

Traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire

Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma

G. Fouquet¹, V. Richez², S. Guidez^{3,4}, S. Manier⁵, X. Leleu^{3,4}

Le myélome multiple (MM), maladie au pronostic effroyable il y a 20 ans – avec une médiane de survie autour de 33 mois (1) –, est devenue aujourd'hui pour certains patients une maladie chronique : la médiane de survie se situe entre 5 et 7 ans, et jusqu'à 20 % des patients survivent plus de 10 ans (2). Cependant, la guérison n'est pas encore acquise, et tous les patients – ou presque tous – vont rechuter. De nombreuses options de traitement sont heureusement maintenant disponibles dans le MM en rechute et réfractaire (MMRR), mais le choix de la meilleure stratégie en rechute n'est pas toujours évident. Les nombreuses études réalisées depuis 15 ans – essentiellement pour favoriser des enregistrements de molécules – permettent d'apporter des éléments de réponse sur les meilleures approches thérapeutiques dans le MMRR. Nous aborderons ici ces éléments de réponse.

Définition du statut de MMRR

Un MM en rechute correspond à une réapparition de la maladie chez un patient qui a déjà obtenu au moins une réponse partielle (RP) lors d'un traitement préalable et qui ne remplit pas les critères de MMRR ni de MM réfractaire primaire. En pratique, cette situation correspond aux patients ayant obtenu une réponse et qui rechutent à distance de l'arrêt de tout traitement.

Le MMRR est défini par la progression du MM chez des patients qui ont déjà obtenu une réponse mineure ou mieux, mais dont la maladie progresse sous traitement ou dans les 60 jours après la fin du traitement. Ce délai de 60 jours est arbitraire, certains s'accordent à juste titre pour dire qu'il pourrait tout aussi bien être de 6 mois. En pratique, cette situation correspond aux patients qui tirent bénéfice d'un traitement, mais qui progressent, alors qu'ils

sont encore sous traitement ou immédiatement après l'arrêt de celui-ci. Il s'agit souvent de sujets sous traitement continu, prescrit jusqu'à progression. Les patients qui n'ont jamais obtenu au moins une réponse mineure sous traitement sont définis comme "réfractaires primaires". Ces patients qui n'ont jamais obtenu de réponse, et qui rechutent en général précocement sous traitement, ont un pronostic très sombre.

Indications de traitement dans le MMRR : rechute biologique et rechute clinique

Lorsque les patients présentent une rechute biologique, en l'absence d'"événements définissant le myélome" (*Myeloma Related Events* [MRE]) qui sont des indications de traitement, le moment "optimal" pour instaurer un traitement de rechute est toujours discutable.

Si le patient a présenté des complications de la maladie au préalable (MRE tels qu'insuffisance rénale, maladie extramédullaire, haut risque cytogénétique, profil de leucémie à plasmocytes ou cytologie plasmablastique), il est conseillé de commencer le traitement relativement tôt à la rechute. Un traitement précoce permettra peut-être d'éviter la réapparition de complications, donc de limiter le risque de séquelles et la morbidité.

Dans les autres cas, et en l'absence de signes de masse tumorale importante ou de rechute agressive (lactate deshydrogénases [LDH] élevées, élévation rapide du pic monoclonal ou des chaînes légères, etc.), on considère qu'il s'agit d'une rechute biologique, qui peut alors être simplement surveillée toutes les 12 à 16 semaines, le traitement devant être instauré dès l'apparition d'un MRE (3).

© Correspondances en Oncologie - Hématologie 2018;13(2):106-12.

¹ Institut Imagine, unité Inserm U1163, CNRS ERL8254, Paris.

² Service d'hématologie clinique, greffe de moelle, CHU de Nice.

³ Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, hôpital de la Milétrie, CHU de Poitiers.

⁴ Centre d'investigation clinique, Inserm 1402, CHU de Poitiers.

⁵ Service d'hématologie, CHRU de Lille, Inserm UMR-S 1172, Lille, et Dana-Farber Cancer Institute, Boston, États-Unis.

Points forts⁺⁺

» Une inclusion dans un essai thérapeutique doit être proposée si une étude appropriée est disponible. Une association triple jusqu'à progression semble donner les meilleurs résultats d'efficacité si le profil de tolérance est acceptable. Une association double peut être considérée en fonction de l'évolution de la maladie et des souhaits du patient, de son âge et de son état général. Les schémas triples IMiD-anti-CD38-dexaméthasone ou IMiD-inhibiteur du protéasome-dexaméthasone sont les plus efficaces.

