'anticorps anti-CD38 Isatuximab en combinaison à Pom-d (Isa-Pom-d, 154 patients) sur le standard Pom-d (153 patients), dans le contexte de MMRR en rechute après plus de deux lignes antérieures dont le lénalidomide et un IP. Après un suivi médian de 11,6 mois, la SSP médiane était de 11,5 mois dans le bras Isa-Pom-d contre 6,5 mois dans le bras standard, $p=0,001$. Le TRG était de 31,8% dans le bras Isa-Pom-d contre 8,5% dans le bras standard.

Essai	Phase	Référence	Combinaison	N pat	≥RC (%)	TRG (%)	SSP médiane (mois)
MM-003	III	Miguel et al., 2013	Pom-d	302	1	31	4
			Hd	153	0	10	1,9
NCT01432600	II	Baz et al., 2016	Pom-Cd	36	3	64,7	9,5
			Pom-d	34	3	38,9	4,4
ELOQUENT 3	II	Dimopoulos et al., 2018a	Elo-Pom-d	60	8	53	10,3
			Pom-d	57	2	26	4,7
ICARIA	III	Richardson et al., 2019b	Isa-Pom-d	154	NR	31,8	11,5
			Pom-d	153		8,5	6,5

Tableau 4. Données d'efficacité et de survie publiées pour les principales combinaisons disponibles dans le traitement du MMRR réfractaire au bortézomib et au lénalidomide. N pat : nombre de patients. ≥RC : obtention d'une réponse complète ou mieux. TRG : taux de réponse globale : obtention d'une réponse partielle ou mieux. d : dexaméthasone, Hd : dexaméthasone forte dose, Elo : elotuzumab, Pom : pomalidomide. NR : non renseigné.

2.6.2.2.3. Traitement du MMRR réfractaire au lénalidomide, au pomalidomide et au bortézomib

Les essais présentés dans ce chapitre sont résumés dans le Tableau 5.

Daratumumab en monothérapie

La publication des essais de phase I/II GEN501 (Lokhorst *et al.*, 2015) et de phase II SIRIUS (Lonial *et al.*, 2016) a conduit à l'obtention d'une AMM pour le daratumumab pour le traitement des patients atteints d'un MMRR, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IMiD et un IP et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. L'analyse combinée des patients des deux études traités par daratumumab en monothérapie par voie intraveineuse à la dose de 16mg/kg (Usmani *et al.*, 2016) montrait un TRG de 31,1%, un taux de RC de 2,7%, et après un suivi médian de 20,7 mois, une SSP médiane de 4 mois. De façon intéressante, la SSP des patients atteignant au moins une RP était de 15 mois. La SG médiane était de 20,1 mois, et les patients répondeurs avaient une SG non atteinte. Les auteurs notaient que les patients atteignant au moins une maladie stable (MS) ou une réponse mineure (MR) avaient un gain de SG, avec une médiane de 18,5 mois, contre 3,7 mois en cas de maladie progressive (MP).

L'étude de phase III COLUMBA a été rapportée à l'ASCO 2019 (Mateos *et al.*, 2019), et montre une efficacité équivalente des formulation sous cutanée (SC) et IV du daratumumab dans ce contexte. Cette étude sera détaillée dans le chapitre 3.

Sélinexor

Le sélinexor est un inhibiteur sélectif de l'exportine-1 qui dispose d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATU) dans ce contexte. L'exportine-1 est une protéine jouant un rôle central dans l'export nucléaire et contrôlant la translocation de nombreuses protéines régulatrices. Son activité est majorée dans certains cancers, ce qui résulte en une rétention des protéines suppressives de tumeur dans le cytosol où elles sont inactives, faisant de l'exportine-1 une cible thérapeutique potentielle. Le résultat de l'étude de phase II STORM (Vogl *et al.*, 2018) confirme son activité clinique sur près de 80 patients atteints de MMRR très avancés (médiane de 7 lignes antérieures) et multi-réfractaires : 48 patients étaient réfractaires au bortézomib, carfilzomib, lénalidomide et pomalidomide (quadri-réfractaires) et 31 réfractaires en plus à un anti-CD38 (penta-réfractaires). Le TRG était de 21%, et chez les répondeurs la durée de réponse médiane était de 5 mois. Les EI principaux de grade supérieur à 3 étaient des cytopénies et des hyponatrémies.

Essai	Phase	Référence	Combinaison	N pat	≥RC (%)	TRG (%)	SSP médiane (mois)
GEN501	I/II	Lokhorst et al., 2015	Dara IV seul	42 ^β	5	36	5,6
SIRIUS	II	Lonial et al., 2016	Dara IV seul	106	3	29	3,7
COLUMBA	III	Mateos et al., 2019	Dara SC seul	263	NR	41	5,6
			Dara IV seul	259		37	6,1
STORM	II	Vogl et al., 2018	Sélinexor	79	0	21	2,3

Tableau 5. Données d'efficacité et de survie publiées pour les principaux traitements disponibles dans le MMRR réfractaire au bortézomib, au lénalidomide et au pomalidomide. N pat : nombre de patients. ≥RC : obtention d'une réponse complète ou mieux. TRG : taux de réponse globale : obtention d'une réponse partielle ou mieux. Dara : daratumumab. IV : intraveineux. SC : sous cutané. β : cohorte 16mg/kg.

2.6.2.2.4. Nouvelles options en cours de développement dans le MMRR

De nouvelles thérapies prometteuses émergent dans le MM, et les résultats de plusieurs études de phase I et II ont été rapportés ces dernières années. Les différentes études citées dans ce paragraphe sont résumées dans le Tableau 6.

Immunothérapies ciblant BCMA

BCMA est une protéine de la superfamille des récepteurs au TNF, exprimée de façon ubiquitaire à la surface des plasmocytes, ce qui en fait une cible thérapeutique potentielle. Plusieurs stratégies ciblant BCMA sont en cours de développement.

- CAR-T cells

Les CAR-T (pour *Chimeric Antigen Receptor*) sont des lymphocytes T transfectés in vitro par un vecteur lentiviral afin de leur faire exprimer un récepteur chimérique dirigé contre un antigène néoplasique. Cette chimère associe aux domaines variables d'une immunoglobuline (ScFv) spécifique d'un épitope tumoral les portions transmembranaires et cytoplasmiques de protéines de costimulation intervenant dans l'activation des lymphocytes T.

Le chef de file des CAR-T cells anti-myélome est le bb2121, dont les résultats très encourageants de l'étude de phase I CRB-401 ont récemment été publiés (Raje *et al.*, 2019). Les CAR-T cells bb2121 sont produites par transduction de lymphocytes T autologues par un vecteur codant pour un récepteur chimérique composé d'un ScFv anti-BCMA, du motif costimulateur 4-1BB et du domaine activateur de CD3-zeta. Les résultats rapportés concernent les 33 premiers patients traités consécutivement. Chez ces patients très avancés (7 lignes antérieures en médiane, et une majorité de patients doubles réfractaires aux IP et aux IMiD), les taux de réponse sont excellents avec un TRG de 85% et près de 50% de RC. Le traitement est tout à fait faisable, avec comme principal EI un taux de syndrome de relargage cytokinique (SRC) de 76%, mais seulement 6% de grade 3. Seul un patient a présenté une toxicité neurologique de grade > 3, qui était réversible. Les résultats de l'essai de phase II KARMAA, ayant évalué les CAR-T bb2121 chez plus de 100 patients en échec d'IMiD, d'IP et d'anti-CD38 sont en attente.

D'autres modèles de thérapies par CAR-T cells sont en cours d'évaluation, parmi lesquels on peut citer les CAR-T bb21217, basées sur le modèle des bb2121 mais incluant un inhibiteur de la PI3K dans le but d'induire une différenciation vers un phénotype de lymphocyte mémoire (Shah *et al.*, 2018a) ; les CAR-T JCARH125 dont l'étude de phase I/II EVOLVE (Mailankody *et al.*, 2018) retrouve des résultats analogues aux bb2121 en termes de toxicité (75% de SRC de grade 1-2, 38% d'EI neurologiques réversibles) ; et les CAR-T LCAR-B38M bispécifiques pour deux épitopes de BCMA, dont l'étude de phase I LEGEND-2 montre de forts taux de réponses et de MRD négatives avec un profil de tolérance favorable (Zhao *et al.*, 2018).

- Anticorps bispécifiques

Les anticorps bispécifiques sont des protéines recombinantes composées de deux ScFv spécifiques pour des déterminants antigéniques distincts. L'AMG 420 est un anticorps bispécifique en cours de développement dans le MMRR, qui lie simultanément l'antigène BCMA exprimé à la surface des plasmocytes et le CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T, entraînant un contact direct entre la cellule tumorale et la cellule effectrice résultant en une lyse tumorale médiée par les lymphocytes T. Des résultats très encourageants d'une étude de phase I évaluant sa tolérance et son activité chez 42 patients atteints de MMRR avancés (médiane de 4 lignes antérieures) ont été présentés à l'ASH 2018 (Topp *et al.*, 2018) et à l'ASCO 2019 (Topp *et al.*, 2019). Sur les 10 patients traités à la dose maximale tolérée, le TRG était de 70%, dont 50% de RCs avec MRD inférieure à 10^{-4} . La tolérance était correcte, avec 2 polyneuropathies grade 3, et 3 SRC grade 2 – 3 rapportés.

- Anticorps couplés

L'anticorps couplé GSK2857916 est un anticorps monoclonal anti-BCMA couplé à une chimiothérapie (la molécule monométhyle auristatine F, un poison du fuseau synthétique), dont le résultat de la phase I DREAMM-1 a été récemment publié (Trudel *et al.*, 2018). La phase d'escalade de dose (38 patients) n'a pas permis de mettre en évidence de dose maximale tolérée, et la dose de 3,40 mg/kg a été sélectionnée pour la phase d'expansion (35 patients). L'EI le plus fréquemment rapporté était une atteinte cornéenne chez 63% des patients de la phase d'expansion, un EI fréquemment décrit avec les thérapies par anticorps couplés à la monométhyle auristatine F. Ces atteintes cornéennes étaient de faible intensité

(grade 1 – 2 chez 19 des 22 patients atteints). Les résultats en termes d'efficacité étaient encourageants, avec un TRG de 60% dans la cohorte d'expansion, dont 18 patients sur 35 obtenant au moins une TBRP.

BH3 mimétiques

La surexpression pathologique de protéines anti-apoptotiques permet aux cellules tumorales d'échapper à l'apoptose. Les BH3 mimétiques sont de petites molécules la restaurant en délogeant les protéines pro-apoptotiques séquestrées par les protéines anti-apoptotiques. Le vénétoclax est un BH3 mimétique sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2, dont l'activité clinique a été démontrée dans plusieurs hémopathies malignes, dont la leucémie lymphoïde chronique (Seymour *et al.*, 2018) et le lymphome à cellules du manteau (Davids *et al.*, 2017), deux maladies caractérisées par leur dépendances à BCL-2.

Le MM est une maladie hétérogène, y compris en ce qui concerne sa dépendance aux protéines anti-apoptotiques. Des analyses de *BH3 profiling* réalisées sur différentes lignées cellulaires et échantillons de patients ont mis en évidence que la survie des cellules myélomateuses pouvait être dépendante de la surexpression d'une ou de plusieurs protéines anti-apoptotiques (Touzeau *et al.*, 2016). De façon intéressante, les études *in vitro* mettent en évidence une surexpression de BCL-2 et une sensibilité au vénétoclax des cellules myélomateuses porteuses de la translocation t(11;14) (Touzeau *et al.*, 2014).

L'efficacité clinique du vénétoclax dans le contexte du MMRR est confirmée par des études de phase I. Donnée en monothérapie chez 66 patients atteints de MMRR avancé (Kumar *et al.*, 2017a), le TRG était de 21% et concernait en majorité des patients avec une translocation t(11;14). L'association du vénétoclax avec Vd donnait aussi des résultats intéressants (Moreau *et al.*, 2017a) avec un TRG de 67%, dont 42% de TBRP ou mieux. De la même façon, les patients avec une forte expression de BCL2 et/ou la présence d'une translocation t(11;14) représentaient la majorité des répondeurs.

Enfin, des BH3 mimétiques ciblant MCL-1, molécule anti-apoptotique clé dans la survie des plasmocytes, sont en cours de développement clinique (AMG-176, AZD5991, ABBV-467).

Essai	Phase	Référence	Molécule	N pat	≥RC (%)	TRG (%)	SSP médiane (mois)
CRB-401	I	Raje et al., 2019	CAR-T bb2121	33	45	85	11,8
NCT02514239	I	Topp et al., 2018	AMG 420	10 ^α	50	70	NR
DREAMM-1	I	Trudel et al., 2018	GSK2857916	35 ^β	9	60	NR
NCT01794520	I	Kumar et al., 2017	Vénétoclax	66 30 ^γ	7 14 ^γ	21 40 ^γ	2,9 6,6 ^γ
NCT01794507	I	Moreau et al., 2017	Vénétoclax + Vd	66	20	67	9,5

Tableau 6. Données d'efficacité et de survie des principales études de phase I et II publiées avec les nouvelles molécules disponibles dans le MMRR. N pat : nombre de patients. RC : rémission complète. TRG : taux de réponse globale : patients atteignant au moins une réponse partielle. SSP : survie sans progression. α : patients traités à la dose maximale tolérée (400µg/jour). β : patients de la cohorte d'expansion. γ : patients porteurs de la translocation t(11 ; 14). V : bortézomib. d : dexaméthasone.

Autres molécules notables

Le melflufen est un alkylant de nouvelle génération, montrant des résultats prometteurs dans l'étude de phase II HORIZON, rapportée à l'ASH 2018, avec un TRG de 32% dans une population de patients atteints de MMRR avancés et en majorité réfractaires aux IMiD, IP et au daratumumab (Richardson *et al.*, 2018).

L'iberdomide est un IMiD de nouvelle génération (CELMoD, inhibiteur de cœlèbre), dont le profil d'efficacité et de tolérance favorable dans le contexte de MMRR très avancé a été rapporté dans une étude de phase I à l'ASCO 2019 (Lonial *et al.*, 2019).

3. Le daratumumab

Le daratumumab est une IgG kappa monoclonale humaine, ciblant l'antigène CD38, une glycoprotéine transmembranaire fortement exprimée à la surface des plasmocytes.

3.1. CD38.

CD38 est un récepteur au ligand CD31, dont l'interaction est impliquée dans l'adhésion, l'activation et la prolifération leucocytaire ; et est aussi une ectoenzyme avec une activité ADP-ribosyle cyclase, et joue un rôle dans plusieurs voies d'activation en participant au contrôle des flux intracellulaires du calcium (van de Donk *et al.*, 2016a). L'expression du CD38 n'est pas restreinte aux plasmocytes, et d'autres cellules sanguines (lymphocytes B et T, cellules myéloïdes, précurseurs hématopoïétiques) ou non (cérébrales, pancréatiques, et musculaires) l'expriment à un niveau plus faible (Malavasi *et al.*, 2008). CD38 est toujours fortement exprimé par les cellules myélomateuses, ce qui en fait une cible thérapeutique intéressante.

3.2. Modes d'action du daratumumab.

Le daratumumab se lie spécifiquement avec une forte affinité au CD38, et induit la mort cellulaire des cellules myélomateuses via plusieurs mécanismes, résumés sur la figure 3.

Le daratumumab induit la mort cellulaire par lyse cellulaire complément-dépendante (CDC), par cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et par phagocytose dépendante des anticorps (ADCP) (de Weers *et al.*, 2011; Overdijk *et al.*, 2015). De plus, le daratumumab induit directement l'apoptose des cellules myélomateuses par interaction avec le récepteur Fc γ (Overdijk *et al.*, 2016). Enfin, le traitement par daratumumab a un effet antitumoral indirect par élimination des cellules immunosuppressives CD38 positives (lymphocytes T régulateurs et cellules myéloïdes suppressives), aboutissant à une augmentation de la réponse lymphocytaire T (Krejci *et al.*, 2016).

