

16

Myélome

Biologie et clinique

16-01 Efficacité et tolérance de l'administration hebdomadaire versus bihebdomadaire de carfilzomib en association à la dexaméthasone : analyse en sous-groupes de l'étude de phase 3 ARROW en fonction du nombre de lignes de traitement antérieures

P. Moreau^{*1}, K. Stewart², A. Lazzaro³, M.A. Dimopoulos⁴, M. Cavo⁵, S. Ailawadhi⁶, K. Iskander⁷, M. Huang⁸, A. Zahlten-Kuemeli⁹, M.V. Mateos¹⁰

¹ Service d'hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes ; ² Oncologie, Mayo Clinic, Scottsdale, États-Unis ; ³ Oncologie, Bologna University School of Medicine, Bologne, Italie ; ⁴ Clinical therapeutics, Université d'Athènes, Athènes, Grèce ; ⁵ Institute of hematology department of experimental, diagnostic and specialty medicine, University of Bologna, Bologna, Italie ; ⁶ Oncologie, Mayo Clinic, Jacksonville, États-Unis ; ⁷ Medical, Amgen, Thousand Oaks, États-Unis ; ⁸ Biostatistics, Amgen, Thousand Oaks, États-Unis ; ⁹ Médical, Amgen, Thousand Oaks, États-Unis ; ¹⁰ Département d'hématologie, Hôpital Universitaire de Salamanca-IBSAL, Salamanque, Espagne

Introduction. L'étude de phase III ARROW a montré que l'administration hebdomadaire de 70 mg/m² de carfilzomib (cfz) (Kd70) présente un profil bénéfice/risque favorable vs l'administration bihebdomadaire de 27 mg/m² de cfz en association à la dexaméthasone (dex) (Kd27) dans le traitement (ttt) du myélome multiple en rechute ou réfractaire (MMRR). Kd70 améliore significativement la survie sans progression (SSP) vs Kd27 (médiane 11,2 vs 7,6 mois ; HR : 0,69 ; IC95% : 0,54-0,88 ; P = 0,0014). Une analyse en sous-groupes (ss-gps) de Kd70 vs Kd27 en fonction du ttt antérieur est présentée ici.

Patients et méthodes. Randomisation 1:1 de 478 patients (pts) atteints de MMRR ayant reçu 2 à 3 ttt antérieurs (dont un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur) pour recevoir Kd70 (n = 240) ou Kd27 (n = 238). Le gp Kd70 a reçu cfz (Voie IV, 30 min) les J1, 8 et 15 de chaque cycle (20 mg/m² J1C1 puis 70 mg/m²). Le gp Kd27 a reçu cfz (voie IV, 10 min) les J1, 2, 8, 9, 15 et 16 (20 mg/m² J1J2 du C1 puis 27 mg/m²). Dex 40 mg administrée à tous les pts les J1, 8, 15 (chaque cycle) et 22 (C1-9) ; cycles de 28 jours jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Critère principal : SSP. Critères secondaires : taux de réponse globale (TRG), survie, tolérance et pharmacocinétique.

Résultats. Après un suivi médian de 12,6 mois pour Kd70 et de 12,0 mois pour Kd27, SSP des pts ayant reçu 2 L (n = 241) est respectivement de 12,1 mois vs 7,6 mois (HR : 0,61 ; IC95% : 0,43-0,86). SSP médiane des pts ayant reçu 3 L (n = 237) de 8,9 mois pour Kd70 vs 7,9 mois pour Kd27 (HR : 0,82 ; IC95% : 0,59-1,15). Pour Kd70 vs Kd27, TRG de 62,9 % vs 40,8 % (OR : 2,46 ; IC95% : 1,47-4,14) chez les pts ayant reçu 2 L et 62,9 % vs 40,7 % (OR : 2,47 ; IC95% : 1,46-4,17) chez pts ayant reçu 3 L. Dans gp ayant reçu 2 L, 9,5 % vs 3,2 % des pts ont obtenu une réponse complète ou mieux (≥ RC) sous Kd70 vs Kd27. Dans gp ayant reçu 3 L, ≥ RC obtenue par 4,8 % vs 0 % des pts pour Kd70 vs Kd27. 401 (83,9 %) pts dans ARROW déjà exposés au lénalidomide (Len). Pour Kd70 vs Kd27, SSP médiane de 11,1 mois vs 7,4 mois (HR : 0,72 ; IC95% : 0,56-0,94) chez pts exposés au Len et NE vs 9,4 mois (HR : 0,63 ; IC95% : 0,33-1,21) chez pts non exposés au Len. Pour Kd70 vs Kd27, TRG de 62,3 % vs 39,2 % (OR : 2,57 ; IC95% : 1,72-3,84) chez pts exposés au Len et 66,7 % vs 47,7 % (OR : 2,19 ; IC à 95 % : 0,86, 5,58) chez pts non exposés au Len. Événements indésirables (EI) de grade ≥ 3 apparus sous ttt survenus chez 59,1 % vs 65,0 % (Kd70 vs Kd27) des pts ayant reçu 2 L, et 75,6 % vs 58,0 % (Kd70 vs Kd27) des pts ayant reçu 3 L. EI de grade ≥ 3 observés chez 69,3 % vs 60,2 % (Kd70 vs Kd27) des pts exposés au Len et 57,6 % vs 68,2 % (Kd70 vs Kd27) des pts non exposés au Len.

Conclusion. Profil bénéfice/risque de Kd70 favorable, quel que soit le nombre de lignes de ttt antérieur. SSP médiane prolongée dans les 2 gps, mais le bénéfice supérieur chez les pts ayant reçu 2 L montre le besoin d'un ttt précoce par Kd70 afin d'optimiser le ttt du MMRR. Profils de tolérance comparables avec les observations et rapports précédents. Une faible incidence de l'insuffisance cardiaque dans les ss-gps et l'absence de nouvelles toxicités sont observées. Comme décrit pour d'autres schémas à

base de cfz, son efficacité peut être renforcée par un ttt précoce chez les pts atteints d'un MMRR. Cette analyse en ss-gps confirme les résultats positifs de Kd70, quels que soient les ttt antérieurs. Ce schéma doit être envisagé comme une option thérapeutique supplémentaire du MMRR.

16-02 Administration de carfilzomib une versus deux fois par semaine chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire (ARROW) : analyse de l'efficacité et de la tolérance selon l'âge

P. Moreau^{*1}, M.A. Dimopoulos², R. Niesvizky³, D. Siegel⁴, R. Hájek⁵, M.V. Mateos⁶, M. Cavo⁷, M. Huang⁸, A. Zahlten-Kuemeli⁹, K. Weisel¹⁰

¹ Service d'hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes ; ² Clinical therapeutics, Université d'Athènes, Athènes, Grèce ; ³ Hématologie, Weill Cornell Medical College, New York, États-Unis ; ⁴ Hématologie, Centre de lutte contre le cancer John Theurer de l'Université de Hackensack, Hackensack, États-Unis ; ⁵ Hématologie, Hôpital Universitaire d'Ostrava et Faculté de médecine, Ostrava, République Tchèque ; ⁶ Département d'hématologie, Hôpital Universitaire de Salamanca-IBSAL, Salamanque, Espagne ; ⁷ Institute of hematology department of experimental, diagnostic and specialty medicine, University of Bologna, Bologna, Italie ; ⁸ Biostatistics, Amgen, Thousand Oaks, États-Unis ; ⁹ Médical, Amgen, Thousand Oaks, États-Unis ; ¹⁰ Oncologie, Tübingen University Hospital, Tübingen, Allemagne

Introduction. L'étude de phase III ARROW a montré un allongement significatif de la survie sans progression (SSP) chez les patients (pts) ayant un myélome multiple en rechute ou réfractaire (MMRR) traités une fois par semaine par le carfilzomib (cfz) (70 mg/m²) et la dexaméthasone (dex) (Kd70) par rapport à ceux traités par Kd deux fois par semaine (27 mg/m²) (Kd27) (11,2 vs 7,6 mois ; HR : 0,69, IC95% : 0,54-0,88 ; P = 0,0029), avec des profils de tolérance comparables. Une analyse en sous-groupes (ss-gps) de l'étude ARROW selon l'âge des pts est présentée ici.

Patients et méthodes. Pts adultes atteints de MMRR ayant reçu 2 ou 3 L ont reçu du cfz une fois (20 mg/m² C1J1 puis 70 mg/m²) ou deux fois par semaine (20 mg/m² C1J1,2 puis 27 mg/m²) et de la dex 40 mg une fois par semaine au cours de cycles de 28 jours. Traitement (ttt) poursuivi jusqu'à progression de la maladie, retrait du consentement, survenue d'une toxicité inacceptable ou décès. Critère principal : SSP et critères secondaires : taux de réponse globale (TRG), survie globale et tolérance. Analyse des critères par gps d'âge (< 65 vs ≥ 65 ans, < 75 vs ≥ 75 ans). Les comparaisons n'ont pas fait l'objet d'un ajustement pour multiplicité.

Résultats. N = 478, 208 pts de < 65 ans (Kd70, n = 104 ; Kd27, n = 104), 270 de ≥ 65 ans (Kd70, n = 136 ; Kd27, n = 134), 400 de < 75 ans (Kd70, n = 194 ; Kd27, n = 206) et 78 de ≥ 75 ans (Kd70, n = 46 ; Kd27, n = 32). Durée du ttt plus longue pour Kd70 vs Kd27 pour tous les gps évalués. SSP médiane plus longue avec Kd70 vs Kd27 chez pts de : < 65 ans (12,2 vs 5,6 mois ; HR, 0,596 ; IC95%, 0,415-0,857 ; P = 0,0024) ; ≥ 65 ans (11,2 vs 8,7 mois ; HR, 0,836 ; IC95% : 0,609-1,148 ; P = 0,1344) ; < 75 ans (11,1 vs 7,4 mois ; HR, 0,707 ; IC95%, 0,545-0,917 ; P = 0,0043) et ≥ 75 ans (12,2 vs 9,5 mois ; HR, 0,798 ; IC95%, 0,430-1,483 ; P = 0,2385). Meilleur TRG pour Kd70 vs Kd27 chez pts de : < 65 ans (64,4 % vs 34,6 % ; OR, 3,420 ; IC95%, 1,935-6,045 ; P < 0,0001) ; ≥ 65 ans (61,8 % vs 45,5 % ; OR, 1,933 ; IC95%, 1,190-3,140 ; P = 0,0051) ; < 75 et ≥ 75 ans. Dans bras Kd70 vs Kd27, respectivement 38,4 % et 11,5 % des pts de < 65 ans ont obtenu une très bonne réponse partielle ou mieux (≥ TBRP), et 8,7 % et 3,8 % une réponse complète ou mieux (≥ RC) ; 30,9 % et 14,9 % des pts de ≥ 65 ans ont obtenu une ≥ TBRP, et 5,9 % et 0 % une ≥ RC. Au total, 119 (57,8 %) pts de < 65 ans, 187 (70,0 %) de ≥ 65 ans, 245 (61,7 %) de < 75 ans et 61 (80,2 %) de ≥ 75 ans ont présenté ≥ 1 EI de grade ≥ 3 apparus pendant le ttt. L'incidence des événements cardiovasculaires de grade ≥ 3 était comparable ou inférieure pour Kd70 vs Kd27 dans tous les ss-gps d'âge. EI de grade 5, apparus sous ttt, observés chez 19 (9,2 %) pts de < 65 ans, 21 (7,9 %) de ≥ 65 ans, 34 (8,6 %) de < 75 ans et 6 (7,9 %) de ≥ 75 ans.

Conclusion. Kd70 améliore la SSP et le TRG pour toutes les tranches d'âge vs Kd27. Les pts de < 65 ans ont obtenu un bénéfice de SSP maximal avec Kd70. Le bénéfice de Kd aussi observé chez les pts de ≥ 75 ans ; résultats concordent avec ceux de l'étude de phase III ENDEAVOR. De plus, le profil de tolérance de Kd70 et comparable à celui de Kd27 pour toutes les tranches d'âge : Kd70 hebdomadaire est un schéma efficace et adapté à tous les pts ayant un MMRR, quel que soit leur âge.

16-03 Association entre profil des patients et obtention d'une meilleure réponse au carfilzomib : analyse post-hoc en sous-groupes des études Aspire et Endeavor

P. Moreau^{*1}, K. Weisel², M.V. Mateos³, F. Gay⁴, M. Delforge⁵, G. Cook⁶, L. Decosta⁷, R. Desgraz⁸, Z. Szabo⁹

¹ Service d'hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes ; ² Oncologie, Tübingen University Hospital, Tübingen, Allemagne ; ³ Département d'hématologie, Hôpital Universitaire de Salamanca-IBSAL, Salamanca, Espagne ; ⁴ Myeloma unit, division of hematology, University of Torino, Torino, Italie ; ⁵ Hematology, University Hospital Leuven, Leuven, Belgique ; ⁶ St James's Institute of Oncology, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust and University of Leeds, Leeds, Royaume Uni ; ⁷ Biostatistics, Amgen, Uxbridge, Royaume Uni ; ⁸ Medical, Amgen, Rotkreuz, Suisse ; ⁹ Medical, Amgen, Zug, Suisse

Introduction. Les nombreux traitements (ttt) du myélome multiple (MM) augmentent l'intérêt d'identifier les patients (pts) qui obtiendront une réponse complète (RC) et une survie prolongée. Cette analyse *post-hoc* des études ASPIRE et ENDEAVOR, détermine le profil des pts meilleurs répondeurs (MR : ≥ RC) vs répondeurs partiels (RPa : RP ou très bonne réponse partielle [TBRP]) traités par carfilzomib (cfz), et les facteurs prédictifs d'une ≥ RC dans les bras cfz, lénalidomide et dexaméthasone (dex) [KRd] ou cfz et dex [Kd] dans ASPIRE et ENDEAVOR.

Patients et méthodes. Statut de réponse déterminé par un comité d'examen indépendant. Délai d'obtention d'une ≥ RC : temps entre administration de la première dose de cfz et date de la RC. Caractéristiques des pts et de leur maladie décrites pour les MR dans KRd et Kd. Analyse de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) à partir des données évaluées par l'investigateur et SSP et SG décrites par méthode de Kaplan-Meier. Une analyse multivariée par régression logistique explore la relation entre obtention d'une ≥ RC et 11 facteurs définis dans un nouvel algorithme validé de stratification du risque. Tolérance chez les MR inclut : taux des événements indésirables apparus sous ttt (EIAT), EI graves (EIG), EI de grade ≥ 3 (Gr3+) et taux d'EIAT entraînant l'arrêt du ttt. Dates du gel des données pour l'analyse de l'efficacité et de la tolérance : 28 avril 2017 (ASPIRE) et 19/07/2017 (ENDEAVOR).

