



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



N° de thèse :

MÉMOIRE

DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Tenant lieu de Thèse pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

soutenu publiquement le 13/09/19

par

BADRANE Laura

18/10/1991, Marseille

Le Daratumumab en vie réelle, données d'efficacité et de tolérance aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

JURY :	Mr Boulin Mathieu	(Président)
	Mme Dory Anne	(Directeur)
	Mr Lioure Bruno	(Co-Directeur)
	Mr Michel Bruno	

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiats, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



N° de thèse :

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Tenant lieu de Thèse pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

soutenu publiquement le 13/09/19

par

BADRANE Laura

18/10/1991, Marseille

**Le Daratumumab en vie réelle, données d'efficacité et de tolérance aux Hôpitaux Universitaires de
Strasbourg**

JURY :	Mr Boulin Mathieu	(Président)
	Mme Dory Anne	(Directeur)
	Mr Lioure Bruno	(Co-Directeur)
	Mr Michel Bruno	

Professeurs

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé - Pharmacie

ANNEE 2018-2019

ARTUR Yves
CHAMBIN Odile
GROS Claude
HEYDEL Jean-Marie
LESNIEWSKA Eric
MARIE Christine
OFFER Anne-Claire
TESSIER Anne
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Biochimie générale et clinique
Pharmacotechnie
Chimie organique
Biochimie, biologie moléculaire
Biophysique
Physiologie
Pharmacognosie
Physiologie
Physiopathologie, génétique

PU-PH

KOHLI Evelyne
GIRODON François

Immunologie, Virologie
Hématologie

Professeurs Emérites

ROCHETTE Luc
BELON Jean-Paul

Physiologie
Pharmacologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille
ASSIFAOU Ali
BASSET Christelle
BERARD Véronique
BETELLI Laetitia
BOUYER Florence
BOUYER Frédéric
CACHIA Claire
COLLIN Bertrand
DESBOIS Nicolas
FAURE Philippe
GUELDRY Serge
GUERRIAUD Matthieu
LEMAITRE Jean-Paul
NEIERS Fabrice
ROCHELET Murielle
SEGUY Nathalie
SEIGNEURIC Renaud
VIENNEY Fabienne
WENDREMAIRE Maëva

Pharmacotechnie
Pharmacotechnie
Immunologie, hématologie
Pharmacotechnie
Chimie analytique
Pharmacologie
Chimie physique, Chimie générale
Biomathématiques
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
Chimie organique
Biochimie générale et clinique
Biologie cellulaire
Droit pharmaceutique
Bactériologie
Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
Chimie analytique
Mycologie médicale, botanique
Biophysique
Biophysique
Toxicologie

MCU-PH

BOULIN Mathieu
FAGNONI Philippe
LIRUSSI Frédéric
SAUTOUR Marc
SCHMITT Antonin

nique
nique
oxicovigilance
végétale et fongique
e, Pharmacie clinique

PRCE

ROUXEL Virginie

AHU

CRANSAC Amélie

inique

PAST Officine

BERNARD Dominique-Ali
CADOT Rachel

ATER

CHAMPY-TIXIER Anne-Sophie

Pharmacognosie

NOTE À INSÉRER APRÈS LA LISTE DU PERSONNEL

L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

Remerciements

Aux membres de mon jury,

A Mathieu Boulin, vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail, veuillez trouver ici mes sincères remerciements. Lors de ma première année d'internat à Dijon, vous avez contribué à m'enseigner et me faire aimer la pharmacie, je vous en remercie.

A Anne Dory, je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de diriger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de tout mon respect pour vos connaissances et votre regard critique indispensable pour mener à bien ce projet. Merci également pour votre aide et vos précieux conseils durant ces années d'internats à Strasbourg.

A Bruno Lioure, vous me faites l'honneur de diriger cette thèse, je vous en suis très reconnaissante. Merci pour votre investissement et votre disponibilité. J'ai énormément appris en travaillant à vos côtés et je vous en remercie infiniment.

A Bruno Michel, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir encadré lors de mon dernier semestre d'internat à Strasbourg qui a été des plus enrichissants.

A ma famille,

Morgane, ma sœur, ma jumelle,

Ma réussite est la tienne, merci d'y avoir contribué, je t'aime.

A Laurie, merci de m'avoir soutenue pendant toutes ces années dans les bons et mauvais moments.

A ma maman, qui veille sur moi, rien n'aurait été possible sans toi.

A Anne-Sophie, ma sœur de cœur, ma préférée, merci d'être un pilier dans ma vie, un soutien infaillible. A nos 18 années d'amitiés et à toutes celles à venir.

A mes amies de Fac,

A Emma, Estelle, Sev, Marion, Alicia, Annabelle, Berengère,

A nos années fac passées ensemble, les TP, les semaines révisions BU, les exams, les soirées pharma, les week-end d'inté, les vacance ensembles. Merci pour ces fous-rires, ces moments pleins d'émotions, merci d'avoir été bien plus que des amies mais une réelle famille. Je vous aime.

A mes co-internes de Dijon,

Mes ninous, **Amélie et Jonathan**, mes acolytes.

A Audrey, Noémie, Antoine, Pauline, Popi, Ben, Stéphanie, Jennifer, Jean-François et tous les autres.

A mes compagnons d'internat : **Adeline, Marco, Jack.**

La 1ère année d'internat fut riche en émotions, en stress (nos 1ere gardes et surtout celle de Jack qui restera gravée), en déprime sous le brouillard Dijonnais, mais surtout en rencontres. Pour tous ces bons moments passés ensemble je ne vous remercierai jamais assez. Vous avez rendu cette première année si spéciale, merci d'avoir été une véritable famille.

A mes co-internes de Strasbourg,

A Marie, Martine, Marine, Anne-Sophie et Vincent. Mes amis pour la vie, mes trüies, merci pour ces années de soutien, les gardes, les mémoires, la thèse, mais surtout les soirées, les week-ends, les voyages, les fous-rires, les câlins et tout le reste. Ces années à Strasbourg ont été merveilleuses grâce à vous. Je vous aime.

A **Ines**, ma rencontre, a toutes nos vacances, nos week-ends, nos délires, nos fous-rires, passés et à venir. Merci d'avoir été mon soutien pendant ces années.

A tous les autres internes de Strasbourg, **Sophie, Amine, Kevin, Clément, Laurence, Rebecca, Romain, Claire, Marie P.**

A tous les préparateurs des HUS devenus des amis, **Céline, Chourouk, Thomas, Maureen, Damien, Julie.**

A toute l'équipe des préparateurs **de la bulle de Mulhouse.**

Merci pour cette aventure, merci pour tous ces moments passés ensemble, merci pour la confiance que vous m'avez accordée.

A mes co-internes de Marseille,

A **Mélanie, Mathilde, Marie et Aminata**, la team IPC, merci pour votre soutien ces 6 derniers mois.

A mes compagnons d'internat, **Nabil, Nico, Jacques (QLF), Laurine, Moïse, Valentine, Mario, Robinson, Pierre, Erwann, Alexandre, Hamza et tous les autres**, merci pour le baby, les améliorés, le son libre, le chapiteau, les après piscine et escapades à Bandol

pleines de rebondissements. Merci de m'avoir soutenue pendant ces 6 derniers mois, merci pour votre joie et votre bonne humeur, merci pour les câlins, merci d'être la famille.

A mes colocs,

Quentin, Antoine, Thomas,

Merci de m'avoir soutenue dans les moments difficiles et d'avoir cru en moi. Merci pour votre joie et bonne humeur dans la coloc de l'ambiance.

A la team Karaoké,

Anne-Sophie, Sylvain, Johanna, Fabien, Déborah, Merryll,

Merci d'avoir été d'un soutien sans faille durant mes années dans le grand nord. Merci pour tous ces moments gravés.

A mes amis d'enfance,

David, Said, Amine, Hatem, Salim, Mouss

Nous avons grandi ensemble, merci d'avoir été présents tout au long de l'aventure de nos vies.

A Régis et toute l'équipe de tournage,

Zacki, Anne, Emmanuelle, Abou, Armelle, Morgane, Mona, Virginie, Kady, Aurore, Aaron, Anaïs, Sarah et tous les autres.

Régis, merci d'avoir été présent dans les moments importants de ma vie, pour ton soutien, pour la confiance que tu m'as accordée.

A "Nous, princesse de Cleves" et à notre film en cours.

Merci pour ces moments, vous avez été une véritable famille.

SERMENT

En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Table des matières

Liste des annexes	9
Liste des figures.....	9
Liste des tableaux.....	11
Liste des abréviations	12
Partie I : Myélome Multiple : rappels bibliographiques.....	14
I. Introduction	15
II. Le Myélome Multiple	16
II.1 Epidémiologie.....	16
II.2 Définition.....	17
II.3 Physiopathologie	19
II.4. Anomalies cytogénétiques récurrentes du MM.....	23
II.5 Evaluation pronostique initiale et stratification du risque	26
II.6 Stratégies de prise en charge thérapeutique	28
III. Daratumumab.....	30
III.1 Mécanisme d'action	30
III.2 Indications et remboursement.....	31
III.3 Posologie	33
III.4 Débit de perfusion.....	34
III.5 Prise en charge des réactions liés à la perfusion (RLP).....	35
IV. Nouveaux traitements du MM	37
Partie 2 : Article scientifique.....	39
Introduction	40
Matériel et méthode	41
1. Patients.....	41
2. Objectif	41
3. Traitement.....	41
4. Critères de jugement.....	42
5. Analyses statistiques	43
Résultats	44
1. Caractéristiques de la population.....	44
2. Traitements	46
3. Coût du traitement.....	48
4. Efficacité	49
5. Survie globale (SG) et Survie Sans Progression (SSP)	50
6. Tolérance.....	58
7. Traitements instaurés après l'arrêt du daratumumab	60
Discussion	61

Conclusion.....	65
V. Bibliographie.....	67
Annexes	72

Liste des annexes

<i>Annexe 1: Résultats des essais cliniques évaluant l'efficacité du daratumumab (1/2).....</i>	<i>73</i>
<i>Annexe 2: Résultats des essais cliniques évaluant l'efficacité du daratumumab (2/2).....</i>	<i>74</i>
<i>Annexe 3: Critère et classification des MGUS et des maladies plasmocytaires selon l'IMWG</i>	<i>75</i>
<i>Annexe 4: Classification des gammopathies monoclonales et mm selon l'IMWG (2014)</i>	<i>76</i>
<i>Annexe 5: Classification du myélome selon Salmon et Durie (1975).....</i>	<i>76</i>
<i>Annexe 6: Classification R-ISS (revised international staging system) et ISS du MM (1/2)</i>	<i>77</i>
<i>Annexe 7: Classification R-ISS (revised international staging system) et ISS du MM (2/2)</i>	<i>78</i>
<i>Annexe 8: Critères de réponse de l'IMGW (2011)</i>	<i>79</i>

Liste des figures

<i>Figure 1: Les critères CRAB dans le myélome multiple (8)</i>	<i>17</i>
<i>Figure 2: Modèle d'oncogenèse du myélome multiple (7,11).....</i>	<i>20</i>
<i>Figure 3: Clone plasmocytaire au décours de la progression du MM et du traitement (16)</i>	<i>20</i>
<i>Figure 4: Cellules du myélome multiple et leurs interactions avec le microenvironnement (18)</i>	<i>22</i>
<i>Figure 5: Modèle simplifié de l'hématopoïèse (21)</i>	<i>23</i>
<i>Figure 6: Anomalies cytogénétiques primaires et secondaires identifiées par fish dans le myélome multiple (32)</i>	<i>26</i>
<i>Figure 7: Risques cytogénétiques élevés et standard dans le myélome multiple (32)</i>	<i>26</i>
<i>Figure 8: Classification de Salmon et Durie (8)</i>	<i>27</i>
<i>Figure 9: Mécanisme d'action du daratumumab (1).....</i>	<i>30</i>
<i>Figure 10: Calendrier d'administration de darzalex® en association avec le bortezomib, le melphalan et la prednisonne (VMP) (traitement par cycles de 6 semaines) (39).....</i>	<i>33</i>

<i>Figure 11: Calendrier d'administration de darzalex® en monothérapie et en association avec le lénalidomide (traitement par cycles de 4 semaines) (39)</i>	<i>33</i>
<i>Figure 12: Calendrier d'administration de darzalex® en association avec le bortézomib (traitement par cycles de 3 semaines) (39)</i>	<i>34</i>
<i>Figure 13: Débit de perfusion pour l'administration de darzalex® (16mg/kg).....</i>	<i>34</i>
<i>Figure 14: Conduite à tenir devant une réaction liée à la perfusion du daratumumab</i>	<i>36</i>
<i>Figure 15: Nombre de cycles de daratumumab recus par les patients traites aux hus au 08/03/2019 .</i>	<i>47</i>
<i>Figure 16: Courbe de kaplan-meier selon l'analyse des survies globales des patients traités par daratumumab aux HUS.....</i>	<i>51</i>
<i>Figure 17: Courbe de Kaplan-Meier selon l'analyse des survies sans progression de l'ensemble des patients traités par daratumumab aux HUS.....</i>	<i>51</i>
<i>Figure 18: Survie globale MONO, ASSO ou MONO puis ASSO</i>	<i>54</i>
<i>Figure 19: Survie sans progression MONO, ASSO ou MONO puis ASSO</i>	<i>54</i>
<i>Figure 20: Survie globale : haut risque cytogénétique (del17p, t(4 :14),t(14 :16) vs risque standard .</i>	<i>55</i>
<i>Figure 21: Survie sans progression : haut risque cytogénétique (del17p, t(4 :14),t(14 :16) vs risque standard</i>	<i>55</i>
<i>Figure 22: Survie globale selon le nombre de lignes précédentes</i>	<i>55</i>
<i>Figure 23: Survie sans progression selon le nombre de lignes précédentes</i>	<i>55</i>
<i>Figure 24: : Analyse en sous-groupe de la survie globale (modele de cox) : hazard ratio, IC95, P</i>	<i>56</i>
<i>Figure 25: Analyse en sous-groupe de la survie sans progression (modele de cox) : hazard ratio, IC95, P</i>	<i>57</i>

Liste des tableaux

<i>Tableau 1: Classification ISS et R-ISS et médianes de survies associées (28)</i>	28
<i>Tableau 2: Critères démographiques et caractéristique des patients traités par daratumumab aux hus</i>	45
<i>Tableau 3: Descriptif des traitements reçus avant initiation du daratumumab</i>	46
<i>Tableau 4: Cout du traitement par daratumumab aux hus</i>	48
<i>Tableau 5: Réponse des patients traités par daratumumab aux HUS dont la réponse est évaluable</i> ...	49
<i>Tableau 6: Taux de réponse global des patients traités par daratumumab aux hus</i>	50
<i>Tableau 7: Durées médianes de survie globale et survies sans progression selon les groupes de l'étude</i>	52
<i>Tableau 8: Mediane de survie globale et survie sans progression selon différents sous-groupes : analyse univarié</i>	53
<i>Tableau 9: Effets indésirables hématologiques observés chez les patients traités par daratumumab aux HUS</i>	58
<i>Tableau 10: Effets indésirables non hématologiques observés chez les patients traités par daratumumab aux HUS</i>	59

Liste des abréviations

ASCO: American Society of Clinical Oncology

BAFF: B-cell Activating Factor of TNF Family

BiTE : bispecific T-cell engager

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CAR-T (Chimeric Antigen Receptor)

CEPS : Comité Economique des Produits De Santé

CRAB: hyperCalcemia, Renal disease, Anemia, Bone lesions

CT: Computed Tomography

EI: évènements indésirables

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

GLOBOCAN : Global Cancer Observatory

GMSI : Gammapathie Monoclonale de Signification Indéterminée

HR : Hazard Ratio

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Imid : Immunomodulatory Drug = Médicament Immunomodulateur

IP : inhibiteur du protéasome

ISS: International Staging System

KIF11: Kinesin Family Member 11

LBreg : Lymphocytes B régulateurs

LNK : Lymphocytes Natural Killer

LTreg : Lymphocytes T régulateurs

MDSC : Myeloid-Derived Suppressor Cells

ME : MicroEnvironnement

MEC : Matrice Extra Cellulaire

MGUS: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

MM : Myélome Multiple

ND : Non Déterminé

PD (progressive disease) = Maladie en progression

PET-CT: Positron Emission Tomography Computed Tomography

R-ISS: Revised International Staging System

RC (Complete Reponse) = réponse complète

RCP : Résumé Caractéristique des Produits

RCs (Stringent Complete Réponse) = réponse complète stricte

RLP : réaction liée à la perfusion

SD (stable disease) = Maladie stable

SG : Survie Globale

SMM : Smoldering Multiple Myeloma

SSP : Survie Sans Progression

TBRP (Très bonne réponse partielle) ou VGPR (very good partial response)

XPO1 : Exportin 1

Partie I : Myélome Multiple : rappels bibliographiques

I. Introduction

Le Myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une maladie caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse hématopoïétique. Associés à la dexaméthasone, les inhibiteurs de protéasome (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) et les agents immunomodulateurs (thalidomide, lénalidomide et pomalidomide), sont devenus des traitements standards du myélome à la phase initiale, ou en situation de maladie réfractaire et/ou en rechute. Ces traitements améliorent la qualité de vie et la survie des patients : cependant le MM reste une maladie incurable. Ainsi, la majorité des patients vont rechuter ou progresser et leurs options de traitement restent alors limitées(1). La survie globale des patients atteints de MM a augmenté significativement depuis quelques années avec l'émergence du carfilzomib, panobinostat, ixazomib, elotuzumab et daratumumab. Ces traitements ont été approuvés par l'agence Américaine des produits alimentaires et médicamenteux ou la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement des rechutes du myélome multiple avec des résultats prometteurs.

Le daratumumab est le 1^{er} anticorps monoclonal (AcM) humain de type immunoglobuline G kappa (IgGk) qui cible l'antigène CD38 (1). Les différentes études publiées sur le daratumumab en monothérapie et en association ont montré des résultats d'efficacité prometteurs et un profil de sécurité satisfaisant chez des patients lourdement prétraités (annexe 1,2).

C'est dans ce contexte que nous avons entrepris cette étude aux Hôpitaux Universitaire de Strasbourg (HUS) dont l'objectif principal est d'étudier le profil d'efficacité et de tolérance du daratumumab, en vie réelle.

II. Le Myélome Multiple

II.1 Epidémiologie

En France, le MM représente 1-2% de l'ensemble des cancers et 10% des hémopathies malignes. Selon l'Institut de Veille Sanitaire, le nombre de nouveaux cas d'hémopathies malignes en France en 2018 est estimé à près de 45 000 (25 000 chez l'homme et 20 000 chez la femme). Le MM fait partie des 5 localisations d'hémopathie maligne les plus fréquentes avec une incidence de 5 442 en France en 2018. Le nombre de nouveaux cas en France sur la période 1990-2018 augmente de +96% pour les hommes et de +74% pour les femmes.(2)

En 2012, le GLOBOCAN® (Global Cancer Observatory), estime que le taux d'incidence standardisé par âge est plus élevé dans les pays développés par rapport aux pays sous-développés : 3,3 chez les hommes et de 2,2 pour 100 000 chez les femmes versus 1 et 0,8 pour 100 000 pour les pays sous-développés. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les régions développées d'Amérique du Nord, d'Australie, de Nouvelle Zélande et d'Europe (sauf dans le centre et l'Est). De faible taux, (inférieur à 1,0 pour 100 000) ont été observés en Asie (sauf Asie occidentale).(3) En 2018, le GLOBOCAN® évoque 160 000 nouveaux cas de MM par an dans le monde pour 106 100 décès.(4) La hausse est due aux modifications démographiques, c'est-à-dire à l'accroissement et au vieillissement de la population, ainsi qu'à une augmentation du risque de la maladie dont les causes restent à élucider.

Des facteurs environnementaux comme une exposition à des toxiques (pesticides, herbicides, engrais, colorants, pétrole et dérivés du pétrole) ou à des radiations ionisantes constituent des facteurs de risques (5,6). Le MM n'est pas considéré comme une maladie génétique bien qu'il existe de très rares cas familiaux.

L'âge médian est de 70 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme.(2) Le MM peut également toucher les sujets plus jeunes puisque 2,8% des cas sont diagnostiqués avant 40 ans.(6) Cette hémopathie maligne survient davantage chez les hommes que chez les femmes avec un sex-ratio (H/F) de 1,4.

II.2 Définition

Le myélome multiple est une hémopathie maligne incurable caractérisée par la prolifération médullaire d'un clone plasmocytaire anormal et associée le plus souvent mais pas toujours à une sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète (chaînes légères)(7). La plupart des patients sont asymptomatiques à un stade précoce de la maladie. Dans ce cas, la découverte d'un MM fait suite à un bilan biologique de routine avec une vitesse de sédimentation élevée ou directement de la mise en évidence d'un pic dans la fraction gamma à l'électrophorèse des protéines. La symptomatologie d'un MM découle directement de l'atteinte d'un organe « cible ». Le plus fréquemment, le patient présente des douleurs osseuses typiquement du rachis ou du gril costal. Le MM se présente également avec une atteinte rénale liée à la précipitation intratubulaire ou au dépôt de la paraprotéine, ou encore secondaire à hypercalcémie. Les symptômes peuvent alors se traduire par une inappétence et des nausées, une fatigue ou une faiblesse musculaire. L'anémie caractérise le diagnostic de MM dans environ 70% des cas. Les patients peuvent également présenter une infection bactérienne. Un déficit immunitaire humoral secondaire avec un effondrement du taux d'immunoglobuline est fréquemment observée, prédisposant aux infections. Le MM peut également provoquer un syndrome d'hyperviscosité avec une augmentation importante des protéines sériques et des symptômes de troubles visuels, de vertiges, de céphalées ou encore des saignements muqueux.(8) Ces signes cliniques regroupés sous le terme de « critères CRAB » (hyperCalcemia, Renal disease, Anemia, Bone lesions) font partie du diagnostic et de l'évaluation initiale du MM (figure 1).

