

Recommandations de l'Intergroupe francophone du myélome sur le traitement d'induction et l'entretien des patients éligibles au traitement intensif

Margaret Macro,

Tirés à part : M. Macro
macro-m@chu-caen.fr

Liens d'intérêt : L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article

IFM guidelines on induction and maintenance for patients with newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma

Recommandations, myélome, induction, entretien, sujet jeune
Guidelines, multiple myeloma, induction, maintenance, young patients

Chez les sujets jeunes, éligibles au traitement intensif, un traitement d'induction avant l'autogreffe de cellules souches et un autre, de consolidation, après, sont recommandés en première ligne. Le traitement d'entretien après autogreffe prolonge la survie sans progression et la survie globale. Sur la base d'études de phase III publiées, de méta-analyses et d'analyses intégrées, et en tenant compte des éventuelles toxicités, l'Intergroupe francophone du myélome (IFM) recommande une induction par quatre cycles d'association triple, bortézomib-thalidomide-dexaméthasone ou bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone et une consolidation par deux cycles de la même triplette que celle utilisée en induction. L'avantage en survie est en faveur d'un traitement d'entretien après l'intensification et l'IFM recommande le lénalidomide pendant deux ans.

Résumé

Abstract

For young patients, eligible to high dose therapy, a first line treatment including induction before and consolidation after peripheral blood stem cells transplant is recommended. Furthermore, a post-autograft maintenance significantly improves progression free survival and overall survival. Based on published phase 3 randomized trials, metanalysis and integrated analysis efficacy and safety, IFM recommends a four-cycle triplet induction with bortezomib-thalidomide-dexamethasone or bortezomib-lenalidomide-dexamethasone and a two-cycle consolidation with the same triplet as for induction. The overall survival advantage favors a maintenance therapy following autograft and IFM recommends lenalidomide for two years.

Traitement d'induction

Les associations triples (triplets) inhibiteurs du protéasome (IP), immunomodulateurs (IMiDS) et dexaméthasone sont recommandées dans le myélome pour le traitement d'induction du sujet éligible à l'intensification ; sont également préconisés, après l'autogreffe, des cycles de consolidation faisant appel aux mêmes triplets [1].

Deux associations sont actuellement recommandées aux États-Unis (guidelines du National Comprehensive Cancer Network [NCCN]) et en Europe (guidelines de l'European Society for Medical Oncology [ESMO] de 2017 et de l'European Myeloma Network [EMN] en 2018) : le bortézomib-thalidomide-dexaméthasone (VTD) et le bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone (VRD) [2-4]. Le VRD est l'association de préférence en catégorie 1 selon le NCCN [2].

Pour citer cet article : Macro M. Recommandations de l'Intergroupe francophone du myélome sur le traitement d'induction et l'entretien des patients éligibles au traitement intensif. *Hématologie* 2019 ; 25(1) : 30-40. doi : 10.1684/hma.2019.1424

En France aucune de ces associations ne dispose d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Le VTD est recommandé par l'Intergroupe francophone du myélome (IFM) sur la base de deux études : l'IFM 2007-02 (VTD *versus* VD) et l'IFM 2013-04 (VTD *versus* VCD) [5, 6].

La première montrait la supériorité du VTD sur le doublet VD en termes de réponse, avec quatre cycles de vingt et un jours associant :

- bortézomib 1 mg/m² IV à J1, J4, J8 et J11,
- thalidomide 100 mg *per os* J1-J21,
- dexaméthasone 40 mg *per os* J1-J4 (et J9-J12 en plus, soit 320 mg par cycle, à C1 et C2).

L'objectif principal était atteint avec une très bonne réponse partielle (VGPR) ou plus de 49 *versus* 36 %, $p = 0,05$ en postinduction et de 74 *versus* 58 %, $p = 0,02$, en postautogreffe [5].

La deuxième confirmait, dans la seule étude randomisée à ce jour, la supériorité de quatre cycles de vingt et un jours du VTD par rapport au VCD (utilisant le cyclophosphamide à la dose de 500 mg/m² J1, J8 et J15 à la place de l'IMiD). L'objectif principal était atteint, en termes de réponse, avec une très bonne réponse partielle (VGPR) ou plus de 66,3 *versus* 56,2 %, $p = 0,05$, en postinduction [6].

Le schéma comportait l'administration de :

- bortézomib 1,3 mg/m² SC à J1, J4, J8 et J11,
- thalidomide 100 mg/j *per os* J1-J21,
- dexaméthasone 20 mg *per os* J1-J2, J4-J5, J8-J9 et J11-J12 (soit 160 mg/cycle).