» Une autogreffe peut être proposée chez les patients éligibles n'ayant pas eu une autogreffe en première ligne, ou ayant eu une réponse prolongée après une première autogreffe. L'indication d'une allogreffe doit être discutée au cas par cas, elle est rarement posée, et doit entrer de préférence dans le cadre d'un essai clinique. Même chez les patients ayant atteint une réponse de bonne qualité et prolongée, et avec une toxicité minimale après le traitement de première ligne, il faut éviter de réutiliser les mêmes molécules (utiliser une classe différente de molécules, et garder les molécules initiales pour la/les rechute(s) suivante(s)).

Paramètres à considérer dans le choix du traitement de rechute

Si tous les patients ou presque vont rechuter de leur MM, les rechutes peuvent être très différentes d'un patient à l'autre. De nombreux facteurs peuvent influencer le choix du traitement de rechute, ils sont résumés dans le [tableau I](#). Il s'agit globalement de critères liés au patient, au type de rechute, aux traitements reçus antérieurement et à l'équilibre tolérance/bénéfice obtenu avec ces traitements précédents.

Paramètres liés à la maladie

La prescription d'un traitement personnalisé en fonction des caractéristiques de la maladie est une stratégie séduisante, mais qui n'est pas encore réalisable en pratique clinique. Les paramètres de la maladie restent donc plus pronostiques que décisionnels. De plus, pour certains facteurs tels que les anomalies cytogénétiques de haut risque [del(17p) et t(4;14)], l'impact pronostique peut être différent à la rechute par rapport au diagnostic initial. Il y a en effet à chaque rechute un risque de sélection du clone le

plus résistant et de plus haut risque, la masse de cellules tumorales de plus mauvais pronostic risque donc d'être augmentée avec les rechutes.

De nombreuses études ont montré une efficacité de certains traitements sur des sous-populations à haut risque, mais ces données sont à prendre avec prudence : en effet, la définition de haut risque change très régulièrement et cette notion chez un patient survivant à plus de 5 ans est discutable. Les études menées dans le MMRR précoce sont certainement très valables, celles dans le MMRR tardif d'une portée limitée (4).

Dans toutes les situations de mauvais pronostic, une association triple sera plus efficace qu'une association double et un traitement continu presque toujours supérieur à un traitement fixe, s'il est toléré (5). Cependant, même ce type d'association ne pourra sans doute pas surmonter la totalité du mauvais pronostic de ces anomalies. Des molécules et surtout des stratégies innovantes sont nécessaires dans cette situation ; il est donc fortement conseillé d'inclure des patients dans les essais cliniques.

Paramètres liés au patient

Les caractéristiques du patient ainsi que ses volontés peuvent modifier le but du traitement,

Tableau I. Paramètres à considérer dans le choix du traitement de rechute.

Liés à la maladie	<ul style="list-style-type: none">✓ Anomalies cytogénétiques : t(4;14), del(17p)✓ Score R-ISS✓ Maladie extramédullaire✓ Complications liées à la maladie : rapidité de l'évolution, hypercalcémie, insuffisance rénale, etc.
Liés au patient	<ul style="list-style-type: none">✓ Âge✓ Performance status (ECOG), ± score gériatrique✓ Comorbidités, insuffisance rénale, insuffisance hépatique✓ Mode d'administration : i.v., s.c., per os✓ Éloignement par rapport à l'hôpital
Liés au(x) traitement(s) préalable(s)	<ul style="list-style-type: none">✓ Nombre de lignes de traitement préalables✓ Profondeur et durée des rémissions préalables✓ Autogreffe préalable✓ Exposition au bortézomib, réponse/résistance au bortézomib✓ Exposition au lénalidomide, réponse/résistance au lénalidomide✓ Toxicité des traitements préalables : myélosuppression, neuropathie, événements thromboemboliques, etc.

Mots-clés

Myélome multiple
Traitement
Rechute

Highlights

» Inclusion in a clinical trial should be proposed if an appropriate study is available. A triple association until progression seems to allow the best results in terms of efficacy if tolerance is acceptable. A double association can be considered depending on the disease evolution and the patient's requests, age and general condition. The most effective triple combinations are IMiD-anti-CD38-dexamethasone or IMiD-proteasome inhibitor-dexamethasone.

