

Myélome multiple et amylose AL

Dr Murielle Roussel*

Dans la lignée de l'ASCO® et de l'EHA, l'immunothérapie occupe toujours le devant de la scène en hématologie, avec le BCMA (*B-cell maturation antigen*), antigène de maturation des cellules B, comme principale cible du myélome multiple (MM) : le ciltacabtagène (CAR-T) et le téclisatamab (anticorps bispécifique) confirment leur rôle-titre. Concernant le traitement de 1^{re} ligne, les anticorps monoclonaux "classiques" anti-CD38 (daratumumab, isatuximab) sont devenus les partenaires incontournables des associations triples à base d'immunomodulateurs (IMiD) et d'inhibiteurs du protéasome (IP), l'objectif de la plupart des essais étant d'obtenir une réponse profonde au niveau moléculaire (MRD 10⁻⁵ ou 10⁻⁶) et, surtout, durable. Le but serait de valider la maladie résiduelle (MRD) comme marqueur de substitution de la survie sans progression (SSP). Grâce aux techniques novatrices de biologie cellulaire et moléculaire, une meilleure compréhension mécanistique permet d'envisager des traitements de plus en plus ciblés mais, surtout, de dépister les patients le plus tôt possible et de catégoriser précisément le risque évolutif.

Myélome multiple

Dépister, étudier, protéger... : ce que nous apprennent les Nordiques

L'étude IStopMM [1], menée en Islande entre novembre 2016 et octobre 2018, a recruté 80 759 volontaires sur 148 708 éligibles dans la population générale de plus de 40 ans ; 75 422 d'entre eux ont fait l'objet d'un prélèvement recherchant une gammopathie monoclonale (immuno-fixation des protides sériques et dosage des chaînes légères libres) (*Kristinsson S et al., abstr. 156; Thorsteinsdóttiri S et al., abstr. 151; Long TE et al., abstr. 542*). Au total, 3 725 gammopathies ont été

recensées (5 %), dont 28 MM avérés et 237 gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI) connues. Les 3 487 participants GMSI dépistés étaient ensuite répartis en 3 groupes :

- ✓ pas de suivi particulier ;
- ✓ suivi classique biologique ;
- ✓ suivi exhaustif avec examen médullaire et morphologique.

Le suivi des 3 groupes a diagnostiqué 9 pathologies lymphoplasmocytaires dans le groupe 1, 92 dans le groupe 2 et 133 dans le groupe 3, avec majoritairement des formes indolentes de MM et des maladies de Waldenström. Dans le groupe 3, 1 503 individus ont eu un prélèvement médullaire, avec diagnostic de myélome indolent (MMi) pour 180 d'entre eux (âge médian : 70 ans, 61 % d'hommes). La prévalence des MMi est ainsi estimée à 0,5 %, augmentant avec l'âge en fonction du sexe. En parallèle, un dosage de la créatinine était disponible pour 70 029 individus, et 6 503 patients avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 mL/min sans gammopathie connue ont été dépistés. Dans cette population, la distribution des chaînes libres kappa, lambda et des ratios κ/λ (ratio CLL) variait selon le degré d'insuffisance rénale comparativement aux normales communément admises (ratio CLL : 0,37-3,10), permettant de redéfinir des seuils adaptés au DFG (*tableau*). Certains patients ont ainsi été reclassés en patients porteurs d'une GMSI à chaînes légères, avec une prévalence allant jusqu'à 1,2 % dans cette population. Une fois posé le diagnostic de gammopathie, il est possible, grâce au phénotypage plasmocytaire médullaire et à la recherche de cellules tumorales circulantes, de distinguer différents groupes en parallèle du score ISS et du caryotype moléculaire et de définir de nouveaux risques évolutifs.

L'équipe espagnole de B. Paiva (*abstr. 541*) a défini, appliqué, puis validé un phénotype de type GMSI (versus intermédiaire et type MM) au sein d'une cohorte de 5 114 patients avec gammopathie monoclonale évalués par cytométrie en flux (CMF) au diagnostic (548 GMSI, 488 MMi, 3 870 MM, 207 amyloses AL). Les plasmocytes étaient simplement analysés selon leur clonalité et leur nombre parmi les plasmocytes médullaires (*figure 1*). Si l'on s'intéresse à la population MMi,

* Département d'hématologie et thérapie cellulaire, CHU Dupuytren, Limoges.

Tableau. Valeurs des chaînes légères en fonction du DFG.