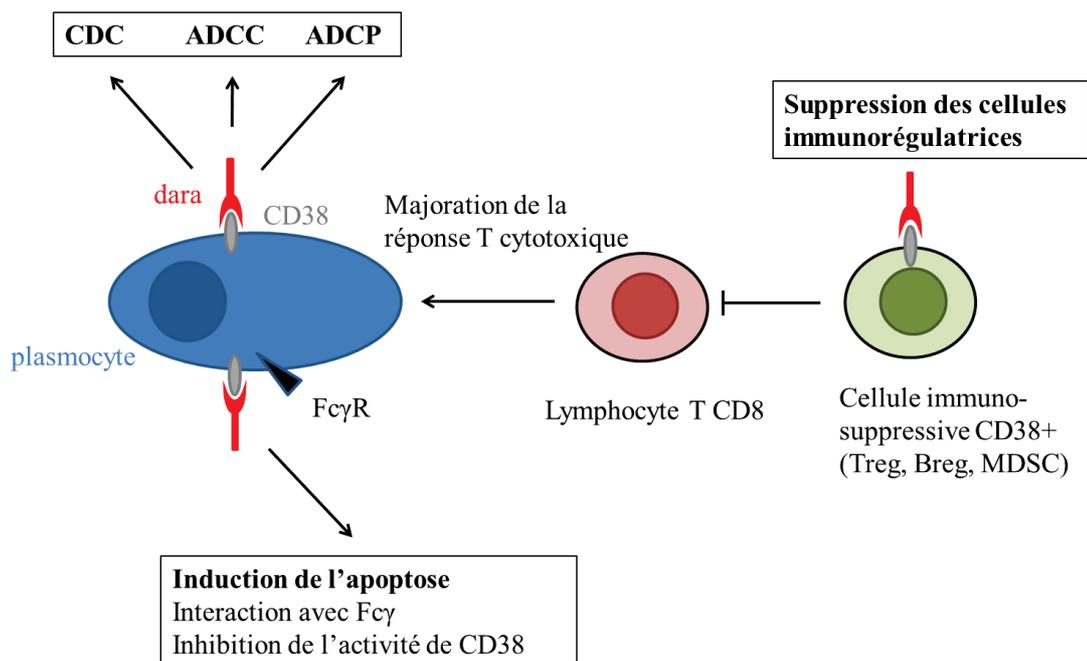


Figure 3. Mécanismes d'action du daratumumab (adapté de Touzeau et Moreau, 2017). CDC : lyse cellulaire complément-dépendante. ADCC : cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. ADPC : phagocytose dépendante des anticorps. Treg : lymphocyte T régulateur. Breg : lymphocyte B régulateur. MDSC : cellules myéloïdes suppressives.

3.3. Efficacité clinique.

3.3.1. Données dans le contexte de myélome en rechute ou réfractaire

3.3.1.1. Daratumumab en monothérapie

Sur la base des résultats prometteurs des études précliniques, l'efficacité et la tolérance du daratumumab ont d'abord été étudiées en monothérapie chez les patients atteints de MMRR avancés.

Dans l'essai GEN501 (Lokhorst *et al.*, 2015), la phase d'escalade de dose de 0,005mg/kg à 24mg/kg sur 32 patients n'a pas permis d'identifier de dose maximum tolérée. La phase d'expansion de dose comportait 30 patients traités à la dose de 8mg/kg et 42 patients traités à la dose de 16mg/kg. Les patients inclus étaient atteints de MMRR très avancés : dans la cohorte traitée à la dose de 16mg/kg, les patients avaient reçu une médiane de 4 lignes

antérieures, et 71% de patients étaient réfractaires au bortézomib, 74% réfractaires au lénalidomide, et 64% doubles réfractaires. Dans cette cohorte, le TRG était de 36%, dont 2 patients atteignant une RC et 2 patients atteignant une TBRP. Le profil de tolérance était satisfaisant, la plupart des effets indésirables (EI) rapportés étant de grade 1 ou 2. Les plus fréquemment rapportés étaient une fatigue, une fièvre, ou une symptomatologie ORL (rhinite, pharyngite, toux). L’EI hématologique le plus fréquent était la neutropénie, survenant chez 12% des patients de la cohorte recevant le daratumumab à la dose de 16mg/kg. Des réactions liées à la perfusion (RLP) étaient survenues chez 71% des patients de la cohorte d’expansion. Ces réactions étaient peu intenses, de grade 1 ou 2 dans la majorité des cas.

L’essai SIRIUS (Lonial *et al.*, 2016) totalisait 106 patients traités à la dose de 16mg/kg. Comme dans l’essai GEN501, il s’agissait de patients atteints de MMRR très avancés, avec une médiane de 5 lignes thérapeutiques antérieures, et 95% de patients doubles réfractaires à un IP et un IMID. Le TRG était de 29,2%, dont 3% de RC et 9% de TBRP. Le TRG était de 29,7% sur le sous-groupe des patients doubles réfractaires. Après un suivi médian de 9,3 mois, la SSP médiane était de 3,7 mois, et la SG médiane non atteinte. Les EI grade 3 – 4 les plus fréquemment rapportés étaient des cytopénies (24% d’anémies, 19% de thrombopénies et 12% de neutropénies). Des RLP sont survenues chez 42% des patients et étaient majoritairement de grade 1 – 2 (5% de grade 3). Aucun patient n’a dû arrêter le traitement en raison d’EI en lien avec le daratumumab.

L’essai de phase II IFM 2014-04 Etoile du Nord, récemment publié (Boyle *et al.*, 2019), retrouve des résultats analogues avec l’association daratumumab avec la dexaméthasone chez des patients triples réfractaires aux lénalidomide, pomalidomide et bortézomib. L’analyse porte sur 57 patients atteint de MMRR très avancés, rechutant après une médiane de 6 précédentes lignes thérapeutiques. Tous les patients étaient triples réfractaires, et 10% avaient progressé sous carfilzomib. Dans cette population, le TRG était de 33%, dont 1 patient atteignant une RC stringeante et 4 atteignant une TBRP. La SSP médiane était de 4,17 mois et la SG médiane de 16,7 mois.

3.3.1.2. Daratumumab en association en contexte de MMRR

Le daratumumab a prouvé sa supériorité en association avec le bortézomib dans l'étude de phase III CASTOR, et avec le lénalidomide dans l'étude de phase III POLLUX, résumées dans le Tableau 2.

L'étude POLLUX portait sur 569 patients et comparait les bras Dara-Rd et Rd. Après un suivi médian de 25,4 mois, l'étude montrait un important gain de survie et d'efficacité avec l'ajout du daratumumab : la SSP n'était pas atteinte dans le bras Dara-Rd contre 17,5 mois dans le bras Rd, $p < 0,0001$, et le TRG, le taux de RC et de MRD inférieure à 10^{-5} étaient respectivement de 92,9%, 43,1% et 22,4 % dans le bras Dara-Rd contre 76,4%, 19,2%, 4,6 % dans le bras contrôle ($p < 0,001$ pour les trois comparaisons) (Dimopoulos et al., 2018b).

L'étude CASTOR portait sur 498 patients et comparait les bras Dara-Vd et Vd. Après un suivi médian de 19,4 mois, Dara-Vd prolongeait significativement la SSP par rapport à Vd, avec une médiane de 16,7 mois contre 7,1 mois, $p < 0,0001$, diminuant le risque de progression ou de décès de 69% par rapport au traitement par Vd seul. En termes d'efficacité, le TRG, le taux de RC et de MRD inférieure à 10^{-5} étaient de 83,8 %, 28,8% et 11,6% dans le bras Dara-Vd, contre 63,2%, 9,8%, et 2,4 % ($p < 0,0001$ pour les trois comparaisons) (Spencer *et al.*, 2018).

Dans ces deux études, les données de SG étaient encore immatures après 25 mois de suivi.

D'autres essais de phase III sont en cours pour évaluer l'association du daratumumab avec d'autres molécules dans le contexte du MMRR : l'essai CANDOR évalue la supériorité du daratumumab ajouté au Kd (Dara-Kd) chez des patients atteints de MMRR après 1 à 3 lignes thérapeutiques. L'essai APOLLO évalue l'association daratumumab – Pom-d (Dara-Pom-d) pour le traitement du MMRR après au moins une ligne thérapeutique comportant du lénalidomide et un IP. Ces essais sont résumés dans le Tableau 7.

3.3.2. Données dans le myélome multiple en première ligne

La supériorité des combinaisons comprenant du daratumumab a été prouvée en première ligne, chez les patients non éligibles à une ACSH (études ALCYONE et MAIA), et

chez les patients éligibles à un traitement intensif (étude CASSIOPEIA). Les résultats de ces différents essais cliniques ont été présentés précédemment et sont résumés dans les Tableaux 1 et 2 :

- Associé à VMP chez des patients non éligibles à l'ACSH, le daratumumab permettait l'obtention de 3,6 fois plus de MRD indétectable au seuil de 10^{-5} , et une diminution du risque de progression ou de décès de 50% par rapport au traitement par VMP seul (Mateos *et al.*, 2018).
- Associé au Rd dans la même population non intensifiable, le daratumumab multipliait par 3,3 le nombre de patients avec une MRD indétectable, et diminuait le risque de progression ou de décès de 44% par rapport au traitement par Rd seul (Facon *et al.*, 2019).
- Associé à VTd lors de l'induction et de la consolidation dans un contexte intensif, le daratumumab majorait de 20% le taux de patients obtenant une MRD indétectable au seuil de 10^{-5} et diminuait le risque de progression ou de décès de 53% par rapport au traitement sans daratumumab (Moreau *et al.*, 2019).

Dans ces trois études, les données de SG étaient encore immatures.

D'autres essais de phase III sont en cours pour évaluer d'autres associations avec le daratumumab dans le MM en première ligne : l'essai PERSEUS évalue l'intérêt d'associer le daratumumab à un schéma d'induction et de consolidation par VRd dans le contexte de la greffe, et l'essai CEPHEUS évalue la supériorité de l'association du daratumumab avec la triplette VRd chez des patients pour qui l'ACSH n'est pas initialement prévue. Les détails de ces essais sont résumés dans le Tableau 7.

3.3.3. Données dans le myélome multiple indolent

Les recommandations actuelles préconisent une surveillance active des patients atteints de MMI. Le risque d'évolution d'un MMI vers le MM étant estimé à 10% les 5 premières années suivant le diagnostic (Kyle *et al.*, 2007), la question de l'intérêt d'une intervention thérapeutique au stade du MMI se pose. L'intérêt d'un traitement par daratumumab dans ce contexte a été étudié dans l'essai de phase II CENTAURUS, dont les résultats ont été mis à

jour lors de l'ASH 2018 (Landgren *et al.*, 2018). Dans cet essai, 123 patients avec un diagnostic de MMI datant de moins de 5 ans ont été randomisés pour recevoir un traitement par daratumumab 16mg/kg par voie intraveineuse selon trois schémas thérapeutiques différents, organisés sur des cycles de 8 semaines : un schéma « court » comportant un seul cycle d'injections hebdomadaires, un schéma « long » organisé sur 20 cycles (une injection hebdomadaire pendant 8 semaines, puis une injection toutes les 2 semaines pendant 16 semaines, puis une injection toutes les 4 semaines pendant 8 mois, puis une injection toutes les 8 semaines pendant 2 ans), et un schéma « intermédiaire » comportant un cycle d'injections hebdomadaires puis 19 cycles d'injections toutes les 8 semaines. Les résultats rapportés font état d'un taux de RC de 7% dans les bras « long » et « intermédiaire ». Après 24 mois de suivi, les taux de survie sans progression vers un diagnostic de MM étaient de 90% dans le bras « long », 82% dans le bras « intermédiaire », et 75% dans le bras « court », et les taux de survie sans progression biochimique étaient respectivement de 78%, 70% et 27%. La tolérance au daratumumab était satisfaisante et cohérente par rapport aux données rapportées dans les autres études.

Suite à ces résultats, un nouvel essai de phase III, AQUILA, est en cours pour évaluer dans ce contexte la supériorité d'un traitement par daratumumab administré par voie SC par comparaison à une surveillance active. Cet essai est résumé dans le Tableau 7.

Essai	Phase	Bras de traitement	Indication	N pat	Critère de jugement principal
CANDOR NCT03158688	III	Dara - Kd Kd	MMRR	466	SSP
APOLLO NCT03180736	III	Dara - Pd Pd	MMRR	302	SSP
PERSEUS NCT03710603	III	Dara - VRd VRd	MM 1ère ligne intensive	690	SSP
CEPHEUS NCT03652064	III	Dara - VRd x8 puis Dara - Rd VRd x8 puis Rd	MM 1ère ligne non intensive	360	MRD
AQUILA NCT03301220	III	Dara SC Surveillance active	MMI	390	SSP

Tableau 7. Essais cliniques en cours. N pat : nombre de patients. MM : myélome multiple. MMRR : MM en rechute ou réfractaire. MMI : MM indolent. SSP : survie sans progression. MRD : taux de maladie résiduelle indétectable. Dara : daratumumab. P : pomalidomide, d : dexaméthasone, K : carfilzomib, V : bortézomib, R : lénalidomide.

3.4. Tolérance du daratumumab

3.4.1. Réactions à la perfusion.

Le traitement par daratumumab est dans l'ensemble bien toléré. Les principaux événements indésirables rapportés dans les essais cliniques précédemment cités sont la survenue de RLP, chez environ 45% des patients. Dans les études GEN501 et SIRIUS, les RLP correspondaient principalement à des symptômes respiratoires (rhinite, irritation laryngée, toux, bronchospasme), des frissons, ou des nausées (Usmani *et al.*, 2016). Dans la grande majorité des cas la réaction était de faible intensité (grade 1 ou 2 dans 97% des cas). La plupart des réactions (95%) survenaient lors de la première perfusion.

Afin de limiter la survenue et l'intensité des RLP, une prémédication avec corticoïdes, antihistaminique et paracétamol doit être administrée avant la perfusion de daratumumab. Un antagoniste du récepteur aux leucotriènes (Montelukast) est recommandé chez les patients avec un antécédent de bronchite chronique obstructive (Touzeau & Moreau, 2017).

Une formulation SC de daratumumab, combinée à une hyaluronidase humaine recombinante afin de faciliter son absorption générale, a été développée. L'essai de phase Ib PAVO (Usmani *et al.*, 2019) montrait, sur 53 patients atteints de MMRR, une bonne biodisponibilité de la formulation SC à la dose de 1800mg avec l'atteinte de concentrations sériques comparables à celles obtenues lors de l'administration du daratumumab IV à la dose de 16mg/kg. De façon intéressante, le taux de RLP était de 24% dans cette étude, semblant donc inférieur aux taux publiés dans les études GEN501 et SIRIUS.

Cette meilleure tolérance de la formulation SC a été confirmée par l'étude de phase III COLUMBA, rapportée à l'ASCO 2019 (Mateos *et al.*, 2019). Dans cette étude, 522 patients atteints de MMRR en rechute après au moins 3 lignes antérieures dont un IP et un IMID ou de MMRR doubles réfractaires ont été randomisés pour recevoir le daratumumab par voie intraveineuse (Dara IV) ou par voie SC (Dara SC). Le TRG et la SSP étaient similaires dans les deux bras. De façon intéressante, les auteurs rapportaient significativement moins de RLP avec la formulation SC : 12,7% contre 34,5% dans le bras Dara IV, $p < 0,0001$. Les EI les plus fréquents étaient les cytopénies et la diarrhée.

3.4.2. Interférence avec la recherche d'agglutinines irrégulières.

L'antigène CD38 étant exprimé à la surface des hématies, le daratumumab interfère avec les tests de compatibilité érythrocytaires. Le plasma des patients traités avec le daratumumab rend faussement positive la recherche d'agglutinine irrégulière (RAI). Le groupage ABO et rhésus n'est pas affecté. La RAI reste positive 2 à 6 mois après la dernière administration de daratumumab.

Il est important de souligner que malgré cette interférence, aucun incident transfusionnel majeur en lien avec l'administration de daratumumab n'a pour l'instant été rapporté (Touzeau & Moreau, 2017). Les recommandations actuelles proposent un phénotypage étendu pour tout patient devant débiter un traitement par daratumumab (Moreau *et al.*, 2016a).

