

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021 - 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**EFFICACITE DE L'ASSOCIATION CARFILZOMIB, LENALIDOMIDE ET
DEXAMETHASONE EN INDUCTION D'UNE INTENSIFICATION
THERAPEUTIQUE AVEC AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES
HEMATOPOÏETIQUES EN DEUXIEME LIGNE DE TRAITEMENT D'UN
MYELOME MULTIPLE**

Présentée et soutenue publiquement le 01/02/22 à 18h

au Pôle Recherche

par Rémi TILMONT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Thierry FACON

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA

Madame le Docteur Morgane NUDEL

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Salomon MANIER

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Abréviations

allo-HCT : *allogenic Hematopoietic Cell Transplantation*

ASBMT : *American Society of Blood and Marrow Transplantation*

auto-HCT : *autologous Hematopoietic Cell Transplantation*

bZIP : *Basic leucine ZIPper*

c-MAF : *MusculoAponeurotif Fibrosarcoma*

CDK : Cyclines Dépendantes des Kinases

CMF : CytoMétrie en Flux

CR : *Complete Response*

CSH : Cellule souche hématopoïétique

EBMT : *European Society for Blood and Marrow Transplantation*

EMA : *European Medical Agency*

EPO : Erythropoïétine

FDA : *Food and Drug Agency*

FGFR3 : *Fibroblast Growth Factor Receptor 3*

FISH : *Fluorescence In Situ Hybridization*

FLC : *Free Light Chain*

H3K36me2 : Histone H3 sur la lysine 36

IMiDs : Immunomodulateurs

IMWG : *International Myeloma Working Group*

ICT : Irradiation Corporelle Totale

IFM : Intergroupe Francophone du Myélome

IGH : *ImmunoGlobulin Heavy locus*

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISS : *International Staging System (ISS)*

LDH : Lactate déshydrogénase

MM : Myélome multiple

MMGP : *Multiple Myeloma Genome Project*

MMSET : *Multiple Myeloma SET domain*

MRD : *Minimal Residual Disease*

MGUS : *Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance*

NDMM : *Newly Diagnosed Multiple Myeloma*

NAD(P) : Nicotinamide adénine dinucléotide (phosphate)

NGF : *Next Generation Flow Cytometry*

NGS : *Next Generation Sequencing*

NRM : *Non-Relapse Mortality*

NSD2 : *Nuclear receptor binding SET Domain protein 2*

ORR : *Overall Response Rate*

OS : *Overall survival*

PCL : *Plasma Cell Leukemia*

PD : *Progressive Disease*

PFS : *Progression Free Survival*

PR : *Partial Response*

R-ISS : *Revised-International Staging System (ISS)*

RRMM : *Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*

sCR : *stringent Complete Response*

SD : *Stable Disease*

SMM : *Smoldering Multiple Myeloma*

TEP-TDM 18-FDG : *Tomographie par Emission de Position au 18-FluoroDesoxyGlucose*

TCM : *Tubulopathie à Cylindre Myélomateux*

TDM : *TomoDensitoMétrie*

TNF : *Tumor Necrosis Factor*

TRAIL : *TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand*

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

VGPR : *Very Good Partial Response*

WHSC1 : *Wolf-Hirschhorn Syndrome Candidate 1*

Combinaisons de chimiothérapie

Dara-KRd : Daratumumab, Carfilzomib, Lénalidomide, Dexaméthasone

Dara-VCd : Daratumumab, Bortezomib, Cyclophosphamide, Dexaméthasone

Dara-VTd : Daratumumab, Bortezomib, Thalidomide, Dexaméthasone

DKd : Daratumumab – Carfilzomib – Dexaméthasone

DPd : Daratumumab, Pomalidomide, Dexaméthasone

DRd : Daratumumab, Lénalidomide, Dexaméthasone

DVd : Daratumumab, Bortezomib, Dexaméthasone

IsaKd : Isatuximab, Carfilzomib, Dexaméthasone

IsaPd : Isatuximab, Pomalidomide, Dexaméthasone

IRd : Ixazomib, Lénalidomide, Dexaméthasone

Kd : Carfilzomib, Dexaméthasone

KRd : Carfilzomib, Lénalidomide, Dexaméthasone

MP : Melphalan, Prednisone

PAD : Bortezomib, Doxorubicine, Dexaméthasone

Pd : Pomalidomide, Dexaméthasone

Rd : Lénalidomide, Dexaméthasone

VAD : Vincristine, Doxorubicine, Dexaméthasone

VCd : Bortezomib, Cyclophosphamide, Dexaméthasone

Vd : Bortezomib, Dexaméthasone

VMP : Bortezomib, Melphalan, Prednisone

VPd : Bortezomib, Pomalidomide, Dexaméthasone

VRd : Bortezomib, Lénalidomide, Dexaméthasone

VTd : Bortezomib, Thalidomide, Dexaméthasone

Sommaire

Introduction	12
I. Aspects cliniques du myélome multiple	12
Epidémiologie et facteurs de risque	12
Caractéristiques cliniques	12
Complications osseuses	13
Complications hématopoïétiques	13
Complications liées à l'immunoglobuline monoclonale	14
Complications infectieuses.....	15
Complications rénales.....	15
Critères d'évolutivité.....	16
Examens au diagnostic	16
Une évaluation médullaire :.....	17
Une évaluation du composant monoclonal :	17
Sur la biologie sanguine :.....	17
Une évaluation osseuse :.....	17
Critères diagnostiques.....	18
Pronostic	20
Evaluation de la réponse au traitement	21
II. Le myélome multiple de haut-risque cytogénétique	24
Méthodes d'évaluation	24
La translocation t(4;14)(p16;q32)	25
La translocation t(14;16)(q32;q23)	26
La del(17p) et atteintes du gène <i>TP53</i>	28
La del(17p).....	28
La mutation de TP53 isolée	29
Les « <i>doubles hits</i> »	29
III. Les principaux traitements du myélome multiple en 1^{ère} et 2^{ème} ligne	31
Les inhibiteurs du protéasome	31
Le protéasome	31
Le bortezomib	32

L'ixazomib	33
Le carfilzomib	34
Les immunomodulateurs	37
Généralités.....	37
Effets directs sur les plasmocytes	37
Effets indirects sur les plasmocytes	38
Le thalidomide.....	39
Le lénalidomide.....	39
Pomalidomide	40
Les anticorps monoclonaux anti-CD38.....	41
Le CD38.....	41
Les anticorps anti-CD38.....	42
Le daratumumab	42
L'isatuximab	43
Les thérapies ciblant BCMA	44
Les chimiothérapies « conventionnelles »	46
IV. La greffe de moelle osseuse dans le myélome multiple.....	47
Etudes pilotes.....	47
Le conditionnement	47
Le recueil de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans l'auto-HCT	50
L'auto-HCT en 1 ^{ère} ligne	52
La double auto-HCT, en tandem	52
L'allo-HCT dans le traitement du myélome multiple	55
L'auto-HCT en 2 ^{ème} ligne.....	57
V. Les principaux protocoles de traitement dans le myélome multiple en 1^{ère} et 2^{ème} ligne	60
Myélome multiple en 1 ^{ère} ligne	60
Induction :	60
Auto-HCT et consolidation :	61
Traitement d'entretien :	62
Myélome multiple en 2 ^{ème} ligne	62
Sensibilité préservée au lénalidomide ou non exposition.....	63
Patient réfractaire au lénalidomide.....	64
Patient éligible à une deuxième auto-HCT.....	66

Matériel et méthodes	67
<i>Design</i> de l'étude et recueil de données.....	67
Objectifs	67
Traitements	67
Evaluation des critères de jugement.....	68
Résultats	70
Description de la population	70
Traitements reçus à la 1ère auto-HCT	73
Taux de réponse globale, survie sans rechute et survie globale	75
Facteurs influençant l'OS et la PFS.....	77
Discussion	83
Liste des tableaux	87
Liste des figures	87
Références	88

Introduction

I. Aspects cliniques du myélome multiple

Epidémiologie et facteurs de risque

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique. Cette maladie représente 1% de tous les cancers, 10% des hémopathies malignes et touche environ 4000 nouvelles personnes par an en France.¹ La médiane d'âge au diagnostic est 69 ans et l'incidence augmente rapidement avec l'âge tandis que le sex-ratio homme/femme est autour d'1,2 pour 1.²⁻⁴

Le MM est une maladie multifactorielle et les facteurs de risque de développer cette maladie sont encore incertains. Dans la littérature certains facteurs ont été néanmoins identifiés, comme l'exposition aux radiations ionisantes aux produits chimiques et par extension la profession de pompier, coiffeur ou agriculteur. Le myélome multiple est inscrit depuis 2019 au tableau des maladies professionnelles provoquées par les pesticides.⁵ Il est également retrouvé un lien avec le surpoids et l'obésité, la consommation d'alcool ou de tabac ou certaines autres pathologies comme la spondylarthrite ankylosante.⁶

Caractéristiques cliniques

La présentation clinique du MM s'est modifiée avec le temps car le diagnostic est plus facilement évoqué et plus rapidement fait qu'autrefois. Dans un tiers des cas environ le diagnostic de MM est établi alors que le patient est asymptomatique et ne présente pas de complications de sa maladie.⁷ Lorsque la maladie est symptomatique le tableau clinique est alors volontiers dominé par une altération de l'état général et les douleurs osseuses.

L'accumulation de plasmocytes tumoraux au niveau de la moelle hématopoïétique peut entraîner un certain nombre de complications, pouvant-êtres séparées en plusieurs catégories :

Complications osseuses

Le MM est responsable de lésions ostéolytiques diffuses, intéressant surtout le squelette axial (rachis, côte, bassin). Ces lésions sont volontiers douloureuses, nécessitant souvent le recours aux antalgiques de pallier III (dérivés de la morphine). Ces atteintes sont principalement liées à un déséquilibre entre production et destruction osseuse. Les plasmocytes tumoraux vont en effet entraîner localement l'augmentation du recrutement des ostéoclastes, leur différenciation et une suractivité résorptive ainsi qu'une inhibition ostéoblastique, via la voie de signalisation RANK/RANKL.⁸ Ceci va également entraîner une hypercalcémie, parfois majeure. De plus, ces lésions peuvent être responsables de fractures pathologiques et de complications neurologiques. Parfois, les atteintes osseuses peuvent se limiter à une ostéopénie diffuse. Enfin, des tumeurs osseuses, appelées plasmocytomes, sont également possibles.

Complications hématopoïétiques

L'infiltration de la moelle osseuse hématopoïétique va principalement se traduire par une anémie, mais également par une thrombopénie ou leucopénie, parfois une pancytopénie. L'anémie peut quant à elle être aggravée par l'inflammation induite par la maladie, une hémodilution liée à l'hyperprotidémie ou encore par un déficit vrai (en cas d'insuffisance rénale) ou relatif en érythropoïétine (EPO). De plus, les plasmocytes peuvent directement entraîner l'apoptose des progéniteurs érythroïdes, via l'expression de Fas, FasL et du Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL), tandis que les cytopénies peuvent être transitoirement aggravées par le traitement.^{9,10} Enfin des syndromes

myélodysplasiques sont possibles mais rares, principalement liés à des effets secondaires des traitements, comme les immunomodulateurs ou les agents alkylants.¹¹

Complications liées à l'immunoglobuline monoclonale

En temps normal, les plasmocytes sécrètent différents types d'immunoglobuline, composées de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères. Environ 55% des MM sont de type IgG (monomérique), 25% de type IgA (dimérique), 15% n'excréteront que des chaînes légères (FLC pour *Free Light Chain*). Les variants rares représentent 5% (IgD, IgE ou IgM, non sécrétants/excrétants ou biclonaux).

En cas d'accumulation d'immunoglobulines dans le sang, un syndrome d'hyperviscosité est possible. Il est plus fréquemment retrouvé en cas de MM à IgA plutôt qu'IgG. Ce syndrome va se traduire par des troubles de l'hémostase, des troubles visuels/auditifs, des céphalées, une confusion pouvant aller jusqu'aux convulsions et au coma : c'est donc une urgence diagnostique et thérapeutique. Le diagnostic est confirmé au fond d'œil et en plus du traitement du MM des séances de plasmaphérèse sont nécessaires.

Le MM peut également se compliquer d'une cryoglobulinémie de type I.¹² Enfin, les FLC peuvent se déposer dans les tissus sous forme « amyloïde » et se compliquer d'une amylose AL. Ces dépôts seraient potentiellement retrouvés lors de biopsies des glandes salivaires accessoires ou de graisse chez 30% des patients atteints de MM mais seulement 10% développeront des symptômes au cours de l'évolution de leur maladie. Lorsqu'elle est symptomatique, l'amylose AL va se traduire par des atteintes cardiaques, rénales, neurologiques ou synoviales.¹³

Complications infectieuses

Les infections demeurent la principale cause de décès chez les patients atteints de MM, soit 20 à 50% des décès.¹⁴ Ces infections sont favorisées par une hypogammaglobulinémie plurifactorielle, liée à un blocage de maturation des lymphocytes B, une coopération anormale entre lymphocytes B et T. On retrouve également des modifications d'activité des lymphocytes T, NK et des cellules dendritiques.^{15,16} Ce risque infectieux est également majoré par le traitement du MM, notamment la dexaméthasone.¹⁷ Les infections sont le plus souvent bactériennes, à germes encapsulés comme *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Des infections opportunistes fongiques et virales sont également possibles : un traitement préventif est systématiquement recommandé contre *Pneumocystis jirovecii* et les Herpès virus, dès l'introduction du traitement. En cas d'infections bactériennes récidivantes, une supplémentation par immunoglobuline polyvalente ou une antibioprophylaxie peuvent être proposées. Une vaccination contre *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, la grippe et le Covid-19 doivent être systématiquement proposées au diagnostic. A noter néanmoins que la réponse immunitaire au vaccin est altérée chez les patients atteints de MM.¹⁸

Complications rénales

Environ 50% des patients présentent une insuffisance rénale au diagnostic, tandis que 5% des patients nécessitent des séances d'hémodialyse au diagnostic.¹⁹ La cause la plus fréquente est la tubulopathie à cylindres myélomateux (TCM). Les FLC sont physiologiquement réabsorbées dans les tubules proximaux, mais ces transports sont saturables. Ainsi, les FLC vont être retrouvées dans les urines, sous la forme d'une protéine de Bence Jones. La TCM est liée à la précipitation de FLC combinées à la protéine de Tamm Horsfall au niveau des tubules distaux. Cette atteinte est souvent déclenchée ou aggravée

par des facteurs additionnels, « précipitants », comme l'hypercalcémie, la déshydratation, les infections, l'injection de produits de contraste iodés, l'utilisation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens, de diurétiques ou de bloqueurs du système rénine-angiotensine.²⁰ Une autre complication rare mais possible est le syndrome de Fanconi. Il est lié à la formation de cristaux intracellulaires au niveau des tubules proximaux, formés par les FLC au cours de leur réabsorption. Ce syndrome se traduit par une acidose rénale de type II, une aminoacidurie, une phosphaturie, et une glycosurie.²¹ Plus rarement il est possible de retrouver des atteintes glomérulaires pouvant être liées à une amylose AL, un syndrome de Randall (ou maladie à dépôt de chaînes lourdes) ou bien une cryoglobulinémie.

Critères d'évolutivité

L'*International Myeloma Working Group* (IMWG) a défini les critères « SLiM CRAB » pour juger de l'évolutivité d'un MM.^{22,23} On retrouve ainsi :

- Hyper**C**alcémie > 2,75mmol/L
- Insuffisance **R**énale, avec créatininémie > 20mg/L (> 177µmol/L) ou clairance de la créatinine < 40ml/min/m²
- **A**némie, avec taux d'hémoglobine < 10g/dl
- **B**ones lesions (lésions osseuses), confirmées en imagerie
- Plasmocytose médullaire ≥ 60 % (**S**ixty)
- Ratio chaînes légères libres impliquée/chaînes légères libres non impliquées ≥ 100 dans le sang (**L**ight Chains)
- Plus d'1 lésion focale ≥ 5 mm en IRM (**M**RI)

Examens au diagnostic

Au diagnostic, il est recommandé par l'IMWG de réaliser les évaluations suivantes : ^{23,24}

Une évaluation médullaire :

L'examen de référence est le myélogramme. Les frottis médullaires vont permettre de confirmer le diagnostic, tandis qu'une étude en cytométrie en flux (CMF) permet d'identifier et de quantifier la population plasmocytaire maligne grâce à l'expression aberrante de certains antigènes de surface tels que le CD56 et le CD28.²⁵ L'étude en cytogénétique et en biologie moléculaire vont permettre d'établir le pronostic de la maladie.²³ La biopsie ostéo-médullaire est une alternative en cas d'échec du myélogramme.

Une évaluation du composant monoclonal :

L'électrophorèse des protéines sériques permet de mettre en évidence un « pic » d'allure monoclonal et de le quantifier. L'immunofixation des protéines sériques confirme mais surtout caractérise l'immunoglobuline grâce à des anticorps spécifiques anti-chaînes lourdes (G, A, M) et anti-chaînes légères κ et λ . Le dosage des FLC sériques doit-être réalisé chez tous les patients : dans certains cas, seul le dosage des FLC va permettre le diagnostic et le suivi des patients. De plus, la présence ou non d'un excès d'une FLC par rapport à l'autre est un marqueur important dans le suivi du patient. Enfin, un dosage de protéinurie avec albuminurie, un dosage des FLC urinaires et une électrophorèse des protéines sur les urines des 24h devront être réalisés.

Sur la biologie sanguine :

Un hémogramme avec dosage des réticulocytes et un ionogramme avec dosage de la calcémie et de la créatininémie seront prélevés à la recherche de complications et pour évaluer l'évolutivité de la maladie. Une albuminémie et une β 2-microglobulinémie seront quant à elles prélevées à visée pronostique.

Une évaluation osseuse :

La tomодensitométrie (TDM) classique, low-dose, corps entier, sans injection reste l'examen de référence. La tomодensitométrie par émission de positon au 18-fluorodesoxyglucose (TEP-TDM 18-FDG) présente l'avantage de pouvoir évaluer l'activité métabolique des lésions osseuses, mais est moins disponible et plus coûteuse que la TDM low-dose. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) doit être réalisée en cas de suspicion d'atteinte de la moelle épinière. Qu'elle soit corps entier ou centrée sur le rachis et le bassin, c'est l'examen le plus sensible et le plus spécifique pour détecter l'infiltration médullaire hématopoïétique avant la destruction osseuse.²⁶ Les radiographies du squelette doivent être abandonnées.

Critères diagnostiques

Le MM fait partie des « dyscrasies plasmocytaires ». Cette famille inclut :

- Un état pré-cancéreux : la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (ou MGUS pour *Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance*). C'est l'état pré-cancéreux le plus fréquemment retrouvé dans la population générale avec une prévalence estimée à 3% après 50 ans.²⁷ La quasi-totalité des MM résultent de l'évolution d'une MGUS.^{28,29} Cependant toutes les MGUS n'évolueront pas vers une hémopathie maligne, tandis que certaines évolueront en maladie de Waldenström, en amylose AL ou en un autre syndrome lymphoprolifératif. Le risque de progression d'une MGUS vers un MM est en effet estimé à 1% par an.^{30,31} Ainsi il n'est pas recommandé de proposer un traitement et la surveillance clinique et biologique est la règle.²⁴
- Un état intermédiaire : le myélome multiple asymptomatique ou indolent (SMM pour *Smoldering Multiple Myeloma*). Cet état n'est pas présent chez tous les patients mais représente un état plus « avancé » que la MGUS. Son risque de progression vers un MM symptomatique est également bien plus élevé, estimé à environ 10% par an les 5

premières années, 3% par an pendant les 5 années suivantes, puis 1,5% par an au-delà, soit une probabilité cumulée de 73% à 15 ans.³² L'intérêt de traiter précocement un patient atteint d'un SMM est encore à l'étude.²⁴

- Un état cancéreux, représenté par le MM et la leucémie à plasmocyte (ou PCL pour *Plasma Cell Leukemia*). Cette dernière est à la fois cliniquement et biologiquement différente du MM.³³ La PCL peut-être primitive ou secondaire à l'évolution d'un MM préexistant. Cette maladie représente 0,5% des cas de MM et comparée à celui-ci est beaucoup plus agressive et de bien moins bon pronostique : la médiane de survie globale (OS) est classiquement inférieure à 1 an.³⁴

Les critères diagnostics de ces 4 états, établis par consensus par *l'International Myeloma Working Group* (IMWG) en 2014 sont résumés dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Critères diagnostics des dyscrasies plasmocytaires, adaptés d'après l'IMWG.²³

Myélome multiple	Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$, ET présence d'au moins un critère CRAB ET/OU un des critères suivants (SLiM) : - Plasmocytose médullaire $\geq 60\%$ - Rapport chaîne légère libre affectée/non affectée > 100 - Plus d'une lésion osseuse focale à l'IRM
Leucémie à plasmocyte	Plasmocytose sanguine ≥ 2 G/L ou taux de plasmocytes $\geq 20\%$ de la formule leucocytaire
SMM	Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ et $< 60\%$ ET absence de critère CRAB ou de signe d'amylose

	<p>ET/OU un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présence d'une protéine sérique monoclonale (IgG ou IgA) \geq 30 g/l - Protéinurie de Bence Jones \geq 500mg/24h
MGUS	<p>Plasmocytose médullaire < 10 %</p> <p>ET protéine monoclonale < 30 g/l</p> <p>ET absence de critères CRAB</p>

Pronostic

La classification pronostique autrefois utilisée était celle de Salmon et Durie.¹ Celle-ci fut remplacée en 2005 par l'*International Staging System* (ISS), facilement évaluable puisqu'il ne nécessite qu'un dosage de la β 2-microglobulinémie et de l'albuminémie.²³ L'ISS est ici résumé dans le **Tableau 2**. En 2014, une nouvelle classification, incluant le risque cytogénétique est proposée : la *Revised International Staging System* (R-ISS). Elle comprend 3 anomalies cytogénétiques de haut-risque : la t(4 ;14), t(14 ;16) ou del17p, et les LDH, en plus de l'ISS. Celle-ci est résumée dans le **Tableau 3**. A noter néanmoins, les valeurs de survie sans rechute (PFS) et de survie globale (OS) ne reflètent pas les dernières évolutions thérapeutiques puisque calculées à partir des caractéristiques de patients inclus dans des essais internationaux publiés entre 2005 et 2012.³⁵⁻⁴⁵

Tableau 2. Classification ISS, adaptée d'après l'IMWG²³

Stade	Définition	OS médiane
I	β 2m < 3,5 mg/l et Albumine \geq 35 g/l	62 mois
II	Ni stade I, ni stade III	44 mois
III	β 2m \geq 5,5 mg/l	29 mois

Tableau 3. Classification R-ISS, adaptée d'après l'IMWG²³

Stade	Définition	PFS médiane	OS à 5 ans
I	Stade ISS I ET Lactate déshydrogénase (LDH) normaux ET Absence de t(4 ;14), t(14 ;16) ou del17p	66 mois	82%
II	Ni stade I, ni stade III	42 mois	62%
III	Stade ISS III ET LDH > à la normale OU Présence de t(4 ;14), t(14 ;16) ou del17p	29 mois	40%

Evaluation de la réponse au traitement

Le suivi de la maladie est principalement réalisé sur le dosage du composant monoclonal, dans le sang ou les urines. Il n'est pas nécessaire de réaliser de nouvelles évaluations médullaires, sauf pour définir la réponse complète stricte (sCR pour *stringent Complete Response*). Celle-ci est définie comme l'absence de maladie résiduelle détectée (MRD pour *minimal residual disease*) après traitement, sur sang et sur moelle, au seuil de 10^{-5} cellules en *Next Generation Flow Cytometry* (NGF)) ou en *Next Generation Sequencing* (NGS). L'obtention d'une réponse complète avec une MRD négative sur moelle est systématiquement corrélée à une OS et une PFS augmentée quelle que soit la ligne de traitement ou les facteurs de mauvais pronostic.^{46,47} Il faut néanmoins pondérer cette

information en ajoutant que l'intérêt d'étudier la MRD pour guider nos choix de traitements n'est pas encore montrée et reste en cours d'étude.²⁴. Les recommandations de l'IMWG pour l'évaluation de la réponse et rechute sont résumées dans le **Tableau 4**.²³

Tableau 4 : Evaluation de la réponse et rechute, adaptée de l'IMWG²³

Réponse	Critères
Réponse complète (CR)	Immunofixation négative du sérum et des urines ET disparition des plasmocytomes des tissus mous ET plasmocytose médullaire < 5 %
Réponse complète stricte (sCR)	Critères de CR telle que définie ci-dessus ET Ratio FLC sérique κ/λ normal ET MRD négative en CMF
Très bonne réponse partielle (VGPR)	Diminution $\geq 90\%$ du composant monoclonal dans le sang ET Composant monoclonal dans les urines < 100 mg/24h OU Détection du composant monoclonal dans le sérum et/ou les urines par immunofixation mais non à l'électrophorèse
Réponse partielle (PR)	Diminution $\geq 50\%$ du composant monoclonal dans le sang ET Diminution $\geq 90\%$ du composant monoclonal dans les urines (ou entre 100 et 200 mg/24h)

	<p>ET</p> <p>Diminution \geq 50 % des plasmocytomes des tissus mous</p>
<p>Maladie stable (SD)</p>	<p>Absence de critère de réponse partielle ou de maladie progressive</p>
<p>Maladie progressive (PD)</p>	<p>Apparition de lésions osseuses/plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de taille des lésions existantes</p> <p>OU</p> <p>Apparition d'une hypercalcémie (calcémie sérique corrigée $>$ 2,75mmol/L mg/l) liée au myélome</p> <p>OU</p> <p>Augmentation de 25 % par rapport à la valeur la plus basse du :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Composant monoclonal sérique (en valeur absolue, au moins + 5 g/l) <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> - Composant monoclonal urinaire (en valeur absolue, au moins + 200mg/24 h) <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ratio FLC sérique κ/λ (en valeur absolue, au moins + 100 mg/l de FLC monoclonale) <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plasmocytose médullaire (en valeur absolue, au moins +10 %)

II. Le myélome multiple de haut-risque cytogénétique

Il existe un continuum d'altération génomique dans la famille des dyscrasies plasmocytaires, avec tout d'abord des mutations « primaires », comprenant des translocations chromosomiques sur les gènes codant des immunoglobulines et/ou une hyperdiploïdie. Ces mutations sont présentes au stade de MGUS et responsables dans le développement de la maladie. On retrouve ensuite des mutations « secondaires », apparaissant au stade de SMM ou de MM. Celles-ci sont principalement des anomalies de nombre de copies, une hypométhylation de l'ADN ou des mutations acquises. Celles-ci sont considérées comme des évènements entraînant une progression de la maladie.⁴⁸ Chaque mutation peut être associée à un pronostic favorable, défavorable ou neutre.⁴⁹ Comme vu précédemment, 3 mutations sont associées à un pronostic défavorable : la t(4 ;14)(p16 ;q32), la t(14 ;16)(q32 ;q23) et la del17p.⁵⁰ D'autres anomalies existent mais ces mutations sont les seules validées comme « haut-risques » en consensus par l'IMWG à l'heure actuelle.⁵¹

Méthodes d'évaluation

Pour l'étude des anomalies cytogénétiques, la réalisation d'un caryotype « conventionnel » n'est plus recommandé car certaines translocations cryptiques, notamment la t(4 ;14) ne sont pas visibles avec cette technique. Celle-ci nécessite en effet une phase de culture cellulaire, rendue complexe par la faible prolifération des cellules tumorales, avec des agents mitogènes plus ou moins efficaces.⁵² De plus, l'infiltration plasmocytaire médullaire est le plus souvent partielle associée fréquemment à une « dilution » des plasmocytes tumoraux par agrégation.⁵³ L'hybridation in situ fluorescente (FISH pour *Fluorescence In Situ Hybridization*) est toujours la méthode de référence pour le pronostic « génétique » du MM. Utilisée sur des cellules en interphase, elle permet de s'affranchir de la culture cellulaire ce qui la rend

beaucoup plus facilement accessible. Un tri sélectif sur le CD138 permet enfin « d'enrichir » le prélèvement.⁵⁴ En routine, les sondes utilisées sont celles détectant ces 3 mutations de mauvais pronostics : la t(4 ;14)(p16 ;q32), la t(14 ;16)(q32 ;q23) et la del17p.⁵⁰

Le NGS a révolutionné la manière d'appréhender la génomique du MM.⁵⁵ Cette technique permet d'analyser des millions de séquences en parallèle et de détecter de nombreuses nouvelles mutations « oncogénique » récurrentes, des délétions ou variantes uniques de nucléotides. Elle nous permet également de détecter des mutations associées à des fréquences alléliques beaucoup plus faibles que d'autres techniques.^{56,57} Le NGS nous permet de créer des « modèles statistiques » complexes, prenant en compte de nombreux facteurs. Ces modèles sont toujours en développement, mais ils permettent d'apporter un pronostic beaucoup plus fin, comparé à la réponse « binaire » apportée par l'étude en FISH de ces 3 translocations. Enfin, comme vu précédemment, le NGS peut aussi être utilisé pour évaluer la MRD.⁵⁸ Ainsi, l'étude en NGS s'apprête à devenir un incontournable dans le MM.