» An autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) may be proposed to eligible patients who have not had autologous HSCT in first line therapy, or achieved a prolonged response after initial autologous HSCT.

» Allogeneic HSCT is rarely indicated, should be discussed on a case-by-case basis, and should preferably be prescribed in the setting of a clinical trial.

» Even in patients who have achieved a deep and prolonged response and displayed minimal toxicity after first-line treatment, the same molecules should not be reused in the next relapse. It is rather advisable to use a different class of drugs, and to keep the initial molecules for the subsequent relapses.

Keywords

Multiple myeloma
Treatment
Relapse

qui est habituellement de prolonger la survie, mais qui peut être de maintenir une qualité de vie acceptable pour les patients les moins *fit*. Le bon sens suggère dans tous les cas d'adapter le traitement en fonction des comorbidités et de l'état général du malade (6). Ainsi, les anthracyclines sont à éviter en cas d'insuffisance cardiaque, les corticoïdes doivent être maniés avec précaution en cas de diabète ou d'infections fréquentes. En cas d'insuffisance rénale, le bortézomib, le carfilzomib, le pomalidomide, le cyclophosphamide et les anthracyclines ne nécessitent pas d'adaptation de dose, contrairement au melphalan et au lénalidomide (7, 8). Peu de données existent chez les patients en insuffisance hépatique, qui est une situation rare, mais les anomalies d'élimination par les voies biliaires sont une contre-indication aux anthracyclines. Dans la vie réelle, l'évaluation des comorbidités, de l'état général du patient et des effets indésirables préalables peut amener à exclure une molécule trop toxique et des associations orales peuvent être préférées pour limiter les déplacements à l'hôpital (5).

Paramètres liés aux traitements préalables

L'histoire thérapeutique complète des patients doit être soigneusement recueillie avant de décider de la prochaine ligne de traitement. Les patients n'ayant jamais été exposés aux IMiD ou aux inhibiteurs du protéasome doivent bénéficier d'une combinaison les incluant, et ceux dont la maladie a progressé sous ces traitements peuvent recevoir des molécules de nouvelle génération comme le carfilzomib ou le pomalidomide. Les molécules ayant provoqué des toxicités importantes doivent être évitées et il est souhaitable de ne pas utiliser les molécules présentant des profils de toxicités similaires, comme la neurotoxicité ou la myélosuppression.

La profondeur et la durée des dernières rémissions sont des informations importantes : ces 2 données permettent d'apprécier l'efficacité des traitements administrés lors des lignes antérieures. Si le traitement de première ligne a permis une réponse profonde et durable, avec une tolérance acceptable, le même schéma ou un schéma similaire peuvent être considérés pour le traitement de la rechute ; cette stratégie est notamment valable pour l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Stratégies disponibles en rechute

Greffe de CSH

Dans le contexte de la rechute, l'efficacité d'une deuxième autogreffe de CSH a été démontrée dans plusieurs études (9, 10), mais celles-ci ont été réalisées avant que les nouvelles molécules telles que le carfilzomib ou le pomalidomide soient disponibles, et avant que l'on s'intéresse aux traitements d'entretien. Aujourd'hui, l'indication d'une deuxième autogreffe doit être soigneusement pesée, en prenant en compte sa toxicité et l'efficacité des nouveaux agents, et doit probablement être réservée aux patients en bon état général et ayant obtenu une rémission longue après une première autogreffe (au moins 18 à 24 mois en l'absence d'entretien, et au moins 36 mois en cas d'entretien, ce qui correspond à la survie médiane sans progression attendue) [11, 12]. Le rôle de l'allogreffe dans le traitement du MM en rechute n'a jamais été clair. Même si certains patients semblent bénéficier de ce traitement sur le long terme, la mortalité et la morbidité de cette procédure – notamment sous la forme de maladie du greffon contre l'hôte aiguë et chronique – l'emportent souvent sur les avantages potentiels (13). Le bénéfice chez les patients atteints d'un MM agressif ou de haut risque est très incertain. L'allogreffe doit donc être réservée dans le cadre d'essais thérapeutiques et sera probablement abandonnée à terme.

