



Université  
de Toulouse

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2017

THESE 2017 / TOU3 /2056

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE**

Obtenu après soutenance du

**Mémoire du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 1<sup>er</sup> Septembre 2017 à Toulouse Par

**ROUSSET Guillaume**

Né le 24/12/1989 à Mende (48)

---

**Effets indésirables (EI) cardio-vasculaires du Carfilzomib  
chez les patients atteints de Myélome Multiple :**  
*Analyse à partir des principaux essais cliniques et analyse  
des données internationales de pharmacovigilance (Vigibase)*

---

**Directeur de thèse : Dr DESPAS Fabien**

**Membres du JURY :**

**Président : Pr SEGUI Bruno, Professeur des Universités**

**1<sup>er</sup> Assesseur : Pr AVET LOISEAU Hervé, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier**

**2<sup>ème</sup> Assesseur : Dr DESPAS Fabien, Maitre de Conférence – Praticien Hospitalier**

**3<sup>ème</sup> Assesseur : Dr PUISSET Florent, Maitre de Conférence – Praticien Hospitalier**

**4<sup>ème</sup> Assesseur : Dr FOURRIER-RÉGLAT Annie, Maitre de Conférence – Praticien Hospitalier**

**5<sup>ème</sup> Assesseur : Dr BONNEFOUS MONIQUE, Praticien Hospitalier**

**6<sup>ème</sup> Assesseur : Dr FERRARI Sylvie, Praticien Hospitalier**

**PERSONNEL ENSEIGNANT  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 17 février 2017**

**Professeurs Emérites**

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
Mme FOURASTÉ I.	Pharmacognosie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIÉ P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitolo-Universitaires**

M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
M. HOUIN G.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SÉGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme GANDIA-MAILLY P. (*)	Pharmacologie	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme BON C.	Biophysique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme SÉRONIE-VIVIEN S.	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OLICHON A.	Biochimie
		PEM. PERE D.	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G.	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
Mme FONTAN C.	Biophysique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 17 février 2017)

## Serment de Galien

*Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples :*

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

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

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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

# Remerciements

## ❖ Aux membres du jury :

A Monsieur SEGUI Bruno,

Cela m'a fait extrêmement plaisir que tu aies accepté de présider cette thèse. Je tenais également à te remercier pour ton implication ainsi que pour ton aide lors de la dernière ligne droite.

A Monsieur DESPAS Fabien,

Je suis extrêmement reconnaissant pour le sujet de thèse que tu m'as proposé, ta présence ainsi que pour les précieux conseils que tu m'as apportés tout au long de ma thèse. Je te remercie également pour tous les encouragements et ton enthousiasme qui m'ont donné l'énergie d'avancer et de me lancer dans l'écriture d'articles.

A Monsieur AVET LOISEAU Hervé,

Je suis très honoré que vous ayez accepté de faire partie de mon jury de thèse. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame FOURRIER- REGALAT Annie,

Pour avoir accepté de juger ce travail, pour y avoir apporté votre regard, je vous adresse mes remerciements. Soyez assurée de ma sincère considération.

A Madame BONNEFOUS Monique,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Votre présence en ce jour me touche énormément. Je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements qui m'ont beaucoup apporté tant au niveau professionnel que personnel.

A Monsieur PUISSET Florent,

Je te remercie d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse. Ta passion et ton expertise en oncologie m'ont donné envie de réaliser une thèse en lien avec cette discipline.

A Madame FERRARI Sylvie,

Je te remercie pour ta présence à mon jury de thèse, qui me fait profondément plaisir. Ce semestre à Pau est passé beaucoup trop vite. Je tiens également à te remercier pour tous les conseils que tu m'as prodigués et de la confiance que tu m'as témoignée.

## ❖ **Aux équipes ayant contribué à ma formation au cours de mon internat et notamment :**

A PATRAS Emilie, je te suis très reconnaissant de m'avoir accompagné au cours de ma thèse. Tu as été indispensable à son accomplissement. Je te remercie pour ton aide, tes précieux conseils, tes encouragements et ta bienveillance dont tu m'as gratifié tout au long de ce travail. Tes conseils vont nous aider à franchir avec bien plus d'aisance la barrière des reviewers. !

A VITALE Gilles, pour ta bienveillance lors de mon premier stage d'interne et pour m'avoir fait découvrir les tableaux croisés sur Excel.

A l'équipe du CRPV avec qui j'ai passé un excellent semestre ! Je tiens également à remercier le Professeur MONTASTRUC pour m'avoir fait découvrir l'univers de la pharmacovigilance. Vos connaissances sur la culture du médicament et votre vision de la pharmacologie que vous nous avez transmis, lors de mon semestre au CRPV, resteront pour moi des éléments marquants de mon internat.

A la team achat et notamment à Ophélie, ma voisine de bureau. Je me rappellerai de nos nombreux débats et discussions sur les séries ainsi que des soirées passées avec l'équipe du midi !

A l'équipe du Cancéropôle avec qui j'ai passé un très agréable semestre !

A l'équipe de la stérilisation pour la super ambiance, régnant dans le service. J'ai apprécié les photos et sms « mystères » envoyé par un certain LH ou CP los de certaines soirées (parfois organisées par FM). Merci également à Sophie, pour m'avoir coaché lors de mon DU de sté. J'ai également apprécié la cohabitation avec la matériovigilance qui a œuvré à notre bien être climatique tout au long du semestre (Merci Marine !).

A l'équipe du CH de Pau, avec qui j'ai passé un excellent semestre, Ce semestre est passé beaucoup trop vite !

A l'équipe de l'OMEDIT (Martine et Marie) et de l'ARS. Merci pour vos conseils et votre bienveillance. J'ai tout particulièrement apprécié les nombreuses discussions que j'ai pu avoir avec Mme Laure JONCA, Mr Patrick DECOINS, et Mme Sabine PI. Vos conseils m'ont été très précieux.

## ❖ **Un Gigantesque MERCI à ma famille**

A mes parents, sans qui rien de tout ceci n'aurait été possible. Vous avez fait tout votre possible pour que je puisse faire des études supérieures dans les meilleures conditions, et je tiens à vous remercier pour tout cela et pour l'amour que vous m'avez apporté.

A ma sœur Sonia, pour le soutien dans les moments difficiles.

## ❖ **Un Grand MERCI à mes amis**

### *Rencontrés à Clermont Ferrand :*

Géraldine, Manon, Romaric avec qui j'ai eu la chance de partir au Burkina Faso ! Ce voyage a permis de forger notre amitié. Les soirées au Golden avec Ghislain ont été magiques ! J'ai également une pensée pour Benoit avec qui nous sommes partis pour nos premières vacances communes à Valras avec notre groupe de fac habituel (je cite une nouvelle fois, tant pis pour la littérature) : Géraldine, Roma, Rachi, Mikado ! Ces vacances avaient été tout simplement parfaites ! A mon binôme de TP : Laure avec qui les TP sont devenus de grands moments... ! A Marion également : ton amitié et ton soutien tout au long de notre formation commune et de la préparation au concours de l'internat ont été décisifs. Je me rappellerai toujours du petit voyage à Rungis lors du concours et de nos randonnées en Auvergne surtout celle du Puy de la vache ....

Nous ne nous serions peut-être pas tous connus si Erika n'avait pas permis à notre groupe de se rencontrer dès notre deuxième année de fac !

J'ai également une pensée pour Maeva et de notre weekend à Super Besse avec Roma, et Nico ainsi que du grand débat qui a suivi et qui a été entièrement entretenu à l'eau plate (oui !) et qui s'est prolongé tard dans la nuit....

### ***Rencontrés à Toulouse ou un peu avant***

A Mathieu ou Serri pour les Toulousains, mon ancien coloc. Je me rappellerai de notre première rencontre à Clermont Ferrand dans une ambiance initialement studieuse puis qui l'est devenue un peu moins dans la soirée qui a suivie sur la Terrasse d'un certain Dr M. Le tout accompagné d'une recette de rhum unique mélangé à un autre ingrédient mystère (c'est une recette jalousement conservée, réservée aux grandes occasions.... Dans tous les cas je tenais à te remercier pour ton amitié, tes conseils précieux et pour ta présence dans les moments durs. Ton amitié m'est précieuse.

A Pierre M., Je me rappellerai de nos voyages en Europe et notamment de notre premier séjour à l'étranger. De nombreuses surprises nous ont été réservées, dès l'atterrissage de l'avion pour certains.... J'ai hâte de faire le prochain voyage à Amsterdam ! Ta bienveillance et ton amitié m'importent grandement.

A Arnaud, tu as été un de mes premiers amis rencontrés à l'internat autour du babyfoot. Ton amitié est importante à mes yeux.

A François, l'internat à tes côtés a été une grande épopée. Je me rappellerai longtemps de ce semestre où nous avons été Co-internes.

A Caroline, ma première co-interne tes conseils, ton amitié et ta bienveillance m'ont énormément apporté lors de mon arrivée dans l'univers hospitalier !

A mes co- internes de PV : MCCM, Guilhem, Margaux, Justine avec qui j'ai passé un semestre de folie !

A mes co-internes de l'IUCT avec qui j'ai passé un très bon semestre. J'ai apprécié la bonne dynamique de groupe !

A Quentin B, le jour où nous avons découvert une alternative aux tentes quechua, et que le camping est devenu *de facto* moins contraignant....

A Manu et Morgane, Je me rappellerai lorsque nous sommes arrivés à l'internat de Ranguail et des premières soirées qui ont suivi ! J'ai été ravi de vous avoir rencontrés dès le début de mon internat !

Aux Bordelais : *Julien E, Alex G, Sylvain, Fabien, Aina, Lucie, Coco...* Rencontrés aux AG ou à d'autres soirées dans notre grande inter-région ! Ces soirées ont été de grands moments ! J'aurais toujours le souvenir de la soirée inter internat se déroulant à Pau sous la protection de « l'esprit de la Forêt » ....

A tous les autres internes, que je n'ai pas cité, mais avec qui j'ai partagé un moment de convivialité !

*« Tout obstacle renforce la détermination. Celui qui s'est fixé un but n'en change pas. »*

**Léonard De Vinci**

# TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	13
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS (FIGURES)</b> .....	16
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS (TABLEAUX)</b> .....	18
<b>ABREVIATIONS</b> .....	19
<b>INTRODUCTION</b> .....	21
<b>PARTIE 1 : Etat des lieux sur le Myélome Multiple et sa prise en charge actuelle</b> .....	23
<b>I. Le myélome multiple</b> .....	25
I.1 Définition.....	25
I.2 Historique .....	25
I.3 Données épidémiologiques et incidence.....	28
I.4 Physiopathologie .....	31
I.4.1 Tableau clinique du MM .....	31
I.4.1.1 Généralités et mécanismes physiopathologiques .....	31
I.4.1.2 Caractéristiques des protéines monoclonales synthétisées par les plasmocytes malins..	34
I.4.1.3 Critère CRAB .....	36
I.4.1.4 Le Risque thromboembolique .....	41
I.4.2 Type, stade et facteurs pronostics du MM.....	43
I.4.2.1 Type de Myélome et facteurs pronostics.....	43
I.4.2.2 La Classification de Salmon et Durie (SD).....	44
I.4.2.3 L'ISS ou International Staging system et la R-ISS .....	45
I.4.2.4 Facteur pronostic et risque génétique :.....	46
I.5 Définition de la réponse clinique .....	48
I.6 Diagnostic .....	55
<b>II. Prise en charge du myélome multiple</b> .....	59
II.1 Historique des Evolutions de Prise en charge Pharmacologique du Myélome Multiple ..	59
II.1.1 Evolution de la prise en charge du myélome multiple de 1962 jusqu'au début des années 2000 .....	59
II.1.1.1 Des années 60 aux années 80 .....	59
II.1.1.2 Des années 80 aux années 90 .....	64
II.1.1.3 Des années 90 aux débuts des années 2000 : Re-découverte du Thalidomide ..	65

II.1.2 Evolution de la prise en charge du MM entre 2000 et 2016 .....	67
II.1.2.1 De 2000 à 2005.....	67
II.1.2.2 De 2005 à 2010.....	73
II.1.2.3 De 2010 à 2016.....	74
II.2 Prise en charge du Myélome Multiple Nouvellement Diagnostiqué (NDMM) en 2016 ..	83
II.2.1 Age<65 ans .....	83
II.2.1.1 Généralités.....	83
II.2.1.2 Age<65 ans éligible à la greffe.....	84
II.2.1.3 Age<65 ans non éligible à la greffe.....	94
II.2.2 Age >65 ans.....	97
II.3 Prise en charge du Myélome Multiple en Rechute ou Réfractaire (RRMM) en 2016 ....	102
<b>PARTIE 2 : Le risque cardio-vasculaire des Inhibiteurs du Protéasome (IP's) .....</b>	<b>105</b>
I. Introduction.....	107
II. Le risque cardiaque avec les IP's de 1 <sup>ère</sup> génération : le Bortezomib.....	109
III. Le risque cardiaque avec les IP's de 2 <sup>ème</sup> génération : Le Carfilzomib .....	112
<b>Article N°1:</b> .....	113
<i>Introduction</i> .....	114
<i>Methods</i> .....	116
<i>Results</i> .....	117
<i>Discussion</i> .....	131
<i>Conclusion</i> :.....	134
<i>Supplementary Files:</i> .....	135
<i>References</i> .....	141
<b>PARTIE 3 : Organisation de la pharmacovigilance au niveau national, européen, international et étude des effets cardiovasculaires du Carfilzomib chez les patients atteints de MM à partir des données VIGIBASE® .....</b>	<b>143</b>
I. INTRODUCTION : .....	145
II. Présentation de la pharmacovigilance .....	145
II.1 Historique de la Pharmacovigilance .....	145
II.2 Missions de la pharmacovigilance .....	146
II.3 Acteurs de la pharmacovigilance .....	146

III. Le système de pharmacovigilance en France .....	147
III.1 L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ...	147
III.2 Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).....	147
IV. Le système de pharmacovigilance au niveau européen .....	148
V. Le système de pharmacovigilance au niveau mondial .....	149
VI. Etude des effets cardiovasculaires du carfilzomib chez les patients atteints de MM à partir des données de la base internationale de pharmacovigilance (Vigibase).....	151
<b>Article N°2</b> .....	153
<i>Introduction</i> .....	154
<i>Methods</i> .....	156
<i>Results</i> .....	158
<i>Discussion</i> .....	165
<i>Conclusion</i> .....	170
<i>Supplementary material</i> .....	171
<i>References</i> .....	173
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b> .....	177
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	179

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

## (Figures)

**FIGURE N°1** : Sarah Newbury, premier cas de MM reporté : B : patient avec fémurs et humérus fracturés C : Destruction osseuse du fémur

**FIGURE N°2** : Frise historique entre 1840 et 1960

**FIGURE N°3** : Indicateur de l'évolution du MM et plasmocytome en France en 2012 : Incidence par âge et par sexe en 2012

**FIGURE N°4** : Les différentes phases du MM

**FIGURE N°5** : Pic monoclonal sur un tracé électrophorétique

**FIGURE N°6** : Modèle structural d'une Immunoglobuline

**FIGURE N°7** : Impact des plasmocytes malins sur la physiologie osseuse.

**FIGURE N°8** : Evolution de la mortalité (OS) entre le groupe cancer et la cohorte de comparaison non cancéreuse

**FIGURE N°9** : Age médian diagnostique du MM

**FIGURE N°10** : Evolution du MM : de la phase indolente à la phase active

**FIGURE N°11** : Représentations structurales des Alkylants utilisés dans le MM

**FIGURE N°12** : Représentations structurales du cortisol et des glucocorticoïdes utilisées dans le MM

**FIGURE N°13** : Données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques sur les principaux glucocorticoïdes.

**FIGURE N°14** : Structure de la Doxorubicine

**FIGURE N°15** : Représentations structurales des Immunomodulateurs (De la 1ère à la 3ème génération)

**FIGURE N°16** : Courbe de survie globale Kaplan Meier avant et après 1996

**FIGURE N°17** : Survie globale (Courbes de Kaplan-Meier) à partir du moment de la rechute post-transplantation avec ou sans l'utilisation des nouveaux médicaments (Thalidomide, Bortezomib ou Lenalidomide)

**FIGURE N°18** : Evolution des ratios de survie globale entre 2001 et 2005 versus 2006 et 2010

**FIGURE N°19** : Structure Carfilzomib et sites de fixation des inhibiteurs du protéasomes : Focus sur le Carfilzomib

**FIGURE N°20** : Mécanisme pharmacologique du Daratumumab

**FIGURE N°21 : Représentation structurale du Vorinostat et du Panobinosat**

**FIGURE N°22 : Progression de l'OS depuis le diagnostic du MM entre 1971 et 2006**

**FIGURE N°23 : Mécanisme d'action du Pamidronate**

**FIGURE N°24 : Stratégie prise en charge du MM**

**FIGURE N° 25 : Ratio de survie globale du Melphalan haute dose (200mg.m2) vs TBI-Melphalan 140 mg.m2**

**FIGURE N°26 : Survie globale (Courbes de Kaplan-Meier) à partir du moment de la rechute post-transplantation Des années 90 à 2005**

**FIGURE N° 27 : évolution de la PFS et de la survie globale : groupe autogreffe avec protocole RVD contre RVD seul**

**FIGURE N°28 : Prise en charge du Myélome Multiple nouvellement diagnostiqué en 2016**

**FIGURE N°29 : Résumé Prise en charge du NDMM éligible (A) ou non éligible (B) à la greffe**

**FIGURE N°30 : Schéma d'évolution du MM : Alternance de phase de rémission et de rechute**

**FIGURE N°31 : Prise en charge du MM en progression ou en rechute**

**FIGURE N° 32 : Fonctionnement du système Ubiquitine/Protéasome (UPS)**

**FIGURE N° 33 : Chronologie d'apparition de l'insuffisance cardiaque (CHF) dans le groupe Bortezomib versus groupe témoin**