CKD-EPI (mL/min/1,73 m ²)	κ	λ	Ratio
≥ 60	3,3-19,4	5,71-26,3	0,26-1,65
45-59	10-47	9,1-39,2	0,64-1,92
30-44	12,5-70,8	10,9-52,8	0,68-2,06
< 30	17,8-117,3	14,5-94,4	0,67-2,17

le risque d'évolution en MM symptomatique est significativement plus élevé en cas de phénotype de type MM versus intermédiaire et GMSI et, de façon intéressante, valide une attitude de surveillance versus traitement précoce pour les MMi de type GMSI, a contrario des autres catégories. Dans le contexte de MM symptomatique, le phénotype de type GMSI était un facteur prédictif indépendant de meilleure survie (sans rechute et globale). Ce phénotype était également discriminant dans les amyloses AL. Dans la mesure où les patients avec phénotype de type GMSI semblent présenter une évolution clinique différente, leur identification pourrait facilement faire partie en routine du diagnostic initial de toute gammopathie.

Dans la même optique, plusieurs équipes ont étudié les cellules tumorales circulantes (CTC) (Garcés JJ et al., abstr. 76 et Dutta A et al., abstr. 78). Les CTC pourraient être un puissant biomarqueur d'évolution "maligne" et de gravité. J.J. Garcés a présenté les résultats d'un travail collaboratif sur les CTC dans les MMi et les MM. Cette large étude prospective incluait 1 157 patients analysés en NGS (2.10^{-6}) sang et moelle. Les CTC transitent de façon continue dans le sang périphérique et sont retrouvées dans 78 % des MMi et environ 90 % des MM. Leur fréquence est cependant faible et varie de

0,001 à 0,01 %. On observe une très grande concordance entre les cellules médullaires et circulantes chez un même patient. L'analyse des CTC dans le cadre du programme IMMUNOCELL (n = 230) chez des patients MMi retrouvait un seuil de 0,02 % à risque élevé de transformation (11 mois) versus NA chez les patients non détectables ou inférieurs à 0,002 %. Pour les patients MM, le seuil discriminant était quant à lui à 0,2 %, et seuls les patients avec une MRD indétectable retrouvaient un pronostic similaire. Il faut noter que les patients sans cellules détectables recevant une greffe avaient une survie exceptionnelle. Les CTC représenteraient ainsi un marqueur pronostique indépendant en analyse multivariée avec le ratio de CLL et le taux de composant monoclonal.

MRD indétectable et durable : le Saint Graal avant la guérison ?

H. Avet-Loiseau (abstr. 82) a présenté, pour l'Inter-groupe francophone du myélome (IFM), les résultats de MRD en CMF ou NGS 10^{-5} dans le protocole CASSIOPEIA. Dans cette analyse, seuls les patients ayant une MRD indétectable et une réponse complète (RC) étaient considérés comme MRD-. En postconsolidation, 34 % des patients D-VTd obtenaient une MRD- versus 20 % avec le VTd.