L'IFM recommande depuis, sous couvert d'une prophylaxie antiherpétique et antithrombotique, quatre cycles de vingt et un jours avant le recueil de cellules souches périphériques et l'intensification, suivis d'une consolidation par deux cycles de vingt-huit jours.

Le groupe italien du Gimema a randomisé 480 patients entre VTD et TD avant une double autogreffe avec une induction de trois cycles de vingt et un jours comportant : bortézomib 1,3 mg/m² IV, thalidomide 200 mg et dexaméthasone 320 mg par cycle [7]. Les résultats du VTD sont significativement supérieurs en termes de réponse – réponse complète (CR) : 19 *versus* 5 %, VGPR ou plus : 31 *versus* 11 % et taux de réponse globale (ORR) : 93 *versus* 79 % avec un $p < 0,0001$ se traduisant en gain de survie sans progressions (SSP) à trois ans après la double autogreffe (68 *versus* 56 %, hasard ratio [HR] à 0,63, $p = 0,006$). Dans l'analyse perprotocole, concernant les 160 patients dans chaque bras ayant bénéficié d'une consolidation, le VTD est supérieur au TD [8].

Une équipe espagnole a utilisé six cycles de vingt-huit jours de VTD en induction, avec du bortézomib IV, du thalidomide 200 et de la dexaméthasone 320 mg/cycle dans l'étude PETHEMA-GEM 2005 [9].

Cette étude a été actualisée lors du congrès 2018 de l'American Society of Hematology (ASH), avec un recul de dix ans [10]. Avec un suivi médian de 115 mois (m) le VTD donne une SSP médiane de 52 m (28 dans le bras TD, $p = 0,01$) et une survie globale (SG) médiane de 128 m (99 dans le bras TD, différence non significative). En fonction du risque cytogénétique, la SSP médiane est de 23 m chez les patients à haut risque (HR) et de 52 m chez les patients à risque standard (SR) ($p = 0,001$), la SG médiane est de 36 m *versus* NA ($p = 0,0001$). L'impact d'une maladie résiduelle (MRD) négative à 10⁻⁴ en postautogreffe se traduit en SSP médiane (59 *versus* 38 m, $p = 0,0001$) et en SG médiane (NA *versus* 102 m, $p = 0,001$), et ce quel que soit le risque cytogénétique. Le groupe italien Gimema a

aussi actualisé son étude MMY3006 à dix ans (124 m) dans le contexte d'une double autogreffe, et montre les mêmes chiffres de survie avec :

- une SSP de 40 % chez les patients de risque standard (SR) et de 17 % chez les patients de HR cytogénétique,
- une SG de 67 % chez les SR *versus* 42 % chez les HR [11].

Le schéma VTD a été aussi utilisé en consolidation avec un approfondissement de la réponse dans toutes les études de phase III *versus* un doublet [5-7, 12, 13].

Le schéma VTD est donc un excellent triplet d'induction avec quatre cycles avant intensification et autogreffe puis au moins deux cycles en consolidation. Il s'enrichit actuellement de l'apport des anticorps monoclonaux anti-CD38. L'étude IFM Cassiopeia, évaluant le VTD seul ou associé au daratumumab en induction et consolidation, montre des résultats positifs sur le critère principal qui est le taux de CR stringente en postconsolidation¹.

Le schéma VRD a été introduit aux États-Unis par l'équipe de Boston [14]. Il fait l'objet d'une demande d'AMM sur la base de deux études publiées : l'IFM 2009 et l'étude du Southwest Oncology Group (SWOG) [15, 16]. L'étude espagnole GEM12-MENOS65, qui a inclus 458 patients de moins de 65 ans a été présentée en congrès [17]. Ces trois études sont détaillées ci-dessous.

Le groupe allemand a mené une étude comparable mais de phase II et non publiée à ce jour [18].

Le schéma de l'IFM 2009 comporte, chez des patients éligibles à l'intensification, l'association de :

- bortézomib 1,3 mg/m² IV à J1, J4, J8 et J11,
- légalidomide 25 mg/j *per os* J1-J14,
- dexaméthasone 20 mg *per os* J1-J2, J4-J5, J8-J9 et J11-J12 (160 mg/cycle).

Sous couvert de prophylaxie antiherpétique et antibiotique et d'une prophylaxie antithrombotique, trois cycles de vingt et un jours étaient réalisés avant le recueil de cellules souches périphériques et l'intensification dans le bras avec autogreffe suivis de deux cycles de consolidation ; dans le bras sans autogreffe, huit cycles de VRD étaient réalisés ; les deux bras comportaient un entretien de un an par légalidomide, 10 puis 15 mg/j. Le critère principal de cette étude était la SSP et il est atteint avec une médiane à 50 m dans le bras autogreffe contre 36 m dans le bras sans autogreffe et un HR à 0,65 ($p < 0,001$). La meilleure réponse comporte plus de CR dans le bras autogreffe et plus de MRD négative à 10⁻⁴ (79 *versus* 65 %, $p < 0,001$). Il n'y a pas de différence en SG à quatre ans (81 et 82 %).