Résultats. Pts MR : 126 traités par KRd et 58 par Kd ; pts RPa : 219 traités par KRd et 298 par Kd. Caractéristiques des MR sous KRd : 54,0 % hommes, âge médian 65 ans, ECOG ≥ 2 pour 8,7 % des pts, risque cytogénétique élevé chez 11,1 % et greffe antérieure chez 57,1 %. Caractéristiques des MR sous Kd : 50,0 % hommes, âge médian 62 ans, ECOG ≥ 2 pour 1,7 % des pts, risque cytogénétique élevé chez 25,9 % et greffe antérieure chez 65,5 %. Délai médian (Q1-Q3) d'obtention d'une ≥ RC : 6,7 (4,6-11,8) mois sous KRd ; 6,8 (2,0-20,8) mois sous Kd. SSP et SG médianes des MR plus longues vs RPa. Dans ASPIRE, bras KRd : SSP médiane des MR de 50,4 mois vs 22,1 mois chez RPa ; SG médiane des MR de 67,0 mois vs 44,2 mois pour les RPa. Dans ENDEAVOR, bras Kd : SSP médiane des MR de 34,0 mois vs 20,4 mois chez RPa ; SG médiane NE chez MR et RPa. Taux d'EI de 22,4 % chez MR et 38,3 % chez RPa. Dans ASPIRE : taux de LDH ≤ 360 U/L ou statut non réfractaire aux nouveaux ttt associés à une meilleure réponse chez pts KRd. Dans ENDEAVOR : ECOG 0 prédictif d'une meilleure réponse chez pts Kd. Durée du ttt plus longue chez pts MR vs sans RC : médiane de 37 cycles (3-80) vs 17 (1-82) pour ASPIRE (cfz arrêté après 18 cycles) et 17 cycles (4-59) vs 10 (1-58) pour ENDEAVOR. Incidence des EIAT Gr3+ (sans ajustement pour l'exposition) similaire entre les MR et sans RC (dont TBRP, RP, réponse minimale, progression ou stabilisation de la maladie) : ASPIRE, 88,9 vs 86,1 % ; ENDEAVOR, 79,3 vs 82,2 %. Taux d'EIG plus élevé chez les MR vs sans RC traités par KRd (73,0 vs 61,7 %), mais taux d'EIAT entraînant l'arrêt du cfz que de 5,6 % chez les MR vs 15,0 % chez les sans RC. ENDEAVOR : incidence des EIG inférieure chez les MR vs sans RC (51,7 vs 61,5 %), taux d'EIAT entraînant l'arrêt du cfz aussi plus faible chez les MR (25,9 vs 30,1 %).

Conclusion. ≥ RC rapidement obtenue par 31,8 % et 13,0 % des pts traités par KRd et Kd, qui ont de meilleurs résultats vs RPa. Durée de ttt plus longue chez MR, mais taux d'arrêt dus à un EIAT plus faibles. Une bonne prise en charge des EIAT, empêchant l'arrêt du ttt, permettrait aux répondeurs d'améliorer leur réponse au ttt pour obtenir une réponse plus profonde.

16-04 Efficacité et sécurité d'une association lénalidomide-bortézomib-dexaméthasone en induction et consolidation après autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et maintenance par lénalidomide : une cohorte rétrospective de 40 patients de vie réelle

R. Arcani^{*1}, G. Venton¹, J. Colle¹, P. Suchon², V. Ivanov¹, C. Mercier¹, L. Farnault¹, P. Roche¹, C. Brunet³, W. Azouza⁴, R. Fanciullino⁵, R. Costello¹

¹ Hématologie, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Université de la Méditerranée, Marseille ; ² Hématologie biologique, CHU Timone, Marseille ; ³ Hématologie biologique, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Université de la Méditerranée, Marseille ; ⁴ Pharmacie, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Université de la Méditerranée, Marseille ; ⁵ Pharmacie, Hôpital Conception, AP-HM, Marseille

Introduction. Durant les 15 dernières années, la qualité de vie et la survie des patients atteints de myélome multiple (MM) ont significativement augmenté, notamment grâce à l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques (immunomodulateurs, inhibiteurs du protéasome...). Récemment, des études de phase 3 ont évalué une nouvelle association avec du lénalidomide, du bortézomib et de la dexaméthasone (VRD) en première ligne chez les patients myélomateux éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH), en induction et consolidation, avant un entretien par lénalidomide (1). Nous présentons ici une étude rétrospective évaluant cette approche, en dehors d'un essai clinique, chez des patients issus de la pratique quotidienne.

Patients et méthodes. Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique avec un seul bras, évaluant l'efficacité et la sécurité du VRD en induction avant une intensification par haute dose de melphalan suivie d'une ACSH, et du VRD en consolidation suivi par un entretien par lénalidomide (la durée de l'entretien étant laissée à l'appréciation du clinicien), chez des patients en première ligne de traitement pour un MM. Le recueil de données a été réalisé à partir de la consultation des dossiers médicaux et pharmaceutiques des patients, traités de février 2011 à mai 2016.

Résultats. Quarante patients ont été inclus. L'âge moyen au diagnostic était de 56 ans. Le suivi médian était de 47 mois (intervalle : 15-86 mois). La survie sans progression (SSP) médiane était de 45 mois (intervalle : 10-75 mois) et la survie totale (ST) médiane était de 76 mois (intervalle : 14-77 mois). Le seul facteur associé avec une meilleure SSP était la négativité de la recherche d'une maladie résiduelle minimale (SSP médiane 32 mois versus SSP médiane non atteinte en cas de maladie résiduelle négative, $p = 0,008$). Vingt-six patients (65 %) ont subi des événements indésirables (EI) : 8 patients (20 %) ont expérimenté 12 EI graves (≥ grade 3) : neutropénie ($n = 5$), cutanés ($n = 2$), thrombopénie ($n = 2$), neuropathie ($n = 2$), asthénie ($n = 1$). Une interruption de traitement s'est produite chez 2 patients (5 %) à cause d'EI graves.

Discussion. Ces résultats sont concordants avec ceux de la phase 3 menée par Attal *et al.* (1) en terme de SSP (47 mois dans notre étude comparée à une SSP de 50 mois dans leur série). Ces résultats sont plus favorables qu'avec une association de thalidomide-bortézomib-dexaméthasone, Leiba *et al.* (2) retrouvant dans une méta-analyse une SSP entre 18,3 et 33,1 mois, avec des taux de neuropathies sévères médicamenteuses entre 10 et 31 %, plus élevés qu'avec du VRD (comparativement à un taux de 5 % dans notre série). Même si notre étude est limitée par sa faible taille, elle confirme les résultats précédents sur cette stratégie chez des patients éligibles à l'ACSH. Mais, nous avons mené cette étude chez des patients de la vie réelle car, lors des études contrôlées, les patients sont généralement plus jeunes, avec moins de comorbidités et un meilleur suivi (pour éviter des défauts de compliance) que dans les conditions réelles de pratique.

Conclusion. À notre connaissance, ce travail fournit pour la première fois la preuve de l'efficacité et de la sécurité du VRD en induction puis consolidation après ACSH chez des patients traités en pratique courante.

16-05 Carfilzomib dans le traitement de patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire présentant une rechute précoce ou tardive suite au traitement précédent : analyse en sous-groupe de la survie globale des études ASPIRE et ENDEAVOR

X. Leleu^{*1}, M.V. Mateos², H. Goldschmidt³, J. San Miguel⁴, J. Blaedel⁵, E. Obreja⁶, Z. Yang⁷, Z. Szabo⁸

¹ Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, CHU de Poitiers, Poitiers ; ² Département d'hématologie, Hôpital Universitaire de Salamanca-IBSAL, Salamanca, Espagne ; ³ Hématologie, Université de médecine de Heidelberg, Heidelberg, Allemagne ; ⁴ Médecine clinique et translationnelle, Clinique Universitaire de Navarre – CIMA – IdiSNA, Pamplona, Espagne ; ⁵ Clinical research, Amgen, Thousand Oaks, États-Unis ; ⁶ Biostatistics, Amgen Inc - SSF, South San Francisco, États-Unis ; ⁷ Biostatistics, Amgen, Thousand Oaks, États-Unis ; ⁸ Medical, Amgen, Zug, Suisse

Introduction. Les études ASPIRE et ENDEAVOR évaluent l'efficacité du carfilzomib (cfz), un inhibiteur du protéasome, chez les patients (pts) atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire (MMRR). Une sous-analyse a montré que le cfz améliore la survie sans progression et le taux de réponse global, chez les pts en rechute précoce ou tardive après le dernier traitement (ttt) reçu avant l'étude. Cette analyse *post-hoc* de ASPIRE et ENDEAVOR évalue la survie globale (SG) et la tolérance dans les sous-groupes de pts en rechute précoce ou tardive.

Patients et méthodes. Les pts atteints de MMRR dans ASPIRE et ENDEAVOR ont reçu 1 à 3 lignes de ttt antérieures. Dans ces études, le cfz est administré aux J1, J2, J8, J9, J15 et J16 de cycles de 28 jours. ASPIRE : randomisation des pts pour recevoir cfz, lénalidomide et dexaméthasone (KRd) ou lénalidomide et dexaméthasone (Rd) ; cfz administré à la dose de 27 mg/m² (20 mg/m² aux J1 J2 du C1) ; après 12 cycles, le cfz n'est pas administré aux J8 J9, puis arrêté après le C18. ENDEAVOR : randomisation des pts pour recevoir cfz (20 mg/m² aux J1 J2 du C1 ; puis 56 mg/m²) et dexaméthasone (Kd) ou bortézomib (1,3 mg/m², IV ou SC) et dexaméthasone (Vd, cycles de 21 jours). Dans ENDEAVOR, ttt jusqu'à survenue d'une toxicité inacceptable ou progression. Les pts dans ASPIRE et ENDEAVOR rechutant ≤ 1 an après l'instauration de la ligne de ttt la plus récente sont classés en rechute précoce et les pts rechutant > 1 an après en rechute tardive. Les valeurs de P de cette analyse sont descriptives et ont été incluses à des fins exploratoires.

Résultats. Dans ASPIRE, la SG médiane des pts en rechute précoce est de 36,0 mois pour KRd vs 27,7 mois pour Rd (HR : 0,807 ; IC95% : 0,586-1,110 ; P = 0,0935) et pour les pts en rechute tardive de 53,2 mois pour KRd vs 41,2 pour Rd (HR : 0,752 ; IC95% : 0,606-0,932 ; P = 0,0046). Dans ASPIRE, les taux d'événements indésirables apparus pendant le traitement (EAT) de grade ≥ 3 sont similaires entre les pts en rechute précoce (KRd vs Rd, 89,3 % vs 82,0 %) et tardive (86,9 % vs 83,0 %). Dans ENDEAVOR, la SG médiane des pts en rechute précoce est de 28,6 mois pour Kd vs 21,7 mois pour Vd (HR : 0,807 ; IC95% : 0,587-1,109 ; P = 0,0920) et pour les pts en rechute tardive, elle n'a pas pu être évaluée pour Kd vs 42,3 mois pour Vd (HR : 0,722 ; IC95% : 0,576-0,905 ; P = 0,0023). Dans ENDEAVOR, des EAT de grade ≥ 3 (Kd vs Vd) sont survenus chez 77,0 % vs 77,0 % des pts en rechute précoce et 83,6 % vs 69,0 % des pts en rechute tardive.

Conclusion. Les pts atteints de MMRR traités par KRd et Kd ont obtenu une SG prolongée vs Rd et Vd, que leur rechute ait été précoce ou tardive après la ligne de ttt la plus récente. Par rapport aux pts en rechute précoce, les pts en rechute tardive ont une SG plus longue sous KRd et Kd vs bras témoins. Les taux d'EAT de grade ≥ 3 concordent avec ceux rapportés pour la population globale dans ASPIRE et ENDEAVOR. Ces résultats soulignent l'efficacité du ttt par cfz dans le MMRR.

16-06 Analyse en sous-groupe de patients en rechute biochimique ou symptomatique au moment de l'inclusion dans l'étude ENDEAVOR

P. Moreau^{*1}, D. Siegel², H. Goldschmidt³, R. Niesvizky⁴, S. Bringhen⁵, R. Orłowski⁶, J. Bladel⁷, Z. Yang⁸, M.A. Dimopoulos⁹

¹ Service d'hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes ; ² Hématologie, Centre de lutte contre le cancer John Theurer de l'Université de Hackensack, Hackensack, États-Unis ; ³ Hématologie, Université de médecine de Heidelberg, Heidelberg, Allemagne ; ⁴ Hématologie, Weill Cornell Medical College, New York, États-Unis ; ⁵ Oncologie, Università Degli Studi Torino, Turin, Italie ; ⁶ Hématologie, M D Anderson Hospital & Tumor, Houston, États-Unis ; ⁷ Clinical research, Amgen, Thousand Oaks, États-Unis ; ⁸ Biostatistics, Amgen, Thousand Oaks, États-Unis ; ⁹ Clinical Therapeutics, Université d'Athènes, Athènes, Grèce

Introduction. L'étude ENDEAVOR de phase III randomisée a montré un bénéfice de survie sans progression (SSP), survie globale (SG) et qualité de vie liée à la santé chez les patients (pts) atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire (MMRR) traités par carfilzomib (cfz) (56 mg/m²) et dexaméthasone (dex) (Kd) vs bortézomib (btz) et dex (Vd). Chez les pts atteints de MMRR, le moment d'instauration du traitement (ttt) peut influencer sur ses résultats. Des études ont montré un délai médian de 5 mois entre la rechute biochimique et symptomatique. Cette analyse *post-hoc* en sous-groupes (gps) de ENDEAVOR évalue l'impact de l'instauration d'un ttt par Kd sur la rechute biochimique.

Patients et méthodes. Les pts adultes avec une maladie mesurable atteints d'un MMRR ayant reçu 1 à 3 lignes de ttt sont éligibles à ENDEAVOR, maladie symptomatique n'est pas un critère d'éligibilité. Les pts sous Kd ont reçu cfz les J1, 2, 8, 9, 15 et 16 (IV, 30 min) et dex (20 mg) les J1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 d'un cycle de 28 jours. Les pts sous Vd ont reçu btz (1,3 mg/m², IV ou SC) les J1, 4, 8 et 11 et dex (20 mg) les J1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 d'un cycle de 21 jours. Ttt poursuivi jusqu'à progression de la maladie, décision du médecin de l'arrêter, survenue d'une toxicité inacceptable, retrait du consentement ou décès du pt. Évaluation de la SSP, SG et tolérance dans des sous-gps définis selon la présence de symptômes lors de l'inclusion. Les pts asymptomatiques présentent une progression biochimique sans critères CRAB (hypercalcé-

mie, insuffisance rénale, anémie ou lésions osseuses) à la rechute. Les pts symptomatiques présentent des critères CRAB à la rechute. Dans chaque sous-gp, comparaison de la SSP et de la SG entre les bras par modèle de Cox à risques proportionnels non stratifié.

Résultats. N = 929, 117 pts (12,6 %) asymptomatiques (Kd, n = 60 ; Vd, n = 57) et 812 pts (87,4 %) symptomatiques (Kd, n = 404 ; Vd, n = 408). Dans gp asymptomatique, SSP médiane NE pour Kd vs 13,7 mois pour Vd (HR : 0,462 ; IC95% : 0,232-0,922) et SG médiane NE pour chaque bras (HR : 0,768 ; IC95% : 0,350-1,683). Dans gp symptomatique, SSP médiane de 17,7 mois pour Kd vs 8,8 mois pour Vd (HR : 0,539 ; IC95% : 0,439-0,662) et SG médiane de 44,0 mois pour Kd vs 36,8 mois pour Vd (HR : 0,801 ; IC95% : 0,653-0,982). Le taux d'événements indésirables apparus pendant le ttt de grade ≥ 3 (Kd vs Vd) est de 78,3 % vs 58,9 % dans le gp asymptomatique et de 81,9 % vs 72,8 % dans le gp symptomatique.