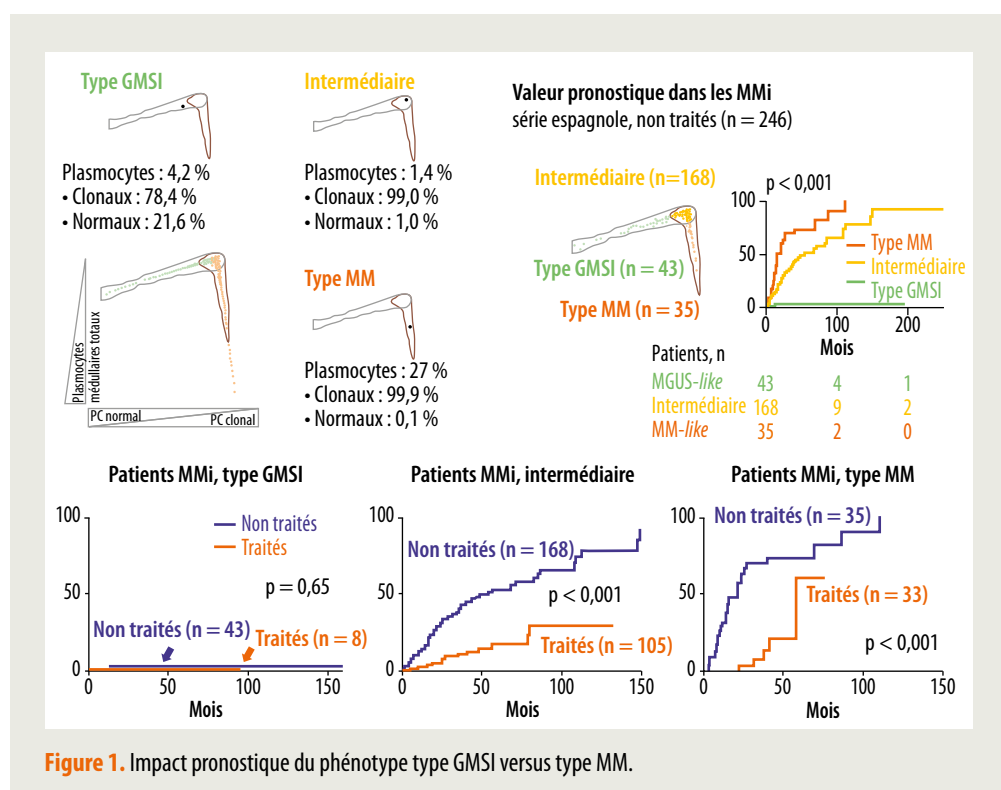


Figure 1. Impact pronostique du phénotype type GMSI versus type MM.

Pendant l'entretien, le taux de MRD- était supérieur dans le bras daratumumab (58,6 %) versus observation (47,1 %). À l'inverse du bras observation, il n'y avait pas de différence significative avec le traitement d'entretien par daratumumab après D-VTd (64 versus 58 %; $p = 0,1037$) (figure 2). Le taux de MRD- diminuait avec le temps : 42,3 versus 31,5 % à 1 an et 20,4 versus 17,6 % à 2 ans. Il faut noter que, au cours de l'entretien et ce quelle que soit la seconde randomisation, le taux de MRD- persistante était plus élevé pour les patients du bras D-VTd à 1 an (50,1 versus 30,1 %) et à 2 ans (35,5 versus 18,8 %). Les analyses de sous-groupes montrent que la SSP des patients avec MRD- dès la fin de la consolidation est meilleure que celle des patients MRD- pendant l'entretien. Dans cette étude, le daratumumab en entretien ne semble donc pas améliorer la persistance de la MRD- chez les patients traités en induction par D-VTd. Plusieurs études en cours évaluent d'autres schémas d'entretien, notamment l'association daratumumab + lénalidomide du protocole GRIFFIN (voir infra).

Peut-on faire encore mieux avec les anticorps monoclonaux au long cours dans le traitement de 1^{re} ligne ?

Concernant l'ajout du daratumumab au socle VRd-intensification-VRd et entretien par lénalidomide, les données de l'étude de phase II GRIFFIN (Laubach J et al., abstr. 79) ont été actualisées, avec randomisation entre 24 mois d'entretien par daratumumab + lénalidomide (DR) versus lénalidomide seul (R). Au total, 207 patients ont été inclus; le taux de RC après consolidation est supérieur dans le groupe D-VRd : 52 versus 42 %

pour le VRd ($p = 0,0096$). Concernant l'entretien, 87 versus 68 % des patients ont pu recevoir le traitement, et 64 % ont reçu le DR pendant les 24 mois versus 43 % pour le R seul. L'avantage du daratumumab se confirme à 2 ans, avec 82 % de patients en RC versus 61 % pour le bras lénalidomide seul. En termes de profondeur de réponse, pour les patients en RC, la MRD en CMF (10^{-5}) en intention de traitement (ITT) était de 62 % dans le bras D-VRd-DR versus 27 % dans le bras VRd-R. Au cours de l'entretien, 29 % des patients du bras D-VRd-DR avaient une MRD qui devenait négative versus 12 % pour les autres, avec des taux de MRD- persistante à 6 mois et 1 an à plus de 40 % versus 13 %. Le bénéfice en termes de MRD- est noté dans tous les sous-groupes, y compris chez les patients avec gain 1q. Avec un suivi médian de plus de 38 mois, la SSP médiane n'est pas atteinte, avec une SSP estimée à 3 ans de 89 % dans le bras D-VRd versus 81 % dans le bras VRd. Concernant la tolérance, l'ajout du daratumumab augmente principalement le risque de neutropénie (46 versus 24 %; grade 3-4), mais n'augmente pas significativement le risque infectieux, déjà à plus de 30 % tous grades confondus, ni le risque de second cancer.

Quid du remplacement de daratumumab par isatuximab ?

H. Goldschmidt (abstr. 463) a présenté les données de l'essai HD7 de phase III, évaluant l'association isatuximab + VRd (Isa-VRd) en traitement de 1^{re} ligne, avec intensification versus VRd : 662 patients ont été randomisés et 658 ont commencé l'induction. Au total, 312 patients (94,5 %) ont terminé l'induction Isa-VRd versus 293 (89,5 %) dans le bras VRd, avec un taux d'arrêt similaire lié aux effets indésirables. Le taux de MRD- en NGS à 10^{-5} (critère principal) en postinduction (3 cycles de 6 semaines) est de 50 % avec la combinaison Isa-VRd, versus 35,5 % pour le VRd (OR = 1,83). En termes de tolérance, l'ajout de l'isatuximab augmente les taux de neutropénie, sans hausse significative du taux d'infection de grade 3-4, qui passe de 10,5 à 13 %. Cette étude va se poursuivre avec une deuxième randomisation entre Isa-R et R pour 3 ans.