*C – Calcium: taux sérique $>0,25$ mmol/l de la limite supérieure de l'intervalle de référence ou $>2,75$ mmol/l

*R – Insuffisance rénale: créatinine sérique >177 μ mol/l

*A – Anémie: hémoglobine <100 g/l ou 20 g/l en dessous de la limite inférieure de l'intervalle de référence

*B – (Bone lesions): lésions osseuses lytiques ou ostéoporose avec fractures et compression

Autre – Infections bactériennes récurrentes (>2 épisodes en 2 mois), amyloïdose, hyperviscosité symptomatique

FIGURE 1: LES CRITERES CRAB DANS LE MYELOME MULTIPLE (8)

L'IMWG a proposé plusieurs classifications des différents stades de maladie ainsi que des critères diagnostiques via le consensus de 2014 et les réactualisations publiées par la suite permettent une simplification et beaucoup plus de clarté dans ce domaine (annexe 3,4). (9)

Le MM est presque toujours précédé (99% des cas) d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) et/ou par un plasmocytome solitaire osseux. La MGUS est décelée chez environ 3 à 4% de la population âgée de plus de 50 ans.(6) Ces MGUS représentent un stade « pré tumoral » caractérisé par un pic monoclonal modéré (Immunoglobuline monoclonale <30g/l) ainsi qu'une plasmocytose médullaire <10% mais sans un aucun signe clinique, radiologique ou biologique (aucun critère CRAB). L'évolution vers un MM est de l'ordre de 1% par an. La surveillance des MGUS se fait tous les 6 à 12 mois et est basée sur : un examen clinique, une EPP sérique, une évaluation de la protéinurie des 24 heures et électrophorèse des protéines urinaires si la protéinurie est significative.

Le plasmocytome solitaire osseux (3 à 5% des néoplasies plasmocytaires) est une tumeur plasmocyttaire localisée qui peut évoluer vers un MM, le plus souvent dans un délai de 3 à 5 ans.(6)

Le MM indolent ou asymptomatique ou SMM (Smoldering Multiple Myeloma) est un état intermédiaire entre le MGUS et le MM symptomatique. En moyenne, 10% des SMM progressent en MM par an durant les 5 premières années, puis 3% par an les 5 années suivantes et 1% par an au-delà.(9) Il est caractérisé par aucun critère CRAB, une immunoglobuline monoclonale (type IgG ou IgA) ≥ 3 g/dl ou protéine de Bence-jones ≥ 500 mg/24h et/ou plasmocytose médullaire entre 10%-60%(10).

L'IMWG définit le MM symptomatique comme l'association d'une plasmocytose médullaire $\geq 10\%$, la présence d'une protéine monoclonale dans le sérum et/ou les urines (sauf pour les patients non sécréteurs) et un ou plusieurs des critères suivants :

- Hypercalcémie $\geq 11,5$ mg/dl
- Insuffisance rénale : créatinine $> 1,73$ mmol/l
- Anémie normochrome normocytaire : hémoglobine < 10 g/dl ou 2 g/dl en dessous de la limite normale
- Lésion osseuse : lésion ostéolytiques, ostéopénie sévère ou fractures
- Présence de l'un des marqueurs de malignité suivants :

- Plasmocytes médullaires clonaux $\geq 60\%$
- Ratio de chaînes légères libres ≥ 100 .
- > 1 lésion focale à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) (chacune $\geq 5\text{mm}$)

II.3 Physiopathologie

Le modèle d'oncogénèse communément admis a été proposé en 2005 par Bergsagel et Kuehl (11). Ce modèle met en évidence deux voies quasi exclusives : la première fondée sur la présence de multiples trisomies des chromosomes impairs, la seconde sur la présence de translocations impliquant le locus IGH en 14q32 (Figure 2) (7,11). Ce modèle a depuis partiellement été remis en cause par l'existence de sous-clones, présent dès le diagnostic et parfois même présent dès le stade de MGUS (12,13).

Deux sous-clones minoritaires au diagnostic peuvent être sélectionnés au cours de l'évolution, probablement par différents mécanismes incluant la pression thérapeutique et celle du microenvironnement, et être responsables des rechutes successives. Il a été montré que la translocation t(4:14) pouvait être présente dans le clone principal du diagnostic et absente à la rechute et vice-versa, ce qui laisse supposer l'existence d'un clone ancestral à l'origine de ces différents sous-clones.(14) L'hypothèse d'une « cellule souche » localisée dans les centres germinatifs des organes lymphoïdes secondaires est actuellement privilégiée (7).

Une étude publiée dans le Lancet en 2015 par Röhlig et al. développe l'idée que le clone plasmocytaire se multiplie rapidement au sein de la moelle osseuse et échappe aux différents processus immunitaires de répression des cellules malignes. La masse tumorale est composée de plusieurs sous-catégories de clones distincts (15). La sélection d'un clone précis va privilégier sa multiplication mais l'existence d'autres clones minoritaires reste plausible (figure 2-3). Une fois sélectionné, ce clone plasmocytaire va se multiplier de façon anarchique dans la moelle osseuse du patient aux dépens des plasmocytes sains et sécréter une immunoglobuline dite monoclonale qui n'a pas de rôle dans l'immunité protectrice du patient. Certains sous-clones, difficilement détectables au moment du diagnostic initial pourront être détectables au moment de la rechute après être sortis de leur état de dormance. Il existe une

faible proportion de MM non sécrétant (2%) où le clone ne produit aucune immunoglobuline (16).

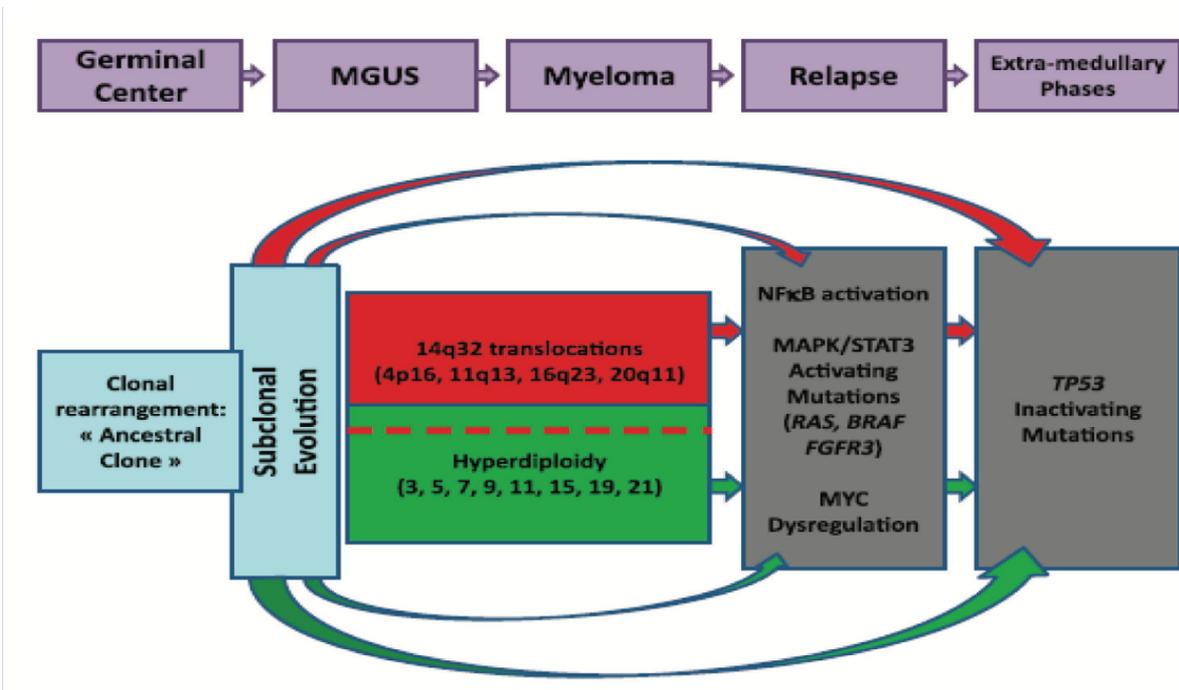


FIGURE 2: MODELE D'ONCOGENESE DU MYELOME MULTIPLE (7,11)

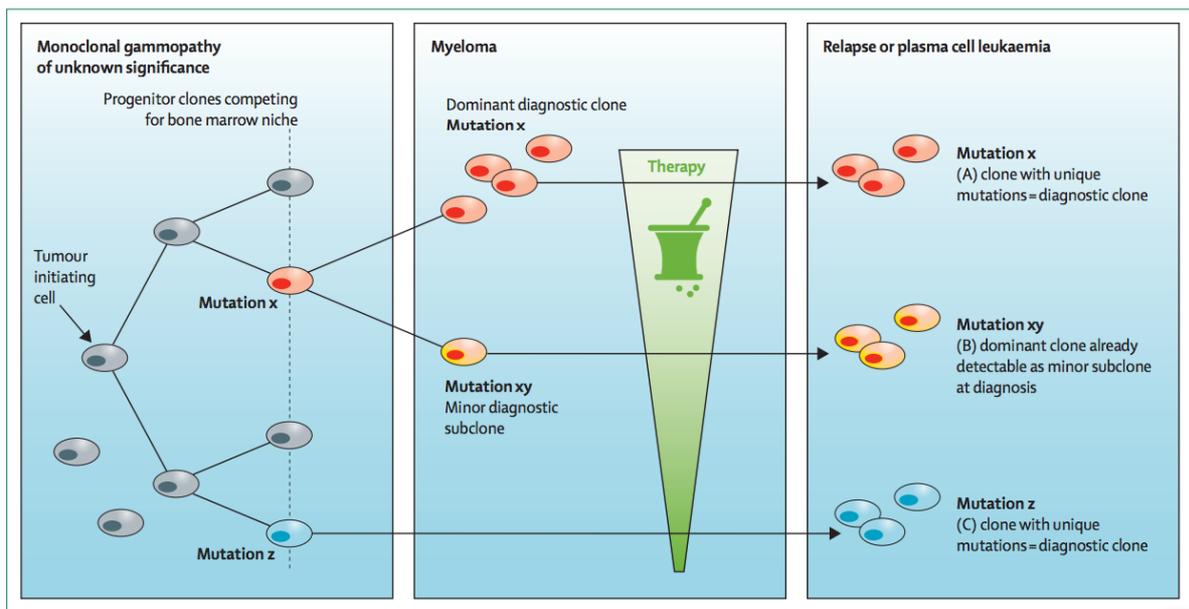


FIGURE 3: CLONE PLASMOCYTAIRE AU DECOURS DE LA PROGRESSION DU MM ET DU TRAITEMENT (16)

II.3.1 Le microenvironnement

Une compréhension des interactions entre le MM et son microenvironnement (ME) ainsi que les enjeux qu'elles impliquent ne s'est fait que récemment (17,18). Le ME est composé de 3 compartiments :

- Le secteur cellulaire : composé d'un enchevêtrement de cellules dont les cellules du MM, cellules myéloïdes suppressives (MDSC), Lymphocytes T et B, les ostéoclastes et ostéoblastes
- Le milieu liquide : constitué de molécules de signalisation sécrétées par diverses cellules telles que les cytokines (Interleukines 1, 6,12), des facteurs de croissance tels que le facteur de croissance endothélial (VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor) et des éléments de signalisation sécrétés par les cellules du MM : les exosomes et les micro-ARN (miRNA)
- La matrice extracellulaire (MEC) : composée de fibronectine, de collagène et de protéines d'adhésion intervenant dans le déplacement et la migration des cellules du MM vers les différents sites : phénomène de « homing »

Les interactions cellule-cellule, cellule-milieu liquide et cellule-MEC représentent un dialogue constant entre les cellules du MM et le ME permettant la suppression de l'immunité (innée et adaptative) en empêchant les cellules immunitaires de reconnaître et de neutraliser les cellules cancéreuses ce qui conduit à un entretien de la masse tumorale favorisant sa croissance et son expansion (19,20)(figure 4).

Le ME intervient dans les phénomènes de résistance et de rechute du MM au travers de 2 mécanismes : la résistance aux traitements due à l'adhésion des cellules (CAM-DR : Cell Adhesion mediated Drug Resistance) et due aux facteurs solubles (SFM-DR : Soluble Factor Mediated Drug Resistance) (18).

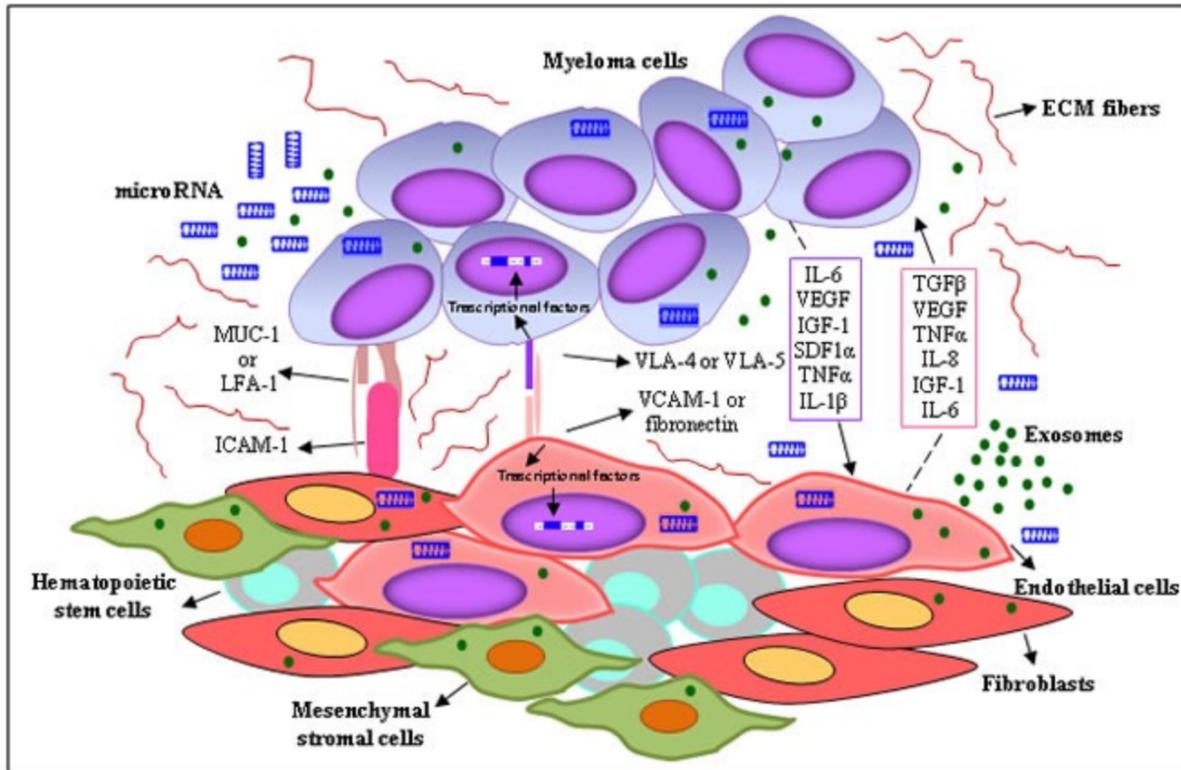


FIGURE 4: CELLULES DU MYELOME MULTIPLE ET LEURS INTERACTIONS AVEC LE MICROENVIRONNEMENT (18)

III.3.2 L'atteinte médullaire

Le développement des cellules du MM dans la moelle osseuse a pour conséquence la déplétion des autres lignées cellulaires (figure 5)(21) :

- Lignée érythrocytaire : la diminution de l'érythropoïèse entraîne irrémédiablement une diminution périphérique des hématies
- Lignée granulocytaire (polynucléaires et macrophages responsables de l'immunité innée) : favorise l'apparition d'infections

- Lignée mégacaryocytaire (plaquettes responsables de l'hémostase primaire) : augmentation des phénomènes hémorragiques
- Lignée lymphocytaire (lymphocytes T et B responsables de l'immunité adaptative) : augmentation du risque infectieux

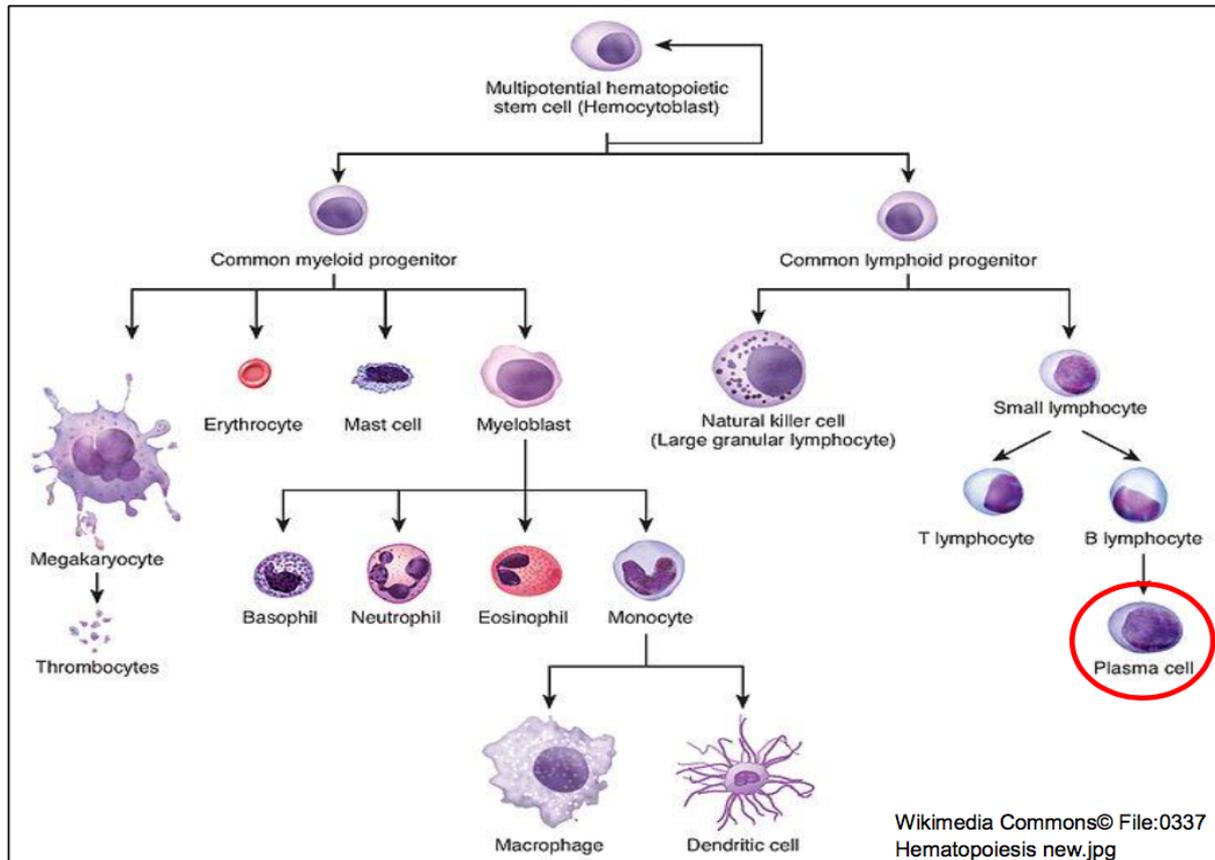


FIGURE 5: MODELE SIMPLIFIE DE L'HEMATOPOÏESE (21)

II.4. Anomalies cytogénétiques récurrentes du MM

Le MM est l'un des cancers pour lequel le plus de facteurs pronostiques ont été décrits : reliés au patient (âge, comorbidités), reliés à la charge tumorale (β 2-microglobuline et lactate déshydrogénases) ou reliés à la tumeur elle-même (anomalies cytogénétiques et moléculaires). Ce sont indubitablement ces dernières qui portent le plus haut poids pronostique (22,23).

II.4.1 Hyperploïdie :

L'anomalie cytogénétique la plus fréquente est l'hyper-diploïdie, présente chez 55% des patients. Les trisomies observées touchent majoritairement les chromosomes impairs (3,5,7,9,11,15,19 et 21). L'hyperploïdie est généralement associée à un pronostic favorable. Une étude a démontré que seules certaines trisomies ont véritablement un impact favorable sur la survie globale : les trisomies 3 et 5 ; à l'inverse la trisomie 21 est associée à un pronostic défavorable(24).

II.4.2 Translocation 14q32 :

La seconde anomalie la plus fréquente touche la région 14q32 remaniée chez 45 à 50% des patients sous la forme de translocations et implique le gène des chaînes lourdes des immunoglobulines (IGH).

La t(11:14)(q13;32) est retrouvée chez 20% des patients, conduisant à une hyperexpression de la cycline D1. Elle ne possède pas de valeur pronostique mais présente un intérêt thérapeutique puisque la majorité des patients concernés ont une sensibilité accrue au venetoclax, inhibiteur spécifique de Bcl-2 (25,26).

La t(4:14)(p16;q32) est retrouvée chez 12 à 14% des patients. C'est une mutation spécifique du MM ; elle a la particularité de déréguler deux gènes situés en 4p16 : FGFR3 et MMSET. Chez 30% des patients avec t(4:14), FGFR3 n'est pas hyperexprimée et cela n'a aucune conséquence pronostique, ce qui suggère que la cible principale de cette translocation est le gène MMSET. La t(4:14) est associée à un pronostic défavorable mais plusieurs éléments doivent être pris en compte pour l'interpréter correctement :

- Certains facteurs comme la délétion 1p32 (27) et la trisomie 21 peuvent aggraver considérablement sa valeur pronostique alors que les trisomies 3 et 5 peuvent au contraire la neutraliser (24)
- Différentes données cliniques ont suggéré que le bortezomib, chef de file des inhibiteurs du protéasome, avait un intérêt chez les patients porteurs de t(4:14). L'utilisation désormais large de cette drogue a probablement contribué à diminuer le pronostic défavorable de cette anomalie (7).