Conclusion. Le schéma Kd a montré des résultats supérieurs en termes de survie vs Vd chez pts ayant un MMRR, qu'ils aient ou non des critères CRAB lors de la randomisation. Meilleurs résultats quand Kd est instauré tôt, avant l'apparition des critères CRAB. Le faible effectif des sous-gps est une limite. Ces observations justifient la poursuite des investigations. Dans les deux sous-gps, profil de tolérance de Kd concorde avec celui rapporté dans la population globale. Le rapport bénéfice/risque du Kd est globalement favorable chez les pts en rechute biochimique et symptomatique.

16-07 Intérêt de l'évaluation gériatrique dans le myélome multiple

L. Khelifa*, H. Ghedira, S. Zriba, H. Stambouli, F. Msaddek

Hématologie, Hôpital Militaire Principal d'instruction de Tunis, Tunis, Tunisie

Introduction. Le myélome multiple est une hémopathie du sujet âgé. L'étude de la fragilité prend un grand intérêt dans la prise en charge de ces patients. L'objectif de notre étude est de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et pronostiques des sujets âgés atteints de myélome multiple et d'évaluer l'impact des tests de fragilité sur la survie globale, la toxicité liée au traitement et la survie.

Matériels et méthodes. On a recensé rétrospectivement 60 patients porteurs de myélome multiple âgés de plus de 65 ans. Le score d'ONCOCODE a été calculé à l'admission pour tous les patients. On a essayé de rechercher une corrélation entre le score de fragilité et l'évolution des patients en termes de réponse sous traitement et survenue de complications.

Résultats. 73 % de nos patients sont fragiles. La médiane d'âge était de 73 ans. La circonstance de découverte la plus fréquente était les douleurs osseuses. L'atteinte rénale a été notée chez 42 % des patients. La moitié des patients était traitée selon le protocole MPT (melphalan-prednisone-thalidomide). La toxicité la plus fréquemment rapportée était de type neurologique. Les toxicités les plus graves sont de type infectieux.

Conclusion. Les caractéristiques épidémiologiques et diagnostiques du myélome multiple du sujet âgé ne diffèrent pas de celles du sujet jeune. Une étude de la fragilité serait d'un grand intérêt dans l'orientation de la prise en charge thérapeutique dans cette tranche d'âge. Un score initial qui prend en considération les tests de fragilité et les facteurs pronostiques de l'hémopathie sous-jacente aurait une meilleure valeur prédictive en termes de survie globale et de survie sans événement.

16-08 10 ans de myélome en Nouvelle-Calédonie : épidémiologie et prise en charge

E. Klement^{*1}, E. Hartmann², M.A. Goujart³, D. Betton⁴, E. Descloux¹, A. Merlet¹, G. Macheda¹, N. Amedeo⁵, C. Brown⁵, J. Gibson⁵, S. Larsen⁵, P.J. Ho⁵, C. Cazorla¹

¹ Médecine Interne, CH Territorial Gaston-Bourret, Dumbéa Sur Mer, Nouvelle-Calédonie ; ² Service de santé publique-DASS, Registre du Cancer, Nouméa, Nouvelle-Calédonie ; ³ Laboratoire d'hématologie, CH Territorial Gaston-Bourret, Dumbéa Sur Mer, Nouvelle-Calédonie ; ⁴ Pharmacie, CH Territorial Gaston-Bourret, Dumbéa Sur Mer, Nouvelle-Calédonie ; ⁵ Institute of haematology, Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, Australie

Introduction. Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne rare mais en augmentation dans les zones industrialisées. Les incidences les plus élevées sont retrouvées en Australie/Nouvelle-Zélande, Antilles, Europe, et en Amérique du Nord où les Afro-Américains sont plus touchés que les Caucasiens. En France métropolitaine, entre 1980 et 2012 il a été constaté une augmentation constante de l'incidence, l'âge médian au diagnostic était de 73 ans et le sex-ratio homme/femme était de 1,1. L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) depuis les années 1980 et les nouveaux agents disponibles depuis les années 2000 ont augmenté la survie des patients. La Nouvelle-Calédonie (NC) est un territoire français situé dans le Pacifique Sud à environ 1 400 km de

l'Australie et de la Nouvelle-Zélande. En 2014 la population était estimée à 268,767 personnes, dont 66,8 % vivant dans la capitale (Grand Nouméa), et la communauté Kanak d'origine mélanésienne était majoritaire (39,1 %), la communauté européenne arrivant en seconde position (27,1 %). Il n'existe aucune publication sur l'incidence ni la prise en charge du MM en NC.

Patients et méthodes. Tous les cas de MM recensés en NC de 2008 à 2017 au CHT et par le Registre National du Cancer ont été compilés. Les données démographiques et cliniques ont été tirées du dossier patient informatisé (DxCare) du Centre Hospitalier Territorial (CHT) et des déclarations obligatoires (DASS), les données thérapeutiques de la pharmacie du CHT. Les traitements sont décidés collégialement avec l'Institut d'Hématologie du Royal Prince Alfred Hospital (RPAH) de Sydney, Australie.

Résultats. Entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2017, 104 cas de MM ont été diagnostiqués chez des personnes résidentes en NC. L'âge médian était de 64 ans (de 22 à 85 ans), 13 % des patients avaient moins de 50 ans, le sex-ratio était de 1,89. Le taux d'incidence standardisé entre 2008-2017 est calculé à 4,6 (3,5-5,7) chez les hommes, et 2,3 (1,5-3,1) chez les femmes. Les proportions de myélome à IgG, IgA et chaînes légères sont comparables à ceux de la métropole, mais les plasmocytomes et myélomes à IgD sont plus fréquents.

Concernant les traitements chimiothérapeutiques : ont été utilisés la thalidomide, le lénalidomide, le bortézomib, la cyclophosphamide, le pomalidomide, le panobinostat, le carfilzomib et le daratumumab, associés à la dexaméthasone ; et parfois la bendamustine associée au rituximab ou des polychimiothérapies pour les myélomes réfractaires. Plus de 20 patients ont bénéficié d'une ACSI, le plus souvent en Australie. À ce jour 51 patients sont décédés. Le taux de survie globale des patients diagnostiqués de 2008 à 2015 était à 76 % un an après le diagnostic, et 60 % à 2 ans.

Conclusion. Nous présentons la première étude sur le myélome multiple en Nouvelle-Calédonie. La prévalence sur la période 2008-2017 était globalement comparable à celle de l'Australie/Nouvelle-Zélande, la France métropolitaine et des Antilles, mais le myélome y était plus précoce avec une surreprésentation masculine.

Tous les traitements sont disponibles en Calédonie, et la survie était comparable à la France métropolitaine pour la même période. Des études cytogénétiques (FISH) sont en cours pour déterminer s'il existe une particularité géographique des mutations liées au myélome en Nouvelle-Calédonie.

16-09 Évaluation du protocole bortézomib-thalidomide-dexaméthasone versus protocole bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone en induction chez les patients éligibles à une autogreffe des cellules souches hématopoïétiques

C. Guezlane¹, M. Mezroud², H. Brahimi^{*1}, S. Taoussi¹, MT. Abad¹, M. Bradai¹

¹ Hématologie, CAC, Laboratoire de recherche sur les Hémopathies Malignes et les Hémoglobinopathies, Université Blida 1, Blida, Algérie ;
² Hématologie, CAC centre anticancer, Blida, Algérie

Introduction. La prise en charge du MM a connu des avancées majeures ces 18 dernières années avec l'introduction de nouveaux agents. Pour les sujets éligibles à un traitement intensif, le traitement de référence en première ligne repose sur une induction triple, comprenant le bortézomib comme socle tels que le VCD, le VTD, le PAD ou le VRD. Une étude rétrospective analysant 2 essais consécutifs et un essai prospectif randomisé a montré que le protocole VTD est supérieur au protocole VCD en terme de réponse et de survie [1, 2]. L'objectif de ce travail est d'évaluer le rapport efficacité/tolérance du protocole VTD vs protocole VCD en induction.

Patients et méthodes. Notre étude porte sur 101 patients colligés au service entre septembre 2015 et décembre 2017 répartis en 2 groupes selon le régime d'induction utilisé : VTD ou VCD. Les 2 groupes ont été appariés selon l'âge, le sexe et le stade clinique. Les patients ont été classés selon la classification de Salmon-Durie (SD), les scores ISS et R-ISS. L'évaluation s'est faite selon les critères de l'IMWG 2011.

Résultats. Sur les 101 patients évalués, 56 patients étaient dans le bras VTD et 55 patients dans celui du VCD. Les 2 groupes étaient comparables. Dans le bras VTD l'âge médian est de 51 ans $\pm$ 8, le sex-ratio (M/F) 1,33, 46 patients étaient au stade IIIA selon SD, 30 au stade III selon l'ISS et 12 patients au stade III selon le R-ISS ; l'Ig monoclonale (IgG : 26 IgA : 10 IgD : 3 IgM : 1 κ/λ :11/5). Dans le bras VCD l'âge médian est de 53 ans $\pm$ 7, le sex-ratio (M/F) 1,20, 42 patients au stade IIIA selon SD, 16 au stade III selon l'ISS et 6 patients au stade III selon le R-ISS ; l'Ig monoclonale (IgG : 30 IgA : 11 IgD : 1 IgM : 1 κ/λ :8/4). Le nombre moyen de cycles d'induction est de 4 (1-4). Le taux de réponse globale (RC+TBRP+RP) est significativement supérieur dans le bras VTD vs bras VCD (100 % vs 92,3 % ;

p = 0,040). Le taux de RC+TBRP est de 64,2 % dans le bras VTD vs 50 % dans le bras VCD (p = 0,071). Cinq patients (4 %) sont décédés au cours de l'induction : suite à une infection (2 VTD, 2VCD) et 1 suite à un surdosage d'AVK (VCD). Quatre patients (3,9 %) dans le bras VTD ont présenté une neuropathie périphérique grade $\frac{3}{4}$ vs 2 patients (1,9 %) dans le bras VCD. Une toxicité hématologique grade $\frac{3}{4}$ a été seulement observée dans le bras VCD (3 cas).

Conclusion. Bien que l'effectif soit réduit, nos résultats rejoignent ceux de la littérature. Notre étude a montré une efficacité significative du VTD vs VCD. La tolérance dans les deux bras est très acceptable notamment hématologique et neurologique.

16-10 MIROIR, étude évaluant l'utilisation et l'efficacité du pomalidomide en vie réelle chez 1 682 patients inclus sur 3 ans et traités pour un myélome multiple en rechute et/ou réfractaire

C. Hulin^{*1}, M. Macro², S. Gourgou³, F. Lachenal⁴, C. Lenoir⁵, B. Arnulf⁶, D. Caillaud⁷, AM. Stoppa⁸, L. Vincent⁹, A. Jaccard¹⁰, P. Moreau¹¹, A. Perrot¹², M. Mohty¹³, L. Karlin¹⁴, C. Föhner-Sonntag¹⁵, JR. Eveillard¹⁶, S. Choquet¹⁷, J. Fontan¹⁸, X. Leleu¹⁹, O. Decaux²⁰

¹ Hématologie, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac ; ² Service d'hématologie clinique, CHU Caen, Caen ; ³ Direction, CLCC Montpellier, Montpellier ; ⁴ Oncohématologie, CH Pierre Oudot, Bourgoin ; ⁵ Hématologie, Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine, Bordeaux ; ⁶ Hématologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ; ⁷ Service d'hématologie, CHU de Dijon, Dijon ; ⁸ Hématologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille ; ⁹ Département d'hématologie clinique, Saint Eloi, Montpellier ; ¹⁰ Hématologie clinique, CHU Limoges, Limoges ; ¹¹ Service d'hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes ; ¹² Hématologie, CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy ; ¹³ Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, Paris ; ¹⁴ Hématologie clinique, Hospices Civils de Lyon, Lyon ; ¹⁵ Service d'oncologie, CHRU Hôpitaux Universitaires Strasbourg, Strasbourg ; ¹⁶ Hématologie clinique, CHRU de Brest, hôpital Morvan, Brest ; ¹⁷ Hématologie clinique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; ¹⁸ Hématologie, Hôpital Jean Minjos, Besançon ; ¹⁹ Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, CHU de Poitiers, Poitiers ; ²⁰ Médecine interne, CHU de Rennes, Rennes

Introduction. Le myélome multiple (MM) est le second cancer hématologique le plus fréquent. Le pomalidomide (POM) associé à de la dexaméthasone faible dose (LoDEX) a démontré son efficacité lors d'une étude de phase 3 randomisée avec une médiane de survie sans progression (SSP) de 4,0 mois dans le rMM. Notre étude a pour objectif de décrire l'efficacité et la tolérance du POM en pratique courante en France.

Matériels et méthodes. MIROIR est une étude nationale, multicentrique, non interventionnelle avec suivi rétrospectif (NCT02902900). Cette analyse intermédiaire présente les résultats des patients inclus entre le 1^{er} octobre 2014 et le 30 septembre 2017 et inclus dans le Registre imovid (outil de suivi du Plan de gestion des risques et plus particulièrement du Plan de prévention des grossesses). Les données sont collectées dans les dossiers médicaux. Le critère principal est la survie sans progression (SSP) à 6 mois.

Résultats. 1 682 patients inclus dans 138 centres (suivi médian à 23,7 mois). L'âge médian était de 69,7 ans et 509 patients (30,3 %) étaient âgés de $\geq$ 75 ans. Le délai médian entre le premier traitement (Tx) anti-MM et l'inclusion était de 52,1 mois. Le nombre de lignes médian avant POM était de 3 (0-9), avec 677 (40,3 %) ayant $\leq$ 2 lignes antérieures. Les Tx antérieurs les plus courants comprenaient le bortézomib (97,1 %), le lénalidomide (97,0 %), le melphalan (80,5 %) et la greffe de cellules souches autologues/allogéniques (50,3 %). Le POM était prescrit à 4 mg/j chez 978 patients (83,4 %) de moins de 75 ans et chez 318 patients (62,4 %) $\geq$ 75 ans. Le taux de SSP sur 6 mois était de 51,1 % (IC à 95 %, 48,4 % à 53,5 %). Les autres données de SSP sont reportées dans le tableau 1. Le TTNT médian était de 10,2 mois (IC à 95 %, 9,5-11,0). L'OS médiane était de 23,7 mois (IC à 95 %, 22,1-NR). Au total, 944 (56 %) des patients ont présenté un événement indésirable (EI). La dose de POM a été réduite en raison d'un EI chez 349 (21,0 %) des patients, le Tx a été interrompu temporairement ou définitivement chez 615 (36,6 %) et 278 (16,5 %) des patients pour EI. 1 352 (80,4 %) des patients ont reçu une thromboprophylaxie lors de l'initiation du POM.