3.4.3. Interférence avec l'évaluation de la réponse au traitement.

Le daratumumab étant une IgG kappa, il peut être détecté sur l'électrophorèse des protéines sériques et en immunofixation et conduire à un faux positif, et donc à une sous-estimation du taux de réponse.

Afin d'éviter cette interférence, une nouvelle méthode a été développée, la méthode DIRA (pour *daratumumab IF reflex assay*), basée sur l'addition d'un anticorps anti-daratumumab murin qui shift le daratumumab en dehors de la zone de migration des immunoglobulines (van de Donk *et al.*, 2016b).

4. Efficacité et tolérance du daratumumab en monothérapie chez des patients atteints de myélome multiple avancé en rechute : étude rétrospective monocentrique en vie réelle

4.1. Objectif de l'étude.

Malgré l'amélioration considérable de la survie des patients atteints de MM au cours des dernières décennies, grâce à l'incorporation des IP et des IMiD aux schémas de traitements, le MM reste une maladie incurable. Les patients dont la maladie est devenue réfractaire aux IP et aux IMiD ont un pronostic très sombre avec une médiane de survie de 13 mois (Kumar *et al.*, 2017b).

Sur la base des résultats des essais de phase I/II GEN501 (Lokhorst *et al.*, 2015) et de phase II SIRIUS (Lonial *et al.*, 2016), le daratumumab a obtenu en 2016 une autorisation de mise sur le marché (AMM) en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un MMRR, pour lequel les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. L'analyse conjointe des résultats de ces deux études (Usmani *et al.*, 2016) montrait un TRG de 31%, dont 8,8% de TBRP et un taux de RC de 4,7%. La SSP médiane était de 4 mois, et la SG médiane de 20,1 mois.

Il n'existe pas de données publiées rapportant l'efficacité et la tolérance du daratumumab dans son AMM en vie réelle. Or, il est avéré que les essais cliniques induisent des biais dans la sélection des patients, en particulier dans des contextes de maladie avancée, les patients avec un état général trop altéré étant généralement exclus. Nous avons donc conduit une étude rétrospective monocentrique incluant tous les patients traités dans notre centre par du daratumumab en monothérapie, en dehors d'un essai clinique, dans son AMM, afin d'évaluer si les données d'efficacité et de tolérance obtenues dans les études GEN501 et SIRIUS étaient reproductibles en vie réelle.

4.2. Patients et méthodes.

4.2.1. Patients.

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. Tous les patients traités dans notre centre (Service d'Hématologie Clinique, CHU de Nantes) ont été inclus s'ils remplissaient les critères suivants : (i) diagnostic de MM selon les critères internationaux ; (ii) ayant reçu au moins un IP et un IMiD et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ; (iii) traités par daratumumab en monothérapie en dehors d'un essai clinique.

Pour chaque patient, les données suivantes correspondant à l'initiation du traitement par daratumumab étaient collectées : âge, sexe, *performans status*/ECOG, isotype, fonction rénale, cytogénétique par FISH, présence d'une maladie extramédullaire, d'une plasmocytose circulante, nombre et nature des lignes thérapeutiques antérieures.

4.2.2. Traitement.

Le daratumumab était administré jusqu'à progression, par voie intraveineuse, à la dose de 16 mg/kg une fois par semaine pendant 8 semaines, puis toutes les 2 semaines pendant 16 semaines, puis toutes les 4 semaines, après une prémédication par dexaméthasone 20mg, paracétamol 1g, et un antihistaminique type polaramine 5mg. Du montelukast était administré aux patients avec un antécédent de bronchite chronique obstructive. En l'absence de RLP, aucune postmédication n'était administrée. Le traitement par daratumumab était poursuivi jusqu'à progression ou toxicité contre-indiquant son utilisation.

4.2.3. Réponse.

La réponse était définie selon les critères de l'IMWG (Kumar *et al.*, 2016), fournis en annexe 2. Le TRG était défini comme la proportion de patients atteignant au moins une réponse partielle (RP). La SG était définie comme le temps entre la première perfusion de daratumumab et le décès toutes causes confondues. La SSP était définie comme le temps entre la première perfusion de daratumumab et la progression ou le décès. Les patients qui n'avaient pas de date de décès ni de progression documentée étaient censurés à la date des dernières nouvelles (20 janvier 2019).

4.2.4. Analyses statistiques.

La SG et la SSP étaient estimées par analyse de Kaplan et Meier. Les caractéristiques des patients ont été comparées avec le test du χ^2 , le test exact de Fisher, ou le test de Mann-Whitney selon les situations. La tolérance était estimée selon le taux de RLP et d'EI survenant pendant l'intervalle de traitement.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel XLSTAT2018.

4.3. Résultats.

4.3.1. Caractéristiques des patients.

Entre avril 2016 et avril 2018, 41 patients atteints de MMRR, ayant reçu au moins un IP et un IMID, et dont la maladie avait progressé lors du dernier traitement, ont été traités dans notre institution par daratumumab en monothérapie en dehors d'un essai clinique. Leurs caractéristiques sont présentées dans le Tableau 8.

L'âge médian des patients étudiés était de 68 ans, et 7 patients (17%) avaient plus de 75 ans. Dix patients (24%) avaient une cytogénétique de haut risque (del(17p) ou translocation t(4;14)). Huit patients (20%) avaient un indice de performance ECOG supérieur ou égal à 3. Treize patients (32%) avaient une atteinte extramédullaire, et 5 (12%) une plasmocytose circulante. Quinze patients avaient une insuffisance rénale (37%). Le nombre médian de lignes antérieures était de 4 (intervalle 2 – 9). Tous les patients avaient précédemment reçu un IP et un IMID, et 59% des patients étaient doublement réfractaires aux IP et aux IMID. Trente-neuf patients (95%) étaient réfractaires aux IMID. Tous les patients étaient réfractaires à la dernière ligne thérapeutique.

	n=41
Âge médian, années (intervalle)	68 (47 - 83)
Âge > 75	7 (17,1%)
Isotype de l'immunoglobuline	
Ig G	25 (61,0%)
Ig A	8 (19,5%)
Chaines légères	7 (17,1%)
ISS	
I	10 (24,4%)
II	20 (48,8%)
III	7 (17,1%)
ECOG	
0 – 2	33 (80,5%)
3 – 4	8 (19,5%)
Clairance de la créatinine < 60 ml/min	15 (36,6 %)
Critères de haut risque	
FISH (del(17p) / t(4;14))	
pos / neg / non connue	10 (24,4%) / 24 (58,5%) / 7 (17,1%)
Maladie extramédullaire	13 (31,7%)
Plasmocytose circulante	5 (12,2 %)
Lignes thérapeutiques antérieures	
Nombre médian (intervalle)	4 (2 - 9)
Réfractaire à la dernière ligne	41 (100%)
Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	30 (73,2%)
V / Réfractaire aux IP	40 (97,6%) / 24 (58,5%)
R / Pom / Réfractaire aux IMID	40 (97,6%) / 39 (95,1%) / 39 (95,1%)
Doublement réfractaire aux IMID et IP	24 (58,5%)

Tableau 8. Caractéristiques des patients à l'instauration du daratumumab. Sauf indication contraire, les données sont présentées en n(%). V, bortézomib ; R, lénalidomide ; Pom, pomalidomide.

4.3.2. Efficacité du daratumumab en monothérapie.

Les patients ont reçu une médiane de 3 cycles (intervalle 1 – 19). Les réponses au traitement sont résumées sur le Tableau 9.

Le TRG était 24,4 % (10/41). Parmi les répondeurs, on note 2 TBRP (4,9%) et 8 RP (19,5%). Vingt-six patients (63,4%) ont atteint au moins une maladie stable (MS). Un patient n'était pas évaluable pour l'efficacité (NE) en raison d'une RLP grave qui a eu lieu lors de la première perfusion malgré une prémédication, et a nécessité l'arrêt permanent du daratumumab.

Nombre médian de cycles (intervalle)	3 (1 - 19)
Meilleure réponse	
TRG	10 (24.4%)
RC	0 (0%)
TBRP	2 (4.9%)
RP	8 (19.5%)
RM	6 (14.6%)
MS	10 (24.4 %)
MP	14 (34.1%)
NE	1 (2.4 %)

Tableau 9. Réponses au traitement selon les critères IMWG. TRG, taux de réponse globale ; RC, réponse complète ; TBRP, très bonne réponse partielle ; RP, réponse partielle ; RM, réponse minimale ; MS, maladie stable ; MP, progression ; NE, non évaluable.

Au moment de l'analyse, le suivi médian des patients vivants était de 18,2 mois. Quarante-et-un patients (100%) avaient arrêté le daratumumab en raison d'une progression de la maladie. Les courbes de SSP selon Kaplan et Meier sont présentées en figure 4. La SSP médiane était de 1,9 mois (95% CI, 1,4 – 2,5 mois). La SSP médiane chez les patients ayant atteint au moins la RP était de 10,1 mois (95% CI, 8,3 – 11,6 mois). La durée médiane de réponse chez ces patients était de 9,0 mois (95% CI, 4,6 – 10,6 mois).

Les courbes de SG selon Kaplan et Meier sont présentées sur la figure 5. La SG médiane était de 6,5 mois (95% CI, 3,1 – 10 mois). La SG médiane pour les patients répondeurs n'était pas atteinte. Elle était de 3,5 mois chez les non répondeurs (95% CI, 2,5 – 6,6 mois).

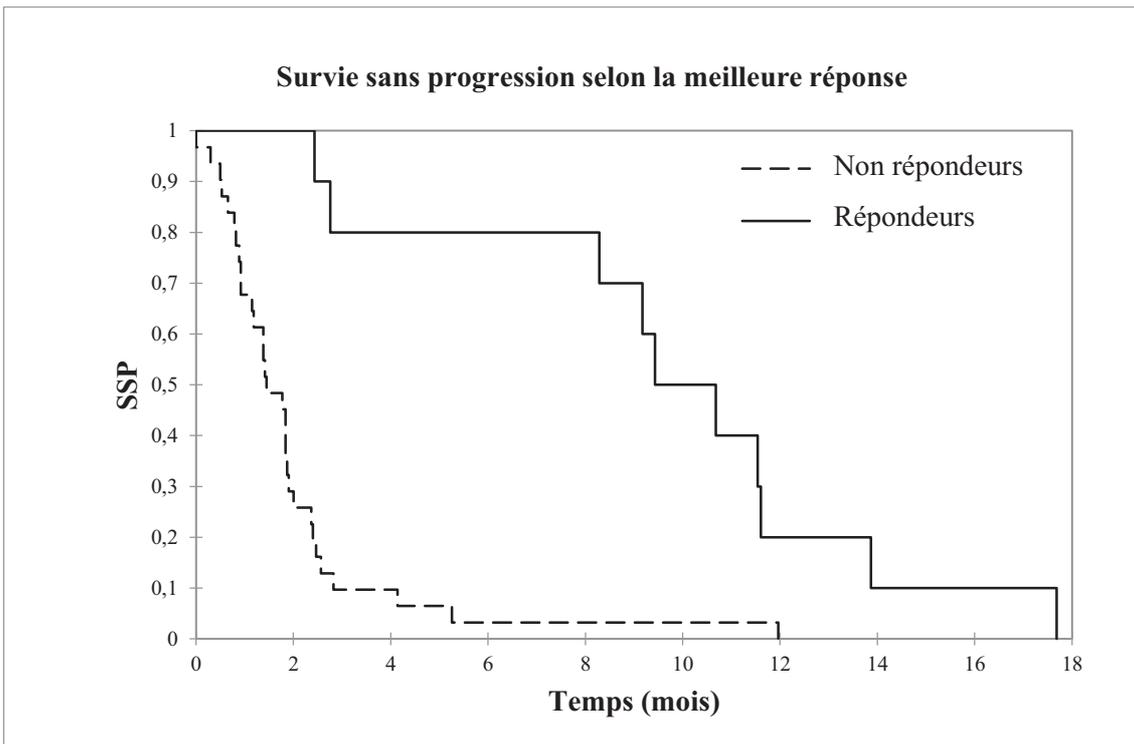
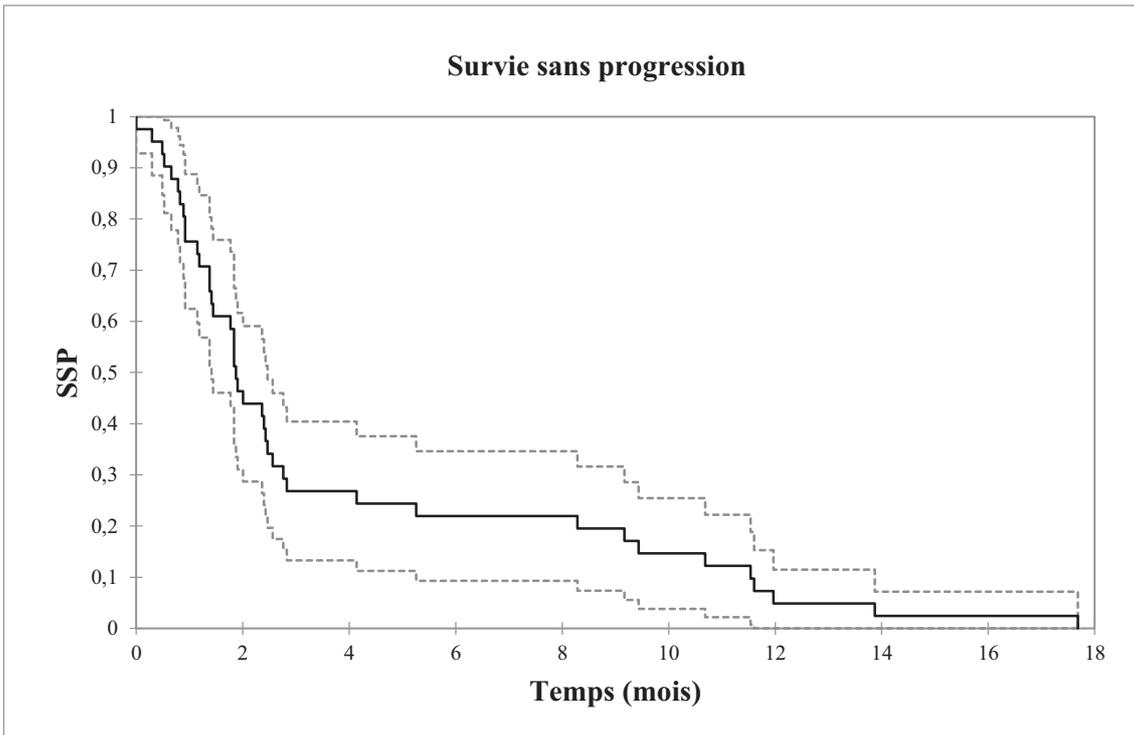


Figure 4. Survie sans progression selon Kaplan et Meier. Répondeurs : patients atteignant au moins une réponse partielle.

