

L'essai ICARIA-MM : un nouveau standard de traitement pour le myélome multiple en rechute ou réfractaire au légalidomide et aux inhibiteurs du protéasome ? [1]

Anthony Levy
Xavier Leleu
Niels Moya

Malgré les récents progrès thérapeutiques concernant la prise en charge des patients atteints d'un myélome multiple, ce dernier reste incurable et la rechute est inévitable. Lorsqu'elle survient après plusieurs lignes de traitement et chez des patients réfractaires au légalidomide et aux inhibiteurs du protéasome (deux des principales classes thérapeutiques utilisées), les options thérapeutiques sont limitées et le pronostic des patients sombre [2, 3]. L'isatuximab, un anticorps monoclonal anti-CD38, a montré des résultats encourageants lors d'une phase 1b, en association avec le pomalidomide et des faibles doses de dexaméthasone chez des patients souffrant de myélome multiple en rechute ou réfractaire (MMRR), en obtenant environ 65 % de réponse globale [4]. L'essai multicentrique, randomisé et de phase III ICARIA, a évalué l'efficacité de l'association isatuximab, pomalidomide et dexaméthasone en comparaison au traitement de référence pomalidomide-dexaméthasone, chez des patients atteints d'un MMRR.

De janvier 2010 à février 2018, 307 patients ont été inclus, en intention de traiter, avec une randomisation de 1:1. Cette randomisation était stratifiée selon le nombre de lignes thérapeutiques précédentes (2-3 *versus* > 3) et selon l'âge (< 75 ans *versus* ≥ 75 ans). Étaient inclus, les patients naïfs de toute exposition à un anticorps monoclonal anti-CD38 et ayant reçu au moins deux lignes thérapeutiques précédentes

incluant du légalidomide et un inhibiteur du protéasome. Les patients des deux bras de randomisation, recevaient du pomalidomide selon le schéma standard (4 mg/j 21 jours sur 28 jours) et de la dexaméthasone hebdomadaire soit par voie orale (PO) ou intraveineuse (IV) à la dose de 40 mg (ou 20 mg chez les plus de 75 ans). Les 154 patients randomisés dans le bras expérimental, recevaient, en complément de l'association pomalidomide-dexaméthasone, l'isatuximab 10 mg/kg IV selon un schéma hebdomadaire au premier cycle puis bimensuellement (J1-J15) à partir des cycles suivants. Le critère de jugement principal de l'étude était la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) était évaluée comme objectif secondaire, tout comme le taux et le niveau de réponse obtenu.

Avec un suivi médian de 11,6 mois (IQR : 10,1-13,9), la survie médiane sans progression était de 11,5 mois (95%IC : 8,9-13,9) dans le bras isatuximab, pomalidomide, dexaméthasone (IPd) contre 6,5 mois dans le bras contrôle (Pd) (HR : 0,596, 95% IC : 0,44-0,81 ; p = 0,001). Ce bénéfice significatif en SSP a été constaté chez les patients ayant reçu plus de trois lignes de traitement, chez ceux qui étaient réfractaires au légalidomide ou aux inhibiteurs du protéasome ou aux deux, et également chez les patients âgés de plus de 75 ans. Le taux de réponse globale était plus important dans le bras IPd par rapport au bras Pd (respectivement 60 % contre 35 %, OR 2,795, p < 0,0001). De plus, la profondeur de la réponse était meilleure dans le groupe IPd avec 49 patients (32 %)

obtenant au moins une très bonne réponse partielle contre seulement 13 patients (9 %) dans le groupe contrôle (p < 0,0001). Cependant, l'analyse intermédiaire de cet essai n'a pas permis de mettre en évidence un bénéfice significatif en survie globale à 12 mois (SG à 72 % dans le bras IPd contre 63 % pour le bras Pd, HR 0,687, 95%IC 0,46-1,02 ; p = 0,063), avec une médiane de survie globale non atteinte pour les deux groupes. Le profil de tolérance était acceptable pour les patients traités dans le bras expérimental, avec certes, 38 % de réaction à l'injection de l'isatuximab mais seulement 2 % de grade 3-4, ainsi qu'un nombre plus important d'infections des voies respiratoires hautes (28 *versus* 17 %) et de diarrhées (26 *versus* 20 %). L'utilisation de facteur de croissance granulocytaire était nécessaire chez 69 % des patients dans le groupe IPd contre 53 % dans le groupe Pd. La mortalité liée au traitement était similaire dans les deux bras avec respectivement 8 % des patients recevant le schéma IPd (n = 12) contre 9 % des patients du groupe contrôle (n = 14).

En conclusion l'ajout de l'isatuximab à l'association pomalidomide et dexaméthasone, améliore significativement la survie sans progression des patients atteints d'un MMRR avec un profil de tolérance acceptable, y compris chez les sujets âgés et les patients multiréfractaires. Cette association triple peut s'imposer comme un standard de traitement des patients en rechute réfractaires au légalidomide et aux inhibiteurs du protéasome, une ATU de cohorte est d'ores et déjà disponible pour ces patients.]