**FIGURE N°34 : Carte des pays membres du programme international de pharmacovigilance de l'OMS en 2016**

**FIGURE N° 35 : Evolution du nombre de notifications d'effets indésirables de 1967 à 2015 recensé par VigiBase®**

# **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

## **(Tableaux)**

**TABLEAU N°1 : Table des indicateurs mondiaux et Incidences en France en 2012 du MM et du plasmocytome**

**TABLEAU N°2 : Définition du MM asymptomatiques et symptomatique**

**TABLEAU N°3 : Différents types de protéines monoclonales**

**TABLEAU N°4 : Classification de Salmon et Durie (DS)**

**TABLEAU N°5 : Facteur de risques du MM et nouvelle classification ISS (R-ISS)**

**TABLEAU N°6 : Anomalies cytogénétiques et pronostic associé dans le MM**

**TABLEAU N°7 : Critère de réponse uniformisée selon l'IMWG**

**TABLEAU N°8 : Critères d'efficacité habituellement utilisés dans les essais cliniques en oncologie : avantages et limites**

**TABLEAU N°9 : Principales évolutions de la prise en charge du myélome entre 1962 et 2005**

**TABLEAU N° 10 : Evolution de l'AMM du Bortezomib : de la 2<sup>nd</sup> ligne au patient jamais traité**

**TABLEAU N°11 : Résumé des principaux mécanismes d'action des IMiDs**

**TABLEAU N°12 : Double auto-greffe versus Simple auto-greffe :**

**TABLEAU N°13 : Quels critères pour l'éligibilité à la greffe ?**

**TABLEAU N°14 : Schéma d'Induction recommandée en 2016 dans le cadre d'une prise en charge par auto-greffe**

**TABLEAU N°15 : DCI recommandé chez les patients fragiles et dont l'âge est >65 ans.**

**TABLEAU N°16 : Options de traitement de première intention pour les patients inéligibles à la greffe**

**TABLEAU N°17 : Principaux médicaments utilisés en 2017 dans la prise en charge du MM**

# ABREVIATIONS

**AC** : Anticorps

**ADCC** : médiation cellulaire dépendante des anticorps : *Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity*

**ASCT** : autogreffe de cellule souche : *Autologous stem cell transplantation*

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

**BNPV** : Banque Nationale de Pharmacovigilance

**CRAB** (critères) : HyperCalcémie, Rénal, Anémie, Osseux (=Bone)

**CRPV** : Centres Régional de pharmacovigilance

**CR** : Complete Response : *Réponse Complète*

**CSP** : Code de la Santé Publique

**CMF** : Cytométrie en Flux

**DS** (Classification) : Classification de Salmon et Durie

**EMA** : agence du médicament Européenne : *European Medicines Agency*

**EMD**: Myélome extra médullaire: *Extra-medullary-disease*

**ETV** : Evénements Thromboemboliques Veineux

**EPO** : Erythropoïétine

**FLC** : rapport des chaînes légères kappa/lambda : (Serum) *Free Light Chains*

**FDA** : Agence Américaine des produits alimentaires et médicamenteux : *Food and Drug Administration*

**FRCV** : Facteur de Risque Cardio-Vasculaire

**HAS** : Haute autorité de Santé

**HDAC** : (les inhibiteurs) d'Histone Désacétylase

**IFM** : Intergroupe Francophone du Myélome

**Ig** : Immunoglobuline

**IMF** : Fondation Internationale sur le Myélome : *International Myeloma Foundation*

**IMiD**: immunomodulateurs (=IMOD): *Immunomodulatory drugs*

**IMWG** : Groupe de travail International sur le Myélome : *International Myeloma Working Group*

**IPs** : inhibiteur de la famille du protéasome

**ISS** (classification) : Système International de Stadification : *International Staging System*

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**IRR** : Incidence Rate Ratio

**LCDD** : Maladie des Dépôts de Chaîne Légère : *Light-Chain Deposition Disease*

**MCV** : Maladie Cardio-Vasculaire

**MGUS** : Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée : *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*

**MIDD** : Maladies de dépôts d'immunoglobuline monoclonale : *Monoclonal Deposition Disease*

**MM** : Myélome Multiple  
**MO** : Moelle Osseuse  
**MRD** : Maladie Résiduelle Minimale : *Minimal Residual Disease*  
**NCI** : Institut National du Cancer : *National Cancer Institut* :  
**NGF** : (Cytométrie en) Flux de Nouvelle Génération : *Next Generation Flow*  
**NDMM** : Myélome multiple nouvellement diagnostiqué  
**OB** : Ostéoblaste  
**OC** : Ostéoclaste  
**OAFs**: Osteoclast -Activating Factors  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**ORR** : Taux de Réponse Global : *Overall Responses Rates*  
**OS** : Survie Globale : *Overall survival*  
**PET scan** : Tomographie par Émission de Positons : *Positron Emission Tomography*  
**PFS** : Survie sans Progression : *Progression-Free Survival*  
**PRAC** : Comité scientifique pour l'évaluation des risques en pharmacovigilance : *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* :  
**RANK**: Receptor Activator of Nuclear factor Kappa  
**ROR** : Rapport de cotes : *Reporting odds ratio*  
**CR** : Rémission complète : *Complete remission*  
**RCP** : Résumé Caractéristiques Produits  
**RRMM** : Myélome Multiple réfractaire résistant  
**SMM**: Myélome multiple indolent: *Smoldering Myeloma Multiple*  
**UMC** : Centre collaborateur d'Uppsala : *Uppsala monitoring centre*  
**VGPR** : Très bonne réponse complète : *Very Good Partial Reponse*  
**sCR** : Réponse Complete : *Strict Stringent complete response*  
**TTP** : Temps de progression : *Time To Progression*  
**Ub** : ubiquitine  
**UPS** : Système Ubiquitine/ Protéasome : *Ubiquitin proteosomal system*

# INTRODUCTION

Le Myélome Multiple (MM) ou maladie de Kahler est un cancer hématologique qui correspond à une prolifération et à une accumulation de cellules plasmocytaires malignes, principalement au niveau de la moelle osseuse (MO). Cette expansion plasmocytaire clonale, lorsque le MM est dit « actif » entraîne l'apparition de symptômes cliniques variés, impactant significativement la qualité de vie des patients.

Le myélome multiple (MM) est la seconde hémopathie maligne par ordre de fréquence, après les lymphomes non hodgkiniens. Il représente 12% des hémopathies malignes et environ 1% de tous les cancers (1). Le MM survient essentiellement chez le sujet âgé, puisqu'environ un tiers des patients a moins de 65 ans au moment du diagnostic. L'âge est un critère important, car la stratégie thérapeutique en découle (2).

La prise en charge thérapeutique a peu évolué jusqu'aux années 2000, malgré l'augmentation progressive de l'incidence et de la mortalité. La mise sur le marché de nouvelles familles médicamenteuses s'est accélérée entre 2000 et 2010 avec l'autorisation de mise sur le marché des immunomodulateurs tel que le Thalidomide et des inhibiteurs du protéasome (IPs) (3). Ces deux nouvelles familles ont permis d'améliorer significativement les taux de réponse et d'augmenter la survie de manière significative (4).

Néanmoins, les patients atteints de MM développant une résistance médicamenteuse et devenant réfractaires aux traitements classiques comme les IPs ou les Immunomodulateurs ont à ce jour peu d'alternatives thérapeutiques à leurs dispositions. Cela contribue donc au mauvais pronostic du Myélome Multiple Résistant/Réfractaire (RRMM) (2).

Le profil d'effets indésirables de ces médicaments chez ces patients particuliers, s'est précisé à la fin des développement cliniques et après leur mise sur le marché, avec notamment l'identification d'effets indésirables tels que des neuropathies périphériques pouvant être associées au Bortezomib ou encore des événements thromboemboliques, pouvant être associés aux agents immunomodulateurs (5).

Le développement de nouveaux principes actifs a été poursuivi et Il a fallu attendre les années 2010 pour assister à l'arrivée de nouveaux médicaments d'intérêt comme les IPs de deuxième génération avec pour chef de file le Carfilzomib.

Ce dernier a été autorisé par la Food and Drug Administration (FDA) en 2012. La mise sur le marché du Carfilzomib a été conditionnée par l'étude ASPIRE (6).

Il s'agit d'une étude de phase 3 randomisée opposant le groupe Carfilzomib-Lenalidomide-Dexaméthasone au groupe contrôle Lénalidomide-Dexaméthasone. Les données d'efficacité du Carfilzomib retrouvées dans l'étude ASPIRE sont similaires à celles retrouvées dans l'étude ENDEAVOR (7). Il s'agit également d'une étude de phase 3 randomisée opposant cette fois le groupe Carfilzomib-Dexaméthasone au groupe contrôle Bortezomib-Dexaméthasone. ENDEAVOR a également mis en évidence une amélioration significative de la survie sans progression (PFS) dans le groupe Carfilzomib. En effet, la survie sans progression (PFS) pour le groupe Carfilzomib a été de 18,7 mois contre 9,4 mois pour le groupe témoin soit une différence de 9,3 mois (7). Cependant, plusieurs signaux d'effets indésirables cardio-vasculaires associés à ce médicament sont discutés dans la littérature.

Toutefois, les études cliniques décrivant avec exhaustivité les effets indésirables cardio-vasculaires du Carfilzomib sont encore trop limitées. De plus, il n'existe pas encore d'études réalisées avec des données de pharmacovigilance obtenues après la mise sur le marché (phase IV : post marketing)

C'est pourquoi, cette thèse aura pour objectif de recenser et d'analyser les données provenant des principaux essais cliniques décrivant le profil cardio-vasculaire du Carfilzomib mais également les données internationales de pharmacovigilance issues de la base de l'OMS (Vigibase®).

La première partie de ce travail a pour objectif de réaliser un état des lieux sur la prise en charge actuelle du Myélome Multiple (MM), une seconde partie présente les données des effets cardio-vasculaires associés au Carfilzomib obtenues à partir des données des essais cliniques disponibles et enfin une troisième partie analyse les données mondiales de pharmacovigilance de ce médicament avec un intérêt particulier pour les effets indésirables (EI) cardio-vasculaires.

# **PARTIE 1 : Etat des lieux sur le Myélome Multiple et sa prise en charge actuelle**

# **I. Le myélome multiple**

## **I.1 Définition**

Le Myélome Multiple (MM) ou maladie de Kahler est un cancer hématologique qui correspond à une prolifération et à une accumulation de cellules plasmocytaires malignes principalement localisées au niveau de la moelle osseuse (MO). Lorsque les patients ont des plasmocytes malins localisés à l'extérieur de la moelle osseuse, il s'agit d'une forme de myélome extra-médullaire (EMD : *Extra-medullary-disease*).

Les principales caractéristiques cliniques du MM résultent de l'accumulation des cellules myélomateuses dans la moelle qui entraînent différentes défaillances. Tout d'abord, le fonctionnement de la moelle osseuse est perturbé (anémie, thrombopénie) suite à l'envahissement médullaire. Les cellules myélomateuses envahissent et entraînent une destruction osseuse des régions environnantes de la moelle osseuse. Par ailleurs, les plasmocytes malins peuvent sécréter une protéine monoclonale en grande quantité qui pourra être ensuite libérée dans la circulation sanguine et/ou dans les urines.

Enfin, le système immunitaire est également perturbé. Cela s'explique notamment par la diminution du seuil sérique des différentes immunoglobulines normalement sécrétées par les plasmocytes sains au détriment d'une immunoglobuline unique monoclonale sécrétée par les plasmocytes malins. De ce fait, le patient immunodéprimé, est davantage enclin à développer des infections.

## **I.2 Historique**

Tout commence en 1844, avec la première description complète d'un cas de MM, établie par le Dr Solly. La patiente s'appelait Sarah Newbury et il s'agissait de la deuxième patiente diagnostiquée par Solly. Cette patiente de 39 ans souffrait d'asthénie et présentait des douleurs osseuses associées à de multiples fractures (**FIGURE N°1**). L'autopsie réalisée 4 années après les débuts des symptômes a montré que la moelle osseuse a été remplacée par une substance rouge comportant des cellules semblables à celle d'un autre patient nommé Thomas Alexander Mc Bean. Thomas Alexander était également un patient atteint de MM diagnostiqué cette fois par le Dr William Macintyre à Londres (8). Historiquement ce dernier cas est plus connu que celui de Sarah Newbury car une étude urinaire a été réalisée.

William Macintyre a notamment décrit la faible densité osseuse et la fragilité du squelette de Thomas Alexander, et s'est intéressé à l'aspect de ses urines.

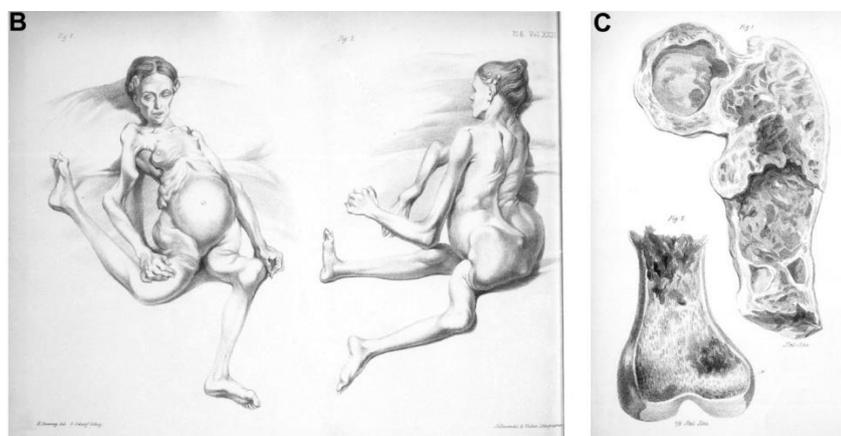
C'est la raison pour laquelle un échantillon urinaire provenant de Thomas Alexander Mc Bean a été envoyé à Henry Bence Jones.

En 1846, un chirurgien nommé Dr John Dalrymple, a démontré que les os des patients atteints de myélome contenaient des cellules. L'origine et la nature (cellules plasmatisques) de ces cellules ont été découvertes 50 ans plus tard.

En parallèle, Henry Bence Jones a poursuivi les investigations sur l'échantillon urinaire envoyé par Macintyre et son attention a été retenue par une protéine urinaire capable de précipiter à froid et d'être dissolue à chaud. Bence Jones a fini par publier ses découvertes en 1848.

En 1873, Von Rustizky, a introduit pour la première fois le terme de « Myélome Multiple » pour désigner la présence de multiples cellules plasmatisques dans les os. En 1889, Otto Kahler a publié la description détaillée d'un cas de myélome clinique : « Maladie de Kahler ».

**FIGURE N° 1:** Sarah Newbury , premier cas de MM reporté : patiente avec fémurs et humérus fracturés (B) ; Destruction osseuse du fémur (C) (8)



En 1890, Ramon y Cajal a effectué la première description microscopique des cellules plasmatisques myélomateuses. En 1900, J.H Wright a découvert que les cellules impliquées dans les myélomes étaient des cellules plasmatisques. En 1903, Weber a documenté pour la première fois les lésions ostéolytiques par imagerie à l'aide de rayon X.

Peu de temps après en 1909, Weber a évoqué l'hypothèse que les cellules plasmatisques étaient à l'origine des destructions osseuses.

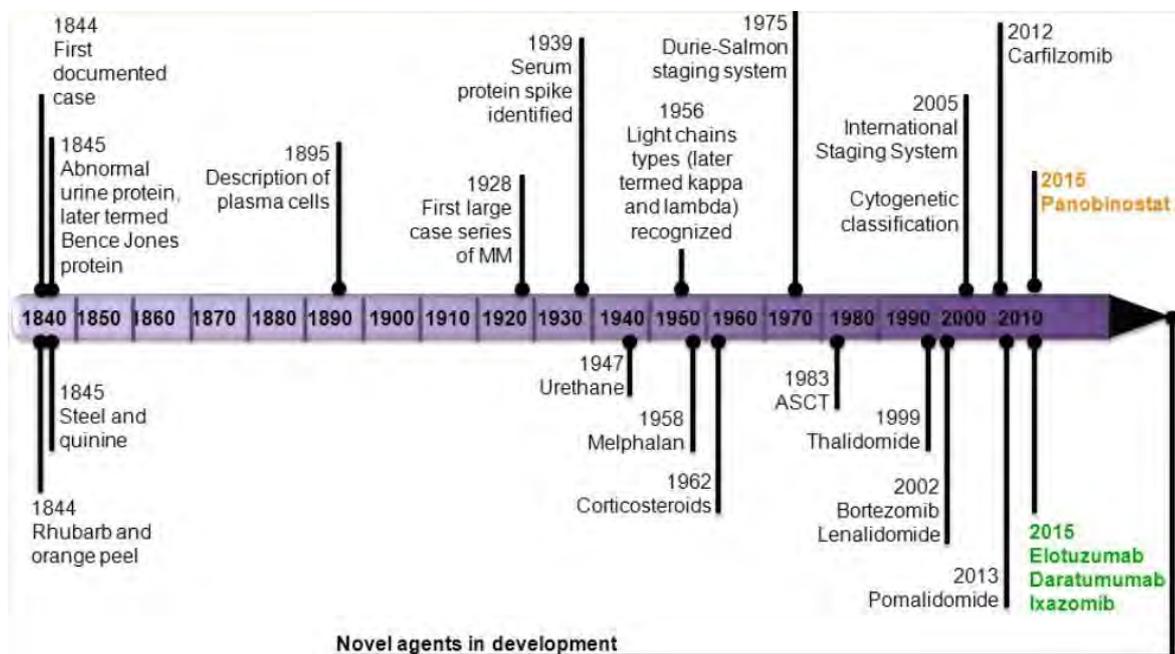
A partir de cette période, lorsque les prélèvements de moelle osseuse ont été utilisés à plus grande échelle et qu'en parallèle les ultracentrifugeuses et que les techniques d'électrophorèse des protéines sériques et plasmatisques ont été développées, le dépistage et le diagnostic des patients atteints de MM s'est nettement amélioré (8).

En 1953, la technique d'électrophorèse est améliorée avec la découverte de l'immuno-électrophorèse permettant ainsi l'identification précise des protéines monoclonales sécrétées par les plasmocytes. Par la suite, la technique d'immunofixation a été introduite et permet avec une plus grande sensibilité de déterminer le typage d'une immunoglobuline monoclonale contenue dans le sérum ou dans les urines d'un patient. Avec de nouvelles techniques de détection, en 1956 Karngold et Lipari ont remarqué que les protéines de Bence Jones sont à la fois liées aux immunoglobulines normales et anormales. Afin d'honorer la mémoire des 2 chercheurs, les 2 protéines de Bence Jones ont été appelées kappa ( $\kappa$ ), et lambda ( $\lambda$ ). En 1958, la Sarcolysine a été découverte en URSS, ce qui a permis de synthétiser le Melphalan (ALKERAN®), par dérivation.