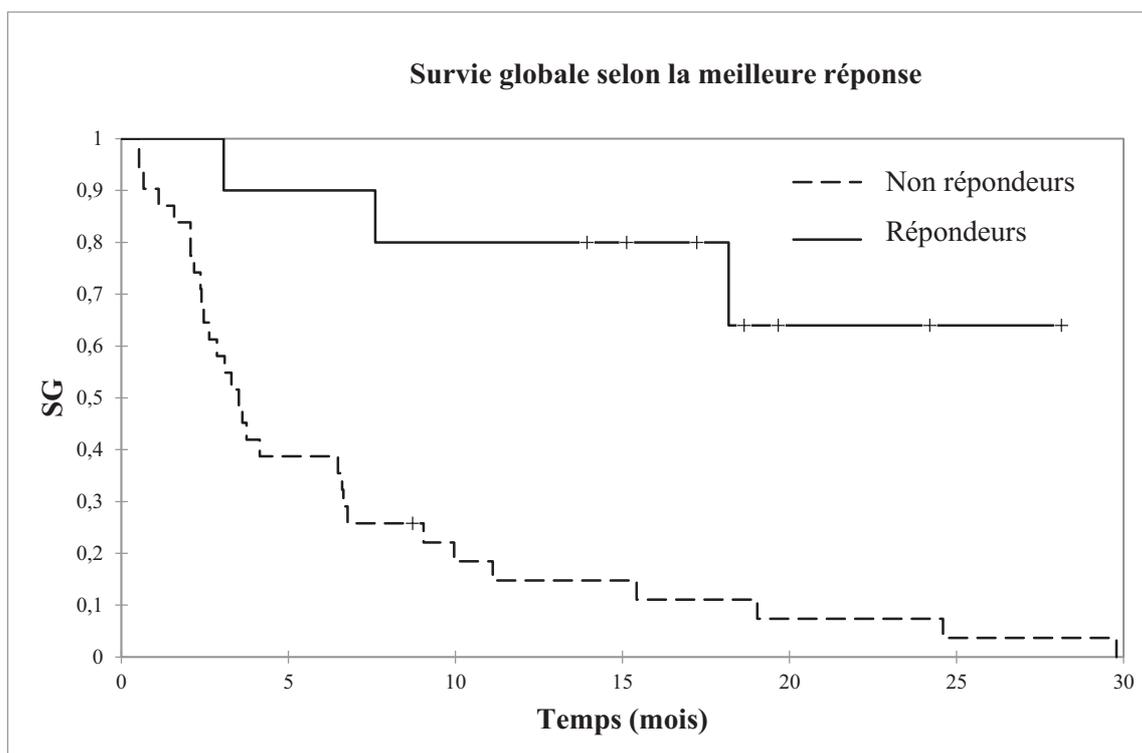
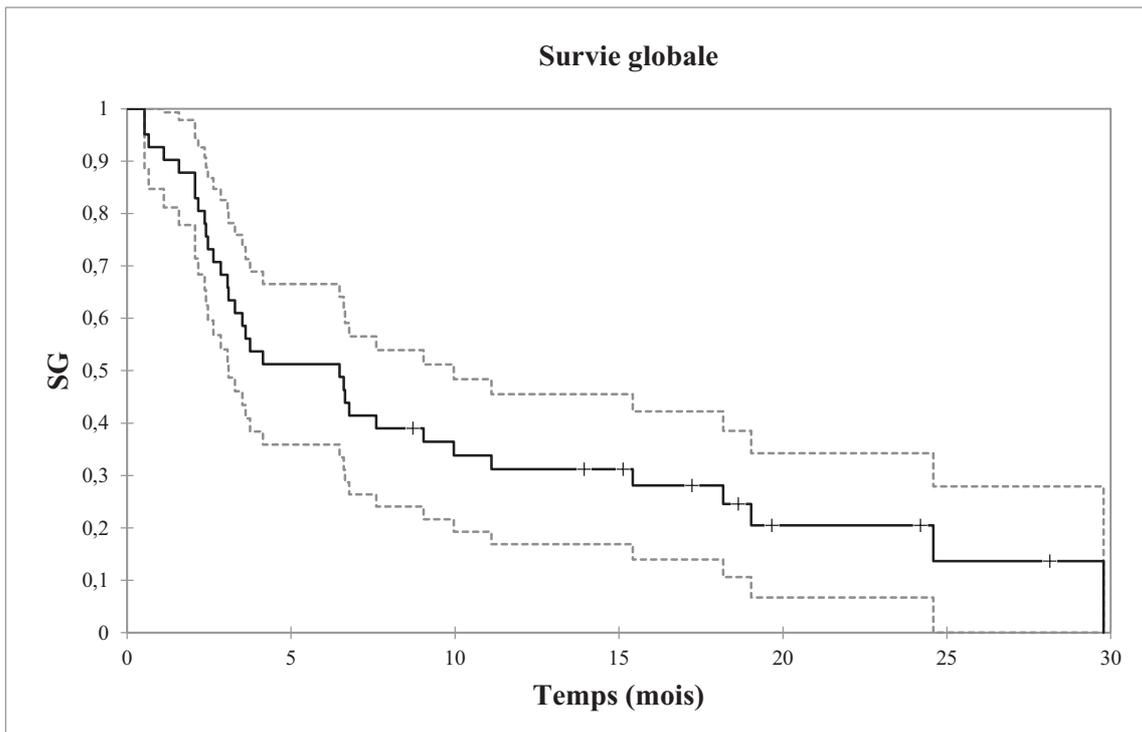


Figure 5. Survie globale selon Kaplan et Meier. Répondeurs : patients atteignant au moins une réponse partielle.

4.3.3. Caractéristiques des répondeurs.

Le Tableau 10 présente une comparaison des caractéristiques des patients non répondeurs et des patients ayant obtenu au moins une RP.

	Non répondeurs n = 30	Répondeurs n = 10	p
Sexe féminin	17 (57%)	5 (50%)	1
Âge (années)	69 (47 - 83)	61,5 (48 - 78)	0,16
Années depuis le diagnostique	5,8 (1,1 - 15,6)	6,0 (1,5 - 11,6)	0,99
Nombre de lignes antérieures	5 (2 - 9)	4 (3 - 7)	0,04
ACSH	20 (67%)	9 (90%)	0,23
Réfractaire IP	20 (67%)	3 (30%)	0,06
Réfractaire IMID	30 (100%)	8 (80%)	0,06
Double réfractaire	20 (67%)	3 (30%)	0,06
ECOG > 2	4 (13%)	2 (20%)	0,62
Maladie extramédullaire	10 (33%)	3 (30%)	1
Plasmocytose circulante	5 (17%)	0 (0%)	0,31
del(17p)	4 (13%)	2 (20%)	0,62
t(4;14)	5 (17%)	2 (20%)	0,80

Tableau 10. Caractéristiques des patients selon la meilleure réponse obtenue. L'âge, le nombre d'années depuis le diagnostic et le nombre de lignes antérieures sont indiqués en médiane (min – max). Les autres données sont rapportées en n(%).

Les patients qui ont obtenu au moins une RP avaient un MMRR moins avancé avec une médiane de 4 lignes antérieures contre 5 chez les non répondeurs ($p=0,04$). On note une tendance à une moindre proportion de patients doubles réfractaires chez les répondeurs (30% vs 67%, $p=0,06$). Il n'y avait pas de différence significative en termes d'âge, d'état général, et de cytogénétique défavorable ou de maladie extramédullaire entre les groupes.

4.3.4. Cinétique de la réponse.

La première évaluation de la réponse était réalisée après une durée médiane de 0,9 mois (intervalle 0,3 – 1,9), ce qui correspond à un cycle de traitement. A la première évaluation, 14 patients (35%) étaient en MP, 15 (38%) en MS, 5 (13%) en RM, et 6 (15%) en RP. Parmi les patients en MS après un cycle, 5/15 (33%) ont amélioré leur réponse en RM après le 2^{ème} cycle, 3/15 (20%) sont restés en MS, et 7/15 (47%) ont évolué vers une MP. Parmi les

patients en RM après un cycle, 3/5 (60%) ont évolué vers la MP, et 2/5 (40%) ont évolué vers une RP à l'issue du 2^{ème} cycle. La médiane de SSP des 5 patients évoluant du statut de MS après un cycle à RM à l'issue du 2^{ème} cycle est de 8,4 mois (intervalle 4,2 – 17,9 mois) et se rapproche donc de la SSP médiane des patients répondeurs.

La figure 6 rapporte la SSP des patients ayant obtenu au moins une RM après 2 cycles (« groupe favorable ») par rapport aux autres patients (groupe dit « non favorable »).

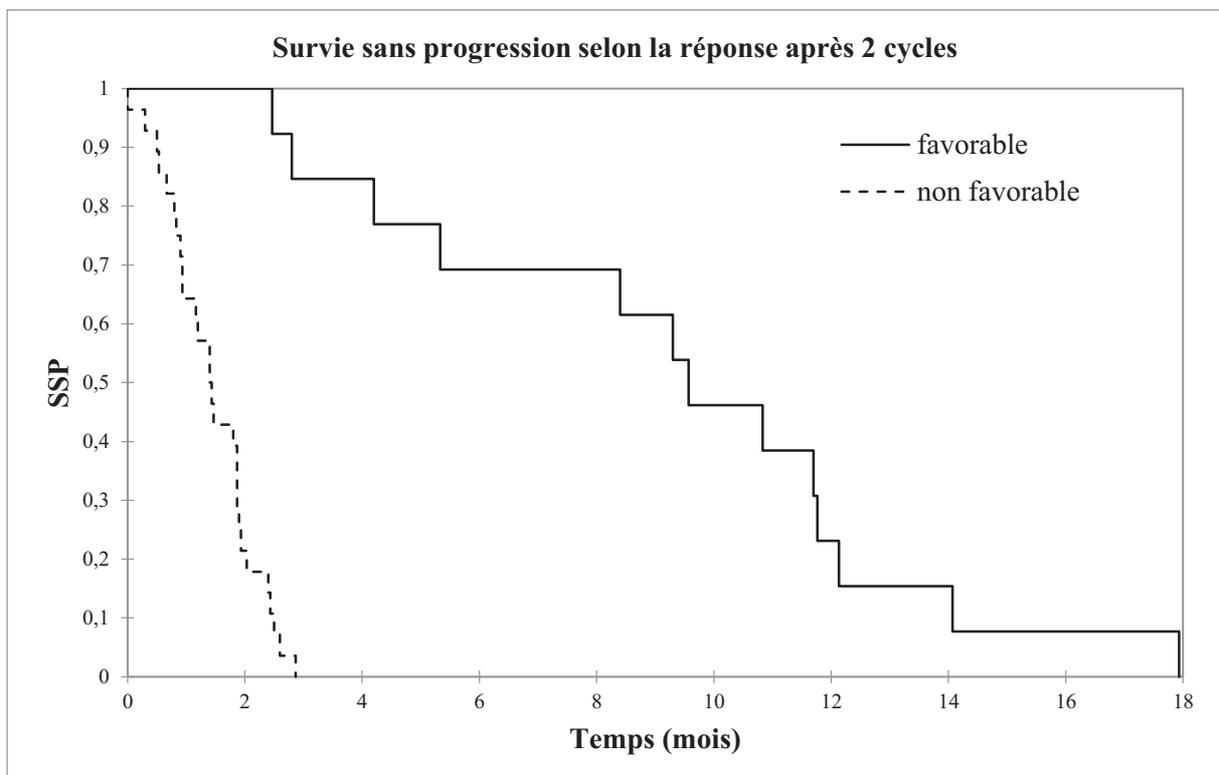


Figure 6. *Survie sans progression selon la réponse après 2 cycles. Le groupe « favorable » correspond aux patients ayant obtenu au moins une RM après 2 cycles.*

La médiane de SSP est significativement augmentée dans le groupe favorable : 9,6 mois (95% CI, 5,3 – 11,8 mois) contre 1,4 mois (95% CI, 0,9 – 1,9 mois), $p < 0,0001$. La SG médiane est de 24,9 mois (95% CI, 15,6 – non atteint) dans le groupe favorable contre 3,2 mois (95% CI, 2,4 – 6,6 mois), $p = 0,0002$.

4.3.5. Tolérance.

Une RLP est survenue chez 12 patients (29,3%). Le détail des RLP est résumé sur le Tableau 11. La majeure partie des RLP étaient de grade 1 – 2 (11/12) et consistaient en une fièvre ou des symptômes respiratoires, facilement gérés avec une postmédication. Une seule RLP de grade 4 est rapportée, et correspond à une insuffisance cardiaque aiguë en lien avec une hypertension maligne, et a nécessité une prise en charge en unité de soins intensifs et l'arrêt définitif du daratumumab.

Les autres EI sont résumés sur le Tableau 11. Ils correspondent pour la majeure partie à des infections, des anémies ou des thrombocytopénies. Deux infections de grade 5 sont rapportées : elles correspondent à un cas d'encéphalite herpétique chez un patient non compliant pour sa prophylaxie antivirale, et à un cas de mucormycose sinusienne chez un patient avec un antécédent d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; aucun de ces cas n'a été relié au traitement par daratumumab.

Réactions à la perfusion	12 (29%)	
Grade 1-2	11 (27%)	
nausée	1 (2%)	
toux	1 (2%)	
dyspnée	4 (10%)	
Grade 3-4	1 (2%)	
dyspnée	1 (2%)	
Arrêt définitif suite à RLP	1 (2%)	
Evènements indésirables	Tous grades	Grade 3-5
fatigue	7 (17%)	0 (0%)
infection	14 (34%)	4 (10%)
anémie	10 (24%)	5 (12%)
thrombocytopénie	12 (29%)	5 (12%)
neutropénie	2 (5%)	2 (5%)

Tableau 11. Détail des réactions liées à la perfusion et des évènements indésirables survenus pendant l'intervalle de traitement. RLP : réaction liée à la perfusion.

4.3.6. Traitement ultérieur après progression sous daratumumab

Parmi les 41 patients qui ont progressé sous daratumumab, 23 patients (56 %) ont reçu une autre ligne de thérapie. Les traitements subséquents ont consisté en l'administration de bendamustine (7), de cyclophosphamide à faible dose (6), de carfilzomib (4), d'un autre anticorps anti-CD38 (Isatuximab) (2) et de CAR-T cells (1). Six patients (26 %) ont obtenu une RP et un patient a obtenu une RC (traitement par CAR-T).

4.4. Discussion

Cette étude rétrospective monocentrique a évalué l'efficacité et la tolérance du daratumumab en monothérapie chez 41 patients atteints de MMRR, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD et dont la maladie avait progressé lors du dernier traitement. Les patients avaient un myélome avancé avec une médiane de 4 lignes thérapeutiques antérieures. La majorité des patients (58,5%) avait une maladie doublement réfractaire aux IP et aux IMiD, et la totalité des patients étaient réfractaires à leur dernière thérapie. Ces caractéristiques de la maladie sont similaires à la population étudiée dans l'essai de phase II SIRIUS (Lonial *et al.*, 2016).

Dans notre étude, le traitement par daratumumab a permis un TRG de 24 %, dont 5% de TBRP (Tableau 12). Aucune réponse complète n'est rapportée. Ce taux de réponse est assez similaire aux taux obtenus dans les études GEN501 et SIRIUS (Usmani *et al.*, 2016). L'essai Etoile du Nord de l'IFM, récemment publié, montrait un TRG de 33% chez 57 patients atteints de MMRR triples réfractaires (Boyle *et al.*, 2019). Enfin, Chari *et al.* a rapporté les résultats d'un programme d'ATU du daratumumab chez des patients états-uniens (n=348), avec un TRG de 23%, un taux de TBRP de 5%, et un taux de CR inférieur à 1% (Chari *et al.*, 2018).

Etude	Source	TRG (%)	≥ TBRP (%)	SSP (mois)	SG (mois)
SIRIUS	Lonial <i>et al.</i> , 2016	29,2	12	3,7	non atteinte (>9,3)
Etoile du Nord	Boyle <i>et al.</i> , 2019	33	9	4,2	16,7
Post ATU	Chari <i>et al.</i> , 2018	23	6	NR	NR
Présente étude		24	5	1,9	6,5

Tableau 12. Comparaison des données d'efficacité et de survie des différentes études évaluant le daratumumab en monothérapie. TRG : taux de réponse globale, pourcentage de patients obtenant au moins une réponse partielle. TBRP : très bonne réponse partielle. SSP : survie sans progression. SG : survie globale. NR : non rapporté.

Cependant, la médiane de SSP dans notre étude est de 1,9 mois, et la médiane de SG de 6,5 mois. Ces résultats de survie sont très inférieurs à ceux rapportés dans les études précédentes : les médianes de SSP et de SG étaient respectivement de 4 mois et 20,1 mois

dans les essais GEN501 et SIRIUS (Usmani *et al.*, 2016), et de 4,17 mois et 16,7 mois dans l'essai Etoile du Nord. Il est clairement établi que les essais cliniques induisent des biais dans la sélection des patients, et ceci est encore plus vrai quand il s'agit d'études portant sur des maladies avancées, les patients avec des comorbidités trop importantes ou un état général insuffisamment conservé étant généralement exclus. En outre, dans notre centre où les patients avancés ont accès à de nombreuses études cliniques, le traitement par daratumumab en dehors d'un essai clinique a dû être plus fréquemment administré par défaut aux patients qui n'étaient pas incluables dans les essais, majorant encore d'avantage ce biais de sélection.