La translocation t(4;14)(p16;q32)

On retrouve une translocation impliquant le chromosome 14 chez 45% des patients atteints de MM.⁵⁹ On y trouve l'*Immunoglobulin heavy locus* (IGH), la région codant pour les chaînes lourdes des immunoglobulines (14q32).

La translocation t(4;14)(p16;q32) est impliquée dans 10 à 15% des MM.⁶⁰ Elle entraîne une surexpression du gène *FGFR3* (*fibroblast growth factor receptor 3*), ayant une activité tyrosine kinase et un potentiel oncogène prouvé, notamment dans d'autres cancers solides comme les glioblastomes.⁶¹ Cette translocation va également créer un transcrite de fusion IGH-WHSC1.^{62(p14)} Le domaine *WHSC1* (*Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1*) est également appelé *NSD2* (*nuclear receptor binding SET domain protein 2*) ou *MMSET*

(*Multiple Myeloma SET domain*). On va donc assister à une surexpression du *MMSET* et il est très probable que ce dernier soit le principal oncogène.⁶³ En effet, on sait aujourd'hui que tous les MM avec une t(4 ;14) présentent une surexpression de ce domaine.⁶⁴ Dans le même temps, 30% des patients présentant cette t(4 ;14) n'expriment pas le *FGFR3*, tandis que l'absence d'expression de *FGFR3* ne modifie pas le mauvais pronostic de cette translocation.^{65,66} La principale activité catalytique du *MMSET* semble être liée à la diméthylation de l'histone H3 sur la lysine 36 (*H3K36me2*) et via son hyperactivité entrainerait la diminution de la méthylation d'autres cibles du *MMSET*.^{67,68(p2)} Le *MMSET* régule l'expression de très nombreux gènes et voies de signalisation et cette translocation est identifiée comme un facteur indépendant de mauvais pronostic depuis le début des années 2000.⁶⁹ On retrouve une association plus fréquente avec l'IgA et une OS et une PFS traditionnellement plus basse.^{70,71} C'est donc tout naturellement que celle-ci a été incluse dans le R-ISS en 2015.⁵⁰

La translocation t(14;16)(q32;q23)

La t(14;16)(q32;q23) est identifiée dans environ 2 à 5% des MM et juxtapose l'oncogène *musculoaponeurotif fibrosarcoma (c-MAF)* et l'IGH.⁷² Les protéines MAF sont des facteurs de transcription bZIP (pour *basic leucine zipper*) de la superfamille AP1. Par définition, ces protéines jouent un rôle dans l'initiation de la transcription chez l'homme, dès la vie embryonnaire. *C-MAF* fait partie de la famille des « grandes MAF » dont l'oncogénicité est vérifiée *in vitro*.⁷³ Par ailleurs, 50% des MM ont une surexpression de ce gène, indépendamment de la présence ou non d'une t(14 ;16). Cette surexpression serait associée à un moins bon pronostic.⁷⁴ Ici, nous allons assister à une surexpression de *c-MAF*, entraînant une dérégulation du cycle cellulaire, de la migration cellulaire et des interactions cellules à cellules, via une surexpression de la cycline D2, *ARK5* et l'*intégrine β7*

respectivement. *C-MAF* est également capable de faciliter les interactions entre les cellules tumorales et les cellules stromales.⁷⁵ Classiquement, la présence d'une t(14 ;16) est associée à une OS et une PFS plus faible. Cet effet reste cependant controversé car l'article initial de la Mayo Clinic contenait peu de patients.⁷⁶ Des études plus récentes sur cette translocation retrouvent un pronostic défavorable, y compris à l'aune des nouveaux traitements. Cependant, celles-ci sont peu nombreuses, contiennent peu de patients et sont exclusivement rétrospectives.⁷⁷⁻⁷⁹ Dans une étude rétrospective de l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) en 2011 sur 1003 patients traités en première ligne dans les protocoles IFM 99-02, 99-04 et 99-06, on retrouve 30 patients présentant une t(14 ;16), soit une incidence d'environ 3%. En étude univariée et multivariée, la présence d'une t(14 ;16) n'avait pas d'incidence sur le pronostic de ces patients.^{80(p14)}

Cette mutation a néanmoins été incluse dans le R-ISS en 2015.⁵⁰ L'applicabilité du R-ISS s'est faite sur 3060 patients évaluable répartis dans 11 essais cliniques, internationaux et multicentriques. On peut surtout noter qu'on ne retrouvait que 84 patients avec une t(14 ;16) dans cette cohorte, tandis que 3 études ne contenaient pas de patient avec cette translocation.³⁵⁻⁴⁵ Enfin, 3 d'entre elles ne comptaient pas la t(14 ;16) comme un facteur pronostique.^{39,45,81} A cela, il faut ajouter que la t(14 ;16) est souvent associée à d'autres anomalies chromosomiques et donc un moins bon pronostic.⁷⁷ De plus, la présence de trisomies associées semble améliorer le pronostic des patients atteints.⁸² Ceci souligne d'autant plus l'importance et la place grandissante de l'étude en NGS et des modèles pronostiques dans le MM car la réponse binaire apportée par l'étude en FISH de ces translocations ne permet pas de prendre en compte ces différents facteurs.

La del(17p) et atteintes du gène TP53

La délétion du bras court chromosome 17 est retrouvée dans 10% des MM.⁷⁶ Cette délétion est intimement liée au gène *TP53*, qui se situe dans la région 17p13. *TP53* est un gène suppresseur de tumeur dont l'inactivation ou l'altération, d'une manière ou d'une autre, est retrouvée dans la moitié des cancers chez l'être humain.⁸³⁻⁸⁵ Le *Cancer Genome Atlas*, un dataset pan-cancer incluant 32 études et plus de 10 000 échantillons de patients, nous montre que 15.2% des patients possède une mutation de *TP53*, 15.9% une délétion et une inactivation bi-allélique dans 22.0% des cas.^{86,87} Dans le cadre du MM, ce dataset est incomplet et ne contient pas le nombre de copie, ne nous permettant donc pas de différencier les atteintes monos des bi-alléliques.⁸⁸ Une base de données a donc été créé, le *Multiple Myeloma Genome Project* (MMGP) incluant 2161 patients provenant d'essais internationaux.⁸⁹ Une étude de celle-ci nous apprend que l'anomalie la plus fréquente est la délétion dans 8.0% des cas, la mutation dans 5.7% des cas et l'inactivation bi-allélique dans 3.8% des cas.⁹⁰

La del(17p)

Une analyse des patients de l'étude IFM 99 a permis de montrer pour la première fois que les patients présentant une del(17p) avaient une PFS et une OS diminuée.⁹¹ Cette anomalie était retrouvée comme facteur pronostic dans d'autres études et finalement incluse dans la R-ISS.⁹² Y compris à la lumière des nouveaux traitements, celle-ci conserve un pronostic défavorable, a contrario de la t(14 ;16).⁹³

Un facteur de variabilité important entre ces différentes études et qui rend difficile les comparaisons est le seuil de positivité de la del(17p). Ce dernier n'est pas consensuel et choisi arbitrairement. Classiquement, pour être inclus dans le groupe des hauts risques cytogénétiques, il faut 60% de plasmocytes avec une del(17p) en FISH.^{91,94-96} Certains

essais choisissent quant à eux des seuils inférieurs : celui de 20% de plasmocytes positifs serait suffisant pour avoir un impact sur le pronostic.⁹⁷ D'autres considèrent un impact pronostique dès 10%, voire 5%.⁹⁸⁻¹⁰² ELOQUENT-2, une étude de phase 3 récente sur l'impact de l'elotuzumab considérait même un patient positif pour une del(17p) si ne serait-ce qu'un seul plasmocyte était positif en FISH.¹⁰³

Plusieurs études se sont donc intéressées au cut-off. Une première étude en 2015 séparait les patients positifs pour une del17p en 4 groupes : 0%–10%, 10.5%–20%, 20.5%–50%, and >50%. C'est finalement le groupe > 50% qui permettait de prédire au mieux les maladies de mauvais pronostics.¹⁰⁴ Une deuxième étude en 2017 montre que dans les MM de faible risque ISS, le seuil de 20% est insuffisant et seul le seuil à 60% offre une valeur pronostique. A contrario, dans les myélomes de haut risque ISS, un seuil à 20% serait suffisant.¹⁰⁵ Enfin, une analyse du *dataset* MGP en 2019 retrouve un intérêt pronostic dès 55% des plasmocytes positifs en FISH.¹⁰⁶

La mutation de TP53 isolée

Les mutations isolées de *TP53* sont présentes chez environ 3% des patients au diagnostic. Ce sont des évènements rares dont le pronostic est incertain.^{107,108} En effet, ces mutations ont été identifiées comme « conductrices » de MM.¹⁰⁹ Néanmoins, celles-ci semblent ne pas avoir de valeur pronostique.⁹⁴ Une étude de 2020 du MMGP retrouve 33 patients avec une mutation de *TP53* isolée dont l'OS est similaire aux patients ne présentant pas de mutation ni de del(17p). A noter cependant que la médiane de suivi était de 29.8 mois seulement.⁹⁰

Les « doubles hits »

Parmi les patients présentant une del(17p) a été identifié un sous-groupe appelé « *double-hit* ». Ceux-ci présentent à la fois une délétion du 1^{er} allèle et une mutation du 2nd allèle de

TP53, entraînant donc une inactivation complète de ce dernier. Une première étude de cohorte réalisée parmi des patients atteints de MM retrouvait 54 patients avec une *del(17p)* dont 20 associés à une mutation de *TP53*. Il n'était alors pas retrouvé de différence de survie entre atteinte mono et bi-allélique.⁹⁴ Une seconde étude sur une plus grande cohorte retrouvait cette fois-ci 33 patients avec une *del(17p)* dont 7 avec une mutation bi-allélique; l'OS et la PFS étaient moins bonnes en cas d'atteinte bi-allélique.¹⁰⁵ Une analyse plus récente du MMGP confirme que les patients présentant une altération bi-allélique possèdent une médiane de survie significativement inférieure à ceux présentant une atteinte d'un seul allèle (28.8 mois vs 45 mois, $p = 0.008$).⁹⁰ Il est important également de noter que les patients *double-hit* présentaient quasi obligatoirement (27/28) un taux de plasmocytes positifs pour la *del(17p)* > 55%.¹⁰⁶

Ces mutations ont été incluses dans la classification pronostique R-ISS en 2015 et sont basées sur des essais ou études ayant inclus des patients au début des années 2000. Cependant, l'apport des nouveaux traitements semble lisser les différences et il est intéressant d'étudier les principales classes actuelles de traitement et l'impact que ces derniers possèdent dans les MM de hauts risques cytogénétiques.

III. Les principaux traitements du myélome multiple en 1^{ère} et 2^{ème} ligne

Les inhibiteurs du protéasome

Le protéasome

Le système protéasome-ubiquitine joue un rôle très important dans la dégradation et le recyclage des protéines, mais également dans les voies de signalisation impliquées dans la croissance et l'apoptose des cellules. Le protéasome est composé d'une sous-unité 20S avec une activité protéolytique et d'une sous-unité 19S, régulatrice. Cette dernière prépare les substrats ubiquitinylés pour protéolyse au sein de l'unité 20S. L'unité 20S est composée de 4 structures avec différentes activités protéolytiques au sein de la structure β : une activité caspase-like ($\beta 1$), trypsine-like ($\beta 2$) et chymotrypsine-like ($\beta 5$).¹¹⁰ On sépare traditionnellement les protéasomes « constitutifs » des « immuno-protéasomes » : chez les mammifères l'inflammation va stimuler l'expression de 3 sous-unités beta actives supplémentaires « induites », ou β_i . Chacune d'elle va remplacer une sous-unité β « constitutive » à l'intérieur de la structure β et l'immuno-protéasome ainsi formé génère des peptides de plus longue taille, mieux approprié pour la présentation d'antigène. L'immuno-protéasome aurait une activité chymotrypsine et trypsine plus élevée sans pour autant mieux dégrader les protéines ubiquitinyllées que le protéasome constitutif.¹¹¹ Les cellules cancéreuses de manière générale ont une activité « protéasomique » plus élevée que des cellules normales et c'est d'autant plus vrai pour les plasmocytes tumoraux de par leur rôle dans la production d'anticorps.¹¹² Les inhibiteurs du protéasome sont donc une option thérapeutique extrêmement intéressante dans le MM. Ils ciblent les sous-unités du protéasome présentant une activité protéolytique du protéasome et tout particulièrement la sous unité $\beta 5$ (chymotrypsine like). On ne sait pas si les inhibiteurs ciblent le protéasome

constitutif, l'immuno-protéasome ou les deux.¹¹¹ Ces traitements peuvent être séparés en fonction de leur activité réversible ou irréversible mais également en fonction de leur structure chimique : boronate, epoxyketone et beta-lactones.

Le bortezomib

Le bortezomib (ou Velcade®), est un inhibiteur de première génération de la classe des boronates, classé comme un inhibiteur lentement réversible. Il a une activité anti $\beta 5$ sélective, mais également anti $\beta 1$ et $\beta 2$ avec une plus faible affinité. Le bortezomib permet la destruction des cellules cancéreuses via une inhibition de NF- κ B, une stabilisation de la voie p53, une modulation des inhibiteurs de cyclines dépendantes des kinases (CDK) endogènes et une diminution des récepteurs au VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Il réduit également l'activité ostéoclastique et stimule l'activité ostéoblastique au niveau du micro-environnement osseux.¹¹³ Son principal effet secondaire limitant est la neuropathie périphérique, probablement liée à un effet « *off-target* » par une inhibition d'une sérine-protéase mitochondriale. Les patients peuvent développer une résistance au bortezomib par une diminution des sous-unité 19S spécifiques, l'apparition de mutations somatiques de $\beta 5$ voir la surexpression de protéines $\beta 5$ mutantes.¹¹⁰

Le bortezomib fut accepté à partir de la deuxième ligne de traitement dans les suites d'un essai de phase II publié en 2003.¹¹⁴ Ces bons résultats seront confirmés par l'étude APEX, essai randomisé de phase III contre la dexaméthasone chez des patients avec un myélome multiple en rechute ou réfractaire (RRMM pour *Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*).¹¹⁵ Enfin, l'essai VISTA compare l'association Bortezomib, Melphalan, Prednisone (VMP) versus Melphalan, Prednisone (MP) chez des patients avec un myélome multiple nouvellement diagnostiqué (NDMM pour *Newly Diagnosed Multiple Myeloma*) éligibles à une autogreffe de cellule souche hématopoïétique (auto-HCT pour *autologous Hematopoietic Cell*

Transplantation). Cette étude a montré un bénéfice d'OS et PFS en faveur de l'ajout du bortezomib.¹¹⁶ La dose standard est une injection de 1,3mg/m² à J1, J4, J8 et J11 en cycles de 21 jours avant 70 ans. Après 70 ans, il est recommandé un rythme à J1, J8, J15 et J22 en cycles de 35 jours. Autrefois réalisées par voie intraveineuse, les injections sont aujourd'hui réalisées par voie sous-cutanée : ces dernières sont grevées d'une toxicité neurologique moins importante.

Chez les patients présentant un MM de haut risque cytogénétique, le consensus actuel est que le bortezomib surpasse partiellement l'effet négatif de la t(4 ;14) sur la PFS et l'OS.¹¹⁷ Sur la del(17p), cet effet semble moindre.^{45,54,81,100,118}

L'ixazomib

L'ixazomib est un inhibiteur de troisième génération, lui aussi de la classe des boronates, administré per os. C'est une pro-drogue structurellement proche du bortezomib, hydrolysé dans l'intestin et le plasma pour former un métabolite actif, le MLN2238, un inhibiteur réversible du $\beta 5$. Cette thérapeutique a reçu l'AMM en 2015 dans les suites de l'essai TOURMALINE-MM1, montrant la supériorité de la combinaison Ixazomib, Lénalidomide, Dexaméthasone (IRd) versus Lénalidomide, Dexaméthasone (Rd) chez des patients atteints d'un RRMM.¹¹⁹ La dose prescrite était 4mg per os à J1, J8 et J15 en cycles de 28 jours.¹²⁰ Dans les MM du sujet jeune, en première ligne, il représente une alternative au lénalidomide en traitement d'entretien après une auto-HCT. Dans l'essai TOURMALINE-MM3, où l'ixazomib oral en maintenance pendant 2 ans était comparé au placebo, son efficacité sur la PFS à 2 ans est remarquable dans le sous-groupe « haut risque cytogénétique » (46% vs 24%). Cette information doit cependant être tempérée par le fait qu'il n'y avait pas de cut-off pour la del(17p), surestimant probablement donc son efficacité.¹²¹ Ainsi, même si l'ixazomib

paraît prometteur, sa faculté à surpasser le mauvais pronostic lié à un haut risque cytogénétique n'est pas bien définie.¹¹⁷

Le carfilzomib

Le carfilzomib est un inhibiteur du protéasome de seconde génération, irréversible, de la classe des epoxyketones. C'est dans les laboratoires de l'université de Yale en 1998 qu'est découverte l'activité inhibitrice du protéasome de l'époxomicine, un composé naturel issu de *Streptomyces hygroscopicus*. La pharmacomodulation des différentes parties de l'époxomicine a abouti à plusieurs dérivés dont le carfilzomib en 2008.¹²² Il a une plus forte affinité pour $\beta 5$ et $\beta 2$ que le bortezomib et permet donc une co-inhibition de ces 2 récepteurs, effet particulièrement intéressant dans les MM résistants au bortezomib/ixazomib. Il permet également de réduire l'activité ostéoclastique au niveau du micro-environnement osseux, de manière similaire au bortezomib.¹¹³ Cependant, les mécanismes de résistance au carfilzomib sont peu connus, impliquant probablement une surexpression d'ABCB1/MDR1.¹²³ A partir de 2009, les essais de phase I et II contenant des combinaisons comportant le carfilzomib sont débutés. C'est en 2012 que la FDA (*Food and Drug Agency*) accepte le carfilzomib en tant qu'agent seul chez les patients atteints de MM après au moins 2 lignes de traitement. En 2015, le carfilzomib est accepté en combinaison avec le lénalidomide et la dexaméthasone (KRd) chez les patients ayant reçu 1 à 3 lignes de traitement.

Le carfilzomib s'administre par voie intraveineuse. Concernant la dose, les premiers essais en agent seul considéraient une dose à 20mg/m² en bi-hebdomadaire, injectée sur 10 minutes.¹²⁴ Rapidement, l'efficacité et la sécurité d'une dose à 27mg/m² en bi-hebdomadaire fut confirmée dans une méta-analyse sur 4 essais de phase 2.¹²⁵ Un essai de phase 1 publié dans le JCO en 2015 a ensuite montré qu'avec une injection sur 30 minutes, les doses pouvaient être augmentées à 56mg/m² en bi-hebdomadaire avec un profil de sécurité

satisfaisant.¹²⁶ L'essai de phase 3 ENDEAVOR montrant la supériorité de l'association Carfilzomib, Dexaméthasone (Kd) versus Bortezomib, Dexaméthasone (Vd) utilisait ainsi une dose bi-hebdomadaire à 56mg/m².¹²⁷ Cependant, cette administration est contraignante et nécessite de venir 2 jours d'affilée et/ou de passer une nuit à l'hôpital. Rapidement, un essai de phase 1/2 s'est intéressée à un rythme hebdomadaire, avec une dose de 70mg/m² administrée sur 30 minutes et confirme son efficacité et sa sécurité.¹²⁸ Enfin, les résultats intermédiaires de l'essai de phase 3 ARROW montrent la supériorité sur la PFS d'une dose hebdomadaire à 70mg/m² à la dose de 26mg/m² en bi-hebdomadaire avec un profil de sécurité similaire.¹²⁹ Il est cependant à noter que ces doses sont valables lorsque le carfilzomib est utilisé en agent seul. En combinaison :

- En association avec le lénalidomide, les doses sont classiquement plus faibles. L'essai de phase 3 ASPIRE montrant la supériorité de l'association KRd versus Rd utilisait une dose de 27mg/m² x 2/semaines.¹³⁰ L'essai ENDURANCE, comparant KRd versus Bortezomib, Léналidomide, Dexaméthasone (VRd) chez des patients en 1^{ère} ligne et chez qui l'auto-HCT n'était pas réalisable utilisait quant-à-lui une dose à 36mg/m² x2/semaine.¹³¹ Plus récemment, un essai multicentrique de phase 1b publié dans l'AJH ayant à déplorer 2 décès liés à un effet secondaire lors de la phase d'expansion à 70mg/m²/semaine a décidé de réduire les doses à 56mg/m²/semaine.¹³²
- En association avec le pomalidomide, la dose maximale tolérée semble être 27mg/m² x2/semaine.¹³³ A noter que dans un essai de phase 1b publié en 2018, le dosage optimal en schéma hebdomadaire semblait être 27mg/m²/semaine.¹³⁴
- En association avec le daratumumab, il n'est pas nécessaire de réduire la dose (56mg/m² x2/semaine ou 70mg/m²/semaine).^{135,136}

- En association avec le cyclophosphamide, la dose idéale établie dans une méta-analyse semble être 70mg/m²/semaine.¹³⁷⁻¹³⁹

Concernant les effets secondaires de ce traitement, une méta-analyse de 2013 sur 4 essais de phase 2 en agent seul identifiait principalement une toxicité cardio-vasculaire, dont le mécanisme n'est pas connu. Cette dernière est plus fréquente chez les patients présentant déjà des comorbidités cardio-vasculaires et semble cumulative avec la durée de traitement. Néanmoins, cette toxicité ne semble pas dose-dépendante et n'est pas plus élevée dans les essais où des doses plus importantes étaient utilisées.^{140,141} Enfin celle-ci n'est pas plus importante si le carfilzomib est utilisé au sein d'une association.¹⁴² L'atteinte la plus fréquente étant l'hypertension artérielle dans 15 à 20% des patients, confirmé dans les essais ultérieurs.^{127,128,129(p),143} Les effets secondaires cardio-vasculaires graves, sous-entendus de grade 3 ou 4 étaient retrouvés chez 7 à 8% des patients et seraient plus fréquents chez les patients âgés de plus de 70 ans si l'on en croit les analyses post-hoc de l'essai ASPIRE.¹⁴⁴ De manière fréquente, on peut également signaler la présence d'une anémie et/ou d'une thrombopénie de grade 3 ou 4 dans 20% des cas respectivement et une toxicité rénale chez 5 à 10% des malades. A contrario du bortezomib, la neurotoxicité est très discutée et peut se confondre avec la toxicité des autres traitements notamment du lénalidomide.^{140,143,144} Il faut enfin noter également qu'il existe un risque de syndrome de lyse tumorale et un risque supposé de réactions aux premières perfusions. Ainsi, il est recommandé de débiter les 2 premières injections à la dose de 20mg/m². Chez les patients présentant des anomalies cytogénétiques de haut risque, le consensus actuel est qu'en agent seul le carfilzomib ne modifie pas le mauvais pronostic conféré par ces anomalies, même s'il fait mieux que le bortezomib dans l'essai ENDEAVOR.^{54,145}

Les immunomodulateurs

Généralités

Les immunomodulateurs (ou IMiDs) sont une classe de médicaments ayant été découverts dans les années 1950 mais dont l'utilisation dans le MM n'a véritablement débuté qu'à la fin des années 1990. On distingue actuellement trois immunomodulateurs approuvés par l'EMA (*European Medical Agency*) et la FDA : le thalidomide (1^{ère} génération), le lénalidomide et le pomalidomide (tous deux de 2^{ème} génération). Malgré des structures chimiques très proches ils possèdent chacun des caractéristiques pharmacocinétique et pharmacodynamiques différentes.¹⁴⁶ Leurs effets sur les cellules myélomateuses peuvent être séparés schématiquement en effets directs (avec arrêt du cycle cellulaire et/ou apoptose) et indirects.^{147,148}

Effets directs sur les plasmocytes

Le cerveblon est la cible principale de l'activité anti-myélomateuse directe des IMiDs¹⁴⁹ Le cerveblon est codé par le gène *CRBN*, situé sur le chromosome 3 et c'est un composant de l'ubiquitine ligase E3. Cette dernière attache une fraction d'ubiquitine sur les protéines, les marquant pour être reconnues par le protéasome et dégradées.¹⁵⁰ Les IMiDs vont ainsi promouvoir l'ubiquitinylation et la dégradation de 2 facteurs de transcriptions lymphoïdes, IKZF1 et IKZF3.¹⁵¹ L'activité du cerveblon est très importante pour la survie des cellules myélomateuses : en culture, la viabilité de ces dernières avec un « KO » sur le gène *CRBN* est réduite de 75%. De manière intéressante, les cellules ayant survécu ont acquis une résistance aux IMiDs, mais maintiennent une sensibilité à d'autres classes de traitement, notamment la dexaméthasone, les alkylants et les inhibiteurs du protéasome.¹⁵² Lorsqu'on étudie le profil d'expression du gène *CRBN*, il existe une corrélation entre les niveaux d'expression de ce dernier dans les cellules myélomateuses et la réponse aux IMiDs.¹⁵³ Le

cereblon a également été identifié comme responsable de l'effet tératogène des IMiDs : il est impliqué dans le développement des membres et son inactivation entraîne des phocomélies sur des modèles animaux. De plus, le cereblon joue aussi un rôle sur la costimulation T.^{149,154} Enfin, inactiver le gène *CRBN* va entraîner une diminution de la production de *Tumor Necrosis Factor* alpha (TNF- α) dans les lignées mononuclées.¹⁵² Ainsi, il est probable que le cereblon soit impliqué dans la plupart des activités anti-myélomateuses et effets secondaires de cette classe de traitement.¹⁵⁰ Notons que le lénalidomide et le pomalidomide ont une plus grande affinité au cereblon que le thalidomide.¹⁵⁵

Effets indirects sur les plasmocytes

Dans les effets indirects, on peut citer :

- Une inhibition de l'expression de molécules d'adhérences de surface sur les plasmocytes et les cellules stromales de la moelle osseuse.¹⁵⁶
- Une inhibition de la maturation des ostéoclastes et de leurs précurseurs.^{157,158}
- Une diminution de la densité de la micro-vascularisation dans la moelle osseuse, via une activité anti-angiogénique.¹⁵⁹
- Une prolifération et un renforcement de l'activité cytotoxique des cellules NK.¹⁶⁰
- La diminution de production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , IL-1, IL-6 et IL-12 dans les monocytes et macrophages.¹⁶¹
- Un renforcement de la costimulation entre les lymphocytes T CD4+ et CD8+.¹⁶²

Les IMiDs de deuxième génération sont en plus capables d'induire une prolifération des lymphocytes T via la production de cytokines pro-inflammatoires (comme l'interféron gamma et l'IL-2). Ils inhibent également les lymphocytes T régulateurs (T_{REG}), qui jouent un rôle très important dans l'échappement immunitaire du MM.¹⁶³

Le thalidomide

Le thalidomide fut le premier représentant de la classe des traitements immunomodulateurs (ou IMiDs). Initialement prescrit comme un traitement anti-nauséeux pendant la grossesse dans les années 1950, il est devenu tristement célèbre pour ses effets secondaires dévastateurs : les phocomélies, les neuropathies périphériques et la toxicité hématologique.¹⁶⁴ Dès les années 1960, l'activité antitumorale du thalidomide est reconnue.¹⁶⁵ Il faudra cependant attendre la fin des années 1990 pour que le thalidomide revienne sur le devant de la scène dans un article du NEJM : utilisé en agent seul chez 84 patients atteints d'un RRMM, 10% des patient obtiennent une réponse complète, 32% une réponse partielle.¹⁶⁶ Ces bons résultats seront confirmés dans plusieurs études, bien meilleurs lorsque le thalidomide est associé à d'autres traitements.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ Cependant, dans plusieurs essais différents s'intéressant au thalidomide en combinaison dans les NDMM ou les RRMM, la présence d'une anomalie cytogénétique était malgré tout associée à une PFS & une OS diminuée.^{166,170-172} De plus, un traitement d'entretien par thalidomide n'améliore pas l'OS des patients avec une mutation de haut-risque cytogénétique.^{170,171(p50),173} Ainsi, le consensus actuel est que le thalidomide n'apporte pas un bénéfice suffisant pour compenser le mauvais pronostic conféré par les mutations cytogénétiques de haut-risque.⁵⁴ Le thalidomide ne garde aujourd'hui que très peu d'indications, supplanté par les IMiDs de 2^{ème} génération.