La tolérance comporte 83,4 % d'effets indésirables (EI) de grade 3-4, 47 % de cytopénies, 8,9 % d'infections et 3,7 d'événements thrombotiques sous prévention par héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et antibioprophylaxie. On note 12 % de neuropathies et 1,1 % de seconds cancers (SPM, pour *second primary malignancies*).

Le schéma du SWOG comporte, chez des patients de plus de 18 ans, une induction de huit cycles de vingt et un jours de VRD selon le même schéma que l'IFM 2009, comparée à six cycles de vingt-huit jours de RD avec légalidomide 25 mg/j J1-J21 et dexaméthasone 40 mg hebdomadaire [16]. Le traitement d'entretien se poursuit, comme dans le bras RD, par l'association RD jusqu'à progression. Les patients ont tous bénéficié d'une prévention antiherpétique et d'une prévention antithrombotique par aspirine. Le critère principal est la SSP qui est de 43 m en médiane dans le bras VRD *versus* 30 m dans le bras RD (HR : 0,71, $p = 0,0018$) avec une SG médiane de 75 m *versus* 64 m (HR : 0,71, $p = 0,025$) et un taux double de CR ou mieux (16 *versus* 8 %). La tolérance est marquée par 47 % d'EI grade 3 et 4 hématologiques, 14 % d'infections, 29 % de toxicité neurologique et 9 % de toxicité cardiaque.

Tableau 1

Schémas des traitements d'induction par VTD.			
Étude (réf)	N de patients	N de cycles induction / N de jours par cycle	Doses VTD
IFM 2013-04 [6]	169	4/21	Bortézomib 1,3 mg/m ² J1,4,8,11 SC Thalidomide 100 mg/j J1-J21, po Dexaméthasone 40 mg/j J1-J4, J9-J12
GIMEMA MMY-3006 [7,8]	160	3/21	Bortézomib 1,3 mg/m ² J1,4,8,11 IV Thalidomide 200 mg/j J1-J21, po Dexaméthasone 40 mg/j J1-2, J4-5, J8-9, J11-12
PETHEMA GEM05Menos65 [9]	129	6/28	Bortézomib 1,3 mg/m ² J1,4,8,11 IV Thalidomide 200 mg/j J1-J21, po Dexaméthasone 40 mg/j J1-J4, J9-J12

ITT = intention de traitement, PP = perprotocole, ORR = taux de réponse global, VGPR = très bonne réponse partielle, CR = rémission complète, nCR : presque rémission complète (critères EBMT).

Dans le protocole du Pethema, GEM12MENOS65, l'induction comporte, chez des patients de moins de 65 ans, six cycles de vingt-huit jours associant :

- bortézomib 1,3 mg/m² SC à J1, J4, J8 et J11,
- lénalidomide 25 mg/j *per os* J1-J21,
- dexaméthasone 40 mg *per os* J1-J4 et J9-J12 (320 mg/cycle).

Les patients sont randomisés à l'autogreffe entre conditionnement par melphalan et busulfan-melphalan. Le traitement est complété par deux cycles de VRD de consolidation. Les résultats présentés à l'ASH 2017 montraient, chez 458 patients, une ORR à 85 % avec une VGPR ou plus à 68 % et une MRD à 10⁻⁶ négative chez 34 % des patients. La toxicité est peu importante avec seulement 1 % de neuropathies de grade 3 et 2 % d'arrêts de traitement pour toxicité [17]. Les résultats en termes d'efficacité et de tolérance pour ces deux triplets sont résumés dans les [tableaux 1-6](#).

Tableau 2

Résultats en postinduction des schémas VTD.				
Étude (réf)	Résultats en ITT ou PP (n)	ORR (%)	≥ VGPR	CR
IFM 2013-04 [6]	ITT (169)	92,3	66,3	13
	PP (157)	96,7	70,7	14
GIMEMA MMY-3006 [7,8]	ITT (236)	93	62	19 (CR + nCR : 31)
	PP (160)	96,2	63,5	22,5
PETHEMA GEM05Menos65 [9]	ITT	85	51,2	32,9

ITT = intention de traitement, PP = perprotocole, ORR = taux de réponse global, VGPR = très bonne réponse partielle, CR = rémission complète, nCR : presque rémission complète (critères EBMT).