Références

[1] Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, *et al.* Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone *versus* pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre,

open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019 ; 394 : 2096-107.

[2] Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, *et al.* Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 2012 ; 26 : 149-57.

[3] Moreau P, Zamagni E, Mateos MV. Treatment of patients with multiple myeloma progressing on frontline – therapy with lenalidomide. *Blood Cancer J* 2019 ; 20 (9) : 38.

[4] Micael J, Richardson PG, Usmani SZ, *et al.* A phase Ib study of istaunimab plus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2019 ; 134 : 123-33.

doi: 10.1684/hma.2020.1510

Intérêt d'une prophylaxie par lévofloxacine dans le myélome multiple au diagnostic

Jean Lemoine

L'enrichissement de l'arsenal thérapeutique du myélome au cours des dernières années a permis une amélioration du pronostic au long cours des patients. Cependant, les infections restent une cause de mortalité précoce, responsable d'un cinquième des décès. La période la plus critique correspond aux trois mois suivant le diagnostic [1, 2]. Des stratégies de prophylaxie anti-infectieuse semblent donc importantes à mettre en place. Cependant, à ce jour il n'existe pas d'essai comparatif apportant un haut niveau de preuve de leur efficacité et les protocoles de prophylaxie sont empiriques et hétérogènes entre les centres. Un essai prospectif randomisé de phase III a donc voulu évaluer l'intérêt de la prophylaxie par lévofloxacine sur la survenue du premier épisode fébrile et sur la réduction de la mortalité précoce au diagnostic de myélome multiple [3].

Entre août 2012 et avril 2016, 977 patients avec un diagnostic de myélome ont été inclus dans les 14 premiers jours de traitement. Cet essai multicentrique mené au Royaume-Uni compare une prophylaxie pendant 12 semaines par lévofloxacine 500 mg/j *versus* placebo. L'allocation au groupe de traitement repose sur une randomisation équilibrée et stratifiée sur le centre, le débit de filtration glomérulaire et

l'indication d'autogreffe. Les deux groupes sont comparables avant l'intervention, notamment sur les facteurs pronostiques et sur le traitement du myélome avec 98 % des patients recevant des immunodulateurs ou des inhibiteurs du protéasome. Le critère de jugement principal est le composite du temps jusqu'au premier épisode fébrile ($\geq 38^\circ\text{C}$ avec nécessité d'introduire une antibiothérapie) et du temps jusqu'au décès, toutes causes confondues.

L'essai montre une réduction significative de la fréquence du premier épisode fébrile et de la mortalité sur la période des 12 premières semaines avec 95 événements/489 patients (19 %) dans le groupe recevant la lévofloxacine contre 134 événements/488 patients (27 %) dans le groupe recevant le placebo (HR 0,66 ; IC95% : 0,51-0,86 ; $p = 0,0018$). L'analyse en sous-groupes retrouve une réduction du risque sur les deux événements du critère composite : 87 (18 %) épisodes fébriles contre 112 (23 %) épisodes et quatre (1 %) décès contre 15 (3 %) décès en comparant le groupe prophylaxie et le groupe placebo respectivement.

Dans une analyse de type survie ajustée sur les facteurs pronostiques au diagnostic et sur l'éventuelle association à une prophylaxie par cotrimoxazole, avec une moyenne de suivi de 12 mois, les auteurs rappor-

tent une amélioration de la survie globale chez les patients recevant la lévofloxacine pour les 12 semaines initiales avec une survie globale de 98 % contre 95 % dans le groupe placebo ($p = 0,081$). Cependant, ce bénéfice n'est pas retrouvé en analyse en point final à 12 mois.

Il existe une bonne tolérance de cette stratégie prophylactique. Les effets indésirables spécifiquement observés dans le groupe lévofloxacine sont 1 % de tendinites totalement ou partiellement réversibles à l'arrêt du traitement et un cas suspecté de confusion. Pour 5 % des patients recevant la lévofloxacine une réduction de la posologie a dû être effectuée en raison d'une dégradation de la fonction rénale au cours des 12 premières semaines de traitement.

En conclusion, il semble y avoir un intérêt à la mise en place d'une prophylaxie par lévofloxacine pour diminuer la mortalité précoce chez les patients nouvellement traités pour un myélome multiple. Cependant, il n'existe pas d'impact significatif sur la mortalité à 1 an. Ces résultats doivent être considérés dans le contexte d'un faible taux de mortalité globale dans cette étude. Par ailleurs, la question de l'impact sur l'écologie bactérienne et sur l'acquisition de résistances sous cette antibiothérapie préventive doit être soulevée. De façon intéressante, un suivi prospectif du portage bactérien