En effet, dans notre étude en vie réelle, les patients avaient un âge plus avancé que dans les études GEN501 et SIRIUS, avec un âge médian de 68 ans contre 64 ans, et une proportion de patients d'un âge supérieur à 75 ans plus importante (17% contre 11%). L'état général de nos patient était moins bon (15 % d'ECOG 3-4 contre 0%), et une plus grande proportion avaient une insuffisance rénale sévère (10% contre 3%). La présentation de la maladie était plus agressive à l'initiation du daratumumab, avec un tiers des patients présentant une maladie extramédullaire et 12% présentant une plasmocytose circulante. L'état d'avancement de la maladie est illustré par le fait que seuls 56% des patients de notre étude ont été capables de recevoir une nouvelle ligne thérapeutique après le traitement par daratumumab.

Notre étude révèle donc une efficacité du daratumumab en monothérapie très modeste chez les patients fragiles atteints de MM très avancés.

Enfin, au plan de la toxicité, nos résultats en vie réelle confirment la bonne tolérance du traitement par daratumumab en monothérapie. Il est intéressant de noter que moins de RLP sont rapportés dans notre étude rétrospective en comparaison aux études cliniques publiées. La prise en charge précoce des RLP, ainsi que la standardisation des pré- et postmédications peut expliquer ce taux plus faible. Dans un futur proche, l'administration du daratumumab par voie sous cutanée devrait aider à limiter le taux de RLP (Usmani *et al.*, 2019).

La très forte efficacité du daratumumab en combinaison a été confirmée sur des cohortes importantes dans plusieurs études de phase III, en situation de première ligne chez des patients éligibles à l'ACSH (Moreau *et al.*, 2019) ou non (Facon *et al.*, 2019; Mateos *et al.*, 2018), ou pour le traitement de MMRR moins avancés (Dimopoulos *et al.*, 2016b; Palumbo *et al.*, 2016). Les taux de réponses profondes obtenues dans les essais POLLUX et

MAIA sont en faveur d'une synergie immunomodulatrice entre le daratumumab et le lénalidomide, qui avait été décrite dans les études précliniques (van der Veer *et al.*, 2011). Toutes ces données plaident pour une utilisation du daratumumab en association dès les premières lignes de traitement.

Dans ce contexte, la commission de la transparence de la HAS a considéré, dans son avis du 31 janvier 2019, que le daratumumab en monothérapie, pour le traitement des patients atteints d'un MMRR pour lesquels les traitements antérieurs ont inclus un IP et un IMID et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique. Cette décision a conduit à l'arrêté du 4 mars 2019 inscrivant le daratumumab sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, et non sur la « liste en sus » des médicaments pris en charge et remboursés par la Sécurité Sociale. Le daratumumab doit donc être financé sur les forfaits hospitaliers à compter du 6 juillet 2019.

Néanmoins, avec toute la réserve liée aux limites intrinsèques à son caractère rétrospectif, notre étude montre que dans une population de patients avec un MMRR très avancé, certains patients tirent clairement un bénéfice du daratumumab monothérapie : les patients répondeurs ont en effet une SSP médiane de 10 mois et une SG non atteinte après un suivi médian de plus d'un an et demi, avec une très bonne tolérance. Chez des patients qui ne sont pas incluables dans un essai clinique, et pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques, le traitement par daratumumab en monothérapie pourrait donc peut-être avoir sa place. Nous montrons ici qu'après deux cycles de traitement, il est possible de détecter les patients qui bénéficient le plus du daratumumab monothérapie : ceux obtenant au moins une réponse mineure à la deuxième évaluation ont en effet une médiane de SSP de presque 10 mois, et de SG de plus de 2 ans. Ainsi, une stratégie qui consisterait à évaluer la réponse après 2 cycles de daratumumab et à ne poursuivre le traitement que chez les patients répondeurs mériterait d'être discutée au plan médico-économique.

5. Conclusion / Perspectives

Nous rapportons ici une étude rétrospective monocentrique évaluant l'efficacité et la tolérance du daratumumab en monothérapie chez 41 patients consécutifs traités en dehors d'un essai clinique pour un MMRR, pour lequel les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD et dont la maladie avait progressé lors du dernier traitement.

Cette étude présente bien sûr les limites inhérentes à sa méthodologie rétrospective. Cependant, elle rapporte des données de vie réelle, moyen indispensable de valider l'extrapolation des données des essais cliniques vers la pratique quotidienne. Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude évaluant l'efficacité et la tolérance du daratumumab dans cette indication en dehors d'un essai clinique. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans la revue *Annals of Hematology* en 2019 (annexe 4).

Cette étude confirme tout d'abord la bonne tolérance du daratumumab en monothérapie, dans une population fragile, atteinte de MMRR très avancé. Concernant son efficacité, nous rapportons un taux de réponse analogue aux taux rapportés dans les essais GEN501 et SIRIUS, mais des données de survie très inférieures aux données publiées, témoignant d'un bénéfice très modeste du daratumumab en monothérapie dans cette population.

Néanmoins, avec la retenue imposée par les limites de cette étude rétrospective, on constate qu'environ un tiers des patients tirent clairement un bénéfice du traitement par daratumumab. Ces patients, identifiables après deux cycles de traitement, présentent en effet une médiane de survie sans progression de 10 mois, et une médiane de survie globale supérieure à 2 ans. Pour ces patients, le rapport coût / bénéfice d'une monothérapie par daratumumab, poursuivie en cas de réponse après deux cycles, nous semble favorable.

Plusieurs essais importants à fort niveau de preuve ont confirmé la très forte efficacité du daratumumab en association, en situations de première ligne thérapeutique ou de MMRR moins avancé. Le daratumumab a maintenant une AMM en association dès la première rechute, jusqu'à progression. Enfin, des alternatives prometteuses plus efficaces chez ces patients atteints de MMRR avancés sont en cours de développement, comme les CAR-T cells, montrant des taux de réponse supérieures à 85% dont 50% de réponses complètes chez des patients très avancés, et d'autres immunothérapies comme les anticorps bispécifiques ou les anticorps couplés. Il est donc attendu que l'indication du daratumumab en monothérapie à un stade très avancé soit amenée à disparaître dans les prochaines années.

ANNEXES

Annexe 1. Critères diagnostiques du myélome multiple et du myélome indolent selon l'IMWG 2014 (traduit de Rajkumar *et al.*, 2014).

Définition du myélome multiple

Plasmocytose clonale médullaire $\geq 10\%$
ou plasmocytome cutané ou osseux histologiquement prouvé

ET

Evènement définissant le myélome :

- Preuve d'une atteinte d'organe secondaire à la maladie, spécifiquement :
 - Hypercalcémie : calcium sérique $> 0,25$ mmol/L au-dessus de la normale ou $> 2,75$ mmol/L
 - Insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 40 mL/min ou créatininémie > 177 μ mol/L
 - Anémie : hémoglobine inférieure de > 2 g/dL à la valeur normale, ou hémoglobine < 10 g/dL
 - Existence d'une ou plusieurs lésions osseuses à la radiographie du squelette ou au scanner ou au PET-scanner

OU

- Au moins un des biomarqueurs de malignités suivants :
 - Plasmocytose médullaire clonale $\geq 60\%$
 - Ratio des chaînes légères impliquée / non impliquée ≥ 100
 - >1 lésion focale à l'IRM

Définition du myélome multiple indolent

Les deux critères doivent être vérifiés :

- Immunoglobuline sérique monoclonale (IgG ou IgA) ≥ 30 g/L ou protéinurie monoclonale ≥ 500 mg/24h et/ou plasmocytose clonale médullaire 10 – 60%
- Absence d'évènement définissant le myélome ni d'amylose

Annexe 2. Critères de réponse du myélome multiple selon l'IMWG 2016.

Critères de réponse selon l'IMWG 2016 (traduit de Kumar *et al.*, 2016)

Réponse complète stringente (RCs) :

Réponse complète telle que définie plus bas ET absence de cellules clonales plasmocytaires médullaires en immunohistochimie ET normalisation du ratio des chaînes légères.

Réponse complète (RC) :

Immunofixation négative sur le sérum et les urines ET disparition de tout plasmocytome tissulaire ET myélogramme retrouvant moins de 5% de plasmocytes

Très bonne réponse partielle (TBRP) :

Immoglobuline monoclonale détectable par immunofixation mais pas sur l'électrophorèse des protéines sériques OU réduction de plus de 90% de l'immoglobuline sérique ET protéinurie monoclonale inférieure à 100mg/24h

Réponse partielle (RP):

Réduction de plus de 50% du taux d'immoglobuline monoclonale ET réduction de plus de 90% de la protéinurie monoclonale par 24h OU protéinurie monoclonale inférieure à 200mg/24h.

En l'absence d'immoglobuline sérique ou urinaire mesurable, une diminution de plus de 50% de la différence entre chaînes légères (FLC pour *free light chains*) impliquées et non impliquées est requise à la place.

Si les FLC ne sont pas non plus mesurables, une réduction de l'infiltration plasmocytaire médullaire de plus de 50% est requise, à condition que la plasmocytose médullaire pré-thérapeutique soit supérieure à 30%.

En plus de ces critères, en cas de plasmocytome présent à l'initiation de la thérapie, une réduction de 50% de sa taille est requise.

Réponse minimale (RM) :

Réduction de plus de 25% mais moins de 50% du taux d'immoglobuline sérique et réduction de la protéinurie monoclonale de 50 à 90%.

En plus de ces critères, en cas de plasmocytome présent à l'initiation de la thérapie, une réduction de 50% de sa taille est requise.

Maladie progressive (MP) :

Augmentation de 25% par rapport au nadir du taux d'immoglobuline, et, selon le cas :

- Augmentation de plus de 5g/L si immoglobuline sérique
- Augmentation de plus de 200mg/24h si immoglobuline urinaire
- Si suivi sur les FLC, augmentation de plus de 100mg/L de la différence FLC impliquées et non impliquées
- Si myélome non sécrétant, majoration du taux de plasmocytes médullaires d'au moins 10%
- Apparition de nouvelles lésions / majoration du diamètre d'une lésion de plus de 50%

Maladie stable (MS) :

Ne répondant pas aux critères de RCs/RC/TBRP/RP/RM ou MP.

Annexe 3. Scores ISS et R-ISS.

ISS (International Staging System) selon Greipp *et al.*, 2005

Stade	Critères
I	β 2-microglobulinémie < 3,5 mg/L Albuminémie \geq 35 g/L
II	Pas de critères de stade I ni III
III	β 2-microglobulinémie \geq 5,5 mg/L

R-ISS (Revised-International Staging System) selon Palumbo *et al.*, 2015

Stade	Critères
I	Stade ISS I ET absence de cytogénétique de haut risque ET LDH normales
II	Pas de critères de stade I ni III
III	Stade ISS III, ET Présence d'une cytogénétique de haut risque OU LDH élevées

Cytogénétique de haut risque (FISH) :

présence d'une del(17p) ou d'une translocation t(4 ;14) ou t(14 ;16)



Single-agent daratumumab in very advanced relapsed and refractory multiple myeloma patients: a real-life single-center retrospective study

Maxime Jullien¹ · Sabrina Trudel¹ · Benoit Tessoulin^{1,2} · Béatrice Mahé¹ · Viviane Dubruille¹ · Nicolas Blin¹ · Thomas Gastinne¹ · Antoine Bonnet¹ · Anne Lok¹ · Amandine Lebourgeois¹ · Pierre Peterlin¹ · Alice Garnier¹ · Patrice Chevalier¹ · Thierry Guillaume¹ · Patrick Thomaré³ · Steven Le Gouill^{1,2,4} · Philippe Moreau^{1,2,4} · Cyrille Touzeau^{1,2,4}

Received: 24 January 2019 / Accepted: 2 March 2019 / Published online: 14 March 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Abstract

The anti-CD38 monoclonal antibody daratumumab is approved as a single agent for the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) who have received at least three prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory agent (IMiD), or who are double refractory to a PI and an IMiD. To date, no real-life data on the efficacy and tolerance of daratumumab in this setting are available. We report here the results of a single-center series of 41 RRMM patients treated with single-agent daratumumab outside clinical trials. Patients received a median number of 4 prior therapies. All patients were previously exposed to PI and IMiD and all patients were refractory to the last line of therapy. Most patients presented with high-risk characteristics, including 24% adverse cytogenetics (del17p/t(4,14)), 31% extramedullary disease and 12% circulating plasmacytosis at time of daratumumab therapy. The overall response rate was 24%, including 5% very good partial response or better. After a median follow-up of 6.5 months, all patients experienced disease relapse. The median progression-free survival was 1.9 months. At the time of disease progression, 44% of patients did not receive subsequent therapy. The median overall survival was 6.5 months. No new safety signal was identified. These real-life results revealed modest efficacy of single-agent daratumumab in advanced patients with RRMM in comparison with data from clinical trials.

Keywords Daratumumab · Multiple myeloma · Real life

Introduction

The outcome of myeloma patients has been dramatically improved over the past decades [1]. This outstanding improvement is predominantly due to the widespread use of novel agents, including proteasome inhibitors (PI) and immunomodulatory drugs (IMiD). However, the outcome of patients whose disease became refractory to PI and IMiD remains poor, with a median overall survival (OS) of nearly 1 year [2]. In the past years, immunotherapy emerged as a major class for the treatment of multiple myeloma patients [3]. Daratumumab, a fully human monoclonal IgGk antibody targeting CD38, was the first monoclonal antibody that demonstrated single agent clinical activity in myeloma patients [4, 5]. Daratumumab was approved by the American Food and Drug Agency (FDA) in 2015 for the treatment of patients with

✉ Cyrille Touzeau
cyrille.touzeau@chu-nantes.fr

¹ Service d'hématologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire, Nantes, France

² CRCINA, INSERM, CNRS, Université d'Angers, Université de Nantes, Nantes, France

³ Pharmacie Clinique Oncologique, Centre Hospitalier Universitaire, Nantes, France

⁴ Site de Recherche Intégrée sur le Cancer (SIRIC) « ILIAD », Nantes, France

relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) who have received at least three prior lines of therapy, including a PI and an IMiD, or who are double refractory to a PI and an IMiD. This approval was based on the results of phase I/II GEN501 and phase II SIRIUS trials [4, 6]. The pooled analysis of these two studies showed an overall response rate (ORR) of 31%, including very good partial response (VGPR) in 8.8% and complete response (CR) or better in 4.7% [7]. The median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 4.0 months and 20.1 months, respectively. To the best of our knowledge, no real-life data reported the efficacy and safety of single-agent daratumumab in relapsed myeloma patients. We report here a single-center experience on 41 consecutive RRMM patients who have received at least three prior lines of therapy, including a PI and an IMiD, or double refractory to PI and IMiD, treated with single-agent daratumumab.

Material and methods

Patients

We conducted a retrospective institutional review board approved analysis of all consecutive patients that fulfilled the following criteria: (i) diagnosis of multiple myeloma according to international criteria [8]; (ii) who have received at least three prior lines of therapy, including a PI and an IMiD, or who were double refractory to a PI and an IMiD; and (iii) treated with single-agent daratumumab outside clinical trial. All patients were treated in our institution (Hematology Department, University Hospital of Nantes, France). For each patient, we collected baseline data at the time of daratumumab therapy initiation including age, sex, ECOG PS, isotype, renal function, cytogenetic by FISH (i.e., t(4,14) and 17p deletion), the presence of extramedullary disease, and prior therapies. Circulating plasmacytosis was detected by blood smear. Cytogenetic anomalies were considered to be significant if detected in more than 30% of the cells analyzed.