Tableau 3

Mise à jour des résultats de l'induction VTD à 10 ans.					
Étude (réf)	Suivi médian en mois	Ensemble % à 10 ans, médiane en mois	HR cytogénétique	SR cytogénétique	Si MRD à 10 ⁻⁴ négative (%)
GIMEMA [11]	124	SSP : 34 % 59,6 m	17 % 44 m	40 % 71 m	NA
		SG : 60 % Non atteinte	42 % 102 m	67 % NA	NA
PETHEMA [10]	115	SSP : 52 m	23 m	52 m	59 versus 38 (TD)
		SG : 128 m	36 m	NA	NA versus 102 (TD)

TD : thalidomide-dexaméthasone. M = mois, NA = non atteinte, HR = haut risque, SR = risque standard, MRD = maladie résiduelle minimale.

Tableau 4

Schémas des traitements d'induction par VRD.			
Étude (Réf)	N de patients	N de cycles /N de j par cycles	Schémas
IFM 2009 [15]	350	8/21	Lénalidomide 25 mg/j po J1-J14 Bortézomib 1,3 mg/m ² IV J1-J4-J8-J11 Dexaméthasone 20 mg po J1-J2, J4-J5, J8-J9, J11-J12
SWOG S0777 [16]	242	8/21	Lénalidomide 25 mg/j po J1-J14 Bortézomib 1,3 mg/m ² IV J1-J4-J8-J11 Dexaméthasone 20 mg po J1-J2, J4-J5, J8-J9, J11-J12
GEM ² 012 [17]	458	6/28	Lénalidomide 25 mg/j po J1-J21 Bortézomib 1,3 mg/m ² SC J1-J4-J8-J11 Dexaméthasone 40 mg po J1-J4, J9-J12

V = bortézomib, R = lénalidomide, D = dexaméthasone, N = nombre, j = jour, IV = intraveineux, SC = sous-cutané, po = *per os*.

Tableau 5

Résultats post-induction de VRD.						
Étude (Réf)	ORR (%)	≥ VGPR (%)	CR (%)	MRD negative (%) /sensibilité	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
IFM 2009 [15]	97	77	23	65/10-4	36 sans auto 50 avec auto	82 % à 4 ans 81 % à 4 ans
SWOG S0777 [16]	81,5	43,5	15,7	NP	43	75
GEM ² 012 [17]	85	68	39	34,5/10-6	NP	NP

SSP = survie sans progression, SG = survie globale, ORR = taux de réponse global, VGPR = très bonne réponse partielle, CR = rémission complète, MRD = maladie résiduelle minimale, NP = non précisé.

Tableau 6

Tolérance VTD et VRD.						
Schéma	VTD	VTD	VTD	VRD	VRD	VRD
Étude	IFM 2013-04	GIMEMA MMY 3006	PETHEMA GEM 2005	IFM 2009	SWOG S0777	PETHEMA GEM 2012
EI Gr 3-4	64 %	56 %	NP	83,4 %	82 %	NP
Anémie	4,1 %	-	-	8,9 %	*	-
Neutropénie	18,9 %	-	10 %	47,4 %	*	11 %
Thrombopénie	4,7 %	-	8 %	14,3 %	*	6 %
Infections	7,7 %	3 %	21 %	8,9 %	14 %	-
Thrombose	1,8 %	3 %	12 %	3,7 %	9 %	-
Cardiaques	1,2 %	2 %	-	-	8,7 %	-
Digestifs	5,3 %	2 %	8 %	6,9 %	21,6 %	-
Neuropathie	7,7 %	10 %	14 %	12 %	38 % (neuro)	1 %
Prophylaxie	HBPM	NP	HBPM ou aspirine	HBPM/antibio-prophylaxie	aspirine	-
Arrêts pour toxicité	NP	4 %	7 %	9 %	25 %	1,9 %

EI = évènements indésirables, Gr = grade, NP = non précisé, HBPM = héparine de bas poids moléculaire.

Il n'y a pas actuellement d'étude comparant de façon randomisée ces deux triplets. Une analyse intégrée des schémas VRD (n = 407, Pethema GEM 2012) et VTD (n = 129, Pethema GEM 2005) espagnols a été présentée à l'ASH 2018 [19]. Les études IFM 2013-04 (VTD) et IFM 2009 (VRD) y sont aussi analysées en complément car elles ont comporté un nombre de cycles inférieur, en induction, à celui des études espagnoles. Si l'on se base sur cette analyse, le VRD espagnol est supérieur au VTD espagnol en termes de VGPR après induction (critère principal) (OR : 1,87, p = 0,0028) et après intensification. Le VRD français n'est pas inférieur au VTD français sur le même critère principal (OR 1,06). Le taux de MRD indétectable et la SSP sont aussi supérieurs avec le VRD (tableau 7)