D'autres translocations récurrentes ont été décrites à une fréquence bien plus faible (<3% des patients), en particulier la t(14;16)(q32;q23), la t(14;20)(q32;q11) et la t(6;14)(p21;q32),

impliquant respectivement les gènes MAF, MAFB, et CCND3. Les données sur la valeur pronostique de la t(14;16) sont contradictoires. Bien qu'inclus dans l'International Staging System récemment révisé au même titre que la t(4;14) et la del(17p), il semblerait que son poids pronostique soit en fait neutre (28).

II.4.3 Anomalies dites secondaires

La plus fréquente des anomalies secondaires retrouvées dans le MM est la del(13q14) ou monosomie 13 qui est observée chez 45 à 50% des patients. Cette anomalie étendue en termes de région génétique impliquée n'est pas liée à une anomalie moléculaire particulière. Il s'agit de la première anomalie à avoir été identifiée comme associée à une médiane de survie plus courte. Depuis, il a clairement été démontré que son impact pronostique n'était lié qu'à sa fréquente association à la t(4;14) et à la del(17p). Elle ne doit donc plus être recherchée aujourd'hui (7).

La seconde est le gain d'un bras long sur le chromosome 1. Cette anomalie retrouvée chez 30 à 35% des patients n'est pas spécifique du MM mais observée dans de nombreux cancers. Des données récentes suggèrent que le nombre de copies 1q pourrait jouer un rôle, les patients à risque élevé étant ceux ayant plus de trois copies (amplification 1q), mais cela devra être confirmé dans des études prospectives.(29)

La délétion du bras court du chromosome 17 est le facteur cytogénétique pronostique le plus puissant du MM (30). Cette anomalie est reconnue par l'ensemble de la communauté scientifique mais soulève certains débats. Le premier aborde la question de la cible moléculaire de cette délétion : la plupart des études ont focalisé leur analyse sur le gène suppresseur de tumeur TP53, contenu dans la région délétée minimale, mais il est troublant d'observer que l'allèle TP53 n'est muté que chez seulement 30% des patients, contrairement à ce que l'on observe dans les tumeurs solides. Le deuxième débat concerne l'importance de la taille du clone pour la valeur pronostique. Les résultats de la méta-analyse publiée en avril 2019 dans la Revue Francophone des Laboratoires(7) confirme les données de l'Intergroupe Francophone du Myélome de 2007 (30) avec une valeur limite de 55-60% par FISH(31). Avec cette limite, la fréquence de del(17p) est de 7 à 8% des patients. La conséquence pratique de cette limite est la nécessité de quantifier toute délétion 17p par méthode FISH.

En 2016, l'International Myeloma Working Group a défini les anomalies cytogénétiques primaires et secondaires détectées par la FISH (figure 6) et les risques cytogénétiques associés (figure 7). (32)

Primary genetic events			Secondary genetic events		
IgH translocation	Gene(s)	Frequency (%)	Deletion	Gene(s)	Frequency (%)
t(4;14)	<i>FGFR3/MMSET</i>	15	1p	<i>CDKN2C, FAF1, FAM46C</i>	30
t(6;14)	<i>CCND3</i>	4	6q		33
t(11;14)	<i>CCND1</i>	20	8p		25
t(14;16)	<i>MAF</i>	4	13	<i>RB1, DIS3</i>	44
t(14;20)	<i>MAFB</i>	1	11q	<i>BIRC2/BIRC3</i>	7
			14q	<i>TRAF3</i>	38
			16q	<i>WWOX, CYLD</i>	35
			17p	<i>TP53</i>	7
Hyperdiploidy			Gain		
Trisomies of chromosomes 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21	NA	50	1q	<i>CKS1B, ANP32E</i>	40

FIGURE 6: ANOMALIES CYTOGENETIQUES PRIMAIRES ET SECONDAIRES IDENTIFIEES PAR FISH DANS LE MYELOME MULTIPLE (32)

	High-risk	Standard-risk
Cytogenetic abnormality	FISH: t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17/17p), gain(1q) Nonhyperdiploid karyotype Karyotype del(13) GEP: high-risk signature	All others including: FISH: t(11;14), t(6;14)

FIGURE 7: RISQUES CYTOGENETIQUES ELEVES ET STANDARD DANS LE MYELOME MULTIPLE (32)

II.5 Evaluation pronostique initiale et stratification du risque

Certains marqueurs pronostiques ont été identifiés et validés. Ces marqueurs sont recommandés pour la classification des patients en différents groupes à risque. Historiquement la classification de Salmon et Durie était utilisée mais de nouveaux scores plus prédictifs, combinant le score international ISS, la cytogénétique et le taux de LDH ont été validés(33–35)

II.5.1 La classification de Salmon et Durie

Cette classification a été proposée en 1975 par Salmon et Durie (figure 8) et permet de regrouper les patients en 3 catégories ou stades qui sont le reflet de la masse tumorale(8). Plusieurs paramètres sont pris en compte pour classer les patients : l'hémoglobine, la calcémie, les lésions osseuses, le taux du pic d'immunoglobuline monoclonale, la protéinurie des 24h. La créatinine est également nécessaire pour classer les patients en sous-catégorie A ou B. A chaque catégorie correspond une durée de survie médiane (en fonction des traitements disponibles lors de son établissement) définissant 3 cohortes distinctes. Cette classification ancienne n'est plus utilisée en pratique courante et on lui préfère les classifications de l'IMWG et R-ISS détaillées ci-dessous.

Stade I	Absence d'anémie significative (Hb \geq 100 g/l) Absence d'hypercalcémie (Ca ⁺⁺ \leq 3 mmol/l) Radiographies normales ou ne montrant qu'un plasmocytome unique M-protéine: IgA \leq 30 g/l, IgG \leq 50 g/l, Bence-Jones \leq 4 g/24h
Stade II	Stade intermédiaire entre I et II
Stade III	Anémie \leq 85 g/l Hypercalcémie \geq 3 mmol/l Radiographies montrant de multiples lésions lytiques osseuses M-protéine: IgA $>$ 50 g/l, IgG $>$ 70 g/l, Bence-Jones $>$ 12 g/24h

Le stade selon Durie & Salmon est libellé A ou B (B si créatinine sérique $>$ 177 μ mol/l).

FIGURE 8: CLASSIFICATION DE SALMON ET DURIE (8)

II.5.2 La classification ISS et R-ISS

Cette classification pronostique a été proposée par Greipp et al. en 2005 en se basant sur des données biologiques de patients pris en charge en Amérique du Nord, en Europe et en Asie dans le but d'harmoniser les pratiques au niveau mondial. Le score ISS (International Staging System) se base sur le taux d'albumine et de béta-2-microglobuline (β 2m). En 2015, l'IMWG proposa le Revised international Staging System (R-ISS) incluant les taux de lactate deshydrogenase (LDH) et les anomalies cytogénétiques (détectable par FISH). Le taux de LDH et le taux de β 2m reflètent la masse tumorale(28). Les patients sont classés en 3 catégories associés à une médiane de survie globale : anomalies cytogénétiques de risque

élevé (présence de del17p, t(4 :14), t(14 :16) en FISH), risque standard (autres anomalies), faible risque (absence de del17p, t(4 :14), t(14 :16) en FISH) (tableau 1).

Stade	ISS	Médiane de survie	R-ISS
I	$\beta 2m < 3,5 \text{ mg/L}$ et Albumine $\geq 35 \text{ g/L}$	62 mois	ISS stade I et taux de LDH normal et anomalies cytogénétiques : risque standard (absence de del17p, t(4 :14), t(14 :16))
II	$\beta 2m < 3,5 \text{ mg/L}$ et Albumine $\geq 35 \text{ g/L}$ ou $3,5 \text{ mg/L} < \beta 2m < 5,5 \text{ mg/L}$	44 mois	ISS stade non I ou III
III	$\beta 2m \geq 5,5 \text{ mg/L}$	29 mois	ISS stade III et anomalies cytogénétiques : risque élevé (présence de del17p et/ou t(4 :14) et/ou t(14 :16))

TABLEAU 1: CLASSIFICATION ISS ET R-ISS ET MEDIANES DE SURVIES ASSOCIEES (28)

II.6 Stratégies de prise en charge thérapeutique

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG) distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels une simple surveillance est généralement recommandée, et les patients symptomatiques (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.

Différentes recommandations ont décrit la stratégie de prise en charge de la maladie, et le MM a fait l'objet d'un référentiel établi par la Société Française d'Hématologie en 2009, régulièrement révisé par la société savante chargée de l'étude de cette maladie dans les pays francophones (Intergroupe Francophone du Myélome ou IFM).

En première ligne et lorsque le patient a moins de 65 ans, un traitement intensif suivi d'une autogreffe est recommandé. Plusieurs protocoles de traitement d'induction existent tels

que le protocole Veldex (Velcade® + dexaméthasone) ou VRD (Velcade® + Revlimid® + dexaméthasone) ou VTD (Velcade® + thalidomide + dexaméthasone) ou VCD (Velcade® + cyclophosphamide + dexaméthasone). Deux traitements intensifs successifs peuvent avoir un intérêt chez les patients en réponse insuffisante. Les associations triples (« triplets ») sont préférées car plus efficaces chez la majorité des patients : les « doublets » sont acceptables pour limiter la toxicité chez les patients les plus fragiles.

En première ligne et après 65 ans ou pour les patients non éligibles à la greffe, la chimiothérapie conventionnelle est recommandée tel que les protocoles MPV (melphalan + prednisone + Velcade®) ou Rd (Revlimid® + dexaméthasone).

Chez les patients dont la maladie est stabilisée par le traitement initial, un traitement de maintenance par lénalidomide est désormais recommandé(37).

Il n'existe pas de traitement standard d'une rechute ou d'une progression du MM selon la Société Française d'Hématologie. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité des cellules souches périphériques, de l'état général et des comorbidités.

Des combinaisons incluant les immunomodulateurs, les corticoïdes, les anthracyclines, les alkylants, sont encore possibles chez des patients ayant reçu 2 ou 3 lignes de traitement. Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, réfractaires, les options thérapeutiques sont limitées et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique.

C'est dans cette optique et durant l'avènement de l'immunothérapie en 2011 qu'a débuté le développement clinique du daratumumab, un anticorps monoclonal humain anti-CD38. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a octroyé l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du Daratumumab en mai 2016. Celui-ci fait désormais partie de l'arsenal thérapeutique contre le myélome.

III. Daratumumab

III.1 Mécanisme d'action

Le daratumumab est le 1^{er} anticorps monoclonal humain de type IgG1k dirigé contre l'antigène CD38. C'est un puissant inhibiteur de la croissance in vivo des cellules tumorales exprimant le CD38.

Le CD38 est une glycoprotéine transmembranaire de type II qui a deux grandes fonctions : la transduction du signal intracellulaire et une activité enzymatique. Elle est hautement et uniformément exprimée sur les cellules myélomateuses, ce qui en fait une cible potentielle dans le traitement du MM. Le daratumumab a une action antitumorale directe et indirecte sur la cellule myélomateuse, mais également une action immunomodulatrice.

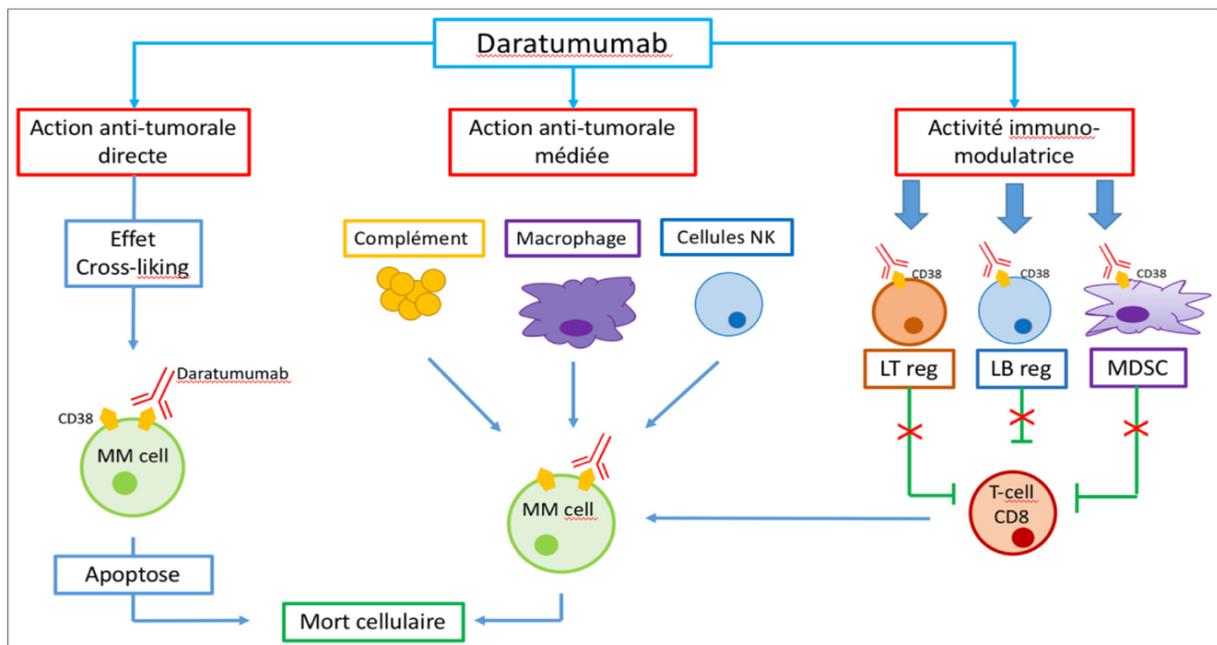


FIGURE 9: MECANISME D'ACTION DU DARATUMUMAB (1)

Le mécanisme d'action du daratumumab est illustré dans la figure 9 (1). Le CD38 est présent à la surface de nombreuses cellules de l'organisme tel que les lymphocytes T (LTreg) et B (LBreg) régulateurs, les lymphocytes NK (LNK), les monocytes et les cellules suppressives dérivées de la lignée myélo-monocytaire (MDSC). Il joue un rôle dans l'immunité et a également des fonctions d'adhésion, de signalisation intracellulaire et d'activité enzymatique.

Le daratumumab, peut exercer une double action en se liant à un épitope unique du récepteur CD38 :

- Une activité antitumorale grâce à la cytotoxicité médiée par le complément et/ou les anticorps, à l'induction d'apoptose par l'effet cross-linking médié par le fragment Fc et à la phagocytose à médiation macrophagique
- Une activité immunomodulatrice via plusieurs mécanismes. Il élimine les LT et LB régulateurs, les LNK, les MDSC, tous exprimant le CD38 et ayant un rôle dans le microenvironnement tumoral. Il réplique les LT CD4 auxiliaires et CD8 mémoires de manière clonale, créant ainsi une réaction immunitaire adaptative. Il module également l'activité enzymatique du CD38 en inhibant l'activité cyclase du CD38 et en stimulant son activité hydrolase.(1)

La pertinence de ces effets observés *in vitro* et leurs implications dans la pratique clinique vis-à-vis de la croissance tumorale ne sont pas clairement connues.

III.2 Indications et remboursement

Après une phase de développement en 2011 suivie de plusieurs essais cliniques (Sirius, Castor, Pollux) (annexe 1,2), les premières utilisations du daratumumab ont été initiées suite à l'instauration d'ATU nominatives et de cohorte respectivement en mars et avril 2016(38). Le daratumumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en mai 2016 sous l'appellation de DARZALEX[®], seul ou en association avec un immunomodulateur ou un inhibiteur du protéasome.

- En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient 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 association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.

- En association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins 2 traitements antérieurs incluant du lénalidomide et un inhibiteur du protéasome.
- En association avec le bortezomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients nouvellement diagnostiqués et inéligibles à la greffe de cellules souches (extension d'AMM en mai 2018 par la FDA).

Le daratumumab a fait l'objet d'un agrément aux collectivités, paru au Journal Officiel le 06 mars 2019 (après accord avec le CEPS) dans l'indication en monothérapie, du traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient 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. La prise en charge dans l'indication en monothérapie se fera donc sur les budgets hospitaliers. Le daratumumab ne relèvera plus du régime dérogatoire post-ATU et sera remboursé via la liste en sus pour l'indication en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou le bortezomib et la dexaméthasone.

Lors du congrès de l'ASCO 2019 et parallèlement dans the Lancet, l'étude Cassiopeia (39) démontre que le daratumumab en association avec le velcade, le thalidomide et la dexaméthasone (Dara-VTD) est supérieure à l'association VTD seule pour le traitement de première intention des patients nouvellement diagnostiqués et candidats à une greffe de cellules souches. Le taux de réponse complète stringente était de 28,9% avec l'ajout de daratumumab contre 20,3% chez ceux traités par VTD uniquement. Les autorités américaines ont accordé un traitement prioritaire à cette association et devrait rendre sa décision quant à une autorisation de mise sur le marché en septembre prochain.

III.3 Posologie

III.3.1 MM nouvellement diagnostiqué :

Selon le RCP du daratumumab, la dose recommandée est de 16 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse selon le calendrier d'administration présenté dans la figure 10 pour l'indication « en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour les patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches » (cycles de 6 semaines) (40,41) :

Semaines	Fréquence d'administration
Semaines 1 à 6	Hebdomadaire (6 doses au total)
Semaines 7 à 54 ^a	Toutes les 3 semaines (16 doses au total)
À partir de la semaine 55, jusqu'à progression de la maladie ^b	Toutes les 4 semaines

^a La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 3 semaines est administrée en Semaine 7.

^b La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 4 semaines est administrée en Semaine 55.

FIGURE 10: CALENDRIER D'ADMINISTRATION DE DARZALEX® EN ASSOCIATION AVEC LE BORTEZOMIB, LE MELPHALAN ET LA PREDNISONE (VMP) (TRAITEMENT PAR CYCLES DE 6 SEMAINES) (39)

Le bortézomib est administré deux fois par semaine aux semaines 1,2,4 et 5 pendant le premier cycle de 6 semaines puis 1 fois par semaine aux semaine 1,2, 4 et 5 au cours des 8 cycles de 6 semaines suivants.

III.3.2 MM en rechute ou réfractaire

En association au lénalidomide ou en monothérapie (traitement par cycles de 4 semaines), la dose recommandée est de 16 mg/ kg en perfusion intraveineuse selon le calendrier présenté dans la figure 11 :

Semaines	Fréquence d'administration
Semaines 1 à 8	Hebdomadaire (8 doses au total)
Semaines 9 à 24 ^a	Toutes les 2 semaines (8 doses au total)
À partir de la semaine 25, jusqu'à progression de la maladie ^b	Toutes les 4 semaines

^a La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 2 semaines est administrée en Semaine 9.

^b La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 4 semaines est administrée en Semaine 25.

FIGURE 11: CALENDRIER D'ADMINISTRATION DE DARZALEX® EN MONOTHERAPIE ET EN ASSOCIATION AVEC LE LENALIDOMIDE (TRAITEMENT PAR CYCLES DE 4 SEMAINES) (39)

En association au bortézomib (cycles de 3 semaines), la dose recommandée de daratumumab est de 16 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse selon le calendrier d'administration présenté dans la figure 12 :

Semaines	Fréquence d'administration
Semaines 1 à 9	Hebdomadaire (9 doses au total)
Semaines 10 à 24 ^a	Toutes les 3 semaines (5 doses au total)
À partir de la semaine 25, jusqu'à progression de la maladie ^b	Toutes les 4 semaines

^a La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 3 semaines est administrée en Semaine 10

^b La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 4 semaines est administrée en Semaine 25

FIGURE 12: CALENDRIER D'ADMINISTRATION DE DARZALEX® EN ASSOCIATION AVEC LE BORTEZOMIB (TRAITEMENT PAR CYCLES DE 3 SEMAINES) (39)

III.4 Débit de perfusion

Le daratumumab doit être administré par voie intraveineuse après dilution en appliquant le débit de perfusion présenté dans le tableau ci-dessous. Si le patient ne présente pas de réaction liée à la perfusion (RLP), une augmentation progressive du débit de perfusion pourra être envisagée(41) (figure 13).

	Volume de dilution	Débit initial (première heure)	Augmentation du débit ^a	Débit maximal
Perfusion de la Semaine 1				
<i>Option 1 (perfusion de la dose totale en 1 fois)</i>				
Semaine 1, Jour 1 (16 mg/kg)	1 000 mL	50 mL/heure	50 mL/heure toutes les heures	200 mL/heure
<i>Option 2 (perfusion de la dose totale en 2 fois)</i>				
Semaine 1, Jour 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/heure	50 mL/heure toutes les heures	200 mL/heure
Semaine 1, Jour 2 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/heure	50 mL/heure toutes les heures	200 mL/heure
Perfusion de la Semaine 2 (16 mg/kg)^b	500 mL	50 mL/heure	50 mL/heure toutes les heures	200 mL/heure
Perfusions suivantes (à partir de la Semaine 3, 16 mg/kg)^c	500 mL	100 mL/heure	50 mL/heure toutes les heures	200 mL/heure

^a Une augmentation progressive du débit de perfusion pourra être envisagée uniquement en l'absence de réactions liées à la perfusion.

^b Un volume de dilution de 500 mL pour la dose de 16 mg/kg pourra être utilisé uniquement si aucune RLP ne s'est produite la semaine précédente. Dans le cas contraire, utiliser un volume de dilution de 1 000 mL.