Conclusion. Les résultats de cette analyse intermédiaire de l'étude MIROIR confirment l'efficacité du POM rapportée dans les essais cliniques et soulignent son rôle en tant que Tx dans le MM. Les résultats semblent supérieurs chez les patients traités au plus tôt dans la stratégie thérapeutique par POM. Cependant, au-delà de la troisième rechute l'efficacité de POM ne semble pas altérée par le nombre de lignes de traitements précédentes.

Les résultats de SSP suggèrent que l'efficacité de POM n'est pas altérée chez les patients de plus de 75 ans ou lorsque la dernière ligne de traitement était à base de lénalidomide.

Tableau 1. SSP en fonction des caractéristiques des patients à l'initiation du Tx

Sous-groupe	Nombre de patients	SSP médiane, mois (95 % CI)
Tous	1 682	6,2 [5,7-7,0]
Nombre de lignes précédentes 1-2 lignes/3 lignes/ $\geq$ 4 lignes	677/533/471	7,8 (6,2-9,1)/ 5,9 (4,8-6,7)/ 4,9 (4,2-6,2)
Par âge < 75 ans/ $\geq$ 75 ans	1 172/510	6,2 (5,7-7,3)/ 6,1 (5,3-7,0)
Par dernier Tx avant POM LEN/Autres	900/782	6,2 (5,6-7,3)/ 6,2 (5,5-7,1)

16-11 Le myélome multiple : Les particularités diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques de 123 cas colligés à l'hôpital militaire Avicenne de MarrakechEG. Boutyfrioua¹, H. Yahyaoui², M. Ait Ameur³, M. Chakour⁴¹ laboratoire d'hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc ;² Laboratoire d'hématologie, Hôpital militaire Avicenne, Marrakech, Maroc ;³ Laboratoire d'hématologie, Hôpital Militaire Avicenne, Marrakech, Maroc ;⁴ Hématologie, Hôpital M. Avicenne, Marrakech, Maroc

Introduction. Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique et sécrétant une immunoglobuline monoclonale. Il représente 80 % des gammopathies monoclonales et 15 % des hémopathies malignes.

L'objectif de notre travail était d'étudier le profil épidémiologique, clinique, biologique, radiologique, les aspects thérapeutiques et évolutifs du myélome multiple au laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech (HMA).

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective analytique, basée sur l'analyse des 123 cas de MM diagnostiqués au sein du service de laboratoire d'hématologie de l'HMA, sur une période de 7 ans, du janvier 2012 à octobre 2018.

Résultats. Notre population était faite de 98 hommes et 25 femmes. Le sex-ratio était de 3,9. L'âge moyen de nos malades était de 62,5. La symptomatologie clinique est dominée par les douleurs osseuses dans 66 % des cas, le syndrome anémique vient en deuxième position. Sur le plan radiologique, les lésions ostéolytiques sont présentes chez 70 % des cas et elles sont de siège différent.

Le bilan biologique a montré une VS élevée supérieure à 80 mm chez 90 % de nos malades, le pic monoclonal à l'EPP est observé chez 87,7 % des malades. L'insuffisance rénale et l'hypercalcémie sont respectivement présentes dans 28,4 % et 25 % des cas alors que l'anémie est retrouvée dans 82,9 %. La plasmocytose médullaire significative est retrouvée dans des cas 94,5 %. L'étude des principaux facteurs pronostiques du myélome multiple a montré un taux élevé de la β 2-microglobuline chez 17,5 % des malades et une hypalbuminémie chez 50 % des cas. Selon la classification de Salmon et Durie, 89,2 % de nos patients sont classés stade III, 9,8 % stade II et 1 % stade I. Sur le plan thérapeutique, une chimiothérapie a été instaurée chez 92,3 % de nos malades, le type de chimiothérapie a été choisi en fonction de la tranche d'âge et en fonction de la masse tumorale. Une rémission complète est obtenue dans 34,6 % des cas et une rémission partielle est observée dans 38,4 %. Le nombre de décès dans notre série est de 14 patients, soit 11,5 %.

Conclusion. Le profil clinique, biologique, radiologique et thérapeutique des myélomateux dans notre série paraît proche de celui du sujet myélomateux des autres séries des pays en voie de développement, où la majorité d'entre eux sont classés au stade III selon la classification de Salmon et Durie. D'où l'intérêt d'installation des nouveaux marqueurs plus précoces de diagnostic de myélome.

16-12 Pomalidomide, bortézomib et dexaméthasone versus bortézomib et dexaméthasone dans le myélome multiple en rechute ou réfractaire : résultats de l'essai de phase 3 OPTIMISMT. Facon¹, MA. Dimopoulos², K. Weisel³, P. Moreau⁴, X. Leleu⁵, L. Anderson⁶, D. White⁷, J. San Miguel⁸, P. Sonneveld⁹, X. Yu¹⁰, T. Vi Nguyen¹¹, A. Bensmaine¹², T. Biyukov¹², T. Peluso¹¹, P. Richardson¹³

¹ Service des maladies du sang, CHRU, Lille ; ² Clinical Therapeutics, Université d'Athènes, Athènes, Grèce ; ³ Oncologie, Tübingen University Hospital, Tübingen, Allemagne ; ⁴ Service d'hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes ; ⁵ Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, CHU de Poitiers, Poitiers ; ⁶ Médecine interne, hématologie/oncologie, UT Southwestern Medical Center, Dallas, États-Unis ; ⁷ Service d'hématologie, Université Dalhousie et QEII Health Sciences Centre, Halifax, Canada ; ⁸ Médecine clinique et translationnelle, Clinique Universitaire de Navarra – CIMA – IdiSNA, Pamplona, Espagne ; ⁹ Service d'hématologie, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, Pays-Bas ; ¹⁰ Statistiques, Celgene Corporation, Summit, États-Unis ; ¹¹ Clinical R&D, Celgene Corporation, Summit, États-Unis ; ¹² Clinical R&D, Celgene International, Boudry, Suisse ; ¹³ The Lebow Institute for Myeloma Therapeutics and Jerome Lipper Myeloma Center, Institut du Cancer Dana-Farber, Faculté de Médecine d'Harvard, Boston, États-Unis

Introduction. Le lénalidomide (LEN) devenant un Tx de référence de la prise en charge des patients (pts) nouvellement diagnostiqués d'un myélome multiple (NDMM), les pts pour lesquels LEN n'est plus une option, y compris les pts réfractaires (réf) au LEN sont désormais une réalité clinique. L'activité synergique du POM-Dex $\pm$ BORT a déjà démontré un bénéfice clinique dans le MMRR1,2. Les données de l'ensemble de la population de l'étude de phase 3 OPTIMISM comparant Pvd vs Vd ainsi que l'analyse en sous-groupe des pts traités en deuxième ligne (L2), en fonction du statut exposés et/ou réf au LEN, sont rapportés ici à travers les résultats finaux de la survie sans progression (SSP) et de la tolérance.

Matériels et méthodes. Les pts devaient être atteints de MMRR, préalablement traités par 1-3 lignes de Tx, comprenant $\geq$ 2 cycles de LEN. Les pts étaient randomisés entre Pvd ou Vd. Les pts recevaient POM 4 mg/j des jours (J) 1-14 dans le bras Pvd ; dans les deux bras, BORT était administré à 1,3 mg/m² les J 1, 4, 8 et 11 des cycles 1-8 et au J 1 et 8 des cycles 9+ et Dex 20 mg/J (10 mg si âgés $>$ 75 ans) le J du BORT et celui d'après, chaque cycle de 21 J. Le Tx était poursuivi jusqu'à progression. Le critère principal était la SSP.

Résultats.

559 pts ont été inclus : 281 Pvd et 278 Vd. L'âge médian était 67 et 68 ans respectivement. Tous les pts avaient été préalablement traités par LEN (dont 71 % vs 69 % LEN réfractaires), 72 % vs 73 % avaient reçu BORT, et 70 % vs 66 % étaient réfractaires à la dernière L de Tx. Le nombre médian de L de Tx précédents était 2 ; 111 (40 %) dans le bras Pvd et 115 (41 %) Vd avaient eu 1 L de Tx antérieur. Après un suivi médian de 16 mois, Pvd a réduit de manière significative le risque de progression ou de décès par

	ITT		Patients en L2		Pts en L2 réf au LEN		Pts en L2 non réf au LEN	
	PVd n = 281	Vd n = 278	PVd n = 111	Vd n = 115	PVd n = 64	Vd n = 65	PVd n = 47	Vd n = 50
SSP médiane, mois	11,20	7,10	20,73	11,63	17,84	9,49	22,01	11,96
HR (95 %, IC), p	0,61 [0,49 - 0,77], < 0,0001		0,54 [0,36 - 0,82], 0,0027		0,55 [0,33 - 0,94], 0,0276		0,54 [0,29 - 1,01], 0,0491	
ORR ($\geq$ RP), %	82,2	50,0	90,1	54,8	85,9	50,8	95,7	60,0
$\geq$ TBRP, %	52,7	18,3	61,3	22,6	56,3	23,1	68,1	22

39 % vs Vd, les résultats de SSP et du taux de réponse globale (ORR) sont détaillés dans le *tableau 1*. Les données de survie globale ne sont pas matures. La majorité des événements indésirables (EI) de grade 3/4 concomitants au Tx dans la population ITT étaient les neutropénies (42 % vs 9 %), infections (31 % vs 18 %), et les thrombopénies (27 % vs 29 %).

Conclusion. OPTIMISMM est la seule étude de phase 3 à rapporter dans le MMRR une amélioration significative de la SSP de 39 % en faveur de PVd vs Vd chez une population exposée au LEN (dont 70 % réf). En L2, PVd réduit le risque de progression et de décès de 45 % et 46 % vs Vd chez des pts LEN réf ou non respectivement. Dans les deux sous-groupes, PVd a amélioré de manière significative le taux de réponse globale et a conduit à des réponses plus profondes vs Vd. Les EI du Tx par PVd étaient cohérents avec les EI connus de POM, BORT et Dex. Ces données démontrent que PVd est efficace et bien toléré pour les pts chez qui LEN n'est plus une option, incluant les pts LEN réf, ceci supportant son utilisation dès la deuxième ligne de Tx.

16-13 Ixazomib plus lénalidomide et dexaméthasone chez des patients atteints de myélome multiple en rechute/réfractaire : analyse globale de l'étude observationnelle INSIGHT MM et du registre tchèque des gammopathies monoclonales

X. Leleu^{*1}, V. Maisnar², E. Terpos³, H.C. Lee⁴, A. Chari⁵, J.G. Berdeja⁶, K. Weisel⁷, S.Z. Usmani⁸, V.T.M. Hungria⁹, M. Boccadoro¹⁰, L. Brožová¹¹, M. Baržanova¹², K. Ren¹³, D.M. Stull¹⁴, R. Hájek¹⁵

¹ Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, CHU de Poitiers, Poitiers ; ² Département de médecine - hématologie, Hôpital Universitaire Charles et Faculté de médecine, Hradec Králové, République Tchèque ; ³ Département thérapeutique clinique, Université d'Athènes, Faculté de Médecine, Athens, Grèce ; ⁴ Département du lymphome et du myélome, Université du Texas, Centre de lutte du cancer M.D. Anderson, Houston, États-Unis ; ⁵ Hématologie-oncologie, Faculté de Médecine du Mount Sinai, New York, NY, États-Unis ; ⁶ Département d'hématologie, Institut de recherche Sarah Cannon, Nashville, États-Unis ; ⁷ Département de médecine interne ii, CHU Tübingen, Tübingen, Allemagne ; ⁸ Département d'oncologie et des pathologies du sang, Institut du Cancer Levine, Charlotte, États-Unis ; ⁹ Département d'hématologie, Clinique de São Germano et Faculté de médecine Santa Casa, São Paulo, Brésil ; ¹⁰ Unité du myélome, division d'hématologie, Università degli Studi di Torino, Torino, Italie ; ¹¹ Département de l'analyse des données, Institut d'Analyse et de Biostatistique, Ltd., Brno, République Tchèque ; ¹² Département des projets cliniques, Institut d'Analyse et de Biostatistique, Ltd., Brno, République Tchèque ; ¹³ Global statistics and quantitative sciences, Millennium Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Ltd, Cambridge, États-Unis ; ¹⁴ Global medical affairs, Millennium Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Ltd, Cambridge, États-Unis ; ¹⁵ Département d'hématologie-oncologie, CHU d'Ostrava, Ostrava, République Tchèque

Introduction. L'inhibiteur du protéasome par voie orale, ixazomib, est autorisé dans > 60 pays en association au lénalidomide et la dexaméthasone chez les patients atteints de RRMM ayant reçu ≥ 1 traitement antérieur. Les données comparant l'efficacité des nouveaux traitements dans les études cliniques à celle observée en conditions de vie réelles sont actuellement limitées. Pour évaluer l'efficacité d'IRd chez le RRMM, nous avons analysé les données des patients de l'étude prospective observationnelle internationale en cours, INSIGHT MM (NCT02761187), qui a inclus ~4 200 patients atteints de MM, et celles du registre tchèque qui regroupe les données cliniques de > 6 000 patients atteints de MM recrutés dans 19 centres tchèques et 4 centres slovaques.

Patients et méthodes. L'analyse a identifié les patients RRMM traités par IRd ayant reçu 1-3 (INSIGHT MM) ou ≥ 1 (RMG tchèques) traitements antérieurs. Les données des patients sous IRd devaient être recueillies prospectivement ; les patients ayant reçu un traitement additionnel dans la même ligne de traitement qu'IRd étaient exclus. Les données au niveau des patients individuels (démographiques, caractéristiques de la maladie, lignes antérieures, efficacité et tolérance) ont été intégrées et analysées pour tous les patients.

Résultats. Au total, 163 patients RRMM traités par IRd dans 9 pays ont été inclus dans l'analyse (50 INSIGHT MM, 113 RMG tchèque). L'âge médian était de 67 ans. Lors du diagnostic, 26 % des patients présentaient un stade III selon l'ISS ; le délai médian entre le diagnostic et l'initiation d'IRd était de 42,6 mois ; 71 % des patients avaient un score ECOG ≥ 1. 50 %/30 %/20 % des patients ont reçu IRd en traitement de 2e/3e/≥ 4e ligne de traitement. Les raisons les plus fréquentes d'instauration d'IRd ont été la survenue d'une récurrence/progression (90 %) et des lésions osseuses (53 %). Les traitements antérieurs ont inclus le bortézomib (89 %), la transplantation (61 %), le thalidomide (42 %), le lénalidomide (21 %), le carfilzomib (11 %), le daratumumab (3 %), le pomalidomide (2 %). La durée médiane du traitement était de 14,0 mois (IC95 % : 11,2-23,0) ; 62 % des patients étaient sous traitement à la date limite de recueil des données. Sur les 105 patients évaluable, le taux de réponse globale

(ORR, ≥ réponse partielle) était de 74 %, avec 31 % ≥ VGPR ; Le délai médian avant la première (RMG tchèques)/la meilleure (INSIGHT MM) réponse était respectivement de 1,1 mois/3,7 mois. La PFS médiane était de 20,9 mois (IC95 % : 13,0-28,7) (taux de PFS à 12 mois : 65 %). Le temps médian jusqu'à la prochaine thérapie était de 26,2 mois (IC95 % : 9,6-42,8), (taux à 12 mois : 73 %). 23 % des patients ont reçu des traitements ultérieurs, y compris bortézomib (24 %), pomalidomide (24 %), thalidomide (16 %), daratumumab (16 %), carfilzomib (14 %) ou lénalidomide (8 %). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte (81 % des patients vivants à 12 mois). Des diminutions de doses d'ixazomib/lénalidomide ont été nécessaires respectivement chez 18 %/37 % des patients.