Tableau 7

Analyse intégrée VRD-VTD (d'après Rosinol et al. [19]).			
Étude	PETHEMA GEM 2012 (VRD 6 cycles)	PETHEMA GEM 2005 (VTD 6 cycles)	
≥ VGPR	66,3 %	51,2 %	OR : 1,87 p = 0,0028
SSP à 2 ans	81,5 %	69 %	
MRD négative	46,7 %	34,9 %	

Efficacité Résultats des études IFM 2009 (3 cycles VRD) et IFM 2013-04 (4 cycles VTD) en complément : ≥ VGPR 57,1 versus 56,5 % odd ratio : 1,06



La tolérance est différente, en termes de neuropathie, effet indésirable attendu dans les deux associations, selon le mode d'administration du bortézomib. Dans les études espagnoles, la neuropathie grade 3-4 est beaucoup moins fréquente avec le VRD (bortézomib SC) qu'avec le VTD (bortézomib IV) : 5,5 % *versus* 15,4 %. Les diminutions de doses et les arrêts de traitement sont aussi moins fréquents avec le schéma VRD. Dans les études françaises, la fréquence des neuropathies de grade 3 et 4 est aussi moindre avec le schéma VRD qu'avec le VTD (5,9 *versus* 15,4 %), mais les grade 2 et plus sont aussi fréquents, peut-être en raison de l'administration IV du bortézomib dans le schéma VRD (*tableau 8*).

Cette analyse intégrée semble donc montrer un avantage du VRD, pour l'induction des sujets éligibles à l'intensification, en termes de profil bénéfice-risque, et rend tout à fait pertinente son utilisation même si la demande d'AMM est en cours. Ce schéma est actuellement testé dans le contexte de l'autogreffe, ou non, avec les anticorps monoclonaux (VRD + daratumumab : étude Griffin pour la phase II et Perseus pour la phase III ; VRD + isatuximab = Imroz).

Sur la base de ces études, l'IFM recommande actuellement quatre cycles de VRD, vingt et un ou vingt-huit jour, sous couvert d'une thromboprophylaxie par HBPM et d'une antibioprophylaxie par amoxicilline et sulfaméthoxazole-triméthoprime avant un prélèvement de cellules souches périphériques et une intensification suivie d'une consolidation par deux cycles de VRD puis un entretien par lénalidomide.

Lénalidomide en entretien

L'approfondissement de la réponse, avec atteinte d'une MRD indétectable, et l'allongement de la SSP, obtenus ces dernières années grâce aux nouvelles molécules, sont en grande partie responsables de l'allongement de la SG au cours du myélome [1].

Dans le contexte de l'autogreffe, la consolidation et l'entretien sont pour beaucoup dans l'allongement de la survie, dans un premier temps sans rechute, puis globale [20-23]. Par définition, la consolidation est donnée pour un temps relativement court et son but est d'approfondir la réponse obtenue par l'intensification ; l'entretien est administré de façon prolongée pour maintenir la réponse obtenue et retarder la rechute. La tolérance du traitement d'entretien doit donc être excellente pour garantir une bonne observance et pouvoir espérer un allongement de la SG.

Tableau 8

Analyse intégrée VRD-VTD (d'après Rosinol et al. [19]).				
Étude	VRD GEM 2012 (n = 458)	VTD GEM 2005 (n = 138)	VRD IFM 2009 (n = 356)	VTD IFM 2013-04 (n = 169)
Tous (%)	40	43,1	83,1	59,8
Neutropénie (%)	12,9	2,3	43,5	11,2
Thrombopénie (%)	6,2	0	18,3	3,6
Infections	9,8	2,3	-	-
Neuropathie Gr 3-4	5,5	15,4	5,9	15,4
Neuropathie ≥ 2	20,7	44,6	30,3	27,2
Administration bortézomib	SC	IV	IV	SC

Tolérance EI = événements indésirables, Gr = grade, Gr 3-4 ≥ 5 % en % de VRD et VTD.

Alors que les traitements d'entretien par thalidomide, puis bortézomib, n'ont pas pu être retenus en raison surtout d'une toxicité neurologique lors de l'utilisation à long terme [20, 25], le lénalidomide a émergé en raison de son efficacité et de sa relative bonne tolérance [20-24]. Il est recommandé en première intention dans les guidelines du NCCN [2]. Deux grandes études de phase III ont permis l'obtention de l'AMM en France (tableau 9) : celle du Cancer and Leukemia Group B (CALGB) et celle de l'IFM [21, 22]. Dans la première, 460 patients ont été inclus et randomisés à J100 postautogreffe entre lénalidomide 10 mg/j jusqu'à progression et placebo. Lors de la levée d'aveugle, plus de quatre ans après le début des inclusions, quatre-vingt-six des 120 patients non progressifs sous placebo ont été mis sous lénalidomide. Avec un suivi médian de 34 m, la SSP à trois ans est de 66 *versus* 39 % avec un HR de 0,48 et la SG est de 88 *versus* 80 % (HR à 0,62). Il existe donc un avantage significatif en SSP et en SG, malgré le crossover, avec une toxicité grade 3-4 non hématologique et grade 3 hématologique significativement supérieures dans le bras lénalidomide. Ce dernier comporte aussi plus de tumeurs primitives induites : seconds cancers ou SPM (8 *versus* 3%) mais un cumul progression, décès et SPM en faveur de l'entretien [21].