Le lénalidomide

Le lénalidomide est un dérivé du thalidomide synthétisé à la fin des années 1990. Comparé à ce dernier, il possède une efficacité supérieure avec une bien moins grande neurotoxicité. Il faut cependant noter la persistance d'effets tératogènes, une toxicité hématologique et un important risque thromboembolique veineux en l'absence de traitement préventif (jusqu'à

15% des patients dans les essais thérapeutiques).¹⁷⁴ Le lénalidomide fut accepté par la FDA & l'EMA en 2006 dans les RRMM à la suite de 2 essais, comparant une combinaison Rd contre la dexaméthasone seule. Les résultats en taux réponse globale (ORR) sont impressionnants : 60% contre 20% respectivement.^{175,176} En 2015, l'association Rd est autorisée en 1^{ère} ligne chez les patients non-éligibles à l'auto-HCT, dans les suites de l'étude FIRST.¹⁷⁷ Entre 2015 & 2016, 4 « triplettes » contenant le lénalidomide sont elles aussi acceptées. Enfin, en 2018 l'association VRd devient le traitement de référence en 1^{ère} ligne dans le MM.¹⁷⁸ Il est important également de noter qu'un traitement d'entretien par lénalidomide pendant 2 ans dans les suites d'une intensification thérapeutique par auto-HCT permet une amélioration de la PFS mais également de l'OS.^{36,172,179-181} Concernant la dose, avant 70 ans, celle-ci est de 25mg, 21 jours sur 28 en agent seul. Après 70 ans, la dose doit être réduite à 15mg, 21 jours sur 28 en agent seul. Enfin, celle-ci doit être adaptée à la fonction rénale. Pour les MM de haut risque cytogénétique le lénalidomide en agent seul ne semble pas montrer de bénéfice de survie.^{177,182} En maintenance, dans l'essai IFM 2005-02, le lénalidomide ne montrait pas d'amélioration de la PFS chez les patients avec une t(4 ;14) versus placebo (27 vs 24 mois). On notait une amélioration partielle en cas de del(17p) (29 vs 14 mois contre placebo, vs 42 mois tous patients compris).¹⁸¹ Ainsi, le consensus actuel est que le lénalidomide, en agent seul, ne permet pas d'amélioration sur la survie. Il permet néanmoins un gain en PFS, surtout sur les del(17p).⁵⁴

Pomalidomide

Le pomalidomide est le dernier IMiD validé par la FDA/EMA. C'est un analogue structurel du thalidomide & du lénalidomide, dont l'efficacité théorique est supérieure à ces deux derniers. Il présente un profil de tolérance similaire au lénalidomide mais grevé d'une toxicité hématologique plus importante.¹⁸³ Le pomalidomide a été accepté en 2013 à compter de la

deuxième ligne dans la foulée de 2 essais, MM-002 & MM-003. Ce dernier comparait la combinaison Pomalidomide, Dexaméthasone (Pd) contre la dexaméthasone seule chez des patients réfractaires au lénalidomide & au bortezomib : la PFS était à 15,7 semaines contre 8.0 semaines.¹⁸⁴ Concernant la dose standard, celle-ci est de 4mg, 21 jours sur 28. Le pomalidomide s'adapte à la fonction rénale. Pour les MM de haut risque cytogénétique, les données sont encore peu nombreuses. Néanmoins, on peut noter que dans l'essai MM-003, la combinaison Pd montrait une efficacité partielle en cas de présence d'une del(17p) mais n'était pas suffisante pour compenser le mauvais pronostic d'une t(4 ;14).¹⁸⁵ Dans l'étude IFM 2010-02 s'intéressant elle aussi à la combinaison Pd contre la dexaméthasone seule, un bénéfice net était apporté chez les patients présentant une del(17p) en terme d'ORR et de durée de réponse comparés aux patients présentant une t(4 ;14) : 32% contre 15% et 8.3 contre 2.4 mois respectivement.¹⁸⁶ Le consensus actuel est que le pomalidomide semble particulièrement prometteur chez les patients présentant une mutation de haut-risque cytogénétique & réfractaires au lénalidomide, particulièrement en présence d'une del(17p).⁵⁴

Les anticorps monoclonaux anti-CD38

Le CD38

Le CD38 est une glycoprotéine transmembranaire codée par un gène situé sur le chromosome 4. Le CD38 est composé d'un long domaine extracellulaire C-terminal, d'un segment transmembranaire et d'une courte domaine intracellulaire N-terminal.¹⁸⁷ Les plasmocytes sont les cellules exprimant le plus le CD38, suivies des cellules NK, des monocytes et des lymphocytes B et T, principalement les sous-populations régulatrices.¹⁸⁸ Le CD38 peut agir comme un récepteur, dont le ligand est le CD31, et déclencher des signes d'activation et prolifération.¹⁸⁹ Le CD38 est également une ectoenzyme impliquée dans le catabolisme du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺) et du nicotinamide adénine

dinucléotide phosphate (NADP).^{190,191} Le NAD⁺ est une coenzyme impliquée dans la biosynthèse d'énergie et de macromolécules. Surtout, son catabolisme va entraîner la production d'adénosine qui diminue l'activité antitumorale des lymphocytes T CD8⁺ et peut entraîner l'expansion de lymphocytes T CD4⁺ régulateurs et des cellules myéloïdes suppressives.^{192,193} Enfin, le CD38 joue un rôle dans l'acquisition de mitochondries dérivées du stroma tumoral.¹⁹⁴

Les anticorps anti-CD38

De par sa forte présence et sa relative spécificité aux plasmocytes, son activité de récepteur et son activité enzymatique, le CD38 est donc une cible de choix dans le MM. Les premiers anticorps monoclonaux dirigés contre le CD38 ont été développés dès les années 1980 mais n'ont pas intégré l'arsenal thérapeutique avant les années 2010.¹⁹⁵ Ces anticorps vont avoir des effets directs sur le plasmocyte, via une phagocytose cellulaire et une cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante mais surtout par une lyse cellulaire complément-dépendante.¹⁹⁶ De plus, ces anticorps vont avoir une activité immunomodulatrice, via une déplétion des sous-populations régulatrices CD38⁺ T, B et des cellules myéloïdes suppressives et donc promouvoir une meilleure réponse immunitaire du patient contre le MM.¹⁸⁸ Les différents anticorps anti-CD38 présentent des effets directs et indirects plus ou moins importants probablement car ceux-ci ne ciblent pas tous le même épitope. Aujourd'hui, 2 anticorps monoclonaux anti-CD38 sont validés et autorisés dans le traitement du MM : le daratumumab et l'isatuximab.

Le daratumumab

Le premier anticorps à avoir été testé cliniquement est le daratumumab, sélectionné en 2008 parmi un panel de 42 anticorps de par sa plus grande capacité à induire une lyse cellulaire complément-dépendante.¹⁹⁰ Il a été approuvé par la FDA en agent seul dans le traitement du

MM en 2015 et par l'EMA en 2016 dans la foulée de 2 essais de phase I/II, GEN501 et SIRIUS.^{197,198} Une analyse groupée de ces 2 essais a en effet montré un bénéfice en agent seul sur des RRMM : l'ORR est à 31.1%, la médiane de PFS et d'OS sont à 4.0 mois et 20.1 mois respectivement chez des patients avec une médiane de 5 précédentes lignes de traitement. Un bénéfice était également constaté chez les patients avec un MM de haut-risque cytogénétique. Le daratumumab a montré son efficacité dans les RRMM en association avec le bortezomib et la dexaméthasone dans l'essai CASTOR et avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans l'essai POLLUX.^{199,200} L'essai MAIA a montré l'intérêt d'un traitement par Daratumumab, Lénalidomide, Dexaméthasone (DRd) dans les NDMM, tandis que l'essai ANDROMEDA prouve l'efficacité d'un traitement par Daratumumab, Bortezomib, Cyclophosphamide, Dexaméthasone (Dara-VCd) en 1^{ère} ligne de traitement d'une amylose AL.^{201,202} Ces essais soulignent également le très bon profil de sécurité du daratumumab, principalement grevé par « l'effet de première perfusion » chez 50% des patients. Cet « effet de première perfusion » se traduit principalement par des réactions allergiques respiratoires et cutanées, non graves et dont l'incidence décroît franchement à compter de la deuxième perfusion.²⁰³ La dose standard établie du daratumumab est 16mg/kg en intraveineux et 1800mg en dose fixe par voie sous-cutanée. L'essai COLUMBA a montré que le daratumumab sous forme sous-cutanée est non-inférieur en terme d'efficacité par rapport à la voie intraveineuse et présente un meilleur profil d'effet secondaire avec moins d'effet de première perfusion.²⁰⁴

L'isatuximab

L'isatuximab est le 2nd anticorps monoclonal anti-CD38 validé dans le traitement du MM. Il présenterait *in vitro* une plus grande inhibition des fonctions enzymatiques du CD38 et une activité pro-apoptotique plus importante.²⁰⁵ Il a été accepté par la FDA et l'EMA en 2020 à

partir de la deuxième ligne de traitement, dans la foulée de deux essais de phase I/II mais surtout d'ICARIA, un essai de phase III randomisé montrant la supériorité de la combinaison Isatuximab, Pomalidomide, Dexaméthasone (IsaPd) contre Pd dans le traitement des RRMM.²⁰⁶ On note que le profil de sécurité de l'isatuximab est similaire à celui du daratumumab tandis qu'une « réaction de première perfusion » est retrouvée chez 50% des patients.^{207,208} La dose standard de l'isatuximab est 10mg/kg en intraveineux. Un essai de non-infériorité de l'isatuximab sous-cutané versus intraveineux est en cours.²⁰⁹ A l'heure actuelle, aucun essai n'a comparé l'isatuximab au daratumumab. Un essai récent de phase II proposant l'isatuximab en agent seul chez des patients réfractaires au daratumumab n'a pas montré de francs bénéfices.²¹⁰

Les thérapies ciblant BCMA

Le B-cell maturation antigen (BCMA) est un récepteur de la famille des TNF spécifiquement exprimé par les cellules matures de la lignée B et fortement exprimé à la surface des plasmocytes.²¹¹ L'activation de BCMA va promouvoir la survie et la prolifération des plasmocytes via une activation de p38 et de NF-κB et un taux sanguin de BCMA élevé est un marqueur indépendant de mauvais pronostic.^{212,213} Ainsi, le BCMA est une cible thérapeutique extrêmement intéressante dans le MM et une nouvelle génération d'immunothérapies dite active, ciblant le BCMA fait maintenant partie intégrante de notre arsenal. Le belantamab mafodotin, anticorps ciblant le BCMA et conjugué à un inhibiteur de la tubuline (monométhyl auristatine) a montré son efficacité dans les RRMM avec l'essai DREAMM-2 et dispose d'une AMM en France.²¹⁴

Les anticorps bi-spécifiques ciblant à la fois le BCMA et le CD3 se montrent particulièrement intéressants chez les patients multi-traités par immuno-chimiothérapie Ils combinent la spécificité de deux anticorps et ciblent à la fois le CD3, un antigène de surface

exprimé par les lymphocytes T et le BCMA : le lien permet ainsi de recréer la synapse immunologique et d'induire une réponse cytotoxique T contre le plasmocyte. Les premiers essais sont très encourageants : avec l'anticorps « AMG420 », à la dose maximale tolérée, les taux de réponses sont à 70% dont 50% de réponses complètes MRD-négatives.²¹⁵ Plus récemment, les essais de phase 1 du teclistamab montrent un taux de réponse globale à 78% à la dose maximale tolérée.^{216,217} Aujourd'hui, il existe une dizaine d'essais en cours avec différents anticorps.²¹⁸

Les CAR-T cells sont des lymphocytes T modifiés ex vivo pour exprimer un récepteur chimérique comportant un fragment d'immunoglobuline combiné au CD3 et un domaine de costimulation, le CD28 et/ou le 4-1BB. Ceci nécessite une logistique complexe, avec une première étape de leucaphérèse puis une manufacture complexe nécessitant une activation des lymphocytes T du patient et leur transduction par un rétrovirus ou un lentivirus contenant le plasmide d'intérêt.²¹⁹ Les CAR-T cells anti-BCMA se sont révélés efficaces dans le RRMM, chez des patients déjà lourdement traités (5 à 6 lignes précédentes de traitement). Parmi les études de phase I/II publiés, les essais KarMMa (idecabtagene vicleucel), CARTITUDE-1 (JNJ-4528), EVOLVE (orvacabtagene autoleucel) et CRB-402 (bb21217) montrent des résultats extrêmement encourageants.²²⁰⁻²²³ En effet, les ORR dans ces 4 essais vont de 73 à 100%, tandis que le taux de CR varie de 33 à 86% et le taux de sCR de 28 à 50%.²²⁴ Cependant, les rechutes sont systématiques : les médianes de PFS varient de 8.8 à 12.1 mois selon la dose de CAR-T cells réinjectées dans l'essai KarMMa.²²⁰ Un certain nombre d'essais de phase III, comparatifs, sont en cours.^{225,226}

Les mécanismes de résistances à ces nouvelles immunothérapies sont encore aujourd'hui incertains, mais l'efficacité de ces dernières dépendrait très largement de l'expansion de certaines sous-populations lymphocytaires T, notamment des populations T

effectrices mémoire (T_{EM}), effectrices terminales (T_{ET}) & T régulatrices (T_{REG}).²²⁷ L'efficacité de ces traitements serait également dépendante des traitements précédemment reçus : les CAR-T cells sont en effet cliniquement moins efficaces lorsque la leucaphérèse et la manufacture sont réalisées chez des patients multi-traités et/ou réfractaires. Ceci serait lié à une diminution du ratio lymphocytaire CD4/CD8 et un plus faible pourcentage de LT mémoires et particulièrement de LT « stem-cell memory » (T_{SCM}).^{228,229}

Les chimiothérapies « conventionnelles »

Les chimiothérapies dites « conventionnelles », comme la vincristine, le melphalan, le cyclophosphamide et la doxorubicine n'occupent plus aujourd'hui qu'une place marginale dans les traitements d'induction, consolidation ou d'entretien en 1^{ère} et 2^{ème} ligne du MM du sujet jeune. Ces chimiothérapies ont néanmoins conservé une place dans le traitement des MM extra-médullaires et/ou avec envahissement neuro-méningé et des leucémies à plasmocytes.^{230,231} Un essai récent de phase II s'intéressant au melphalan flufenamide (abrégé melflufen) montre également une efficacité de ce traitement en agent seul chez des patients multi-traités pour un MM.²³²

De plus, ces traitements gardent un intérêt très important dans l'intensification thérapeutique par auto ou allogreffe de cellule souche hématopoïétique (auto/allo-HCT pour *autologous/allogenic Hematopoietic Cell Transplantation*), pierre angulaire du traitement du MM chez les patients éligibles depuis 30 ans.

IV. La greffe de moelle osseuse dans le myélome multiple

Etudes pilotes

Les premières études sur l'intérêt d'une chimiothérapie intensive couplée à une auto-HCT sont publiées en 1986 et 1987. Initialement, les praticiens semblent craindre de réinjecter des cellules tumorales en réalisant une auto-HCT. Le 1^{er} essai publié en février 1986 étudie 23 patients avec un RRMM, réfractaires aux agents alkylants classiques. Parmi eux, 16 patients reçoivent une injection d'une forte dose de melphalan et 7 patients reçoivent le melphalan accompagné d'une irradiation corporelle totale (ICT) suivie d'une auto-HCT. Sur ces 23 patients, 10 patients ont répondu (& survécu) plus de 2 mois. En effet, sur les 16 patients n'ayant pas reçu d'auto-HCT, 5 patients décèdent d'infections invasives au cours de la procédure, tandis qu'un seul patient décède dans le groupe auto-HCT.²³³ Dans un second essai publié en 1987 il est décrit une PFS de 15 mois chez les 7 patients ayant reçu le melphalan, l'ICT et l'auto-HCT, avec un seul décès à déplorer d'une infection invasive suivant une mauvaise prise de greffon.²³⁴

Le conditionnement

Par métonymie nous réduisons souvent l'intensification thérapeutique permise par la réinjection des cellules souches autologues du patient à « l'autogreffe de moelle osseuse ». C'est pourtant le conditionnement, donc la chimiothérapie, qui est efficace sur la maladie. Avant de nous intéresser à la greffe de moelle osseuse en elle-même, il est important de s'intéresser aux chimiothérapies administrées avant celle-ci.

Les alkylants, comme le melphalan & le cyclophosphamide, sont utilisés depuis le début des années 1970. La question d'utiliser ces produits à forte dose se pose rapidement. En 1983 est publié un essai rapportant le traitement de 9 patients atteints de MM par une forte

dose de melphalan, à la dose de 140mg/m². Les premiers résultats sont très bons, puisque tous les patients répondent cliniquement & 3 patients atteignent même une réponse complète biologique.²³⁵ Si nous n'avons pas d'information sur la mortalité liée à la procédure, une nouvelle étude publiée en 1987 par la même équipe étudie le devenir de 58 patients traités par melphalan 140mg/m² : 51% des patients présentent une RP et 27% obtiennent une CR. La médiane de PFS est 19 mois, tandis que la mortalité liée à la procédure est entre 15 à 20%.²³⁶ Les 2 études pilotes mentionnées précédemment utilisaient un conditionnement par melphalan (140mg/m²) combiné à l'ICT.^{233,234} La radiothérapie est utilisée depuis la fin des années 1950 en greffe de moelle osseuse, grâce notamment à E.D. Thomas qui se verra attribuer le prix Nobel de Médecine en 1990 pour ses travaux.²³⁷ Une première étude de registre de l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) montre en 1995 sur une analyse multivariée que les patients ayant reçu un conditionnement par ICT ont un pronostic moins bon que ceux n'en ayant pas reçu.²³⁸ Une seconde étude rétrospective allemande publiée en 1997 compare 50 patients conditionnés par melphalan 200mg/m² versus 50 patients conditionnés par melphalan 140mg/m² associée à une irradiation corporelle totale : les taux de PR, CR et les médianes d'OS et PFS sont similaires.²³⁹ Finalement, une étude rétrospective publiée en 2000 montre qu'un conditionnement par melphalan seul (200mg/m²) fait mieux qu'un conditionnement par melphalan (140mg/m²) + ICT.²⁴⁰ Depuis 1986 plusieurs immunochimiothérapies ont été testées en remplacement et/ou en combinaison au melphalan mais pour l'instant aucune n'a montré de supériorité au melphalan seul. On peut citer ici par ordre de publication :

- L'association thiotepa, busulfan & cyclophosphamide ne fait pas mieux que le melphalan dans une étude rétrospective de 2004.²⁴¹

- L'association idarubicine, cyclophosphamide & melphalan montre une médiane de survie sans progression similaire au melphalan, au prix d'une mortalité liée à la procédure de 20% dans une étude randomisée allemande de 2005 du West German Myeloma Study Group.²⁴²
- Une association combinant de la chimiothérapie plus « classique », comme la carmustine, vincristine, cyclophosphamide & prednisone ne montre pas de bénéfice dans l'étude prospective randomisée « SWOG 9321 » en 2006.²⁴³
- L'association busulfan et melphalan est associée à une survie sans progression & une survie globale non supérieure au melphalan seul (200mg/m²) dans une étude prospective randomisée espagnole de 2012.²⁴⁴ Dans une seconde étude randomisée de phase III publiée en 2015, l'association busulfan et melphalan montre une meilleure survie sans progression mais une survie globale similaire, au prix d'une toxicité plus importante (mucite, hépatique & infectieuse).²⁴⁵
- L'association carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan, utilisée comme conditionnement avant une autogreffe de moelle osseuse pour les lymphomes hodgkiniens & non-hodgkiniens, a une efficacité similaire au melphalan seul mais une toxicité plus élevée dans une étude rétrospective de 2015.²⁴⁶
- Après une étude de phase II encourageante menée par l'IFM, l'association bortezomib et melphalan n'a pas montré de supériorité au melphalan seul dans l'étude prospective randomisée IFM 2014-02 publiée en 2017.^{247,248}
- Une étude de phase I sur l'association melphalan et lénalidomide à forte dose publiée en 2017 a montré une bonne efficacité & tolérance, même si la dose maximale tolérée n'a pas été atteinte à 350mg/j de lénalidomide.²⁴⁹

Plus récemment, l'ajout de la bendamustine au melphalan dans une étude de phase I publiée en 2013 puis dans une seconde étude de phase II en 2017 a montré une très bonne efficacité & un profil de tolérance satisfaisant.^{250,251} Cette association serait particulièrement intéressante en conditionnement d'une deuxième auto-HCT dans un tandem, comme montrée dans une étude rétrospective publiée en 2018 & un essai de phase II publié en 2019.^{252,253}

Le recueil de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans l'auto-HCT

Dans les études pilotes citées précédemment, les CSH étaient prélevées directement dans la moelle osseuse, sous anesthésie générale. Cependant, plusieurs études et surtout une étude randomisée de phase III a montré par la suite une nette supériorité du recueil de CSH par voie périphérique, c'est-à-dire par aphérèse. En effet, comparés aux prélèvements médullaires, les recueils sont en moyenne plus riches en CSH par voie périphérique et permettent une récupération hématologique plus rapide et donc une durée d'hospitalisation diminuée.²⁵⁴ On estime que le taux de CSH idéal doit être $> 5 \times 10^6$ cellules lors d'une greffe, le seuil minimal étant 2×10^6 cellules.²⁵⁵

Le prélèvement des CSH par voie périphérique nécessite tout d'abord une « mobilisation » de ces cellules. Celle-ci est possible avec la prescription de facteurs de croissance des granulocytes (G-CSF) pendant plusieurs jours, qui va permettre de faire circuler un certain nombre de CSH dans le sang périphérique. Ce recueil peut être réalisé en « état stable », à savoir à distance de tout traitement, ou bien à la suite d'une « chimiothérapie de mobilisation », la plus utilisée dans le MM étant le cyclophosphamide à forte dose réalisée sur 1 jour.²⁵⁶ Les recueils en état stable ne nécessitent pas d'hospitalisation mais étaient pendant longtemps associés à un nombre non-négligeable d'échecs de mobilisation malgré plusieurs essais.²⁵⁷ L'injection de cyclophosphamide à haute

dose quant à elle nécessite une hospitalisation, une hydratation particulière et reste associée à un certain nombre d'effets secondaires comme l'alopecie, des nausées et vomissements, un risque important de troubles ioniques et de complications infectieuses.²⁵⁸ L'effet antinéoplasique du cyclophosphamide peut-être intéressant mais seulement 10% des patients environ va présenter une amélioration de sa réponse après l'injection.^{259,260} Sans compter que cet effet peut paraître aujourd'hui superflu aux vues de l'efficacité des nouvelles triplettes ou quadruplettes de traitements réalisées en induction et du nombre de patients qui vont atteindre une MRD négative.²⁶¹ Le recueil en état stable a été transformé avec le développement du plérixafor, un antagoniste réversible et sélectif du CXCR-4. Le plérixafor va bloquer la lésion de ce récepteur avec son ligand, le CXCL12 et cette voie est impliquée dans la domiciliation et la rétention des CSH dans la moelle osseuse.²⁶² Se faisant, l'injection de plérixafor va entraîner une mobilisation des CSH dans le sang. L'injection peut être réalisée d'emblée en cas de facteurs de mauvais pronostics de mobilisation ou bien après un échec avec facteurs de croissances seuls. Cette injection peut également être répétée en cas d'échecs ultérieurs. Cependant, le plérixafor nécessite encore une hospitalisation en France car l'injection coûte cher, est réservée à la prescription hospitalière et doit-être réalisée entre 6 et 8h avant le recueil soit aux alentours de 2h du matin.²⁶³ A l'heure actuelle, il n'existe aucun consensus sur la meilleure méthode de mobilisation et dépend donc des habitudes des centres et des cliniciens. Une étude récente de l'IFM s'est intéressée à la différence de coût entre ces 2 options. Malgré les durées d'hospitalisations et les effets secondaires plus conséquents après mobilisation par cyclophosphamide, il reste pratiquement 2 fois plus cher de réaliser une mobilisation en état stable avec le plérixafor plutôt qu'après une injection de cyclophosphamide forte dose ($10958 \pm 1789\text{€}$ contre $5097 \pm 2982\text{€}$).²⁶⁴

L'auto-HCT en 1^{ère} ligne

Après les 2 premières études pilotes, les investigateurs ont exploré l'intérêt de l'auto-HCT avec des cellules souches issues la moelle osseuse et du sang périphérique mais dans ces essais, cette option thérapeutique était proposée à différents moments de la maladie.^{265,266} En parallèle, de nombreux investigateurs français commencent à proposer l'auto-HCT en première ligne pour les patients jeunes.²⁶⁶ C'est ainsi qu'en 1995 une étude rétrospective sur 18 centres français montre les résultats à long termes de 133 auto-HCT après une première rémission entre 1984 et 1991 : 83% d'ORR et 0.5% de mortalité liée à la procédure, avec une médiane de PFS à 33 mois sont rapportés.²⁶⁷ Ces résultats sont confirmés dans une étude randomisée, prospective de phase III de l'IFM publiée en 1996, 200 patients non précédemment traités sont inclus, 100 dans un groupe « auto-HCT » et 100 dans un groupe « chimiothérapie seule ». Cet essai montre un ORR à 81% dans le groupe autogreffe contre 57% dans le groupe « chimiothérapie seule », avec une médiane de PFS à 27 mois contre 12 respectivement, sans différence de mortalité liée au traitement.²⁶⁸ L'auto-HCT s'est donc rapidement imposée comme un incontournable en 1^{ère} ligne dans le MM, chez les patients éligibles.