Conclusion. En pratique clinique, IRd est bien toléré et son efficacité (ORR : 74 % ; PFS médiane : 20,9 mois) est comparable à celle décrite dans l'étude de phase 3 TOURMALINE-MM1 (ORR 78 %, PFS médiane 20,6 mois).

16-14 Ixazomib prolonge significativement la survie sans progression après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué : étude de phase 3 TOURMALINE-MM3

P. Moreau^{*1}, M.A. Dimopoulos², F. Gay³, M. Beksac⁴, R. Hájek⁵, K. Weisel⁶, A. Pluta⁷, S. Zweegman⁸, K. Suryanarayan⁹, Z. Teng¹⁰, A. Palumbo¹¹, AB. Dash¹², R. Labotka⁹, V. Rajkumar¹³

¹ Service d'hématologie clinique, Hôpital-Dieu, Nantes ; ² Hématologie et oncologie médicale, département thérapeutique clinique, Université d'Athènes, Athens, Grèce ; ³ Département d'oncologie et d'hématologie, CHU de Turin, Turin, Italie ; ⁴ Département d'hématologie, Université d'Ankara, Ankara, Turquie ; ⁵ Département d'hématologie-oncologie, CHU d'Ostrava, Ostrava, République Tchèque ; ⁶ Département de médecine interne ii, Hôpital Universitaire de Tübingen, Tübingen, Allemagne ; ⁷ Département d'hématologie, Université de Lodz, Centre multidisciplinaire de traumatologie et d'oncologie Nicolas Copernicus, Łódź, Pologne ; ⁸ Département d'hématologie, Centre universitaire médical, Université d'Amsterdam, Centre de lutte contre le cancer, Amsterdam, Pays-Bas ; ⁹ Recherche clinique oncologie, Millennium Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Ltd, Cambridge, États-Unis ; ¹⁰ Biostatistique, Millennium Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Ltd, Cambridge, États-Unis ; ¹¹ Unité du myélome, division d'hématologie, Université de Turin, CHU S Giovanni Battista, Torino, Italie ; ¹² Médecine translationnelle, Millennium Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Ltd, Cambridge, États-Unis ; ¹³ Division d'hématologie, département de médecine interne, Clinique Mayo, Rochester, États-Unis

Introduction. Le traitement d'entretien après une autogreffe peut prolonger le contrôle de la maladie et les chances de survie des patients NDMM. Seul lénalidomide est autorisé dans cette indication mais est associé à l'apparition de second cancer primitif et de problèmes de tolérance. Les inhibiteurs du protéasome (IP) sont la pierre angulaire du traitement du MM. Le traitement d'entretien par bortézomib après une autogreffe a montré des bénéfices mais pas dans le cadre d'une étude de phase 3 versus placebo et son utilisation en condition de vie réelle est limitée de part des problèmes de tolérance et son mode administration. Il est nécessaire de disposer d'un traitement d'entretien par IP oral pouvant être administré à long terme, susceptible d'améliorer la profondeur de la réponse sans apparition de toxicité cumulée ou tardive, tout en étant plus pratique pour les patients.

Patients et méthodes. L'étude de phase 3 TOURMALINE-MM3 multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo (NCT02181413) a comparé un traitement d'entretien hebdomadaire par ixazomib à un placebo chez des patients NDMM ayant au moins une réponse partielle après un traitement d'induction comprenant un IP et/ou un agent immunomodulateur suivi d'une autogreffe. Les patients ont été randomisés selon un rapport 3/2 et recevaient soit ixazomib (n = 395) ou placebo (n = 261) les jours 1, 8 et 15 de cycles de 28 jours pendant environ 24 mois ou jusqu'à progression ou apparition d'une toxicité. La dose d'ixazomib était de 3 mg pendant les cycles 1-4, et était augmentée à 4 mg à partir du cycle 5 si elle était bien tolérée les cycles 1-4. Le critère d'évaluation principal était la PFS.

Résultats. Les caractéristiques des patients et de la maladie étaient dans l'ensemble équilibrées entre les 2 groupes. Lors de l'analyse des données (suivi médian de 31 mois, 54 % d'événements PFS), il y avait une diminution de 28 % du risque de progression/décès avec ixazomib vs placebo, correspondant à une amélioration de 39 % de la PFS (médiane PFS 26,5 vs 21,3 mois ; HR : 0,72 ; IC95 % : [0,58-0,89] ; p = 0,0023). Le traitement d'entretien par ixazomib a conduit à des taux plus élevés d'approfondissement de la réponse comparativement au placebo (RR : 1,41 ; IC95 % : [1,10-1,80] ; p = 0,0042). La conversion MRD positif en

MRD négatif a été observée chez 12 % des patients du bras ixazomib versus 7 % des patients du bras placebo. Le taux d'arrêt de traitement pour EI a été de 7 % sous ixazomib vs 5 % sous placebo. 42 % vs 26 % des patients ont eu des EI de grade ≥ 3 , 27 % vs 20 % ont eu des EI graves et 1 patient vs 0 est décédé sous traitement. Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquents étaient des infections (15 % vs 8 %), des troubles gastro-intestinaux (6 % vs 1 %), des neutropénies (5 % vs 3 %) et des thrombopénies (5 % vs < 1 %). Les taux de neuropathie périphérique ont été de 19 % vs 15 %. Le taux de second cancer primitif a été de 3 % dans les deux groupes.

Conclusion. Du fait d'une amélioration significative de la PFS, de l'approfondissement de la réponse, d'un taux de conversion MRD négatif plus important avec ixazomib vs placebo, et d'un profil de tolérance favorable, le traitement d'entretien par ixazomib est une option intéressante chez les patients répondeurs après une autogreffe.

16-15 Efficacité de daratumumab en association avec les standards de traitement chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute/réfractaire exposés ou réfractaires au lénalidomide : analyse des études CASTOR, POLLUX, et MMY1001

T. Facon^{*1}, M.V. Mateos², S. Lentzsch³, H. Quach⁴, M. Capra⁵, R. Ovillo⁶, J.C. Jo⁷, H.J. Shin⁸, P. Sonneveld⁹, M. Qi¹⁰, H. Amin¹¹, J. Wang¹¹, X. Qin¹⁰, L. Okonkwo¹¹, J. Ukrepec¹², S. Trivedi¹⁰, K. Suzuki¹³, M.A. Dimopoulos¹⁴, M. Cavo¹⁵, A. Nooka¹⁶, A. Chari¹⁷, S.Z. Usmani¹⁸

¹ Département d'hématologie, Hôpital universitaire de Lille, Lille ; ² Département d'hématologie, Hôpital universitaire de Salamanque/IBSAL, Salamanque, Espagne ; ³ Centre médical de l'université de Colombia, New York, NY, États-Unis ; ⁴ Hôpital St. Vincent, Université de Melbourne, Melbourne, Australie ; ⁵ Instituto do Cancer - Hospital Mae de Deus, Porto Alegre, Brésil ; ⁶ Hospital Angeles Lomas, Naucalpan de Juárez y alrededores, Brésil ; ⁷ Hôpital universitaire d'Ulsan, Ulsan, République de Corée ; ⁸ Hôpital universitaire national de Pusan, Busan, République de Corée ; ⁹ Département d'hématologie, Centre médical Erasmus, Rotterdam, Pays-Bas ; ¹⁰ Janssen Research & Development, LLC, Spring House, PA, États-Unis ; ¹¹ Janssen Research & Development, LLC, Raritan, NJ, États-Unis ; ¹² Janssen Global Medical Affairs, LLC, Horsham, PA, États-Unis ; ¹³ Département d'hématologie, Centre médical de la Croix-Rouge japonaise, Tokyo, Japon ; ¹⁴ Université nationale et capodistrienne d'Athènes, Athènes, Grèce ; ¹⁵ Institut d'hématologie seragnoli, département de médecine expérimentale, diagnostique et spécial, Université de Bologne, Bologna, Italie ; ¹⁶ Département d'hématologie et oncologie médicale, Institut du cancer Winship Cancer, Emory, GA, États-Unis ; ¹⁷ Institut du cancer Tisch, Faculté de médecine du Mount Sinai, New York, NY, États-Unis ; ¹⁸ Institut du cancer Levine/Atrium Health, Charlotte, NC, États-Unis

Introduction. L'utilisation croissante du lénalidomide (len) chez les patients nouvellement diagnostiqués impose de trouver des schémas thérapeutiques efficaces pour les pts en rechute exposés ou réfractaires au len. Le daratumumab (D), anticorps monoclonal humain (AcM) ciblant le CD38, a un mécanisme d'action à la fois direct sur la tumeur et d'immunomodulation. Afin d'évaluer l'efficacité de l'association de D aux traitements standards chez des pts atteints d'un MMRR exposés ou réfractaires au len, les données issues de sous-groupes de pts des études CASTOR, POLLUX, et MMY1001 ont été évaluées.

Matériels et méthodes. CASTOR et POLLUX sont des études de phase 3 évaluant respectivement D plus bortézomib/dexaméthasone (D-Vd) vs Vd et len/dexaméthasone (D-Rd), versus Rd chez des pts atteints d'un MMRR ayant reçu ≥ 1 ligne antérieure traitement (LAT). Les pts réfractaires au len n'étaient pas éligibles à l'étude POLLUX. Les pts de l'étude de phase 1 MMY1001 atteints d'un MMRR traités par D plus carfilzomib/dexaméthasone (D-Kd) ou pomalidomide/dexaméthasone (D-Pd) ont été inclus.

Résultats. Le nombre médian (intervalle) de LAT était de 2 (1 à 10) dans CASTOR, de 1 (1 à 11) dans POLLUX, et, pour l'étude MMY1001, de 2 (1 à 4) dans la cohorte D-Kd, et de 4 (1 à 13) dans la cohorte D-Pd. Au total, 493 pts (323 traités par D) avaient préalablement reçu du len dans les 3 études. Chez les pts exposés au len dans l'étude CASTOR, la PFS médiane était de 9,5 contre 6,1 mois (HR, 0,40 ; IC à 95 %, 0,28-0,58 ; $P < 0,0001$) après un suivi médian de 31,3 mois. De même pour l'étude POLLUX, une PFS plus longue a été observée parmi les pts exposés au len par rapport aux pts sous Rd (médiane, 38,9 mois contre 18,6 mois ; HR, 0,39 ; IC à 95 %, 0,22-0,70 ; $P = 0,0010$). Dans CASTOR et POLLUX, les réponses (ORR : CASTOR, 80 % contre 53 % ; POLLUX, 84 % contre 64 %) et les taux de MRD négative (10^{-5} ; CASTOR, 8 % contre 0,8 % ; POLLUX, 32 % contre 6 %) étaient significativement plus élevés ($P < 0,05$; toutes les comparaisons) pour les schémas contenant D par rapport au traitement standard.

Au total, 284 pts (203 traités par D) étaient réfractaires au len dans les études CASTOR et MMY1001. Parmi les pts réfractaires au len dans l'étude

CASTOR, la PFS médiane était de 7,8 contre 4,9 mois (HR 0,44 ; IC à 95 %, 0,28-0,68 ; $P = 0,0002$). Chez ces patients, des taux de réponse (ORR, 77 % contre 49 % ; $\geq$ RC, 16 % contre 4 % ; réponse $\geq$ TBRP, 45 % contre 10 %) et des taux de MRD négative (10^{-5} ; 8 % contre 0 %) significativement plus élevés dans la bras D-Vd vs Vd ont été observés.

Dans l'étude MMY1001, presque tous les pts sous D-Kd et D-Pd avaient été exposés au len et la plupart étaient réfractaires au len. Chez tous les pts traités, la PFS médiane n'a pas été atteinte pour D-Kd après un suivi médian de 12 mois ; la PFS médiane était de 9,9 mois pour D-Pd après un suivi médian de 28,1 mois. Parmi les pts sous D-Kd réfractaires au len, la PFS médiane était de 14,1 mois. Chez tous les pts traités, l'ORR était de 66 % sous traitement par D-Pd et de 84 % sous traitement par D-Kd (79 % chez les pts réfractaires au len).

Conclusion. Chez les pts exposés ou réfractaires au len, D a permis d'obtenir des réponses profondes et une PFS prolongée, quel que soit le traitement standard associé ou le nombre de LAT.

16-16 Actualisation à trois ans de l'étude de phase 3 POLLUX évaluant le daratumumab plus lénalidomide et dexaméthasone versus lénalidomide et dexaméthasone dans le myélome multiple en rechute ou réfractaire

P. Moreau^{*1}, N.J. Bahlis², M.A. Dimopoulos³, D. White⁴, L. Benboubker⁵, G. Cook⁶, M. Leiba⁷, P.J. Ho⁸, K. Kim⁹, N. Takezako¹⁰, M. Krevvata¹¹, C. Chiu¹¹, X. Qin¹¹, L. Okonkwo¹², S. Trivedi¹¹, M. Qi¹¹, J. San-Miguel¹³

¹ Service d'hématologie clinique, Hôpital universitaire Hôtel-Dieu, Nantes ; ² Arnie charbonneau institut du cancer, Université de Calgary, Calgary, Canada ; ³ Clinical therapeutics, Université nationale et capodistrienne d'Athènes, Athènes, Grèce ; ⁴ Hematology, Université Dalhousie et Centre de la santé et des sciences QEII, Halifax, Canada ; ⁵ Service d'hématologie et thérapie cellulaire, Hôpital Bretonneau, Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU), Tours ; ⁶ Département d'hématologie, Centre anticancéreux de Leeds, Hôpital universitaire St James, Leeds, Royaume Uni ; ⁷ Hôpital universitaire assuta, Faculté des sciences de la santé, Université Ben Gourion du Néguev, Ramat gan, Israël ; ⁸ Institut d'hématologie, Hôpital royal du Prince Alfred, Camperdown, Australie ; ⁹ Division d'hématologie/oncologie, département de médecine, Faculté de médecine de l'Université Sungkyunkwan, Centre médical Samsung, Séoul, République de Corée ; ¹⁰ Hematology, Centre médical des catastrophes, Tachikawa, Japon ; ¹¹ Janssen Research & Development, LLC, Spring House, PA, États-Unis ; ¹² Janssen Research & Development, LLC, Raritan, NJ, États-Unis ; ¹³ Clínica universidad de navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Idisna, Ciberonc, Pampelune, Espagne

Introduction. Le daratumumab (D) est un anticorps monoclonal humain (AcM) ciblant le CD38 avec un mécanisme d'action à la fois direct sur la tumeur et d'immunomodulation. Dans l'étude POLLUX, D-Rd a réduit le risque de progression ou de décès de 63 % et augmenté l'ORR par rapport à Rd (93 % contre 76 % ; $P < 0,001$) chez des patients (pts) atteints d'un MMRR. Nous vous présentons les données d'efficacité et de tolérance de POLLUX, dont le maintien de la MRD négative, mises à jour avec un suivi > 3 ans.