Dans l'étude IFM 2005-02, 614 patients de moins de 65 ans ont été randomisés, après une autogreffe et une consolidation par lénalidomide (25 mg/j J1-J21 pendant deux cycles), entre lénalidomide (10 mg/j les trois premiers mois, puis 15 mg/j) et placebo jusqu'à progression. La levée d'aveugle a eu lieu quatre ans après le début des inclusions, mais il n'y a pas eu de crossover et le traitement a été interrompu chez tous les patients (après au moins deux ans d'entretien pour les derniers inclus). Avec un suivi médian de 45 m après la randomisation, la SSP à quatre ans est de 43 *versus* 22 % avec un HR à 0,50 ($p < 0,01$) mais une SG similaire (73 *versus* 75 %) dans les deux bras. La toxicité est là encore

Tableau 9

Entretien par lénalidomide postautogreffe. Études de phase III et méta-analyse.

Étude (Réf)	N pts / âge	Schéma Len	Durée Moyenne	SSP	SSP2	SG	FU médian (mois)
IFM 2005-02 [22]	614 < ou 65	10 puis 15 mg/j 28/28	2 ans, non progressifs : 3,3 ans	À 4 ans 43/22 % HR 0,50 P < 0,001	NP	À 4 ans 73/75 % NS	45
CALGB [21]	< 71	10 mg/j 28/28	2,5 ans, non progressifs : 3 ans	À 3 ans 66/39 % HR 0,48	NP	À 3 ans 85/77 % p : 0,03	34
GIMEMA [23]	251 < ou 65	10 mg/j 21/28	NP	41,9 <i>versus</i> 21,6 m HR 0,47 < 0,0001	NP	À 3 ans 88/79 % HR 0,64 p : 0,14	51,2
MÉTA-ANALYSE [24]	1208 605 Len 603 Pbo	NA	NA	52,8 <i>versus</i> 23,5 m HR 0,48	73,3 <i>versus</i> 56,7 m HR 0,72	NA/86 % HR 0,75 p : 0,001	79,5
Myeloma XI [25] (résultats des patients autogreffés)	1917 (2:1) 1137 Len 834 Obs	10 mg/j 21/28	18 cycles (6-30)	57 <i>versus</i> 30 m HR 0,48	NA <i>versus</i> 39 m HR 0,57	À 3 ans 87,5/75,8 % HR 0,69 p : 0,014	31

hématologique, alors que les neuropathies grade 3-4 sont présentes chez 1 % des patients de chaque bras et la thrombose (veineuse et embolie pulmonaire) chez 3 % des patients du bras légalidomide qui ne bénéficiaient pas d'une thromboprophylaxie systématique. L'incidence des SPM, avec trente-deux cas *versus* douze dans le bras placebo, est de 3,1/100 patients-années *versus* 1,2 ($p = 0,002$) ce qui avait motivé l'interruption du traitement par légalidomide après un minimum de deux ans [22].

Une troisième étude, celle du Gimema, a comporté, chez des patients ≤ 65 ans, une première randomisation entre intensification et chimiothérapie par MPR (mélphlan-prednisone-légalidomide), et une deuxième randomisation, concernant 251 patients, entre entretien par légalidomide et absence de traitement [23]. Le légalidomide est introduit dans les 3 m suivant l'autogreffe à la dose de 10 mg/j, vingt et un jours sur vingt-huit. Avec un suivi médian de 51,2 m, la SSP médiane est de 41,9 m dans le bras entretien et de 21,6 dans le bras sans traitement, avec un HR de 0,47 (IC : 0,33-0,93, $p < 0,001$). La SG à trois ans est de 88 contre 79,2 % avec un HR à 0,64 (IC : 0,36-1,15, $p = 0,14$). Les EI de grade 3-4 sont la neutropénie (23,3 %), les infections (6 %) et les toxidermies (4,3 %), avec 2,8 % de SPM pour l'ensemble du traitement.