^c Un débit initial modifié (100 mL/heure) pour les perfusions suivantes (à partir de la Semaine 3) pourra être appliqué uniquement si aucune RLP ne s'est produite au cours des précédentes perfusions. Dans le cas contraire, continuer de suivre les instructions indiquées dans le tableau concernant le débit de perfusion de la Semaine 2.

FIGURE 13: DEBIT DE PERFUSION POUR L'ADMINISTRATION DE DARZALEX® (16MG/KG)

Pour certains patients, la première dose de 16 mg/kg (semaine 1) peut être répartie en 2 doses administrées sur deux jours consécutifs : 8 mg/kg le jour 1 et 8 mg/kg le jour 2.

Récemment, des nouvelles études affirment la possibilité d'administrer le daratumumab sur 90 min(42)(43).

L'étude Columba(44) présentée dans le cadre de l'ASCO 2019 livre des résultats très intéressants avec une autre forme de daratumumab sous-cutanée 1800mg qui peut être injectée en 3 à 5 minutes. D'après cette étude, la forme sous-cutanée s'avère aussi efficace que la forme intraveineuse lorsqu'elle est administrée en monothérapie. L'essai clinique PERSEUS(45) (suite de l'essai CASSIOPEA) évalue l'efficacité et la tolérance du daratumumab sous-cutané.

III.5 Prise en charge des réactions liés à la perfusion (RLP)

III.5.1 Prémédication

Les RLP sont décrites pour les patients des différents essais SIRIUS (42%), CASTOR (45,3%), POLLUX (47,7%) et sont majoritairement de grade 1-2 à type de dyspnée, toux, congestion nasale, irritation de la gorge, rarement bronchospasme.

Une prémédication doit être administrée avant le traitement par daratumumab afin de réduire le risque de RLP :

- Corticoïdes :
 - o En monothérapie 100 mg de méthylprednisolone ou équivalent par voie intraveineuse (diminution possible à 60 mg de méthylprednisolone par voie orale ou intraveineuse après la deuxième perfusion)
 - o En association : 20 mg de dexaméthasone (ou équivalent) avant la première administration de daratumumab puis une administration par voie orale peut être envisagée
- Antipyrétiques : 650 à 1000 mg de paracétamol par voie orale
- Antihistaminique : 25 à 50 mg de diphenhydramine ou équivalent, par voie orale ou intraveineuse

En cas de RLP, il faut interrompre la perfusion et prendre en charge les symptômes comme décrit dans la figure 14(1) :

Sévérité de RLP ¹	Conduite à tenir
Grade 1	Réaction transitoire légère. Pas d'interruption nécessaire
Grade 2	Arrêter la perfusion et reprendre à un débit ne dépassant pas la moitié du débit auquel la réaction est survenue
Grade 3	Arrêter la perfusion. Reprendre comme un grade 2 et si nouvelle RLP, l'arrêt définitif est préconisé
Grade 4	Réaction grave. Arrêt de la perfusion et contre-indication définitive au daratumumab

¹Selon la classification CTCAE.

FIGURE 14: CONDUITE A TENIR DEVANT UNE REACTION LIEE A LA PERFUSION DU DARATUMUMAB

III.5.2 Médication post-perfusion

Pour réduire le risque de RLP, une médication post-perfusion doit être administrée :

- En monothérapie : 20 mg de méthylprednisolone ou dose équivalente d'un corticoïde à durée d'action intermédiaire ou prolongée, administré le premier et le deuxième jour suivant chaque perfusion
- En association : Envisager l'administration d'une faible dose de méthylprednisolone orale ≤ 20 mg ou équivalent le lendemain de la perfusion de daratumumab.

En cas d'antécédent de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'administration de bronchodilatateurs à courte durée d'action et de corticoïdes inhalés devra être envisagée. Après les quatre premières perfusions, si le patient n'a présenté aucune RLP majeure, ces traitements post-perfusion inhalés pourront être interrompus.

IV. Nouveaux traitements du MM

Depuis 2013, de nouvelles molécules ont obtenu une AMM pour le traitement du MM tels que le carfilzomib (kyprolis®), l'ixazomib (ninlaro®), l'elotuzumab (empliciti®) ou encore le panobinostat (farydak®). Depuis quelques années, de nombreuses molécules sont à l'étude et des publications récentes dévoilent des résultats d'efficacité parfois très prometteurs.

L'étude de phase 1 publiée en décembre 2016, démontre que le tabalumab (anticorps anti-BAFF (B-cell activating factor of TNF family)) est bien toléré à la dose de 100mg pour les patients atteints d'un MM en rechute ou réfractaire(46). L'étude de phase 2 (47) visant à comparer l'effet du tabalumab à la dose de 100mg et 300mg en association au bortezomib-dexaméthasone vs bortezomib-dexaméthasone seul, n'a pas révélé de différences significatives entre les 3 groupes de patients mais a permis une meilleure connaissance du rôle de la cytokine BAFF.

Le filanesib ou ARRY520 (inhibiteur de KIF11 (kinesin family member 11)) bloque les plasmocytes en phase de mitose et induit l'apoptose par dégradation de la protéine antiapoptotique MCL1. En 2017, une publication (48) dévoile les résultats des études de phase 1 et 2 comparant l'effet du filanesib seul et associé à la dexaméthasone chez des patients atteints de MM en rechute ou réfractaire. La moitié des patients traités ont eu des réactions hématologiques de grade 3-4 et 16% des patients traités avec le filanesib seul et 15% de ceux associés à la dexaméthasone ont obtenu au moins une réponse partielle.

Dinaciclib est un inhibiteur des kinases cycline-dépendantes CDK1,2,5,9. Une étude parue en 2017 (49) dévoile des résultats encourageants du traitement en monothérapie chez les patients atteints d'un MM en rechute ou réfractaire.

L'efficacité des « CAR-T cells » anti-CD19 est déjà démontrée pour le traitement des lymphomes B de haut grade et des LAL B en rechute et a conduit à une AMM dans ces indications. Les résultats des études de phase 1-2 évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement par CAR-T dans le MM sont publiés en 2017(50). Le traitement par bb2121 (ciblant l'antigène BMCA, exprimé par les cellules du myélome) semble efficace puisque le taux de réponse globale est de 89% et s'élève à 100% lorsque la dose est de 150×10^6 cellules.

Plusieurs traitements prometteurs ont été présentés lors du congrès de l'ASCO de juin 2019 :

- Les résultats de l'essai de phase 3, ICARIA-MM (51), ont montré que l'association de l'isatuximab au lenalidomide et à la dexaméthasone a permis d'obtenir une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) ainsi qu'un taux de réponse globale (ORR) supérieur. L'isatuximab est un anticorps anti-CD38 qui cible un épitope distinct de celui ciblé par le daratumumab et permet d'induire l'apoptose directement (sans cross-linking).
- L'AMG420 ou BI 836999 est un anticorps bi-spécifique anti-CD3/anti-BCMA de type BiTE® (bispecific T-cell engager). Une étude présentée à l'ASCO (52) montre l'efficacité de ce traitement dans le MM en rechute ou réfractaire.

Le traitement par Selinexor (XPOVIO®), inhibiteur de XPO1 (exportin 1), par voie orale, a été approuvé par la FDA en juillet 2019, en association à la dexaméthasone pour le traitement des patients atteints d'un MM réfractaire ou en rechute après 4 lignes de traitements et réfractaire aux imids, IP et anti-CD38. Ce traitement est commercialisé depuis juillet 2019 aux Etats-Unis.

De nombreux essais sont en cours, tels que, l'essai NCT03910439 évaluant la réponse de l'avelumab (anticorps anti-PDL1) associé à la radiothérapie chez les patients atteints de MM en rechute ou réfractaire ayant été précédemment traités par des imids, IP et anti-CD38(53).

Partie 2 : Article scientifique

Introduction

Le Myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une maladie caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse hématopoïétique. Avec 5 442 nouveaux cas en France en 2018 selon l'Institut National de Veille Sanitaire, le MM représente 1% de tous les cancers et 10% des hémopathies malignes. La médiane d'âge est de 70 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme en 2018. Cette hémopathie maligne survient davantage chez les hommes que chez les femmes avec un sex-ratio (H/F) de 1,4.(2) Associés à la dexaméthasone, les inhibiteurs de protéasome (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) et les agents immunomodulateurs (thalidomide, lénalidomide et pomalidomide), sont devenus des traitements standards du myélome à la phase initiale ou en situation de maladie réfractaire et/ou en rechute de la maladie. Ces traitements améliorent la qualité de vie et la survie des patients : cependant le MM reste une maladie incurable. Le daratumumab est le 1^{er} anticorps monoclonal (AcM) humain de type immunoglobuline G kappa (IgGk) qui cible le CD38. (1) Les différentes études publiées sur le daratumumab en monothérapie et en association ont montré des résultats d'efficacité satisfaisant et un profil de sécurité contrôlable chez des patients lourdement prétraités. C'est dans ce contexte que nous avons entrepris cette étude aux Hôpitaux Universitaire de Strasbourg dont l'objectif est d'évaluer le profil d'efficacité et de tolérance du daratumumab, en vie réelle au cours des 30 premiers mois de son utilisation.

Matériel et méthode

1. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective et pragmatique qui a inclus tous les patients traités par daratumumab pour un MM aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg au cours des 30 premiers mois d'utilisation du médicament. Tous les patients traités par daratumumab aux HUS ont été inclus dans l'étude à l'exclusion des patients traités par daratumumab en essai clinique (n=12) et des patients traités par daratumumab pour une autre indication que le MM : amylose (n=2) et lymphome T lymphoblastique (n=1). La période d'inclusion au sein de la cohorte étudiée débute au 03/06/2016, date de la 1ère administration du daratumumab aux HUS et se termine le 18/01/2019, date d'inclusion du 60^{ème} patient.

2. Objectif

L'objectif est d'évaluer le profil d'efficacité et de tolérance du daratumumab, en vie réelle, au sein de la cohorte des patients atteint d'un MM aux HUS.

3. Traitement

Les patients ont été traités par du daratumumab à une posologie de 16mg/kg en injection intraveineuse selon le schéma thérapeutique suivant : une fois par semaine (J1, J8, J15, J22) pendant 8 semaines (cycles 1 et 2), injection toutes les deux semaines (J1, J15) pendant 16 semaines (cycles 3 à 6), puis toutes les 4 semaines (C7 et +). Les patients sont classés en 3 groupes : daratumumab en monothérapie (MONO), daratumumab en association d'emblée (ASSO) et daratumumab instauré en monothérapie puis associé à un autre traitement généralement après progression (MONO puis ASSO). Les traitements associés au daratumumab sont classés en plusieurs groupes : chimiothérapie seule (cyclophosphamide, etoposide per os, doxorubicine liposomale pegylée, venetoclax), immunomodulateurs (Imids) seuls (pomalidomide, lénalidomide), inhibiteurs du protéasome (IP) seuls (bortezomib, ixazomib, carfilzomib) et un groupe d'associations de traitement (Chimio + Imids, Chimio + IP, Imids + IP).

4. Critères de jugement

Le stade du myélome a été déterminé pour chaque patient selon la classification de Salmon et Durie (Stade I à III) (annexe 5). Le score ISS (annexe 6,7) a été déterminé à partir du taux de B2 microglobuline et d'albumine retrouvé dans les dossiers patients. Grâce à la technique de la FISH, les anomalies du caryotype ont été analysées et les patients classés en 2 catégories : caryotypes défavorables (t(4 :14), t(14 ;16) del17p, anomalies du chromosome 1 et caryotypes non défavorables (autres anomalies ou pas d'anomalies). La classification R-ISS a été déterminée grâce au stade ISS, au taux de LDH et à la présence ou l'absence des mutations suivantes : t(4 :14) , t((14 :16), del17p (patient à hauts risques) (annexe 6,7). La réponse au traitement a été déterminée en collaboration avec un clinicien du Service d'Hématologie des HUS à 2 mois, 6 mois, 18 mois et 2 ans grâce aux critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG) de 2011 (annexe 8)(40). L'évaluation de la réponse s'est faite notamment par comparaison de la valeur du pic monoclonal (ou du dosage des chaînes légères) pendant et après traitement par rapport à la valeur à l'initiation du daratumumab. Le taux de réponse global (Overall Response Rate ORR) a été calculé en considérant les patients pour lesquels au moins une réponse partielle avait été observée. La Survie Sans Progression (SSP) était le temps entre l'initiation du daratumumab et l'apparition d'une progression ou d'un décès. La Survie Globale (SG), était définie par le temps entre l'initiation du daratumumab et le décès du patient. Les événements indésirables ont été recueillis et leur gravité a été évaluée selon la terminologie NCI CTCAE (version 5)(55). L'évaluation de la sécurité d'utilisation du daratumumab a été évaluée par le pourcentage de patients présentant au moins un événement indésirable (EI). Les EI étaient différenciés en 2 catégories : « tous grades » ne faisant aucune distinction sur la gravité de l'EI et « grades 3-4 » regroupant seulement les patients avec des EI sévères. Le coût du traitement a été calculé en prenant en compte seulement le coût du flacon de daratumumab. Ce coût au flacon a été pondéré selon la dose reçue et le nombre d'injection.

5. Analyses statistiques

Toutes les données ont été extraites du logiciel Chimio®, des dossiers patients papiers et informatisés sur le logiciel DXcare® jusqu'au 08/03/2019. Ces données ont été recueillies et analysés dans un tableur Excel® anonymisé. Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide des statistiques usuelles de position et de dispersion, à savoir la moyenne, la médiane, la variance, le minimum, le maximum et les quantiles. Les variables qualitatives ont été quant à elles décrites avec les effectifs et les proportions de chaque modalité. Une analyse de survie a été réalisée en considérant le délai jusqu'à apparition de l'évènement. Les sujets n'ayant pas présenté d'évènement étaient censurés à la date des dernières nouvelles. La date de point a été définie au 08/03/2019. Dès lors, une courbe de Kaplan-Meier a permis d'étudier l'évolution du taux de survie en fonction du temps et son intervalle de confiance associé. Une comparaison entre plusieurs groupes de l'évolution de la survie a été réalisée en utilisant le test du Log-Rank associé aux courbes de Kaplan-Meier. L'ensemble des analyses a été réalisé sur le logiciel R dans sa version 3.1, R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ainsi que via l'application GMRC Shiny Stat du CHU de Strasbourg (2017).

Résultats

1. Caractéristiques de la population

La cohorte comporte 60 patients : 34 hommes et 26 femmes. Le sex-ratio (H/F) est de 1,3. Dans la population, 20 patients (33%) font partie du groupe MONO, 25 patients (42%) du groupe ASSO et 15 patients (25%) du groupe MONO puis ASSO. L'âge médian à l'instauration du daratumumab est 66,5 ans (44-83) et 15% des patients (n=9) ont 75 ans ou plus. Le poids médian est de 73 kg (35-128).

Parmi les 60 patients, 29 ont un MM à IgG (48%), 18 un MM à chaînes légères (30%), 9 un MM à IgA (15%), une leucémie à plasmocytes pour 3 patients (5%). Une maladie de Randall s'est déclaré pour un patient ayant un MM IgGk et a indiqué l'initiation du traitement. Au diagnostic du MM, 46 patients (76%) sont au stade III de la classification de Salmon et Durie. Sur les 46 caryotypes analysables, 15 (25%) présentent des mutations défavorables : del17p (n=5), t(4 :14) (n=4), anomalies du chromosome 1 (n= 3). Au total, 20% des patients (n=12) sont à haut risque (del17p, t(4 : 14) et t(14 :16)) et 56% (n=34) sont de risque standard selon les critères de l'IMWG (annexe 6,7). Le score R-ISS est de II pour 36 patients (60%). En moyenne, les patients sont traités 6 ans après le diagnostic du MM avec un maximum observé proche de 20 ans dans le groupe MONO. Notons que cette durée est de 7,7 ans (extrêmes : 2,2 -23,6) dans le groupe MONO mais qu'elle est de 5,68 ans (0,61-12,19) et 4 ans (3- 16,27) dans les groupe ASSO et MONO puis ASSO (tableau 2 et 3).

Caractéristiques	Tous les patients (n=60)	MONO (n=20)	ASSO (n=25)	MONO puis ASSO (n=15)
Nombre de patient (pourcentage)				
Sexe n (%)				
H	34 (56%)	11 (55%)	13 (52%)	10 (67%)
F	26 (43%)	9 (45%)	12 (48%)	5 (33%)
Age médian à l'initiation du daratumumab (min-max) – ans	66,5 (44-83)	61,5 (42-78)	66 (44-74)	67 (59-78)
Répartition - n.(%)				
<65 ans	22 (37%)	6 (30%)	11 (44%)	5 (33%)
65-74 ans	29 (48%)	8 (40%)	14 (56%)	7 (47%)
≥ 75 ans	9 (15%)	6 (30%)	0	3 (20%)
Type d'immunoglobuline- n.(%)				
IgA	9 (15%)	4 (20%)	5 (20%)	0
IgG	29 (48%)	11 (55%)	9 (36%)	9 (60%)
Chaines légères	18 (30%)	4 (20%)	10 (40%)	4 (27%)
Autres	4 (7%)	1 (5%)	1 (4%)	2 (13%)
Stade R-ISS - n.(%)				
I	4 (6%)	2 (10%)	1 (4%)	1 (7%)
II	36 (60%)	11 (55%)	14 (56%)	11 (73%)
III	10 (17%)	2 (10%)	6 (24%)	2 (13%)
Non évalué	10 (17%)	5 (25%)	4 (16%)	1 (7%)
Stade du myélome selon la classification de Salmon et Durie au diagnostic - n.(%)				
IA	3 (5%)	1 (5%)	0	2 (13%)
IB	1 (2%)	0	0	1 (7%)
IIA	4 (7%)	3 (15%)	1 (4%)	0
IIB	3 (5%)	2 (10%)	1 (4%)	0
IIIA	35 (58%)	10 (50%)	15 (60%)	10 (66%)
IIIB	11 (18%)	3 (15%)	7 (28%)	1 (7%)
Leucémie à plasmocytes	3 (5%)	1 (5%)	1 (4%)	1 (7%)
Profil cytogénétique - no. (%)				
Non évalué	14 (23%)	5 (25%)	6 (24%)	3 (20%)
Anomalies cytogénétiques non défavorables	31 (52%)	12 (60%)	11 (44%)	8 (53%)
Anomalies cytogénétiques défavorables	15 (25%)	3 (15%)	8 (32%)	4 (27%)
del17p	5 (8%)	1 (5%)	2 (8%)	2 (13%)
t(4:14)	4 (7%)	0	2 (8%)	2 (13%)
Anomalies du chromosome 1	3 (5%)	2 (10%)	1 (4%)	0
Plusieurs anomalies	3 (5%)	0	3 (12%)	0

TABLEAU 2: CRITERES DEMOGRAPHIQUES ET CARACTERISTIQUE DES PATIENTS TRAITES PAR DARATUMUMAB AUX HUS

2. Traitements

Le nombre médian de lignes précédant l'instauration du daratumumab est de 4 (1-11) et 50% des patients ont reçu entre 3 et 4 lignes. Tous les patients étaient traités précédemment par un IP et 92% par un Imids (n=55). De plus, 48 patients (80%) ont été greffés : 1 patient a été allogreffé (2%) en 1^{ère} ligne et 47 patients (98%) ont reçu au moins une autogreffe plus ou moins suivie d'une allogreffe. En effet, 28 patients (59%) ont reçu 1 autogreffe, 17 patients 2 autogreffes dont 3 doubles autogreffes, 1 patient une autogreffe suivie d'une allogreffe et 1 patient 2 autogreffes suivies d'une allogreffe (tableau 3).

Caractéristiques	Tous les patients (n=60)	MONO (n=20)	ASSO (n=25)	MONO puis ASSO (n=15)
Durée médiane écoulée depuis le diagnostic initiale (min-max) - an	6,04 (0,61-23,6)	7,7 (2,2 – 23,6)	5,68 (0,61-12,19)	4 (3-16,27)
Nombre de ligne précédente - n. (%)				
1-2	6 (10%)	1 (5%)	3 (12%)	2 (13%)
3-4	30 (50%)	6 (30%)	17 (68%)	7 (47%)
>4	24 (40%)	13 (65%)	5 (20%)	6 (40%)
Nombre médian de lignes précédents l'instauration du daratumumab (min-max)	4 (1-11)	5 (1-9)	4 (1-7)	4 (2-11)
Nombre de patients ayant été greffés - n.(%)	48 (80%)	16 (80%)	19 (76%)	13 (87%)
Nombre de patient traité précédemment par :				
un alkylant - n.(%)	55 (92%)	19 (95%)	21 (84%)	15 (100%)
une anthracycline - n.(%)	23 (38%)	10 (50%)	9 (36%)	4 (26%)
un IP - n.(%)	60 (100%)	20 (100%)	25 (100%)	15 (100%)
un IMID - n.(%)	55 (92%)	19 (20%)	22 (88%)	14 (93%)
un IP + IMIDS- n. (%)	20 (33%)	6 (30%)	7 (28%)	7 (46%)

TABLEAU 3: DESCRIPTIF DES TRAITEMENTS REÇUS AVANT INITIATION DU DARATUMUMAB

Le daratumumab a été utilisé en association, d'emblée ou secondairement, chez la majorité des patients (40=67%) : aux Imid(s) seul pour 14 patients (35%), à la chimiothérapie seule pour 9 patients (22%), à un IP seul pour 6 patients (15%) et à une association de ces molécules pour 11 patients (27%) : Chimio + IP pour 5 patients (45%), Chimio + Imids pour 3 patients, Imid(s) + IP pour 3 patients.

Au 08/03/2019, date de point de l'étude, 1 (2%) patient a reçu moins de 2 cycles complets, 6 (10%) patients ont reçu 2 cycles, 17 patients (28%) ont reçu entre 3 et 6 cycles, 36 patients (60%) ont eu au moins 7 cycles (figure 15).