Chimiothérapie et immunochimiothérapie

◆ **Backbone : inhibiteurs du protéasome ou IMiD**

Globalement, les 2 grandes familles de molécules les plus utilisées à la rechute sont les IMiD et les inhibiteurs du protéasome, fréquemment associés à la dexaméthasone. Si, pendant longtemps, le traitement standard de la rechute dans le MM a été l'association de thalidomide et de dexaméthasone, le thalidomide a ensuite été remplacé par le lénalidomide, en raison d'un profil de tolérance plus favorable. Le bortézomib ayant également une efficacité remarquable dans le MM, les associations lénalidomide-dexaméthasone (Rd) et bortézomib-dexaméthasone (VD) sont devenues de nouveaux standards de la rechute (14-16). Tout patient "doit" recevoir ces 2 molécules majeures que sont le bortézomib et le lénalidomide, en première ligne ou en rechute, et peut continuer à

les recevoir tant qu'elles permettent l'obtention de rémissions satisfaisantes. Les études actuelles visent à améliorer les réponses obtenues avec ces agents, mais aussi à développer de nouvelles molécules efficaces chez les sujets devenus réfractaires au lénalidomide et au bortézomib.

◆ *Nouvelles molécules*

De nouvelles molécules et de nouvelles associations apparaissent, notamment dans le MMRR précoce. Pas moins de 6 molécules ont récemment été approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) et par l'European Medicines Agency (EMA) dans le traitement du MM en rechute. Le pomalidomide, grâce à l'essai MM007/Optimism (NCT01734928), pourrait peut-être devenir un nouveau *backbone* dans le MM en première rechute (donc en deuxième ligne). Le carfilzomib, un nouvel inhibiteur du protéasome, présente l'intérêt de permettre des réponses même chez les patients exposés, voire réfractaires au bortézomib (17). L'ixazomib, inhibiteur du protéasome de type acide boronique, a permis le développement de la première combinaison orale triple : inhibiteur du protéasome + IMiD + dexaméthasone (18). Le panobinostat (19), un inhibiteur d'histones désacétylases, ainsi que l'élotuzumab (20), un anticorps monoclonal anti-SLAMF7, viennent élargir le cercle des stratégies disponibles. Enfin, la nouvelle famille des immunothérapies anti-CD38 fait une entrée remarquée avec les résultats obtenus avec le daratumumab dans l'essai POLLUX (21).

Un résumé des données d'efficacité de ces molécules, seules ou en association, est présenté dans le [tableau II, p. 550-51](#) (5) et un résumé de leurs toxicités, dans le [tableau III, p. 552](#) (5). *En dehors des données d'efficacité, les toxicités spécifiques de ces molécules peuvent en effet aider au choix du traitement de rechute en fonction de l'histoire du patient.*

◆ *Associations triples*

De nombreuses études se sont intéressées au bénéfice de l'ajout d'un nouvel agent à l'un de ces standards, Rd (18, 21-23) ou VD (19, 24-26). Ainsi, les IMiD et les inhibiteurs du protéasome ont été associés notamment aux anthracyclines (doxorubicine), aux alkylants et surtout au cyclophosphamide (27), à la bendamustine (28), aux immunothérapies anti-SLAMF7 (élotuzumab) [29] ou anti-CD38 (daratumumab [30] et isatuximab), et aux pan-HDAC inhibiteurs (panobinostat) [19].

De nombreuses associations existent donc dans le MMRR, avec des résultats variables, difficiles à comparer, souvent sur de petites séries de phase II.

Globalement, les associations triples semblent toujours supérieures aux doublets seuls, en taux de réponse et en survie sans progression (SSP). Les taux de réponse globale se situent entre 65 % et 95 %, mais les survies varient beaucoup et, dans la majorité des cas, elles raccourcissent avec les rechutes. Le bénéfice en survie globale (SG) n'est pas toujours significatif, en raison d'un suivi court, mais également sans doute des possibilités de traitement de rattrapage à la rechute suivante. Cependant, 2 études ont récemment montré des avantages de survie en faveur du carfilzomib dans le MMRR précoce : ENDEAVOR (carfilzomib-dexaméthasone [Kd] versus VD) et ASPIRE (carfilzomib-lénalidomide-dexaméthasone [KRd] versus Rd) [31].

◆ *Associations les plus prometteuses*

Les schémas d'associations les plus prometteurs semblent être : IMiD-anti-CD38-dexaméthasone ou IMiD-inhibiteur du protéasome-dexaméthasone. L'idéal est de changer l'inhibiteur du protéasome d'une ligne à l'autre, et ce indépendamment du bénéfice obtenu. Il n'y a pas de données quant à la réutilisation des anti-CD38 si le MM n'est pas réfractaire à la molécule.