Et si on changeait d'inhibiteur du protéasome ?

Les données de l'étude FORTE, publiées récemment [2], confortent la place de l'intensification au sein des schémas avec induction/consolidation à 3 molécules, ici KRd, et entretien au long cours

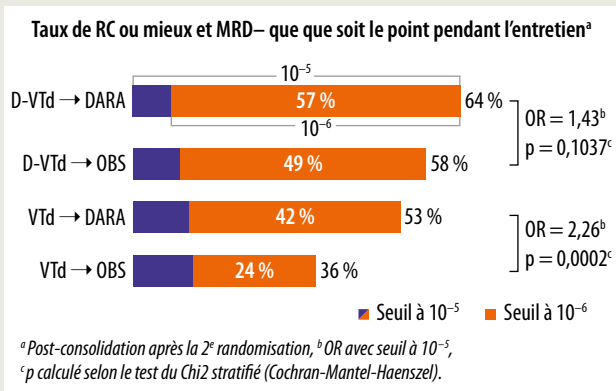


Figure 2. Étude CASSIOPEIA : taux de RC ou mieux et MRD- à 10^{-5} et 10^{-6} (NGS) pendant l'entretien.

par bithérapie KR. Les anticorps monoclonaux ont logiquement été ajoutés à cette plateforme. Cette année, pas de mise à jour de l'étude concept allemande (Isa-KRd), dont les premiers résultats ont été publiés en novembre dernier [3], mais des données de l'étude MASTER avec D-KRd (Costa L et al., *abstr.* 481) ont été présentées. Cette étude de phase II incluait 123 patients recevant 12 cycles de D-KRd avec intensification après 4 cycles d'induction puis un entretien par lénalidomide au long cours. Le carfilzomib était donné à un rythme hebdomadaire à la dose de 56 mg/m². La MRD (critère principal) était évaluée en NGS 10⁻⁵ en postinduction, post-intensification, postconsolidation (après C8 et C12), avec possibilité d'arrêter le traitement en cas de 2 MRD- successives. Les patients étaient catégorisés selon le nombre d'anomalies cytogénétiques de haut risque (HR) (0: n = 53; 1: n = 46; 2+: n = 24). Le suivi médian est de pratiquement 24 mois, et 118 patients sont analysables en MRD. En postconsolidation, 80 % des patients ont une MRD- et 84 % sont en RC stricte. Entre 60 et 80 % des patients (soit n = 84) ont obtenu 2 MRD- et ont arrêté le traitement. Le risque de récurrence ou de progression à 12 mois était de 27 % chez les patients avec 2 ou plus anomalies de HR versus < 5 % pour les autres. En 1^{re} ligne, on retiendra donc: anticorps anti-CD38 + IP/IMiD et dexaméthasone en induction et en consolidation, et entretien par lénalidomide + anti-CD38 ou IP avec intensification si le sujet est éligible. Nous attendons les prochains résultats, pour la population non intensifiable, des associations D-VRd (essai CEPHEUS) et Isa-VRd (essai IMROZ) et, dans quelques années, l'essai IFM BENEFIT. Avec des taux de réponse de plus en plus profonds et des schémas à 4 molécules, l'intérêt de l'intensification en 1^{re} ligne se pose de nouveau pour les patients de risque standard avec MRD indétectable après l'induction, comme dans le protocole MIDAS et le futur protocole américain MASTER 2.

Quid d'une rechute post-*"modern total therapy"*?

Les choix se complexifient et les patients sont déjà exposés, voire réfractaires, à la fois aux IMiD, IP et anticorps anti-CD38. L'immunothérapie, là encore, a sa place, seule ou en association, et remontera très prochainement les lignes en rechute.

Cellules CAR-T

L'utilisation des cellules CAR-T dans le MM est plus récente, et l'autorisation d'accès précoce (AAP)

tant attendue en 2021 s'avère bien frustrante pour les patients et leurs médecins. La cible privilégiée des CAR-T reste le BCMA: l'idécabtagène vicleucel (ide-cel, ou bb2121) et le ciltacabtagène autoleucel (cilta-cel, ou JNJ-68284528) sont 2 CAR-T anti-BCMA très avancés dans leur développement. L'ide-cel est actuellement utilisé aux États-Unis. Les essais de phase III (KARMMA-3 et CARTITUDE-4) seront bientôt finalisés.