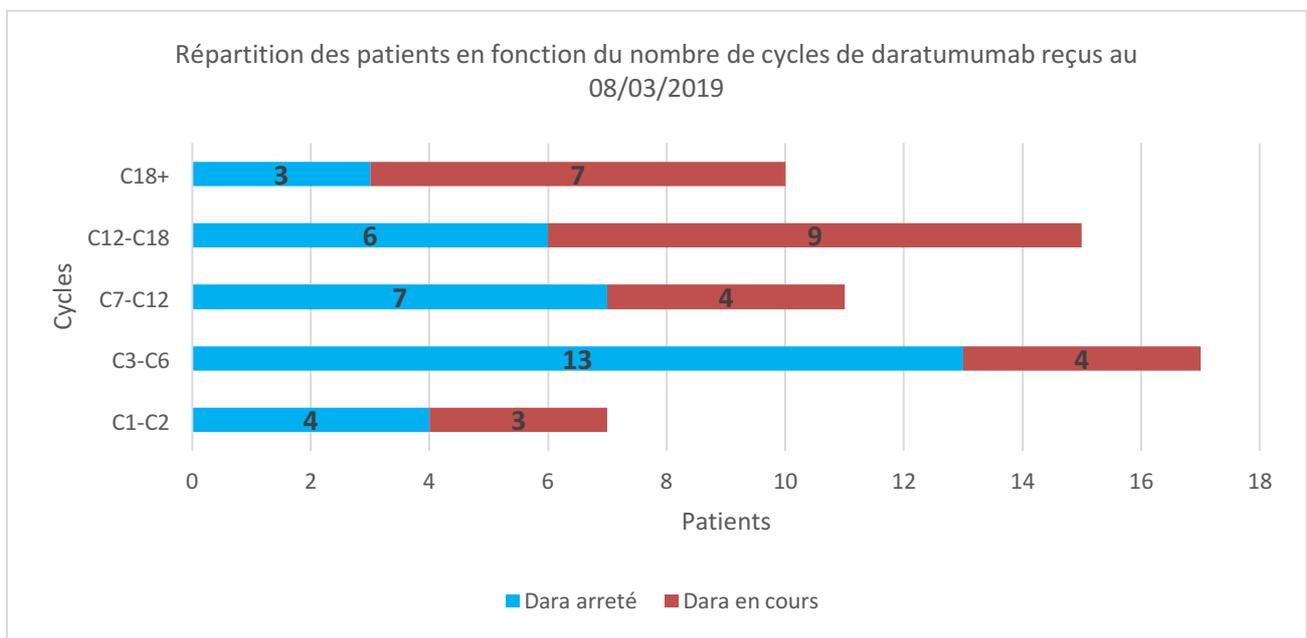


FIGURE 15: NOMBRE DE CYCLES DE DARATUMUMAB RECUS PAR LES PATIENTS TRAITES AUX HUS AU 08/03/2019

3. Coût du traitement

La durée médiane de traitement est de 12, 85 mois pendant laquelle les patients ont reçu en moyenne 19 injections de daratumumab. Le coût médian de la totalité des cures reçu est de 92 620 euros par patient (11 398 euros par patient et par mois) (tableau 4).

Pour les patients traités en monothérapie aux HUS, le coût global du daratumumab est de 2 651 596 euros (2 651 576 euros/an) et le coût chez les patients traités en association est 3 860 992 euros (6 389 115 euros/an).

	Coût global du traitement par daratumumab/patient	Coût du traitement par daratumumab/patient/mois
Tous les patients	92 620	11 398 euros/mois
Répondeurs	124 616	10 165 euros/mois
Patients stables	90 304	11 472 euros/mois
Non répondeurs	50 520	15 484 euros/mois

TABLEAU 4: COUT DU TRAITEMENT PAR DARATUMUMAB AUX HUS

4. Efficacité

Les réponses au daratumumab après 2 mois, 6 mois, 1 an, 18 mois et 2 ans sont détaillées dans les tableaux 5 et 6. **Après 2 mois de traitement**, sur les 60 patients, 20 sont en RP (33%), 5 en TBRP (8%) et 4 en RC (6%). **Après 2 ans de traitement**, 5 patients sont évaluables : 1 patient en RP (20%), 1 patient en VGPR (20%) et 2 patients en RC (40%). Trente-cinq patients (58%) ont obtenu au moins une réponse partielle au cours du traitement.

Au total, 10 patients (17%) auront présenté une réponse complète au cours de leur traitement **comme meilleure réponse**, 8 patients (13%) une TBRP, 17 patients (28%) une RP, 15 seront restés stables (25%) et 10 (16%) ont progressé.

Le taux de réponse globale (ORR) est de 58%. Notons que le taux de réponse globale est de 64% dans le groupe ASSO et respectivement de 50% et de 60% dans les groupes MONO et MONO puis ASSO (tableau 6).

	2 mois n=60	6 mois n=42	1 an n=26	18 mois n=9	2 ans n=5	Meilleure réponse n=60
Réponse complète (RC) n. (%)	4 (6%)	8 (19%)	9 (34%)	5 (55%)	2 (40%)	10 (17%)
Très Bonne Réponse Partielle (TBRP) n. (%)	5 (8%)	5 (12%)	3 (11%)	1 (11%)	1 (20%)	8 (13%)
Réponse partielle (RP) n. (%)	20 (33%)	6 (14%)	2 (7%)	1 (11%)	1 (20%)	17 (28%)
Réponse globale (\geq RP) n. (%)	29 (48%)	19 (45%)	14 (54%)	7 (77%)	4 (80%)	35 (58%)
Maladie stable (SD) n. (%)	17 (28%)	12 (28%)	6 (23%)	1 (11%)	1 (20%)	15 (25%)
Progression (PD) n. (%)	14 (23%)	11 (26%)	6 (23%)	1 (11%)	0	10 (16%)

TABLEAU 5: RÉPONSE DES PATIENTS TRAITÉS PAR DARATUMUMAB AUX HUS DONT LA RÉPONSE EST ÉVALUABLE

	MONO (n=20)	ASSO (n=25)	MONO puis ASSO (n=15)
Réponse globale (ORR)	10 (50%)	16 (64%)	9 (60%)
Meilleures réponses observées n (%)			
RC (n=10)	7 (35%)	3 (12%)	0
TBRP (n=8)	1 (5%)	5 (20%)	2 (13)
RP (n=17)	2 (10%)	8 (32%)	7 (46%)
SD (n=15)	7 (35%)	4 (16%)	4 (27%)
PD (n=10)	3 (15%)	5 (20%)	2 (13%)

TABLEAU 6: TAUX DE REPONSE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR DARATUMUMAB AUX HUS

5. Survie globale (SG) et Survie Sans Progression (SSP)

Au 08/03/2019, date de point, 26 patients (43%) sont décédés. La médiane de survie globale à partir de l'instauration de daratumumab dans la population générale est de 17,8 mois (15,8 ; NA). Les SG à 12 mois et à 24 mois sont respectivement de 70% (0,583 ; 0,834) et 45% (0,313; 0,634) (figure 16). La SSP est de 11,3 mois (8,66 ;17,34). Les SSP à 12 mois et 24 mois sont respectivement de 42% (0,299 ; 0,580) et 26% (0,155 ; 0,447) (figure 17).

Les SG et SSP observées pour chaque groupe sont indiquées dans le tableau 7.

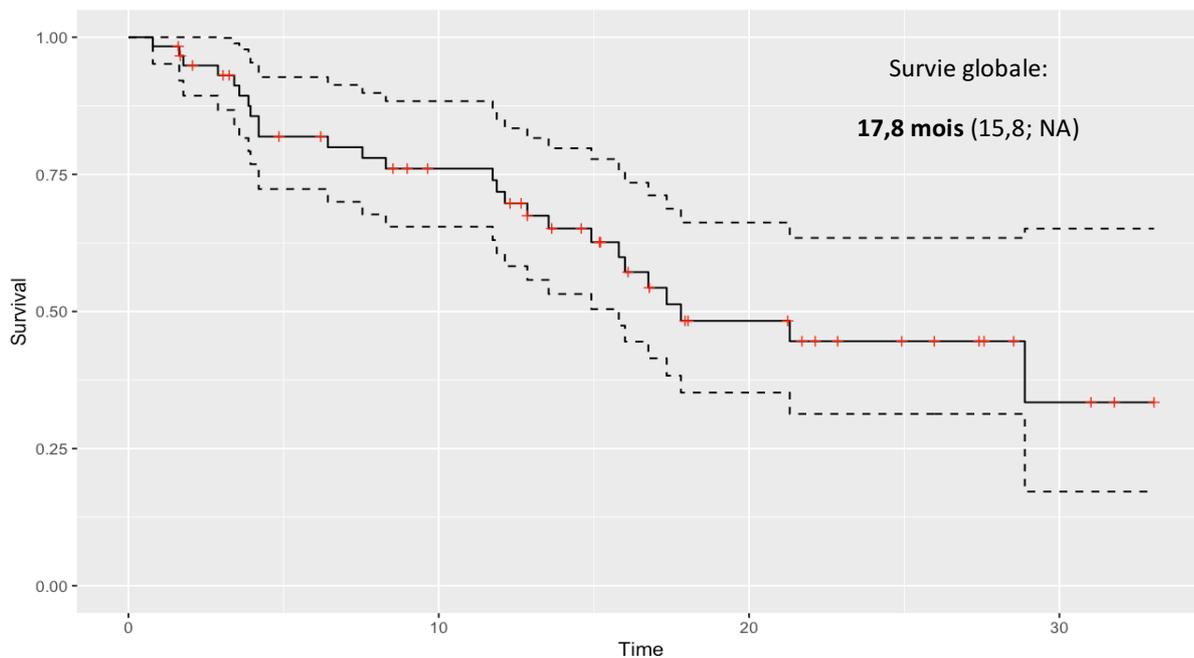


FIGURE 16: COURBE DE KAPLAN-MEIER SELON L'ANALYSE DES SURVIES GLOBALES DES PATIENTS TRAITES PAR DARATUMUMAB AUX HUS

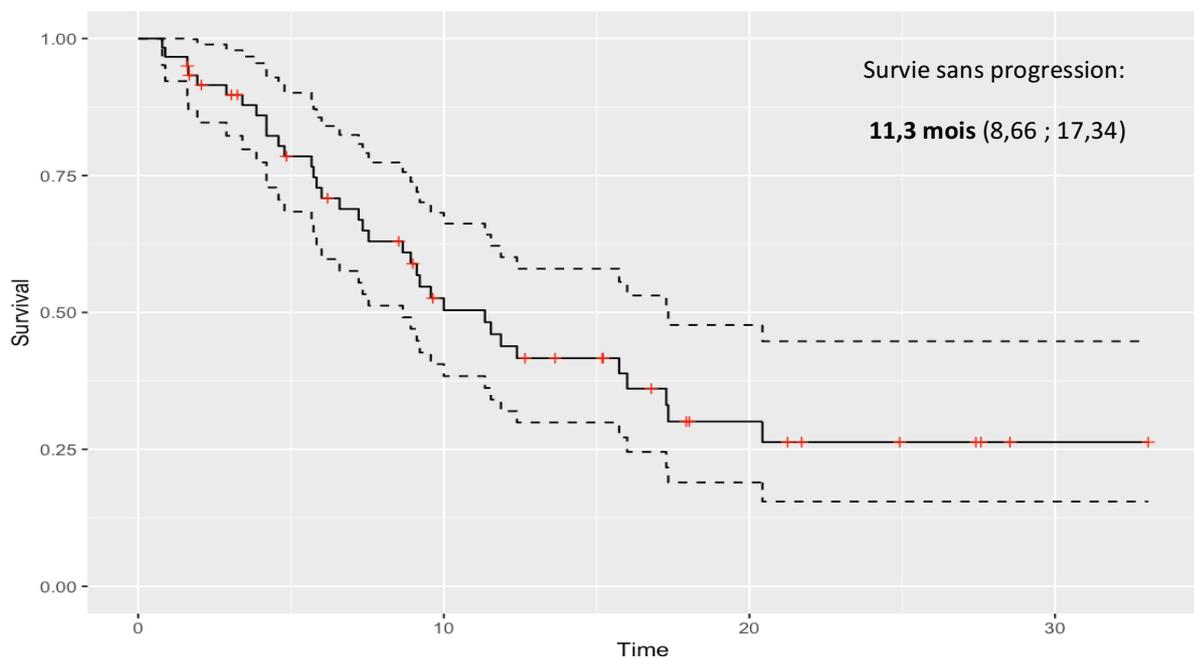


FIGURE 17: COURBE DE KAPLAN-MEIER SELON L'ANALYSE DES SURVIES SANS PROGRESSION DE L'ENSEMBLE DES PATIENTS TRAITES PAR DARATUMUMAB AUX HUS

Critères de survie	MONO (n=20)	ASSO (n=25)	MONO puis ASSO (n=15)	p
SG (mois) [IC95%]	NA [17,34 ; NA]	14,9 [7,54 ; NA]	21,3 (13,54 ; NA)	0,0643
SSP (mois) [IC95%]	17,3 [11,87 ; NA]	8,9 [6 ; NA]	9,2 [5,74 ; NA]	0,15

TABLEAU 7: DUREES MEDIANES DE SURVIE GLOBALE ET SURVIES SANS PROGRESSION SELON LES GROUPES DE L'ETUDE

Sept variables ont été considérées dans le modèle de régression de Cox afin d'évaluer l'influence de celles-ci sur la survie globale et la survie sans progression (tableau 8). L'analyse multivariée est impossible dans cette cohorte du fait de trop nombreuses variables et de trop faibles effectifs. Les patients traités en monothérapie semblent avoir une meilleure survie globale et survie sans progression que les patients traités en association. La valeur du p est à la limite de la significativité pour cette donnée (p=0,047 pour la SG et p=0,0661 pour la SSP).

Les patients répondeurs et stables ont une survie globale significativement supérieure aux patients non répondeurs [respectivement 28,9 mois (28,89 ; NA) et 21,3 mois (14,9 ; NA) vs 6,4 mois (3,6 ; 12,9), p<0,001] et une survie sans progression significativement supérieure aux patients non répondeurs [respectivement 20,4 mois (12,4 ; NA) et 11,3 mois (5,7 ; NA) vs 4,8 mois (2,9 ; 7,5), p<0,001].

Les patients avec un stade R-ISS au diagnostic de I-II semblent avoir une meilleure SG et SSP que les patients diagnostiqués au stade III de la maladie. Les patients ayant un risque standard ont une meilleure SG et SSP que les patients avec un haut risque cytogénétique. Cependant, la valeur du p n'est pas significative pour ces paramètres.

Variables étudiées	Médiane de Survie Globale [IC95%] ; p	p	Médiane de SSP [IC95%] ; p	p
Sexe : Homme (n=34) vs Femme (n=26)	H : 17,3 mois (13,5 ; NA) F : NA (8,3 ; NA)	0,76	H : 11,9 mois (7,2 ; NA) F : 11,3 mois (7,5 ; NA)	0,899
Monothérapie (n=20) vs Association (n=25) vs Monothérapie puis Asso (n=15)	Mono : NA (17,3 ; NA) Asso : 14,9 mois (7,5 ; NA) Mono puis asso : 21,3 mois (13,5 ; NA)	0,0643	Mono : 17,3 mois (11,9 ; NA) Asso : 8,9 mois (6 ; NA) Mono puis asso : 9,2 mois (5,7 ; NA)	0,15
Monothérapie (n=20) vs Association (n=40)	Mono : NA : 17,3 ; NA) Asso : 16,0 mois (12,1 ; NA)	0,0477	Mono : 17,3 mois (11,9 ; NA) Asso : 9,2 mois (6,5 ; 15,7)	0,0661
Stade R-ISS: I-II (n=40) vs III (n=10)	I-II : 21,3 mois (16 ; NA) III : 17,3 mois (3,4 ; NA)	0,461	I-II : 11,9 mois (9,2 ; NA) III : 9,6 mois (3,4 ; NA)	0,334
Caryotype : Haut risque (n=12) vs risque standard (n=34)	Haut risque : 14,9 mois (3,9 ; NA) Risque standard : 17,3 mois (13,5 ; NA)	0,0848	Haut risque : 7,5 mois (3,9 ; NA) Risque standard : 11,9 mois (8,6 ; NA)	0,207
Nombre de ligne précédente : <4 (n=16) vs ≥4 (n=44)	<4 : 17,3 mois (14,9 ; NA) ≥4 : 21,3 mois (13,5 ; NA)	0,936	<4 : 17,3 mois (8,9 ; NA) ≥4 : 10 mois (7,3 ; 16)	0,189
Répondeurs (n=31) vs Non répondeurs (n=17) vs Stables (n=12)	Répondeurs : 28,9 mois (28,9 ; NA) Stables : 21,3 mois (14,9 ; NA) Non répondeurs : 6,4 mois (3,6 ; 12,9)	<0,001	Répondeurs : 20,4 mois (12,4 ; NA) Stables : 11,3 mois (5,7 ; NA) Non répondeurs : 4,8 mois (2,9 ; 7,5)	<0,001

TABLEAU 8: MÉDIANE DE SURVIE GLOBALE ET SURVIE SANS PROGRESSION SELON DIFFÉRENTS SOUS-GROUPES : ANALYSE UNIVARIÉE

La médiane de SG pour groupe ASSO est d'environ 15 mois (7,5 ; NA) et 21 mois (13,5 ; NA) pour le groupe MONO puis ASSO mais n'est pas atteinte pour le groupe MONO (figure 18). La médiane de SSP elle est de 17,3 mois (11,9 ; NA) dans le groupe MONO et d'environ 9 mois pour les groupes ASSO et MONO puis ASSO (figure 19).

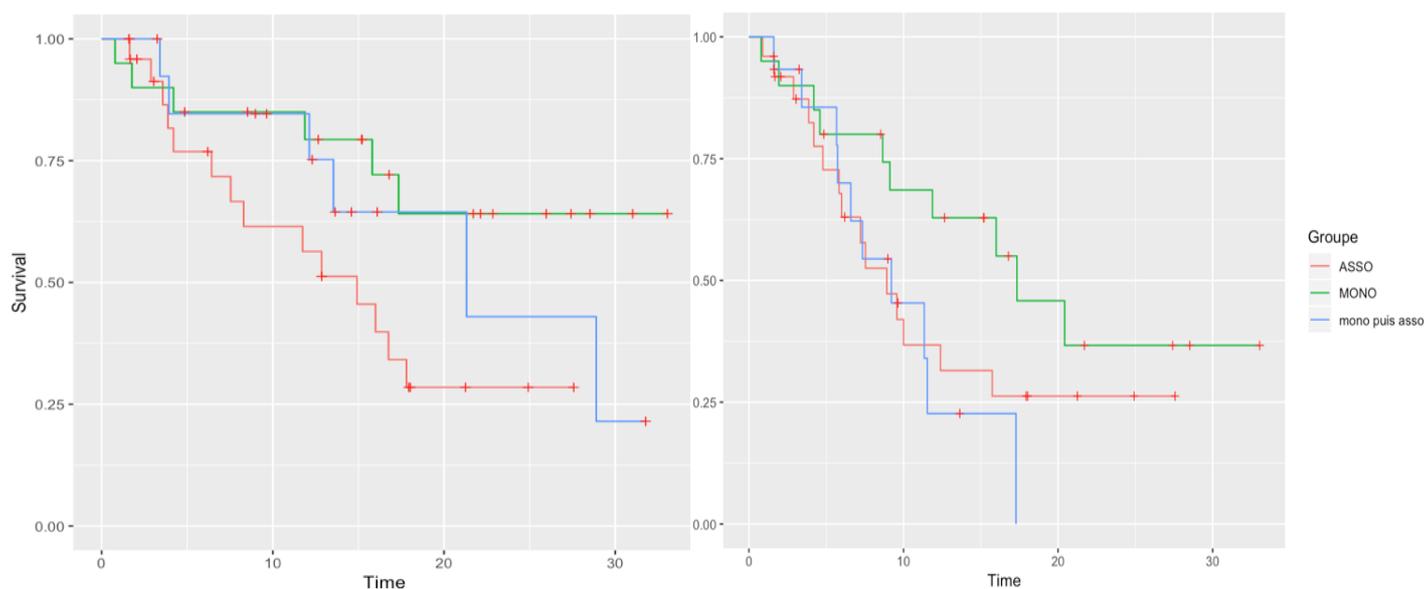


FIGURE 18: SURVIE GLOBALE MONO, ASSO OU MONO PUIS ASSO

FIGURE 19: SURVIE SANS PROGRESSION MONO, ASSO OU MONO PUIS ASSO

La médiane de SG est d'environ 15 mois (3,9 ; NA) pour les patients considérés à haut risque cytogénétique selon les critères de l'IMWG et 17 mois (13,5 ; NA) pour les patients de risque standard (figure 20). La médiane de SSP elle est de 7,5 mois (3,9 ; NA) pour les patients à haut risque et de 12 mois pour les patients à risque standard (figure 21).