Le daratumumab est sans doute la molécule qui a suscité le plus d'enthousiasme, en raison de la supériorité assez spectaculaire de l'association daratumumab-Rd (21) par rapport au standard Rd dans l'étude POLLUX, avec notamment l'obtention de maladie résiduelle (MRD) négative. En effet, le taux de MRD négatives à 10^{-4} et 10^{-5} était 3,5 à 5 fois supérieur avec daratumumab-Rd qu'avec Rd, et même certains patients porteurs d'anomalies cytogénétiques de haut risque ont pu obtenir une MRD négative (32). Les données de survie sont également très prometteuses puisque la SSP médiane est non atteinte à 30 mois en première rechute avec le daratumumab-Rd (21). Pour cette raison, le daratumumab représente une avancée majeure dans le traitement du MM, et les combinaisons l'incluant vont certainement devenir un standard de traitement à la rechute (33).

◆ *Médecine personnalisée*

Le vénétoclax est un inhibiteur de Bcl-2, ayant déjà montré son efficacité en clinique, notamment dans la leucémie lymphoïde chronique. Dans les MM avec translocation t(4;14), qui expriment fortement Bcl-2 par rapport à Bcl-XL et MCL-1, le vénétoclax semble être un traitement très prometteur (34). Il représente un des premiers traitements ciblés dans le MM et des études sont en cours pour en définir les meilleures utilisations et partenaires en combinaison.

Tableau II. Résumé de l'efficacité des nouveaux agents disponibles en rechute (5).

	Doses et administration
Pomalidomide (IMiD)	2 mg/j + dexaméthasone
	2 mg/j + dexaméthasone
	2 mg/j + dexaméthasone
	4 mg/j + dexaméthasone
	4 mg/j + dexaméthasone, 21 j/28
	4 mg/j + dexaméthasone, 28 j/28
	4 mg/j + dexaméthasone, 21 j/28
	4 mg/j, 21 j/28
	Pomalidomide: 1-2,5 mg/j Prednisone: 50 mg, 1 j/2 Cyclophosphamide: 50 mg, 1 j/2
	Pomalidomide: 4 mg/j, J1-21, cycles de 28 jours Dexaméthasone: 40 mg/j, J1-4 et 15-18 Cyclophosphamide: 400 mg/j, J1, 8, 15 versus pomalidomide-dexaméthasone seuls
Pomalidomide: 4 mg/j, J1-21, cycles de 28 jours Bortézomib: 1,3 mg/m ² , J1, 8, 15, 22 Dexaméthasone: 40 mg/j, J1, 8, 15, 22	
Pomalidomide: 4 mg/j, J1-21, cycles de 28 jours Carfilzomib: 20/27 mg/m ² , J1-2, 8-9, 15-16 Dexaméthasone: 40 mg/sem.	
Carfilzomib (inhibiteur du protéasome)	20/27 mg/m ² , J1-2, 8-9, 15-16, cycles de 28 jours
	20 mg/m ² , J1-2, 8-9, 15-16, cycles de 28 jours
	20/27 mg/m ² , J1-2, 8-9, 15-16, cycles de 28 jours
	KRd versus Rd: ASPIRE
Ixazomib (inhibiteur du protéasome)	4 mg/j, J1, 8, 15, cycles de 28 jours
	5,5 mg/j, J1, 8, 15, cycles de 28 jours
	IRd versus Rd: TOURMALINE
Daratumumab (anticorps anti-CD38)	16 mg/kg/sem. i.v. pendant 8 sem., puis /2 sem. pendant 16 sem., puis /mois pour 8 injections
	Daratumumab: 16 mg/kg/sem. pour les cycles 1 et 2, /2 sem. pour les cycles 3 à 6, puis /mois jusqu'à progression ou toxicité, cycles de 28 jours
	Lénalidomide: 25 mg/j, J1-21 Dexaméthasone: 40 mg/sem.
	DaRd versus Rd: POLLUX
	DaVD versus VD: CASTOR
Élotuzumab (anticorps anti-SLAMF7)	Élotuzumab: 10 versus 20 mg/kg, J1, 8, 15, 22 pour les cycles 1 et 2, et J1 et 15 ensuite, cycles de 28 jours
	Lénalidomide: 25 mg/j, J1-21 Dexaméthasone: 40 mg/sem.
	ERd versus Rd: ELOQUENT
	EVD versus VD
Panobinostat (inhibiteur d'HDAC)	Panobinostat: 20 mg 3 fois/sem. 2 sem sur 3, pendant 8 cycles de 21 jours
	Bortézomib: 1,3 mg/m ² , J1, 4, 8, 11 Dexaméthasone: 20 mg/j, J1-2, 4-5, 8-9, 11-12
	PVD versus VD: PANORAMA 1

IMiD: immunomodulateur; IP: inhibiteur du protéasome; HDAC: histone désacétylase; RP: réponse partielle; TBRP: très bonne réponse partielle; SSP: survie sans progression; NR: non référencé.