Les données des phases Ib/II de l'étude CARTITUDE-1 ont été actualisées à 2 ans (Martin T et al., *abstr.* 549), avec des résultats toujours excellents. Au total, 97 patients en rechute ayant déjà reçu 3 lignes de traitement ou plus (5 lignes et plus pour 66 % d'entre eux) ont été traités avec le cilta-cel (dose médiane: 0,71 × 10⁶/kg). Notons que 87,6 % étaient triple classe réfractaires et 42,3 % étaient penta-réfractaires. Tous les patients étaient réfractaires à la dernière ligne. Avec un suivi médian de 24 mois, les taux de réponse s'améliorent et sont durables, avec pratiquement 95 % de très bonne réponse partielle (TBRP), dont 82,5 % de réponse complète stricte (RCs), une SSP à 24 mois estimée à 60,5 % et une survie globale (SG) de 74 % à 2 ans. Parmi les patients évaluables, 92 % ont obtenu une MRD- (10⁻⁵). Pour les patients en RCs, la SSP est encore meilleure: 71 % à 2 ans. Les réponses étaient rapides (dans les 3 premiers mois) et durables, avec une MRD- maintenue à 6 mois pour 30 patients et à 12 mois pour 18 patients. Pour rappel, près de 95 % des patients ont eu un syndrome de relargage cytokinique (SRC), dont 4 % de grade 3-4, survenant plus tardivement qu'avec les autres CAR-T cells (en médiane 7 jours après la réinjection et majoritairement à partir de J4), potentiellement en rapport avec un pic d'expansion plus tardif. Des complications neurologiques sont également rapportées dans 21 % des cas, dont 10,3 % de grade 3-4, et une majorité d'ICANS en médiane à 8 jours (tous résolutifs).

D'autres CAR-T anti-BCMA sont à l'étude, notamment le bb21217 et le CTA-103A. Le bb21217 est un équivalent de l'ide-cel cultivé avec un inhibiteur de PI3 kinase afin d'enrichir les greffons en cellules avec un phénotype type mémoire et d'augmenter la persistance des CAR-T. N. Raje (*abstr.* 548) a rapporté l'actualisation de la phase I d'escalade de dose (CRB-402): 72 patients avec un MM en R/R (médiane de 6 lignes antérieures, 40 % de HR cytogénétique) ont reçu entre 150 et 450 × 10⁶ cellules/kg. Le profil de tolérance est semblable à celui du bb2121, avec une quasi-absence

de SRC de grade 3-4 (75 % tous grades, entre J2 et J5) et une faible neurotoxicité (15 %). Les taux de réponse sont de 69 % (74 % pour les patients ayant reçu la dose de 450×10^6 cellules/kg), dont 36 % de RC; 25 patients sont en MRD– persistante à 9 mois. La durée médiane de réponse est de 24 mois (avec un suivi à 13 mois) et de 35 mois pour les patients en RC, en rapport avec une persistance plus prolongée des CAR-T dans l'organisme (jusqu'à 24 mois). Enfin, le CTA-103A est un CAR-T cell de deuxième génération, totalement humanisé, avec un domaine 4-1BB de costimulation. Une étude chinoise de phase I/II (Li C *et al.*, *abstr.* 547) a recruté 79 patients, traités à la dose de 1×10^6 cellules/kg. Les données de réponse sont là encore excellentes chez des patients ayant reçu en médiane 5 lignes de traitement, avec 14 % de localisations extramédullaires, 35,5 % de HR cytogénétiques et 16,5 % de patients déjà traités par CAR-T. Cependant, seuls 16,5 % des patients étaient triple-réfractaires. On observe 95 % de réponse globale (RG), dont 58 % de RC ou mieux, et 74/79 patients en MRD–, obtenue en médiane en 15 jours. Le suivi médian est encore court pour les patients de la phase II, mais la SSP à 12 mois est estimée à 71 %. Concernant les toxicités, quasiment tous les patients ont présenté un SRC, de grade 2 pour seulement 2 patients et quasiment aucun ICANS.

Des anticorps bispécifiques aussi efficaces et plus facile d'accès ?