La double auto-HCT, en tandem

L'intérêt de réaliser une double thérapie, intensive et rapprochée s'est rapidement posée. Un essai rétrospectif s'est intéressé en 1992 à l'intérêt de la réalisation d'une première dose de melphalan sans support puis une seconde dose de melphalan accompagnée d'une auto-HCT. L'intérêt était de calquer ce qu'il se faisait (et se fait toujours) dans la leucémie aigüe : une première chimiothérapie intensive d'induction pour réduire la masse tumorale et « purger » la moelle osseuse *in vivo* puis une seconde chimiothérapie pour consolider la réponse, couverte par une réinjection de cellules souches hématopoïétiques. L'objectif avoué

était d'atteindre la guérison. Dans cette étude étaient inclus 97 patients atteints de MM de haut risque selon Salmon et Durie : 44 patients atteints de RRMM, ayant reçu au moins 2 lignes de chimiothérapie et 53 patients atteints de NDMM. Après la première induction, les chiffres sont similaires aux précédentes études : 71% d'ORR, 8% de mortalité liée à la procédure et une médiane d'OS de 24 mois mais seuls 35 patients parmi les 69 répondeurs ont poursuivi jusqu'à une deuxième dose & l'auto-HCT. La médiane de PFS est alors de 28 mois et la médiane d'OS de 41 mois, sans jamais atteindre de plateau : la guérison s'éloigne. Même si les comparaisons historiques ne sont pas possibles, faire 2 doses de melphalan ne semblait pas faire mieux qu'une.²⁶⁹ Quelques années plus tard émerge le concept de « *Total Therapy* » qui préfigure notre manière actuelle de traiter le MM. Un premier essai combine une induction par l'association Vincristine, Doxorubicine, Dexaméthasone (VAD), un recueil de cellule souche hématopoïétique avec mobilisation par cyclophosphamide, deux auto-HCT en tandem conditionnées par melphalan seul puis un traitement d'entretien par interféron alpha. 231 patients sont inclus et la PFS y est de 52 mois.²⁷⁰ Encore une fois, impossible de faire des comparaisons historiques et si la double auto-HCT semble avoir un intérêt, il manque une étude prospective pour conclure. La réponse nous est apportée le jour de Noël 2003 par un essai de l'IFM : 399 patients ont été inclus dans une étude randomisée de phase III, 199 dans un groupe « une auto-HCT » et 200 dans le groupe « deux auto-HCT ». L'induction est réalisée par l'association VAD, le conditionnement de la ou des auto-HCT fait par melphalan et ICT et le traitement d'entretien par interféron alfa. On note une amélioration significative sur les médianes de PFS & d'OS dans le groupe « double auto-HCT », sans différence de mortalité liée à la procédure. Cette amélioration est d'autant plus significative chez les MM de haut risque selon Salmon et Durie.²⁷¹ Ces excellents résultats seront cependant tempérés par les résultats de plusieurs études.

L'essai BOLOGNA 96, étude randomisée prospective de phase III étudiait l'intérêt d'une simple auto-HCT conditionnée par melphalan puis une seconde auto-HCT en tandem conditionnée par melphalan et busulfan. L'induction était elle aussi réalisé par VAD et l'entretien par interféron alfa. Ces résultats montrent une meilleure médiane de PFS sans montrer de différences sur la médiane d'OS.²⁷² L'étude menée par le « Myelome Autogreffe Groupe », de même que l'étude HOVON-24 menée par le groupe belgo-hollandais retrouvent également une meilleure médiane de PFS sans différence de médiane d'OS entre 1 et 2 auto-HCT.^{273,274} Les résultats à long terme de l'étude allemande GMMG-HD2 confirment la tendance : après un suivi de 11 ans, la médiane de PFS est meilleure dans le groupe « double auto-HCT en tandem » mais il n'y a aucune différence de médiane d'OS avec le groupe « simple auto-HCT ».²⁷⁵ Enfin, 2 méta-analyses différentes, publiées en 2009 et 2012 montrent également que les auto-HCT « en tandem » améliorent la médiane de PFS sans modifier la médiane d'OS comparées aux auto-HCT « simples ».^{276,277} Ces analyses restent cependant datées car utilisent toutes la combinaison VAD en induction et n'utilisaient pas encore la cytogénétique pour établir le pronostic du MM.

Une partie de la réponse nous est offerte par les résultats à long terme des essais STaMINA et EMN02/HO95. . Dans l'étude STaMINA, les patients atteints de NDMM étaient randomisés dans 3 bras après l'induction : un groupe simple auto-HCT, un groupe auto-HCT + 4 cures supplémentaires de VRd en consolidation et un groupe auto-HCT en tandem. L'induction était réalisée majoritairement par la combinaison VRd (environ 60%), les 40% restant se partagent entre les combinaisons Vd, Rd et Bortezomib, Cyclophosphamide et Dexaméthasone (VCd). Ces groupes ont enfin tous 3 reçu un traitement d'entretien par lénalidomide seul. Finalement, l'analyse globale ne retrouvent pas de différence entre ces 3 bras, tant en médiane de PFS qu'en médiane d'OS. Cependant, dans les analyses de sous-

groupe, il faut noter que la PFS à 6 ans est meilleure dans le bras « auto-HCT en tandem » chez les patients avec un MM de haut-risque cytogénétique : 43.7% comparé aux 2 autres bras (32% respectivement). L'OS à 6 ans n'est quant à elle pas modifiée.²⁷⁸ Dans l'essai EMN02/HO95, les patients atteints de NDMM recevaient une induction par VCd puis étaient randomisés dans 3 groupes : un groupe simple auto-HCT, un groupe double auto-HCT en tandem et un groupe intensification par VMP. Les patients étaient ensuite randomisés une 2^{nde} fois, un groupe avec une consolidation par 2 cycles VRD puis un entretien par lénalidomide seul et un groupe sans consolidation et entretien par lénalidomide seul. Dans cet essai, la PFS à 5 ans (53,5% vs. 44,9%) et l'OS à 5 ans (80,3% vs. 72,6%) étaient toutes deux statistiquement supérieures dans le groupe double auto-HCT. Chez les patients avec un profil de haut-risque cytogénétique, la double auto-HCT permettait une amélioration significative de la médiane de PFS (46,0 contre 26,7 mois) mais ne modifiait pas la médiane d'OS.²⁷⁹

Devant ce bénéfice net sur la PFS mais plus incertain sur l'OS, la double auto-HCT s'est donc principalement limitée chez les patients jeunes, atteints de MM à hauts risques cytogénétiques. Elle n'a cependant pas de caractère obsolète. Dans l'essai IFM 2018-04 (en cours), s'intéressant au traitement de première ligne chez les patients atteints de MM de haut risque cytogénétique, l'association Daratumumab, Carfilzomib, Lénalidomide et Dexaméthasone (Dara-KRd) est couplée à la double auto-HCT en tandem.²⁸⁰

L'allo-HCT dans le traitement du myélome multiple

Pour étudier l'évolution de l'utilisation de l'allogreffe de moelle osseuse dans le MM, on peut prendre comme base une étude du registre de l'EBMT entre 1990 et 2012 publiée en 2016. Cet article nous permet d'identifier grossièrement trois périodes :

- Entre 1990 et 2000 : l'allo-HCT y était alors réalisée majoritairement en 1^{ère} ligne.

- Entre 2000 et 2005 : on préfère alors réaliser un tandem auto puis allo-HCT. L'auto-HCT permettant de réduire la masse tumorale et donc de maximiser l'effet *graft versus leukemia* (GvL) de l'allo-HCT
- Après 2005 : l'allo-HCT y est réalisée quasi-exclusivement dans les lignes ultérieures, après avoir épuisé les autres alternatives thérapeutiques.

L'évolution de 3405 patients ayant reçu une allo-HCT pour la prise en charge d'un MM est rapportée. La PFS à 5 ans est de 15%, l'OS à 5 ans est de 32% et la mortalité sans rechute (NRM pour *Non-Relapse Mortality*) à 29%.²⁸¹ Cette étude confirme la tendance dessinée par 2 études rétrospectives publiée quelques années auparavant :

- Une première étude rétrospective italienne compare le devenir de 169 patients atteints d'un RRMM. Soixante-huit patients avec un donneur disponible reçoivent une allogreffe de moelle osseuse avec un conditionnement atténué et sont comparés à 94 patients sans donneur (sans emphase particulière sur le traitement). La PFS à 2 ans est meilleure dans le groupe « allo-HCT » (42 vs 18%), mais la NRM est plus forte dans ce dernier et se traduit donc finalement par l'absence de différence sur l'OS à 2 ans.²⁸²
- Une seconde étude rétrospective publiée en 2014 s'intéresse au devenir de 289 patients répartis dans un groupe « allo-HCT » (n = 152) et dans un groupe « 2^{nde} auto-HCT » (n = 137). A 3 ans, tant la PFS (6 vs 12%) que la survie globale (20 vs 46%) est meilleure dans le groupe « 2^{nde} auto-HCT ».²⁸³

Les recommandations de l'*American Society of Blood and Marrow Transplantation* (ASBMT), de l'EBMT et de l'IMWG disent qu'une allogreffe de moelle osseuse peut être considérée chez les patients ayant eu moins de 24 mois de rémission après une première ligne contenant une auto-HCT de cellule souche et/ou avec des facteurs de mauvais

pronostic. Si possible, celle-ci doit être faite dans un contexte d'essai clinique.²⁸⁴ Pour l'*European Hematology Association* (EHA) et l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) l'allo-HCT peut être envisagée dans les RRMM s'il existe un donneur compatible.²⁴

L'auto-HCT en 2^{ème} ligne

Alors que l'auto-HCT s'est véritablement imposée comme un traitement de première ligne des sujets jeunes, celle-ci garde également un intérêt dans les lignes futures. Nous manquons paradoxalement de données concernant l'intérêt des deuxièmes auto-HCT alors qu'entre 2012 et 2017 environ 700 deuxièmes auto-HCT ont été faites aux USA chaque années.²⁸⁵ Dès 1995, une première étude s'intéresse à la prise en charge d'une rechute post allo-HCT et montre qu'une deuxième greffe de cellules souches, qu'elle soit auto ou allogénique, permet une amélioration de l'OS.²⁸⁶ Une seconde étude du même auteur en 1998 compare cette fois-ci ces 2 procédures. La médiane d'OS est alors supérieure dans le groupe « 2^{nde} auto-HCT » par rapport au groupe « 2^{nde} allo-HCT » (32 mois contre 20 respectivement), avec une PFS similaire (75% à 3 ans).²⁸⁷ Après des premières études encourageantes, l'étude de la littérature ne montre finalement pas d'étude randomisée sur la place de l'auto-HCT en 2^{ème} ligne. Les données dont nous disposons viennent pour la plupart d'étude rétrospectives et descriptives, finalement plus éparses que la greffe en tandem et de nombreuses études présentent une deuxième auto-HCT mais dans des lignes ultérieures.

En 2007, une étude rétrospective sur 10 ans du Princess Margaret Hospital montre un clair intérêt de la greffe en 2^{ème} ligne. Les conditionnements sont également à base de melphalan mais l'induction non étudiée. La médiane de PFS globale était de 16 mois, tombe à 12.7 mois en cas de rechute à moins de 2 ans de la 1^{ère} allogreffe mais grimpe à 19,8 mois après 2 ans.²⁸⁸ Une nouvelle étude rétrospective sur 17 ans du Princess Margaret Hospital est publiée en 2012. Incluant de nombreux patients entre 1992 & 2007, il est difficile de tirer

des conclusions définitives car l'étude combine de nombreux régimes d'induction mais l'intérêt de l'auto-HCT est ici réaffirmé. L'étude multivariée retrouve 2 facteurs prépondérants : l'obtention d'une VGPR à *minima* et le délai entre la 1^{ère} et la 2^{nde} auto-HCT. Ainsi, la médiane de PFS est de 9.8 mois en cas de rechute < 2 ans contre 16.7 mois après 2 ans.²⁸⁹ Une étude rétrospective suédoise de 2011 s'intéresse également à la seconde auto-HCT en 2^{ème} ligne, cette fois sans induction. Les patients sont inclus entre 1996 et 2007, avec une première induction par VAD. La médiane de PFS est ici de 10.4 mois en cas de récurrence après 2 ans de la 1^{ère} allogreffe contre 5.7 mois dans les 2 ans.²⁹⁰ La première étude multicentrique, rétrospective de taille importante s'intéressant à la greffe en 2^{ème} ligne est présentée à l'ASH en 2011 : 187 patients sont inclus parmi 55 centres entre 1995 et 2008. Dans la très grande majorité des cas (87%), cette deuxième auto-HCT est conditionnée par melphalan et les régimes d'induction sont nombreux. L'étude multivariée retrouve 2 facteurs faisant varier l'OS et la PFS : la durée entre la 1^{ère} auto-HCT et la rechute (36 mois), et les greffes réalisées avant ou après 2004, montrant très probablement l'amélioration des conditions de prise en charge, des régimes d'induction. La seule étude prospective randomisée étudiant l'intérêt d'une deuxième auto-HCT à la première rechute contre un régime par chimiothérapie seule est l'étude Myeloma X. Cet essai anglais de phase III, multicentrique, publié dans le Lancet en 2016 s'intéresse aux patients ayant eu plus de 12 mois de PFS entre la 1^{ère} auto-HCT et la rechute. L'induction était faite dans les 2 groupes par Bortezomib, Doxorubicine, Dexaméthasone (PAD). La randomisation s'effectuait au moment de la consolidation avec un groupe « auto-HCT » avec conditionnement par melphalan haute dose et un groupe avec une consolidation par cyclophosphamide oral pendant 3 mois. Sont inclus 297 patients, tandis que 174 seront randomisés dans l'étude.

Finalement, la médiane de PFS est meilleure dans le groupe auto-HCT (19 mois versus 11 mois).²⁹¹

Il est ainsi recommandé par l'ASBMT, l'EBMT et l'IMWG de considérer une deuxième auto-HCT chez les patients ayant eu plus de 18 mois de rémission suivant une 1^{ère} auto-HCT.²⁸⁴ Ce délai doit être porté à 36 mois si le patient a reçu un traitement de maintenance selon l'EHA et l'ESMO.²⁴ Enfin, la question de réaliser ou non une nouvelle induction avant une deuxième auto-HCT n'est pas consensuelle. Un essai monocentrique rétrospectif publié en 2019 étudie 188 patients ayant reçu une induction (sans distinction de régime) versus 46 patients non ré-induits avant une 2^{nde} auto-HCT : il n'y a pas de différence sur la survie globale et le délai avant le prochain traitement (TNT pour *Time to Next Treatment*) entre ces 2 groupes.²⁹² Cependant, cet essai incluait des patients ayant reçu des régimes d'inductions aujourd'hui datés et devant l'absence d'essai prospectif, il n'est pas possible de tirer de conclusion définitive.

V. Les principaux protocoles de traitement dans le myélome

multiple en 1^{ère} et 2^{ème} ligne

La présentation des différents traitements couramment utilisés ne serait pas complète si l'on ne s'intéressait pas à leur combinaison. En effet, tous les protocoles recommandés de traitement du MM en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne sont aujourd'hui composés de triplettes ou quadruplettes de traitements plus ou moins associées à une intensification thérapeutique par auto-HCT. C'est finalement l'efficacité de ces combinaisons de traitement qui est plus importante que l'étude des médicaments en agent seul. En se basant sur les recommandations conjointes de l'EHA et l'ESMO publiées en 2021, nous allons donc présenter les associations et séquences de traitement recommandées dans le MM, en 1^{ère} et en 2^{ème} ligne chez les patients éligibles à une auto-HCT.²⁴

Myélome multiple en 1^{ère} ligne

Il y est recommandé la réalisation d'une induction, d'une auto-HCT puis d'un traitement d'entretien.

Induction :

Le standard de traitement jusqu'ici était une triplette contenant au moins le bortezomib et la dexaméthasone.² Classiquement, le choix devait se faire entre l'association avec le thalidomide (VTd), le cyclophosphamide (VCd) et la doxorubicine (PAD). L'association VTd est plus efficace que VCd, mais avec une toxicité neurologique non négligeable.²⁹³ L'association VCd quant à elle est aussi efficace que PAD mais avec moins d'effets secondaires.²⁹⁴ Depuis 2018, c'est l'association VRd qui est la combinaison privilégiée en induction, notamment car ses effets secondaires neurologiques sont bien moins

importants.¹⁷⁸ Néanmoins, cette combinaison n'est pas enregistrée à l'ANSM & l'EMA et n'a pas été comparée directement à l'association VTd ou VCd dans un essai randomisé.

Pour améliorer cette tripléte, la question d'ajouter le daratumumab en 1^{ère} ligne pour former une quadruplette s'est rapidement posée. Le 1^{er} essai d'envergure est l'étude CASSIOPEA qui montre une supériorité de l'association Daratumumab + VTd (Dara-VTd) versus VTd en induction avant la réalisation d'une auto-HCT et un traitement de consolidation. La PFS à 18 mois y était respectivement à 93% contre 85%.²⁹⁵ L'essai de phase II GRIFFIN, qui comparait Dara-VRd versus VRd en induction, retrouve une PFS à 24 mois à 95.8% contre 89.8% Le taux de réponses complètes obtenues était également plus important (62.6% vs 45.4%), tandis qu'une maladie résiduelle négative était obtenue dans 51.0% des cas contre 20.4%.²⁹⁶ L'étude PERSEUS, de phase III, compare elle aussi Dara-VRd versus VRd. Celle-ci est toujours en cours et utilise le daratumumab sous sa forme sous-cutanée. Ainsi la combinaison Dara-VTd a obtenu une AMM en 2020. La combinaison Dara-VRd n'a pas encore d'enregistrement mais est néanmoins utilisée depuis plusieurs mois comme le traitement d'induction en première ligne dans les NDMM.²⁶¹

Auto-HCT et consolidation :

Selon les recommandations européennes, l'auto-HCT sera précédée d'une injection de melphalan (200mg/m²). La réalisation de 2 cycles supplémentaires identiques à l'induction entre l'auto-HCT et le traitement d'entretien n'est pas consensuelle. La réalisation d'une deuxième auto-HCT, en tandem, est possible chez les patients de haut-risque cytogénétique. Enfin, l'allo-HCT n'est pas recommandée en 1^{ère} ligne car n'offre pas de bénéfice de survie comparée à la double auto-HCT en tandem.²⁴

Traitement d'entretien :

Après l'auto-HCT, un traitement d'entretien par lénalidomide seul pendant 2 ans est désormais considéré comme un standard de traitement. En effet, 4 études & 1 méta-analyse ont montré une amélioration de la PFS mais également de la survie globale lorsque ce traitement est comparé à un placebo.^{36,172,179–181} Un traitement d'entretien par inhibiteur du protéasome est également possible. Un essai a montré la supériorité d'un traitement d'entretien par bortezomib versus thalidomide pendant 2 ans, mais les groupes n'avaient pas bénéficié de la même induction (PAD versus VAD).²⁹⁷ Dans l'essai TOURMALINE-MM3, où l'ixazomib oral en maintenance pendant 2 ans était comparé au placebo, son efficacité sur la PFS à 2 ans est remarquable dans le sous-groupe « haut risque cytogénétique » (46% vs 24%). Cette information doit cependant être tempérée par le fait qu'il n'y avait pas de cut-off pour la del(17p), surestimant probablement donc son efficacité.¹²¹ Il n'y a pas encore de donnée publiée sur l'intérêt d'un traitement d'entretien par Daratumumab-Léналidomide versus Léналidomide seul chez les patients ayant reçu une induction par Dara-VRd, mais cette question trouvera probablement sa réponse avec les résultats des essais GRIFFIN et PERSEUS.

Myélome multiple en 2^{ème} ligne

Les recommandations en deuxième ligne sont beaucoup plus permissives. En effet, le nombre de traitements disponibles augmente et le choix sera finalement conditionné à l'état général du patient et la qualité/durée de réponse de la maladie à la 1^{ère} ligne de traitement.

Schématiquement, on peut séparer les patients en 3 groupes :

- Patient n'ayant pas été exposé au lénalidomide et/ou restant sensible à ce traitement, non éligible à une 2^{ème} auto-HCT
- Patient réfractaire au lénalidomide, non éligible à une 2^{ème} auto-HCT

- Patient ayant rechuté un certain temps après la réalisation d'une auto-HCT (et toujours éligible à une auto-HCT) : 36 mois dans les recommandations ESMO-EHA, 18 mois dans les recommandations IWMG.

Sensibilité préservée au lénalidomide ou non exposition

Il est recommandé de prescrire une triplette contenant lénalidomide et dexaméthasone (Rd). En fonction des traitements reçus en 1^{ère} ligne, il existe globalement 3 combinaisons possibles et recommandées :

- L'association Daratumumab, Lénalidomide, Dexaméthasone (DRd) dans l'essai POLLUX a montré une nette supériorité à la combinaison Rd. La médiane de PFS est ainsi à 44,5 mois contre 17,5 mois respectivement. Nous ne disposons pas encore de données sur l'OS, mais il est très probable qu'elle soit plus élevée dans le groupe DRd aux vues des très bons résultats sur le taux de réponse globale, la profondeur de la réponse & le taux de réponse complète « profonde » avec MRD négative. Enfin, chez les patients présentant un MM de haut-risque cytogénétique, la médiane de PFS est à 26,8 mois dans le groupe DRd contre 8,3 dans le groupe Rd, confirmant également l'intérêt du Daratumumab dans cette catégorie de patient.^{200,298}
- L'association Ixazomib – Lénalidomide – Dexaméthasone (IRd) a prouvé sa supériorité à la combinaison Rd dans l'essai TOURMALINE-MM1 en 2015. Cette étude montrait également des résultats très intéressants sur la médiane de PFS, car celle-ci était similaire entre les patients ayant reçu de l'ixazomib, qu'ils présentent une mutation de haut-risque cytogénétique ou non (21.4 vs 20.6 mois).¹¹⁹ Il faut cependant noter que le cutoff choisi pour la positivité de la del(17p) était de 5%. Dans un abstract à l'ASCO en 2016 & dans une publication dans Blood en 2017, on peut se rendre compte que la médiane de PFS de ces deux sous-groupes de patients est toujours similaire à un

seuil de positivité à 20% de delp(17p), mais est bien moins impressionnante si l'on prend un cutoff à 60% (21.4 vs 15.7 mois).^{299,300} Ainsi, même si l'ixazomib paraît prometteur, sa faculté à surpasser le mauvais pronostic lié à un haut risque cytogénétique n'est pas bien définie.¹¹⁷

- L'association Carfilzomib – Lénalidomide – Dexaméthasone (KRd) quant à elle a été acceptée après l'essai ASPIRE publié en 2015, où cette association était comparée à Rd seul. La médiane de PFS était à 26,3 mois contre 17,6 mois respectivement. La médiane de survie globale est également améliorée, 48.3 versus 40.4 mois pour KRd versus Rd. Enfin, ce bénéfice en PFS se retrouvait dans le groupe « haut risque cytogénétique » sans que celle-ci ne rejoigne le niveau du groupe « risque standard ». On considère ainsi que le carfilzomib permet d'améliorer le pronostic de ces patients mais n'arrive pas à complètement le corriger.^{117,301,302}
- Enfin, la combinaison Elotuzumab, Lénalidomide, Dexaméthasone fait partie des recommandations européennes mais n'est pas disponible en France en dehors d'essai clinique.

Patient réfractaire au lénalidomide

Chez les patients réfractaires au lénalidomide mais non exposés au bortezomib, il est alors recommandé de s'orienter sur une combinaison contenant ce dernier. On peut retrouver :

- La combinaison Daratumumab, Bortezomib, Dexaméthasone (DVd) a montré son efficacité dans l'essai CASTOR en 2016 où celle-ci était comparée à Vd. Cet essai incluait des patients ayant reçu au moins 1 ligne antérieure de traitement. Ainsi si l'on prend tous les patients, la médiane de PFS dans le groupe DVd est 16,7 mois versus dans le groupe Vd 7,1 mois.^{199,303} Ces bons résultats sont encore plus flagrants chez les patients en 2^{ème} ligne de traitement : la médiane de PFS n'est pas atteinte à 3 ans

dans le groupe DVd contre 7,9 mois dans le groupe Vd. Néanmoins, nous n'avons pas encore de données sur la survie globale. Enfin, ces bénéfices sont également retrouvés dans le sous-groupe « haut risque cytogénétique ».³⁰⁴

- L'association Bortezomib – Pomalidomide – Dexaméthasone (VPd) est disponible depuis 2019 en France en 2^{ème} ligne dans les suites de l'étude OPTIMISMM.³⁰⁵ Cet essai comparait VPd versus Pd chez des patients ayant reçu au moins 1 ligne de traitement antérieurement. La médiane de PFS était alors à 11,2 mois contre 7,1 mois respectivement. Ce gain de PFS était également retrouvé chez les patients avec une anomalie cytogénétique de haut-risque. A l'heure actuelle, c'est la seule combinaison à base de Pomalidomide disponible en 2^{ème} ligne de traitement puisque l'association Daratumumab, Pomalidomide, Dexaméthasone (DPd) n'est approuvée qu'après la 2^{ème} rechute. Ceci pourrait changer dans les prochains mois avec les résultats de l'essai APOLLO, comparant DPd versus Pd en 2^{ème} ligne.
- De manière plus anecdotique en 2^{ème} ligne, les combinaisons Bortezomib, Selinexor (inhibiteur oral d'XPO1) et Bortezomib, Venetoclax (inhibiteur oral de BCL-2) sont également possibles. Celles-ci sont plus anecdotiques en 2^{ème} ligne mais pourraient devenir d'actualité devant l'utilisation croissantes de quadruplettes avec anti-CD38 en 1^{ère} ligne de traitement.

Chez les patients ayant été exposés au bortezomib & réfractaires au lénalidomide, il existe 2 combinaisons approuvées mais non encore remboursées :

- L'association Daratumumab – Carfilzomib – Dexaméthasone (DKd) était comparée à Kd dans l'essai CANDOR chez des patients ayant reçu au moins 1 ligne de traitement. Après un suivi de 16,9 mois, la médiane de PFS n'était pas atteinte dans le groupe DKd contre 15,8 mois dans le bras Kd.^{135,306}

- La combinaison Isatuximab – Carfilzomib – Dexaméthasone (IsaKd) a fait l'objet d'une publication dans le Lancet en juin 2021. L'essai IKEMA comparait IsaKd versus Kd chez des patients ayant reçu précédemment 1 à 3 lignes. Après un suivi de 20,7 mois, la médiane de PFS n'était pas atteinte dans le groupe IsaKd et de 19,15 mois dans le groupe Kd.³⁰⁷

Patient éligible à une deuxième auto-HCT

Comme vu précédemment, la question de réaliser ou non une nouvelle induction avant une deuxième auto-HCT n'est pas consensuelle. A cette question se rajoute le choix du traitement d'induction. En effet, il n'existe pas de recommandation sur la meilleure association thérapeutique comme induction pour une 2^{nde} auto-HCT. Sur les données rétrospectives de certains essais, on note que les combinaisons de traitements les plus retrouvées sur ces 15 dernières années contiennent un inhibiteur du protéasome. Cette classe semble aujourd'hui toujours préférée aux anti-CD38 car il est classiquement recommandé d'associer un inhibiteur du protéasome à un immunomodulateur dans les MM de haut-risque cyogénétique.⁵⁴ Les combinaisons les plus retrouvées sont ainsi VCd, VRd & KRd.²⁹² Depuis 2015 et l'enregistrement de la combinaison KRd à l'EMA en traitement de 2^{ème} ligne dans le MM, cette dernière association a été régulièrement utilisée en induction de 2^{ème} auto-HCT en Europe mais l'on dispose de très peu de données sur son efficacité dans cette indication.