Pour la première fois un traitement était disponible pour les patients atteints de MM. Les autres innovations seront détaillées ultérieurement dans ce manuscrit. (FIGURE N°2)

**FIGURE N°2 : Frise historique entre 1840 et 1960 :**

(Kyle. Blood. 2008 ; 111 : 2962), (Durie.2016. Concise review of the disease and treatment Options: MM)



### **I.3 Données épidémiologiques et incidence**

Le myélome multiple (MM) représente 10% des hémopathies malignes (9). Il s'agit de la deuxième hémopathie maligne par ordre de fréquence, après les lymphomes non hodgkiniens. En 2012 selon l'OMS (10), le MM représentait 0,8% de tous les cancers dans le monde. Les taux d'incidence variaient de 0,4 à 5 pour 100 000 habitants. Les taux d'incidence les plus élevés sont situés dans les régions développées d'Amérique du Nord, d'Australie/Nouvelle-Zélande et d'Europe.

Par ailleurs, le myélome multiple a occasionné 80 000 décès dans le monde en 2012 soit 1,0% de l'ensemble des décès par cancer, la majorité dans les régions les plus développées. Selon le rapport 2013 de Santé Publique France (11), le nombre annuel de cas incidents de myélome multiple/plasmocytome est estimé à environ 4 900 patients en France en 2012, avec en moyenne 2 700 décès par an. L'augmentation de l'incidence du MM en France, lors de ces dernières décennies est davantage liée au vieillissement croissant de la population qu'à une réelle augmentation de l'incidence. Les techniques de diagnostic ayant relativement peu évolué. (1) **(FIGURE N°3)**.

L'estimation de l'incidence du myélome multiple et du plasmocytome (MM/P) en 2012 en France est comparable à celle du Royaume-Uni(12) et des pays scandinaves (13) mais elle est un peu moins élevée qu'aux États-Unis.

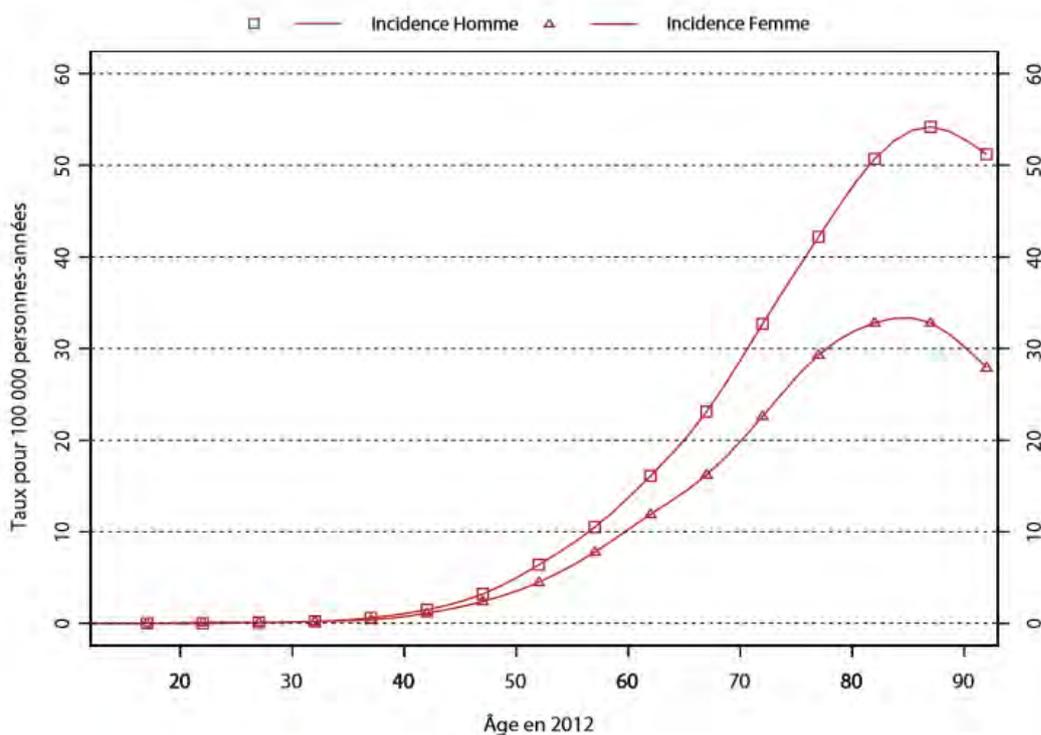
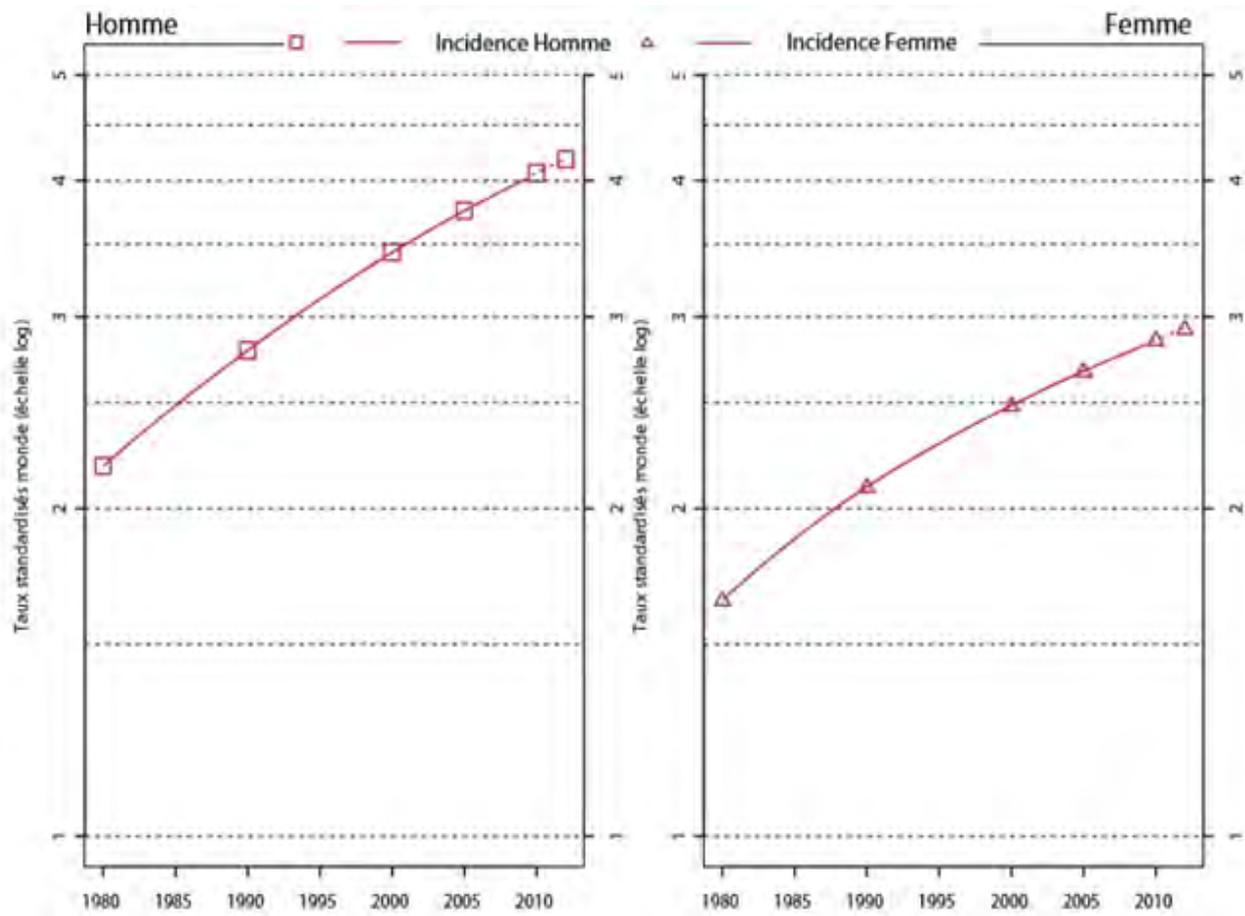
En effet, le National Cancer Institut (NCI) a estimé en 2013 une prévalence de 95 688 patients vivants avec un MM. L'incidence quant à elle a été évaluée en 2013 à 6,5 pour 100 000 (hommes et femmes) ce qui correspond environ à 30 330 nouveaux cas de myélome. Le nombre de mort quant à lui était de 3.3 pour 100 000 hommes et femmes par année en 2013. En 2016, aux USA 12650 patients sont décédés suite au MM.

En effet, aux USA, le nombre de décès lié au MM correspond à 2,1% de tous les décès liés à l'ensemble des cancers. Le pourcentage de survie à 5 ans est faible. Il a été évalué à 48.5% entre 2006 et 2012 (14).

**FIGURE N°3 :** Indicateur de l'évolution du MM et du plasmocytome en France en 2012 :

**Incidence par âge et par sexe en 2012**

*Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Partie 2 – Hémopathies malignes (Alain Monnereau et al)*



Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale sont de 4,2 chez l'homme et de 2,9 chez la femme. Le MM est donc plus fréquent chez les hommes que chez les femmes (ratio homme/femme=1,4) (15). (TABLEAU N°1)

**Tableau N°1 : Table des indicateurs mondiaux et Incidences en France en 2012 du MM et du plasmocytome**

*Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Partie 2 – Hémopathies malignes (Alain Monnereau et al)*

Tableau N°1		PRINCIPAUX INDICATEURS EN 2012 - MYÉLOME MULTIPLE & PLASMOCYTOME			
	Sexe	Taux brut	Taux standardisés Europe	Taux standardisés Monde	Nombre de cas
Incidence	Homme	8,3	6,3	4,2	2 561
	Femme	7,1	4,4	2,9	2 327

Tableau 2		TAUX D'INCIDENCE EN FRANCE SELON L'ANNÉE (STANDARDISÉS MONDE POUR 100 000 PERSONNES-ANNÉES) - MYÉLOME MULTIPLE & PLASMOCYTOME							
	Sexe	Année						Taux annuel moyen d'évolution (%)	
		1980	1990	2000	2005	2010	2012	De 1980 à 2012	De 2005 à 2012
Incidence	Homme	2,2	2,8	3,4	3,8	4,1	4,2	2,0	1,6
	Femme	1,6	2,1	2,5	2,7	2,9	2,9	1,8	1,3

En outre, il est à noter que l'incidence du MM augmente avec l'âge mais que l'incidence peut varier d'un pays à l'autre avec une incidence minimale en Chine (1/100 000) et une incidence maximale estimée à 4/100 000 dans les pays occidentaux industrialisés (16).

Cette incidence supérieure dans les pays Occidentaux, est liée au vieillissement de la population mais également aux meilleures techniques de diagnostic utilisées dans les pays industrialisés.

Bien que cette pathologie soit essentiellement décrite chez le sujet âgé, l'âge reste un critère important, car discriminant quant aux stratégies thérapeutiques choisies (14). Concernant, l'incidence des jeunes patients atteints de MM (<55 ans) ; des études récentes ont suggéré des causes environnementales importantes au cours de ces 60 dernières années.

En effet, les expositions environnementales (17) et ou professionnelles aux produits chimiques sont des facteurs de risques. Par exemple les agriculteurs exposés aux pesticides ont un risque augmenté. Il en est également de même pour les pompiers exposés à des environnements toxiques.

Les traces de polluant peuvent également être retrouvées dans de la nourriture (produits de la mer...) contaminée par des métaux lourds et ou des produits chimiques. Par ailleurs, des facteurs individuels tel que l'obésité, les dysfonctionnements du système immunitaire, les prédispositions génétiques sont également des facteurs de risque (18).

## **I.4 Physiopathologie**

L'expansion des clones plasmocytaires explique une partie du tableau clinique que l'on retrouve dans un MM symptomatique. Il peut être retrouvé notamment des lacunes osseuses, une insuffisance de production de la moelle osseuse (entraînant une anémie), une hypercalcémie ou encore une insuffisance rénale.

Ces différents éléments cliniques précédemment cités correspondent aux critères **CRAB** : Hypercalcémie : **C** (*taux > 10 mg/dL*) ; Insuffisance rénale : **R** (*créatinine > 2 mg/dL ou créatinine clairance < 40 ml/min*) ; Anémie : **A** (*Hb < 10 g/dL ou décroissance Hb > 2 g/dL*) ; Atteinte osseuse : **B** (**B=Bone**, *au moins une lésions ostéolytique détectée par imagerie*). Si au moins un de ces critères est présent cela permet d'étiqueter le MM diagnostiqué au préalable comme symptomatique (actif) et doit *de facto* être traité.

### **I.4.1 Tableau clinique du MM**

#### *I.4.1.1 Généralités et mécanismes physiopathologiques*

Avant de devenir symptomatique, un MM peut rester asymptomatique pendant de nombreuses années. Il s'agit de la phase où le MM est à l'état de MGUS (gammopathie monoclonale de signification indéterminée) ou à l'état SMM (Smoldering Multiple Myeloma = Myelome multiple indolent : **(TABLEAU N°2)**).

La phase **MGUS** est caractérisée par l'absence des critères CRAB, la présence d'une protéine monoclonale inférieure à 3 g/dL, un taux de plasmocytes inférieur à 10%. Il a été démontré que le MGUS précédait dans tous les cas le diagnostic de MM, avec un risque de transformation du MGUS en MM évalué à environ 1 % par an (19).

La phase **SMM** est plus avancée que la phase MGUS. Le risque de transformation du SMM en myélome malin est évalué à 10% par an pendant les 5 premières années (20). De plus, le taux de protéine monoclonale peut être supérieur à 3g/dL et le taux de plasmocytes peut être compris entre 10 et 60% mais les critères CRAB ne sont toujours pas présents.

Une autre catégorie de SMM est apparue avec la notion de **SMM à « haut risque de progression »** (probabilité de 80% dans les 2 ans).

Une étude (21) a montré que 15% (23 sur 149) des patients atteints de SMM avec au moins une lésion focale visible sur l'IRM corporelle avaient un délai avant progression (TTP) d'environ 13 mois.

Dans cette étude le taux de progression à 2 ans était d'environ 70% (22). Les patients avec un SMM à haut risque de progression sont classés dans la même catégorie que les MM selon les critères de diagnostic mis à jour en 2014 (22). Toutefois il est à préciser qu'une faible proportion de patients appartient à cette nouvelle catégorie de SMM. Cette dernière catégorie de SMM évoquée sera détaillée plus loin.

**TABLEAU N°2 : Définition du MM asymptomatiques et symptomatique**

*Durie. 2016. Concise Review of the Disease and Treatment Options*

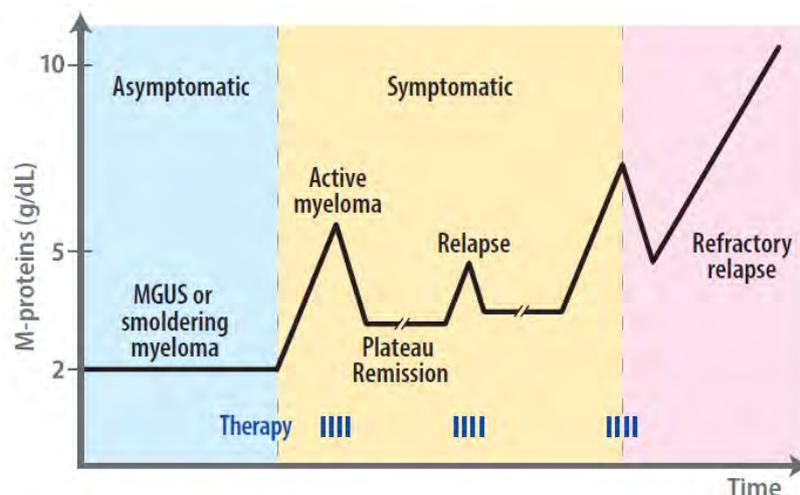
NAME	DEFINITION
<b>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoclonal protein present but usually &lt; 3.0 g/dL</li> <li>• No CRAB features or other indicators of active myeloma</li> <li>• Bone marrow monoclonal plasma cells &lt; 10%</li> </ul>
<b>Smoldering Multiple Myeloma (SMM)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Higher level of disease than MGUS: serum M-component can be &gt; 3.0 g/dL and/or bone marrow plasma cells between 10% and 60%, but</li> <li>• No CRAB features or other indicators of active myeloma</li> </ul>
<b>Early Active Myeloma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 60% bone marrow plasma cells</li> <li>• Free light chain ratio &gt; 100</li> <li>• &gt; 1 MRI focal lesion</li> </ul>
<b>Active Myeloma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoclonal protein present, and</li> <li>• One or more "CRAB" features and/or indicators of organ damage*</li> </ul>

Enfin, la phase ultime est celle où le **MM est symptomatique** avec la présence cette fois des critères **CRAB** associée à une plasmocytose médullaire  $\geq 10\%$  avec la présence d'immunoglobulines monoclonales détectables dans le sérum et/ou les urines.

Dans la phase symptomatique, la gêne la plus fréquente est liée aux douleurs osseuses. Lorsqu'un MM symptomatique sécrétant est diagnostiqué, les taux d'immunoglobulines urinaires ou plasmatiques sont généralement importants. D'autre part, le MM est caractérisé par 3 phases suivantes : **(FIGURE N°4)**.