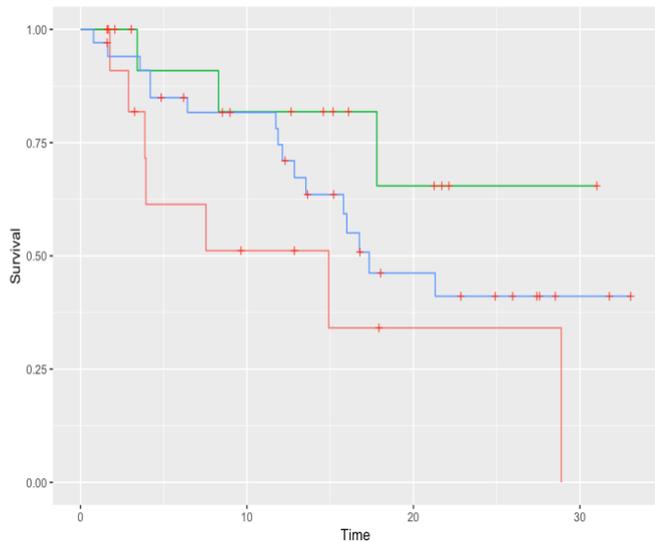


FIGURE 20: SURVIE GLOBALE : HAUT RISQUE CYTOGENETIQUE (DEL17P, T(4 :14),T(14 :16) VS RISQUE STANDARD

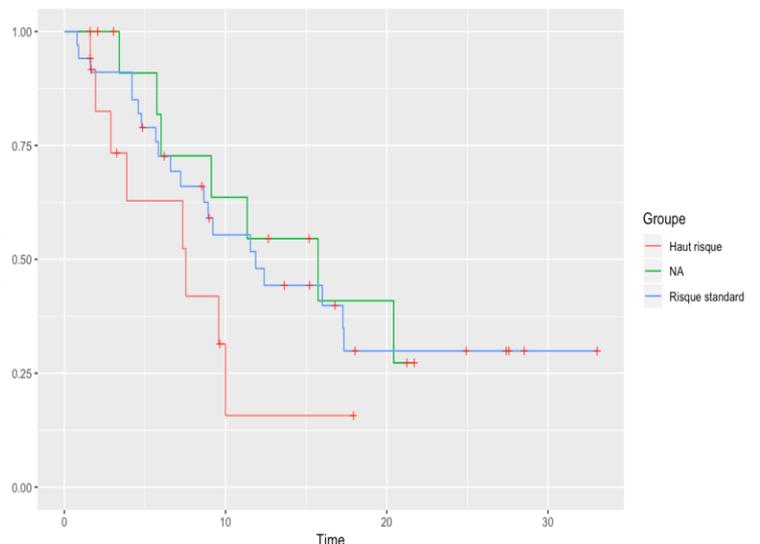


FIGURE 21: SURVIE SANS PROGRESSION : HAUT RISQUE CYTOGENETIQUE (DEL17P, T(4 :14),T(14 :16) VS RISQUE STANDARD

La médiane de SG pour les patients ayant reçu moins de 4 lignes de traitements précédents est de 17 mois (15 ; NA) et 21 mois (13,5 ; NA) pour les patients ayant reçu 4 lignes de traitement ou plus (figure 22). La médiane de SSP elle est de 17 mois (9 ; NA) pour les patients ayant reçu moins de 4 lignes et de 10 mois pour les patients ayant reçu 4 lignes de traitement ou plus (figure 23).

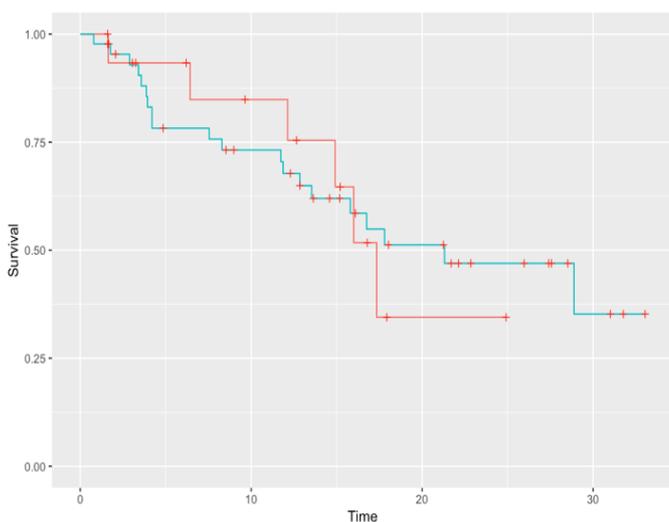


FIGURE 22: SURVIE GLOBALE SELON LE NOMBRE DE LIGNES PRECEDENTES

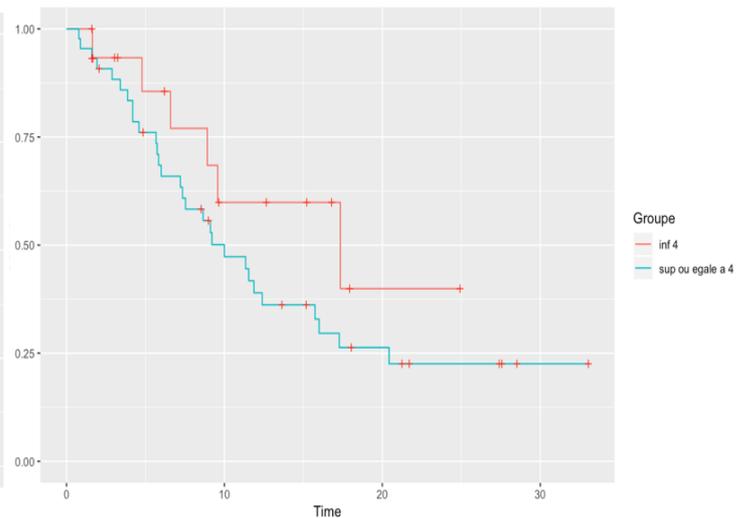


FIGURE 23: SURVIE SANS PROGRESSION SELON LE NOMBRE DE LIGNES PRECEDENTES

Les figures 24 et 25 représentent une analyse, selon le modèle de Cox, des différents paramètres pouvant avoir un impact sur la SG et SSP dans la cohorte de patients traités par daratumumab aux HUS avec la valeur des hazard ratio et de leurs intervalles de confiance.

La valeur de l'hazard ratio (HR) pour la SG chez les patients MONO est de 0,947 (0,21-4,25) avec un p=0,943 et de 0,670 (0,18 -2,47) p = 0,548 pour la SSP par rapport au groupe ASSO.

Pour la SG, l'HR est de 0,029 (0,0059-0,14), chez les répondeurs par rapport aux non répondeurs et la SSP de 0,029 (0,0065-0,13) avec un p<0,001.

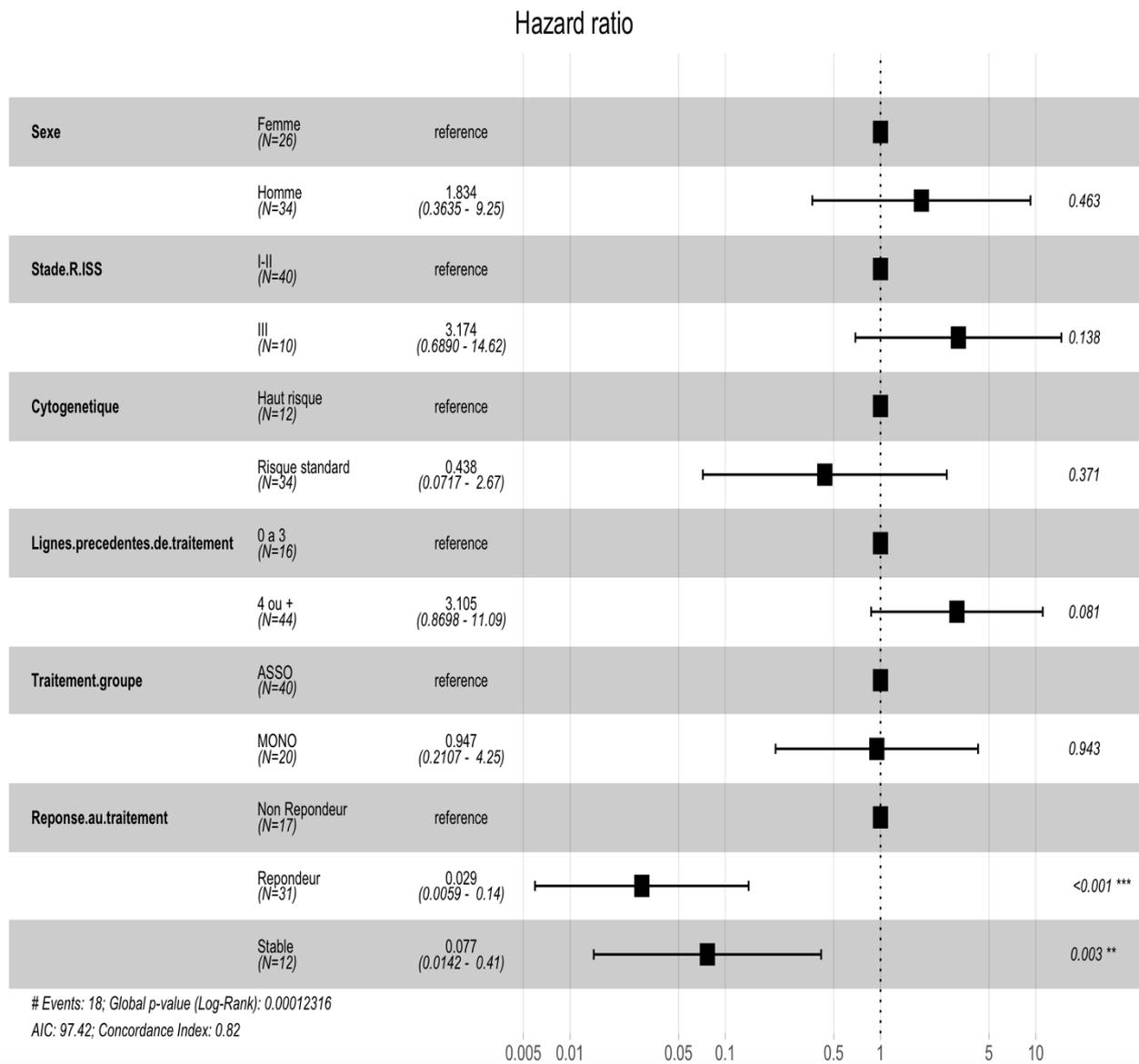


FIGURE 24: : ANALYSE EN SOUS-GROUPE DE LA SURVIE GLOBALE (MODELE DE COX) : HAZARD RATIO, IC95, P

Hazard ratio

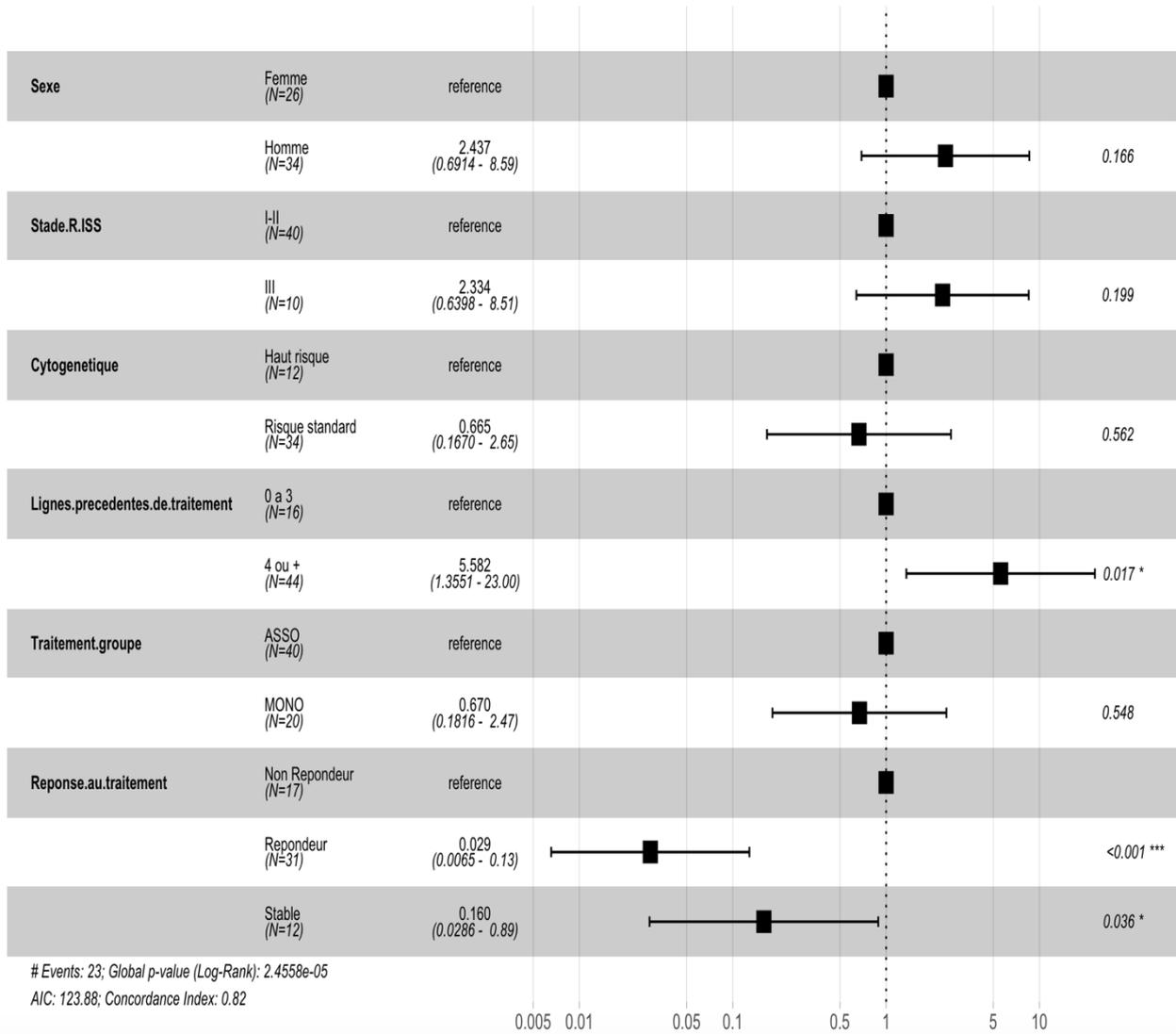


FIGURE 25: ANALYSE EN SOUS-GROUPE DE LA SURVIE SANS PROGRESSION (MODELE DE COX) : HAZARD RATIO, IC95, P

6. Tolérance

Les toxicités décrites dans le tableau 9 sont observées de tous grades et sont majoritairement d'ordre hématologiques. Sur l'ensemble de la cohorte, 63% des patients (n=38) présentent une anémie de tous grades, 66% (n=40) une leucopénie et 48% (n=29) présentent une thrombopénie. Notons qu'en monothérapie, les effets indésirables hématologiques de grades 3-4 sont approximativement de 10%, 5% et 10% respectivement pour l'anémie, la leucopénie et la thrombopénie mais que ces valeurs sont de 28%, 56% et 36% pour le groupe ASSO. Dans le groupe MONO puis ASSO, l'anémie passe de 27% à 60% après association, la leucopénie de 66% à 80% et la thrombopénie reste stable à 40% avant et après association.

	Tous les patients n=60		MONO n=20		ASSO n=25		MONO puis ASSO n=15			
	Tous grade	Grade 3-4	Tous grade	Grade 3-4	Tous grade	Grade 3-4	Tous grade		Grade 3-4	
							Avant asso	Après asso	Avant asso	Après asso
Anémie n. (%)	38 (63%)	10 (17%)	12 (60%)	2 (10%)	17 (68%)	7 (28%)	4 (27%)	9 (60%)	0	3 (20%)
Leucopénie n. (%)	40 (66%)	16 (27%)	9 (45%)	1 (5%)	19 (76%)	14 (56%)	10 (66%)	12 (80%)	1 (6%)	1 (6%)
Thrombopéni e n. (%)	29 (48%)	13 (22%)	8 (40%)	2 (10%)	15 (60%)	9 (36%)	6 (40%)	6 (40%)	2 (13%)	1 (7%)

TABLEAU 9: EFFETS INDESIRABLES HEMATOLOGIQUES OBSERVES CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR DARATUMUMAB AUX HUS

Dans la cohorte, des réactions non hématologiques, décrites dans le tableau 10, ont été observées chez 38% des patients traités par daratumumab (n=23) avec majoritairement des hépatites cytolytiques (n=2), des neuropathies (n=2), des troubles cardiaques (n=3). Un patient (avec de lourds antécédents de traitement cytotoxique ou par imids et une autogreffe) a développé une Leucémie Aigue Myéloïde (LAM) en cours de traitement. Parmi ces réactions seulement 3 étaient de grade 3-4. Des réactions liées à la perfusion sont survenues pour 13% des patients (n=8). Ces réactions ont été rapidement réversibles suite à l'administration de corticoïdes et aucun patient n'a dû arrêter le traitement. Sur l'ensemble de la population, 4 patients avaient des antécédents de BPCO et 3 ont été prémédiqués par bronchodilatateurs. Un des patients a néanmoins présenté un bronchospasme lors de la première injection.

	Tous les patients n=60	Asso n=25		Mono n=20		Mono puis ASSO n=15	
	Tous grade n=23	Tous grade n=9	Grade 3-4 n=2	Tous grade n=10	Grade 3-4 n=1	Tous grade n=4	Grade 3-4 N=0
Nombre de patient (%)							
Hépatite cytolytique	2 (3%)	2 (8%)	2 (8%)	0	0	0	0
Neuropathie	2 (3%)	1 (4%)	0	1 (5%)	0	0	0
Bronchite	1 (1%)	1 (4%)	0	0	0	0	0
Pneumopathie	1 (1%)	1 (4%)	0	0	0	0	0
RLP	8 (13%)	2 (8%)	0	5 (25%)	0	1 (6%)	0
Troubles cardiaque	3 (5%)	0	0	2 (10%)	1 (5%)	1 (6%)	0
Diarrhée	1 (1%)	0	0	0	0	1 (6%)	0
Dyspnée	2 (3%)	2 (8%)	0	0	0	0	0
LAM	1 (1%)	0	0	1 (5%)	0	0	0
Arthrite septique du genou	1 (1%)	0	0	1 (5%)	0	0	0
Hypertension	1 (1%)	0	0	0	0	1 (6%)	0

TABLEAU 10: EFFETS INDESIRABLES NON HEMATOLOGIQUES OBSERVES CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR DARATUMUMAB AUX HUS

7. Traitements instaurés après l'arrêt du daratumumab

A la fin de l'étude, 18 patients ont changé de ligne de traitement par chimio seul (n=3), imid seul (n=3), IP seul (n=1) ou par une association de plusieurs traitements pour 11 patients.

Pour ces 11 patients, le traitement post daratumumab était constitué d'une association : chimiothérapie associée à un imids (n=1), chimiothérapie associée à un IP (n=6) et Imid associé à un IP (n=4)

Discussion

Dans cette étude, seuls les patients du groupe monothérapie peuvent faire l'objet d'une comparaison par rapport à la littérature scientifique. En effet, les patients des groupes ASSO et MONO puis ASSO ne peuvent pas être comparés aux essais CASTOR et POLLUX car les traitements associés au daratumumab sont trop hétérogènes.

Dans l'essai SIRIUS, les patients présentaient un âge médian de 63,5 ans et un MM découvert en moyenne 4,8 ans avant l'instauration du daratumumab. Ces patients avaient reçu en moyenne 5 lignes de traitement précédentes et 80% d'entre eux étaient greffés. Les patients du groupe MONO de notre cohorte ont une moyenne d'âge semblable de 61,5 ans et un MM découvert en moyenne 8 ans avant d'être traité par daratumumab. Ils ont également reçu 5 lignes précédentes et 80% d'entre eux sont greffés. Ces observations évoquent une population comparables aux patients SIRIUS (mais on note cependant un pourcentage plus élevé d'anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic : 27% de t(4:14) ou del17p) chez les patients traités dans l'essai SIRIUS).

Le taux de réponse globale des patients de notre cohorte (50% dans le groupe MONO) est supérieur à celui des patients inclus dans les essais cliniques (29,2% (IC95% :20,8– 38,9) dans le groupe SIRIUS).

Dans l'essai SIRIUS, la SSP médiane est de 3,7 mois (IC95% 2,8- 4,6) et la SG médiane est non atteinte après un suivi médian de 10 mois. Dans le groupe MONO, les patients présentaient une SSP supérieure de 17,34 mois (11,87 ; NA) et une survie globale non atteinte après un suivi médian de 13 mois. La population étudiée présente des critères de survie plus élevée.

Certaines caractéristiques de la maladie peuvent expliquer ces résultats : la plupart des patients dans le groupe MONO sont au stade R-ISS II (55%) et seul 3 patients sont au stade III alors que dans l'essai SIRIUS les patients sont à un stade plus avancé de la maladie (38% au stade ISS II et 38% au stade III). De plus, dans le groupe MONO, seul 1 patient présente une del17p alors que 17% des patients présente cette anomalie dans SIRIUS et 20% une t(4:14). L'IMWG a démontré que plus le score ISS et R-ISS (donc la présence d'anomalies cytogénétiques de hauts risques) est élevé moins la survie est élevée (tableau 1).

Dans l'essai SIRIUS, les toxicités tous grades sont homogènes, aucune ne dépasse 40% et il existe une prédominance de toxicités de grade 3-4 d'ordre hématologique à type d'anémie (24%) et de thrombopénie (19%). Dans la cohorte MONO, les hématotoxicités tous grades

sont plus fréquentes avec une anémie et thrombopénie tous grades de 60% et 40% mais moins graves avec des hématotoxicités de grade 3-4 ne dépassant pas les 10%. Ces données sont en corrélation avec le fait que les patients ont été lourdement prétraités (5 lignes de traitement précédentes en moyenne) pendant 8 ans en moyenne après la découverte du MM dans le groupe MONO (vs 5 ans dans le groupe SIRIUS).

Les populations du groupe ASSO et MONO puis ASSO ne sont pas comparables à celles des études CASTOR et POLLUX du fait de l'hétérogénéité des traitements utilisés. Cependant, certaines observations peuvent être faites : l'âge médian des patients pour le groupe ASSO (66 ans) et MONO puis ASSO (67 ans) décrivent une population plus âgée que le groupe MONO.