Pour aider à répondre à cette question, nous avons donc étudié de manière rétrospective les caractéristiques, la qualité de la réponse et le devenir des patients ayant reçu, pour une 1^{ère} rechute de MM, une induction par KRd suivi d'une 2^{nde} auto-HCT dans les centres de l'EBMT.

Matériel et méthodes

Design de l'étude et recueil de données

Dans cette étude rétrospective descriptive internationale, les patients ayant reçu une deuxième auto-HCT en 2^{ème} ligne de traitement d'un myélome multiple (MM) après une induction par Carfilzomib, Lénalidomide, Dexaméthasone (KRd) entre janvier 2016 et décembre 2018 dans 22 centres de l'EBMT ont été inclus. Les patients ayant reçu moins de 2 cycles de KRd au total ont été exclus. Des données recueillies prospectivement provenant de ProMISe (*Project Manager Internet Server*), la base de données internationale coordonnée par l'EBMT, ont été utilisées. Les données sur le devenir des patients ont été recueillies sur site en utilisant les dossiers individuels des patients. Cette étude a été menée conformément à la Déclaration d'Helsinki. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé concernant l'utilisation rétrospective de leurs données cliniques.

Objectifs

Les objectifs principaux étaient d'estimer la survie sans rechute (PFS) et la survie globale (OS) chez les patients ayant reçu une deuxième auto-HCT en 2^{ème} ligne de traitement d'un MM conditionné par KRd. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le taux de réponse globale (ORR), défini comme réponse partielle *a minima* et identifier les co-variables statistiquement significatives sur la PFS et l'OS dans cette population.

Traitements

Le carfilzomib, le lénalidomide et la dexaméthasone étaient administrés en cycles de 28 jours. Le nombre de cycles réalisés au total et les modalités d'administrations des traitements étaient décidés selon les habitudes des centres. Le carfilzomib était administré en intra-

veineux en « bi-hebdomadaire » (J1, J2, J8, J9, J15 et J16) à la dose de 20mg au J1 et J2 du cycle 1 puis 27mg/m² à chaque injection par la suite, ou bien en « hebdomadaire » (J1, J8, J15) à la dose de 20mg au J1 et J2 du cycle 1 puis 56mg/m² à chaque injection par la suite. Le lénalidomide était administré de J1 à J21 à la dose de 25mg. La dexaméthasone était administrée per os à 20mg bi-hebdomadaire (J1, J2, J8, J9, J15, J16, J21, J22) ou 40mg hebdomadaire (J1, J8, J15, J22). La date limite de suivi était le 05 avril 2021. Les réinjections de cellules souches hématopoïétiques ont été réalisées selon les habitudes des services et suivant les recommandations JACIE en vigueur au moment de la greffe.³⁰⁸

Evaluation des critères de jugement

Les critères de diagnostics, de réponse au traitement et de rechutes ont été évalués selon les critères IMWG de 2014.²³ L'OS était mesurée du 1^{er} jour du traitement par KRd jusqu'au décès, sans considération pour la cause. La PFS était mesurée du 1^{er} jour du traitement par KRd jusqu'à la rechute ou la mort, sans considération pour la cause. L'OS et la PFS étaient censurées aux dernières nouvelles du patient. Le stade ISS et profil de haut-risque cytogénétique (présence d'une del(17p), t(4;14) ou t(14;16) étaient définis selon les critères IMWG 2014.⁵¹

Statistiques

Les variables qualitatives ont été rapportées comme nombres (pourcentage) et les variables quantitatives comme médianes [écart interquartile]. Les fonctions de survie globale et survie sans rechute, censurées à la date de fin de l'étude, ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Pour comparer les distributions de survie en analyse univariée, le test du log-rank a été utilisé. Une analyse multivariée par régression de Cox pour la PFS a été réalisée. Les co-variables avec une valeur p < 0.10 étaient conservées pour le modèle multivarié. Les tests statistiques utilisés étaient bilatéraux. Les p valeurs ont été considérées comme

significatives au seuil de 5%. Les données ont été analysées avec le logiciel R, version 4.1.2
(R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)

Résultats

Description de la population

Cinquante-deux patients ont été inclus dans l'étude. Un patient a été exclu de l'analyse pour n'avoir reçu qu'un seul cycle de KRd au total.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont montrées dans le **Tableau 5**. On trouve 35 hommes (68,6%) et la médiane d'âge était de 62 ans (EIQ 58 – 66). Au diagnostic, 18 patients (41.9%) étaient stade I, 11 (25.6%) étaient stade II et 14 (32.6%) stade III selon la classification pronostique ISS. Le composant monoclonal était de type IgG chez 29 patients (56.9%), IgA chez 12 patients (23.5%) et composé de chaînes légères seules chez 10 patients (19.6%). Vingt-sept patients étaient de risque cytogénétique standard (52.9%) et 11 patients de haut-risque cytogénétique selon les critères IMWG (21.6%) car possédant soit une del(17p) (6 patients soit 11.6%) soit une t(4 ;14) (5 patients soit 9.8%). Il n'avait été détecté aucune t(14 ;16) dans la population. L'intervalle médian entre le début de la 1^{ère} et de la 2^{ème} ligne de traitement était 40.2 mois (EIQ 30.9 – 53.4), tandis que l'intervalle médian entre la 1^{ère} et la 2^{nde} auto-HCT était 40.4 mois (EIQ 31.7 – 55.1). L'intervalle entre le début de la 2^{ème} ligne et la 2^{ème} auto-HCT était 5.9 mois (EIQ 4.8 – 8.1). Concernant le nombre de cycles de KRd reçus en induction, 25 patients ont reçu 3 ou 4 cycles (49.0%), 17 patients 5 ou 6 cycles (33.3%) et 9 patients de 7 à 12 cycles (17.7%). Le schéma d'administration du carfilzomib était bi-hebdomadaire chez 24 patients (46.2%) et hebdomadaire chez 11 patients (21.2%). La 2^{nde} auto-HCT fut conditionnée par melphalan seul chez 47 patients (90.4%), melphalan et bortezomib chez 2 patients (3.9%), melphalan et bendamustine chez 1 patient (2.0%), melphalan et busulfan chez 1 patient (2.0%) et cyclophosphamide chez 1 patient (2.0%). Dans les suites de la 2^{nde} auto-HCT, 9 patients

(17.6%) ont reçu une chimiothérapie de consolidation dont 7 la combinaison KRd (13.7%) et 2 patients Ixazomib, Lénalidomide, Dexaméthasone (3.9%). Vingt-trois patients (45.1%) ont reçu un traitement de maintenance : 18 patients du lénalidomide (35.3%), 2 patients du pomalidomide (3.9%), 1 patient du bortezomib (2.0%), 1 patient de l'ixazomib (2.0%) et 1 patient du thalidomide (2.0%). Six patients (11.8%) ont quant à eux reçu une allo-HCT dans les suites de la 2^{nde} auto-HCT.

Tableau 5 : Description de la population

	Total
	(n = 51)
Age à la 2nde auto-HCT (années) – médiane (EIQ)	61 (58 – 66)
Patients âgés de plus de 60 ans – n(%)	35 (68.6)
Patients âgés de plus de 65 ans – n(%)	19 (37.3)
Sexe (homme) – n (%)	35 (68.6)
Composant monoclonal – n (%)	
IgG	29 (56.9)
IgA	12 (23.5)
Chaines légères seules	10 (19.6)
Statut ISS au diagnostic– n (%)	
I	18 (35.3)
II	11 (21.6)
III	14 (27.5)
Données manquantes	8 (15.7)
Profil cytogénétique	
Risque standard	27 (52.9)
Haut-risque	11 (21.6)
del(17p)	6 (11.8)
t(4;14)	5 (9.8)

Données manquantes	13 (25.6)
Intervalle entre le début de la 1 ^{ère} ligne et la 2 ^{ème} ligne (mois) – médiane (EIQ)	40.2 (30.9 – 53.4)
Intervalle entre la 1 ^{ère} et la 2 ^{nde} auto-HCT (mois) – médiane (EIQ)	40.4 (31.7 – 55.1)
Intervalle entre le début de la 2 ^{ème} ligne et la 2 ^{ème} auto-HCT (mois) – médiane (EIQ)	5.9 (4.8 – 8.1)
Nombre de cycles de KRd en induction – n (%)	
3 ou 4	25 (49.0)
5 ou 6	17 (33.3)
7 à 12	9 (17.7)
Schéma d'administration du Carfilzomib	
Bi-hebdomadaire	24 (46.2)
Hebdomadaire	11 (21.2)
Données manquantes	17 (32.7)
Chimiothérapie de conditionnement (2 ^{nde} auto-HCT)	
Melphalan	46 (90.1)
Melphalan, Bortezomib	2 (3.9)
Melphalan, Bendamustine	1 (2.0)
Melphalan, Busulfan	1 (2.0)
Cyclophosphamide	1 (2.0)
Consolidation après 2 ^{nde} auto-HCT – n (%)	
KRd	7 (13.7)
IRd	2 (3.9)
Maintenance après 2 ^{nde} auto-HCT – n (%)	
Lénalidomide	19 (37.3)
Pomalidomide	2 (3.9)
Bortezomib	1 (2.0)
Ixazomib	1 (2.0)
Thalidomide	1 (2.0)
Allo-HCT dans les suites de la 2 ^{nde} auto-HCT – n (%)	6 (11.8)

Traitements reçus à la 1ère auto-HCT

La description des patients et des traitements reçus lors de la première auto-HCT est donnée dans le **Tableau 6**. L'âge médian de la population à la première auto-HCT était 59 ans (EIQ 55 – 62). En induction, 16 patients avaient reçu la combinaison Bortezomib, Cyclophosphamide, Dexaméthasone (31.4%), 13 patients Bortezomib, Adriamycine, Dexaméthasone (25.5%), 7 patients Bortezomib, Dexaméthasone (13.6%), 7 patients Bortezomib, Thalidomide, Dexaméthasone (13.6%), 3 patients Cyclophosphamide, Thalidomide, Dexaméthasone (5.9%), 1 patient Bortezomib, Bendamustine, Dexaméthasone (2.0%), 1 patient Bortezomib, Lénalidomide, Dexaméthasone (2.0%) et 1 patient Lénalidomide, Dexaméthasone (2.0%). Toutes les auto-HCT avaient été conditionnées par Melphalan seul (100%). Cinq patients (9.8%) ont reçu un traitement de consolidation après la 1^{ère} auto-HCT : 2 patients ont reçu Bortezomib, Thalidomide, Dexaméthasone (3.9%), 2 patients ont reçu Carfilzomib, Lénalidomide, Dexaméthasone (3.9%), et 1 patient Lénalidomide, Dexaméthasone (2.0%). Neufs patients (17.7%) ont reçu un traitement de maintenance dans les suites de la 1^{ère} auto-HCT : 4 patients ont reçu Lénalidomide seul (7.8%), 1 patient Lénalidomide, Vorinostat (2.0%), 2 patients du Thalidomide (3.9%), 1 patient de l'Interféron (2.0%) et 1 patient de l'ixazomib (2.0%). La meilleure réponse après la 1^{ère} auto-HCT était une réponse complète ou une très bonne réponse partielle chez 44 patients (84.6%), une réponse partielle chez 7 patients (13.5%).

Tableau 6 : Description des traitements reçus à la première auto-HCT

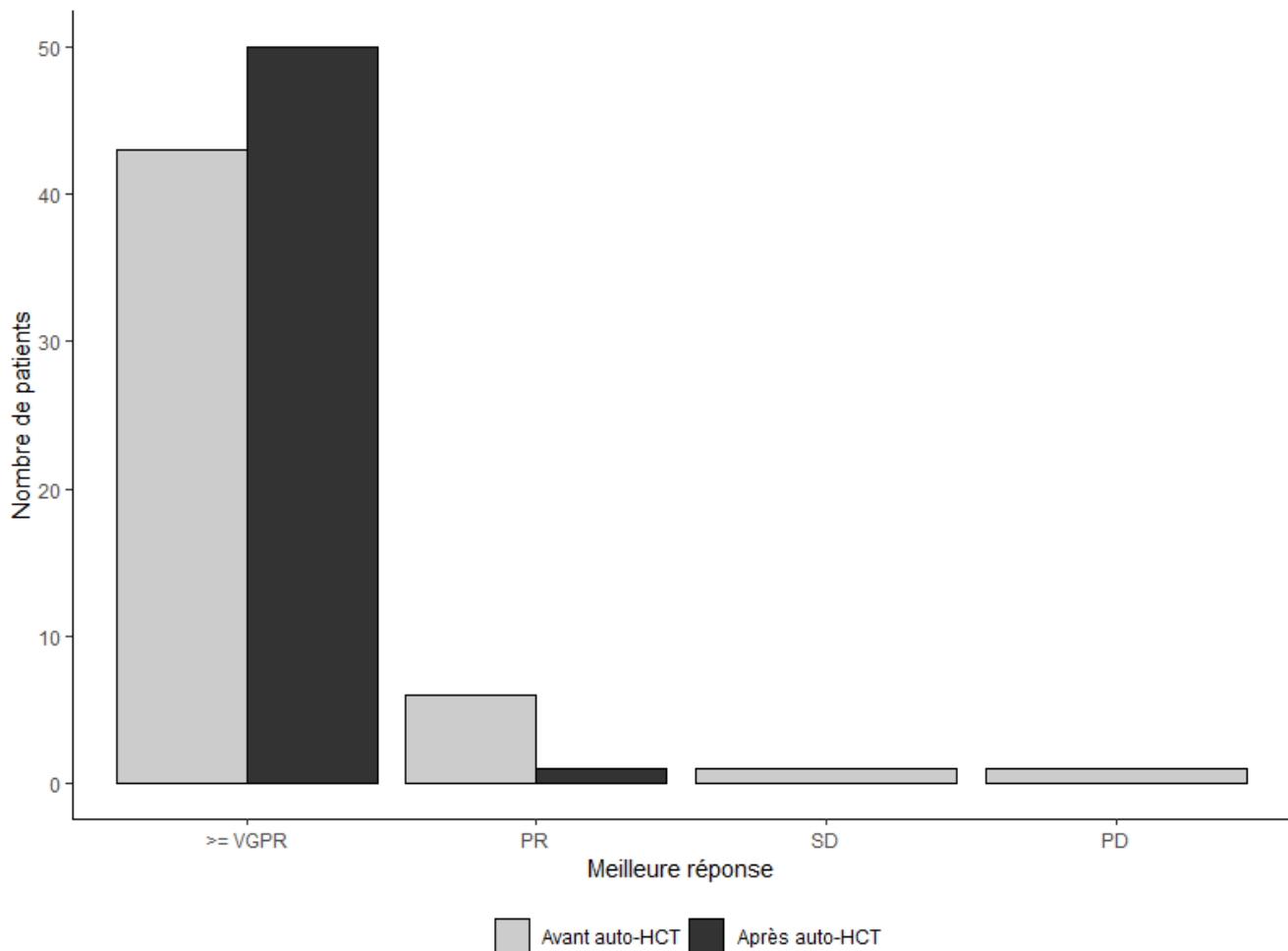
	Total
	(n = 51)
Age à la 1ère auto-HCT (années) – médiane (IQR)	59 (55 - 62)
Chimiothérapie d'induction – n (%)	
VCd	16 (31.4)
VAD	13 (25.5)
Vd	7 (13.6)
VTd	7 (13.6)
Cyclophosphamide, Thalidomide, Dexaméthasone	3 (5.9)
Bortezomib, Bendamustine, Dexaméthasone	1 (2.0)
VRd	1 (2.0)
Vd	1 (2.0)
Chimiothérapie de conditionnement – n (%)	
Melphalan	51 (100)
Consolidation après 1ère auto-HCT – n (%)	5 (9.8)
VTd	2 (3.9)
KRd	2 (3.9)
Rd	1 (2.0)
Maintenance après 1ère auto-HCT – n (%)	9 (17.7)
Lénalidomide	4 (7.8)
Lénalidomide + Vorinostat	1 (2.0)
Thalidomide	2 (3.9)
Interféron	1 (2.0)
Ixazomib	1 (2.0)
Meilleure réponse avant 1ère auto-HCT – n (%)	
Réponse complète ou Très bonne réponse partielle	30 (68.6)
Réponse partielle	20 (31.4)
Maladie stable	1 (2.0)
Maladie progressive	0
Meilleure réponse après 1ère auto-HCT – n (%)	
Réponse complète ou Très bonne réponse partielle	44 (84.6)

Réponse partielle	7 (13.5)
Maladie stable	0
Maladie progressive	0

Taux de réponse globale, survie sans rechute et survie globale

Les meilleures réponses au traitement observées, avant et après la 2nde auto-HCT sont représentées sur la **Figure 1**. On rapporte une très bonne réponse partielle *a minima* chez 43 patients (84.3%) avant l'auto-HCT contre 50 patients (98%) après l'auto-HCT, une réponse partielle chez 6 patients (11.7%) contre 1 patient (2.0%), une maladie stable chez 1 patient (2.0%) contre aucun et une maladie progressive chez 1 patient (2.0) contre aucun.

Figure 1 : Meilleures réponses observées, avant et après la 2nde auto-HCT



La médiane de suivi est 36.7 mois avec un suivi minimal à 5.34 mois et maximal à 58.0 mois. Concernant la survie sans rechute, il est rapporté au cours du suivi 26 rechutes et 9 décès. Sur ces 9 décès, 2 décès sont d'origine infectieuse dans les suites immédiates de l'auto-HCT (3.9%), 2 décès sont liés à une infection « tardives » à respectivement 21.5 et 41.7 mois de l'auto-HCT (3.9%), 1 décès dans les suites de la rechute (1.9%) et 1 décès pour cause « autre » (1.9%). Enfin, 3 décès sont survenus en raison d'une infection dans les suites d'une allo-HCT ultérieures (5.9%). Les courbes de survie globale et de survie sans rechute sont représentées dans les **Figures 2A** et **2B** respectivement. La médiane PFS est 32.6 mois (EIQ 23.1 – 39.3) et la médiane d'OS n'est pas atteinte. On note un taux d'OS de 86.3% à 36 mois et 82.4% à 48 mois.

Figure 2A : Survie sans rechute (PFS)

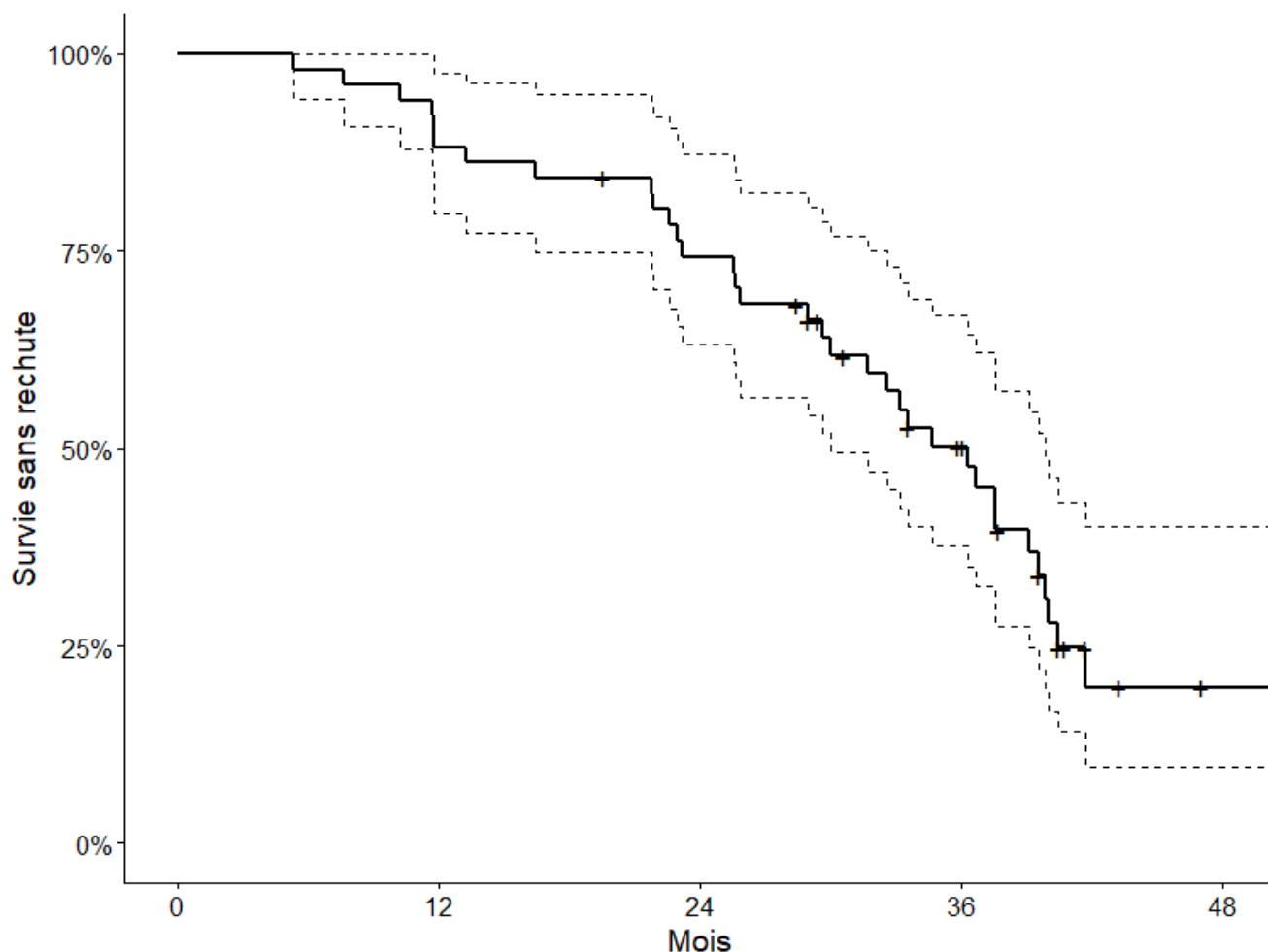
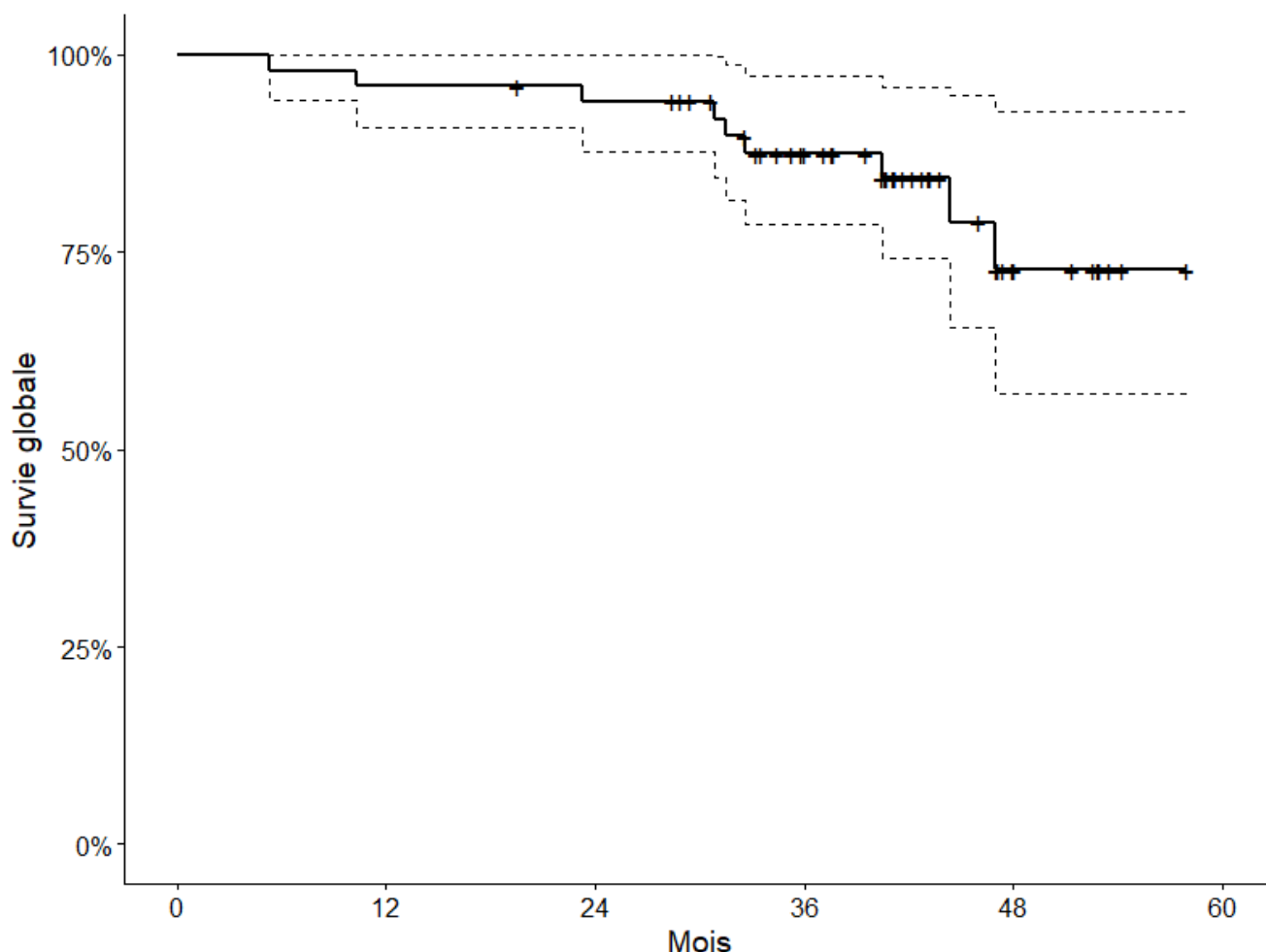


Figure 2B : Survie globale (OS)



Facteurs influençant l'OS et la PFS

L'étude univariée et multivariée de différents facteurs pouvant influencer sur l'OS et la PFS est résumée dans le **Tableau 7**. En analyse univariée étaient retrouvées 2 co-variables associées à une médiane de PFS statistiquement plus longue : un intervalle entre les 2 auto-HCT de plus de 4 ans (médiane 36.1 mois contre 30.6, $p = 0.02$, **Figure 3A**) et l'obtention d'une VGPR *a minima* avant la 2nde auto-HCT (médiane 33.5 mois contre 27.8 mois, $p = 0.01$, **Figure 3B**). Ces résultats sont également observés en analyse multivariée, avec respectivement *Hazard Ratio* (HR) = 0.41 (95% IC : 0.17 – 0.96), $p = 0.04$ et HR = 0.45 (95%

IC : 0.21 – 0.98), p = 0.04). En analyse uni ou multivariée il n'était cependant pas trouvé de lien statistique entre la durée de la PFS et l'âge > 65 ans, le score ISS, la profondeur de la réponse à la première auto-HCT, le profil de risque cytogénétique (**Figure 4A**), le nombre de cycle de KRd, le schéma d'administration, un traitement de maintenance ou encore une allo-HCT dans les suites de l'auto-HCT. Concernant l'OS, il n'était pas retrouvé en analyse univariée de co-variables significativement pertinentes, notamment le profil de risque cytogénétique (**Figure 4B**).