## **FIGURE N° 4 : Les différentes phases du MM**

*Durie. 2016. Concise Review of the Disease and Treatment Options*



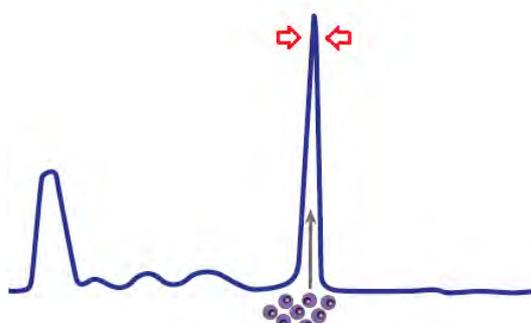
Initialement le MM débute par une phase asymptomatique/indolent (MGUS /SMM) puis devient symptomatique dans un deuxième temps. Lors de cette phase symptomatique, le MM est dit actif (au moins un critère CRAB). Au cours cette période, un traitement spécifiques avec des médicaments anticancéreux est mis en place. Si le patient répond à ce traitement, cela correspond à une phase de rémission. Lorsque le taux de plasmocytes malins ou que le taux d'immunoglobulines monoclonales re-augmentent le patient entre en phase de rechute. Enfin, si le patient n'entre pas en rémission après un nouveau traitement, il s'agit de la phase où le MM est en rechute réfractaire au traitement (RRMM). Il s'agit de la phase où le MM reste encore difficile à traiter à ce jour, malgré les nouveaux médicaments. En résumé, un MM est caractérisé par une alternance de phase de rémissions et de rechutes.

### I.4.1.2 Caractéristiques des protéines monoclonales synthétisées par les plasmocytes malins

Une des caractéristiques des plasmocytes malins est la synthèse et la sécrétion de protéines monoclonales dans le sang et l'urine. La quantité de protéines monoclonales produites par les cellules myélomateuses est variable selon les individus. Lors du diagnostic, il est important de savoir si les cellules myélomateuses sont hautement productrices, faiblement productrices ou non sécrétantes (absence de protéine monoclonale libérée dans le sang ou l'urine)

Une fois que le taux de protéines monoclonales et que la charge myélomateuse au niveau de la moelle osseuse sont connus, il est possible d'interpréter et de comprendre la corrélation entre le taux de protéines monoclonales synthétisées et la charge myélomateuse. Les protéines monoclonales peuvent être appelées protéine M, composant M ou encore M-spike (pic monoclonal). La dernière terminologie utilisée (M-spike) est en lien avec l'électrophorèse des protéines. En effet, au moment du diagnostic, lorsqu'un MM est sécrétant, il apparaît un pic sur le tracé électrophorétique. Ce pic de protéines monoclonales est corrélé à la charge myélomateuse **(FIGURE N°5)**.

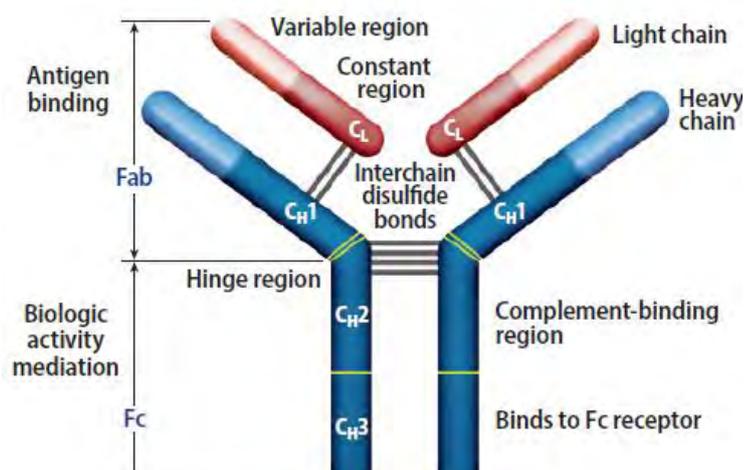
**FIGURE N°5 : Pic monoclonal sur un tracé électrophorétique**



*Durie. 2016. Concise Review of the Disease and Treatment Options*

Les protéines monoclonales correspondent en réalité à une immunoglobuline normale **(FIGURE N°6)** ou à un fragment d'immunoglobuline. Dans le MM, des mutations génétiques affectent la synthèse des immunoglobulines (Ig) plasmocytaires. Ces Ig peuvent avoir une séquence anormale d'acide aminé tout en conservant une structure protéique, ayant une structure tridimensionnelle pouvant être altérée. Suite à ces anomalies, les immunoglobulines altérées perdent leur fonction d'anticorps (Ac).

**FIGURE N°6 : Modèle structural d'une Immunoglobuline**



*Durie. 2016. Concise Review of the Disease and Treatment Options*

Par ailleurs, ces Ig monoclonales sécrétées, vont entraîner plusieurs complications. En premier lieu, ces protéines M synthétisées en excès vont s'accumuler dans la circulation sanguine et vont être éliminées par excrétion urinaire. De plus, ces protéines M peuvent se fixer mutuellement et adhérer également à d'autres tissus (vaisseau sanguin, tissu neurologique) ou autre composant cellulaire (plaquette, facteur de la coagulation...). Cela peut *in fine* diminuer le débit sanguin et entraîner un syndrome de viscosité. La fixation de ces protéines M peut également entraîner des troubles neurologiques ou thrombotique (phlébite) par neutralisation des tissus ou composant cellulaire.

Face à ce défaut de synthèse d'anticorps, le nombre de chaînes légères ( $\kappa$  ou  $\lambda$ ) est également augmenté. Ces chaînes légères (light chain) normalement se combinent aux chaînes lourdes (heavy chain) de l'anticorps pour former un anticorps viable. Un anticorps fonctionnel est constitué de 2 chaînes lourdes et de 2 chaînes légères. L'excès des chaînes légères synthétisées sont appelées protéines de Bence Jones. Les protéines Bence Jones libres ont un poids moléculaire de 22 000 daltons et sont suffisamment petites pour passer librement dans l'urine. Ces chaînes légères peuvent occasionner de multiples troubles comme le syndrome de l'**Amylose AL**. Il s'agit d'une maladie dans laquelle les chaînes légères de Bence Jones (habituellement lambda) sont réticulées selon une forme "bêta-plissée" hautement symétrique et se déposent dans les tissus corporels comprenant par exemple, les reins, les nerfs et le tissu cardiaque.

Les chaînes légères peuvent également entraîner la Maladie des dépôts de chaîne légère (LCDD). Ici, des chaînes légères (habituellement kappa) sont déposées aléatoirement tout en sélectionnant les petits vaisseaux sanguins des yeux et des reins. Enfin, les chaînes légères peuvent participer à mise en place de la Maladies de dépôts d'immunoglobuline monoclonale (MIDD). Il s'agit d'une pathologie dans laquelle sont déposés des fragments de chaînes lourdes, de chaînes légères ou les 2 types de chaînes à la fois (16). Il faut également savoir que ces Ig monoclonales peuvent perturber les analyses biologiques, par collage ou via la viscosité des échantillons sanguins. Cela peut donner des résultats biologiques atypiques.

#### 1.4.1.3 Critère CRAB

Il est donc important de détecter les critères CRAB, car si au moins un critère est présent (23) alors l'initiation d'un traitement spécifique sera nécessaire.

##### 1.4.1.3.1 Atteinte osseuse (B) et Hypercalcémie (C)

Depuis le premier cas diagnostiqué en 1844, le MM a pendant longtemps était considéré comme une maladie exclusivement localisée au niveau osseux. Ce n'est que plus récemment, que les mécanismes expliquant la formation des lésions osseuses ont été découverts. En effet, il a été remarqué que sur les sites de destructions osseuses, le nombre de plasmocytes était augmenté tout comme le nombre d'ostéoclastes (OC) présents. A partir de cette découverte, les chercheurs ont remarqué que les plasmocytes malins produisaient en grande quantité des facteurs activant les ostéoclastes (OAFs : *osteoclast-activating factors*). Les facteurs OAFs (24) sont en réalité un ensemble de cytokines (IL-1  $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  et - $\beta$ ) et de chimiokines (MIP- $\alpha$ ).

Ces facteurs OAFs associés aux processus d'adhésion intercellulaire (via l'intégrine  $\beta$ 3) permettent *in fine* d'activer les OC. Par ailleurs, il est nécessaire de savoir que le squelette adulte se renouvelle en permanence (environ 10 % par an). Ce remodelage est assuré par deux types cellulaires, les ostéoclastes (OC) qui résorbent la matrice osseuse et les ostéoblastes (OB) qui synthétisent une nouvelle matrice. L'équilibre entre la destruction et la formation de l'os est régulé par divers mécanismes. De plus, les plasmocytes malins sont également capables d'inhiber les ostéoblastes responsables de l'ostéosynthèse. **(FIGURE N°7)**

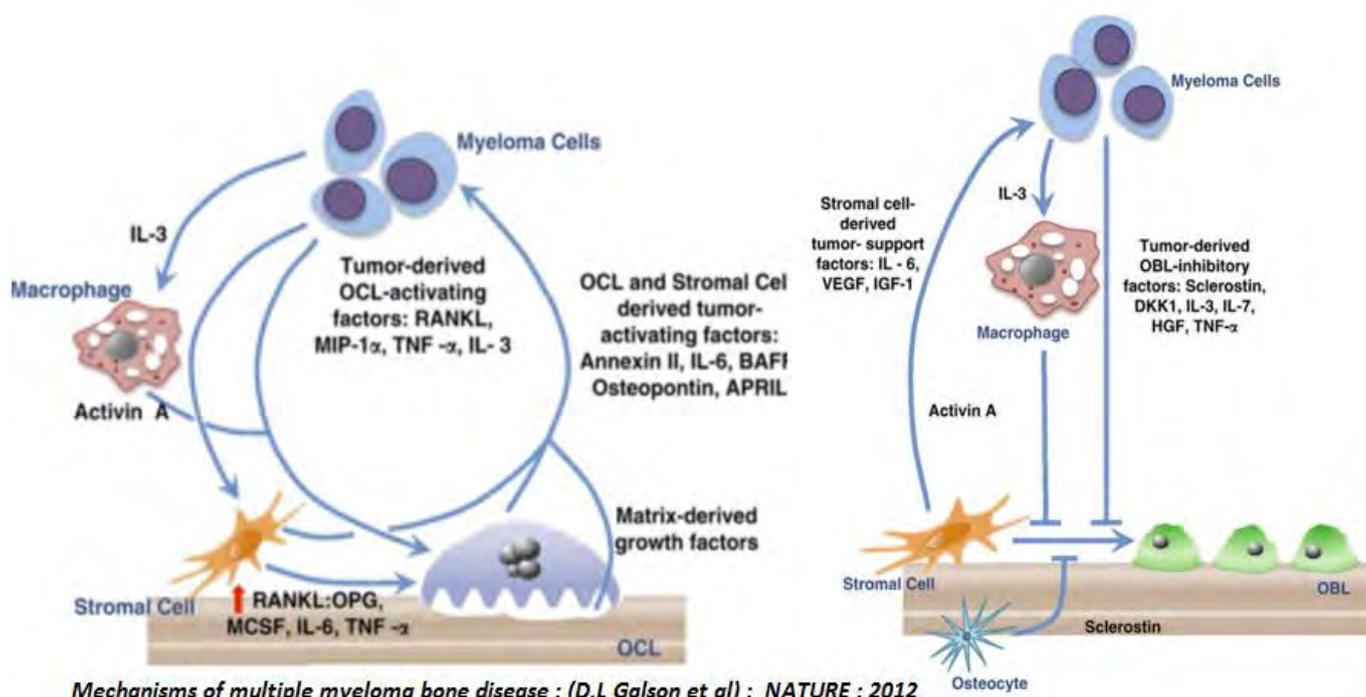
L'équilibre osseux est régi par des mécanismes complexes. L'effecteur final de ce processus physiologique est le système RANK-L, RANK (25), contrôlant *in fine* les ostéoclastes.

Le récepteur RANK (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B) est présent à la surface des ostéoclastes et appartient à la famille des récepteurs au TNF.

L'agoniste de ce récepteur RANK est le RANK-L (RANK-ligand), protéine exprimée et libérée par les ostéoblastes et par les lymphocytes T. L'activation du récepteur RANK induit la maturation et l'activation des ostéoclastes et provoque une résorption osseuse contribuant à l'apparition de l'ostéoporose.

Ces douleurs osseuses sont handicapantes pour les patients et affectent leur état général. Environ 70% des patients atteints de myélome présentent une douleur d'intensité variable. Celle-ci est souvent située au niveau lombaire ou costal. La douleur aiguë d'expression soudaine peut être un signe de fracture ou d'effondrement d'un corps vertébral. Le malaise général et les plaintes vagues sont fréquents (26)

**FIGURE N°7 : Impact des plasmocytes malins sur la physiologie osseuse.**



L'hypercalcémie parfois retrouvée chez les patients atteints de MM est secondaire aux lésions ostéolytiques médiées par les différents mécanismes décrits. L'hypercalcémie est retrouvée historiquement chez 30 % des patients au moment du diagnostic et peut entraîner de l'asthénie, une sensation de soif et des nausées.

Par ailleurs, la précipitation des sels de calcium peut entraîner une détérioration rénale et *in fine* conduire à une insuffisance rénale. Il est à noter que depuis plusieurs années l'incidence de l'hypercalcémie a chuté entre 10 et 15 % en raison du diagnostic plus précoce du MM grâce aux nouvelles méthodes de dépistages et à la prise en charge avec des stratégies pharmacologiques efficaces. Dans les pays émergents situés en Amérique Latine ou en Asie, l'incidence de l'hypercalcémie demeure encore importante (16).

Tous les mécanismes régissant l'équilibre osseux ne sont pas encore totalement identifiés à ce jour.

#### *1.4.1.3.2 Atteinte rénale (R)*

L'atteinte rénale fait également partie des complications fréquentes chez les patients atteints de MM mais tous les patients ne sont pas concernés. En effet, cela concerne en particulier, les patients ayant des formes de myélomes sécrétant des chaînes légères (protéines Bence Jones). Ces chaînes légères sont synthétisées en excès et sont éliminées par voie urinaires. A ce niveau elles forment des polymères insolubles et se déposent au niveau rénal. Il s'agit du phénomène de l'amylose dite **AL** (*pour Amyloidosis Light-chain*), survenant chez environ 20% des patients. L'amylose se caractérise par le dépôt extracellulaire d'un matériel protéique composé de chaînes légères monoclonales (le plus souvent lambda) et d'autres protéines (composant amyloïde P), organisé en feuillets. Ces dépôts sont détectés par immunofluorescence. Des atteintes rénales plus sélectives peuvent survenir. Il s'agit notamment des tubulopathies myélomateuses liées à la précipitation intra-tubulaire de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales. Le phénomène de précipitation est favorisé par l'hypercalcémie, la déshydratation, les infections, certains médicaments (aminosides, AINS, produits de contrastes : gadolinium utilisé pour IRM,...).

Les patients peuvent également être atteints en parallèle du syndrome de Fanconi qui se caractérise par des anomalies de transport au niveau du tube contourné proximal (TCP). Les cellules composant le TCP sont dégradées lors de la réabsorption des chaînes légères monoclonales (presque toujours d'isotype kappa). Dans la majorité des cas, le diagnostic histologique est porté devant la mise en évidence de cristaux constitués de chaînes légères (le plus souvent kappa) dans le compartiment endo-lysosomal des cellules tubulaires proximales. Ceci peut entraîner un défaut de réabsorption des autres éléments tels que les acides aminés ou les phosphates et conduire au final à des troubles métaboliques telle que l'acidose métabolique tubulaire proximale (27). Les lésions rénales doivent être donc monitorées avec attention.

#### I.4.1.3.3 Anémie (A), et autres atteintes

Des troubles hématologiques observés, l'anémie est le plus fréquent. Il s'agit d'une Anémie Normochrome, Normocytaire, Arégénérative (ANNA). Des rouleaux érythrocytaires sont observés sur le frottis. De multiples mécanismes peuvent expliquer l'anémie tels que la prolifération plasmocytaire médullaire, l'insuffisance rénale, un déficit relatif en érythropoïétine secondaire à l'insuffisance rénale, ou encore une suppression de l'érythropoïèse médiée par les cytokines. Cela peut également être lié à un phénomène d'hémodilution mais également aux anticancéreux administrés par la suite. Aux débuts des années 2010, deux équipes de recherches ont décrit l'implication de l'hepcidine dans la mise en place de l'anémie (28). Il s'agit d'une hormone peptidique impliqué dans la régulation du Fer. Leur hypothèse est que l'interleukine-6 (IL-6) et certaines protéines morphogénétiques osseuses (BMP), participent à la régulation de l'hepcidine et donc indirectement à la mise en place de l'anémie.

Par ailleurs, Il a été remarqué que l'amélioration de l'anémie avait lieu lorsque le MM était traité avec succès. De plus, il a été découvert récemment que les cellules myélomateuses pouvaient avoir des récepteurs à l'EPO (érythropoïétine) (29). Ainsi l'utilisation de l'EPO recombinante (Epogen® ou Procrit®...) doit être effectuée avec précaution. En effet, l'EPO favoriserait également la croissance tumorale tout en réduisant la survie des patients atteints de MM.

La leucopénie et la thrombopénie sont rares et de mauvais pronostic. Elles reflètent une masse tumorale importante. Au cours de l'évolution, l'insuffisance médullaire peut s'installer jusqu'à l'apparition d'une pancytopenie franche. Cette pancytopenie est secondaire à l'augmentation de la masse tumorale et peut être aggravée par les chimiothérapies reçues (30). La leucopénie et l'hypogammaglobulinémie augmentent le risque d'infection. Les infections à pneumocoque sont les plus fréquentes mais d'autres bactéries comme les streptocoques et les staphylocoques sont fréquemment isolées. Des infections à Haemophilus et au virus de l'herpès (Zona) sont également fréquentes. (26). Il est également possible de développer d'autres infections virales comme la varicelle, la mononucléose infectieuse (virus d'Epstein-Barr) ou d'être atteint par le cytomégalovirus. Ces virus peuvent entraîner une paralysie de Bell (Paralysie faciale partielle) ou d'autres complications (26).

Au niveau plasmatique, un syndrome d'hyperviscosité est observé. Cette hyperviscosité peut entraîner des troubles hémorragiques (ecchymoses, épistaxis et des troubles neurologiques (céphalées, somnolence, vision floue.). Ces symptômes neurologiques sont de natures ischémiques et sont causés par une diminution du débit sanguin conduisant l'oxygène au niveau des tissus nerveux. L'hyperviscosité survient chez moins de 10% des patients atteints de MM et chez environ 50% des patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström (Sécrétion d'une Immunoglobuline de type M (IGM) monoclonale).