Le téclistamab, le REGN5458, l'elranatanab (MagnetisMM programme) et l'ABBV 383 (ex-Tnb383B) sont des anticorps monoclonaux

bispécifiques ciblant à la fois le BCMA et les cellules T CD3, permettant la cytotoxicité directe (figure 3). Le téclistamab est un anticorps IgG4 humanisé de type DuoBody® qui s'administre par voie s.c. de façon hebdomadaire. P. Moreau (*abstr.* 896) a présenté l'actualisation de l'étude de phase I/II, MajesTEC-1, évaluant la tolérance et l'efficacité du téclistamab en monothérapie chez 165 patients en R/R. On observe des taux de réponse très prometteurs dans des populations avancées (en médiane 5 lignes antérieures de traitement), le plus souvent triple classe réfractaires (78 %), voire penta-réfractaires (30 %), avec 58 % de TBRP et pratiquement 29 % de RC. Le taux de RG rapporté est de 62 % et, avec un suivi médian de 8 mois, 82 patients répondeurs sont en vie et n'ont pas progressé. Les taux de réponse sont durables et s'améliorent dans le temps. Les effets indésirables sont corrects. Comme avec les autres anticorps bispécifiques (blinatumomab, toujours le plus utilisé pour le moment en pratique courante), la principale toxicité est le SRC, avec une incidence de 71 % dont 33 % de grade 2, et tocilizumab dans 36 % des cas. La neurotoxicité était faible (13 %), avec 3 % d'ICANS. On retiendra principalement des toxicités hématologiques de grade 3-4 (entre 20 et 57 %), 35 % d'infections de grade 3-4 et 7 décès liés au Covid-19. Il faut noter que 72 % des patients présentent une hypogammaglobulinémie.

Le talquétamab est un anticorps bispécifique IgG4 DuoBody® anti-GPRC5D/CD3 qui s'administre en s.c. toutes les 1 à 2 semaines après instauration à dose croissante (dose retenue : 405 µg/kg hebdomadaire et 800 µg/kg tous les 15 jours). Le GPRC5D est un récepteur transmembranaire couplé aux protéines G dont l'expression est limitée aux plasmocytes et aux follicules pileux dans les tissus normaux. A. Krishnan (*abstr.* 161) a rapporté les données actualisées de l'essai MonumentAL-1 : 157 patients traités avaient reçu en médiane 5 à 6 lignes (extrêmes : 2-17); 76 % étaient triple classe réfractaires, 20 % étaient penta-réfractaires. 15 à 30 % des patients avaient déjà reçu des traitements anti-BCMA. Les toxicités étaient principalement hématologiques (50 % de neutropénies de grade 3-4) et infectieuses (33 % de grade 1-2). On observait 58 % de réactions cutanées ou touchant les kératinocytes répondant aux topiques locaux et 50 % de dysgueusies. On note 75 % de SRC apparaissant en médiane à J2 pour une durée de 2 jours également (extrêmes : 1-5). L'administration tous les 15 jours semble mieux tolérée. Les taux de

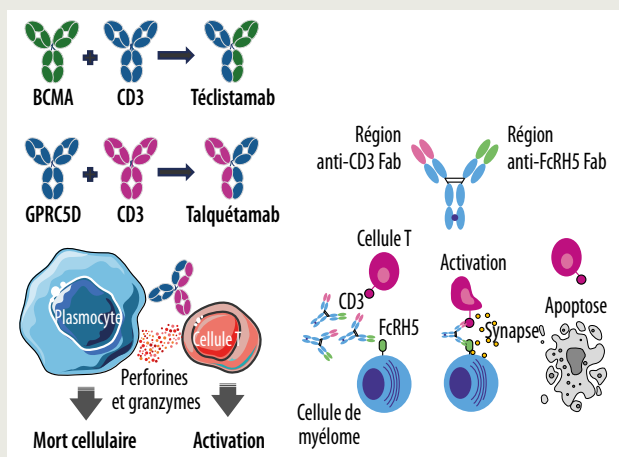


Figure 3. Les anticorps monoclonaux bispécifiques dans le MM.

réponse sont là encore encourageants, avec 68 % de RG et 53 % de TBRP.