Treatment

Daratumumab was administered intravenously, at the dose of 16 mg/kg once per week for 8 weeks, once every 2 weeks for 16 weeks, then once every 4 weeks according to the approved label, after a premedication comprising dexamethasone (20 mg before each infusion), acetaminophen, diphenhydramine, or equivalent. Montelukast was administered to patients with a history of chronic obstructive pulmonary disease. No post-infusion medication was given in the absence of infusion-related reactions (IRR). Daratumumab was given until disease progression or unacceptable toxicity.

Statistical analysis

The response categories were defined according to the International Myeloma Working Group consensus criteria [9]. The ORR was defined as the proportion of patients achieving at least a partial response (PR). The clinical benefit rate was defined as the proportion of patients achieving at least a minimal response (MR) [7]. OS was defined as the time from the first daratumumab infusion to death from any cause. PFS was defined as the time from the first daratumumab infusion to disease progression or death. Patients who did not have a recorded death date or a documented progression were censored at the time of the last follow-up (January 20, 2019). OS and PFS were estimated using the Kaplan-Meier method. Safety was evaluated through the rate of IRR and adverse events (AE) occurring during the treatment interval. Statistical analysis was performed using XLSTAT2018 software.

Results

Patients characteristics

From April 2016 to April 2018, 41 consecutive patients with relapsed multiple myeloma who had received at least three prior lines of therapy, including a PI and an IMiD, or who were double refractory to a PI and an IMiD, were treated with daratumumab at our institution. The characteristics of the patients are listed in Table 1. The median age was 68 years and 7 patients (17%) were older than 75 years. Ten patients (24%) had high-risk cytogenetic (17p deletion or t(4,14) translocation). Eight patients (20%) were ECOG 3 or 4, 13 (32%) had extra-medullary disease, and 5 (12%) had circulating plasmacytosis (mean 0.12 G/L, range 0.1–4.1). Fifteen patients had a renal impairment (37%). The median number of prior therapies was 4 (range 2–9). All patients were previously exposed to PI and IMiD, including 59% refractory to both PI and IMiD. Thirty-nine patients (95%) were refractory to IMiD. All patients were refractory to the last line of therapy.

Efficacy

Patients received a median number of 3 cycles (range 1–19). The ORR was 24.4% (10/41). Responses included 2 very good partial responses (VGPR, 4.9%) and 8 PR (19.5%). The clinical benefit rate was 39%, and 63.4% of patients achieved stable disease (SD) or better. Responses are summarized in Table 2. One patient was not evaluable (NE) for efficacy because of a serious IRR, which occurred during the first infusion despite premedication and required permanent discontinuation of daratumumab. The median follow-up since daratumumab treatment initiation was 6.5 months. At the time of analysis, all patients discontinued daratumumab because of

Table 1 Patients characteristics at the time of daratumumab therapy

	<i>n</i> = 41
Median age, years (range)	68 (47–83)
Age > 75	7 (17.1%)
Immunoglobulin isotype	
Ig G	25 (61.0%)
Ig A	8 (19.5%)
Light chains	7 (17.1%)
International system staging	
I	10 (24.4%)
II	20 (48.8%)
III	7 (17.1%)
ECOG	
0–2	33 (80.5%)
3–4	8 (19.5%)
Cockcroft clearance < 60 ml/min	15 (36.6%)
High-risk characteristics	
FISH (del17p/t(4,14)): pos/neg/not known	10 (24.4%)/24 (58.5%)/7 (17.1%)
Extramedullary disease	13 (31.7%)
Circulating plasmacytosis	5 (12.2%)
≥ 1 high-risk characteristic	21 (51.2%)
Prior therapies	
Median numbers of prior therapies (range)	4 (2–9)
Refractory to last therapy	41 (100%)
Prior ASCT	30 (73.2%)
Prior Btz/refractory to PI	40 (97.6%)/24 (58.5%)
Prior Len/prior Pom/refractory to IMID	40 (97.6%)/39 (95.1%)/39 (95.1%)
Double refractory to IMID and PI	24 (58.5%)

Data shown as *n* (%) of patients unless otherwise specified. *ASCT*, autologous stem cell transplantation; *PI*, proteasome inhibitor; *IMID*, immunomodulatory agent; *Btz*, bortezomib; *Len*, lenalidomide; *Pom*, pomalidomide

disease progression. The median PFS was 1.9 months (95% CI, 1.4–2.5 months). The median PFS for patients achieving at least a PR was 10.1 months (95% CI, 8.3–11.6 months). Median time to response for those patients was 1.2 months (95% CI, 1.0–1.8 months), and median response duration was 9.0 months (95% CI, 4.6–10.6 months). Kaplan-Meier curves of PFS and PFS according to response are displayed in Fig. 1. The median OS was 6.5 months (95% CI, 3.1–10.0 months). Median OS for patients achieving PR or better was not reached. Kaplan-Meier curves of OS and OS according to response are displayed in Fig. 2.

Safety

IRR occurred in 29.3% (12/41) of patients. The majority of IRR was grade 1–2 (11/12), included pyrexia or respiratory

Table 2 Responses according to IMWG consensus criteria

Median number of cycles (range)	3 (1–19)
Best response to therapy	
ORR	10 (24.4%)
Clinical benefit	16 (39%)
CR	0 (0%)
VGPR	2 (4.9%)
PR	8 (19.5%)
MR	6 (14.6%)
SD	10 (24.4%)
PD	14 (34.1%)
NE	1 (2.4%)

Data shown as *n* (%) of patients. *ORR*, overall response rate; *CR*, complete response; *VGPR*, very good partial response; *PR*, partial response; *MR*, minimal response; *SD*, stable disease; *PD*, progressive disease; *NE*, not evaluable

symptoms, and was safely managed with post-infusion medication. Only one grade 4 IRR occurred and consisted of acute cardiac insufficiency due to malignant hypertension needing treatment in an intensive care unit and permanent discontinuation of daratumumab. Details of the IRR are summarized in Table 3. The other AE are reported in Table 3. They mostly (> 20%) consisted of infections, anemia, and thrombocytopenia. Two grade 5 infections occurred: one case of herpetic encephalitis in a patient non-compliant for his antiviral prophylaxis and one case of sinus mucormycosis in a patient with a history of allogeneic stem cell transplantation, neither were thought to be related to the treatment.

Subsequent therapy after daratumumab discontinuation

Among the 41 patients who progressed on daratumumab, 23 patients (56%) received subsequent therapy. Subsequent therapies consisted of bendamustine (7/23), low-dose cyclophosphamide (6/23), carfilzomib (4/23), other anti-CD38 antibody (2/23), and CAR-T-cells (1/23). Six patients (26%) obtained PR and 1 patient achieved CR (CAR-T therapy). No response was obtained using another anti-CD38 after daratumumab failure.

Discussion

This single-center retrospective study investigated the efficacy of daratumumab single agent in 41 RRMM patients who have received at least three prior lines of therapy, including a PI and an IMID. Patients had advanced myeloma with a median number of 4 prior therapies. The majority of patients (59%) had double refractory (IMID and PI) disease and all patients were refractory to their last therapy. These disease characteristics are

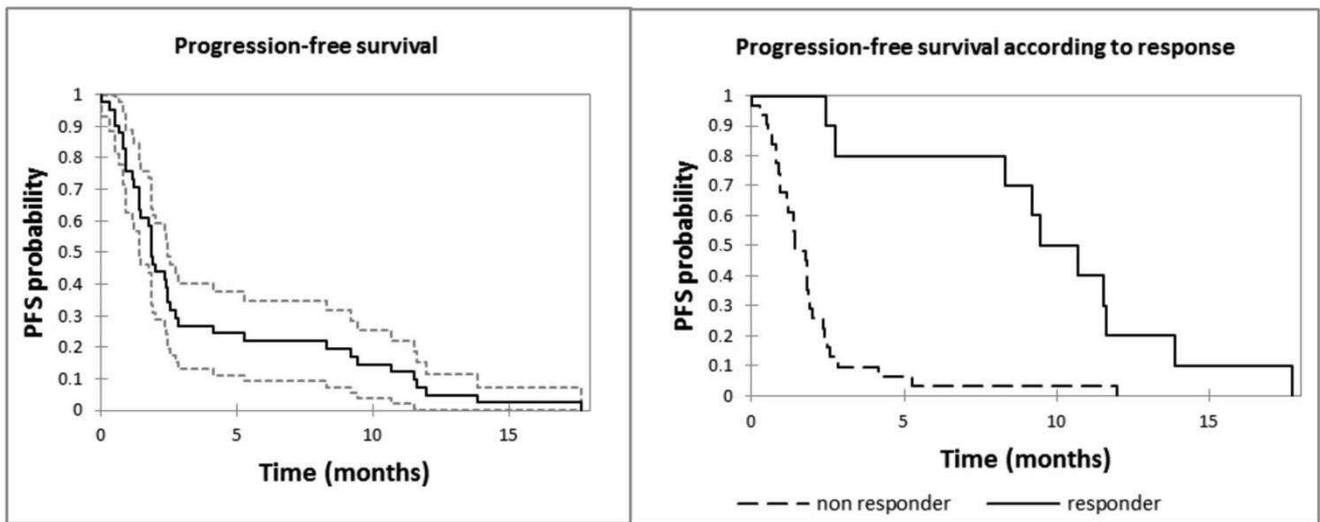


Fig. 1 Kaplan-Meier curves of progression-free survival

similar to phase 2 SIRIUS study [6]. In our study, daratumumab therapy resulted in an ORR of 24.4%, including 5% VGPR. No complete response was confirmed. Response rates were therefore found to be very similar to those obtained in the GEN501 and SIRIUS study [7]. However, the median PFS in our study was 1.9 months and the median overall survival was only 6.5 months. These outcome results are clearly inferior to those obtained in patients from the GEN501 and SIRIUS, with a median PFS of 4 months and median overall survival of 20.1 months [7]. Chari and colleagues recently reported the results of the early access treatment protocol of daratumumab in US patients with advanced RRMM ($n = 348$) [10]. In this report, the overall response rate was 23% and patients received daratumumab for a median of 1.9 months (range 0.03–6.0 months). It is well known that clinical trials induce biases in patient selection, especially for patients with advanced and/or aggressive diseases which are more difficult to include in

clinical trials. In our real-life study, patients were older in comparison with patients from GEN501 and SIRIUS studies, including more patients aged over 75 (17% vs 11%) [7]. Patients in the present study also presented with a lower functional status (ECOG PS 3–4 19.5% vs 0%) and with a higher proportion of severe renal impairment (10% vs 3%) in comparison with patients from GEN501 and SIRIUS studies [7]. Disease presentation at the time of study entry was also more aggressive with one-third of patients presenting extramedullary disease and 12% patients presenting with circulating plasmacytosis at baseline. The advanced state of those RRMM is illustrated by the fact that only 56% of patients were able to receive subsequent therapy after progression on daratumumab. This study therefore revealed modest efficacy of daratumumab monotherapy in very advanced MM patients. Recently, two large phase 3 studies confirmed the strong efficacy of daratumumab in combination with lenalidomide or bortezomib for the treatment of

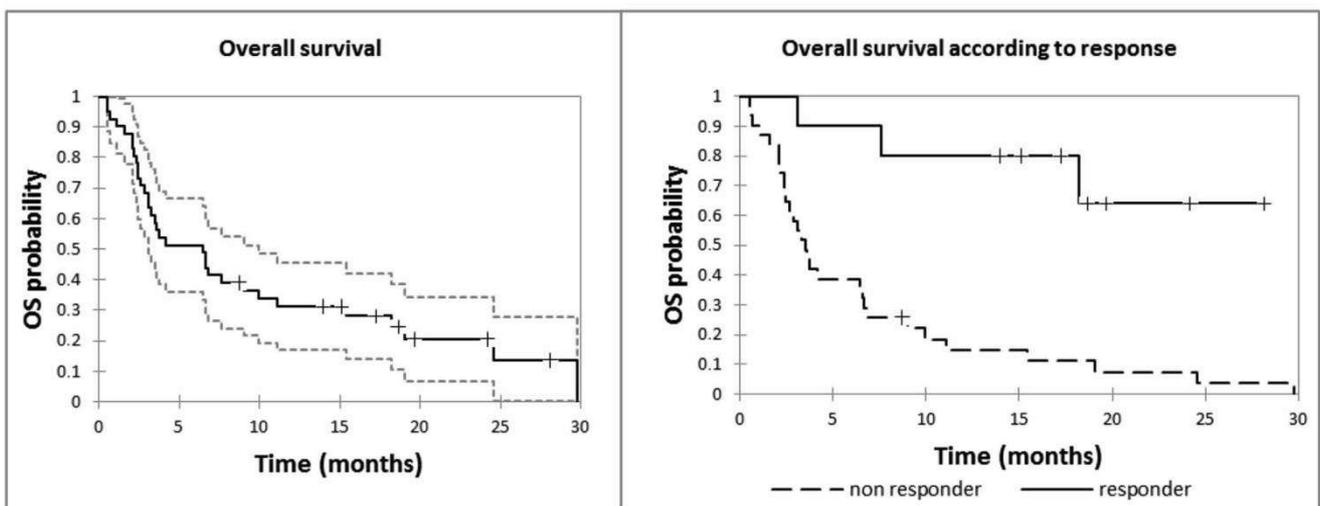


Fig. 2 Kaplan-Meier curves of overall survival

Table 3 Details of reported infusion-related reactions and other adverse events

Infusion-related reactions	12 (29.3%)	
Grades 1–2	11 (26.8%)	
Nausea	1 (2.4%)	
Cough	1 (2.4%)	
Dyspnea	4 (9.8%)	
Grade 3–4	1 (2.4%)	
Dyspnea	1 (2.4%)	
Permanent discontinuation for IRR	1 (2.4%)	
Adverse events	All grade	Grades 3–5
Fatigue	7 (17.1%)	0 (0%)
Infection	14 (34.1%)	4 (9.75%)
Anemia	10 (24.4%)	5 (12.2%)
Thrombocytopenia	12 (29.3%)	5 (12.2%)
Neutropenia	2 (4.9%)	2 (4.9%)

Data shown as *n* (%). IRR, infusion-related reactions; AE, adverse events

MM patients with less advanced disease (1 to 3 prior lines) [11, 12]. The addition of daratumumab to the standard of care of bortezomib, melphalan, and prednisone also greatly improved the outcome of previously untreated transplant ineligible MM patients [13]. Recently, Facon et al. reported the interim result of the MAIA trial, showing the strong efficacy of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in the same setting [14]. Regarding toxicity, our real-life data confirm the favorable safety profile of single-agent daratumumab. Interestingly, fewer IRR occurred in our retrospective study compared to published clinical studies. The pro-active IRR management with the standardization of pre- and post-medication may be an explanation for this lower rate. Overall, this real-life study demonstrated favorable safety profile but modest clinical efficacy of daratumumab monotherapy in very advanced RRMM patients and highlights the importance of real-life data to complement published clinical trial data.

Acknowledgments CT, PM, and SLG are members of Site de Recherche Intégrée sur le Cancer (SIRIC) “ILIAD,” (INCA-DGOS-Inserm_12558).