Les troubles hémorragiques décrits peuvent également être favorisés par les thrombopénies mais aussi par la diminution des facteurs de la coagulation neutralisés par fixation avec les protéines monoclonales.

Les troubles neurologiques sont souvent liés à la fixation directe des anticorps ou à la formation de dépôts amyloïdes au niveau des nerfs. Cela entraîne essentiellement des neuropathies pouvant être différenciées des autres causes de neuropathies (diabète...).

Selon l'emplacement des nerfs affectés, les atteintes neurologiques seront différentes. Ainsi, parmi les manifestations les plus fréquentes on retrouve, la compression de la moelle épinière, les syndromes méningés et le syndrome du canal carpien. Les deux premiers troubles sont liés à la formation tumorale ou à l'infiltration des plasmocytes malins. Le syndrome du canal carpien est quant à lui lié à un dépôt amyloïde (dépôt de protéines de Bence Jones dans une conformation spatiale particulière).

#### *1.4.1.4 Le Risque thromboembolique*

Le risque cardio-vasculaire existe chez les patients atteints de MM car cette population de patients dispose de nombreux facteurs de risques cardiovasculaires tels que l'âge, l'amylose secondaire à la sécrétion des chaînes variables légères d'immunoglobulines. Ceci explique en partie la prévalence élevée d'événements cardiovasculaires (31). Ce risque cardiovasculaire sous-jacent est déjà important et va être exacerbé par des médicaments ayant un impact plus ou moins marqué au niveau cardiovasculaire.

Dès 1844, des cas d'événements thromboemboliques ont été décrits par Trousseau chez des patients atteints de cancers (32). En effet, le cancer est associé à un risque accru d'événements thromboemboliques veineux (ETV). Sur l'ensemble des cancers, le risque d'ETV est élevé d'un facteur 7. Dans certaines affections malignes, le risque d'ETV peut être augmenté jusqu'à 28 fois (32). De ce fait, les ETV, chez les patients atteints de cancer représentent la deuxième cause de décès.

D'un point de vue moléculaire, les cellules tumorales peuvent activer la coagulation sanguine à travers de multiples mécanismes avec notamment la production de facteurs pro-coagulants, fibrinolytiques et pro-agrégants. Les cellules malignes peuvent également favoriser la libération de cytokines pro-inflammatoires et pro-antigéniques et interagir directement avec les cellules sanguines.(32)

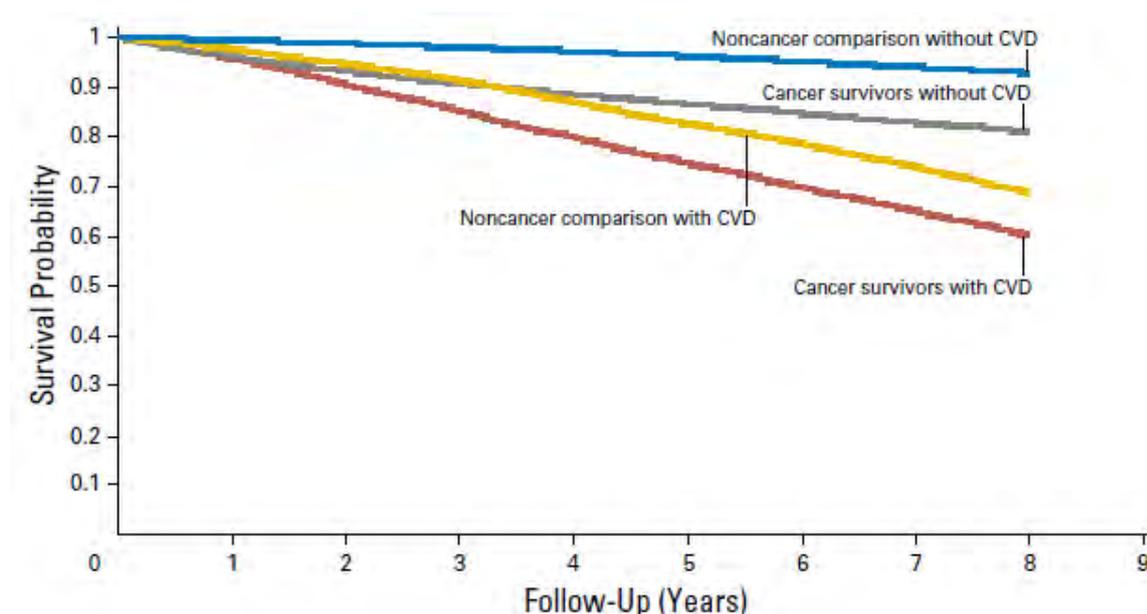
D'autre part, le ratio d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de MM encore non traitée (NDMM) avec des anticancéreux est important par rapport à un groupe témoin de patients non-cancéreux. Une étude de cohorte rétrospective réalisée en 2016 (33) composée de 36 232 patients pour lesquels un cancer vient d'être diagnostiqué a pour objectif d'étudier l'ampleur du risque cardiovasculaire.

Ce premier groupe est comparé avec un groupe contrôle assorti de la même manière (suivant l'âge, le sexe, la localisation géographique). Le groupe contrôle est constitué de 73 5445 patients. Il a été démontré que les patients survivants atteints d'un MM avec **moins de 2** facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV) avait un IRR (*Incidence Rate Ratio*) à **1,47** avec  $IC_{0.95}=[1.07- 2.01]$ . Concernant le groupe témoin possédant **au moins de 2** FDRCV, l'IRR est à **1,70** avec  $IC_{0.95}=[1.17- 2,47]$ . Enfin pour les patients survivants atteints d'un MM possédant **au moins 2 FRCV**, l'IRR est estimé à **2,74** avec  $IC_{0.95}=[1.92- 3.91]$ .

Par ailleurs, il a été également démontré que la **survie globale à 8 ans** chez les patients avec un cancer sans maladie cardiovasculaire (MCV) associée était meilleure (**81%** ;  $P < 0,01$ ) que celles des patients avec cancer avec MCV associée (**60%**) : **(FIGURE N°8)**

En raison du risque cardiovasculaire sous-jacent, il est nécessaire de surveiller attentivement les patients lorsque des médicaments pourvus d'effets indésirables cardiaques seront administrés.

**FIGURE N°8 :** Evolution de la mortalité (OS) entre le groupe cancer et la cohorte de comparaison non cancéreuse ; (Armenian and al. 2016)



## **I.4.2 Type, stade et facteurs pronostics du MM**

### *I.4.2.1 Type de Myélome et facteurs pronostics*

Le type de protéine monoclonale produite varie d'un patient à l'autre. L'immunoglobuline la plus commune est l'IgG et la moins commune est l'IgE. Chaque type d'Ig est associé à des schémas de maladie légèrement différents. Par exemple, le myélome IgA est plus couramment associé à une maladie extra médullaire alors que le myélome IgD est plus fréquemment associé à la leucémie à plasmocytes et à des lésions rénales. **(TABLEAU N°3)**

Les facteurs pronostics principaux du MM, pour un individu donné sont liés aux caractéristiques spécifiques des cellules myélomateuses. Les propriétés spécifiques des plasmocytes malins se composent du taux de croissance des cellules malignes, du taux de production des protéines monoclonales, de la possibilité de synthétiser différentes cytokines et ou d'autres molécules spécifiques. Ces molécules spécifiques peuvent potentiellement endommager ou favoriser la défaillance des tissus, organes ou autres fonction corporelles. Le MM évolue par stades qui n'offrent pas les mêmes perspectives de survie. Différentes classifications ont été élaborées afin de classer les différents stades. La première classification officielle est la Classification de Salmon et Durie (DS) crée en 1975.

#### **TABLEAU N°3 : Différents types de protéines monoclonales**

*Durie. 2016. Concise Review of the Disease and Treatment Options*

	%	Totals
1. Serum		
IgG	52	75%
IgA	21	
IgD	2	
IgE	< 0.01	
2. Urine (Bence Jones or light chains only) types $\kappa$ and $\lambda$		11%
3. Two or more monoclonal paraproteins	< 1	2%
Heavy chains (G or A) only	< 1	
No monoclonal paraprotein	1	
4. IgM (rarely myeloma, typically associated with Waldenström's macroglobulemia)		12%
<b>Total</b>		<b>100%</b>

#### I.4.2.2 La Classification de Salmon et Durie (SD)

La classification SD (**TABLEAU N°4**), a été développée dans l'optique de réunir dans une même classification des paramètres cliniques en corrélation avec la charge myélomateuse (total des cellules myélomateuses contenues dans le corps). La classification de Salmon et Durie permet donc d'évaluer l'importance de la masse tumorale.

Elle tient compte du taux d'Ig monoclonale (urinaire ou plasmatique), du taux d'hémoglobine, de la calcémie, de l'existence de lésions ostéolytiques sur les radiographies, de la créatinémie. Les patients sont classés afin d'évaluer les effets bénéfiques de la chimiothérapie à différents stades de la maladie (I, II, III A ou B). Cette classification n'a toutefois pas de valeur pronostique.

Cette classification est encore aujourd'hui largement utilisée. Cependant, dans les années 2000 le nombre de recommandations sur la prise en charge biologique des gammopathies monoclonales est en augmentation. De ce fait la classification DS n'intègre pas ces nouveaux éléments et ne permet donc pas d'apprécier au mieux l'évolution du MM.

Suite à ces innovations, en 2005 une nouvelle classification a été publiée par l'IMF (*International Myeloma Foundation*) écrite par l'IMWG (Groupe de travail international sur le myélome). Il s'agit de l'International Staging System abrégée sous la forme de classification ISS. Cette classification a été créée grâce à l'analyse de données (internationales) cliniques et de biologiques recueillies auprès de 10 750 patients atteints de MM symptomatique.

#### **TABLEAU N°4: Classification de Salmon et Durie (DS)**

*(Durie B.G. et al, Cancer 1975)*

Stade	Critères	Masse tumorale
I	Ensemble des critères présents : Hémoglobinémie > 100 g/L Calcémie < 3 mmol/L Concentration de l'immunoglobuline monoclonale faible : Ig G < 50 g/L Ig A < 30 g/L Chaînes légères urinaires < 4 g/24h Absence de lésions osseuses	Faible < 0,6 x 10 <sup>12</sup> cellules/m <sup>2</sup>
II	Absence des critères du stade I et III	Intermédiaire
III	Présence d'au moins un critère parmi : Hémoglobinémie < 85 g/L Calcémie > 3 mmol/L Concentration de l'immunoglobuline monoclonale élevée : Ig G > 70 g/L Ig A > 50 g/L Chaînes légères urinaires > 12 g/24h Présence d'au moins 3 lésions osseuses	Forte > 1,2 x 10 <sup>12</sup> cellules/m <sup>2</sup>
Sous-classification	A : fonction rénale normale B : insuffisance rénale (créatininémie > 180 µmol/L)	

### 1.4.2.3 L'ISS ou International Staging system et la R-ISS

L'International staging system (ISS) est basée sur 2 critères biochimiques qui sont corrélés à la médiane de survie des patients. Le premier paramètre est la  $\beta$ 2-microglobuline sérique qui est utilisée dans ce contexte comme marqueur de masse tumorale. Le second critère est l'albuminémie. L'analyse de la littérature met en évidence les différents avantages à utiliser ce score ISS. Il est simple à calculer avec seulement deux paramètres biochimiques. Par ailleurs, un seul prélèvement est nécessaire. Enfin, la reproductibilité de l'ISS est supérieure à celle de la classification de Salmon et Durie. L'ISS est également bien corrélée à la médiane de survie des patients.

Ces deux classifications sont actuellement largement utilisées au quotidien et apparaissent comme complémentaires. Chacune utilise quasi exclusivement des paramètres biologiques, ce qui renforce d'autant la place de la biologie dans la prise en charge du MM (34)

Depuis quelques années de nouvelles découvertes dans le domaine de la cytogénétique moléculaire ont permis d'envisager de nouvelles classifications ou de compléter celles existantes. L'IMWG a publié une première classification moléculaire en 2009. Actuellement de nombreuses études sont en cours afin d'établir une corrélation entre les différentes anomalies génétiques et l'évolution de la maladie, la réponse au traitement ou encore la survie. Du fait de ces évolutions, en août 2015, l'IMWG a actualisé la classification ISS par *l'International staging system révisé (R-ISS)* dans l'optique d'intégrer 2 nouveaux facteurs pronostiques que représentent le risque génétique (anomalie chromosomique) évalué par FISH et le taux de LDH (Lactate Déshydrogénase Sérique) : **(TABLEAU N°5)**. Cela a permis l'identification de 3 sous-groupes de malades.

**TABLEAU N°5 : Facteur de risques du MM et nouvelle classification ISS (R-ISS) Durie. 2016. Concise Review of the Disease and Treatment Options**

	PROGNOSTIC FACTOR	CRITERIA
ISS Stage	I	Serum $\beta$ 2-microglobulin < 3.5 mg/L, serum albumin $\geq$ 3.5 g/dL
	II	Not ISS stage I or III
	III	Serum $\beta$ 2-microglobulin $\geq$ 5.5 mg/L
CA by iFISH	High Risk	Presence of del(17p) and/or translocation t(4;14) and/or translocation t(14;16)
	Standard Risk	No high-risk CA
LDH	Normal	Serum LDH < the upper limit of normal
	High	Serum LDH > the upper limit of normal
<i>A new model for risk stratification for multiple myeloma</i>		
R-ISS Stage	I	ISS stage I and standard-risk CA by iFISH and normal LDH
	II	Not R-ISS stage I or III
	III	ISS stage III and either high-risk CA by iFISH or high LDH

Abbreviations: CA, chromosomal abnormalities; iFISH, interphase fluorescence in situ hybridization; ISS, International Staging System; LDH, lactate dehydrogenase; R-ISS, Revised International Staging System.

#### I.4.2.4 Facteur pronostic et risque génétique :

Comme exposé précédemment, le MM peut être classé à partir de facteurs de risque d'origine génétiques (**TABLEAU N°5**). Ces facteurs de risque génétiques peuvent être mis en évidence par la technique de l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) sur des noyaux interphasiques de plasmocytes purifiés. L'étude cytogénétique se fait quant à elle à partir des cellules myélomateuses contenue dans la moelle osseuse.

Une nouvelle classification tenant compte de la génétique peut influencer le choix de la stratégie thérapeutique. En effet, un MM à haut risque est définie par la présence au moins d'une des mutations génétiques suivantes : t(4;14), t(14; 16), t(14; 20), délétion del 17 ( par FISH ou délétion du chromosome 13) ou hypodiploïdie (étude cytogénétique). Il est essentiel de savoir que le choix des traitements est fortement influencé par les facteurs de risques génétiques (**TABLEAU N°6**).

Par exemple, la transposition t(4 ;14) était un facteur de mauvais pronostic, or des études récentes (35) ont montré que lorsque des patients avec l'anomalie t(4 ;14) étaient traités par un régime contenant du Bortezomib, leur survie (OS) était améliorée (OS à 4 ans : 79% (t4 ;14) versus 50% avec del 17).

Actuellement de nouveaux systèmes de classification incluant les facteurs de risques génétiques sont en cours d'élaboration et d'évaluation. Ces systèmes font appel à nouvelles techniques permettant de d'analyser le profil d'expression de divers gènes (*gene expression profiling* : GEP). En effet, la technique de Microarray-based gene expression profile permet d'effectuer la mesure de l'activité (l'expression) de milliers de gènes à la fois dans le but de créer une image globale de la fonction cellulaire. Pour que cette technique se généralise il sera nécessaire de construire un réseau international de plateforme standardisée (16). L'objectif à terme est d'offrir aux patients un traitement sélectif obtenu à partir du profil génétique de la tumeur.

**TABLEAU N°6 :** Anomalies cytogénétiques et pronostic associé dans le MM :  
(Données Kumar et al 2016)

Cytogenetic Abnormality Clinical Setting in which Abnormality is Detected	Clinical Setting in which Abnormality is Detected	
	Smoldering Multiple Myeloma	Multiple Myeloma
Trisomies	Intermediate-risk of progression, median TTP of 3 years	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Good prognosis, standard-risk MM, median <b>OS 7–10 years</b>.</li> <li>• Most have myeloma bone disease at diagnosis.</li> <li>• Excellent response to Lenalidomide-based therapy</li> </ul>
t(11;14) (q13;q32)	Standard-risk of progression, median TTP of 5 years	Good prognosis, standard-risk MM, median <b>OS 7–10 years</b>
t(6;14) (p21;q32)	Standard-risk of progression, median TTP of 5 years	Good prognosis, standard-risk MM, median <b>OS 7–10 years</b>
t(4;14) (p16;q32)	High-risk of progression, median TTP of 2 years	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Intermediate-risk MM, median <b>OS 5 years</b></li> <li>•Needs Bortezomib-based initial therapy, earlyASCT (if eligible), followed by Bortezomib-based consolidation/maintenance</li> </ul>
t(14;16) (q32;q23)	Standard-risk of progression, median TTP of 5 years	<ul style="list-style-type: none"> <li>• High-risk MM, median <b>OS 3 years</b></li> <li>• Associated with high levels of FLC and 25% present with acute renal failure as initial MDE</li> </ul>
t(14;20) (q32;q11)	Standard-risk of progression, median TTP of 5 years	High-risk MM, median <b>OS 3 years</b>
Gain(1q21)	High-risk of progression, median TTP of 2 years	Intermediate-risk MM, median <b>OS 5 years</b>
Del(17p)	High-risk of progression, median TTP of 2 years	High-risk MM, median <b>OS 3 years</b>
Trisomies plus any one of the IgH translocations	Standard-risk of progression, median TTP of 5 years	May ameliorate adverse prognosis conferred by high risk IgH translocations, and del 17p
Isolated Monosomy 13, or Isolated Monosomy 14	Standard-risk of progression, median TTP of 5 years	Effect on prognosis is not clear
Normal	Low-risk of progression, median TTP of 7–10 years	Good prognosis, probably reflecting low tumor burden, <b>median OS &gt;7–10 years</b>

*FISH, fluorescent in situ hybridization; TTP, time to progression; OS, overall survival; SMM, Smoldering multiple myeloma, MM, multiple myeloma; ASCT, autologous stem cell transplantation.*

## I.5 Définition de la réponse clinique

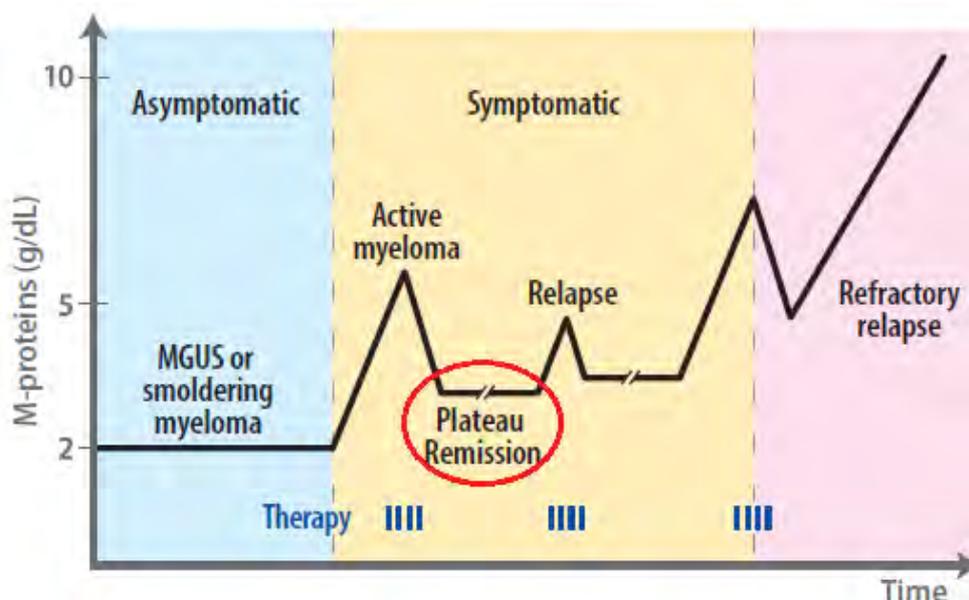
Afin de décrire de manière optimale une réponse à un traitement, il est recommandé d'utiliser les critères uniformisés de l'IMWG. La régression des protéines monoclonales doit être nécessairement accompagnée d'une amélioration clinique (diminution de la douleur osseuse, normalisation des érythrocytes...). Il est également nécessaire de garder à l'esprit qu'un fort pourcentage de régression ne confère pas systématiquement une longue survie. Lorsque le MM est au stade résiduel, ce sont les caractéristiques des plasmocytes malins restants qui vont déterminer l'issue de la maladie (rémission ou rechute).