Critères d'inclusion	Patients	Réponse ≥ RP (%)	Réponse ≥ TBRP (%)	SSP médiane (mois)	Référence
1-3 lignes antérieures Lénalidomide réfractaires	60	63	33	11,6	35
Lénalidomide réfractaires	34	32	9	4,8	36
Lénalidomide réfractaires	35	25	14	6,5	37
Bortézomib réfractaires	35	29	12	3,2	
> 1 ligne antérieure	43	35	4	5,4	38
76 % lénalidomide et bortézomib réfractaires	41	34	7	4,8	
≥ 2 lignes antérieures	123	33	RC 3 %	4,6	39
62 % lénalidomide et bortézomib réfractaires	108	18	RC 2 %	2,7	
1-3 lignes antérieures	69	50	23	10,4	40
≥ 2 lignes antérieures Lénalidomide réfractaires	70	64,7 versus 38,9	-	9,5 versus 4,4	41
1-4 lignes antérieures Lénalidomide réfractaires	47	81	38	12 % à 9 mois	42
Lénalidomide réfractaires	32	50	16	7,2	43
≥ 2 lignes antérieures 80 % lénalidomide et bortézomib réfractaires	266	23,7	5,5	3,7	44
1-3 lignes antérieures	59	42,4	17	8,2	45
Naïfs de bortézomib	70	52,2	28,4	NR	
1-3 lignes antérieures	792	87 versus 66,7	56 versus 35	26 versus 17,6	46
> 1 ligne antérieure	35	31	22	8,4	47
Non bortézomib réfractaires	35	19	31	7,8	
1-3 lignes antérieures Ni lénalidomide ni bortézomib réfractaires	722	78 versus 72	48 versus 39	20,6 versus 14,7	23
76 % > 3 lignes antérieures 86,5 % IP et IMiD réfractaires	148	31,1	13,5	4	48
2-4 lignes antérieures	32	81,3	62,5	NR 72 % à 18 mois	21, 49
≥ 1 ligne antérieure Non lénalidomide réfractaires	569	92,9 versus 76,4	75,8 versus 44,2	83,6 versus 60,1 % à 6 mois	18
> 1 ligne antérieure Non bortézomib réfractaires	498	82,9 versus 63,2	59,2 versus 29,1	NR versus 7,2	25
1-3 lignes antérieures	73	92 (10 mg) versus 76 (20 mg)	64 (10 mg) versus 49 (20 mg)	32 (10 mg) versus 25 (20 mg)	50
1-3 lignes antérieures	646	79 versus 66	33 versus 28	19,4 versus 14,9	22
1-3 lignes antérieures Non bortézomib réfractaires	152	66 versus 63	37 versus 26	9,7 versus 6,9	24
≥ 2 lignes antérieures dont un IMiD Bortézomib réfractaires	55	34,5	1,8	5,4	51
≥ 1 ligne antérieure Non bortézomib réfractaires	768	60,7 versus 54,6	28 versus 16	11,9 versus 8	19

Tableau III. Résumé de la toxicité connue des nouveaux agents (5).