Authorship CT PM and MJ designed the study. MJ collected data. MJ performed statistical analysis. CT and MJ wrote the manuscript. All authors treated patients and critically reviewed the manuscript and gave final approval.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest CT and PM are advisory board member and received honoraria from Janssen. Other authors have no conflict of interest to declare.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Gertz MA (2008) Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 111:2516–2520. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116129>
- Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E, Terpos E, Nahi H, Goldschmidt H, Hillengass J, Leleu X, Beksac M, Alsina M, Oriol A, Cavo M, Ocio EM, Mateos MV, O'Donnell EK, Vij R, Lokhorst HM, van de Donk NWCJ, Min C, Mark T, Turesson I, Hansson M, Ludwig H, Jagannath S, Delforge M, Kyriakou C, Hari P, Mellqvist U, Usmani SZ, Dytfeldt D, Badros AZ, Moreau P, Kim K, Otero PR, Lee JH, Shustik C, Waller D, Chng WJ, Ozaki S, Lee JJ, de la Rubia J, Eom HS, Rosinol L, Lahuerta JJ, Sureda A, Kim JS, Durie BGM (2017) Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia* 31:2443–2448. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.138>
- Touzeau C, Moreau P, Dumontet C (2017) Monoclonal antibody therapy in multiple myeloma. *Leukemia* 31:1039–1047. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.60>
- Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, Minnema MC, Lassen U, Krejcik J, Palumbo A, van de Donk NWCJ, Ahmadi T, Khan I, Uhlar CM, Wang J, Sasser AK, Losic N, Lisby S, Basse L, Brun N, Richardson PG (2015) Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 373:1207–1219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506348>
- de Weers M, Tai Y-T, van der Veer MS et al (2011) Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol Baltim Md* 1950 186:1840–1848. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003032>
- Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, Belch A, Krishnan A, Vescio RA, Mateos MV, Mazumder A, Orlowski RZ, Sutherland HJ, Bladé J, Scott EC, Oriol A, Berdeja J, Gharibo M, Stevens DA, LeBlanc R, Sebag M, Callander N, Jakubowiak A, White D, de la Rubia J, Richardson PG, Lisby S, Feng H, Uhlar CM, Khan I, Ahmadi T, Voorhees PM (2016) Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl* 387:1551–1560. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01120-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01120-4)
- Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, Lokhorst HM, Voorhees PM, Richardson PG, Chari A, Sasser AK, Axel A, Feng H, Uhlar CM, Wang J, Khan I, Ahmadi T, Nahi H (2016) Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 128:37–44. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-705210>
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, Leleu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BGM, Miguel JFS (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15:e538–e548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)

9. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos MV, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccadoro M, Orłowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng WJ, Usmani SZ, Zamagni E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen HE, Terpos E, Reiman A, Kyle RA, Sonneveld P, Richardson PG, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau JL, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar SV, Miguel JS, Avet-Loiseau H (2016) International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 17:e328–e346. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30206-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6)
10. Chari A, Lonial S, Mark TM, Krishnan AY, Stockerl-Goldstein KE, Usmani SZ, Londhe A, Etheredge D, Fleming S, Liu B, Ukropec J, Lin TS, Jagannath S, Nooka AK (2018) Results of an early access treatment protocol of daratumumab in United States patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer* 124:4342–4349. <https://doi.org/10.1002/cncr.31706>
11. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orłowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon SS, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, Reece D, Lisby S, Khokhar NZ, O'Rourke L, Chiu C, Qin X, Guckert M, Ahmadi T, Moreau P, POLLUX Investigators (2016) Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 375:1319–1331. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal607751>
12. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schecter J, Amin H, Qin X, Deraedt W, Ahmadi T, Spencer A, Sonneveld P, CASTOR Investigators (2016) Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 375:754–766. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal606038>
13. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, Doyen C, Lucio P, Nagy Z, Kaplan P, Pour L, Cook M, Grosicki S, Crepaldi A, Liberati AM, Campbell P, Shelekhova T, Yoon SS, Iosava G, Fujisaki T, Garg M, Chiu C, Wang J, Carson R, Crist W, Deraedt W, Nguyen H, Qi M, San-Miguel J, ALCYONE Trial Investigators (2017) Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 378:518–528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal714678>
14. Facon T, Kumar SK, Plesner T et al (2018) Phase 3 randomized study of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) ineligible for transplant (MAIA). *Blood* 132:LBA-2-LBA-2. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-120737>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

BIBLIOGRAPHIE

- Attal, M., Harousseau, J.-L., Leyvraz, S., Doyen, C., et al. (2006) Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. [Online] 108 (10), 3289–3294. Available from: doi:10.1182/blood-2006-05-022962.
- Attal, M., Lauwers-Cances, V., Hulin, C., Leleu, X., et al. (2017) Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *The New England Journal of Medicine*. [Online] 376 (14), 1311–1320. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1611750.
- Avet-Loiseau, H., Malard, F., Campion, L., Magrangeas, F., et al. (2011) Translocation t(14;16) and multiple myeloma: is it really an independent prognostic factor? *Blood*. [Online] 117 (6), 2009–2011. Available from: doi:10.1182/blood-2010-07-295105.
- Bakkus, M.H., Heirman, C., Van Riet, I., Van Camp, B., et al. (1992) Evidence that multiple myeloma Ig heavy chain VDJ genes contain somatic mutations but show no intraclonal variation. *Blood*. 80 (9), 2326–2335.
- Barlogie, B., Attal, M., Crowley, J., van Rhee, F., et al. (2010) Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. [Online] 28 (7), 1209–1214. Available from: doi:10.1200/JCO.2009.25.6081.
- Baz, R.C., Martin, T.G., Lin, H.-Y., Zhao, X., et al. (2016) Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood*. [Online] 127 (21), 2561–2568. Available from: doi:10.1182/blood-2015-11-682518.
- Benboubker, L., Dimopoulos, M.A., Dispenzieri, A., Catalano, J., et al. (2014) Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *The New England Journal of Medicine*. [Online] 371 (10), 906–917. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1402551.
- Bence Jones (1848) On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London (Biology)*. (138), 55–62.
- Bergsagel, P.L., Kuehl, W.M., Zhan, F., Sawyer, J., et al. (2005) Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood*. [Online] 106 (1), 296–303. Available from: doi:10.1182/blood-2005-01-0034.
- Bolli, N., Avet-Loiseau, H., Wedge, D.C., Van Loo, P., et al. (2014) Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nature Communications*. [Online] 5, 2997. Available from: doi:10.1038/ncomms3997.
- Boyle, E.M., Leleu, X., Petillon, M.-O., Karlin, L., et al. (2019) Daratumumab and dexamethasone is safe and effective for triple refractory myeloma patients: final

- results of the IFM 2014-04 (Etoile du Nord) trial. *British Journal of Haematology*. [Online] Available from: doi:10.1111/bjh.16059.
- Cavo, M., Hájek, R., Pantani, L., Beksac, M., et al. (2017) Autologous Stem Cell Transplantation Versus Bortezomib-Melphalan-Prednisone for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Second Interim Analysis of the Phase 3 EMN02/HO95 Study. *Blood*. 130 (Suppl 1), 397.
- Cavo, M., Petrucci, M.T., Di Raimondo, F., Zamagni, E., et al. (2016) Upfront Single Versus Double Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Intergroup, Multicenter, Phase III Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood*. 128 (22), 991.
- Chari, A., Lonial, S., Mark, T.M., Krishnan, A.Y., et al. (2018) Results of an early access treatment protocol of daratumumab in United States patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer*. [Online] 124 (22), 4342–4349. Available from: doi:10.1002/cncr.31706.
- Dalrymple (1846) On the Microscopical Character of Mollities Ossium. *The Dublin Quarterly Journal of Medical Science*. III, 85–95.
- Davids, M.S., Roberts, A.W., Seymour, J.F., Pagel, J.M., et al. (2017) Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. [Online] 35 (8), 826–833. Available from: doi:10.1200/JCO.2016.70.4320.
- Defossez, Le Guyader-Peyrou, Uhry, Grosclaude, et al. (2019) Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. *Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France*. 161.
- Dimopoulos, M.A., Dytfield, D., Grosicki, S., Moreau, P., et al. (2018) Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*. [Online] 379 (19), 1811–1822. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1805762.
- Dimopoulos, M.A., Gay, F., Schjesvold, F., Beksac, M., et al. (2019) Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. [Online] 393 (10168), 253–264. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(18)33003-4.
- Dimopoulos, M.A., Moreau, P., Palumbo, A., Joshua, D., et al. (2016a) Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet. Oncology*. [Online] 17 (1), 27–38. Available from: doi:10.1016/S1470-2045(15)00464-7.
- Dimopoulos, M.A., Oriol, A., Nahi, H., San-Miguel, J., et al. (2016b) Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England Journal*

- of Medicine*. [Online] 375 (14), 1319–1331. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1607751.
- van de Donk, N.W.C.J., Janmaat, M.L., Mutis, T., Lammerts van Bueren, J.J., et al. (2016a) Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. *Immunological Reviews*. [Online] 270 (1), 95–112. Available from: doi:10.1111/imr.12389.
- van de Donk, N.W.C.J., Otten, H.G., El Haddad, O., Axel, A., et al. (2016b) Interference of daratumumab in monitoring multiple myeloma patients using serum immunofixation electrophoresis can be abrogated using the daratumumab IFE reflex assay (DIRA). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. [Online] 54 (6), 1105–1109. Available from: doi:10.1515/cclm-2015-0888.
- Durie, B.G.M., Hoering, A., Abidi, M.H., Rajkumar, S.V., et al. (2017) Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. [Online] 389 (10068), 519–527. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(16)31594-X.
- Facon, T., Kumar, S., Plesner, T., Orłowski, R.Z., et al. (2019) Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *The New England Journal of Medicine*. [Online] 380 (22), 2104–2115. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1817249.
- Fernández de Larrea, C., Kyle, R.A., Durie, B.G.M., Ludwig, H., et al. (2013) Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. [Online] 27 (4), 780–791. Available from: doi:10.1038/leu.2012.336.
- Garand, R., Avet-Loiseau, H., Accard, F., Moreau, P., et al. (2003) t(11;14) and t(4;14) translocations correlated with mature lymphoplasmacytoid and immature morphology, respectively, in multiple myeloma. *Leukemia*. [Online] 17 (10), 2032–2035. Available from: doi:10.1038/sj.leu.2403091.
- Gay, F., Cerrato, C., Rota Scalabrini, D., Galli, M., et al. (2018) Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone (KRd) Induction-Autologous Transplant (ASCT)-Krd Consolidation Vs KRd 12 Cycles Vs Carfilzomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (KCd) Induction-ASCT-KCd Consolidation: Analysis of the Randomized Forte Trial in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). *Blood*. [Online] 132 (Suppl 1), 121. Available from: doi:10.1182/blood-2018-99-112093.
- Greipp, P.R., San Miguel, J., Durie, B.G.M., Crowley, J.J., et al. (2005) International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. [Online] 23 (15), 3412–3420. Available from: doi:10.1200/JCO.2005.04.242.
- Gupta, R.G. & Somer, R.A. (2017) Intratumor Heterogeneity: Novel Approaches for Resolving Genomic Architecture and Clonal Evolution. *Molecular cancer research*:

- MCR. [Online] 15 (9), 1127–1137. Available from: doi:10.1158/1541-7786.MCR-17-0070.
- Hebraud, B., Magrangeas, F., Cleynen, A., Lauwers-Cances, V., et al. (2015) Role of additional chromosomal changes in the prognostic value of t(4;14) and del(17p) in multiple myeloma: the IFM experience. *Blood*. [Online] 125 (13), 2095–2100. Available from: doi:10.1182/blood-2014-07-587964.
- Jackson, G.H., Davies, F.E., Pawlyn, C., Cairns, D.A., et al. (2019) Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. [Online] 20 (1), 57–73. Available from: doi:10.1016/S1470-2045(18)30687-9.
- Kapoor, P., Kumar, S.K., Dispenzieri, A., Lacy, M.Q., et al. (2013) Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. [Online] 31 (36), 4529–4535. Available from: doi:10.1200/JCO.2013.49.0086.
- Krejciak, J., Casneuf, T., Nijhof, I.S., Verbist, B., et al. (2016) Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood*. [Online] 128 (3), 384–394. Available from: doi:10.1182/blood-2015-12-687749.
- Kumar, S., Kaufman, J.L., Gasparetto, C., Mikhael, J., et al. (2017a) Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood*. [Online] 130 (22), 2401. Available from: doi:10.1182/blood-2017-06-788786.
- Kumar, S., Paiva, B., Anderson, K.C., Durie, B., et al. (2016) International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet. Oncology*. [Online] 17 (8), e328–e346. Available from: doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
- Kumar, S.K., Dimopoulos, M.A., Kastritis, E., Terpos, E., et al. (2017b) Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia*. [Online] 31 (11), 2443–2448. Available from: doi:10.1038/leu.2017.138.
- Kumar, S.K., Rajkumar, S.V., Dispenzieri, A., Lacy, M.Q., et al. (2008) Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. [Online] 111 (5), 2516–2520. Available from: doi:10.1182/blood-2007-10-116129.
- Kyle, R.A., Larson, D.R., Therneau, T.M., Dispenzieri, A., et al. (2018) Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *The New England Journal of Medicine*. [Online] 378 (3), 241–249. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1709974.
- Kyle, R.A., Remstein, E.D., Therneau, T.M., Dispenzieri, A., et al. (2007) Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*. [Online] 356 (25), 2582–2590. Available from: doi:10.1056/NEJMoa070389.

- Lahuerta, J.-J., Paiva, B., Vidriales, M.-B., Cordón, L., et al. (2017) Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. [Online] 35 (25), 2900–2910. Available from: doi:10.1200/JCO.2016.69.2517.
- Landgren, O., Cavo, M., Chari, A., Cohen, Y.C., et al. (2018) Updated Results from the Phase 2 Centaurus Study of Daratumumab (DARA) Monotherapy in Patients with Intermediate-Risk or High-Risk Smoldering Multiple Myeloma (SMM). *Blood*. [Online] 132 (Suppl 1), 1994. Available from: doi:10.1182/blood-2018-99-113467.
- Lokhorst, H.M., Plesner, T., Laubach, J.P., Nahi, H., et al. (2015) Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*. [Online] 373 (13), 1207–1219. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1506348.
- Lonial, S., Dimopoulos, M., Palumbo, A., White, D., et al. (2015) Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*. [Online] 373 (7), 621–631. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1505654.
- Lonial, S., van de Donk, N.W.C.J., Popat, R., Zonder, J., et al. (2019) First clinical (phase 1b/2a) study of iberdomide (CC-220; IBER), a CELMoD, in combination with dexamethasone (DEX) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology*. (37), suppl; abstr 8006.
- Lonial, S., Weiss, B.M., Usmani, S.Z., Singhal, S., et al. (2016) Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. [Online] 387 (10027), 1551–1560. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(15)01120-4.
- Macintyre, W. (1850) Case of Mollities and Fragilitas Ossium, accompanied with urine strongly charged with animal matter. *Medico-chirurgical transactions*. 33, 211–232.
- Mailankody, S., Htut, M., Lee, K.P., Bensinger, W., et al. (2018) JCARH125, Anti-BCMA CAR T-cell Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Initial Proof of Concept Results from a Phase 1/2 Multicenter Study (EVOLVE). *Blood*. [Online] 132 (Suppl 1), 957. Available from: doi:10.1182/blood-2018-99-113548.
- Majithia, N., Rajkumar, S.V., Lacy, M.Q., Buadi, F.K., et al. (2016) Early relapse following initial therapy for multiple myeloma predicts poor outcomes in the era of novel agents. *Leukemia*. [Online] 30 (11), 2208–2213. Available from: doi:10.1038/leu.2016.147.
- Malavasi, F., Deaglio, S., Funaro, A., Ferrero, E., et al. (2008) Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. *Physiological Reviews*. [Online] 88 (3), 841–886. Available from: doi:10.1152/physrev.00035.2007.
- Manier, S., Salem, K.Z., Park, J., Landau, D.A., et al. (2017) Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nature Reviews. Clinical Oncology*. [Online] 14 (2), 100–113. Available from: doi:10.1038/nrclinonc.2016.122.
- Mateos, M.-V., Dimopoulos, M.A., Cavo, M., Suzuki, K., et al. (2018) Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *The New England*

- Journal of Medicine*. [Online] 378 (6), 518–528. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1714678.
- Mateos, M.-V., Richardson, P.G., Schlag, R., Khuageva, N.K., et al. (2010) Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. [Online] 28 (13), 2259–2266. Available from: doi:10.1200/JCO.2009.26.0638.
- Mateos, Nahi, Legiec, Grosicki, et al. (2019) Efficacy and safety of the randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. *Journal of Clinical Oncology*. (37), (suppl; abstr 8005).
- McCarthy, P.L., Holstein, S.A., Petrucci, M.T., Richardson, P.G., et al. (2017) Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. [Online] 35 (29), 3279–3289. Available from: doi:10.1200/JCO.2017.72.6679.
- Miguel, J.S., Weisel, K., Moreau, P., Lacy, M., et al. (2013) Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. [Online] 14 (11), 1055–1066. Available from: doi:10.1016/S1470-2045(13)70380-2.
- Moreau, Chanan-Khan, A., Roberts, A.W., Agarwal, A.B., et al. (2017a) Promising efficacy and acceptable safety of venetoclax plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory MM. *Blood*. [Online] 130 (22), 2392–2400. Available from: doi:10.1182/blood-2017-06-788323.
- Moreau, P., Attal, M., Caillot, D., Macro, M., et al. (2017b) Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. [Online] 35 (25), 2911–2918. Available from: doi:10.1200/JCO.2017.72.2975.
- Moreau, P., Attal, M., Hulin, C., Arnulf, B., et al. (2019) Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. [Online] Available from: doi:10.1016/S0140-6736(19)31240-1.
- Moreau, P., van de Donk, N.W.C.J., San Miguel, J., Lokhorst, H., et al. (2016a) Practical Considerations for the Use of Daratumumab, a Novel CD38 Monoclonal Antibody, in Myeloma. *Drugs*. [Online] 76 (8), 853–867. Available from: doi:10.1007/s40265-016-0573-4.