Matériels et méthodes. Des pts ayant reçu ≥ 1 ligne antérieure de traitement (LAT) ont été randomisés pour recevoir Rd (R : 25 mg PO aux Jrs 1 à 21 de chaque cycle de 28 jrs ; d : 40 mg 1x/sem.) $\pm$ D (16 mg/kg IV 1x/sem. pour les cycles [C] 1 à 2, 1x/2 sem. des cycles 3 à 6, puis 1x/4 sem. jusqu'à progression). La MRD était évaluée par séquençage (NGS) lors d'une RC suspectée, à 3 et 6 mois après RC confirmée, et tous les 12 mois si la RC était maintenue. Le maintien de la MRD négative (10^{-5}) pendant ≥ 6 ou ≥ 12 mois a été évalué. La PFS2 (temps entre la randomisation et la progression de la maladie après la ligne suivante ou le décès) était un paramètre exploratoire.

Résultats. 569 pts ont été randomisés (D-Rd, n = 286 ; Rd, n = 283). Avec un suivi médian de 39,5 mois, D-Rd a significativement prolongé la PFS versus Rd (médiane, non atteinte [NA] vs 17,5 mois ; HR, 0,44 ; IC à 95 %, 0,35-0,55 ; $P < 0,0001$) ; le taux de PFS à 36 mois était 55 % contre 28 %. D-Rd a prolongé la PFS par rapport à Rd chez des pts ayant reçu 1 LAT (médiane, NA contre 19,6 mois ; HR, 0,42 ; IC à 95 %, 0,30-0,59 ; $P < 0,0001$) et 1 à 3 LAT (médiane, NA contre 17,5 mois ; HR, 0,43 ; IC à 95 %, 0,34-0,54 ; $P < 0,0001$). Un bénéfice de PFS pour D-Rd par rapport à Rd a également été observé, quel que soit le statut cytogénétique. D-Rd a atteint un ORR significativement plus élevé versus Rd (93 % contre 76 %), avec des taux de $\geq$ TBRP de 80 % contre 49 % et de $\geq$ RC de 56 % contre 23 % ; (tous $P < 0,0001$). La négativité de la MRD (10^{-5}) a été obtenue chez 30 % des pts sous D-Rd contre 5 % avec Rd ($P < 0,000001$). Dans la population ITT, le maintien de la MRD négative ≥ 6 mois a été obtenu chez 16 % des pts sous D-Rd contre 0,7 % des pts sous Rd et chez 13 % des pts sous D-Rd contre 0,4 % des pts sous Rd pendant ≥ 12 mois (les deux $P < 0,0001$). Dans le groupe D-Rd, 98 (34 %) événements d'OS ont été observés contre 118 (42 %) avec Rd ; le suivi est en cours. La durée médiane du traitement était 34,3 mois pour D-Rd contre 16,0 mois pour Rd. Les EIST de grade 3/4 les plus fréquents

(≥ 10 %) observés avec D-Rd par rapport à Rd incluait neutropénie, anémie, thrombocytopénie, pneumonie, et diarrhée. Aucune différence n'a été observée entre D-Rd et Rd dans les interruptions dues aux EIST (14 % dans chaque groupe) ou les incidences de cancers primitifs secondaires (7 % dans chaque groupe). Des données avec un suivi médian plus important, incluant la médiane de PFS du bras expérimental, seront présentées lors du congrès.

Conclusion. Après un suivi > 3 ans, D-Rd a continué à présenter un bénéfice clinique significatif par rapport à Rd chez les pts atteints d'un MMND. Le taux plus important de maintien de la MRD négative avec D-Rd vs Rd suggère que la poursuite du traitement par D-Rd entraîne des réponses profondes et retarde la progression de la maladie. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

16-17 Étude de phase 3 randomisée évaluant daratumumab en association au lénalidomide et la dexaméthasone versus lénalidomide et dexaméthasone chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non éligibles à la greffe

T. Facon^{*1}, SK. Kumar², T. Plesner³, R. Orlowski⁴, P. Moreau⁵, NJ. Bahlis⁶, S. Basu⁷, H. Nahi⁸, C. Hulin⁹, H. Quach¹⁰, H. Goldschmidt¹¹, M. O'Dwyer¹², A. Perrot¹³, CP. Venner¹⁴, K. Weisel¹⁵, JR. Mace¹⁶, T. Ahmadi¹⁷, C. Chiu¹⁸, J. Wang¹⁹, R. Van Rampaergh²⁰, CM. Uhlar¹⁸, R. Kobos¹⁹, M. Qi¹⁸, SZ. Usmani²¹

¹ Service des maladies du sang, Hôpital Claude Huriez, Lille ; ² Département d'hématologie, Clinique Mayo de Rochester, Rochester, MN, États-Unis ; ³ -, Hôpital Vejle et université du sud du Danemark, Vejle, Danemark ; ⁴ Département du lymphome et du myélome, Centre anticancéreux Anderson de l'Université du Texas M.D., Houston, États-Unis ; ⁵ Hématologie, Hôpital universitaire Hôtel-Dieu, Nantes ; ⁶ Institut du Cancer Arnie Charbonneau, Université de Calgary, Calgary, Canada ; ⁷ -, Hôpitaux royaux de Wolverhampton du trust de la NHS, Wolverhampton, Royaume Uni ; ⁸ Institut Karolinska, département de médecine, division d'hématologie, Hôpital universitaire de Karolinska à Huddinge, Stockholm, Suède ; ⁹ Département d'hématologie, Hôpital de Haut-L'évêque, Hôpital universitaire, Pessac ; ¹⁰ Hôpital St. Vincent, Université de Melbourne, Melbourne, Australie ; ¹¹ Hématologie, Hôpital universitaire Heidelberg et Centre national des maladies tumorales (NCT), Heidelberg, Allemagne ; ¹² Dépt. de médecine/hématologie, NUI, Galway, Irlande ; ¹³ Département d'hématologie, Hôpital universitaire, Vandœuvre-lès-Nancy ; ¹⁴ -, Division d'oncologie médicale de l'Université de l'Alberta, Edmonton, Alberta, Canada ; ¹⁵ Oncologie, Abteilung Fier Innere Medizin II, Universitätsklinikum Tuebingen der Eberhard-Karls-Universität, Allemagne ; ¹⁶ -, Institut des spécialistes et de la recherche sur le cancer de Floride, St. Petersburg, FL, États-Unis ; ¹⁷ -, Genmab US, Inc., Princeton, États-Unis ; ¹⁸ -, Janssen Research & Development, Spring House, PA, États-Unis ; ¹⁹ -, Janssen Research & Development, Raritan, NJ, États-Unis ; ²⁰ -, Janssen Research & Development, Beerse, Belgique ; ²¹ -, Institut du cancer Levine/Atrium Health, Charlotte, NC, États-Unis

Introduction. Le daratumumab (D) est un anticorps monoclonal humain (ACm) de type IgG1κ ciblant le CD38. Dans 3 études de phase 3, D associés aux standards de traitement chez des pts atteints d'un MMND ou d'un MMND non éligibles à la greffe a entraîné une réduction ≥ 50 % du risque de progression ou de décès. Parmi ces études, POLLUX (D-Rd) a montré le plus grand bénéfice, avec une réduction de 63 % du risque de progression ou de décès chez les pts atteints de MM ayant reçu ≥ 1 ligne de traitement antérieure. Du fait de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de D-Rd, nous avons mené une étude de phase 3 (MAIA) pour évaluer D-Rd versus Rd chez des pts atteints d'un MMND non éligibles à la greffe. Nous rapportons ici l'analyse intermédiaire préspecifiée de l'étude MAIA.

Matériels et méthodes. Des pts non éligibles à une chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches autologues (GCSA) en raison de leur âge (≥ 65 ans) ou de comorbidités ont été randomisés selon un rapport 1/1 pour recevoir Rd ± D. La stratification était basée sur le stade ISS (I, II, III), la zone géographique (Amérique du Nord vs autre) et l'âge (< 75 vs ≥ 75 ans). Tous les pts ont reçu des cycles de traitement par Rd ± D de 28 jrs. R : 25 mg PO 1x/sem. aux Jrs 1-21 ; d : 40 mg PO aux Jrs 1, 8, 15 et 22 ± D à la dose de 16 mg/kg IV 1x/sem. pour les cycles 1-2, 1x/2 sem. pour les cycles 3-6, et 1x/4 sem. par la suite. Les pts ont été traités jusqu'à la progression ou survenue d'une toxicité inacceptable. Le critère d'évaluation principal était la PFS ; les principaux critères d'évaluation secondaires incluait l'ORR, le taux de MRD négative (10⁻³), et la tolérance.

Résultats. 737 pts (368 sous D-Rd ; 369 sous Rd) ont été randomisés. Les principales caractéristiques initiales étaient bien équilibrées entre les bras. L'âge médian (intervalle) était de 73 (45-90) ans, dont 44 % de pts âgés de ≥ 75 ans, 52 % étaient des hommes et 27 %, 43 %, 29 % étaient au stade ISS I, II, et III, respectivement. Parmi les 642 pts évaluable pour l'analyse FISH/caryotype, 14 % présentaient un risque cytogéné-

tique élevé. L'analyse intermédiaire préspecifiée a été réalisée après la survenue de 240 événements de PFS, le 24 septembre 2018 avec un suivi médian de 28 mois. Le HR pour la PFS était de 0,56 (IC à 95 %, 0,43 à 0,73 ; P < 0,0001), représentant une réduction de 44 % du risque de progression ou de décès avec D-Rd. La PFS médiane pour Rd était de 31,9 mois et n'a pas été atteinte pour D-Rd. L'ajout de D à Rd a entraîné des réponses plus profondes, avec un taux de ≥ RC de 47,6 % dans le bras D-Rd contre 24,9 % dans le bras Rd et un taux de ≥ TBRP de 79,3 % dans le bras D-Rd contre 53,1 % dans le bras Rd (les deux P < 0,0001). Au total, 19 % des pts sont décédés et le HR pour l'OS était de 0,78 (IC à 95 %, 0,56 à 1,1) ; le suivi est en cours. Des taux plus élevés (différence ≥ 5 %) de pneumonie, neutropénie, et leucopénie de grades 3/4 ont été observés avec D-Rd. Le profil de tolérance est cohérent avec celui précédemment rapporté dans les études portant sur D. L'ensemble des données sera présenté avec des critères d'évaluation de l'efficacité supplémentaires.

Conclusion. L'ajout de D à Rd chez des pts atteints d'un MMND non éligibles à une greffe a réduit significativement le risque de progression ou de décès de 44 %. Aucun signal de sécurité n'a été observé avec l'utilisation de D-Rd dans le traitement du MMND. Ces données regroupées avec celles de l'étude de phase 3 ALCYONE (D plus bortézomib, melphalan, prednisone [VMP] par rapport à VMP) appuient l'ajout de D aux standards de traitement chez les pts atteints d'un MMND non éligibles à une greffe.

16-18 Déterminants du myélome multiple : à propos de 136 observations sénégalaises

S. Fall^{*1}, F. Dieng¹, A. Sall², TL. Camara³, FAO. Touré⁴, FS. Ndiaye⁵

¹ Hématologie, CHU Aristide Le Dantec, Dakar, Sénégal ; ² Hématologie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal ; ³ Hématologie clinique, Hospital Dalal Jamm, Dakar, Sénégal ; ⁴ Hématologie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal ; ⁵ Hématologie clinique, Hôpital Dalal Jamm, Dakar, Sénégal

Introduction. Les progrès thérapeutiques ont beaucoup amélioré la survie des malades atteints de myélome multiple. Nous nous proposons de décrire ses facteurs pronostiques observés dans nos pratiques de prise en charge des myélomateux.

Patients et méthodes. Il s'agissait d'une étude descriptive et analytiques, de janvier 2005 à décembre 2016) concernant les dossiers de malades suivis pour myélome multiple retenu selon les critères de l'International Myeloma group (2003, 2014) et traités par protocole Alexanian ou innovant (MPthal, VTdex suivi d'autogreffe effectuée à l'étranger).

Résultats. Ont été colligés 136 dossiers de malades qui avaient un âge moyen de 59 ans ± 10,1 ans et un sex-ratio de 1,09. Les malades avaient moins de 65 ans dans 69,1 % des cas. Les signes étaient des douleurs osseuses (96,3 %), une insuffisance rénale (36,8 %), une infection (23,5 %), une fracture pathologique (17,6 %), une compression médullaire (16,9 %) et une hypercalcémie maligne (16,2 %). Les malades étaient classés stade III (59,4 %) et II (40,6 %) de l'ISS. Sous protocole Alexanian (67,6 %) ou innovant (5,9 %). La survie médiane était de 20 mois [1-78 mois]. La médiane de survie était significativement liée à l'absence de néphropathie : 23,7 mois Vs 18,7 mois (p : 0,03), d'infections : 23 mois Vs 14 mois (p : 0,05), de compression médullaire : 23 mois Vs 16 mois (p : 0,00) ; et d'hypercalcémie maligne 26,5 mois Vs 25,7 mois et (0,013). La survie cumulée à 24 mois de la courbe de Kaplan Meier était selon l'ISS : 50 % au stade II Vs 30 % au stade III (p : 0,021) ; et selon la thérapeutique : 60 % pour le traitement innovant Vs 30 % en cas de protocole Alexanian (p : 0,07).

Conclusion. Il ressort de notre étude, que le myélome multiple est plus diagnostiqué avant 65 ans au stade de forte masse tumorale. La survie est meilleure, en l'absence de complications [1,2] liées au retard diagnostique de notre population d'étude et sous thérapeutique innovante ; d'où l'obligation d'accès aux nouvelles molécules pour notre population de myélomateux composée en majorité d'adultes jeunes.

16-19 Caractérisation des dépendances génomiques dans le myélome avec gain de 1q

R. Sklavenitis-Pistofidis¹, M. Reidy¹, A. Daniel², J. Hieulle², K. Watted², K. Jovanovic³, L. Fléchon³, S. Bailly², F. Morschhauser², X. Leleu⁴, T. Facon², B. Quesnel², I. Ghobrial¹, S. Manier^{*2}

¹ Hematological department, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, États-Unis ; ² Hématologie, CHRU Lille - Hôpital Huriez, Lille ; ³ Équipe 4, INSERM UMR-S1172, Lille ; ⁴ Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, CHU de Poitiers, Poitiers

Introduction. Les gains et amplifications du bras long du chromosome 1 (1q) sont associés à un pronostic défavorable dans le myélome multiple (MM). Des études de CGH array ont permis d'établir la région minimale amplifiée, comprise entre 1q21 et 1q23. Cependant les cibles

thérapeutiques potentielles parmi cet ensemble de gènes n'ont pas été explorées. Dans ce travail, nous avons utilisé des screening par shRNA et CRISPR combinés à un screening de petites molécules pour identifier des dépendances génomiques dans le MM avec gain de 1q.