La médiane de survie globale (SG) dans le groupe MONO n'est pas atteinte alors qu'elle est de 14,9 mois (7,54 ; NA) dans le groupe ASSO et de 21,3 mois (13,54 ; NA) dans le groupe MONO puis ASSO. La SSP médiane observée dans le groupe MONO (17,34 mois [11,87 ; NA]) est plus élevée que dans le groupe ASSO et MONO puis ASSO respectivement 8,92 mois (6 ; NA). 9,21 mois (5,74 ; NA). Les résultats observés suggèrent une meilleure SSP sous daratumumab en monothérapie (selon les critères de décision de cette attitude thérapeutique au sein de cette cohorte) qu'en association mais il est très difficile d'en tirer des conclusions devant la faiblesse des effectifs et le fait que les patients MONO présentent potentiellement moins de critères de gravité de la maladie que les cohortes avec association. En effet, dans le groupe MONO, la fréquence d'anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic est de 15% contre le double pour les autres groupes. Le taux plus élevé de patients n'ayant reçu qu'une ou 2 lignes de traitement dans les autres groupes peut également être le reflet de patients plus rapidement réfractaires.

L'ORR est semblable dans les groupes ASSO (64%) et MONO puis ASSO (60%) mais est moins élevé dans le groupe MONO (50%). Ces résultats suggèrent que certaines maladies stables le restent plus longtemps dans le groupe de patients traités en monothérapie, ce qui pourrait représenter un autre argument pour une maladie moins agressive dans ce groupe.

L'analyse de cox univarié révèle une meilleure SG et SSP chez les patients traités en monothérapie par rapport à l'association et chez les patients répondeurs et stables par rapport aux patients non répondeurs de manière significative.

Les patients au stade R-ISS I et II (comparativement au stade III) et ceux avec un risque cytogénétique standard (comparativement aux patients à haut risque) semblent avoir une meilleure SG et un risque de progression moins élevés, mais cela n'est pas significatif.

Nous pouvons noter d'une manière globale que les réponses au traitement surviennent rapidement. En effet, 48% des patients obtiennent une réponse au bout de 2 mois de traitement et le taux de réponse complète double entre 2 et 6 mois. D'autre part, les meilleures réponses (RC, TBRP) sont souvent durables. Dans notre cohorte la meilleure réponse correspondait souvent à la première réponse obtenue (82%). Parmi les répondeurs, près de la moitié présentaient une réponse partielle (48%).

Dans la population étudiée, 10 patients n'ont jamais répondu au traitement et ont progressé. Quatre patients (57%) avaient un caryotype de « haut risque » selon les critères de l'IMWG sur les 7 analysables : 2 patients porteur de la del17p et 2 patients porteurs de la t(14.16) (dont un patient porteur d'un gain1q associé). Le mécanisme de résistance du daratumumab n'est pas connu. Cependant certaines études rapportent des taux de CD38 avant traitement plus élevés chez les patients ayant obtenu une réponse au moins partielle par rapport au non répondeurs (intensité moyenne de fluorescence, MFI= 55 424 vs 30 659 ; $p < 0,005$)(56). Cependant une étude récente ne retrouve pas de corrélation entre le taux de CD38 et la réponse au traitement(57)

De plus, dans la cohorte seulement 13% des patients ont présentés une RLP alors que ce taux avoisine les 45% dans les essais cliniques. Ces réactions ont pu être rapidement contrôlées par une interruption temporaire de la perfusion et par un traitement symptomatique par antipyrétiques, antihistaminique et/ou corticoïdes en fonction du tableau clinique. Le traitement par daratumumab a pu être repris dans tous les cas. Ces réactions sont survenues seulement lors des premières perfusions uniquement, et n'ont pas récidivé lors de perfusions ultérieures. Le daratumumab est relativement bien toléré. Sur les 4 patients avec antécédents de BPCO et prémédiqué par bronchodilatateur, 1 seul a présenté un bronchospasme lors de la première injection. Il a été mis en évidence au cours des essais d'enregistrement du daratumumab des symptômes d'hyperactivité bronchique à type de toux, de wheezing, de rhinorrhée. Ce phénomène peut s'expliquer par l'expression du CD38 à la surface des cellules musculaires lisses.(58) Dans notre cohorte, le daratumumab est bien toléré puisque la proportion d'effets indésirables non hématologiques est de seulement 38% (n=23) et pour la majorité de grade 1-2.

La durée médiane de traitement est de 12,9 mois pendant laquelle les patients ont reçu en moyenne 19 injections de daratumumab correspondant à un coût global pharmaceutique de 92 620 euros par patient. Le traitement est remboursé en sus des GHS depuis mars 2019, mais uniquement en monothérapie (2 651 596 euros/an aux HUS). Il n'y a pas de consensus quant à la durée de traitement du daratumumab en cas de réponse complète ou de très bonne réponse partielle stable. Le coût global du traitement est d'autant plus élevé chez les patients répondeurs et stables que les non répondeurs qui ont du daratumumab pendant une durée plus courte. Cependant, le coût par mois est moins élevé pour les patients répondeurs et stables que pour les non répondeurs avec un meilleur rapport coût-bénéfice. En l'absence d'études comparatives directes, des études récentes s'attachent à évaluer la place du daratumumab vis-à-vis des autres thérapeutiques disponibles pour les patients réfractaires ou en rechute. L'utilisation plus précoce du médicament en association fait l'objet d'études prospectives récemment publiées ou en cours (MAIA(59), CASSIOPEA(39), PERSEUS(45)) dont on peut attendre à moyen terme une analyse de coût-efficacité(60).

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte dans les limites de l'étude. Premièrement, la faible taille de l'échantillon entraînant un manque de puissance statistique. Ensuite, l'étude étant rétrospective, certaines données restaient manquantes même si cela concerne pour la plupart des paramètres moins de 15% des patients. Le caractère monocentrique de l'étude limite également l'interprétation des résultats. Un élargissement de l'étude à d'autres centres pourrait répondre à la problématique de la puissance statistique. De plus notre population est très hétérogène ce qui rend difficile l'interprétation des résultats.

Conclusion

L'étude réalisée sur la cohorte de patients traités aux HUS en accord avec les essais cliniques publiés, montre que le daratumumab en monothérapie et en association peut être un traitement efficace du MM en rechute ou réfractaire. Cet anticorps monoclonal permet l'obtention de réponse dans un délai souvent court, et donc rapidement évaluable, et avec une toxicité acceptable. L'utilisation en association est possible avec la plupart des autres drogues efficaces dans cette maladie avec une amélioration parfois spectaculaire de la réponse : bien que limitée par le nombre de patients et la dispersion des situations cliniques et des stratégies qui en découlent, notre étude est en faveur de cette utilisation du daratumumab en association. Des données prospectives récentes confortent cette hypothèse envisagée rapidement dans notre centre dès les premiers mois de disponibilité du produit. Les Autorités de Santé ont reconnu cette modalité d'utilisation en maintenant l'AMM pour l'utilisation en monothérapie (qui peut toutefois rester justifiée médicalement dans certaines situations, notamment de précarité : réserves hématopoïétiques, comorbidités, ...) mais en ne proposant un financement direct par le budget de l'Etat que pour l'utilisation en association.

Seules des études prospectives multicentriques, surtout à promotion institutionnelle (telle que l'IFM en France) permettront de déterminer les meilleures modalités d'utilisation, et potentiellement la durée d'administration de cette drogue rapidement devenue majeure dans l'arsenal thérapeutique du myélome.

MÉMOIRE DE D.E.S SOUTENU par Mme Badrane Laura

CONCLUSIONS

L'étude réalisée sur la cohorte de patients traités aux HUS en accord avec les essais cliniques publiés, montre que le daratumumab en monothérapie et en association peut être un traitement efficace du MM en rechute ou réfractaire. Cet anticorps monoclonal permet l'obtention de réponse dans un délai souvent court, et donc rapidement évaluable, et avec une toxicité acceptable. L'utilisation en association est possible avec la plupart des autres drogues efficaces dans cette maladie avec une amélioration parfois spectaculaire de la réponse : bien que limitée par le nombre de patients et la dispersion des situations cliniques et des stratégies qui en découlent, notre étude est en faveur de cette utilisation du daratumumab en association. Des données prospectives récentes confortent cette hypothèse envisagée rapidement dans notre centre dès les premiers mois de disponibilité du produit. Les Autorités de Santé ont reconnu cette modalité d'utilisation en maintenant l'AMM pour l'utilisation en monothérapie (qui peut toutefois rester justifiée médicalement dans certaines situations, notamment de précarité : réserves hématopoïétiques, comorbidités, ...) mais en ne proposant un financement direct par le budget de l'Etat que pour l'utilisation en association.

Seules des études prospectives multicentriques, surtout à promotion institutionnelle (telle que l'IFM en France) permettront de déterminer les meilleures modalités d'utilisation, et potentiellement la durée d'administration de cette drogue rapidement devenue majeure dans l'arsenal thérapeutique du myélome.

Le Directeur de thèse,
A. BORY

Le Président,
M. BOULIN

Vu pour l'autorisation de
Soutenance

Le Co-Directeur de thèse,
B. LIOURE

Dijon, le 20/08/2019
Le Vice-Doyen,



C. MARIE

V. Bibliographie

1. Croizier C, Bailly S. Utilisation du daratumumab dans le myélome multiple. *Bulletin du Cancer*. nov 2018;105(11):985-91.
2. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.pdf.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 15 avr 2019;144(8):1941-53.
5. Chaubert AB, Delacrétaz F, Schmidt P-M. Myélome multiple. :8.
6. ALD Guide myelome HAD.pdf.
7. Avet-Loiseau H, Corre J. Cytogénétique et génétique moléculaire du myélome multiple. *Revue Francophone des Laboratoires*. avr 2019;2019(511):50-7.
8. Cairoli A, Duchosal MA. Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutiques. *Forum Med Suisse* [Internet]. 18 sept 2013 [cité 29 juin 2019];13(38). Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2013.01586>
9. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. nov 2014;15(12):e538-48.
10. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. févr 2017;15(2):230-69.
11. Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, Sawyer J, Barlogie B, Shaughnessy J. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood*. 1 juill 2005;106(1):296-303.
12. Magrangeas F, Avet-Loiseau H, Gouraud W, Lodé L, Decaux O, Godmer P, et al. Minor clone provides a reservoir for relapse in multiple myeloma. *Leukemia*. févr 2013;27(2):473-81.
13. Keats JJ, Chesi M, Egan JB, Garbitt VM, Palmer SE, Braggio E, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood*. 2 août 2012;120(5):1067-76.
14. Hebraud B, Caillot D, Corre J, Marit G, Hulin C, Leleu X, et al. Lost and Gain of t(4;14) and t(11;14) in Multiple Myeloma Patients Between Relapse and diagnosis: An Illustration of Clonal Dynamic During Disease Course. an IFM Study. *Blood*. 16 nov 2012;120(21):196-196.
15. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *The Lancet*. mai 2015;385(9983):2197-208.

16. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management: Multiple myeloma. *Am J Hematol.* juill 2016;91(7):719-34.
17. Bone Marrow Microenvironnement in Multiple Myeloma Progression.pdf.
18. Marzo LD, Desantis V, Solimando AG, Ruggieri S, Annese T, Nico B, et al. Microenvironment drug resistance in multiple myeloma: emerging new players. *Oncotarget.* 26 juill 2016;7(37):60698-711.
19. Kawano Y, Moschetta M, Manier S, Glavey S, Görgün GT, Roccaro AM, et al. Targeting the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *Immunol Rev.* janv 2015;263(1):160-72.
20. Shay G, Hazlehurst L, Lynch C. Dissecting the Multiple Myeloma-bone microenvironment reveals new therapeutic opportunities. *J Mol Med (Berl).* janv 2016;94(1):21-35.
21. Myélocyte. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 29 juin 2019]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=My%C3%A9locyte&oldid=159991550>
22. Robiou du Pont S, Cleynen A, Fontan C, Attal M, Munshi N, Corre J, et al. Genomics of Multiple Myeloma. *JCO.* 13 févr 2017;35(9):963-7.
23. Manier S, Salem KZ, Park J, Landau DA, Getz G, Ghobrial IM. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol.* févr 2017;14(2):100-13.
24. Chretien M-L, Corre J, Lauwers-Cances V, Magrangeas F, Cleynen A, Yon E, et al. Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? *Blood.* 17 déc 2015;126(25):2713-9.
25. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, Mikhael J, Vij R, Pegourie B, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood.* 30 nov 2017;130(22):2401-9.
26. Cleynen A, Samur M, Perrot A, Buisson L, Maheo S, Fulciniti M, et al. Variable BCL2/BCL2L1 ratio in multiple myeloma with t(11;14). *Blood.* 27 déc 2018;132(26):2778-80.
27. Role of additional chromosomal changes in the prognostic value of t(4;14) and del(17p) in multiple myeloma: the IFM experience | *Blood Journal* [Internet]. [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.bloodjournal.org/content/125/13/2095.long>
28. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology.* 10 sept 2015;33(26):2863-9.
29. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, Ashby TC, Bauer M, Davies FE, et al. Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple myeloma. *Blood.* 9 août 2018;132(6):587-97.
30. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood.* 15 avr 2007;109(8):3489-95.
31. Thakurta A, Ortiz M, Bleuca P, Towfic F, Corre J, Serbina NV, et al. High sub-clonal fraction

of 17p deletion is associated with poor prognosis in Multiple Myeloma. *Blood*. 1 janv 2019;blood-2018-10-880831.

32. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 16 juin 2016;127(24):2955-62.

33. Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, Rosinol L, Attal M, Pezzi A, et al. Combination of International Scoring System 3, High Lactate Dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) Identifies Patients With Multiple Myeloma (MM) Treated With Front-Line Autologous Stem-Cell Transplantation at High Risk of Early MM Progression–Related Death. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2 juin 2014 [cité 21 mai 2019]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2013.53.0329>

34. Kuiper R, Duin M van, Vliet MH van, Broijl A, Holt B van der, Jarari L el, et al. Prediction of high- and low-risk multiple myeloma based on gene expression and the International Staging System. *Blood*. 22 oct 2015;126(17):1996-2004.

35. Avet-Loiseau H, Durie B, Cavo M, Attal M, Gutierrez N, Haessler J, et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia*. mars 2013;27(3):711-7.

36. On behalf of the International Myeloma Working Group, Chng WJ, Dispenzieri A, Chim C-S, Fonseca R, Goldschmidt H, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. févr 2014;28(2):269-77.

37. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1 juill 2017;28(suppl_4):iv52-61.

38. CT-15400_DARZALEX_monotherapie_PIC_INS_Avis3_CT15400.pdf [Internet]. [cité 29 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15400_DARZALEX_monotherapie_PIC_INS_Avis3_CT15400.pdf

39. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 06 2019;394(10192):29-38.

40. CT-16172_DARZALEX_en_association_PIC_INS_Avis3_CT16172.pdf [Internet]. [cité 12 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16172_DARZALEX_en_association_PIC_INS_Avis3_CT16172.pdf

41. darzalex-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_fr.pdf

42. Barr H, Dempsey J, Waller A, Huang Y, Williams N, Sharma N, et al. Ninety-Minute Daratumumab Infusion is Safe in Multiple Myeloma. *Leukemia*. nov 2018;32(11):2495-518.

43. Usmani SZ, Nahi H, Mateos M-V, Donk NWCJ van de, Chari A, Kaufman JL, et al. Subcutaneous Delivery of Daratumumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 1 janv

2019;blood.2019000667.

44. Usmani SZ, Mateos M-V, Bahlis N, Grosicki S, Spencer A, Bandekar R, et al. TPS8058 Randomized, Open-label, Non-inferiority, Phase 3 Study of Subcutaneous (SC) Versus Intravenous (IV) Daratumumab (DARA) Administration in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): COLUMBA. :1.
45. Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide and Dexamethasone Compared to VELCADE, Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03710603>
46. Raje NS, Faber EA, Richardson PG, Schiller G, Hohl RJ, Cohen AD, et al. Phase 1 Study of Tabalumab, a Human Anti-B-Cell Activating Factor Antibody, and Bortezomib in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 1 déc 2016;22(23):5688-95.
47. Raje NS, Moreau P, Terpos E, Benboubker L, Grząsko N, Holstein SA, et al. Phase 2 study of tabalumab, a human anti-B-cell activating factor antibody, with bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma. *British Journal of Haematology.* 2017;176(5):783-95.
48. Shah JJ, Kaufman JL, Zonder JA, Cohen AD, Bensinger WI, Hilder BW, et al. A Phase 1 and 2 study of Filanesib alone and in combination with low-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancer.* 2017;123(23):4617-30.
49. Kumar SK, LaPlant B, Chng WJ, Zonder J, Callander N, Fonseca R, et al. Dinaciclib, a novel CDK inhibitor, demonstrates encouraging single-agent activity in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood.* 15 janv 2015;125(3):443-8.
50. Berdeja JG, Lin Y, Raje N, Munshi N, Siegel D, Liedtke M, et al. Durable Clinical Responses in Heavily Pretreated Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Updated Results from a Multicenter Study of bb2121 Anti-Bcma CAR T Cell Therapy. *Blood.* 7 déc 2017;130(Suppl 1):740-740.
51. Richardson P.G. et al. A phase III randomized, open label, multicenter study comparing isatuximab, pomalidomide, and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Abstract #8004. American Society of Clinical Oncology meeting, Chicago, US. 2019 Jun 02.
52. Topp MS, Duell J, Zugmaier G, et al. Evaluation of AMG 420, an anti-BCMA bispecific T-cell engager (BiTE) immunotherapy, in R/R multiple myeloma (MM) patients: Updated results of a first-in-human (FIH) phase I dose escalation study. Abstract #8007. Presented at the 2019 ASCO Annual Meeting, June 2, 2019; Chicago, IL.
53. Avelumab in Combination With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03910439>
54. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood.* 5 mai 2011;117(18):4691-5.

55. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.
56. Nijhof IS, Casneuf T, Velzen J van, Kessel B van, Axel AE, Syed K, et al. CD38 expression and complement inhibitors affect response and resistance to daratumumab therapy in myeloma. *Blood*. 18 août 2016;128(7):959-70.
57. Pick M, Vainstein V, Goldschmidt N, Lavie D, Libster D, Gural A, et al. Daratumumab resistance is frequent in advanced-stage multiple myeloma patients irrespective of CD38 expression and is related to dismal prognosis. *Eur J Haematol*. mai 2018;100(5):494-501.
58. Chari A, Mark TM, Krishnan A, Stockerl-Goldstein K, Usmani SZ, Londhe A, et al. Use of Montelukast to Reduce Infusion Reactions in an Early Access Treatment Protocol of Daratumumab in United States Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2 déc 2016;128(22):2142-2142.
59. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant (MAIA). *Blood*. 21 nov 2018;132(Suppl 1):LBA-2-LBA-2.
60. Kumar S, Durie B, Nahi H, Vij R, Dimopoulos MA, Kastiris E, et al. Propensity score matching analysis to evaluate the comparative effectiveness of daratumumab versus real-world standard of care therapies for patients with heavily pretreated and refractory multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma*. 2 janv 2019;60(1):163-71.