- Moreau, P., Hulin, C., Macro, M., Caillot, D., et al. (2016b) VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. [Online] 127 (21), 2569–2574. Available from: doi:10.1182/blood-2016-01-693580.
- Moreau, P., Masszi, T., Grzasko, N., Bahlis, N.J., et al. (2016c) Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*. [Online] 374 (17), 1621–1634. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1516282.
- Moreau, P., San Miguel, J., Sonneveld, P., Mateos, M.V., et al. (2017c) Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. [Online] 28 (suppl_4), iv52–iv61. Available from: doi:10.1093/annonc/mdx096.
- Moreau, P. & Zamagni, E. (2017) MRD in multiple myeloma: more questions than answers? *Blood Cancer Journal*. [Online] 7 (12), 639. Available from: doi:10.1038/s41408-017-0028-5.
- Morgan, G.J., Walker, B.A. & Davies, F.E. (2012) The genetic architecture of multiple myeloma. *Nature Reviews. Cancer*. [Online] 12 (5), 335–348. Available from: doi:10.1038/nrc3257.
- Munshi, N.C., Avet-Loiseau, H., Rawstron, A.C., Owen, R.G., et al. (2017) Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA oncology*. [Online] 3 (1), 28–35. Available from: doi:10.1001/jamaoncol.2016.3160.
- Overdijk, M.B., Jansen, J.H.M., Nederend, M., Lammerts van Bueren, J.J., et al. (2016) The Therapeutic CD38 Monoclonal Antibody Daratumumab Induces Programmed Cell Death via Fcγ Receptor-Mediated Cross-Linking. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. [Online] 197 (3), 807–813. Available from: doi:10.4049/jimmunol.1501351.
- Overdijk, M.B., Verploegen, S., Bögels, M., van Egmond, M., et al. (2015) Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma. *mAbs*. [Online] 7 (2), 311–321. Available from: doi:10.1080/19420862.2015.1007813.
- Palumbo, A., Avet-Loiseau, H., Oliva, S., Lokhorst, H.M., et al. (2015) Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. [Online] 33 (26), 2863–2869. Available from: doi:10.1200/JCO.2015.61.2267.
- Palumbo, A., Chanan-Khan, A., Weisel, K., Nooka, A.K., et al. (2016) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*. [Online] 375 (8), 754–766. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1606038.
- Pawlyn, C. & Morgan, G.J. (2017) Evolutionary biology of high-risk multiple myeloma. *Nature Reviews. Cancer*. [Online] 17 (9), 543–556. Available from: doi:10.1038/nrc.2017.63.

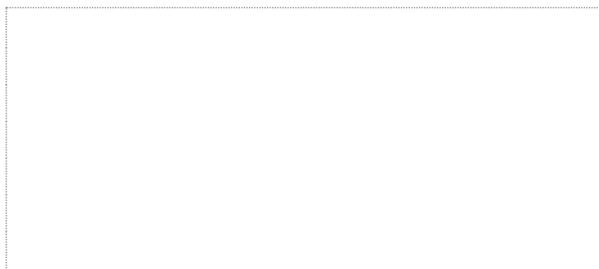
- Perrot, A., Lauwers-Cances, V., Corre, J., Robillard, N., et al. (2018) Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. [Online] 132 (23), 2456–2464. Available from: doi:10.1182/blood-2018-06-858613.
- Perrot, A., Lauwers-Cances, V., Tournay, E., Hulin, C., et al. (2019) Development and Validation of a Cytogenetic Prognostic Index Predicting Survival in Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. [Online] 37 (19), 1657–1665. Available from: doi:10.1200/JCO.18.00776.
- Raje, N., Berdeja, J., Lin, Y., Siegel, D., et al. (2019) Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. [Online] 380 (18), 1726–1737. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1817226.
- Rajkumar, S.V., Dimopoulos, M.A., Palumbo, A., Blade, J., et al. (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet. Oncology*. [Online] 15 (12), e538-548. Available from: doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- Ribourtout, B. & Zandecki, M. (2015) Plasma cell morphology in multiple myeloma and related disorders. *Morphologie: Bulletin De l'Association Des Anatomistes*. [Online] 99 (325), 38–62. Available from: doi:10.1016/j.morpho.2015.02.001.
- Richardson, Attal, M., Rajkumar, S.V., San Miguel, J., et al. (2019a) A phase III randomized, open label, multicenter study comparing isatuximab, pomalidomide, and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology*. (37), suppl; abstr 8004.
- Richardson, Oriol, A., Beksac, M., Liberati, A.M., et al. (2019b) Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. [Online] 20 (6), 781–794. Available from: doi:10.1016/S1470-2045(19)30152-4.
- Richardson, P., Ocio, E., Oriol, A., Larocca, A., et al. (2018) OP-106 Horizon — Melflufen Therapy for RRMM Patients Refractory to Daratumumab and/or Pomalidomide; Updated Results and First Report on PFS. *Blood*. [Online] 132 (Suppl 1), 600. Available from: doi:10.1182/blood-2018-99-113095.
- Robillard, N., Wuillème, S., Moreau, P. & Béné, M.C. (2014) Immunophenotype of normal and myelomatous plasma-cell subsets. *Frontiers in Immunology*. [Online] 5, 137. Available from: doi:10.3389/fimmu.2014.00137.
- Rosiñol, L., Oriol, A., Teruel, A.I., de la Guía, A.L., et al. (2017) Bortezomib and thalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma: a PETHEMA/GEM trial. *Leukemia*. [Online] 31 (9), 1922–1927. Available from: doi:10.1038/leu.2017.35.
- Roussel, M., Lauwers-Cances, V., Robillard, N., Hulin, C., et al. (2014) Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone

- combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. [Online] 32 (25), 2712–2717. Available from: doi:10.1200/JCO.2013.54.8164.
- San Miguel, J.F., Schlag, R., Khuageva, N.K., Dimopoulos, M.A., et al. (2008) Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*. [Online] 359 (9), 906–917. Available from: doi:10.1056/NEJMoa0801479.
- San-Miguel, J.F., Hungria, V.T.M., Yoon, S.-S., Beksac, M., et al. (2016) Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Haematology*. [Online] 3 (11), e506–e515. Available from: doi:10.1016/S2352-3026(16)30147-8.
- San-Miguel, J.F., Hungria, V.T.M., Yoon, S.-S., Beksac, M., et al. (2014) Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. [Online] 15 (11), 1195–1206. Available from: doi:10.1016/S1470-2045(14)70440-1.
- Seymour, J.F., Kipps, T.J., Eichhorst, B., Hillmen, P., et al. (2018) Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. [Online] 378 (12), 1107–1120. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1713976.
- Shah, N., Alsina, M., Siegel, D.S., Jagannath, S., et al. (2018a) Initial Results from a Phase 1 Clinical Study of bb21217, a Next-Generation Anti Bcma CAR T Therapy. *Blood*. [Online] 132 (Suppl 1), 488. Available from: doi:10.1182/blood-2018-99-116953.
- Shah, V., Sherborne, A.L., Walker, B.A., Johnson, D.C., et al. (2018b) Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients. *Leukemia*. [Online] 32 (1), 102–110. Available from: doi:10.1038/leu.2017.179.
- Siegel, R.L., Miller, K.D. & Jemal, A. (2018) Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*. [Online] 68 (1), 7–30. Available from: doi:10.3322/caac.21442.
- Sonneveld, P., Beksac, M., van der Holt, B., Dimopoulos, M.A., et al. (2016) Consolidation Followed By Maintenance Therapy Versus Maintenance Alone in Newly Diagnosed, Transplant Eligible Patients with Multiple Myeloma (MM): A Randomized Phase 3 Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood*. 128 (22), 242.
- Spencer, A., Lentzsch, S., Weisel, K., Avet-Loiseau, H., et al. (2018) Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. [Online] Available from: doi:10.3324/haematol.2018.194118.

- Stadtmauer, E.A., Pasquini, M.C., Blackwell, B., Hari, P., et al. (2019) Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. [Online] 37 (7), 589–597. Available from: doi:10.1200/JCO.18.00685.
- Stewart, A.K., Rajkumar, S.V., Dimopoulos, M.A., Masszi, T., et al. (2015) Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*. [Online] 372 (2), 142–152. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1411321.
- Tandon, N., Rajkumar, S.V., LaPlant, B., Pettinger, A., et al. (2017) Clinical utility of the Revised International Staging System in unselected patients with newly diagnosed and relapsed multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*. [Online] 7 (2), e528. Available from: doi:10.1038/bcj.2017.13.
- Topp, M.S., Duell, J., Zugmaier, G., Attal, M., et al. (2019) Evaluation of AMG 420, an anti-BCMA bispecific T-cell engager (BiTE) immunotherapy, in R/R multiple myeloma (MM) patients: Updated results of a first-in-human (FIH) phase I dose escalation study. *Journal of Clinical Oncology*. [Online] 37 (15_suppl), 8007–8007. Available from: doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8007.
- Topp, M.S., Duell, J., Zugmaier, G., Attal, M., et al. (2018) Treatment with AMG 420, an Anti-B-Cell Maturation Antigen (BCMA) Bispecific T-Cell Engager (BiTE[®]) Antibody Construct, Induces Minimal Residual Disease (MRD) Negative Complete Responses in Relapsed and/or Refractory (R/R) Multiple Myeloma (MM) Patients: Results of a First-in-Human (FIH) Phase I Dose Escalation Study. *Blood*. [Online] 132 (Suppl 1), 1010. Available from: doi:10.1182/blood-2018-99-109769.
- Touzeau, C., Dousset, C., Le Gouill, S., Sampath, D., et al. (2014) The Bcl-2 specific BH3 mimetic ABT-199: a promising targeted therapy for t(11;14) multiple myeloma. *Leukemia*. [Online] 28 (1), 210–212. Available from: doi:10.1038/leu.2013.216.
- Touzeau, C. & Moreau, P. (2017) Daratumumab for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opinion on Biological Therapy*. [Online] 17 (7), 887–893. Available from: doi:10.1080/14712598.2017.1322578.
- Touzeau, C., Ryan, J., Guerriero, J., Moreau, P., et al. (2016) BH3 profiling identifies heterogeneous dependency on Bcl-2 family members in multiple myeloma and predicts sensitivity to BH3 mimetics. *Leukemia*. [Online] 30 (3), 761–764. Available from: doi:10.1038/leu.2015.184.
- Trudel, S., Lendvai, N., Popat, R., Voorhees, P.M., et al. (2018) Targeting B-cell maturation antigen with GSK2857916 antibody-drug conjugate in relapsed or refractory multiple myeloma (BMA117159): a dose escalation and expansion phase 1 trial. *The Lancet Oncology*. [Online] 19 (12), 1641–1653. Available from: doi:10.1016/S1473-2045(18)30576-X.
- Trudel, S., Tessoulin, B., Jullien, M., Blin, N., et al. (2019) Pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma patients in a real-life setting: a single-center retrospective study. *Annals of*

- Hematology*. [Online] 98 (6), 1441–1447. Available from: doi:10.1007/s00277-019-03649-3.
- Usmani, S.Z., Nahi, H., Mateos, M.-V., van de Donk, N.W.C.J., et al. (2019) Subcutaneous Delivery of Daratumumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. [Online] Available from: doi:10.1182/blood.2019000667.
- Usmani, S.Z., Weiss, B.M., Plesner, T., Bahlis, N.J., et al. (2016) Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. [Online] 128 (1), 37–44. Available from: doi:10.1182/blood-2016-03-705210.
- van der Veer, M.S., de Weers, M., van Kessel, B., Bakker, J.M., et al. (2011) Towards effective immunotherapy of myeloma: enhanced elimination of myeloma cells by combination of lenalidomide with the human CD38 monoclonal antibody daratumumab. *Haematologica*. [Online] 96 (2), 284–290. Available from: doi:10.3324/haematol.2010.030759.
- Vogl, D.T., Dingli, D., Cornell, R.F., Huff, C.A., et al. (2018) Selective Inhibition of Nuclear Export With Oral Selinexor for Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. [Online] 36 (9), 859–866. Available from: doi:10.1200/JCO.2017.75.5207.
- de Weers, M., Tai, Y.-T., van der Veer, M.S., Bakker, J.M., et al. (2011) Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. [Online] 186 (3), 1840–1848. Available from: doi:10.4049/jimmunol.1003032.
- Zhao, W.-H., Liu, J., Wang, B.-Y., Chen, Y.-X., et al. (2018) Updated Analysis of a Phase 1, Open-Label Study of LCAR-B38M, a Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Directed Against B-Cell Maturation Antigen, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. [Online] 132 (Suppl 1), 955. Available from: doi:10.1182/blood-2018-99-110548.

Vu, le Président du Jury,



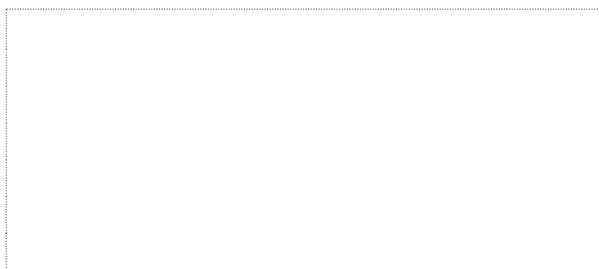
Professeur Philippe MOREAU

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Cyrille TOUZEAU

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : JULLIEN

PRENOM : Maxime

Titre de Thèse :

Efficacité et tolérance du daratumumab en monothérapie chez des patients atteints de myélome multiple avancé en rechute : étude rétrospective monocentrique en vie réelle.

RESUME

Malgré des progrès thérapeutiques considérables ces dernières années, le myélome multiple (MM) reste une maladie incurable. Le pronostic des patients dont la maladie est devenue réfractaire aux inhibiteurs du protéasome et aux agents immunomodulateurs est très défavorable, illustrant la nécessité de nouvelles thérapies. Le daratumumab est un anticorps monoclonal ciblant l'antigène CD38 exprimé à la surface des plasmocytes, et induisant leur mort cellulaire. Cette molécule a obtenu en 2016 une autorisation de mise sur le marché en monothérapie pour le traitement du MM en rechute après IP et IMiD et réfractaire. Il n'y a, à ce jour, aucune donnée d'efficacité et de tolérance publiée sur l'utilisation du daratumumab dans cette indication en dehors des essais cliniques. Nous rapportons ici les résultats d'une étude rétrospective monocentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance du daratumumab en monothérapie, chez 41 patients atteints de MM en rechute traités dans notre institution selon l'AMM et en dehors d'essais cliniques. Si les taux de réponse retrouvés sont compatibles aux résultats des essais cliniques, les données de survie dans notre cohorte sont en revanche très inférieures, démontrant un bénéfice très modeste dans cette population avancée fragile en vie réelle. Cependant, certains patients identifiables précocement bénéficient clairement du traitement. Cette étude soulève le rapport bénéfice-coût de cette stratégie thérapeutique.

MOTS-CLES

Myélome multiple, thérapeutique, daratumumab, étude vie réelle