En effet, ce sont les propriétés de pharmacorésistance des cellules myélomateuses qui seront prises en considération. Ces cellules malignes restantes peuvent et ont souvent tendance à se multiplier immédiatement ce qui va précipiter la rechute du MM. Souvent, lorsque ces cellules malignes ne se multiplient pas, le MM est maintenu à un stade résiduel ce qui signifie que la maladie est stabilisée (phase en plateau : **(FIGURE N°4)**).

Les propriétés de résistance de ces cellules myélomateuses résiduelles sont liées à la fois à des facteurs intrinsèques (caractéristique génétique du MM) et à des facteurs externes comme les modalités de prétraitement ou de traitement de la charge tumorale. Le stade du MM (précoce ou avancé) peut également être considéré comme un facteur externe. Les patients sont répondeurs au traitement lorsqu'ils passent d'un statut de risque élevé à un statut de risque faible. Dans ce stade inférieur, les patients idéalement ne présentent plus de MM où dans une moindre mesure les patients atteignent une phase de plateau stable, malgré la présence d'une maladie résiduelle mesurable.

### **FIGURE N°4 :** Les différentes phases du MM

*Durie. 2016. Concise Review of the Disease and Treatment Options*



La durée pour atteindre cette phase en plateau est variable selon les patients. Elle peut être comprise entre 3 et 6 mois, si la réponse au traitement est rapide. Cependant, si la réponse au traitement est lente, cette durée oscille entre 12 et 18 mois.

Lorsqu'une réponse profonde est obtenue celle-ci nécessite d'être explicitée (**TABLEAU N°7**) avec précision (36). Cette réponse profonde peut être partielle, il s'agit de la réponse partielle (PR : *Partial reponse* : réduction d'au moins 50% des protéines monoclonales sériques). Cette réponse peut être davantage complète, il s'agit alors de la très bonne réponse partielle (VGPR : *very good partial reponse* : réduction d'au moins 90% des protéines monoclonales sériques détectables uniquement par immunofixation et non pas par électrophorèse). Enfin cette réponse peut être complète (CR : *complete reponse* : réduction de 100% des protéines monoclonales, non détectable par immunofixation). Le stade ultime étant la réponse complète stricte (sCR : *Stringent complete response* : même critère que CR+ ratio de chaîne légère libre kappa ou lambda (ratio FLC) normal + absence de cellules myélomateuses dans la moelle osseuse en utilisant les méthodes de détections standards : immunohistochimie ou immunofluorescence).

**TABLEAU N°7 : Critère de réponse uniformisé selon l'IMWG (37)***Durie. 2016. Concise Review of the Disease and Treatment Options*

<i>IMWG MRD criteria (requires a complete response as defined below)</i>	
<b>Sustained MRD-negative</b>	MRD negativity in the marrow (NGF or NGS, or both) and by imaging as defined below, confirmed minimum of 1 year apart. Subsequent evaluations can be used to further specify the duration of negativity (eg, MRD-negative at 5 years)
<b>Flow MRD-negative</b>	Absence of phenotypically aberrant clonal plasma cells by NGF on bone marrow aspirates using the EuroFlow standard operation procedure for MRD detection in multiple myeloma (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 <sup>5</sup> nucleated cells or higher
<b>Sequencing MRD-negative</b>	Absence of clonal plasma cells by NGS on bone marrow aspirate in which presence of a clone is defined as less than two identical sequencing reads obtained after DNA sequencing of bone marrow aspirates using the LymphoSIGHT platform (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 <sup>5</sup> nucleated cells or higher
<b>Imaging-positive MRD-negative</b>	MRD negativity as defined by NGF or NGS plus disappearance of every area of increased tracer uptake found at baseline or a preceding PET/CT or decrease to less mediastinal blood pool SUV or decrease to less than that of surrounding normal tissue
<i>Standard IMWG response criteria</i>	
<b>Stringent complete response</b>	Complete response as defined below plus normal FLC ratio and absence of clonal cells in bone marrow biopsy by immunohistochemistry ( $\kappa/\lambda$ ratio $\leq 4:1$ or $\geq 1:2$ for $\kappa$ and $\lambda$ patients, respectively, after counting $\geq 100$ plasma cells)
<b>Complete response</b>	Negative immunofixation on the serum and urine and disappearance of any soft tissue plasmacytomas and $< 5\%$ plasma cells in bone marrow aspirates
<b>Very good partial response</b>	Serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or $\geq 90\%$ reduction in serum M-protein plus urine M-protein level $< 100$ mg per 24 h
<b>Partial response</b>	$\geq 50\%$ reduction of serum M-protein plus reduction in 24 h urinary M-protein by $\geq 90\%$ or to $< 200$ mg per 24 h; If the serum and urine M-protein are unmeasurable, a $\geq 50\%$ decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria; If serum and urine M-protein are unmeasurable, and serum-free light assay is also unmeasurable, $\geq 50\%$ reduction in plasma cells is required in place of M-protein, provided baseline bone marrow plasma-cell percentage was $\geq 30\%$ . In addition to these criteria, if present at baseline, a $\geq 50\%$ reduction in the size (SPD) of soft tissue plasmacytomas is also required
<b>Minimal response</b>	$\geq 25\%$ but $\leq 49\%$ reduction of serum M-protein and reduction in 24-h urine M-protein by 50%–89%. In addition to the above listed criteria, if present at baseline, a $\geq 50\%$ reduction in the size (SPD) of soft tissue plasmacytomas is also required
<b>Stable disease</b>	Not recommended for use as an indicator of response; stability of disease is best described by providing the time-to-progression estimates. Not meeting criteria for complete response, very good partial response, partial response, minimal response, or progressive disease

**Standard IMWG response criteria (continued)**

<p><b>Progressive disease</b></p>	<p>Any one or more of the following criteria:                  Increase of 25% from lowest confirmed response value in one or more of the following criteria:                  Serum M-protein (absolute increase must be <math>\geq 0.5</math> g/dL);                  Serum M-protein increase <math>\geq 1</math> g/dL, if the lowest M component was <math>\geq 5</math> g/dL;                  Urine M-protein (absolute increase must be <math>\geq 200</math> mg/24 h);                  In patients without measurable serum and urine M-protein levels, the difference between involved and uninvolved FLC levels (absolute increase must be <math>&gt;10</math> mg/dL);                  In patients without measurable serum and urine M-protein levels and without measurable involved FLC levels, bone marrow plasma-cell percentage irrespective of baseline status (absolute increase must be <math>\geq 10\%</math>);                  Appearance of a new lesion(s), <math>\geq 50\%</math> increase from nadir in SPD of <math>&gt; 1</math> lesion, or <math>\geq 50\%</math> increase in the longest diameter of a previous lesion <math>&gt; 1</math> cm in short axis;  <math>\geq 50\%</math> increase in circulating plasma cells (minimum of 200 cells per <math>\mu\text{L}</math>) if this is the only measure of disease</p>
<p><b>Clinical Relapse</b></p>	<p>Clinical relapse requires one or more of the following criteria:                  Direct indicators of increasing disease and/or end organ dysfunction (CRAB features) related to the underlying clonal plasma-cell proliferative disorder. It is not used in calculation of time to progression or progression-free survival but is listed as something that can be reported optionally or for use in clinical practice;                  Development of new soft tissue plasmacytomas or bone lesions (osteoporotic fractures do not constitute progression);                  Definite increase in the size of existing plasmacytomas or bone lesions. A definite increase is defined as a 50% (and <math>\geq 1</math> cm) increase as measured serially by the SPD of the measurable lesion;                  Hypercalcemia (<math>&gt; 11</math> mg/dL);                  Decrease in hemoglobin of <math>\geq 2</math> g/dL not related to therapy or other non-myeloma-related conditions;                  Rise in serum creatinine by 2 mg/dL or more from the start of the therapy and attributable to myeloma;                  Hyperviscosity related to serum paraprotein</p>
<p><b>Relapse from complete response (to be used only if the end point is disease-free survival)</b></p>	<p>Any one or more of the following criteria:                  Reappearance of serum or urine M-protein by immunofixation or electrophoresis;                  Development of <math>\geq 5\%</math> plasma cells in the bone marrow;                  Appearance of any other sign of progression (ie, new plasmacytoma, lytic bone lesion, or hypercalcemia see above)</p>
<p><b>Relapse from MRD negative (to be used only if the end point is disease-free survival)</b></p>	<p>Any one or more of the following criteria:                  Loss of MRD negative state (evidence of clonal plasma cells on NGF or NGS, or positive imaging study for recurrence of myeloma);                  Reappearance of serum or urine M-protein by immunofixation or electrophoresis;                  Development of <math>\geq 5\%</math> clonal plasma cells in the bone marrow;                  Appearance of any other sign of progression (ie, new plasmacytoma, lytic bone lesion, or hypercalcemia)</p>

Depuis l'arrivée des nouveaux médicaments, de plus en plus de patients atteignent une RC après traitement. (38). Cependant, un nombre conséquent de patients rechutent encore après avoir obtenu une RC. C'est pourquoi, il est nécessaire lorsqu'un patient est en RC de considérer également la durée de cette réponse. Ainsi, les objectifs actuels sont d'obtenir une RC durable et de pouvoir détecter les cellules myélomateuses restantes afin de prémunir le risque de rechute.

Cela a permis l'émergence d'un nouveau concept celui de la maladie résiduelle minimale (*MRD : minimal residual disease*). La maladie minimale résiduelle est définie par la persistance dans le tissu examiné, de cellules malignes en dessous du seuil de détection des techniques conventionnelles habituellement utilisées (Cytométrie en flux ; ARN ou ADN RQ PCR), au terme d'une séquence thérapeutique à visée éradicatrice. Par ailleurs, si la maladie résiduelle est indétectable l'abréviation utilisée est *MRD negative*. Les objectifs de l'étude de la MRD sont multiples. En premier lieu, il s'agit d'évaluer individuellement l'efficacité de la réponse au traitement. Le deuxième objectif consiste à prévoir de manière anticipée le risque de rechute. Enfin, l'étude de la MRD permet d'adapter la stratégie thérapeutique (39). En 2014 une étude a montré que la grande majorité des patients atteignant une RC (94%) avec une MRD négative ont obtenu une longue survie sans rechute pendant au moins 10 ans (40). C'est la raison pour laquelle, la MRD pourrait potentiellement être utilisée comme biomarqueur pour évaluer l'efficacité du traitement à différents stades (induction, transplantation, consolidation ou maintenance) et serait également un outil de décision qui permettrait de savoir quand arrêter le traitement d'entretien.

Autrefois l'étude de la MRD n'était ni atteignable ni mesurable car les moyens de détection des cellules myélomateuses n'étaient pas assez sensibles. Par la suite, la cytométrie en flux (CMF) est devenue une méthode incontournable pour évaluer la MRD ainsi que la profondeur de la réponse à partir d'échantillons issus de la moelle osseuse des patients atteints de MM, une fois traités. Dernièrement, l'université de Salamanca a développé une technique de cytométrie à flux de nouvelle génération appelé Euro flow NGF (NGF : *Next Generation Flow*) ayant une très haute sensibilité et spécificité sur les cellules myélomateuses contenues dans la moelle osseuse (41) .

Il s'agit d'une technique de cytométrie en flux CMF optimisée constituée notamment d'un double tube optimisé sur lequel sont fixés un tapis d'anticorps 8 couleurs et pouvant analyser  $10^7$  cellules par échantillon.

En parallèle un nouveau logiciel a été développé pour analyser les échantillons prélevés. L'équipe Espagnole a analysé 110 échantillons médullaires concernant des patients atteints de MM ayant obtenu une VGPR ou une CR. Il a été démontré que la cytométrie de NGF avait une meilleure sensibilité pour étudier la MRD que la CMF conventionnelle 8 couleurs, puisque le ratio de MRD positive était de 47% contre 34 % (P = 0,003) avec le groupe contrôle (41). En 2014, la FDA a validé l'utilisation de ce nouveau test en flux à 8 couleurs afin d'évaluer la MRD dans les essais cliniques impliquant les patients Américains atteints de MM.

En parallèle, un autre test avec une sensibilité accrue a été commercialisé en 2015. Il s'agit du test Hevylite®(42) qui permet en complément des analyses diagnostiques classiques (immunofixation, rapport FLC), de mesurer les différents isotopes de chaînes légères des différentes classes d'immunoglobulines IgG, IgA et IgM de manière spécifique et quantitative au moyen de la turbidimétrie. En outre, ce test sera incorporé aux critères de réponse en tant que marqueur sanguin du faible niveau d'activité de la maladie. Par ailleurs, d'autres tests sont en cours de conception.

Devant toutes ces évolutions, l'IMWG en 2016 a publié de nouvelles recommandations sur les critères de réponses et l'évaluation de la MRD chez les patients atteints de MM (37). Par ailleurs, il est également important de connaître les termes suivants afin de décrire une réponse avec précision : **(TABLEAU N°8)**

↳ **Délai avant progression** (TTP : *Time To Progression*) : temps écoulé entre le début du traitement et le moment de la rechute.

↳ **Survie sans progression** (PFS : *Progression-Free Survival*) : durée de survie durant laquelle le patient est toujours en rémission. \*

♦ **PFS1** : Telle que définie par Palumbo, est le temps écoulé entre le début du traitement et la survenue de la première rechute

♦ **PFS2** : Temps écoulé entre le début du traitement et la survenue de la deuxième rechute, comprenant la durée de la première rémission et celle de la deuxième.