Matériels et méthodes. Le screening de shRNA ciblant les gènes de la région 1q21 à 1q23 a été réalisé à partir de plusieurs lignées cellulaires de MM avec ou non un gain de 1q. Un shRNA C911 était généré pour chaque hairpin et DEMETER-2 était utilisé pour déterminer l'effet on-target. Nous avons aussi analysé les bases de données ACHILLES (screening CRISPR whole-genome) et Dependency Map (screening de RNAi combinés) pour identifier des dépendances génomiques dans les lignées de MM avec gain de 1q. Les gènes qui génèrent une dépendance génomique et qui étaient surexprimés étaient considérés comme cible potentielle. GSEA a été utilisé pour déterminer les voies de signalisation impliquées. Nous avons ensuite criblé un peu plus de 5 000 composés annotés (Broad Institute's Drug Repurposing Library) et comparé leurs efficacités sur des lignées de MM avec ou non un gain de 1q. Nous avons enfin généré une signature de gain de 1q et utilisé la base de données CMap pour prédire les molécules susceptibles d'inverser cette signature.

Résultats. L'analyse des 3 screening (shRNA C911, ACHILLES et Dependency Map) a permis d'identifier 206 cibles responsables d'une dépendance génomique dans les lignées avec gain de 1q. Parmi eux, 46 étaient identifiés dans au moins 2 screening (double-hit) et 4 dans les 3 (triple-hit). CLK-2, une sérine/thréonine et tyrosine kinase impliquée dans l'épissage des ARNm, et POLR3C, un gène codant pour une sous-unité de l'ARN-polymérase III, étaient parmi les triple-hit. MCL-1, UBQLN4, CERS2, JTB, BCL9 et PEX19 faisaient parti des double-hit. La voie de signalisation de l'ubiquitination était la plus représentée avec 4 gènes responsables de dépendances génomiques (UBQLN4, UBE2Q1, UBAP2L et UBE2T), suivi du cycle cellulaire.

Par l'analyse couplée de notre screening de 5000 composés et de la base de données CMap, nous avons identifié plusieurs composés affectant préférentiellement les lignées avec gain de 1q, ciblant notamment MDM2 et le cycle cellulaire, dont des inhibiteurs de PARP. Ces composés ont été validés individuellement pour confirmation sur un ensemble de lignées cellulaires.

Conclusion. L'utilisation combinée de multiples screening (shRNA, CRISPR et de composés chimiques) réalisés in-house ou à partir de bases de données accessibles publiquement, nous a permis d'établir des dépendances génomiques dans le MM avec gain de 1q, pouvant faire l'objet d'un ciblage thérapeutique. Les voies de signalisation du cycle cellulaire et de l'ubiquitination représentent les plus fortes dépendances génomiques, pour lesquelles nous avons identifié plusieurs composés affectant préférentiellement les lignées avec gain de 1q dans le MM.

16-20 Évaluation de la survie dans une cohorte de patients traités pour myélome multiple en condition de vie réelle en centre hospitalier général

W. Vaillant¹, K. Salignon¹, S. Arista², C. Moineuse³, O. Ighilahriz-Bouzar³, D. Benyakoub⁴, W. Boudi⁴, V. Druel¹

¹ Unité oncohématologie, CH d'Auch, Auch ; ² Médecine interne, CH d'Auch, Auch ; ³ Rhumatologie, CH d'Auch, Auch ; ⁴ Néphrologie, CH d'Auch, Auch

Introduction. L'accès à un arsenal thérapeutique croissant innovant a modifié la survie des patients (pts) atteints de myélome multiple (MM). Dans la littérature, on l'estime à 4-5 ans pour les plus de 65 ans et 7-10 ans pour les moins de 65 ans. Il s'agit d'évaluer en condition de vie réelle de prise en charge, la survie de patients sur différents critères.

Patients et méthodes. Cohorte mixte prospective, hétérogène de pts MM (86) suivis de 2012-2017, traités ou en traitement dans cette période. Sont colligés âge des pts au diagnostic, le score de Charlson (SC), le nombre de lignes (L) et type de traitement, la survenue du décès (DC), le mode d'entrée (néphrologie (N), rhumatologie (R), hématologie (H), médecine (M)). L'âge médian au diagnostic de 71 ans [44-91], femmes (F) (49 %), hommes (H) (51 %), SC 0 = (1,2%), 1 = (11,9%), 2 = (18,6%), 3 = (23,2%), 4 = (18,6%), 5 = (13,9%), 6 = (4,7%), 7 = (4,7%), 8 = (1,2%), 9 = (0%), 10 = (1,2%), le traitement par greffe NON = (66,3%), OUI = (33,7%), L = 1 (37%), 2 (33%), 3 (13%), 4 (8%), 5 (3%), 6 (6%). Le nombre de (DC) (48,8 %), de perdus de vue (4,6 %) et vivants (46,5 %).

Résultats. Sur le sexe ajusté, pas de différence significative pour les critères : d'âge (p-value = 0,338), du seuil d'âge de 65 ans : ≤ 65 ans (31,4 %), > 65 ans (68,6 %) p-value = 0,0008 (brute) contre p-value = 0,4876 ou OR = 0,68 [0,24-1,86] (ajusté), du SC de 0-10, p-value = 6,842 × 10⁻¹¹ (brute) contre p-value = 0,1671 (ajusté), de porte d'entrée H = (50 %), M = (19,8%), N = (5,8%), R = (24,4%) p-value < 0,001 (brute) contre p-value = 0,3457 (ajusté), de greffe p-value = 0,0025 (brute) contre p-value = 0,8202 ou OR = 1,19 [0,44 3,21] (ajusté). La médiane de survie (MS) globale à 56 mois 95 % [45-NA] ou selon le sexe F à 52 mois 95 % [38-NA] et sexe H à 56 mois 95 % [41-NA] (p = 0,79). Pour le seuil de 65 ans, MS pour ≤ 65 ans à 65 mois 95 % [58-NA] et > 65 ans à 45 mois 95 % [31-NA] avec p = 0,077. Le SC = 1 à une MS 61,0 mois 95 % [45-NA], SC = 2 à une MS NA mois 95 % [44-NA],

SC = 3 à une MS NA mois 95 % [31-NA], SC = 4 à une MS 61,0 mois 95 % [52-NA], SC = 5 à une MS 61,0 mois 95 % [45-NA], SC = 6 à une MS 29,0 mois 95 % [9-NA]. Un SC ≤ 4 VS > 4 ou < = 5 VS > 5 était discriminant avec une MS 61,0 mois 95 % [49-NA] VS MS à 32,0 mois 95 % [26-NA] p = 0,018 ou MS à 61,0 mois 95 % [48-NA] VS MS à 23,5 mois 95 % [9-NA] P = 0,00021. La MS pour la porte d'entrée H à 65 mois 95 % [52-NA], I à 31 mois 95 % [23-NA], R à 38 mois 95 % [30-NA] avec p = 0,022. Si greffe, MS à 65 mois 95 % [58-NA] VS non greffe avec MS à 41 mois 95 % [31-NA] p = 0,052. En nombre de ligne de traitement, L1 MS à 58,0 mois 95 % [36-NA], L2 à MS 61,0 mois 95 % [31-NA] L3 à MS 61,0 mois 95 % [33-NA], L4 à MS 48,0 mois 95 % [31-NA], L5 à MS 45,0 mois 95 % [11-NA], L6 à MS 65,0 mois 95 % [49-NA] p = 0,72.

Conclusion. Notre cohorte d'âge médian de 71 ans a une survie globale médiane de 5 ans corrélée aux données de la littérature et modulable par le score de Charlson, l'âge, le traitement par greffe, la porte d'entrée au diagnostic. Le sexe n'a pas d'impact et le nombre de lignes de traitement trop hétérogène reste d'interprétation délicate.

16-21 Analyse coût-utilité comparant l'Administration à Domicile et à l'Hôpital du bortézomib dans le traitement du Myélome multiple : étude ADHOMY

S. Schulmann¹, H. Achit², L. Filliatre-Clément¹, C. Di Santolo³, M. Ferry³, A. Campidelli¹, L. Schirmer¹, F. Keddar¹, S. Ikhef¹, C. Moulin¹, H. Augé¹, C. Ziegler¹, P. Feugier¹, V. Saunier⁴, F. Guillemin², A. Perrot¹

¹ Hématologie, CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy ; ² Inserm CIC 1433 épidémiologie clinique, CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy ; ³ Médecin coordonnateur, Hospitalisation à Domicile de l'Agglomération Nancéenne HADAN, Vandœuvre-lès-Nancy ; ⁴ Direction de la recherche et de l'innovation, CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy

Introduction. L'incidence du myélome multiple (MM) en France est en constante augmentation. Il représente 1 % des cas de cancer et 12 % des hémopathies malignes. Le bortézomib est un traitement de référence en première ligne ainsi qu'en rechute. Au cours d'une séquence thérapeutique, un patient doit se déplacer à l'hôpital 4 fois par cycle pour recevoir les injections de bortézomib. L'hospitalisation à domicile (HAD) est une alternative intéressante à cette situation pour améliorer le confort du patient et parfois pallier la saturation des structures d'hôpital de jour (HDJ). L'externalisation du bortézomib a été mise en place dans plusieurs centres français mais l'accès est variable selon la zone géographique et les contraintes d'activité des hôpitaux (1,2). L'objectif de l'étude est de comparer par une analyse coût-utilité, se plaçant du point de vue de l'assurance-maladie, deux modalités d'administration du bortézomib : en HDJ exclusive et en prise en charge combinée en HDJ (à J1) et en HAD (aux jours suivants).

Matériels et méthodes. Le critère de jugement principal de cette étude prospective, non interventionnelle, monocentrique est l'estimation du coût par QALY (Quality Adjusted Life Year) gagné pour chaque stratégie de traitement, calculé à partir de questionnaires de qualité de vie (EQ-5D et QLQ-C30). Le nombre d'avis téléphoniques, de consultations supplémentaires par le médecin traitant, d'hospitalisations non programmées et d'événements indésirables ont également été étudiés dans chaque groupe.

Résultats. Quarante-deux patients ont été inclus entre avril et octobre 2018 : 20 dans le groupe HDJ exclusive et 22 dans le groupe HDJ/HAD. Vingt-sept patients sont traités en première ligne et 16 en rechute. L'âge moyen est de 72 ans. Il n'existe pas de différence entre les 2 groupes concernant le *performance status* et le score ISS (International Scoring System). Il n'y a pas non plus de différence sur le type d'aidant au domicile et le mode de transport sanitaire entre les groupes. Les scores de qualité de vie obtenus par l'EQ5D ne diffèrent pas à l'inclusion mais un écart de 0,2 point en faveur du groupe HDJ/HAD est constaté après le premier cycle de bortézomib (p = 0,04). L'étude a été interrompue précocement pour 6 patients en raison de l'échec (n = 5) ou de la toxicité (n = 1) du bortézomib. Deux patients sont décédés des complications du MM. L'analyse des QALY sera présentée lors du congrès.

Conclusion. Ces données préliminaires suggèrent que la qualité de vie des patients est rapidement améliorée à l'annonce d'une prise en charge en HAD, avant même la mise en œuvre du traitement à domicile. Il apparaît nécessaire de poursuivre l'évaluation de l'externalisation des chimiothérapies à domicile en incluant un plus grand nombre de malades et en s'intéressant aux nouvelles thérapies dont la fréquence d'injection est encore plus élevée comme dans le cas du carfilzomib.

16-22 Efficacité et tolérance du bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone en induction dans le traitement du myélome multiple symptomatique du sujet jeune

A. El Mestari¹, K. Tayebi¹, N. Zemri¹, N. Siali², Z. Zouaoui¹

¹ Service d'hématologie, CHU de Sidi Bel Abbès, Sidi Bel Abbès, Algérie ;

² Hématologie, CHU Hassani Abdelkader, Sidi Bel Abbès, Algérie

Introduction. Le traitement standard du myélome multiple symptomatique (MM) du sujet jeune consiste en une chimiothérapie d'induction suivie d'un conditionnement par du melphalan haute dose puis d'une autogreffe de cellules souches périphériques.

L'association bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (VCD), représente l'un des nombreux protocoles proposés par le groupe Algérien de travail sur le MM (GETMA) et choisi par notre service comme protocole de référence dans le traitement d'induction et de consolidation chez ces patients.

Le but de notre étude est d'évaluer l'efficacité du VCD et sa tolérance.

Patients et méthodes. C'est une étude rétrospective, monocentrique, descriptive incluant tous les patients âgés de 65 ans et moins, atteints de MM symptomatique, traités en induction par le protocole VCD suivi ou non d'une autogreffe de CSP sur une période de 8 années (janvier 2010 à décembre 2017).

Toutes les données ont été recueillies sur un fichier Excel.

Résultats. Il s'agissait de 23 Hommes et 22 Femmes (Sex-Ratio 1,04). L'âge médian était de 56 ans.

Les comorbidités étaient représentées par l'hypertension artérielle (26 %), le diabète (15 %) et la dysthyroïdie (15 %). La symptomatologie clinique était dominée par les douleurs osseuses (89 %) et le syndrome anémique (59 %).

41 % des patients étaient au stade 3 de la classification pronostique ISS et 24 % présentaient une insuffisance rénale au moment du diagnostic.

Tous les patients ont bénéficié d'une chimiothérapie d'induction de type VCD à raison de 4 à 8 cures associée à un biphosphonate de type Acide zoledronique.

24 % des patients ont développé une neuropathie périphérique de grade 2, 20 % une toxicité hématologique de grade 2 et 6 % une toxicité digestive ne nécessitant pas une interruption de traitement.

Sur les 40 patients évaluable, le protocole VCD a permis d'obtenir une rémission complète (RC) chez 46 % des patients, une très bonne réponse partielle (TBRP) chez 20 % des patients, une réponse partielle (RP) dans 26 % des cas et un échec chez 8 % des patients.

Par manque de structure, seulement 10 patients ont pu bénéficier d'une autogreffe de cellules souches périphériques. Ces derniers ont reçu deux cures de consolidation puis une année de maintenance par de la thalidomide. Les patients non autogreffés ont totalisé 8 cures de VCD.

52 % des patients ont rechuté après un délai moyen de 14, 5 mois dont 30 % des patients non autogreffés.

Actuellement, 72 % des patients sont vivants. La survie globale à 5 ans est de 65 %.

Conclusion. L'association bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone constitue un protocole standard d'induction et de consolidation dans le traitement du myélome multiple (MM) symptomatique chez les patients jeunes de moins de 65 ans.

Malgré le nombre limité des patients traités par VCD, nous avons démontré l'efficacité de ce protocole chez nos patients par l'obtention d'une RC et d'une VGPR dans 66 % des cas avec une bonne tolérance chez la majorité des patients.