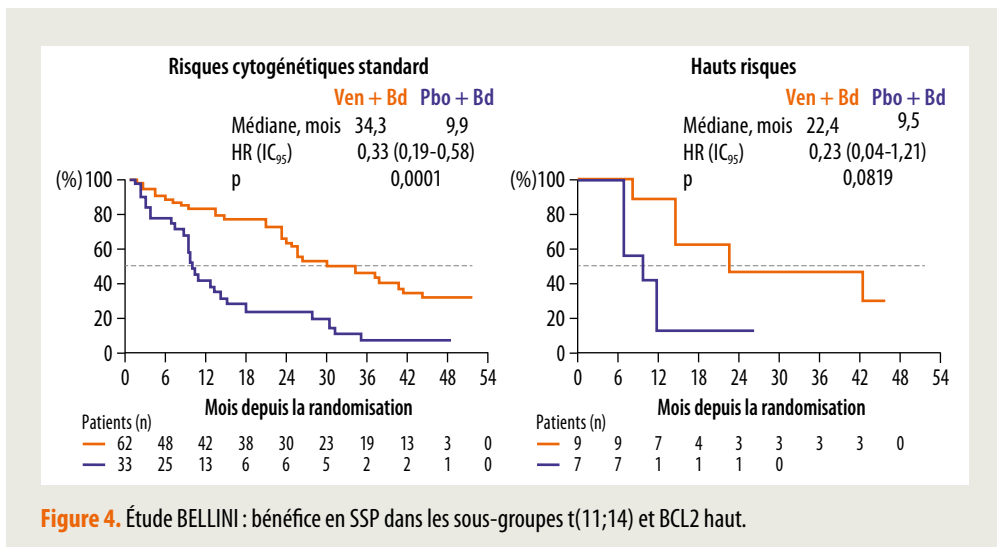
Des essais de traitement en association sont en cours, notamment avec le daratumumab pour le téclistamab (Rodriguez-Otero P et al., abstr. 1647) et le talquétamab (Chari A et al., abstr. 161), des études précliniques ayant montré que le daratumumab pourrait favoriser l'expansion des effecteurs cellulaires.

Malgré ces résultats très prometteurs, ces thérapies innovantes ne sont pas disponibles en essai dans tous les centres, ni en pratique courante. Alors, y a-t-il de "nouvelles" molécules à utiliser dans le MM ? Le vénétoclax et les agents CELMoD avec l'iberdomide s'installent.

S. Kumar (abstr. 84) a présenté les résultats finaux de BELLINI, étude de phase III randomisée en double aveugle, comparant vénétoclax 800 mg/j + bortézomib et dexaméthasone (Ven + Bd) (n = 194) versus placebo + Bd (n = 97) chez des patients avec un MM en 1^{re} rechute ou plus. En mars 2019, devant les résultats de la première analyse intermédiaire rapportant 40 décès dans le bras vénétoclax contre 11 dans le bras placebo, la Food and Drug Administration (FDA) avait demandé de suspendre les inclusions dans tous les essais cliniques MM comportant du vénétoclax. Après 17 mois supplémentaires de suivi, il n'y a pas eu d'excès de mortalité dans le bras expérimental Ven + Bd. Les données actualisées, avec un suivi médian de 45,6 mois, confirment un avantage en termes de SSP dans le bras vénétoclax : médiane de 23,4 versus 11,4 mois dans le bras placebo (p = 0,0003). Les patients ayant une t(11;14) ou

une expression élevée de BCL2 semblent être la population de choix de ce traitement "ciblé". Dans ces 2 sous-groupes, la SSP médiane est nettement supérieure : 36,8 versus 9,3 mois si t(11;14), et 30,1 versus 9,9 mois si BCL2 haut, mais sans différence en termes de SG (figure 4).

L'iberdomide (Iber) est un modulateur de l'activité enzymatique de la CRNB E3 ligase, qui augmente la dégradation de protéines cibles via le protéasome et module l'immunité antitumorale. Il aurait une activité synergique antitumorale et immunostimulante avec les IP et/ou les anti-CD38. L'étude CC-220 MM-001 est un essai de phase Ib/IIa évaluant la tolérance et l'efficacité de l'iberdomide en association avec différents partenaires. En phase I, la dose recommandée pour la phase II a été fixée à 1,6 mg, en association avec la dexaméthasone. S. Lonial (abstr. 162) a rapporté les cohortes D (Iber 16 mg-dex) (n = 107) et I (Iber 16 mg-dex, exposés aux anti-BCMA) (n = 26). Ici, 97 % des patients étaient triple classe réfractaires (IP, IMiD et anti-CD38) et 81 % étaient aussi triple classe réfractaires dans la cohorte post-BCMA. Les profils de tolérance étaient corrects, avec essentiellement des cytopénies (45 % de neutropénies de grade 4) et 25 % d'infections de grade 3-4. On retrouvait par ailleurs les effets indésirables classiques des IMiD, avec diarrhée, constipation et rash, tous de grade 1-2. En termes d'efficacité, les taux de RG sont intéressants, avec 25 % de RG en combinaison avec la dexaméthasone. L'association aux IP semble la plus avantageuse, avec 60,9 % de réponse avec le bortézomib versus 42,3 % avec le daratumumab.