*\*La rémission est généralement considérée comme une réponse au moins partielle (la RP est une amélioration ≥ 50%) qui s'étend sur une période d'au moins 6 mois*

**TABLEAU N°8 : Critères d'efficacité habituellement utilisés dans les essais cliniques en oncologie: avantages et limites (43)**

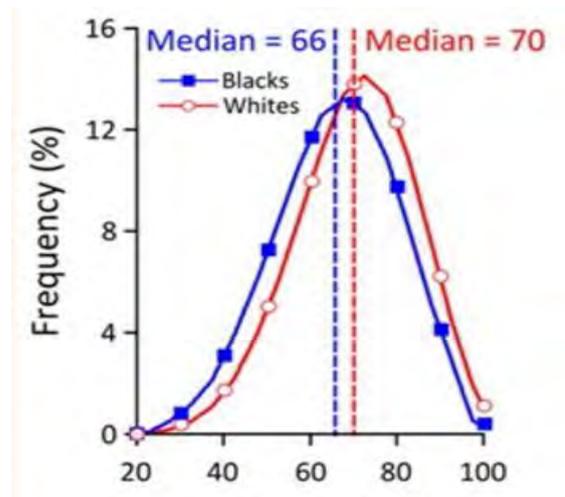
*Durie. 2016. Concise Review of the Disease and Treatment Options*

Endpoint	Definition	Advantages	Limitations
<b>Overall Survival (OS)</b>	Time from randomization until death from any cause	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Universally accepted measure of direct benefit</li> <li>•Easily and precisely measured</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•May require a larger trial population and longer follow-up to show statistical difference between groups</li> <li>•May be affected by crossover or subsequent therapies</li> <li>•Includes deaths unrelated to cancer</li> </ul>
<b>Progression-free survival (PFS)</b>	Time from randomization* until disease progression or death	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Requires small sample size and shorter follow-up time compared with OS</li> <li>•Includes measurement of stable disease (SD)</li> <li>•Not affected by crossover or subsequent therapies</li> <li>•Generally based on objective and quantitative assessment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Validation as a surrogate for survival can be difficult in some treatment settings</li> <li>•Not precisely measured (ie, measurement may be subject to bias)</li> <li>•Definition may vary among trials</li> <li>•Requires frequent radiologic or other assessments</li> <li>•Requires balanced timing of assessment among treatment arms</li> </ul>
<b>Time to progression (TTP)</b>	Time from randomization* until objective tumor progression; does not include deaths		
<b>Time to treatment failure (TTF)</b>	Time from randomization* to discontinuation of treatment for any reason, including disease progression, treatment toxicity, and death	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Useful in settings in which toxicity is potentially as serious as disease progression (eg, allogeneic stem cell transplant)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Does not adequately distinguish efficacy from other variables, such as toxicity</li> </ul>
<b>Event-free survival (EFS)</b>	Time from randomization* to disease progression, death, or discontinuation of treatment for any reason (eg, toxicity, patient preference, or initiation of a new treatment without documented progression)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Similar to PFS; may be useful in evaluation of highly toxic therapies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Initiation of next therapy is subjective. Generally not encouraged by regulatory agencies because it combines efficacy, toxicity, and patient withdrawal</li> </ul>
<b>Time to next treatment (TTNT)</b>	Time from end of primary treatment to institution of next therapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>•For incurable diseases, may provide an endpoint meaningful to patients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Not commonly used as a primary endpoint</li> <li>• Subject to variability in practice patterns</li> </ul>
<b>Objective response rate (ORR)</b>	Proportion of patients with reduction in tumor burden of a predefined amount	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Can be assessed in single-arm trials</li> <li>• Requires a smaller population and can be assessed earlier, compared with survival trials</li> <li>• Effect is attributable directly to the drug, not the natural history of the disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Not a comprehensive measure of drug activity</li> </ul>
<b>Duration of response (DoR)</b>	Time from documentation of tumor response to disease progression		

## I.6 Diagnostic

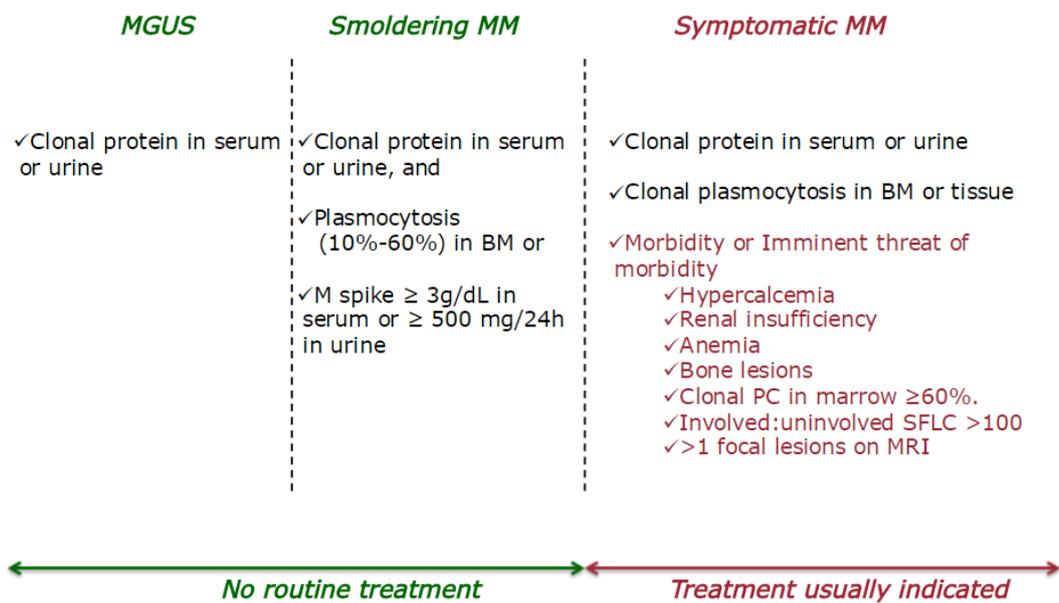
L'évolution de la phase MGUS à la phase où le MM est dit actif a déjà été abordée précédemment. Pour rappel, Le myélome est en règle générale précédé d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) qui ne représente pas une urgence mais qui doit être surveillée. Les MGUS sont 100 fois plus fréquentes que le myélome multiple, leur évolution vers un myélome multiple est de 1 % par an. Ainsi, selon les stades, les examens réalisés auront des valeurs différentes. Le contexte permet d'orienter le médecin vers le diagnostic d'un MM (44). L'âge au moment du diagnostic est d'environ 70 ans (**FIGURE N°9**).

**FIGURE N°9** : Age médian diagnostique du MM (*Waxman, et al. Blood.2010*)



Par ailleurs, lorsqu'une vitesse de sédimentation élevée associée à une CRP normale sont découverts, le diagnostic de MM doit être envisagé. Le MM peut également se révéler par des symptômes (douleurs osseuses le plus souvent) ou être découvert dans le cadre d'une urgence (fractures pathologiques, compression médullaire, insuffisance rénale aiguë, hypercalcémie maligne, infections) ou encore par une anémie non expliquée. Dans 20 % des cas, il est asymptomatique et sera découvert fortuitement par un examen sanguin ou d'imagerie osseuse (**FIGURE N°10**).

**FIGURE N°10 : Evolution du MM : de la phase indolente à la phase active**



*Durie. 2016. Concise Review of the Disease and Treatment Options*

Historiquement, le bilan initial en cas de suspicion de MM comprend un hémogramme avec frottis sanguin, un examen biochimique complet (bilan rénal : **créatinémie...** ; hépatique : **albumémie...** ; ionogramme : **Calcémie...**). Les examens permettant de confirmer le diagnostic du MM sont le myélogramme pouvant mettre en évidence la présence de plasmocytes monotypiques dystrophiques et/ou excès de plasmocytes ( $>$  10 %). De plus, les échantillons recueillis peuvent être également utilisés pour réaliser des études cytogénétiques, moléculaires ou immunophénotypiques. Le second examen consiste à réaliser l'électrophorèse et l'immunofixation des protéines sériques et urinaires. L'électrophorèse des protéines sériques montre un pic étroit essentiellement localisé au niveau des gamma-globulines. L'immunofixation révèle notamment une immunoglobuline (Ig) monoclonale à chaînes lourdes de type IgG ou IgA avec des chaînes légères kappa ou lambda. L'immunofixation est le gold standard pour confirmer la présence des protéines monoclonales et distinguer les chaînes lourdes des chaînes légères. Chez une minorité de patients, le clone plasmocytaire ne sécrète que des chaînes légères (45).

En parallèle, l'imagerie est nécessaire pour évaluer l'étendue du MM. Cette évaluation des lacunes osseuses peut être effectuée à minima par de simples radiographies du squelette entier ou encore par un scanner complet corporel.

Par ailleurs, l'étendue du MM peut également être mise en évidence par la Tomographie par Émission de Positons (PET scan) utilisant un fluoro-deoxyglucose radiomarquée assimilée par les cellules malignes.

Le PET scan n'a pas d'utilité pour évaluer les lésions osseuses car malgré les lacunes osseuses, le tissu osseux ne se régénère pas.

L'IRM corporel complet est un examen plus sensible que les radiographies et permet d'effectuer un diagnostic différentiel. En effet, l'IRM peut mettre en évidence des lésions focales de la moelle osseuse ou des compressions osseuses. Dans ce contexte, l'imagerie permet de mieux choisir la procédure interventionnelle comme le recours à la vertébroplastie ou la kyphoplastie en fonction du type de lésions détectées (46).

En l'absence de symptôme, aucun traitement n'est nécessaire. Une surveillance clinique, biologique et radiologique est réalisée tous les 3 à 6 mois. Lorsque le myélome est symptomatique, le traitement dépend essentiellement de l'âge (65 ans) (44).

Les critères diagnostic du MM ont été actualisés en 2014 par l'IMWG (47). Un des objectifs de cette mise à jour est de pouvoir identifier avec précision « la sous population de patients présentant un myélome multiple indolent (SMM) associé à une anomalie biologique maligne. Cette sous population est susceptible de développer par la suite des critères CRAB ». Les nouveaux critères (validés par l'IMWG) du MM indolent « à très haut risque », en l'absence des critères CRAB sont désormais les suivants (40) :

- Présence d'au moins 60% de plasmocytes dans la moelle osseuse
- Ratio de 100 minimum entre les chaînes légères libres impliquées et les chaînes légères libres non impliquées
- Minimum de 2 lésions focales  $\geq 5$  mm visibles à l'IRM, en l'absence de critères CRAB

Il a été prouvé que ces trois critères individuellement augmentaient le risque de progression vers une maladie active d'au moins 80%, au cours des 18 aux 24 prochains mois.

Ces 3 critères individuellement sont donc considérés comme un « événement définissant le myélome ». Par conséquent, Selon Rajkumar « il est nécessaire de considérer que tout patient asymptomatique présentant l'un de ces critères est atteint d'un myélome actif précoce et doit être traité, non pas uniquement surveillé ». Un MM indolent à « très haut risque » est maintenant considéré comme un MM actif.

Il s'agit d'un changement de paradigme majeur en ce qui concerne le myélome, puisque jusqu'ici, il était seulement recommandé de surveiller tous les patients asymptomatiques jusqu'à l'apparition d'un ou plusieurs critères CRAB. Désormais, les nouveaux traitements disponibles peuvent prévenir la progression du myélome mais également potentiellement guérir le MM avant que ce dernier n'endommage des organes cibles. Dès lors, il est impératif d'intervenir dans les cas de maladie active précoce (16). Actuellement, l'objectif est d'effectuer une évaluation diagnostique initiale plus précise et de pouvoir identifier de ce fait précocement des lésions osseuses plus petites encore non destructives dans l'optique d'initier un traitement spécifique le plus tôt possible. En résumé, la mise à jour des critères de l'IMWG a pour but de permettre un diagnostic précoce avant que des dommages organiques importants apparaissent (47).

Avec l'arrivée sur le marché des nouveaux médicaments, le MM tend à devenir une maladie chronique qui nécessite un suivi à vie associant à la fois l'hématologue et le médecin généraliste. Ce suivi est clinique, biologique et radiologique. Le rythme diffère selon le stade de la maladie et son évolution.

## II. Prise en charge du myélome multiple

### II.1 Historique des Evolutions de Prise en charge pharmacologique du Myélome Multiple

#### II.1.1 Evolution de la prise en charge du myélome multiple de 1962 jusqu'au début des années 2000

##### II.1.1.1 Des années 60 aux années 80

Historiquement, la médiane de survie dans le MM était mauvaise et les options de traitement réellement efficaces inexistantes. En effet, avant les années 1960, la médiane de survie était inférieure à un an. L'introduction des médicaments alkylants comme le Melphalan, au début des années 60 (**TABLEAU N°9**) a permis d'améliorer la survie pour la première fois (48). En 1962, le Dr David Bergsagel a été le premier à décrire le succès d'un traitement par Melphalan dans le cadre d'un MM (49). Dans la même période l'association alkylant et glucocorticoïde est utilisée avec le schéma Melphalan-Prednisone. En 1969, une étude a démontré que la médiane de survie pour les patients traités avec l'association Melphalan-Prednisone était plus longue de 6 mois par rapport à ceux traités par Melphalan seul (50).

#### **TABLEAU N°9 : Principales évolutions de la prise en charge du myélome entre 1962 et 2005**

*Durie. 2016. Concise Review of the Disease and Treatment Options*

Years	Milestone	Notes ; source : (49)
1962	Melphalan-Prednisone (MP)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Introduction of melphalan in the 1960s was associated with improved survival.</li><li>• More intense chemotherapy regimens increased response rates, but with no improvement in survival compared to melphalan and prednisone.</li></ul>
1996	Autologous SCT	Several randomized trials demonstrated a survival advantage for this modality compared to conventional chemotherapy (CCT). However, other trials either have failed to demonstrate an overall survival advantage or have demonstrated equivalent benefit from early or late ASCT.
1999	Thalidomide (Thalomid)	Thalidomide has demonstrated improved response rates and progression-free survival rates compared to dexamethasone alone. When added to MP, it improves survival compared to MP alone
2003	Bortezomib (Velcade)	Bortezomib has improved survival compared to high-dose dexamethasone in patients with relapsed myeloma.
2003	Tandem autologous SCT	Tandem SCT has improved survival compared with single transplantation, albeit in those failing to achieve a very good partial response to first transplantation
2005	Lenalidomide (Revlimid)	Lenalidomide and dexamethasone have improved survival compared with dexamethasone in relapsed myeloma in phase III trials.

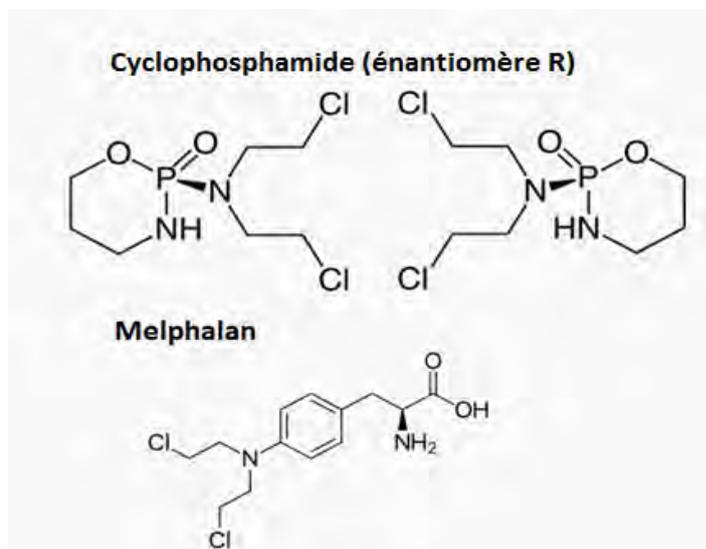
### II.1.1.1.1 Les agents alkylants

Les agents alkylants et apparentés possèdent un groupement chimique formant des liaisons covalentes avec les acides nucléiques de la cellule (22). **(FIGURE N°11)**

La première étape métabolique est la formation d'un ion carbonium constitué d'un atome de carbone ne comportant que 6 électrons dans sa couche externe. De ce fait, cet ion est extrêmement réactif et réagit instantanément avec l'ensemble des donneurs d'électrons se trouvant à proximité, comme un groupement amine, alcool ou thiol... La plupart des alkylants utilisés en thérapeutique sont bifonctionnels (ils possèdent deux groupes alkyls comme le Melphalan) et peuvent donc lier deux nucléotides adjacents. Un agent bifonctionnel étant capable de réagir avec deux nucléotides, il formera des ponts intra ou inter-caténaux, rendant impossible la transcription ou la réplication de l'ADN

L'azote N7 de la guanine est probablement la cible moléculaire principale de l'alkylation, mais aussi N1 et N3 de l'adénine ou N3 de la cytosine peuvent être également concernés.

**FIGURE N°11 :** Représentations structurales des Alkylants utilisés dans le MM (*Wikipedia*)



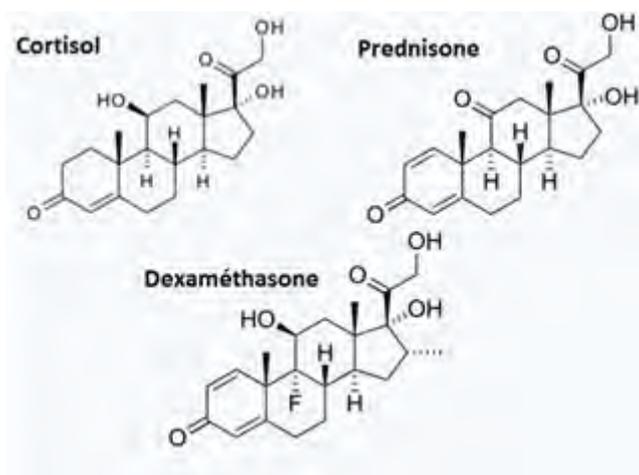
En outre, l'alkylation en N7 de la guanine provoque de ce fait la rupture de la chaîne ADN. L'alkylation intervient essentiellement au moment de la réplication de l'ADN (phase S) lorsque les deux brins sont séparés et exposent de ce fait les sites d'intérêt à l'action alkylante. Le blocage de la mitose en phase G2 conduit à la mort cellulaire par apoptose (51)

Il existe plusieurs sous familles dont celle des Moutardes à l'azote (chimiquement liées au gaz moutarde). Le Cyclophosphamide et le Melphalan appartiennent à cette même sous famille.

### II.1.1.1.2 Les Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes de synthèse sont des médicaments issus d'une hormone naturelle appelé le cortisol. Les corticoïdes de synthèse ont été développés dans l'optique de maximiser les effets glucocorticoïdes et de minimiser les effets minéralocorticoïdes. Ils possèdent tous une analogie structurale autour d'un cycle pentanophénantrène et un mécanisme d'action commun faisant intervenir la stimulation d'un récepteur aux glucocorticoïdes appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires. **(FIGURE N°12)**. Leur fixation sur ces récepteurs entraîne la translocation du récepteur, du cytosol vers le noyau de la cellule, où il se comporte comme un facteur de transcription.

**FIGURE N° 12 :** Représentations structurales du cortisol et des glucocorticoïdes utilisées dans le MM (*Wikipedia*)



La fraction libre du corticoïde (10 à 20%) est responsable de l'activité pharmacologique. En effet, le corticoïde traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier au récepteur. Cette action provoque la dissociation du complexe protéique puis l'ensemble ligand-récepteur migre dans le noyau (translocation nucléaire).

Outre leurs effets anti-inflammatoires **(FIGURE N°13)**, les glucocorticoïdes sont également utilisés comme anti-allergiques, immunosuppresseurs et "adjuvants" anticancéreux. L'effet immunosuppresseur se traduit par la diminution de l'expression des molécules du CMH II (complexe majeur d'histocompatibilité) et entraîne également l'inhibition de la production d'IL-2. Ces 2 mécanismes d'actions permettent la diminution de l'antigénicité protéique tout en favorisant la diminution de la prolifération lymphocytaire.