Tableau 7. Etude univariée et multivariée des facteurs influençant la PFS et l'OS

	PFS		HR (IC 95%)	OS
	Valeur p	Valeur p		Valeur p Univariée
	Univariée	Multivariée		
Age > 65 ans	0.5	/		0.8
Score ISS III	0.9	/		0.5
Haut-risque cytogénétique	1	/		0.16
VGPR à <i>minima</i> après 1 ^{ère} auto-HCT	0.6	/		0.6
Nombres de cycles de KRd	0.6	/		0.6
Schéma d'administration du Carfilzomib	0.9	/		0.4
VGPR à <i>minima</i> avant 2 ^{nde} auto-HCT	0.011	0.04	0.41 (0.17 – 0.96)	0.5
Intervalle > 4 ans entre les 2 auto-HCT	0.018	0.04	0.45 (0.21 – 0.98)	0.7
Allo-HCT avant la rechute	0.1	/		0.3
Traitement de maintenance	0.7	/		0.4

Figure 3A : Survie sans rechute (PFS) selon l'obtention d'une très bonne réponse partielle *a minima* ou non avant la 2nde auto-HCT

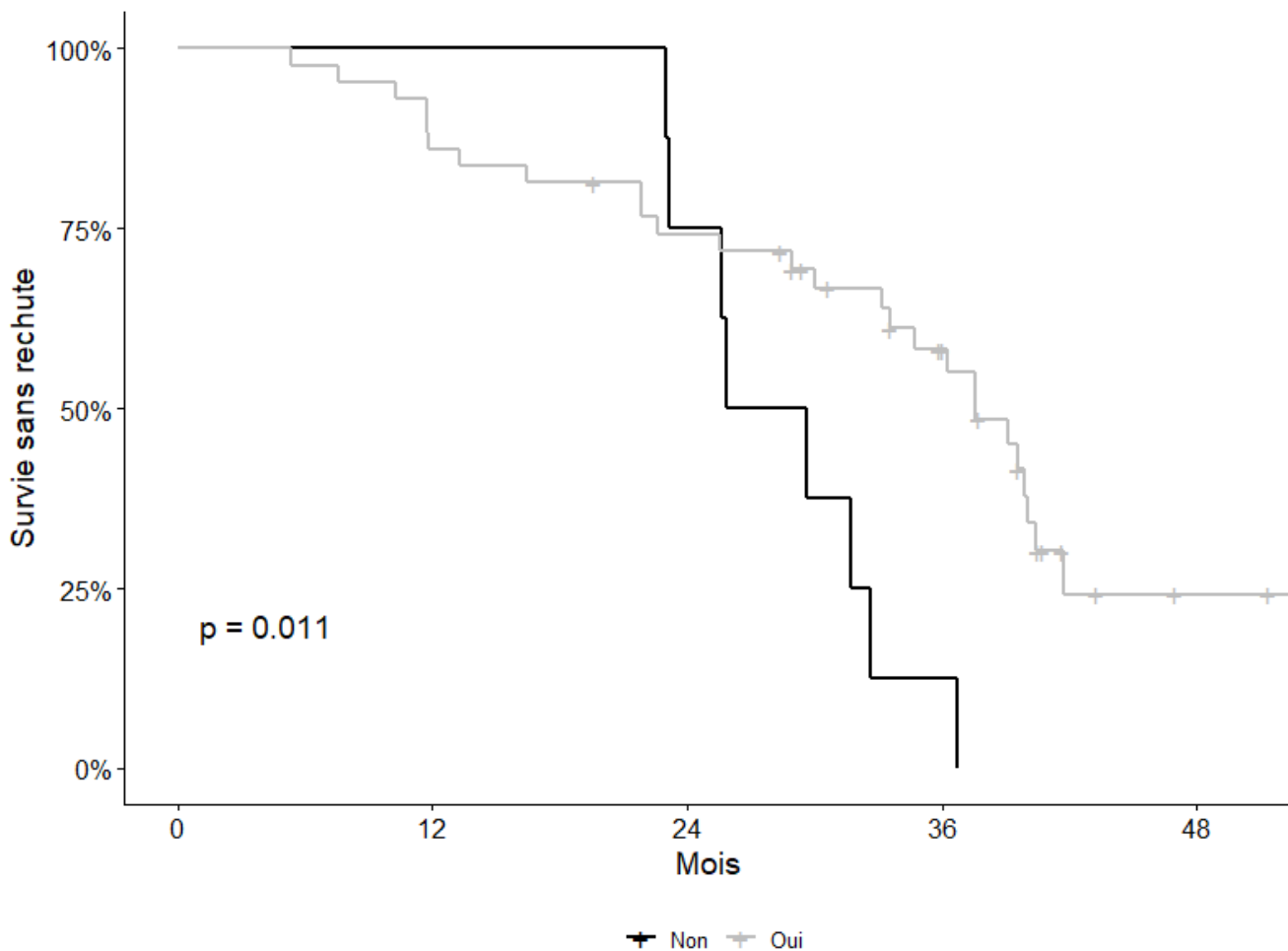


Figure 3B : Survie sans rechute (PFS) selon le délai entre les 2 autos-HCT

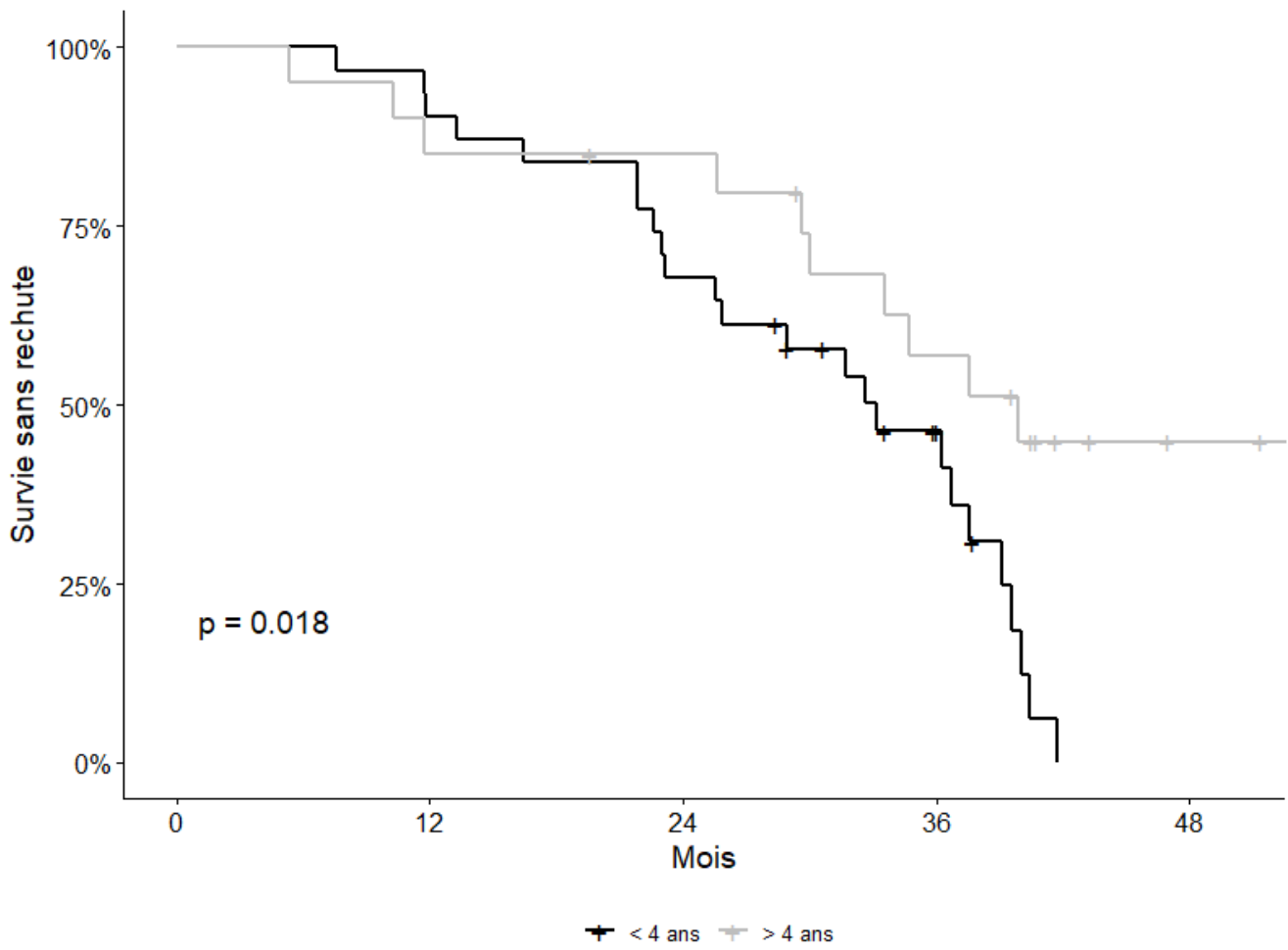


Figure 4A : Survie sans rechute (PFS) selon le profil cytogénétique

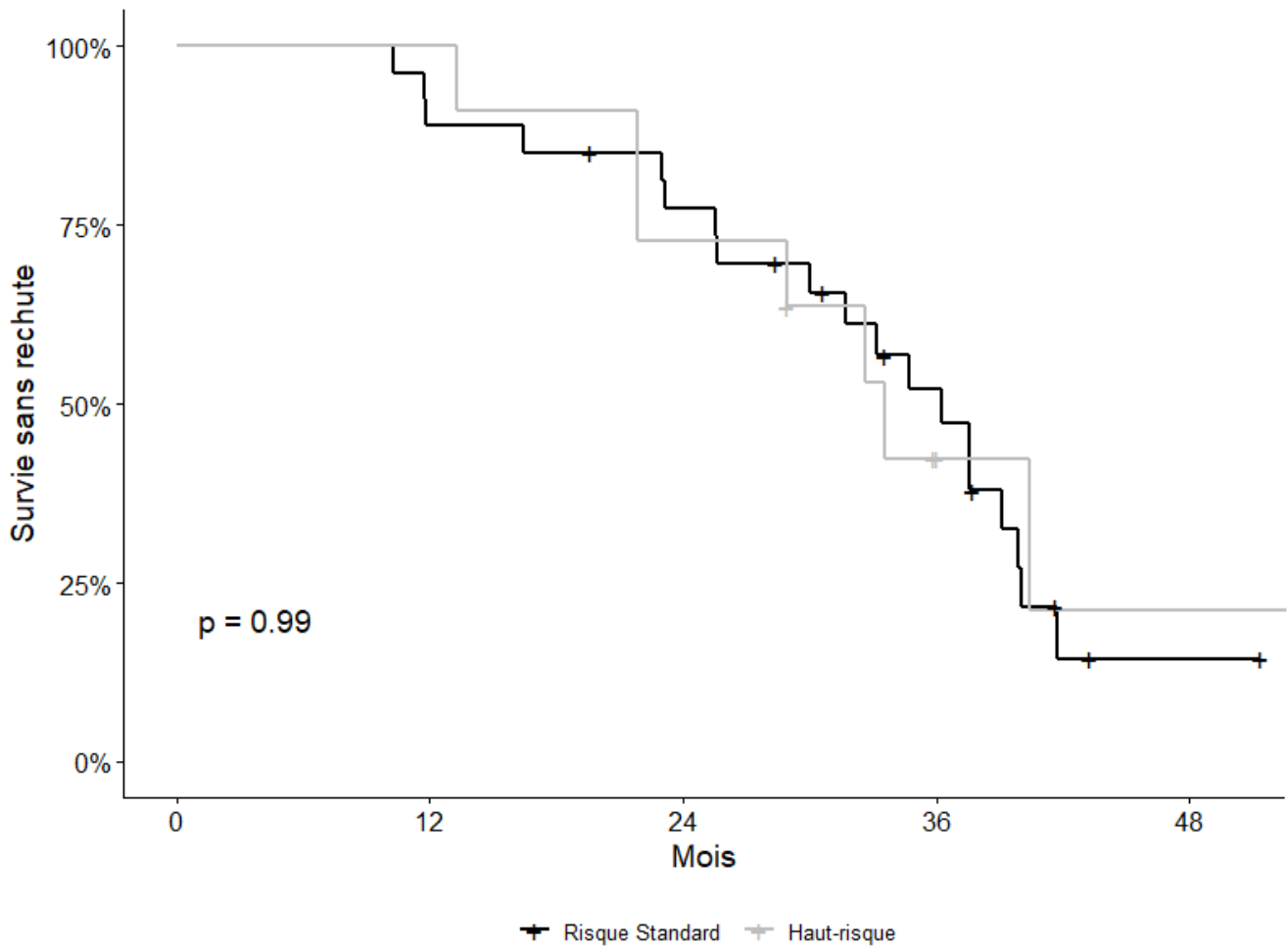
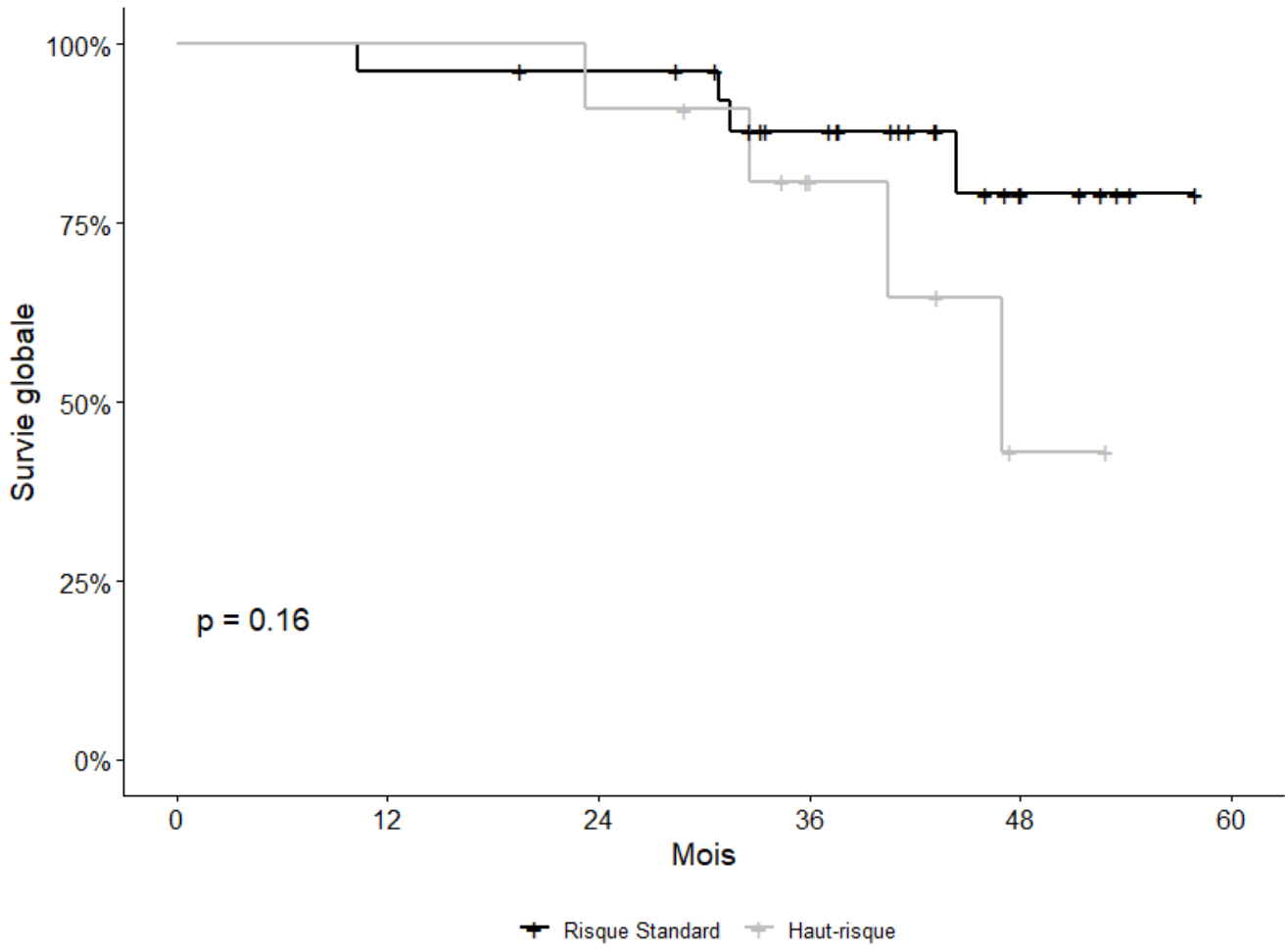


Figure 4B : Survie globale (OS) selon le profil cytogénétique



Discussion

Cette étude rétrospective, multicentrique, internationale, s'est intéressée aux caractéristiques et au devenir de 51 patients traités par l'association KRd en induction d'une intensification thérapeutique par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour un MM en 1^{ère} rechute. La médiane de PFS dans cette population était 32.6 mois et la médiane d'OS n'était pas atteinte. En analyse univariée et multivariée il était retrouvé qu'une très bonne réponse partielle *a minima* avant l'auto-HCT et/ou un délai > 4 ans entre les 2 auto-HCT étaient statistiquement associés à une meilleure PFS. Il n'était pas retrouvé de facteur statistiquement significatif sur l'OS. Cette étude confirme l'intérêt de cette séquence de traitement en 1^{ère} rechute d'un MM.

Comme discuté en introduction, il y a 3 combinaisons de traitement recommandées par l'EHA/ESMO en 2^{ème} ligne disponibles en Europe chez les patients ayant une sensibilité préservée au lénalidomide. S'il n'est évidemment pas possible de réaliser des comparaisons directes entre ces différentes études, il est intéressant de rappeler que l'étude ASPIRE retrouvait une médiane de PFS à 26.3 mois chez 396 patients après traitement par KRd seul après 1 à 3 lignes de traitement antérieurs.¹⁴³ Dans cet essai, la médiane de PFS était 29.6 mois pour les patients ayant reçu le KRd à la 1^{ère} rechute contre 25.8 mois pour les patients en 2^{ème} ou 3^{ème} rechute.³⁰⁹ Une étude de vie réelle, rétrospective, de la *Rete Ematologica Pugliese* (REP) chez 130 patients traité par KRd sans auto-HCT pour la 1^{ère} rechute d'un MM retrouvait une médiane de PFS à 24 mois et une médiane d'OS à 33 mois.³¹⁰ Dans l'essai TOURMALINE-MM1, s'intéressant à la combinaison IRd chez des patients ayant reçu 1 à 3 lignes de traitement, la médiane de PFS était 20.6 mois. La médiane de PFS était également à 20.6 mois chez les patients en 1^{ère} rechute contre 17.6 mois chez les patients en 2^{ème} ou

3^{ème} rechute.¹¹⁹ Enfin, dans l'essai POLLUX, qui étudiait la combinaison DRd chez des patients ayant reçu au moins 1 à 3 lignes de de traitement, la PFS retrouvée était 44.5 mois. Dans le sous-groupe « 1^{ère} rechute », après un suivi maximal à 50.9 mois, la médiane de PFS n'était pas atteinte tandis que le taux de PFS à 42 mois était de 57.3%.²⁹⁸ Une étude prospective, randomisée, serait ainsi nécessaire pour juger de l'efficacité d'une intensification thérapeutique à la 1^{ère} rechute d'un MM.

Dans notre analyse, les patients qui bénéficiaient d'une plus longue réponse thérapeutique étaient les patients ayant obtenu une très bonne réponse partielle a minima avant l'auto-HCT, indépendamment du nombre de cycle de KRd en induction, et les patients avec un long intervalle entre les 2 auto-HCT. Ces 2 paramètres sont également retrouvés dans l'analyse multivariée et la largeur des intervalles de confiance à 95% des HR peut-être attribué à une faible puissance statistique liée à la faible taille de notre échantillon. Comme vu précédemment, les différentes recommandations internationales proposent de 18 mois à 3 ans d'intervalle entre les 2 auto-HCT, mais notre étude retrouve un bénéfice statistiquement significatif au-delà de 4 ans. Il faut cependant noter que seuls 9 patients avaient reçu un traitement d'entretien à la suite de la 1^{ère} ligne de traitement. De manière intéressante, les patients avec des profils cytogénétiques standards et de hauts-risques ont des OS et des PFS non statistiquement différentes. Ceci conforte l'idée que l'intensification thérapeutique participe à améliorer le pronostic des patients avec un MM de haut-risque cytogénétique. Ces résultats doivent bien sûr être tempérés par le fait qu'il s'agit d'étude de sous-groupe avec des échantillons de faible taille. De plus, il y a plus de 25% de données de cytogénétique manquantes pour cette information et nous ne connaissons pas les cut-off retenus pour la détection de la del(17p), qui était centre-dépendant. Enfin, nous ne disposons pas d'analyse en biologie moléculaire, plus fines, non réalisées en routine à cette période. Dans l'étude, il

n'était pas retrouvé d'impact sur l'OS ou la PFS d'un traitement de consolidation ni de maintenance après auto-HCT. Nous ne disposons cependant pas d'information sur la durée exacte de ces traitements d'entretiens, du taux d'arrêt et certains de ces patients ont reçu des traitements non optimaux (comme du thalidomide ou du bortezomib). Il est enfin intéressant de noter que 6 patients ont reçu une allo-HCT dans les suites de l'auto-HCT, avant une éventuelle rechute. En étude univariée, il n'était pas retrouvé de bénéfice significatif sur la PFS ou l'OS et 2 patients sont décédés dans les suites immédiates de la procédure. Notre échantillon est cependant bien trop faible pour tirer une conclusion.

Selon les critères IMWG, un myélogramme affirmant un taux de plasmocytes < 10% est nécessaire pour affirmer la réponse complète. Cependant, il est fréquent de classer les patients en réponse complète par excès lorsque le composant monoclonal devient indétectable dans le sang, sans réaliser de myélogramme. Cette étude étant rétrospective, multicentrique et internationale, le choix de ne pas séparer les patients ayant obtenu une VGPR des patients ayant obtenu une CR a donc été pris.

Les principales limites de cette étude sont ses caractères rétrospectif et descriptif. Il existe de plus un important biais de sélection : en identifiant les patients ayant eu une 2nde auto-HCT, nous n'incluons pas les patients ayant reçu une induction par KRd dans le but d'avoir une auto-HCT par la suite mais qui n'en ont pas bénéficié, à cause d'un effet secondaire ou d'un manque d'efficacité du traitement par exemple. Cette étude nous permet néanmoins d'explorer les différents facteurs pouvant permettre d'identifier quel type de patient bénéficierait le plus d'une 2nde auto-HCT. C'est en effet une question extrêmement fréquente à laquelle les cliniciens sont confrontés et à laquelle il n'existe pas de franche réponse. De plus, devant les très bons résultats affichés par les associations sans 2^{ème} auto-HCT et alors que les traitements par anticorps bispécifiques & CAR-T cells se démocratisent,

la question même de l'intérêt de réaliser une nouvelle auto-HCT chez un patient éligible se pose. C'est un traitement qui comporte un risque de complication à court terme et il est tout de même à déplorer ici 2 décès liés à la procédure. De plus, l'intensification thérapeutique par melphalan était associée à un risque légèrement plus important de cancer secondaire dans une étude à long terme de l'essai IFM 2009.³¹¹ En sus, l'hospitalisation longue et prolongée est souvent mal vécue par les patients habitués à un traitement ambulatoire tandis que l'alopécie induite par le melphalan à haute dose peut-être difficile sur un plan moral.

En conclusion, l'association KRd en induction d'une 2^{nde} auto-HCT est un traitement sûr et efficace chez les patients présentant un MM en 1^{ère} rechute et éligibles à une auto-HCT, y compris chez les patients âgés de plus de 65 ans. Celle-ci doit être particulièrement considérée chez les patients avec un délai théorique > 4 ans entre les 2 auto-HCT et/ou une VGPR *a minima* à l'issue de l'induction.

Liste des tableaux

Tableau 1. Critères diagnostiques des dyscrasies plasmocytaires, adaptés d'après l'IMWG.²³

Tableau 2. Classification ISS, adaptée d'après l'IMWG²³.