Annexes

Essais Cliniques	SIRIUS NCT01985126		CASTOR NCT02136134		POLLUX NCT02076009		ALCYONE NCT02195479		CASSIOPEA NCT02541383		
Etude	Phase II, multicentrique, randomisé		Phase III, multicentrique		Phase III, randomisé		Phase III, multicentrique, randomisé		Phase III, randomisée		
Inclusion	Patients ayant déjà eu plus de 3 lignes de traitement après un IP et un IMID		Patients ayant reçu au moins 1 ligne de traitement		Patients ayant reçu au moins une ligne de traitement		Patients non éligibles à la greffe et nouvellement diagnostiqués		1ere ligne		
Traitements	Daratumumab monothérapie 1 ^{ère} partie : daratumumab 8mg/kg ou 16 mg/kg puis 2 ^{ème} partie daratumumab 16 mg/kg		Daratumumab + Velcade + dexaméthasone (Dvd) vs Velcade + dexaméthasone (Vd)		Daratumumab + Revlimid + dexaméthasone (DRd) vs Revlimid + dexaméthasone (Rd)		Daratumumab + Velcade Melphalan + Prednisone (D+VMP) vs Velcade + Melphalan + Prednisone (VMP)		Daratumumab + Velcade + Thalidomide + dexaméthasone (VTD) vs VTD		
Age médian	63,5 ans (31,84)		DVd 64 ans (34- 88)	Vd 64 ans (33-85)	DRd 65 ans (34-89)	Rd 65 ans (42-87)	D+VPM 71 ans (40-93)	VPM 71 (50-91)	D + VTd 59 (22-65)	VTd 58 (26-65)	
ISS I	25%		Dvd : 39%	Vd : 38,9%	NR	NR	19,7%	18,8%	38%	58%	
ISS II	38%		37,5%	40,5%	NR	NR	39,7%	44,9%	47%	43%	
ISS III	38%		23,5%	20,6%	NR	NR	40,6%	36,2%	15%	15%	
Cytogénétique : Haut risque si del17p, t(4 :14), t(14 ;16)	t(4 :14)	10%	DVd	Vd	DRd	Rd	D+ VMP	VMP	D + VTd	VTD	
	del17p	17%	Standard risque 77,3%	Standard risque 78,7%	Standard risque : 84,6%	Standard risque : 83,4%	Standard risque : 83,1%	Standard risque : 85,1%	Standard risque : 85%	Haut risque : 84%	
	del13q	32%	Haut risque : 22,7%	Haut risque : 21,3%	Haut risque : 15,4%	Haut risque : 16,6%	Haut risque : 16,9%	Haut risque : 14,9%	Haut risque : 15%	Haut risque : 16%	
	amp1q21	24%									
autres	45%										
Nombre de lignes précédentes	5 (2-14)			DVd	Vd	DRd : 1 (1-11)	Rd (1 (1-8)	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné
	82% des patients ont un nombre de ligne précédent >3		1	48,6%	45,7%						
	Greffe de cellules souches pour 80% des patients (n=85)		2	27,9%	30%						
			3	37%	32%						
		>3	8,8%								

ANNEXE 1: RESULTATS DES ESSAIS CLINIQUES EVALUANT L'EFFICACITE DU DARATUMUMAB (1/2)

Essais Cliniques	SIRIUS NCT01985126	CASTOR NCT02136134	POLLUX NCT02076009	ALCYONE NCT02195479	CASSIOPEA NCT02541383
Réponses	sRC 2, 8%, TBRP 9,4%, RP 17%, SD 43,4%, PD 17%	CR + sCR : 18,3% pour le groupe Dvd et 8,5% pour le groupe Vd RC : 19,2% vs 9% p=0 ;001	RC: 43,1% DRd vs 19,2% Rd p<0 ,001	RC : 42,6% D + VMP vs 24,4% VMP	RC : 39% D-VTd vs 26% VTd, TBRP : 83% vs 78%
ORR	29,2% (95%CI : 20,8,38,9)	DVd : 82,9% vs Vd : 63,2%	DRd: 92,9% DRd vs Rd: 76,4% P<0,001	D +VMP: 91% vs VMP: 74%	D+VTd : 92,6% vs VTd :89,9%
Survie globale OS	Suivi médian : 9,3 mois (0,5-14,4 Médiane de survie globale : NA (13,7 –NE) SG à 12 mois : 64,8% (IC95% 51,2 – 75,5)	Suivi médian de 7,4 mois Médiane de survie globale non atteinte dans les deux groupes	A 12 mois : DRd 92,1% (IC95% 88,2-94,7) vs Rd : 86,8% (IC95% 82,2-90,3)	ND	Médianes de survie globale non atteintes dans les 2 groupes (HR 0,43, IC95% 0,23-0,80)
Survie sans progression (SSP)	SSP : 3,7 mois (IC95% 2,8-4,6)	DVd : PFS non atteint (12,3 ; NA) Vd : 7,2 mois (6,2 ; 7,9) HR= 0,39 (0,28 -0,53), p<0,0001 PFS à 12 mois : 60,7% Dvd vs 26,9% Vd	Suivi médian 13,5 mois DRd : NA Rd : 18,4 mois (13,9 –NA) PFS à 12 mois 83,2% (78,3-87,2) dans le groupe DRd vs 60,1% (54-65,7) dans Rd	PFS : D + VMP non atteinte vs 18,1 mois dans le groupe VMP seul	Médianes non atteintes dans les 2 groupes (HR 0,47, IC95% 0,33-0,67, p<0,0001) PFS à 18 mois : D+VTd 93% vs VTd : 85%
Effets Indésirables	-Anémie tous grade : 33% grade 3-4 : 24% -Neutropénie : 23% grade 3-4 : 12% -Thrombopénie tous grade : 25%, grade 3-4 : 19% -RLP 42% majoritairement grade 1 et 2 -5% des patients ont arrêtés le daratumumab à cause des EI	-Anémie grade 3-4 :14,4% DVd vs 16% Vd -Neutropénie grade 3-4 : 12,8% DVd vs 4,2% Vd -Thrombopénie grade 3-4 : 45,3% DVd vs 32,9% Vd -RLP : 45,3% : grade 1-2 la plupart (grade 3 pour 8,6% des patients)	-Anémie Grade 3-4 : 12,4% DRd vs 19,6% Rd -Neutropénie : 51,9% DRd vs 37% Rd -Thrombopénie grade 3-4 : 12,7% DRd vs 13,5% Rd -RLP : 47,7% la plupart de grade 1-2 (Grade 3 = 5,3% des patients) - 6,7% patients ont dû arrêter le daratumumab à cause des EI dans le groupe DRd vs 7,8% Rd	-Anémie grade 3-4 : 18% d + VMP vs 21% VMP -Thrombopénie : 27% grade 3 et 11% grade 4 d + VMP vs 26% grade 3 et 16% grade 4 VMP -Neutropénie : 34% grade 3 et 10% grade 4 d+VMP vs 32% grade 3 et 11% grade 4 VMP -RLP chez 27,7% des patients	-Neutropénie grade 3-4 : 28% vs 15% -Lymphopénie grade 3-4 : 17% vs 10% -RLP : 35%

ANNEXE 2: RESULTATS DES ESSAIS CLINIQUES EVALUANT L'EFFICACITE DU DARATUMUMAB (2/2)

	Definition ^{††}	Progression rate	Primary progression events
Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance ²⁵	Serum monoclonal protein (non-IgM type) <30 g/L Clonal bone marrow plasma cells <10%* Absence of end-organ damage such as hypercalcaemia, renal insufficiency, anaemia, and bone lesions (CRAB) or amyloidosis that can be attributed to the plasma cell proliferative disorder	1% per year	Multiple myeloma, solitary plasmacytoma, immunoglobulin-related amyloidosis (AL, AHL, AH)
IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance ²¹	Serum IgM monoclonal protein <30 g/L Bone marrow lymphoplasmacytic infiltration <10% No evidence of anaemia, constitutional symptoms, hyperviscosity, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, or other end-organ damage that can be attributed to the underlying lymphoproliferative disorder	1-5% per year	Waldenström macroglobulinaemia, immunoglobulin-related amyloidosis (AL, AHL, AH)
Light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance ^{8,12}	Abnormal FLC ratio (<0.26 or >1.65) Increased level of the appropriate involved light chain (increased κ FLC in patients with ratio >1.65 and increased λ FLC in patients with ratio <0.26) No immunoglobulin heavy chain expression on immunofixation Absence of end-organ damage such as hypercalcaemia, renal insufficiency, anaemia, and bone lesions (CRAB) or amyloidosis that can be attributed to the plasma cell proliferative disorder Clonal bone marrow plasma cells <10% Urinary monoclonal protein <500 mg/24 h	0-3% per year	Light chain multiple myeloma, immunoglobulin light-chain amyloidosis
Solitary plasmacytoma ¹³⁻¹⁶	Biopsy-proven solitary lesion of bone or soft tissue with evidence of clonal plasma cells Normal bone marrow with no evidence of clonal plasma cells Normal skeletal survey and MRI (or CT) of spine and pelvis (except for the primary solitary lesion) Absence of end-organ damage such as hypercalcaemia, renal insufficiency, anaemia, or bone lesions (CRAB) that can be attributed to a lymphoplasma cell proliferative disorder	About 10% within 3 years	Multiple myeloma
Solitary plasmacytoma with minimal marrow involvement ¹³⁻¹⁶	Biopsy-proven solitary lesion of bone or soft tissue with evidence of clonal plasma cells Clonal bone marrow plasma cells <10% Normal skeletal survey and MRI (or CT) of spine and pelvis (except for the primary solitary lesion) Absence of end-organ damage such as hypercalcaemia, renal insufficiency, anaemia, or bone lesions (CRAB) that can be attributed to a lymphoplasma cell proliferative disorder	60% (bone) or 20% (soft tissue) within 3 years	Multiple myeloma
POEMS syndrome ^{†††17}	Polyneuropathy Monoclonal plasma cell proliferative disorder (almost always λ) Any one of the following three other major criteria: Sclerotic bone lesions Castleman's disease Elevated levels of VEGFA§ Any one of the following six minor criteria: Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy) Extravascular volume overload (oedema, pleural effusion, or ascites) Endocrinopathy (adrenal, thyroid, pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic)¶ Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid haemangiomas, plethora, acrocyanosis, flushing, white nails) Papilloedema Thrombocytosis/polycythaemia	NA	NA
Systemic AL amyloidosis ^{**11,18}	Presence of an amyloid-related systemic syndrome (eg, renal, liver, heart, gastrointestinal tract, or peripheral nerve involvement) Positive amyloid staining by Congo red in any tissue (eg, fat aspirate, bone marrow, or organ biopsy) Evidence that amyloid is light-chain-related established by direct examination of the amyloid using mass spectrometry-based proteomic analysis, or immunoelectronmicroscopy, and Evidence of a monoclonal plasma cell proliferative disorder (serum or urine monoclonal protein, abnormal free light-chain ratio, or clonal plasma cells in the bone marrow)	NA	Some patients might develop multiple myeloma

IgM=immunoglobulin M. AL=immunoglobulin light-chain amyloidosis. AHL=immunoglobulin heavy and light-chain amyloidosis. AH=immunoglobulin heavy chain amyloidosis. FLC=free light chain. *Bone marrow can be deferred in patients with low-risk monoclonal gammopathy of undetermined significance (IgG type, monoclonal protein <15 g/L, normal free light-chain ratio) in whom there are no clinical features concerning for myeloma. †Solitary plasmacytoma with 10% or more clonal plasma cells is regarded as multiple myeloma. ‡Not every patient meeting these criteria will have POEMS syndrome; the features should have a temporal association with each other and no other attributable cause. Anaemia or thrombocytopenia are distinctively unusual in this syndrome unless Castleman's disease is present. §The source data do not define an optimal cutoff value for considering elevated VEGFA level as a major criterion. We suggest that VEGFA measured in the serum or plasma should be at least three to four times higher than the normal reference range for the laboratory that is doing the testing to be regarded as a major criterion. ¶To regard endocrinopathy as a minor criterion, an endocrine disorder other than diabetes or hypothyroidism is required because these two disorders are common in the general population. ||Patients with AL amyloidosis who also meet criteria for multiple myeloma are considered to have both diseases. **About 2-3% of patients with AL amyloidosis will not meet the requirement for evidence of a monoclonal plasma cell disorder listed; the diagnosis of AL amyloidosis must be made with caution in these patients. ††All presented criteria must be met for the disease to be diagnosed.

Table 1: International Myeloma Working Group diagnostic criteria and classification for monoclonal gammopathy of undetermined significance and related plasma-cell disorders

ANNEXE 3: CRITERE ET CLASSIFICATION DES MGUS ET DES MALADIES PLASMOCYTAIRES SELON L'IMWG

Table 1 International Myeloma Working Group Criteria for Monoclonal Gammopathies and MM[21]				
Criterion	MGUS	Smoldering Myeloma	Nonsecretory Myeloma	Symptomatic MM
M-protein	< 30 g/L in serum	≥ 30 g/L in serum and/or plasma cells ≥ 10%	None in serum and/or urine with immunofixation	Present in serum and/or urine
Bone marrow clonal plasma cells	< 10% and low level of plasma cell infiltration in a trephine biopsy (if done)	≥ 10% and/or M-protein ≥ 30 g/L in serum	Plasmacytosis ≥ 10% or plasmacytoma	Present ^b or plasmacytoma
Related organ or tissue impairment ^a	Absent	Absent/asymptomatic	Present	Present
Other signs	No evidence of other B cell proliferative disorders			

^aElevated calcium levels, renal insufficiency, anemia, bone lesions, symptomatic hyperviscosity, amyloidosis, recurrent bacterial infections.
^bOn flow cytometry, most plasma cells (> 90%) will have a neoplastic phenotype.
 MGUS = monoclonal gammopathy of undetermined significance; MM = multiple myeloma; M-protein = monoclonal or myeloma protein.

ANNEXE 4: CLASSIFICATION DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES ET MM SELON L'IMWG (2014)

Stade I	Absence d'anémie significative (Hb ≥100 g/l) Absence d'hypercalcémie (Ca++ ≤3 mmol/l) Radiographies normales ou ne montrant qu'un plasmocytome unique M-protéine: IgA ≤30 g/l, IgG ≤50 g/l, Bence-Jones ≤4 g/24h
Stade II	Stade intermédiaire entre I et II
Stade III	Anémie ≤85 g/l Hypercalcémie ≥3 mmol/l Radiographies montrant de multiples lésions lytiques osseuses M-protéine: IgA >50 g/l, IgG >70 g/l, Bence-Jones >12 g/24h

Le stade selon Durie & Salmon est libellé A ou B (B si créatinine sérique >177 µmol/l).

ANNEXE 5: CLASSIFICATION DU MYELOME SELON SALMON ET DURIE (1975)

Multiple Myeloma staging and prognostic navigation tool

Developed in a large sample size of 3,060 patients, the revised international staging system (R-ISS) for multiple myeloma is a new risk-stratification algorithm with improved prognostic power compared to the three already widely used individual prognostic indicators it incorporates: (1) ISS (as determined by serum β 2-microglobulin and albumin levels); (2) the presence of any one or more of three specific chromosomal abnormalities [del(17p), and/or translocation t(4;14), and/or translocation t(14;16)] as detected by interphase fluorescence in situ hybridization (iFISH); and (3) serum lactate dehydrogenase (LDH) level. In newly diagnosed multiple myeloma patients, the R-ISS allows for the identification of three distinct myeloma entities with significantly different survival outcomes.

Step 1: Determine the ISS stage of the patient

ISS Stage	Criteria
I	Serum β 2-microglobulin < 3.5 mg/L Serum albumin \geq 3.5 g/dL
II	Not ISS I or ISS III Serum β 2-microglobulin \geq 3.5 mg/L but < 5.5 mg/L or Serum albumin < 3.5 g/dL
III	Serum β 2-microglobulin \geq 5.5 mg/L

Step 2. Assess risk according to chromosomal abnormalities by iFISH.

Risk	Criteria
Standard Risk	No high-risk chromosomal abnormalities
High Risk	Presence of del(17p), and/or translocation t(4;14), and/or translocation t(14,16)

Step 3. Assess risk according to serum lactate dehydrogenase (LDH) level.

Risk	Criteria
Normal	Normal serum LDH < the upper limit of normal as defined by the reporting laboratory
High	High serum LDH > the upper limit of normal as defined by the reporting laboratory

Step 4. Identify the R-ISS stage of the patient according to the three criteria determined in steps 1 to 3.

R-ISS Stage The new model for risk stratification for multiple myeloma	Criteria
I	ISS stage I <u>and</u> standard-risk chromosomal abnormalities by iFISH and normal LDH
II	Not R-ISS stage I or III
III	ISS stage III <u>and</u> either high-risk chromosomal abnormalities by iFISH or high LDH

With the new R-ISS stage, the prognosis of the patient by median survival [median progression-free survival (PFS) in months and median overall survival (OS) in months] can then be determined as assessed for the whole study conducted by the IMWG. Subgroup analysis data provides median OS by R-ISS stage for patients who received either primary therapies for transplant ineligible patients, primary therapies for transplant eligible patients, immunomodulatory drug (IMiD)-based therapies, or proteasome-based therapies. See reverse side for R-ISS stage determination table with corresponding median survival data.

*Developed by the International Myeloma Working Group (IMWG)

Always discuss the option of clinical trial with your multiple myeloma patients.

Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 Aug 3. pii: JCO.2015.61.2267. [Epub ahead of print] PubMed PMID:26240224.

ANNEXE 6: CLASSIFICATION R-ISS (REVISED INTERNATIONAL STAGING SYSTEM) ET ISS DU MM (1/2)

R-ISS Stage Determination Table with corresponding median survival.¹

Prognostic Factors			R-ISS	Prognosis		Median OS in months based on treatment			
ISS Stage	Presence of chromosomal abnormalities by iFISH: del (17p), and/or t(4;14), and/or t(14;16)?	High LDH?	New R-ISS Stage	Median PFS months	Median OS months	Non-transplant eligible based regimens	Transplant eligible based regimens	IMiD-based regimens	Proteasome inhibitor-based regimens
I	N	N	I	66	NR	66	NR	NR	NR
I	Y	N	II	42	83	70	88	88	81
I	N	Y	II	42	83	70	88	88	81
I	Y	Y	II	42	83	70	88	88	81
II	N	N	II	42	83	70	88	88	81
II	Y	N	II	42	83	70	88	88	81
II	N	Y	II	42	83	70	88	88	81
II	Y	Y	II	42	83	70	88	88	81
III	N	N	II	42	83	70	88	88	81
III	Y	N	III	29	43	41	42	40	47
III	N	Y	III	29	43	41	42	40	47
III	Y	Y	III	29	43	41	42	40	47

NR=not reached, PFS=progression-free survival, OS=overall survival, LDH=lactate dehydrogenase, iFISH= interphasic fluorescence in situ hybridization

Reminder: According to the report of the 2009 International Myeloma Workshop (IMW) Consensus Panel 2 regarding guidelines for risk stratification in multiple myeloma, the purpose of risk stratification is not to decide whether to treat or not to treat but to prognosticate.²

WHY SHOULD WE RISK STRATIFY?³ Patient counseling. One of the main reasons for assigning risk to each patient with a disease is to inform the patient of their prognosis. This is and still remains a very important reason for risk categorization and provides a framework for patient counseling, providing the answer to one of the most commonly ask question of ‘How long do I have to live?’, after someone is told of their diagnosis of cancer. This is no less true for the myeloma patient. The R-ISS is a simple and powerful prognostic staging system, and it should be incorporated into practice to stratify patients with newly diagnosed multiple myeloma effectively with respect to the relative risk to their survival. There is no evidence so far to suggest altering treatment or selecting a specific treatment based on risk groups with the exception that prolonged proteasome inhibitor-based treatment should be given to patients with t(4;14) and possibly 17p13 deletion.³

*Developed by the International Myeloma Working Group (IMWG)

Always discuss the option of clinical trial with your multiple myeloma patients.

¹Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 Sep;33(26):2863-2869. PubMed PMID:26240224.

²Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, et al; International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4696-4700.

³Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al; International Myeloma Working Group. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014 Feb;28(2):269-277.

Multiple Myeloma staging and prognostic navigation tool version 1.2015 from www.ManagingMyeloma.com.

Provided by
MediCom Worldwide, Inc.
MediCom Oncology
10/2015

ANNEXE 7: CLASSIFICATION R-ISS (REVISED INTERNATIONAL STAGING SYSTEM) ET ISS DU MM (2/2)

CRITÈRES DE RÉPONSE	
International Myeloma Working Group	
Réponse Complète = RC Complete response	Disparition dans le sérum et les urines de la protéine monoclonale (Immunofixation -) Moins de 5 % de plasmocytes dans la moelle (myélogramme) La disparition de toute lésion plasmocytaire extra osseuse (pas de plasmocyte dans tissus mous)
Réponse Complète stricte = sRC Stringent complete response	Même critères que RC Un rapport sérique des chaînes légères libres (CLL) normal (rapport κ/λ normal) Pas de cellule clonale au myélogramme par immunohistochimie ou par immunofluorescence
Très Bonne Réponse Partielle = TBRP Very good partial response (VGPR)	Ig monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse Ou réduction de $\geq 90\%$ de l'Ig monoclonale sérique et l'Ig monoclonale dans les urines < 100 mg/24h
Réponse Partielle = RP Partial response (PR)	Réduction de $\geq 50\%$ de l'Ig monoclonale sérique et réduction $\geq 90\%$ de l'Ig monoclonale urinaire ou < 200 mg / 24h Si l'Ig monoclonale et le niveau de chaîne légères ne sont pas mesurables, une réduction $\geq 50\%$ de l'infiltration plasmocytaire au myélogramme est nécessaire sous réserve que le pourcentage de base était $\geq 30\%$ Réduction $\geq 50\%$ de la taille des plasmocytomes des tissus mous est nécessaire si ils sont présents avant traitement
Maladie stable - Stable disease (SD)	Ne répond pas aux critères des CR, sCR, VGPR, PR ou PD
Maladie en progression - Progressive disease (PD)	Augmentation de 25 % par rapport à la valeur de réponse la plus basse pour au moins un des points suivants : - immunoglobuline monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être $\geq 0,5$ g/100 mL) - immunoglobuline monoclonale dans les urines (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg par 24 h) - pour les patients dont l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou les urines : la différence entre le niveaux des chaînes légères impliquées et non impliquées (l'augmentation absolue doit être > 100 mg/L) - pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le % absolu doit être $\geq 10\%$) Développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de la taille d'une lésion osseuse ou des tissus mous préexistants Développement d'une hypercalcémie (calcémie corrigée $> 11,5$ mg/100 mL) ne pouvant être attribué à une autre cause

ANNEXE 8: CRITERES DE REPONSE DE L'IMGW (2011)

TITRE DE LA THÈSE :

Le Daratumumab en vie réelle, données d'efficacité et de tolérance aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

AUTEUR : Laura Badrane

RESUMÉ :

Le myélome multiple est une maladie incurable caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse. Le daratumumab est le 1^{er} anticorps monoclonal humain qui cible le CD38. Une étude rétrospective a été réalisée aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg dont l'objectif était d'évaluer le profil d'efficacité et de tolérance du daratumumab, en vie réelle. La cohorte comporte 60 patients, d'âge médian de 66,5 ans (44-83). Vingt patients (33%) sont traités en monothérapie, 25 patients (42%) en association et 15 patients (25%) ont débuté le daratumumab en monothérapie qui a été associé à un autre traitement en cas d'inefficacité ou de rechute. Trente-cinq patients (58%) ont obtenu au moins une réponse partielle au cours du traitement, 15 patients (25%) sont restés stables et 10 patients (16%) ont progressé. La médiane de survie globale à partir de l'instauration de daratumumab dans la population générale est de 17,8 mois (15,8 ; NA) et la survie sans progression est de 11,3 mois (8,66 ;17,34). En monothérapie, les effets indésirables hématologiques de grades 3-4 sont approximativement de 10%, 5% et 10% respectivement pour l'anémie, la leucopénie et la thrombopénie et de 28%, 56% et 36% en association. Des réactions liées à la perfusion sont survenues pour 8 patients. Cette étude en vie réelle montre que l'efficacité et la tolérance du daratumumab en monothérapie et en association sont comparables aux résultats publiés. Cet anticorps monoclonal permet l'obtention de réponse dans un délai souvent court, et donc rapidement évaluable, et avec une toxicité acceptable.

MOTS-CLÉS : myélome multiple, daratumumab, vie réelle, efficacité, tolérance