Une méta-analyse vraie a été réalisée, à la demande de la Food and Drug Administration, avec les données sources des patients de ces trois études. Le but était de colliger les données de survie à long terme. Au total, 1 208 patients ont été inclus : 605 dans le bras légalidomide, 603 dans le bras placebo ou observation, ce qui donne une puissance suffisante pour analyser la SG [24]. Avec un suivi médian de 79,5 m, la SSP médiane est de 52,8 m *versus* 23,5 avec un HR à 0,48 (IC : 0,41-0,55) ; la SG médiane n'est pas atteinte dans le bras légalidomide et elle est de 86 m dans le bras placebo/observation avec un HR à 0,75 (IC : 0,63-0,96) et un $p = 0,001$. L'avantage de l'entretien en termes de SSP2 (73,3 *versus* 56,7 m, HR : 0,72) montre que le légalidomide ne sélectionne pas de clones réfractaires au traitement de rattrapage lors de la rechute suivante. La SSP2 est en effet définie par le délai entre le diagnostic, ou l'inclusion dans l'étude de première ligne, et la deuxième rechute ; elle est donc la somme de la première et de la deuxième SSP. Le traitement d'entretien, en sélectionnant des clones résistants, pourrait raccourcir la durée de réponse au traitement de rattrapage (deuxième SSP) et donner au total, malgré une première SSP plus longue, une SSP totale (SSP2) plus courte. L'incidence des SPM est comparable dans les trois études : 3,1 % d'hétopathies et 3,8 % de tumeurs solides. L'incidence cumulée des progressions, décès ou décès pour myélome est significativement supérieure dans le bras placebo/observation ($p = 0,001$). Les auteurs concluent que le traitement d'entretien par légalidomide postintensification peut être considéré un standard.

L'étude Myeloma XI du MRC, qui vient juste d'être publiée, confirme ces données sur 1 917 patients, éligibles ou non au traitement intensif [25]. Les patients ont été randomisés pour l'induction selon leur caractère éligible ou non à l'intensification (R1), pour le traitement intensif, en fonction de la réponse (R2) puis pour un traitement d'entretien par légalidomide 10 mg/j 21/28 ($n = 1137$) ou une observation ($n = 834$) (R3) avec une randomisation 2:1. La SSP et SG étaient les deux objectifs primaires. Avec un suivi médian de 31 m (écart interquartile : 18-50) la SSP de l'ensemble est de 39 m *versus* 20 (HR : 0,46, IC 0,41-0,53, $p < 0,0001$; la SG à trois ans n'est pas différente pour l'ensemble (78,6 *versus* 75,8 %, $p = 0,15$) mais l'est pour les patients autogreffés : 87,5 *versus* 80,2 % (HR : 0,69, IC : 0,52-0,93, $p = 0,014$). Le gain en SSP2 en faveur de l'entretien montre, encore une fois, l'absence de sélection de clones résistants au traitement de rattrapage. L'entretien n'est pas délétère dans les groupes à HR cytogénétique mais les effectifs sont trop faibles pour pouvoir se prononcer (SG à trois ans : 86,4 *versus* 81,3 % chez les SR, 74,9 *versus* 63,7 %

chez les HR). Enfin la toxicité est ici aussi hématologique (neutropénie grade 3-4 : 33 %, thrombopénie 7 % et anémie 4 %) et infectieuse, avec 45 % d'EI graves *versus* 17 % dans le bras observation. Le **tableau 9** résume les résultats de ces cinq études. Le traitement d'entretien est sans doute bénéfique pour tous les patients : dans la méta-analyse le bénéfice n'est pas clair chez les patients à HR cytogénétique mais dans l'étude MRC XI le bénéfice est retrouvé même chez les patients à HR [24, 25]. Le lénalidomide est donc pour l'instant le traitement de choix pour l'entretien en raison de son efficacité sur le gain en SSP et en SG, malgré des effets secondaires indiscutables (neutropénies, infections et SPM). Il n'y a pas eu à ce jour d'essai randomisé *versus* une autre molécule, mais la méta-analyse en réseau, publiée tout récemment, montre que le lénalidomide est le plus efficace [26]. Dans cette étude, qui a inclus onze essais et 5 073 patients le critère principal de l'analyse est l'efficacité (SSP et SG). Les traitements à base de lénalidomide sont ceux qui améliorent le plus la SSP médiane (lénalidomide-prednisone : HR à 0,39, lénalidomide seul : HR à 0,47) par rapport au thalidomide ou au bortézomib (HR entre 0,50 et 0,73). Seul l'interféron ne procure aucun avantage. Pour la SG, le lénalidomide seul est la meilleure option (HR 0,76) suivi par thalidomide-bortézomib (HR 0,82) et bortézomib- prednisone (HR 0,84).