Tableau 3. Classification R-ISS, adaptée d'après l'IMWG²³

Tableau 4 : Evaluation de la réponse et rechute, adaptée de l'IMWG²³

Tableau 5 : Description de la population

Tableau 6 : Description des traitements reçus à la première auto-HCT

Tableau 7. Etude univariée et multivariée des facteurs influençant la PFS et l'OS

Liste des figures

Figure 1 : Meilleures réponses observées, avant et après la 2^{nde} auto-HCT

Figure 2A : Survie sans rechute (PFS)

Figure 2B : Survie globale (OS)

Figure 3A : Survie sans rechute (PFS) selon l'obtention d'une très bonne réponse partielle à *minima* ou non avant la 2^{nde} auto-HCT

Figure 3B : Survie sans rechute (PFS) selon le délai entre les 2 autos-HCT

Figure 4A : Survie sans rechute (PFS) selon le profil cytogénétique

Figure 4B : Survie globale (OS) selon le profil cytogénétique

Références

1. Facon T, Yakoub-Agha I et Leleu X. Myélome multiple. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie, 13-014-E-10, 2003, 15p.
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2017;28:iv52-iv61. doi:10.1093/annonc/mdx096
3. Palumbo A, Brinchen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2011;118(17):4519-4529. doi:10.1182/blood-2011-06-358812
4. Myeloma - Cancer Stat Facts. SEER. Accessed January 24, 2022. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>
5. RA 59. Tableau - Tableaux des maladies professionnelles - INRS. Accessed January 24, 2022. <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RA%2059>
6. Sergantianis TN, Zagouri F, Tsilimidis G, et al. Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(10):563-577.e3. doi:10.1016/j.clml.2015.06.003
7. Riccardi A, Gobbi PG, Ucci G, et al. Changing clinical presentation of multiple myeloma. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 1991;27(11):1401-1405. doi:10.1016/0277-5379(91)90020-e
8. Raje NS, Bhatta S, Terpos E. Role of the RANK/RANKL Pathway in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2019;25(1):12-20. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-1537
9. Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F. Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood*. 2002;99(4):1305-1313. doi:10.1182/blood.v99.4.1305
10. Grzasko N, Dmoszynska A, Hus M, Soroka-Wojtaszko M. Stimulation of erythropoiesis by thalidomide in multiple myeloma patients: its influence on FasL, TRAIL and their receptors on erythroblasts. *Haematologica*. 2006;91(3):386-389.
11. Maia C, Puig N, Cedena MT, et al. Biological and clinical significance of dysplastic hematopoiesis in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2020;135(26):2375-2387. doi:10.1182/blood.2019003382
12. Bhandari J, Awais M, Aeddula NR. Cryoglobulinemia. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2021. Accessed November 8, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557606/>
13. Bahlis NJ, Lazarus HM. Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted? *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(1):7-15. doi:10.1038/sj.bmt.1705395
14. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(1):107-113. doi:10.3324/haematol.2014.107714
15. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2007;138(5):563-579. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06705.x
16. Hargreaves RM, Lea JR, Griffiths H, et al. Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma. *J Clin Pathol*. 1995;48(3):260-266. doi:10.1136/jcp.48.3.260
17. Offidani M, Corvatta L, Polloni C, et al. Infectious complications in patients with multiple myeloma treated with new drug combinations containing thalidomide. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(5):776-785. doi:10.3109/10428194.2011.555027
18. Karlsson J, Andréasson B, Kondori N, et al. Comparative study of immune status to infectious agents in elderly patients with multiple myeloma, Waldenström's macroglobulinemia, and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Vaccine Immunol CVI*. 2011;18(6):969-977. doi:10.1128/CVI.00021-11
19. Magee C, Vella JP, Tormey WP, Walshe JJ. Multiple myeloma and renal failure: one center's experience. *Ren Fail*. 1998;20(4):597-606. doi:10.3109/08860229809045152

20. Sathick IJ, Drosou ME, Leung N. Myeloma light chain cast nephropathy, a review. *J Nephrol*. 2019;32(2):189-198. doi:10.1007/s40620-018-0492-4
21. Sanders PW. Mechanisms of Light Chain Injury along the Tubular Nephron. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(11):1777-1781. doi:10.1681/ASN.2012040388
22. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23(1):3-9. doi:10.1038/leu.2008.291
23. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
24. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2021;32(3):309-322. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.014
25. Arroz M, Came N, Lin P, et al. Consensus guidelines on plasma cell myeloma minimal residual disease analysis and reporting. *Cytometry B Clin Cytom*. 2016;90(1):31-39. doi:10.1002/cyto.b.21228
26. Dutoit JC, Verstraete KL. MRI in multiple myeloma: a pictorial review of diagnostic and post-treatment findings. *Insights Imaging*. 2016;7(4):553-569. doi:10.1007/s13244-016-0492-7
27. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;354(13):1362-1369. doi:10.1056/NEJMoa054494
28. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113(22):5412-5417. doi:10.1182/blood-2008-12-194241
29. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009;113(22):5418-5422. doi:10.1182/blood-2008-12-195008
30. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(7):859-866. doi:10.4065/79.7.859
31. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002;346(8):564-569. doi:10.1056/NEJMoa01133202
32. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2582-2590. doi:10.1056/NEJMoa070389
33. Gundesen MT, Lund T, Moeller HEH, Abildgaard N. Plasma Cell Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(1):8. doi:10.1007/s11912-019-0754-x
34. Sant M, Allemanni C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-3734. doi:10.1182/blood-2010-05-282632
35. Palumbo A, Gay F, Spencer A, et al. A Phase III Study Of ASCT Vs Cyclophosphamide-Lenalidomide-Dexamethasone and Lenalidomide-Prednisone Maintenance Vs Lenalidomide Alone In Newly Diagnosed Myeloma Patients. *Blood*. 2013;122:763-763. doi:10.1182/blood.V122.21.763.763
36. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):895-905. doi:10.1056/NEJMoa1402888
37. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(24):2946-2955. doi:10.1200/JCO.2011.39.6820
38. Gay F, Magarotto V, Crippa C, et al. Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. *Blood*. 2013;122(8):1376-1383. doi:10.1182/blood-2013-02-483073
39. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib Plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine Plus Doxorubicin Plus Dexamethasone As Induction Treatment Prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4621-4629. doi:10.1200/JCO.2009.27.9158

40. Bortezomib therapy response is independent of cytogenetic abnormalities in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Res.* 2007;31(6):779-782. doi:10.1016/j.leukres.2006.08.002
41. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *The Lancet.* 2010;376(9758):2075-2085. doi:10.1016/S0140-6736(10)61424-9
42. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014;32(7):634-640. doi:10.1200/JCO.2013.52.0023
43. Magarotto V, Bringhen S, Musto P, et al. Doublet Vs Triplet Lenalidomide-Containing Regimens in Newly Diagnosed Myeloma Patients, Younger or Older Than 75 Years: Subgroup Analysis of a Phase III Study. *Blood.* 2014;124(21):2110-2110. doi:10.1182/blood.V124.21.2110.2110
44. Larocca A, Cavallo F, Magarotto V, et al. Reduced Dose-Intensity Subcutaneous Bortezomib Plus Prednisone (VP) Or Plus Cyclophosphamide (VCP) Or Plus Melphalan (VMP) For Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Older Than 75 Years Of Age. *Blood.* 2013;122(21). doi:10.1182/blood.V122.21.539.539
45. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood.* 2012;120(8):1589-1596. doi:10.1182/blood-2012-02-408922
46. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(1):28-35. doi:10.1001/jamaoncol.2016.3160
47. Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood.* 2018;132(23):2456-2464. doi:10.1182/blood-2018-06-858613
48. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primer.* 2017;3:17046. doi:10.1038/nrdp.2017.46
49. 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.* 2017;14(2):100-113. doi:10.1038/nrclinonc.2016.122
50. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015;33(26):2863-2869. doi:10.1200/JCO.2015.61.2267
51. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia.* 2014;28(2):269-277. doi:10.1038/leu.2013.247
52. Recommandations pour la prise en charge cytogénétique des myélomes multiples établies par le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH). *Pathol Biol.* 2004;52(5):263-264. doi:10.1016/j.patbio.2004.04.011
53. 23-Focus-Myelome-Multiple-Biomnis.pdf. Accessed May 24, 2021. <https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2015/12/23-Focus-Myelome-Multiple-Biomnis.pdf>
54. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* 2016;127(24):2955-2962. doi:10.1182/blood-2016-01-631200
55. Ikbali Atli E, Gurkan H, Onur Kirkizlar H, et al. Pros and Cons for Fluorescent in Situ Hybridization, Karyotyping and Next Generation Sequencing for Diagnosis and Follow-up of Multiple Myeloma. *Balk J Med Genet BJMG.* 2021;23(2):59-64. doi:10.2478/bjmg-2020-0020
56. Bolli N, Bianconi G, Moarii M, et al. Analysis of the genomic landscape of multiple myeloma highlights novel prognostic markers and disease subgroups. *Leukemia.* 2018;32(12):2604-2616. doi:10.1038/s41375-018-0037-9

57. Yellapantula V, Hultcrantz M, Rustad EH, et al. Comprehensive detection of recurring genomic abnormalities: a targeted sequencing approach for multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2019;9(12):1-9. doi:10.1038/s41408-019-0264-y
58. Romano A, Palumbo GA, Parrinello NL, Conticello C, Martello M, Terragna C. Minimal Residual Disease Assessment Within the Bone Marrow of Multiple Myeloma: A Review of Caveats, Clinical Significance and Future Perspectives. *Front Oncol.* 2019;9:699. doi:10.3389/fonc.2019.00699
59. Kumar S, Zhang L, Dispenzieri A, et al. Relationship between elevated immunoglobulin free light chain and the presence of IgH translocations in multiple myeloma. *Leukemia.* 2010;24(8):1498-1505. doi:10.1038/leu.2010.128
60. González D, van der Burg M, García-Sanz R, et al. Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood.* 2007;110(9):3112-3121. doi:10.1182/blood-2007-02-069625
61. Katoh M, Nakagama H. FGF receptors: cancer biology and therapeutics. *Med Res Rev.* 2014;34(2):280-300. doi:10.1002/med.21288
62. Chesi M, Nardini E, Lim RS, Smith KD, Kuehl WM, Bergsagel PL. The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts. *Blood.* 1998;92(9):3025-3034.
63. Xie Z, Chng WJ. MMSET: Role and Therapeutic Opportunities in Multiple Myeloma. *BioMed Res Int.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/636514
64. Keats JJ, Maxwell CA, Taylor BJ, et al. Overexpression of transcripts originating from the MMSET locus characterizes all t(4;14)(p16;q32)-positive multiple myeloma patients. *Blood.* 2005;105(10):4060-4069. doi:10.1182/blood-2004-09-3704
65. Keats JJ, Reiman T, Maxwell CA, et al. In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression. *Blood.* 2003;101(4):1520-1529. doi:10.1182/blood-2002-06-1675
66. Santra M, Zhan F, Tian E, Barlogie B, Shaughnessy J. A subset of multiple myeloma harboring the t(4;14)(p16;q32) translocation lacks FGFR3 expression but maintains an IGH/MMSET fusion transcript. *Blood.* 2003;101(6):2374-2376. doi:10.1182/blood-2002-09-2801
67. Stec I, Wright TJ, van Ommen GJ, et al. WHSC1, a 90 kb SET domain-containing gene, expressed in early development and homologous to a Drosophila dysmorphia gene maps in the Wolf-Hirschhorn syndrome critical region and is fused to IgH in t(4;14) multiple myeloma. *Hum Mol Genet.* 1998;7(7):1071-1082. doi:10.1093/hmg/7.7.1071
68. Kuo AJ, Cheung P, Chen K, et al. NSD2 links dimethylation of histone H3 at lysine 36 to oncogenic programming. *Mol Cell.* 2011;44(4):609-620. doi:10.1016/j.molcel.2011.08.042
69. Karlin L, Soulier J, Chandesis O, et al. Clinical and biological features of t(4;14) multiple myeloma: a prospective study. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(2):238-246. doi:10.3109/10428194.2010.537795
70. Chang H, Sloan S, Li D, et al. The t(4;14) is associated with poor prognosis in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplant. *Br J Haematol.* 2004;125(1):64-68. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.04867.x
71. Moreau P, Facon T, Leleu X, et al. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood.* 2002;100(5):1579-1583. doi:10.1182/blood-2002-03-0749
72. Chesi M, Bergsagel PL, Shonukan OO, et al. Frequent Dysregulation of the c-maf Proto-Oncogene at 16q23 by Translocation to an Ig Locus in Multiple Myeloma. *Blood.* 1998;91(12):4457-4463. doi:10.1182/blood.V91.12.4457
73. Kataoka K, Nishizawa M, Kawai S. Structure-function analysis of the maf oncogene product, a member of the b-Zip protein family. *J Virol.* 1993;67(4):2133-2141.
74. Hurt EM, Wiestner A, Rosenwald A, et al. Overexpression of c-maf is a frequent oncogenic event in multiple myeloma that promotes proliferation and pathological interactions with bone marrow stroma. *Cancer Cell.* 2004;5(2):191-199. doi:10.1016/S1535-6108(04)00019-4
75. Eychène A, Rocques N, Pouponnot C. A new MAFia in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(9):683-693. doi:10.1038/nrc2460

76. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*. 2003;101(11):4569-4575. doi:10.1182/blood-2002-10-3017
77. Narita T, Inagaki A, Kobayashi T, et al. t(14;16)-positive multiple myeloma shows negativity for CD56 expression and unfavorable outcome even in the era of novel drugs. *Blood Cancer J*. 2015;5(2):e285-e285. doi:10.1038/bcj.2015.6
78. Byun JM, Kim D, Shin DY, Kim I, Koh Y, Yoon SS. Combination of Genetic Aberration With International Staging System Classification for Stratification of Asian Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. *In Vivo*. 2019;33(2):611-619. doi:10.21873/invivo.11518
79. Goldman-Mazur S, Jurczynszyn A, Castillo JJ, et al. A multicenter retrospective study of 223 patients with t(14;16) in multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2020;95(5):503-509. doi:https://doi.org/10.1002/ajh.25758
80. Avet-Loiseau H, Malard F, Campion L, et al. Translocation t(14;16) and multiple myeloma: is it really an independent prognostic factor? *Blood*. 2011;117(6):2009-2011. doi:10.1182/blood-2010-07-295105
81. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 2010;376(9758):2075-2085. doi:10.1016/S0140-6736(10)61424-9
82. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood*. 2012;119(9):2100-2105. doi:10.1182/blood-2011-11-390658
83. Ciriello G, Miller ML, Aksoy BA, Senbabaoglu Y, Schultz N, Sander C. Emerging landscape of oncogenic signatures across human cancers. *Nat Genet*. 2013;45(10):1127-1133. doi:10.1038/ng.2762
84. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris C. p53 mutations in human cancers. *Science*. 1991;253(5015):49-53. doi:10.1126/science.1905840
85. Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell*. 1989;57(7):1083-1093. doi:10.1016/0092-8674(89)90045-7
86. The Cancer Genome Atlas Research Network, Weinstein JN, Collisson EA, et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nat Genet*. 2013;45(10):1113-1120. doi:10.1038/ng.2764
87. Donehower LA, Soussi T, Korkut A, et al. Integrated Analysis of TP53 Gene and Pathway Alterations in The Cancer Genome Atlas. *Cell Rep*. 2019;28(5):1370-1384.e5. doi:10.1016/j.celrep.2019.07.001
88. Lohr JG, Stojanov P, Carter SL, et al. Widespread Genetic Heterogeneity in Multiple Myeloma: Implications for Targeted Therapy. *Cancer Cell*. 2014;25(1):91-101. doi:10.1016/j.ccr.2013.12.015
89. Walker BA, Samur MK, Mavrommatis K, et al. The Multiple Myeloma Genome Project: Development of a Molecular Segmentation Strategy for the Clinical Classification of Multiple Myeloma. *Blood*. 2016;128(22):196-196. doi:10.1182/blood.V128.22.196.196
90. Flynt E, Bisht K, Sridharan V, Ortiz M, Towfic F, Thakurta A. Prognosis, Biology, and Targeting of TP53 Dysregulation in Multiple Myeloma. *Cells*. 2020;9(2):287. doi:10.3390/cells9020287
91. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood*. 2007;109(8):3489-3495. doi:10.1182/blood-2006-08-040410
92. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-2869. doi:10.1200/JCO.2015.61.2267
93. Corre J, Perrot A, Caillot D, et al. del(17p) without TP53 mutation confers a poor prognosis in intensively treated newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Blood*. 2021;137(9):1192-1195. doi:10.1182/blood.2020008346
94. Lodé L, Eveillard M, Trichet V, et al. Mutations in TP53 are exclusively associated with del(17p) in multiple myeloma. *Haematologica*. 2010;95(11):1973-1976. doi:10.3324/haematol.2010.023697
95. Neben K, Jauch A, Bertsch U, et al. Combining Chromosomal Aberrations t(4;14) and Del(17p13) with ISS Allows a Stratification of Myeloma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation *Haematologica* 2010 [Epub Ahead of Print].; 2010.

96. Merz M, Hielscher T, Seckinger A, et al. Baseline characteristics, chromosomal alterations, and treatment affecting prognosis of deletion 17p in newly diagnosed myeloma: Outcome of myeloma patients with deletion 17p. *Am J Hematol.* 2016;91(11):E473-E477. doi:10.1002/ajh.24533
97. Shah V, Johnson DC, Sherborne AL, et al. Subclonal TP53 copy number is associated with prognosis in multiple myeloma. *Blood.* 2018;132(23):2465-2469. doi:10.1182/blood-2018-06-857250
98. Chen MH, Qi CXY, Saha MN, Chang H. p53 Nuclear Expression Correlates With Hemizygous TP53 Deletion and Predicts an Adverse Outcome for Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated With Lenalidomide. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(2):208-212. doi:10.1309/AJCPHC85DGAXZDBE
99. Chang H, Trieu Y, Qi X, Jiang NN, Xu W, Reece D. Impact of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with bortezomib: Adverse effect of 1q21 gains. *Leuk Res.* 2011;35(1):95-98. doi:10.1016/j.leukres.2010.05.002
100. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood.* 2012;119(4):940-948. doi:10.1182/blood-2011-09-379164
101. Neben K, Jauch A, Bertsch U, et al. Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Haematologica.* 2010;95(7):1150-1157. doi:10.3324/haematol.2009.016436
102. Cohen YC, Saranga A, Gatt ME, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in high-risk newly diagnosed multiple myeloma patients carrying the 17p deletion: An observational multi-center retrospective study. *Am J Hematol.* 2018;93(6):810-815. doi:10.1002/ajh.25098
103. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(7):621-631. doi:10.1056/NEJMoa1505654
104. An G, Li Z, Tai YT, et al. The Impact of Clone Size on the Prognostic Value of Chromosome Aberrations by Fluorescence In Situ Hybridization in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2015;21(9):2148-2156. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2576
105. Thanendrarajan S, Tian E, Qu P, et al. The level of deletion 17p and bi-allelic inactivation of TP53 has a significant impact on clinical outcome in multiple myeloma. *Haematologica.* 2017;102(9):e364-e367. doi:10.3324/haematol.2017.168872
106. Thakurta A, Ortiz M, Bleuca P, et al. High subclonal fraction of 17p deletion is associated with poor prognosis in multiple myeloma. *Blood.* 2019;133(11):1217-1221. doi:10.1182/blood-2018-10-880831
107. Chng WJ, Price-Troska T, Gonzalez-Paz N, et al. Clinical significance of TP53 mutation in myeloma. *Leukemia.* 2007;21(3):582-584. doi:10.1038/sj.leu.2404524
108. Owen RG, Davis SA, Randerson J, et al. p53 gene mutations in multiple myeloma. *Mol Pathol.* 1997;50(1):18-20. doi:10.1136/mp.50.1.18
109. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, et al. Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple myeloma. *Blood.* 2018;132(6):587-597. doi:10.1182/blood-2018-03-840132
110. Fogli S, Galimberti S, Gori V, Del Re M, Danesi R. Pharmacology differences among proteasome inhibitors: Implications for their use in clinical practice. *Pharmacol Res.* 2021;167:105537. doi:10.1016/j.phrs.2021.105537
111. Nathan JA, Spinnenhirn V, Schmidtke G, Basler M, Groettrup M, Goldberg AL. Immuno- and Constitutive Proteasomes Do Not Differ in Their Abilities to Degrade Ubiquitinated Proteins. *Cell.* 2013;152(5):1184-1194. doi:10.1016/j.cell.2013.01.037
112. Obeng EA, Carlson LM, Gutman DM, Harrington WJ Jr, Lee KP, Boise LH. Proteasome inhibitors induce a terminal unfolded protein response in multiple myeloma cells. *Blood.* 2006;107(12):4907-4916. doi:10.1182/blood-2005-08-3531
113. Accardi F, Toscani D, Bolzoni M, Dalla Palma B, Aversa F, Giuliani N. Mechanism of Action of Bortezomib and the New Proteasome Inhibitors on Myeloma Cells and the Bone Microenvironment: Impact on Myeloma-Induced Alterations of Bone Remodeling. *BioMed Res Int.* 2015;2015:e172458. doi:10.1155/2015/172458

114. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A Phase 2 Study of Bortezomib in Relapsed, Refractory Myeloma. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2609-2617. doi:10.1056/NEJMoa030288
115. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2487-2498. doi:10.1056/NEJMoa043445
116. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359(9):906-917. doi:10.1056/NEJMoa0801479
117. Lancman G, Tremblay D, Barley K, et al. The Effect of Novel Therapies in High-Molecular-Risk Multiple Myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol HO.* 2017;15(11):870-879.
118. Avet-Loiseau H, Moreau P, Mathiot C, et al. Use of bortezomib to overcome the poor prognosis of t(4;14), but not del(17p), in young patients with newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2010;28(15_suppl):8113-8113. doi:10.1200/jco.2010.28.15_suppl.8113
119. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1621-1634. doi:10.1056/NEJMoa1516282
120. Krishnan A, Kapoor P, Palmer JM, et al. Phase I/II trial of the oral regimen ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2018;32(7):1567-1574. doi:10.1038/s41375-018-0038-8
121. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 2019;393(10168):253-264. doi:10.1016/S0140-6736(18)33003-4
122. Ziogas DC, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. An overview of the role of carfilzomib in the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(17):1883-1897. doi:10.1080/14656566.2017.1404575
123. Besse A, Stolze SC, Rasche L, et al. Carfilzomib resistance due to ABCB1/MDR1 overexpression is overcome by nelfinavir and lopinavir in multiple myeloma. *Leukemia.* 2018;32(2):391-401. doi:10.1038/leu.2017.212
124. O'Connor OA, Stewart AK, Vallone M, et al. A phase 1 dose escalation study of the safety and pharmacokinetics of the novel proteasome inhibitor carfilzomib (PR-171) in patients with hematologic malignancies. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2009;15(22):7085-7091. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0822
125. Squifflet P, Michiels S, Siegel D, et al. Relationship Between Carfilzomib Dose and Efficacy Outcomes in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15(11):680-686. doi:10.1016/j.clml.2015.09.005
126. Papadopoulos KP, Siegel DS, Vesole DH, et al. Phase I study of 30-minute infusion of carfilzomib as single agent or in combination with low-dose dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015;33(7):732-739. doi:10.1200/JCO.2013.52.3522
127. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):27-38. doi:10.1016/S1470-2045(15)00464-7
128. Berenson JR, Cartmell A, Bessudo A, et al. CHAMPION-1: a phase 1/2 study of once-weekly carfilzomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016;127(26):3360-3368. doi:10.1182/blood-2015-11-683854
129. Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):953-964. doi:10.1016/S1470-2045(18)30354-1
130. Landgren O, Sonneveld P, Jakubowiak A, et al. Carfilzomib with immunomodulatory drugs for the treatment of newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia.* 2019;33(9):2127-2143. doi:10.1038/s41375-019-0517-6
131. Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate

- autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1317-1330. doi:10.1016/S1470-2045(20)30452-6
132. Biran N, Siegel D, Berdeja JG, et al. Weekly carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: A phase 1b study. *Am J Hematol.* 2019;94(7):794-802. doi:10.1002/ajh.25498
 133. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood.* 2015;126(20):2284-2290. doi:10.1182/blood-2015-05-643320
 134. Bringhen S, Mina R, Cafro AM, et al. Once-weekly carfilzomib, pomalidomide, and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory myeloma: a phase I/II study. *Leukemia.* 2018;32(8):1803-1807. doi:10.1038/s41375-018-0024-1
 135. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet.* 2020;396(10245):186-197. doi:10.1016/S0140-6736(20)30734-0
 136. Leleu X, Beksac M, Chou T, et al. Efficacy and safety of weekly carfilzomib (70 mg/m²), dexamethasone, and daratumumab (KdD70) is comparable to twice-weekly KdD56 while being a more convenient dosing option: a cross-study comparison of the CANDOR and EQUULEUS studies. *Leuk Lymphoma.* 2021;62(2):358-367. doi:10.1080/10428194.2020.1832672
 137. Bringhen S, D'Agostino M, De Paoli L, et al. Phase 1/2 study of weekly carfilzomib, cyclophosphamide, dexamethasone in newly diagnosed transplant-ineligible myeloma. *Leukemia.* 2018;32(4):979-985. doi:10.1038/leu.2017.327
 138. Bringhen S, Petrucci MT, Larocca A, et al. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. *Blood.* 2014;124(1):63-69. doi:10.1182/blood-2014-03-563759
 139. Mina R, Bonello F, Petrucci MT, et al. Carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone for newly diagnosed, high-risk myeloma patients not eligible for transplant: a pooled analysis of two studies. *Haematologica.* 2021;106(4):1079-1085. doi:10.3324/haematol.2019.243428
 140. Siegel D, Martin T, Nooka A, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica.* 2013;98(11):1753-1761. doi:10.3324/haematol.2013.089334
 141. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, et al. Cardiac and renal complications of carfilzomib in patients with multiple myeloma. *Blood Adv.* 2017;1(7):449-454. doi:10.1182/bloodadvances.2016003269
 142. Latif A, Kapoor V, Lateef N, et al. Incidence and Management of Carfilzomib-induced Cardiovascular Toxicity; A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* Published online April 11, 2021. doi:10.2174/1871529X21666210412113017
 143. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372(2):142-152. doi:10.1056/NEJMoa1411321
 144. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol.* 2017;177(3):404-413. doi:10.1111/bjh.14549
 145. Jakubowiak AJ, Siegel DS, Martin T, et al. Treatment outcomes in patients with relapsed and refractory multiple myeloma and high-risk cytogenetics receiving single-agent carfilzomib in the PX-171-003-A1 study. *Leukemia.* 2013;27(12):2351-2356. doi:10.1038/leu.2013.152
 146. Holstein SA, McCarthy PL. Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience. *Drugs.* 2017;77(5):505-520. doi:10.1007/s40265-017-0689-1
 147. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. *Leukemia.* 2010;24(1):22-32. doi:10.1038/leu.2009.236
 148. Kotla V, Goel S, Nischal S, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol/J Hematol Oncol.* 2009;2:36. doi:10.1186/1756-8722-2-36
 149. Ito T, Ando H, Suzuki T, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science.* 2010;327(5971):1345-1350. doi:10.1126/science.1177319

150. Zhu YX, Kortuem KM, Stewart AK. Molecular mechanism of action of immune-modulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(4):683-687. doi:10.3109/10428194.2012.728597
151. Krönke J, Udeshi ND, Narla A, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science*. 2014;343(6168):301-305. doi:10.1126/science.1244851
152. Zhu YX, Braggio E, Shi CX, et al. Cereblon expression is required for the antimyeloma activity of lenalidomide and pomalidomide. *Blood*. 2011;118(18):4771-4779. doi:10.1182/blood-2011-05-356063
153. Heintel D, Rocci A, Ludwig H, et al. High expression of cereblon (CRBN) is associated with improved clinical response in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Br J Haematol*. 2013;161(5):695-700. doi:10.1111/bjh.12338
154. Chen N, Zhou S, Palmisano M. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lenalidomide. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(2):139-152. doi:10.1007/s40262-016-0432-1
155. Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T, et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia*. 2012;26(11):2326-2335. doi:10.1038/leu.2012.119
156. Geitz H, Handt S, Zwingenberger K. Thalidomide selectively modulates the density of cell surface molecules involved in the adhesion cascade. *Immunopharmacology*. 1996;31(2-3):213-221. doi:10.1016/0162-3109(95)00050-x
157. Breitkreutz I, Raab MS, Vallet S, et al. Lenalidomide inhibits osteoclastogenesis, survival factors and bone-remodeling markers in multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22(10):1925-1932. doi:10.1038/leu.2008.174
158. Anderson G, Gries M, Kurihara N, et al. Thalidomide derivative CC-4047 inhibits osteoclast formation by down-regulation of PU.1. *Blood*. 2006;107(8):3098-3105. doi:10.1182/blood-2005-08-3450
159. Kumar S, Witzig TE, Dispenzieri A, et al. Effect of thalidomide therapy on bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. *Leukemia*. 2004;18(3):624-627. doi:10.1038/sj.leu.2403285
160. Wu L, Adams M, Carter T, et al. lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab-treated CD20+ tumor cells. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2008;14(14):4650-4657. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-4405
161. Muller GW, Corral LG, Shire MG, et al. Structural modifications of thalidomide produce analogs with enhanced tumor necrosis factor inhibitory activity. *J Med Chem*. 1996;39(17):3238-3240. doi:10.1021/jm9603328
162. Haslett PA, Corral LG, Albert M, Kaplan G. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Exp Med*. 1998;187(11):1885-1892. doi:10.1084/jem.187.11.1885
163. Galustian C, Meyer B, Labarthe MC, et al. The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. *Cancer Immunol Immunother Cll*. 2009;58(7):1033-1045. doi:10.1007/s00262-008-0620-4
164. Speirs AL. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet Lond Engl*. 1962;1(7224):303-305. doi:10.1016/s0140-6736(62)91248-5
165. Olson KB, Hall TC, Horton J, Khung CL, Hosley HF. THALIDOMIDE (N-PHTHALOYLGLUTAMIMIDE) IN THE TREATMENT OF ADVANCED CANCER. *Clin Pharmacol Ther*. 1965;6:292-297. doi:10.1002/cpt196563292
166. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1999;341(21):1565-1571. doi:10.1056/NEJM199911183412102
167. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006;108(10):3289-3294. doi:10.1182/blood-2006-05-022962
168. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2008;112(8):3107-3114. doi:10.1182/blood-2008-04-149427
169. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with

- multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2007;370(9594):1209-1218. doi:10.1016/S0140-6736(07)61537-2
170. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica*. 2012;97(3):442-450. doi:10.3324/haematol.2011.043372
 171. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010;115(6):1113-1120. doi:10.1182/blood-2009-05-222539
 172. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood*. 2011;118(5):1231-1238. doi:10.1182/blood-2011-02-338665
 173. Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood*. 2008;112(8):3115-3121. doi:10.1182/blood-2008-03-145235
 174. Zeldis JB, Knight R, Hussein M, Chopra R, Muller G. A review of the history, properties, and use of the immunomodulatory compound lenalidomide. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1222(1):76-82. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.05974.x
 175. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2133-2142. doi:10.1056/NEJMoa070596
 176. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2123-2132. doi:10.1056/NEJMoa070594
 177. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):906-917. doi:10.1056/NEJMoa1402551
 178. Holstein SA, Suman VJ, McCarthy PL. Update on the role of lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*. 2018;9(7):175-190. doi:10.1177/2040620718775629
 179. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3279-3289. doi:10.1200/JCO.2017.72.6679
 180. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):57-73. doi:10.1016/S1470-2045(18)30687-9
 181. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1782-1791. doi:10.1056/NEJMoa1114138
 182. Avet-Loiseau H, Soulier J, Fermand JP, et al. Impact of high-risk cytogenetics and prior therapy on outcomes in patients with advanced relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexaméthasone. *Leukemia*. 2010;24(3):623-628. doi:10.1038/leu.2009.273
 183. Rafael RT, Martín-García A, Alarcón-Payer C, et al. Pomalidomide in the treatment of multiple myeloma: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2399-2408. doi:10.2147/DDDT.S115456
 184. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1055-1066. doi:10.1016/S1470-2045(13)70380-2
 185. Dimopoulos MA, Weisel KC, Song KW, et al. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. *Haematologica*. 2015;100(10):1327-1333. doi:10.3324/haematol.2014.117077
 186. Leleu X, Karlin L, Macro M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma with deletion 17p and/or translocation (4;14): IFM 2010-02 trial results. *Blood*. 2015;125(9):1411-1417. doi:10.1182/blood-2014-11-612069