16-23 Évaluation préliminaire du traitement d'induction du myélome multiple du sujet jeune

E. Berred^{*1}, R. Mansouri¹, M. Bchir¹, S. Kefi¹, D. Jabeur², H. Ben Nejji¹, M. Bahr¹, M. Achour², Y. Ben Abdennebi¹, K. Kacem¹, R. Ben Lakhal¹, L. Aissaoui², B. Meddeb²

¹ Hématologie clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie ; ² Service d'hématologie clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie

Introduction. La prise en charge des patients atteints de MM est en pleine évolution. La chimiothérapie à hautes doses suivie d'autogreffe reste l'épine dorsale de la prise en charge des patients jeunes en première ligne de traitement. L'introduction de nouvelles drogues, dont le bortézomib inhibiteur de protéasome, a considérablement modifié la prise en charge de ces patients et est à la base de tous les protocoles thérapeutiques. La prise en charge du myélome multiple du sujet jeune (<65 ans) en Tunisie est codifiée par un référentiel national révisé dans sa dernière version en 2016.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective menée au service d'hématologie clinique de l'hôpital Aziza Othmana entre septembre 2016 et septembre 2018 ayant colligé les patients jeunes (< 65 ans) traités pour myélome multiple selon le référentiel national Tunisien 2016. Nous avons analysé les réponses aux différents traitements d'induction selon la stratification de risque. Sont classés haut risque les patients ayant : un score ISS à 3 et/ou une insuffisance rénale et/ou un caryotype Fish défavorable (del(17p), t(4;14)) et/ou une localisation extramédullaire. Ces patients sont candidats à un traitement d'induction par le VTD. En l'absence de ces critères, le patient est classé risque standard et reçoit une induction de type CTD.

Résultats. Soixante-neuf patients ont été traités durant cette période. L'âge médian était de 57 ans (37-65 ans). Dix-neuf patients ont été classés risque standard et ont reçu une induction par des cycles CTD. Chez les 48

patients classés haut risque et traités par des cycles VTD, 29 avaient un score ISS à 3, 11 avaient une anomalie cytogénétique défavorable au caryotype Fish (4 del(17p), 7 anomalies du chromosome 14), 6 patients étaient en insuffisance rénale et 2 avaient une localisation extramédullaire. Les réponses à l'induction sont illustrées par le tableau suivant.

	2016-2018 (n = 67)	VTD (n = 48)	CTD (n = 19)
RG	80 % (n = 54)	92% (n = 44)	53% (n = 10)
RC	22 % (n = 15)	31% (n = 15)	0%
VGPR	42 % (n = 28)	48% (n = 23)	26% (n = 5)
RP	16 % (n = 11)	13% (n = 6)	27% (n = 5)
Échec/ progression	20 % (n = 13)	8% (n = 4)	47% (n = 9)

Discussion. D'après cette évaluation préliminaire de la dernière version du référentiel, 80 % des patients sont en réponse globale au traitement d'induction dont 64 % sont au moins en VGPR. L'induction par VTD permet l'obtention d'une meilleure qualité des réponses (22 % de RC vs 0 % avec CTD). La supériorité du VTD est également bien illustrée dans les taux d'échec qui s'élèvent à 47 % avec le CTD vs 8 % avec le VTD.

Conclusion. Le bortézomib est une drogue majeure dans l'arsenal thérapeutique. La supériorité du VTD dans le traitement d'induction, bien illustrée d'après ces premiers résultats, nous incite à une nouvelle révision du référentiel Tunisien 2016. Le traitement par le bortézomib en première ligne chez tous les patients < 65 ans devrait être adopté.

16-24 Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif de 129 cas de myélome multiple au CHU Ibn Sina, Rabat

Z. El Hazaz, W. Ammouri*, M. Bourkia, H. Khibri, A. L'Houssni, M. Bouaouad, M. Maamar, H. Harmouche, M. Adnaoui, Z. Tazi Mezalek

Service de médecine interne/hématologie clinique, CHU Ibn Sina, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohammed V, Rabat, Maroc

Introduction. Le myélome multiple est caractérisé par la prolifération clonale de plasmocyte envahissant la moelle hématopoïétique et responsable de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale. La présentation clinique est variable et dépend en partie du profil cytogénétique. Le but de ce travail est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives des patients marocains présentant un myélome multiple.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 129 cas de myélome multiple colligés entre janvier 2012 et décembre 2017 dans le service de médecine interne et hématologie clinique du CHU Ibn Sina, Rabat.

Résultats. L'âge moyen de nos patients était de 59 ans (36-90) avec un sex-ratio de 1,34. Trois patients avaient moins de 40 ans et 39 (30 %) des cas, avaient plus de 65 ans. Le délai diagnostique était de 8 mois en moyenne et les douleurs osseuses étaient le signe révélateur dans 75 % des cas. Une neuropathie périphérique était présente chez 8 % des patients, et 5 (4 %) des patients avaient une fracture pathologique. Sur le plan biologique, 55 % des patients étaient classés stade III selon la classification ISS, 33 % étaient en stade II et 12 % étaient en stade I. Les facteurs cytogénétiques de mauvais pronostic (del(17p) et/ou t(4;14)) ont été retrouvés chez 9 % des cas. Nous avons noté un myélome multiple à IgG dans 44 % des cas, à Ig A dans 21 % et un myélome à chaînes légères dans 27 % des cas. 93 % des patients présentaient au moins un critère CRAB. Il s'agissait de l'atteinte osseuse dans 76 % des cas, l'anémie chez 64 % des cas, l'insuffisance rénale et l'hypercalcémie chez 50 % des cas respectivement. L'IRM médullaire a été faite chez la moitié des patients et a objectivé une atteinte osseuse diffuse dans 88 % des cas. Le TEP scanner, a objectivé une atteinte osseuse asymptomatique chez 4 malades. Un plasmocytome était associé chez 32 (24 %) patients, dont 4 plasmocytomes extra-osseux. Une amylose AL était associée dans 5 cas. Sur le plan thérapeutique, les protocoles utilisés en première ligne étaient : protocole CTD (47 %), VTD (24 %), RD chez un patient, MPT (15,5 %) et MP (6 %). 11 (9 %) patients ont bénéficié d'une autogreffe de moelle osseuse. La radiothérapie a intéressé tous les patients qui présentaient un plasmocytome. Tous nos patients avaient reçu des biphosphonates mensuels. Une rémission hématologique complète était notée chez 28 % des patients avec un recul de 24 mois. Une rémission hématologique partielle était notée chez 20,3 % des cas. L'échec thérapeutique était de l'ordre de 7 % et une rechute est survenue dans 6 % des cas. Une

deuxième ligne thérapeutique était prescrite chez 23 % des cas. 50 (38,7 %) décès étaient notés suite à des complications infectieuses et thrombotiques.

Discussion. Le myélome multiple est une hémopathie maligne qui complique chaque année 1 % des gammopathies monoclonales de signification indéterminée : pathologie asymptomatique et de découverte fortuite chez 3 à 4 % de la population âgée de plus de 50 ans. Le myélome multiple touche le plus souvent une population âgée. Notre série se caractérise par la survenue du myélome chez une population jeune, la présentation clinique initiale était d'emblée sévère avec une atteinte osseuse diffuse.

Conclusion. Le myélome multiple est une pathologie encore incurable mais les progrès de prise en charge thérapeutiques ces dernières années ainsi que l'accès au traitement de nos patients a permis d'améliorer le pronostic global de cette maladie.

16-25 L'étude de l'hydroxyméthylome dans le myélome multiple identifie le gène *FAM72D* comme marqueur de la région 1q21 favorisant la prolifération plasmocytaire

A. Pignarre, F. Chatonnet¹, A. Sérandour², G. Caron¹, N. Robert³, J. Moreaux⁴, G. Solbault⁵, T. Fest¹

¹ Laboratoire d'hématologie, INSERM U1236 MICMAC, Rennes ; ² École centrale de Nantes, CRCINA - Institut de Recherche en Santé de l'Université de Nantes, Nantes ; ³ Laboratoire suivi des thérapies innovantes, Chu Montpellier, Montpellier ; ⁴ Laboratoire d'hématologie, Université de Montpellier I, IGH CNRS, Montpellier ; ⁵ Université de Rennes 1, IGDR (Villejean), Rennes

Introduction. Une cellule constitue son identité au travers de l'interaction régulière entre son capital génétique et son épigénome, laquelle interaction contrôle l'expression des gènes. L'oxydation de la 5-méthylcytosine (5mC) en 5-hydroxyméthylcytosine (5hmC) par les enzymes TET est la première étape dans la déméthylation active de l'ADN. Ce phénomène gouverne la destinée de la cellule ainsi que son identité. Nous avons précédemment cartographié la différenciation de lymphocytes B naïfs en plasmablastes et avons ainsi pu montrer que la 5hmC s'accumulait au niveau des gènes de l'identité plasmocytaire. La génétique du myélome multiple (MM) a été largement étudiée mais nous n'avons qu'une connaissance assez incomplète de la dynamique de méthylation/déméthylation de l'ADN les plasmocytes (PC) tumoraux. Le MM est cliniquement et génétiquement hétérogène présentant un nombre limité de translocations géniques impliquant la région lourde des gènes des immunoglobulines dans les PC tumoraux. Les PC à forte prolifération présentent aussi souvent de l'instabilité génétique et notamment au niveau de la région 1q du chromosome 1 et notamment en position 1q12 et 1q21, l'amplification de cette dernière région accompagnant la progression de la maladie. Dans ce travail nous avons étudié la distribution de la 5hmC dans les PC tumoraux et avons pu identifier des régions hydroxyméthylées MM-spécifiques. L'analyse de ces régions met en lumière de nouveaux gènes actifs au cours de la maladie et présentant un impact pronostique.

Patients et méthodes. Des lignées cellulaires de myélome et des cellules primaires médullaires CD138+ de patients avec un MM ont été analysées.

Résultats. La cartographie de la 5hmC dans le MM arrive partiellement à récapituler la classification moléculaire du MM. Nous avons aussi pu isoler 6385 différents CpG significativement hydroxyméthylés et ainsi identifier des régions spécifiques de certains groupes moléculaires de MM et notamment une signature liée à la prolifération cellulaire.

Nos résultats montrent également que l'oxydation de la 5mC s'effectue principalement au niveau d'enhancers et super-enhancers contrôlant ainsi leur activité au cours du MM et intervenant notamment sur l'activité de gènes tels que *MYC*, *DEPTOR* et *GAS2* liés à la prolifération cellulaire dans le MM ou d'autres maladies lymphoprolifératives.

Nous avons ensuite cherché à identifier une signature 5hmC spécifique du MM et indépendante des groupes moléculaires. Ainsi, 415 CpGs ont été isolés correspondant à 29 gènes avec au moins 3 CpGs parmi ces 415 et 7 de ces gènes sont localisés au niveau 1q21,1. Nous avons mené une analyse précise de l'impact de l'expression de ces gènes dans 3 cohortes indépendantes de patients. Cette étude a permis d'identifier le gène *FAM72D* dont l'expression a été corrélée avec l'index de prolifération des

PCs. Nous avons aussi pu montrer que la forte expression du gène est corrélée avec la résistance au bortézomib et la sensibilité à des molécules de la classe des HDAC et DNMT inhibiteurs.

Conclusion. Notre étude a permis d'identifier une signature hydroxyméthylome MM-spécifique qui favorise la survie et la prolifération des PCs tumoraux. Cet effet est le résultat, au moins partiellement, d'une action coopérative entre enhancers et super-enhancers qui contrôlent l'expression des gènes *FAM72D*, *DEPTOR*, *GAS6* et *MYC*. En accord avec nos résultats montrant que l'expression de *FAM72D* est prédictive de la sensibilité des cellules de myélome aux différents traitements, son évaluation dans le myélome pourrait aider à la mise en place d'un traitement personnalisé.

16-26 Le daratumumab en autorisation temporaire d'utilisation et postautorisation temporaire d'utilisation en France : une étude rétrospective à partir des bases de données médico-administratives hospitalières françaises (PMSI-MCO)

G. Guigand¹, C. Leboucher², M. Pierres³, F. Raguideau⁴, P. Moreau⁵

¹ Market access, Janssen Cilag, Issy-les-Moulineaux ; ² Biostatistiques, HEVA, Lyon ; ³ Affaires médicales rwe, Janssen Cilag, Issy-les-Moulineaux ; ⁴ Pharmacoc-épidémiologie, HEVA, Lyon ; ⁵ Service d'hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes

Introduction. Le daratumumab, un anticorps monoclonal humain de type IgG1k, a bénéficié d'un accès précoce sur le marché français depuis le 1^{er} mars 2016 dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. Depuis avril 2016 une ATU de cohorte a été octroyée par l'ANSM en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, pour lesquels les lignes de traitements antérieures incluaient au moins un inhibiteur du protéasome et au moins un agent immunomodulateur, dont le pomalidomide, sauf en cas de non-éligibilité à ce dernier traitement, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, en l'absence de toute alternative thérapeutique disponible appropriée. L'AMM européenne en monothérapie a été obtenue le 20 mai 2016 dans une indication plus large que celle de l'ATU. Elle a été modifiée le 23 février 2017 pour intégrer l'indication en association dès la deuxième ligne de traitement.

Patients et méthodes. Une étude longitudinale rétrospective a été conduite à partir des bases de données médico-administratives hospitalières françaises (PMSI-MCO) afin d'estimer le nombre de patients traités par le daratumumab et ses conditions d'utilisation. Les patients initiant un traitement par le daratumumab, dans le cadre de l'ATU ou du dispositif post-ATU entre le 1^{er} mars 2016 et le 31 décembre 2017 ont été inclus et suivis jusqu'à leur décès ou jusqu'à la fin de l'étude (31 décembre 2017). Les caractéristiques sociodémographiques, le contexte de prescription et les comorbidités d'intérêt ont été décrits à l'initiation du traitement par le daratumumab, en utilisant l'historique disponible pour chaque patient depuis 2006. Les doses administrées ont été estimées à partir du nombre de flacons consommés, et le poids des patients à partir de la posologie autorisée (16 mg/kg). L'arrêt du traitement a été défini par un délai de 56 jours sans administration de daratumumab (soit 2 cycles de 28 jours). Un modèle de Kaplan Meier a été utilisé pour modéliser la durée de traitement sous daratumumab.

Résultats. Du 1^{er} mars 2016 au 31 décembre 2017, 2 223 patients initiant un traitement par le daratumumab ont été analysés. L'âge médian des patients était de 68 ans. Au total, 53,3 % des patients étaient de sexe masculin. Le poids médian était de 75,0 kg chez les hommes et de 62,5 kg chez les femmes. Le délai médian depuis le diagnostic de la maladie était de 4,7 ans. À l'initiation du daratumumab, respectivement 24,6 % - 31,0 % - 33,8 % des patients étaient atteints d'une pathologie rénale - bronchopulmonaire-cardiovasculaire ; 53,9 % des patients avaient au moins l'une de ces 3 comorbidités. La dose médiane délivrée par administration était de 1 151 mg et le nombre d'administrations observé était conforme au nombre d'administrations attendu. La durée médiane de traitement était de 134 jours.

Conclusion. Cette étude a permis de quantifier de manière exhaustive le nombre de patients traités par le daratumumab dans le cadre de son utilisation pendant les périodes ATU et post-ATU entre le 1^{er} mars 2016 et le 31 décembre 2017, donc en monothérapie. Les caractéristiques des patients étaient comparables aux données des essais cliniques et la durée médiane de traitement légèrement supérieure (4,4 mois vs 3,4 mois).