Molécule	Résumé des toxicités hématologiques de grade 3-4	Résumé des toxicités non hématologiques tous grades
Pomalidomide	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Anémie: 30 % ✓ Thrombopénie: 30 % ✓ Neutropénie: 27-66 % 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Événements thromboemboliques (toxicité commune des IMiD) ✓ Moins de constipation, fatigue, rash cutané qu'avec le thalidomide ✓ Neuropathie: rare
Carfilzomib	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Anémie: 22 % ✓ Thrombopénie: 23 % ✓ Lymphopénie: 18 % 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fatigue: 55,5 % ✓ Nausées: 45 % ✓ Pneumopathies: 10 % ✓ Neuropathie: 14 % tous grades, 6 % de grade 2-3 (neuropathie préalable dans 85 % des cas) ✓ Toxicité cardiovasculaire: 22 % d'effets indésirables cardiovasculaires, 4,4 % d'interruption de traitement, dont insuffisance cardiaque 7 %, hypertension artérielle 14 % ✓ Toxicité rénale: 13 % d'altération de la fonction rénale, 5,5 % d'insuffisance rénale
Ixazomib	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Thrombopénie: 37 % ✓ Neutropénie: 17-26 % 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Nausées: 38-42 % ✓ Fatigue: 37-40 % ✓ Diarrhée de grade 3-4: 23 % ✓ Neuropathie périphérique de grade 1-2: 12-20 %
Daratumumab	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Anémie: 17 % ✓ Thrombopénie: 8 % ✓ Neutropénie: 7 % 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Effets indésirables non hématologiques les plus fréquents: fatigue, nausées, toux ✓ Réactions aux perfusions: 60-70 %, souvent à la première perfusion, généralement de grade 1-2: congestion nasale, toux, bronchospasme, fièvre, frissons, nausées, fatigue ✓ Attention aux interférences avec le groupage sanguin, les RAI, l'évaluation de la réponse
Élotuzumab	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bien toléré dans les essais de phase I (dose maximale tolérée non atteinte), avec surtout effets indésirables de grade 1-2: frissons, fatigue, fièvre, toux, céphalées ✓ Essais de combinaison en cours 	
Panobinostat	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Anémie: 18 % ✓ Thrombopénie: 26-42 % ✓ Neutropénie: 21-32 % 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fatigue: 21 % ✓ Associé au bortézomib, l'effet indésirable non hématologique le plus fréquent était la diarrhée

Références bibliographiques

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78(1):21-33.
2. Engelhardt M, Udi J, Kleber M et al. European Myeloma Network: the 3rd Trialist Forum Consensus Statement from the European experts meeting on multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2010;51(11):2006-11.



G. Fouquet déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Les autres auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

◆ Immunothérapies

Ces stratégies sont en plein développement (cf. l'article de A. Talbot et B. Arnulf disponible sur edimark.fr/correspondances-onco-hematologie).

Recommandations

En résumé, concernant le choix du traitement de rechute du MM, les recommandations générales sont les suivantes.

- Une inclusion dans un essai thérapeutique doit être proposée si une étude appropriée est disponible.
- Une association triple jusqu'à progression semble donner les meilleurs résultats d'efficacité si le profil de tolérance est acceptable.
- Une association double peut être considérée en fonction de l'évolution de la maladie et des souhaits du patient, de son âge et de son état général.
- Les schémas triples IMiD-anti-CD38-dexaméthasone ou IMiD-inhibiteur du protéasome-dexaméthasone sont les plus efficaces.
- Une autogreffe peut être proposée chez les patients éligibles n'ayant pas eu une autogreffe en

première ligne, ou ayant eu une réponse prolongée après une première autogreffe.

- L'indication d'une allogreffe doit être discutée au cas par cas, elle est rarement posée, et doit entrer de préférence dans le cadre d'un essai clinique.
- Même chez les patients ayant atteint une réponse de bonne qualité et prolongée, et avec une toxicité minimale après le traitement de première ligne, il faut éviter de réutiliser les mêmes molécules lors de la rechute suivante. Il est plutôt conseillé d'utiliser une classe différente de molécules, et de garder les molécules initiales pour la/les rechute(s) ultérieure(s).

Conclusion

Le traitement du MM est en constante évolution, notamment dans le contexte de la rechute où de nombreuses nouvelles molécules sont maintenant disponibles. Pas moins de 6 nouvelles molécules ont récemment été approuvées, bouleversant les standards de la rechute et le pronostic des patients, et représentant un véritable espoir dans cette maladie toujours incurable. ■

Références bibliographiques (suite, p. 552)