187. van de Donk NWCJ, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood*. 2018;131(1):13-29. doi:10.1182/blood-2017-06-740944
188. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(3):384-394. doi:10.1182/blood-2015-12-687749
189. Alessio M, Roggero S, Funaro A, et al. CD38 molecule: structural and biochemical analysis on human T lymphocytes, thymocytes, and plasma cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1990;145(3):878-884.
190. de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2011;186(3):1840-1848. doi:10.4049/jimmunol.1003032
191. Krejcik J, Frerichs KA, Nijhof IS, et al. Monocytes and Granulocytes Reduce CD38 Expression Levels on Myeloma Cells in Patients Treated with Daratumumab. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2017;23(24):7498-7511. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2027
192. Chillemi A, Quarona V, Antonioli L, Ferrari D, Horenstein AL, Malavasi F. Roles and Modalities of Ectonucleotidases in Remodeling the Multiple Myeloma Niche. *Front Immunol*. 2017;8:305. doi:10.3389/fimmu.2017.00305
193. Kennedy BE, Sadek M, Elnenaei MO, Reiman A, Gujar SA. Targeting NAD+ Synthesis to Potentiate CD38-Based Immunotherapy of Multiple Myeloma. *Trends Cancer*. 2020;6(1):9-12. doi:10.1016/j.trecan.2019.11.005
194. Marlein CR, Piddock RE, Mistry JJ, et al. CD38-Driven Mitochondrial Trafficking Promotes Bioenergetic Plasticity in Multiple Myeloma. *Cancer Res*. 2019;79(9):2285-2297. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-0773
195. Stevenson FK, Bell AJ, Cusack R, et al. Preliminary studies for an immunotherapeutic approach to the treatment of human myeloma using chimeric anti-CD38 antibody. *Blood*. 1991;77(5):1071-1079.
196. van de Donk NWCJ, Usmani SZ. CD38 Antibodies in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Modes of Resistance. *Front Immunol*. 2018;9:2134. doi:10.3389/fimmu.2018.02134
197. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1207-1219. doi:10.1056/NEJMoa1506348
198. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1551-1560. doi:10.1016/S0140-6736(15)01120-4
199. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754-766. doi:10.1056/NEJMoa1606038
200. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319-1331. doi:10.1056/NEJMoa1607751
201. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2104-2115. doi:10.1056/NEJMoa1817249
202. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood*. 2020;136(1):71-80. doi:10.1182/blood.2019004460
203. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(1):37-44. doi:10.1182/blood-2016-03-705210
204. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(5):e370-e380. doi:10.1016/S2352-3026(20)30070-3
205. Lammerts van Bueren J, Jakobs D, Kaldenhoven N, et al. Direct in Vitro Comparison of Daratumumab with Surrogate Analogs of CD38 Antibodies MOR03087, SAR650984 and Ab79. *Blood*. 2014;124(21):3474. doi:10.1182/blood.V124.21.3474.3474
206. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and

- refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 2019;394(10214):2096-2107. doi:10.1016/S0140-6736(19)32556-5
207. Martin T, Richter J, Vij R, et al. A Dose Finding Phase II Trial of Isatuximab (SAR650984, Anti-CD38 mAb) As a Single Agent in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2015;126(23):509. doi:10.1182/blood.V126.23.509.509
 208. Richter JR, Martin TG, Vij R, et al. Updated data from a phase II dose finding trial of single agent isatuximab (SAR650984, anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol*. 2016;34(15_suppl):8005-8005. doi:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.8005
 209. Sanofi. *A Multi-Center, Open-Label, Phase 1b Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Subcutaneous and Intravenous Isatuximab (SAR650984) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)*. clinicaltrials.gov; 2021. Accessed November 22, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04045795>
 210. Mikhael J, Belhadj-Merzoug K, Hulin C, et al. A phase 2 study of isatuximab monotherapy in patients with multiple myeloma who are refractory to daratumumab. *Blood Cancer J*. 2021;11(5):1-5. doi:10.1038/s41408-021-00478-4
 211. Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2013;19(8):2048-2060. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-2422
 212. Hatzoglou A, Roussel J, Bourgeade MF, et al. TNF receptor family member BCMA (B cell maturation) associates with TNF receptor-associated factor (TRAF) 1, TRAF2, and TRAF3 and activates NF-kappa B, elk-1, c-Jun N-terminal kinase, and p38 mitogen-activated protein kinase. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2000;165(3):1322-1330. doi:10.4049/jimmunol.165.3.1322
 213. Sanchez E, Li M, Kitto A, et al. Serum B-cell maturation antigen is elevated in multiple myeloma and correlates with disease status and survival. *Br J Haematol*. 2012;158(6):727-738. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09241.x
 214. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):207-221. doi:10.1016/S1470-2045(19)30788-0
 215. Topp MS, Duell J, Zugmaier G, et al. Anti-B-Cell Maturation Antigen BiTE Molecule AMG 420 Induces Responses in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020;38(8):775-783. doi:10.1200/JCO.19.02657
 216. Garfall A. Updated Phase 1 Results of Teclistamab, a B-Cell Maturation Antigen (BCMA) x CD3 Bispecific Antibody, in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). In: ASH; 2020. Accessed February 27, 2021. <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper138831.html>
 217. Usmani SZ, Mateos MV, Nahi H, et al. Phase I study of teclistamab, a humanized B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM). *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):100-100. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.100
 218. Zhou X, Einsele H, Danhof S. Bispecific Antibodies: A New Era of Treatment for Multiple Myeloma. *J Clin Med*. 2020;9(7). doi:10.3390/jcm9072166
 219. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018;359(6382):1361-1365. doi:10.1126/science.aar6711
 220. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384(8):705-716. doi:10.1056/NEJMoa2024850
 221. Madduri D, Usmani SZ, Jagannath S, et al. Results from CARTITUDE-1: A Phase 1b/2 Study of JNJ-4528, a CAR-T Cell Therapy Directed Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA), in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (R/R MM). *Blood*. 2019;134(Supplement_1):577. doi:10.1182/blood-2019-121731
 222. Mailankody S, Jakubowiak AJ, Htut M, et al. Orvacabtagene autoleucel (orva-cel), a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CAR T cell therapy for patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): update of the phase 1/2 EVOLVE study (NCT03430011). *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):8504-8504. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8504

223. Berdeja JG, Alsina M, Shah ND, et al. Updated Results from an Ongoing Phase 1 Clinical Study of bb21217 Anti-Bcma CAR T Cell Therapy. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):927. doi:10.1182/blood-2019-126660
224. Gazeau N, Beauvais D, Yakoub-Agha I, et al. Effective anti-BCMA retreatment in multiple myeloma. *Blood Adv*. 2021;5(15):3016-3020. doi:10.1182/bloodadvances.2021004176
225. Delforge M, Baz RC, Cavo M, et al. KarMMa-3: A Phase 3 Study of Idecabtagene Vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-Directed CAR T Cell Therapy Vs Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):24-25. doi:10.1182/blood-2020-137156
226. Janssen Research & Development, LLC. *A Phase 3 Randomized Study Comparing JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA, Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Subjects With Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma*. clinicaltrials.gov; 2021. Accessed January 23, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04181827>
227. Leblay N, Maity R, Hasan F, Neri P. Deregulation of Adaptive T Cell Immunity in Multiple Myeloma: Insights Into Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Front Oncol*. 2020;10:636. doi:10.3389/fonc.2020.00636
228. Ahn S, Leblay N, Neri P. Understanding the Mechanisms of Resistance to T Cell-based Immunotherapies to Develop More Favorable Strategies in Multiple Myeloma. *HemaSphere*. 2021;5(6):e575. doi:10.1097/HS9.0000000000000575
229. Garfall AL, Dancy EK, Cohen AD, et al. T-cell phenotypes associated with effective CAR T-cell therapy in postinduction vs relapsed multiple myeloma. *Blood Adv*. 2019;3(19):2812-2815. doi:10.1182/bloodadvances.2019000600
230. Gentile M, Morabito F, Martino M, et al. Chemotherapy-based regimens in multiple myeloma in 2020. *Panminerva Med*. 2021;63(1):7-12. doi:10.23736/S0031-0808.20.04145-2
231. Toocheck C, Pinkhas D. Treatment of relapsed multiple myeloma complicated by cardiac extramedullary plasmacytoma with D-PACE chemotherapy. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr-2017-223611. doi:10.1136/bcr-2017-223611
232. Richardson PG, Oriol A, Larocca A, et al. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021;39(7):757-767. doi:10.1200/JCO.20.02259
233. Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-Dose Melphalan With Autologous Bone Marrow Transplantation for Multiple Myeloma. *Blood*. 1986;67(5):1298-1301. doi:10.1182/blood.V67.5.1298.1298
234. Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood*. 1987;70(3):869-872.
235. McElwain T. HIGH-DOSE INTRAVENOUS MELPHALAN FOR PLASMA-CELL LEUKAEMIA AND MYELOMA. *The Lancet*. 1983;322(8354):822-824. doi:10.1016/S0140-6736(83)90739-0
236. Selby PJ, McElwain TJ, Nandi AC, et al. Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan. *Br J Haematol*. 1987;66(1):55-62. doi:10.1111/j.1365-2141.1987.tb06890.x
237. Ferrebee JW, Thomas ED. Factors affecting the survival of transplanted tissues. *Am J Med Sci*. 1958;235(4):369-386.
238. Björkstrand B, Ljungman P, Bird JM, et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: results of the European Group for Bone Marrow Transplantation. *Stem Cells Dayt Ohio*. 1995;13 Suppl 2:140-146. doi:10.1002/stem.5530130722
239. Goldschmidt H, Hegenbart U, Wallmeier M, et al. High-dose therapy with peripheral blood progenitor cell transplantation in multiple myeloma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1997;8(3):243-246. doi:10.1023/a:1008252227512
240. Desikan KR, Tricot G, Dhodapkar M, et al. Melphalan plus total body irradiation (MEL-TBI) or cyclophosphamide (MEL-CY) as a conditioning regimen with second autotransplant in responding patients with myeloma is inferior compared to historical controls receiving tandem transplants with melphalan alone. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(5):483-487. doi:10.1038/sj.bmt.1702167

241. Anagnostopoulos A, Aleman A, Ayers G, et al. Comparison of high-dose melphalan with a more intensive regimen of thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide for patients with multiple myeloma. *Cancer*. 2004;100(12):2607-2612. doi:10.1002/cncr.20294
242. Fenk R, Schneider P, Kropff M, et al. High-dose idarubicin, cyclophosphamide and melphalan as conditioning for autologous stem cell transplantation increases treatment-related mortality in patients with multiple myeloma: results of a randomised study. *Br J Haematol*. 2005;130(4):588-594. doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05641.x
243. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard Chemotherapy Compared With High-Dose Chemoradiotherapy for Multiple Myeloma: Final Results of Phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol*. 2006;24(6):929-936. doi:10.1200/JCO.2005.04.5807
244. Blanes M, Lahuerta JJ, González JD, et al. Intravenous Busulfan and Melphalan as a Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Matched Comparison to a Melphalan-Only Approach. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(1):69-74. doi:10.1016/j.bbmt.2012.08.009
245. Qazilbash MH, Thall P, Fox PS, et al. A Randomized Phase III Trial of Busulfan + Melphalan Vs Melphalan Alone for Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(2, Supplement):S87-S88. doi:10.1016/j.bbmt.2014.11.106
246. Veeraputhiran M, Jain T, Deol A, et al. BEAM Conditioning Regimen Has Higher Toxicity Compared With High-Dose Melphalan for Salvage Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(9):531-535. doi:10.1016/j.clml.2015.05.008
247. Roussel M, Moreau P, Huynh A, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood*. 2010;115(1):32-37. doi:10.1182/blood-2009-06-229658
248. Roussel M, Hebraud B, Lauwers-Cances V, et al. Bortezomib and High-Dose Melphalan Vs. High-Dose Melphalan As Conditioning Regimen before Autologous Stem Cell Transplantation in De Novo Multiple Myeloma Patients: A Phase 3 Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM 2014-02). *Blood*. 2017;130(Supplement 1):398-398. doi:10.1182/blood.V130.Suppl_1.398.398
249. Mark TM, Guarneri D, Forsberg P, et al. A Phase I Trial of High-Dose Lenalidomide and Melphalan as Conditioning for Autologous Stem Cell Transplantation in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(6):930-937. doi:10.1016/j.bbmt.2017.03.007
250. Mark TM, Reid W, Niesvizky R, et al. A Phase 1 Study of Bendamustine and Melphalan Conditioning for Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(5):831-837. doi:10.1016/j.bbmt.2013.02.013
251. Gomez-Arteaga A, Mark TM, Guarneri D, et al. High-dose bendamustine and melphalan conditioning for autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(12):2027-2038. doi:10.1038/s41409-019-0587-0
252. Farag S, Jeker B, Bacher U, et al. Dose-intensified bendamustine and melphalan (BenMel) conditioning before second autologous transplantation in myeloma patients. *Hematol Oncol*. 2018;36(4):671-678. doi:https://doi.org/10.1002/hon.2546
253. Martino M, Tripepi G, Messina G, et al. A phase II, single-arm, prospective study of bendamustine plus melphalan conditioning for second autologous stem cell transplantation in de novo multiple myeloma patients through a tandem transplant strategy. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(9):1197-1203. doi:10.1038/bmt.2016.94
254. Schmitz N, Dreger P, Linch DC, et al. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *The Lancet*. 1996;347(8998):353-357. doi:10.1016/S0140-6736(96)90536-X
255. Weaver CH, Hazelton B, Birch R, et al. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. *Blood*. 1995;86(10):3961-3969.

256. Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia*. 2009;23(10):1904-1912. doi:10.1038/leu.2009.127
257. Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, et al. Comparison of high-dose CY and growth factor with growth factor alone for mobilization of stem cells for transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(8):619-625. doi:10.1038/bmt.2008.369
258. Alegre A, Tomás JF, Martínez-Chamorro C, et al. Comparison of peripheral blood progenitor cell mobilization in patients with multiple myeloma: high-dose cyclophosphamide plus GM-CSF vs G-CSF alone. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20(3):211-217. doi:10.1038/sj.bmt.1700867
259. Dingli D, Nowakowski GS, Dispenzieri A, et al. Cyclophosphamide mobilization does not improve outcome in patients receiving stem cell transplantation for multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006;6(5):384-388. doi:10.3816/CLM.2006.n.014
260. Uy GL, Costa LJ, Hari PN, et al. Contribution of chemotherapy mobilization to disease control in multiple myeloma treated with autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(12):1513-1518. doi:10.1038/bmt.2015.190
261. Perrot A. How I Treat Frontline Transplant-eligible Multiple Myeloma. *Blood*. Published online November 17, 2021: blood.2020008735. doi:10.1182/blood.2020008735
262. Hübel K, Liles WC, Broxmeyer HE, et al. Leukocytosis and Mobilization of CD34+ Hematopoietic Progenitor Cells by AMD3100, a CXCR4 Antagonist. *Support Cancer Ther*. 2004;1(3):165-172. doi:10.3816/SCT.2004.n.008
263. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009;113(23):5720-5726. doi:10.1182/blood-2008-08-174946
264. Van de Wyngaert Z, Nerich V, Fouquet G, et al. Cost and efficacy of peripheral stem cell mobilization strategies in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(12):2254-2260. doi:10.1038/s41409-020-0940-3
265. Reiffers J, Marit G, Boiron JM. Autologous Blood Stem Cell Transplantation in High-Risk Multiple Myeloma. *Br J Haematol*. 1989;72(2):296-297. doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1989.tb07705.x
266. Harousseau JL, Milpied N, Garand R, Bourhis JH. High Dose Melphalan and Autologous Bone Marrow Transplantation in High Risk Myeloma. *Br J Haematol*. 1987;67(4):493-493. doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1987.tb06175.x
267. Harousseau JL, Attal M, Divine M, et al. Autologous Stem Cell Transplantation After First Remission Induction Treatment in Multiple Myeloma: A Report of the French Registry on Autologous Transplantation in Multiple Myeloma. *Blood*. 1995;85(11):3077-3085. doi:10.1182/blood.V85.11.3077.bloodjournal85113077
268. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 1996;335(2):91-97. doi:10.1056/NEJM199607113350204
269. Harousseau JL, Milpied N, Laporte JP, et al. Double-Intensive Therapy in High-Risk Multiple Myeloma. *Blood*. 1992;79(11):2827-2833. doi:10.1182/blood.V79.11.2827.2827
270. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total Therapy With Tandem Transplants for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood*. 1999;93(1):55-65. doi:10.1182/blood.V93.1.55
271. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus Double Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349(26):2495-2502. doi:10.1056/NEJMoa032290
272. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, Randomized Study of Single Compared With Double Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Bologna 96 Clinical Study. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2434-2441. doi:10.1200/JCO.2006.10.2509
273. Femand JP, Marolleau JP, Alberti C, et al. In single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34 enriched ABSC:

- Preliminary results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma (MM). *Blood*. 2001;98(11):815A-815A.
274. Sonneveld P, Holt B van der, Segeren CM, et al. Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial. *Haematologica*. 2007;92(7):928-935. doi:10.3324/haematol.11168
 275. Mai EK, Benner A, Bertsch U, et al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. *Br J Haematol*. 2016;173(5):731-741. doi:https://doi.org/10.1111/bjh.13994
 276. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B. Tandem Versus Single Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2009;101(2):100-106. doi:10.1093/jnci/djn439
 277. Engert A, Naumann-Winter F, Schnell R, Bohlius J, Borchmann P, Greb A. First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. Published online 2012. doi:10.7892/BORIS.13942
 278. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Comparison of Autologous Hematopoietic Cell Transplant (autoHCT), Bortezomib, Lenalidomide (Len) and Dexamethasone (RVD) Consolidation with Len Maintenance (ACM), Tandem Autohct with Len Maintenance (TAM) and Autohct with Len Maintenance (AM) for up-Front Treatment of Patients with Multiple Myeloma (MM): Primary Results from the Randomized Phase III Trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 - StaMINA Trial). *Blood*. 2016;128(22):LBA-1. doi:10.1182/blood.V128.22.LBA-1.LBA-1
 279. Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib–melphalan–prednisone, with or without bortezomib–lenalidomide–dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e456-e468. doi:10.1016/S2352-3026(20)30099-5
 280. Nantes University Hospital. *An Intensive Program With Quadruplet Induction and Consolidation Plus Tandem Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma Patients: A Phase II Study of the Intergroupe Francophone Du Myélome “IFM 2018-04.”* clinicaltrials.gov; 2021. Accessed November 22, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03606577>
 281. Sobh M, Michallet M, Gahrton G, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia*. 2016;30(10):2047-2054. doi:10.1038/leu.2016.101
 282. Patriarca F, Einsele H, Spina F, et al. Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma relapsed after autograft: a multicenter retrospective study based on donor availability. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2012;18(4):617-626. doi:10.1016/j.bbmt.2011.07.026
 283. Freytes CO, Vesole DH, LeRademacher J, et al. Second transplants for multiple myeloma relapsing after a previous autotransplant-reduced-intensity allogeneic vs autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(3):416-421. doi:10.1038/bmt.2013.187
 284. Giralt S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(12):2039-2051. doi:10.1016/j.bbmt.2015.09.016
 285. Hagen PA, Stiff P. The Role of Salvage Second Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(3):e98-e107. doi:10.1016/j.bbmt.2018.12.002
 286. Tricot G, Jagannath S, Vesole D, Crowley J, Barlogie B. Relapse of multiple myeloma after autologous transplantation: survival after salvage therapy. *Bone Marrow Transplant*. 1995;16(1):7—11.

287. Mehta J, Tricot G, Jagannath S, et al. Salvage autologous or allogeneic transplantation for multiple myeloma refractory to or relapsing after a first-line autograft? *Bone Marrow Transplant.* 1998;21(9):887-892. doi:10.1038/sj.bmt.1701208
288. Mikhael JR, Zadeh S, Samiee S, et al. Second Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) as Salvage Therapy in Patients with Relapsed Multiple Myeloma: Improved Outcomes in Patients with Longer Disease Free Interval after First ASCT. *Blood.* 2007;110(11):946-946. doi:10.1182/blood.V110.11.946.946
289. Jimenez-Zepeda VH, Mikhael J, Winter A, et al. Second Autologous Stem Cell Transplantation as Salvage Therapy for Multiple Myeloma: Impact on Progression-Free and Overall Survival. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(5):773-779. doi:10.1016/j.bbmt.2011.10.044
290. Blimark C, Veskovski L, Westin J, et al. Melphalan 100 mg/m² with stem cell support as first relapse treatment is safe and effective for myeloma patients with long remission after autologous stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2011;87(2):117-122. doi:https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2011.01634.x
291. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(7):e340-e351. doi:10.1016/S2352-3026(16)30049-7
292. Miller KC, Gertz MA, Buadi FK, et al. The impact of re-induction prior to salvage autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(12):2039-2050. doi:10.1038/s41409-019-0590-5
293. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood.* 2016;127(21):2569-2574. doi:10.1182/blood-2016-01-693580
294. Mai EK, Bertsch U, Dürig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia.* 2015;29(8):1721-1729. doi:10.1038/leu.2015.80
295. Moreau P, Attal M, Hulin C, 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. *The Lancet.* 2019;394(10192):29-38. doi:10.1016/S0140-6736(19)31240-1
296. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood.* 2020;136(8):936-945. doi:10.1182/blood.2020005288
297. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia.* 2018;32(2):383-390. doi:10.1038/leu.2017.211
298. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia.* 2020;34(7):1875-1884. doi:10.1038/s41375-020-0711-6
299. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood.* 2017;130(24):2610-2618. doi:10.1182/blood-2017-06-791228
300. Richardson PG, Avet-Loiseau H, Palumbo A, et al. Efficacy and safety of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone (IRd) vs placebo-rd in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) by cytogenetic risk status in the global phase III Tourmaline-MM1 study. *J Clin Oncol.* 2016;34(15_suppl):8018-8018. doi:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.8018
301. Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia.* 2017;31(6):1368-1374. doi:10.1038/leu.2016.390

302. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, et al. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(9):1174-1180. doi:10.1182/blood-2016-03-707596
303. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(8):509-518. doi:10.1016/j.clml.2019.09.623
304. Weisel K, Spencer A, Lentzsch S, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 2020;13(1):115. doi:10.1186/s13045-020-00948-5
305. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):781-794. doi:10.1016/S1470-2045(19)30152-4
306. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab Versus Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Primary Analysis Results from the Randomized, Open-Label, Phase 3 Study Candor (NCT03158688). *Blood*. 2019;134:LBA-6. doi:10.1182/blood-2019-132629
307. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2021;397(10292):2361-2371. doi:10.1016/S0140-6736(21)00592-4
308. JACIE Manual 6.01 ed.pdf. Accessed January 7, 2022. https://www.ebmt.org/sites/default/files/migration_legacy_files/news/JACIE%20Manual%206.01%20ed.pdf
309. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, et al. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. *Blood Cancer J*. 2017;7(4):e554. doi:10.1038/bcj.2017.31
310. Mele A, Prete E, De Risi C, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients: the real-life experience of Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol*. Published online November 7, 2020. doi:10.1007/s00277-020-04329-3
311. Perrot A, Lauwers-Cances V, Cazaubiel T, et al. Early Versus Late Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up Analysis of the IFM 2009 Trial. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):39. doi:10.1182/blood-2020-134538

AUTEUR : Nom : TILMONT

Prénom : Rémi

Date de soutenance : 01/02/22

Titre de la thèse : EFFICACITE DE L'ASSOCIATION CARFILZOMIB, LENALIDOMIDE ET DEXAMETHASONE EN INDUCTION D'UNE INTENSIFICATION THERAPEUTIQUE AVEC AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏËTIQUES EN DEUXIEME LIGNE DE TRAITEMENT D'UN MYELOME MULTIPLE

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Hématologie

DES : Hématologie

Mots-clés : auto-HCT, carfilzomib, lénalidomide, myélome multiple, 1^{ère} rechute

Résumé : Contexte. Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne incurable. Le traitement de 1^{ère} ligne recommandé chez les sujets jeunes et éligibles comporte une induction puis une intensification thérapeutique par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (auto-HCT). A la rechute, la réalisation d'une 2^{nde} auto-HCT est recommandée chez les patients ayant obtenu au minimum 18 à 36 mois de rémission après la 1^{ère} auto-HCT. Depuis l'enregistrement de la combinaison Carfilzomib, Lénalidomide, Dexaméthasone (KRd) à l'EMA en 2015, celle-ci a été utilisée en induction de 2^{ème} auto-HCT en Europe mais l'on dispose de très peu de données sur son efficacité dans cette indication. **Objectifs.** Les objectifs principaux étaient d'estimer la survie sans rechute (PFS) et la survie globale (OS) chez les patients ayant reçu une induction par KRd puis une deuxième auto-HCT en 2^{ème} ligne de traitement d'un MM. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le taux de réponse globale (ORR) et identifier les co-variables statistiquement significatives sur la PFS et l'OS dans cette population. **Méthodes.** Dans cette étude rétrospective internationale, les patients ayant reçu une induction par KRd puis une deuxième auto-HCT en 2^{ème} ligne de traitement d'un MM entre janvier 2016 et décembre 2018 dans 22 centres membres de EBMT ont été inclus. **Résultats.** Dans les 51 patients inclus, il y avait 35 hommes (68,6%), la médiane d'âge était de 62 ans (EIQ 58 – 66), 27 patients étaient de risque cytogénétique standard (52.9%) et 11 patients de haut-risque cytogénétique selon les critères IMWG (21.6%). La médiane de suivi était 36.7 mois (min/max 5.34 - 58.0). La médiane de PFS est 32.6 mois (EIQ 23.1 – 39.3) et la médiane d'OS n'est pas atteinte. Les taux d'OS à 36 et 48 mois étaient respectivement 86.3% et 82.4%. L'ORR est 100% après l'auto-HCT. En analyse uni- et multivariée, l'obtention d'une très bonne réponse partielle (VGPR) *a minima* avant l'auto-HCT et/ou un délai > 4 ans entre les 2 auto-HCT étaient statistiquement associés à une meilleure PFS (HR = 0.41 (95%IC : 0.17 – 0.96), p = 0.04 et HR = 0.45 (95%IC : 0.21 – 0.98), p = 0.04 respectivement). **Conclusion.** Une deuxième auto-HCT conditionnée par KRd est un traitement efficace en 1^{ère} rechute d'un MM. Celle-ci doit être particulièrement considérée chez les patients avec un délai théorique > 4 ans entre les 2 auto-HCT et/ou une VGPR *a minima* à l'issue de l'induction.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Thierry FACON

Asseseurs : Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA

Madame le Docteur Morgane NUDEL

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Salomon MANIER