Toutefois, des questions subsistent, car les études n'étaient pas réalisées pour y répondre : quel est le meilleur schéma d'administration : 21/28 ou 28/28 ? Quelle doit être la durée du traitement d'entretien : fixe ? Jusqu'à progression ? Doit-on associer le lénalidomide à un IP pour les patients à HR cytogénétique ? Quels sont les patients qui en bénéficient le plus : CR, TBRP ?

L'IFM préconise un schéma de 10 mg/j 21/28, pour permettre une récupération médullaire et diminuer la toxicité hématologique, engagé entre 1 et 2 m après la fin de la consolidation, pour une durée de deux ans et sous couvert d'une thromboprophylaxie. La durée de deux ans se justifie sur le fait que, dans la méta-analyse de McCarthy, la durée médiane d'administration du lénalidomide en entretien est de 2,4 ans, que l'augmentation des SPM survient surtout après 18 m d'entretien dans l'étude IFM 2005-02, et que la toxicité et le coût augmentent avec la durée [22, 24-26].

Références

- [1] Moreau P, Touzeau C. Optimizing outcomes for patients with newly diagnosed multiple myeloma eligible for transplantation. *Leuk Suppl* 2013 ; 2 : S15-20.
- [2] NCCN Clinical practice guidelines in oncology™. Multiple myeloma, version 1, 2019. 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf (accessed October 19, 2018).
- [3] Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. ESMO guidelines committee. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017 ; 28 : 52-61.
- [4] Gay F, Hengelhardt M, Terpos E, et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: EMN guidelines and future perspectives. *Haematologica* 2018 ; 103 : 197-211.
- [5] Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone *versus* reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011 ; 118 : 5752-8.
- [6] Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood* 2016 ; 127 : 2569-74.
- [7] Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010 ; 376 : 2075-85.
- [8] Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012 ; 120 : 9-19.
- [9] Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) as induction pre-transplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012 ; 120 : 1589-96.
- [10] Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, et al. VTD (bortezomib/thalidomide/dexamethasone) as pretransplant induction therapy for multiple myeloma: definitive results of a randomized phase 3 Pethema/GEM study. *Blood* 2014 ; 124 : 3457.
- [11] Tacchetti P, Dozza L, Di Raimondo F, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone *versus* thalidomide-dexamethasone before and after double autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of phase 3 Gimema-MMY-3006 study and prognostic score for survival outcomes. *Blood* 2018 ; 132 (S1) : 125.
- [12] Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, et al. Major tumor shrinking and persistent mole-



cular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2077-84.

[13] Fouquet G, Hebraud B, Garciaz S, *et al.* Partial response at completion of bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTd) induction regimen upfront in multiple myeloma does not preclude response to VTd in consolidation. *J Cancer* 2014 ; 5 : 248-52.

[14] Richardson PG, Weller E, Lonial S, *et al.* Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010 ; 116 : 679-86.

[15] Attal M, Lawers-Cances V, Hulin C, *et al.* Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 1311-20.

[16] Durie B, Hoering A, Abidi MH, *et al.* 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* 2017 ; 389 : 519-27.

[17] Rosinol L, Oriol A, Rios R, *et al.* Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRD-GEM) as induction therapy prior autologous stem cell transplantation (ASCT) in multiple myeloma (MM): results of a prospective phase III Pethema/GEM trial. *Blood* 2017 ; 130 (S1) : 2017.

[18] Knop S, Langer C, Engelhardt MM, *et al.* Lenalidomide, doxorubicin hydrochloride, and dexamethasone *versus* bortezomib, lenalidomide and dexamethasone prior to scheduled stem cell transplant in newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (15) : 8001.

[19] Rosinol L, Hebraud B, Oriol A, *et al.* Integrated analysis of randomized control trials evaluating bortezomib+lenalidomide+dexamethasone or bortezomib +thalidomide+dexamethasone induction in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2018 ; 132 (S1) : 3245.

[20] Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, *et al.* Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia* 2017 ; 32 : 383-90.

[21] McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, *et al.* Lenalidomide after stem-cell trans-

plantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1770-81.

[22] Attal M, Lawers-Cances V, Marit G, *et al.* Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1782-91.

[23] Palumbo A, Cavallo F, Gay F, *et al.* Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 895-905.

[24] Mc Carthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, *et al.* Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (29) : 3279-89.

[25] Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, *et al.* Lenalidomide maintenance *versus* observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018 ; 20 (1) : 57-73.

[26] Gay F, Jackson G, Rosinol L, *et al.* Maintenance treatment and survival in patients with myeloma a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018 ; 4 : 1389-97.

¹ <https://globenewswire.com/news-release/2018/10/21/1624371/0/en/Genmab-Announces-Positive-Topline-Results-in-Phase-III-CASSIOPEIA-Study-of-Daratumumab-in-Front-Line-Multiple-Myeloma.html>