3. Nooka AK, Kastritis E, Dimopoulos MA, Lonial S. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2015;125(20):3085-99.
4. Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol* 2010;28(30):4630-4.
5. Harousseau JL, Attal M. How I treat first relapse of myeloma. *Blood* 2017;130(8):963-73.
6. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011;118(17):4519-29.
7. Rossi AC, Aneja E, Boyer A et al. Effect of renal and hepatic function on pomalidomide dose in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)* 2014;124(21).
8. Weisel K, Dimopoulos MA, Cavo M et al. Pomalidomide + low-dose dexamethasone in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma and renal impairment: analysis of patients from the phase 3b stratus trial (MM-010). *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)* 2014;124(21).
9. Cook G, Williams C, Brown JM et al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCR1 Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(8):874-85.
10. Michaelis LC, Saad A, Zhong X et al. Salvage second hematopoietic cell transplantation in myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(5):760-6.
11. Laubach J, Garderet L, Mahindra A et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016;30(5):1005-17.
12. Giral S, Garderet L, Durie B et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(12):2039-51.
13. Freytes CO, Vesole DH, LeRademacher J et al. Second transplants for multiple myeloma relapsing after a previous autotransplant-reduced-intensity allogeneic vs autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(3):416-21.
14. Richardson P, Schlossman R, Munshi N et al. A phase 1 trial of lenalidomide with bortezomib in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2005;106(11):110a.
15. Weber D, Chen C, Niesvizky R. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357(21):2133-42.
16. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357(21):2123-32.
17. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncology* 2016;17(1):27-38.
18. Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374(17):1621-34.
19. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS et al. 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. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1195-206.
20. Wang Y, Sanchez L, Siegel DS, Wang ML. Elotuzumab for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2016;9(1):55.
21. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(14):1319-31.
22. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372(2):142-52.
23. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373(7):621-31.
24. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS et al. 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. *Lancet Haematol* 2016;3(11):e506-e15.
25. Jakubowiak A, Offidani M, Pegourie B et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood* 2016;127(23):2833-40.
26. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(8):754-66.
27. Reece DE, Masih-Khan E, Atenafu EG et al. Phase I-II trial of oral cyclophosphamide, prednisone and lenalidomide for the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2015;168(1):46-54.
28. Ludwig H, Kasparu H, Leitgeb C et al. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;123(7):985-91.
29. Richardson P, Jagannath S, Moreau P et al. A phase 2 study of elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM): updated results Blood (ASH Annual Meeting Abstract) 2012;120(21). Abstract 202.
30. Plesner T, Arkenau H, Lokhorst HM et al. Safety and efficacy of daratumumab with lenalidomide and dexamethasone in relapsed or relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)* 2014. Abstract 84.
31. Mateos MV, Goldschmidt H, San-Miguel J et al. Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: a subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials. *Hematol Oncol* 2018 (Epub ahead of print).
32. Avet-Loiseau H, Casneuf T, Chiu C et al. Evaluation of minimal residual disease in relapsed/refractory multiple myeloma patients treated with daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone or bortezomib plus dexamethasone. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)* 2016;128(22). Abstract 246.
33. Rajkumar SV, Kyle RA. Progress in Myeloma - A Monoclonal Breakthrough. *N Engl J Med* 2016;375(14):1390-2.
34. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood* 2017;130(22):2401-9.
35. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27(30):5008-14.
36. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA et al. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia* 2010;24(11):1934-9.
37. Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood* 2011;118(11):2970-5.
38. Leleu X, Attal M, Arnulf B et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. *Blood* 2013;121(11):1968-75.
39. Richardson PG, Siegel DS, Vij R et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood* 2014;123(12):1826-32.
40. Larocca A, Montefusco V, Bringhen S et al. Pomalidomide, cyclophosphamide, and prednisone for relapsed/refractory multiple myeloma: a multicenter phase 1/2 open-label study. *Blood* 2013;122(16):2799-806.
41. Baz RC, Martin TG, Lin HY et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* 2016;127(21):2561-8.
42. Lacy MQ, LaPlant BR, Laumann KM et al. Pomalidomide, bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed lenalidomide refractory multiple myeloma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)*. 2014;124(21).
43. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood* 2015;126(20):2284-90.
44. Siegel DS, Martin T, Wang M et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2012;120(14):2817-25.
45. Vij R, Siegel DS, Jagannath S et al. An open-label, single-arm, phase 2 study of single-agent carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma who have been previously treated with bortezomib. *Br J Haematol* 2012;158(6):739-48.
46. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30(20):2475-82.
47. Kumar SK, LaPlant BR, Reeder CB et al. Randomized phase 2 trial of ixazomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. *Blood* 2016;128(20):2415-22.
48. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pre-treated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2016;128(1):37-44.
49. Plesner T, Arkenau HT, Gimsing P et al. Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2016;128(14):1821-8.
50. Richardson PG, Jagannath S, Moreau P et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomised, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study. *Lancet Haematol* 2015;2(12):e516-27.
51. Richardson PG, Schlossman RL, Alsina M et al. PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. *Blood* 2013;122(14):2331-7.