Les essais se poursuivent dans le traitement des rechutes et à présent dans le traitement de 1^{re} ligne post-greffe en entretien avec l'isatuximab dans le bras HR de l'étude IFM MIDAS. Toutes ces associations sont extrêmement prometteuses et se traduisent par une nette amélioration de la SG des patients atteints de MM confirmée en vraie vie grâce aux données du programme SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results program*) (Nandakumar B et al., abstr. 119).

Quelques actualités dans l'amylose AL pour clore ce condensé ASH 2021

ANDROMEDA (AMY3001) est une étude de phase III randomisée d'enregistrement du daratumumab administré en s.c. dans l'amylose AL en 1^{re} ligne, associé au standard VcD [4]. R. Comenzo (abstr. 159) a présenté la mise à jour des données de réponse et de SG. Pour rappel, 193 patients avaient reçu 6 cures de VcD (bortézomib hebdomadaire) et 195 patients avaient reçu 6 cures de D-VcD avec daratumumab 1 800 mg s.c. selon un schéma classique et poursuite du daratumumab en entretien au maximum pendant 2 ans au total. Les taux de réponse présentés initialement étaient déjà impressionnants, avec 92 % de RG dans le bras D-VcD (versus 77 %) et 60 % des patients ayant reçu le Dara-VcD obtenant une RC hématolo-

gique (versus 19 %), avec des réponses cardiaques et rénales dès 6 mois corrélées à la rapidité de réponse hématologique et qui augmentent ou persistent dans le temps (figure 5). Autre point important, le daratumumab gommerait l'effet négatif sur la réponse de la t(11;14), avec 60,8 % de RC versus 12,7 % seulement dans le bras VcD. Au total, 149 patients du bras D-VcD ont commencé l'entretien par daratumumab; 132 patients ont reçu les 18 cycles d'entretien, 17 (11,4 %) sont toujours sous traitement. Avec un suivi médian actualisé de pratiquement 26 mois, il n'y a pas de majoration significative des toxicités cumulées, en dehors des infections des voies aériennes supérieures et des pneumopathies. On comptabilise au total 45 décès dans le bras VcD versus 34 dans le bras D-VcD.

Le daratumumab associé au VcD va donc devenir un standard de traitement en 1^{re} ligne, au moins pour les patients avec atteinte cardiaque et/ou t(11;14). Une étude concernant le daratumumab en monothérapie est dédiée aux cas les plus graves avec atteinte cardiaque avancée (stade IIIb). Peut-on encore majorer les taux de réponse d'organe en associant des anticorps ciblant les dépôts de chaînes légères dans ce contexte ? Deux essais sont en cours en association avec la chimiothérapie pour évaluer l'efficacité du CAEL-101 (Valent J et al., abstr. 468) et du birtamimab (ex-NEOD) (Gertz M et al., abstr. 2754).

M. Roussel déclare avoir des liens d'intérêts avec Janssen, BMS, Takeda et Amgen.

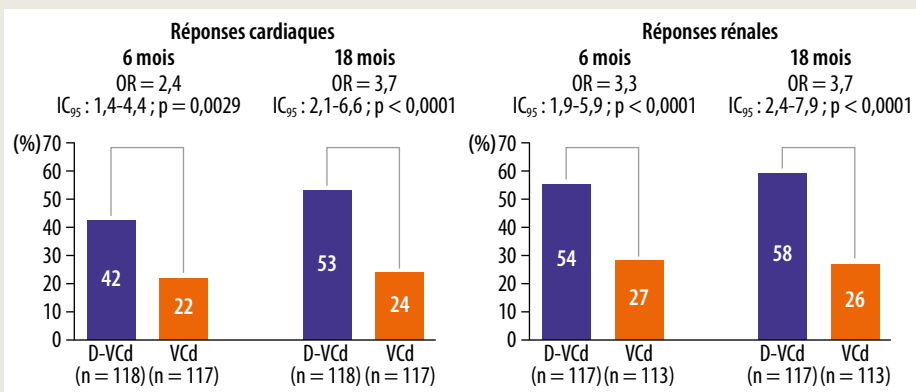


Figure 5. Étude ANDROMEDA : réponses cardiaques et rénales à 6 et 18 mois.

RÉFÉRENCES

- Rögnvaldsson S et al. Iceland screens, treats, or prevents multiple myeloma (iStopMM): a population-based screening study for monoclonal gammopathy of undetermined significance and randomized controlled trial of follow-up strategies. *Blood Cancer J* 2021;11(5):94.
- Gay F et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(12):1705-20.
- Leyboldt LB et al. Isatuximab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (Isa-KRd) in front-line treatment of high-risk multiple myeloma: interim analysis of the GMMG-CONCEPT trial. *Leukemia* 2021. doi: 10.1038/s41375-021-01431-x.
- Kastritis E et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385(1):46-58.