**FIGURE N°13 :** Données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques sur les principaux glucocorticoïdes.

<http://pharmacomedicale.org/medicaments>

Glucocorticoïde	Durée d'action	Effet minéralcorticoïde	Puissance anti-inflammatoire	Equivalence de dose à la prednisone
Hydrocortisone	Courte	1	1	20 mg
Prédnisone	Intermédiaire	0.8	X 4	5 mg
Méthylprédnisolone	Intermédiaire	0.5	X5	4 mg
Bêtaméthasone	Prolongée	0	X 25	0.75 mg

Glucocorticoïde	1/2 vie plasmatique (en heures)	1/2 vie biologique (en heures)
Cortisol	90	10
Prédnisone	200	18-36
Déxaméthasone	300	35-54

L'effet anticancéreux quant à lui se caractérise par l'induction de gènes de mort cellulaire ou encore par la répression de facteurs ou de gènes indispensables à la vie cellulaire conduisant *in fine* à la mort de la cellule cancéreuse par apoptose. (52)

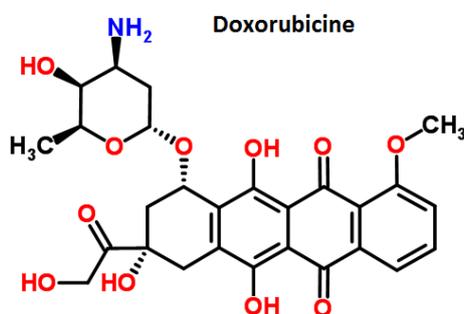
Dans la même période, au Royaume-Uni entre 1964 et 1990, le traitement standard le plus efficace était la chimiothérapie à dose conventionnelle avec la Doxorubicine, la Carmustine, le Cyclophosphamide et le Melphalan, donnant pour résultat une survie médiane de 32 mois (53). La Doxorubicine appartient à la famille des Anthracyclines et permet d'inhiber notamment la synthèse d'ADN. Les Anthracyclines sont d'origine fongique.

### II.1.1.1.3 Les Anthracyclines

Les Anthracyclines inhibent notamment la topo-isomérase II, en s'insérant entre deux bases adjacentes. Cette enzyme ainsi bloquée ne parvient plus à déspiraler la double hélice d'ADN, empêchant *in fine* la transcription et la réplication de l'ADN du fait de l'encombrement stérique.

Par ailleurs, les Anthracyclines peuvent également entraîner des altérations membranaires. Pharmacologiquement, cette altération membranaire provient de réactions d'oxydoréduction avec formation d'intermédiaire semiquinone par gain d'un électron cédé par le NADPH et génération d'eau oxygénée (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Ce peroxyde d'hydrogène peut générer des radicaux libres oxygène tel que le radical hydroxyle ( $\cdot$ OH) ayant un fort pouvoir oxydant. (FIGURE N°14)

**FIGURE N°14 :** Structure de la Doxorubicine (*Wikipedia*)



La formation de radicaux libres est potentialisée par la présence de fer et de cuivre. Une autre hypothèse suggère que les Anthracyclines, notamment la Doxorubicine, forment avec le fer ou le cuivre un complexe organométallique. Ce complexe formé, est susceptible de produire par une réaction d'oxydoréduction cyclique des ions superoxydes (54). Lors de leur découverte, les Anthracyclines et surtout la Doxorubicine ont montré un grand potentiel pharmacologique grâce à leur fort pouvoir antimétabolique. En effet, la Doxorubicine, permet de ralentir rapidement la progression des cellules cancéreuses (55). Cependant, ces effets pharmacologiques d'intérêt à visée cytotoxique (formation radicaux libre...) entraînent également d'importants effets indésirables cardiaques. Cette cardiotoxicité est dose dépendante et impacte directement les patients par divers mécanismes. Les effets cardiaques peuvent être aussi bien être aigus que chroniques (toxicité cumulative). La Doxorubicine est responsable des altérations structurales des cardiomyocytes.

Les peptides directement responsables sont notamment le peptide cérébral natriurétique (BNP) et le peptide natriurétique auriculaire (ANP). Lorsque ces deux peptides sont massivement sécrétés cela conduit à la mise en place d'une hypertrophie cardiaque.

La cardiotoxicité de la Doxorubicine se manifeste également par son action sur les mitochondries se trouvant dans le muscle cardiaque.

En modifiant le niveau d'expression des protéines mitochondriales, le cycle d'oxydoreduction de la Doxorubicine et de la NADH déshydrogénase est intensifié. D'autre part, la Doxorubicine peut favoriser la production de cytokines et également stimuler les réponses cytotoxiques des lymphocytes et des cellules Natural Killer (NK). Ces éléments, en stimulant la réponse innée et acquise du système immunitaire, renforcent les dommages cardiaques (55).

### *II.1.1.2 Des années 80 aux années 90*

Dans les années 70, la survie à 5 ans était mauvaise avec un ratio de survie à 5 ans d'environ 26% (56). Il a fallu attendre les années 80 pour que la survie soit améliorée significativement avec l'introduction de protocoles comportant de **hautes doses** de chimiothérapie combinées par la suite à une autogreffe de cellules souches (ASCT). Ainsi, dans une étude randomisée comparant des patients traités par chimiothérapie à dose **standard** par rapport à des patients recevant une autogreffe associée à une chimiothérapie **haute dose**, le taux de réponse complète (RC) était de 44% dans le groupe autogreffe contre 8% dans le groupe contrôle (57).

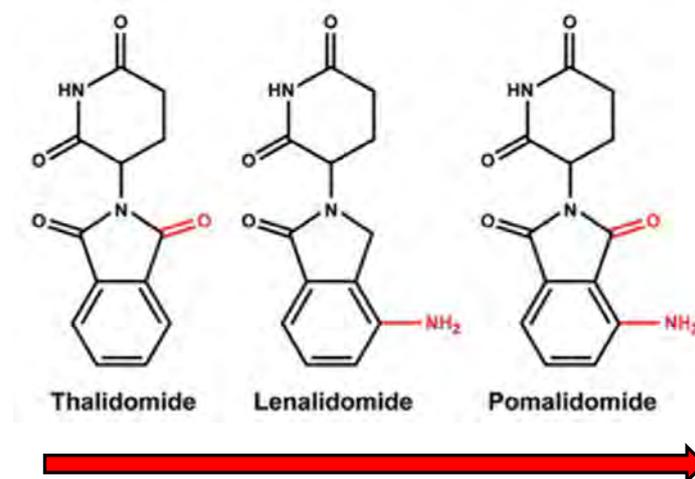
En 1984, est introduit l'association VAD (Vincristine, Adriamycine, Dexaméthasone) par Barlogie et Alexanian. En parallèle, entre 1976 et 1992, plusieurs autres associations de médicaments anticancéreux sont testées dont les protocoles VBMPC (M2), VMCP-VBAP et ABCM. A première vue, certains de ces protocoles testés semblent plus efficaces que l'association classique Melphalan Prednisone. Cependant en 1992, une méta-analyse a démontré qu'en terme de résultats, toutes ces associations étaient équivalentes (58) et n'étaient donc pas plus efficaces que l'association Melphalan-Prednisone.

### II.1.1.3 Des années 90 aux débuts des années 2000 : Re-découverte du Thalidomide

A la fin des années 90 une nouvelle étape importante est franchie avec le retour d'un ancien médicament utilisé autrefois dans les années 60 comme sédatif et anti-émétique chez les femmes enceintes (59). Ce médicament est utilisé cette fois dans le traitement du RRMM. Il s'agit du Thalidomide, chef de file de la classe pharmacologique des Immunomodulateurs (IMiDs).

D'un point de vu pharmacologique, le thalidomide (a-N-phthalimido-glutarimide), est un dérivé synthétique de l'acide glutamique (**FIGURE N°15**). En 1991, il a été démontré que le Thalidomide était capable d'inhiber la production de TNF des monocytes humains activés. De plus, il a été également démontré que le Thalidomide dispose de propriétés anti-inflammatoires, anti-angiogéniques et immunomodulatrices comprenant notamment la co-stimulation des lymphocytes T et l'activation des cellules NK (60).

**FIGURE N°15 :** Représentations structurales des Immunomodulateurs ( De la 1ère à la 3ème génération) (*Researchgate*)



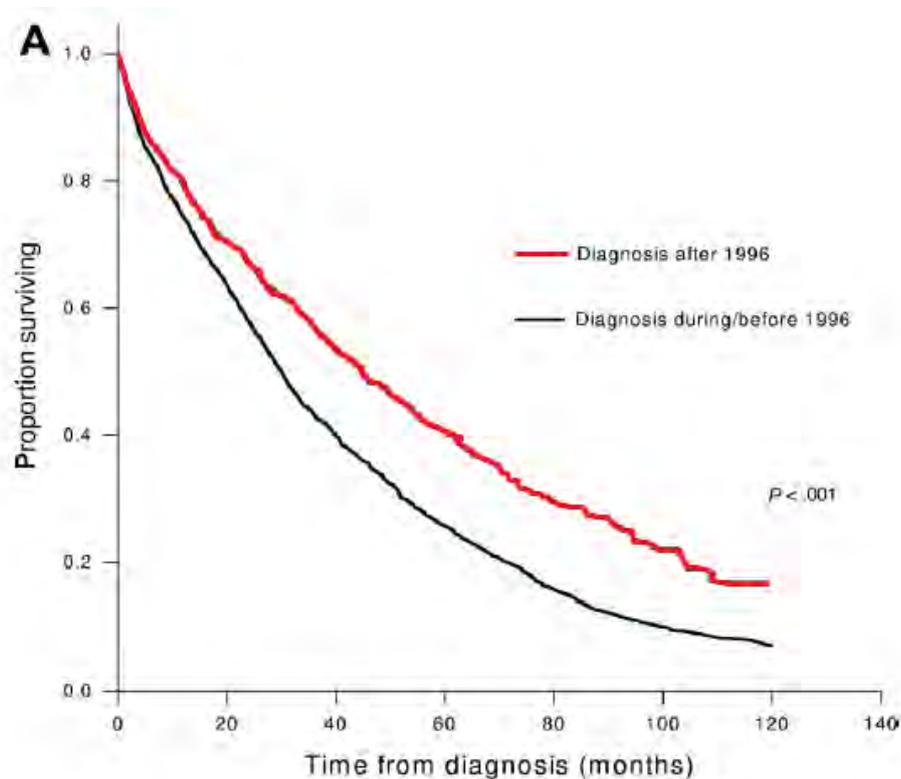
Le Thalidomide a permis d'améliorer les taux de RC et la survie globale : dans une étude, il a été montré chez des patients atteints de NDMM que le taux de réponse dans le groupe Thalidomide-Dexaméthasone était significativement plus élevé que dans le groupe Dexaméthasone seule (63% vs 41%, respectivement; P = 0,0017) (61).

D'autre part, dans une autre étude concernant des patients âgés atteints de NDMM, il a été démontré que l'association MPT (Melphalan-Prednisone-Talidomide) comparée à l'association MP (Melphalan-Prednisone) offrait de meilleurs résultats. La survie globale du groupe MPT était de 51,6 mois contre 33,2 mois pour le groupe MP (62) .

Entre 1960 et la fin des années 90, la survie globale s'est améliorée mais la prise en charge du myélome demeure encore perfectible. **(FIGURE N°16).**

En 2003, une nouvelle classe pharmacologique a vu le jour avec les inhibiteurs du protéasomes (IP's).

**FIGURE N°16 :** Courbe de survie globale Kaplan Meier avant et après 1996 (63)



## **II.1.2 Evolution de la prise en charge du MM entre 2000 et 2016**

### *II.1.2.1 De 2000 à 2005*

Au début, des années 2000, de nouvelles classes pharmacologiques font leur apparition avec les immunomodulateurs. A partir de ce moment, les innovations vont se succéder.

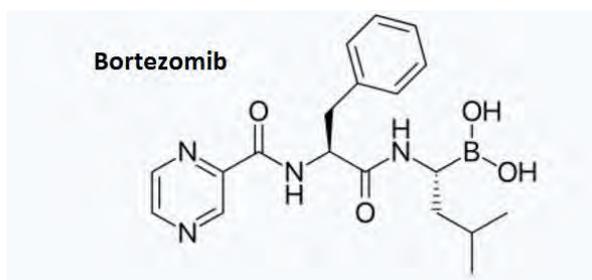
#### *II.1.2.1.1 Les inhibiteurs du protéasome de première génération (IP's)*

Le Bortezomib (PS-341) est le chef de file de la classe des inhibiteurs du protéasome. Une étude de phase 2 indique que dans une population de patient atteints de RRMM, le taux de réponse au Bortezomib était de 35 % avec une survie globale médiane (OS) de 16 mois, et à une durée médiane de réponse (DOR) de 12 mois (64).

Les inhibiteurs du protéasome, inhibent la dégradation des protéines intracellulaires. Cela entraîne une accumulation de protéines non dégradées et conduit à l'apoptose cellulaire.

Le Bortezomib est un inhibiteur du protéasome 26S, initialement utilisé dans le RRMM. D'un point de vu pharmacologique, il s'agit d'un acide dipeptidyl boronique (**FIGURE N°17**) qui se lie de façon réversible à la sous-unité CT-L du protéasome.

**FIGURE N°17** : Représentation structurale du Bortezomib (*Wikipedia*)



Le Bortezomib reste néanmoins capable de se fixer faiblement aux autres sous unités **C-L** et **T-L**. Bien que le Bortezomib soit un inhibiteur réversible, le complexe borate-protéasome présente un faible degré de dissociation et reste stable pendant plusieurs heures (65). La HAS a évalué le SMR comme important et l'ASMR comme modéré (niveau III) pour l'ensemble des indications (66). L'AMM du Bortezomib a évolué au fil du temps. Initialement en 2004, le Bortezomib était réservé aux patients avec un MM ayant progressé et ayant reçu au moins 2 traitements antérieurs.

Actuellement, le Bortezomib est toujours utilisé en association avec la Doxorubicine liposomale pégylée ou à la Dexaméthasone dans le MM en progression lorsque les patients ont déjà reçu au moins un traitement antérieur ou une autogreffe (ou inéligibilité à autogreffe). De plus, le Bortezomib, est actuellement utilisé en association avec le Melphalan et la Prednisone dans le MM non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie ou à une autogreffe. Enfin, le Bortezomib est également utilisé en association avec Dexaméthasone et ou et le Thalidomide, dans le traitement d'induction de l'autogreffe (45), chez des patients n'ayant jamais reçu de traitements antérieurs (extension AMM 2013 : **TABLEAU N°10**)

**TABLEAU N°10 : Evolution de l'AMM du Bortezomib : de la 2<sup>nd</sup> ligne au patient jamais traité (66)**

<p>AMM (procédure centralisée)</p>	<p>Date initiale : 26/04/2004 : traitement du myélome multiple chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs et ayant présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement</p> <p>Dates des extensions d'indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 20/04/2005 : traitement de deuxième ligne,</li> <li>- 29/08/2008 : <b>traitement de première ligne du myélome multiple en association au melphalan et à la prednisone chez les patients non éligibles à une greffe de moelle osseuse,</b></li> <li>- 18/12/2013 : traitement du myélome multiple, en association à la doxorubicine liposomale pégylée ou à la dexaméthasone, chez des patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur,</li> <li>- 31/07/2013 : <b>traitement d'induction, en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide, chez des patients non traités au préalable, éligibles à une greffe,</b></li> <li>- 30/01/2015 : traitement du lymphome du manteau.</li> </ul>
--	--

Deux ans après la sortie du Bortezomib, la FDA autorise la mise sur le marché du premier immunomodulateur de deuxième génération appelé Lénalidomide.

### II.1.2.1.2 Immunomodulateurs de 2<sup>ème</sup> génération

Ces analogues du Thalidomide (2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération), appelés IMiDs présentent des affinités plus fortes pour leurs cibles que le Thalidomide. En effet, des données *in vitro* montrent que ces analogues réduisent d'un facteur 50 000 la sécrétion du TNF alpha comparativement au Thalidomide (60). Les IMiDs sont plus puissants que la Thalidomide dans leur capacité à co-stimuler les cellules T.

Ces analogues ont également comme intérêt d'inhiber l'expansion des Treg (cellule T régulatrice) sans affecter les Treg régulant la Survie et l'apoptose. Les IMiDs permettent aussi l'amélioration de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Les IMiDs contribuent enfin à la lutte anti tumorale par d'autres mécanismes. **(TABLEAU N°11).**

Dans les essais cliniques de phase III, chez des patients atteints de RRMM, le Lenalidomide associé à la Dexaméthasone (groupe Rd) a permis d'améliorer la réponse globale (60.6 vs 21.9%,  $P < 0,001$ ) par rapport à la Dexaméthasone seule. D'autre part, la survie globale était supérieure dans le groupe Rd (38 mois) comparativement au groupe témoin (31,6 mois) (67).

## **TABLEAU N°11 : Résumé des principaux mécanismes d'action des IMiDs**

**(Quach H and al.2009.Leukemia)**

**Table 1** Summary of the major mechanisms of action of ImiDs

Effect	Mechanism	Relative potency+ = potency factor of 10		
		Thalidomide	Lenalidomide	Pomalidomide
<i>Immune modulation</i>				
CD4+ and CD8+ T-cell co-stimulation	- T-cell co-stimulation is associated with: - Increased tyrosine phosphorylation of CD28 on T cells and activation of PI3-K-signalling pathway. - Enhanced transcriptional activity of activated protein (AP)-1, a key driver for IL-2 production.	+	++++	+++++
Tregs suppression	- Lenalidomide and pomalidomide inhibits Treg expansion and FOXP3 expression on Treg but do not affect Treg survival and apoptosis. - No effects are seen on Tregs' expression of IL-10 and TGFβ.	-	+	+
Th1 cytokine production	- The co-stimulation effect of IMiDs on T cells and NKT cells result in an increased production of Th1-type cytokines, IL-2 and IFNγ.	+	++++	+++++
NK and NKT cell activation	- IMiDs enhances the degree of DC-induced NKT cell expansion, and NKT cell secretion of IFNγ. - ImiDs-induced NK cell activation is mediated via an increase in IL-2 (from T-cell co-stimulation).	+	++++	+++++
Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)	- Enhanced NK cell ADCC in the presence of lenalidomide and pomalidomide corresponds to increased NK cell FasL and granzyme B, but not perforin expression.	-	++++	++++
<i>Interference with tumour micro-environment interactions</i>				
Anti-angiogenesis	- IMiDs inhibits endothelial sprout formation and vessel migration <i>in vitro</i> models. - Anti-angiogenesis occurs via modulation of chemotactic factors involved in endothelial cell migration including TNFα, VEGF and βFGF secreted by BMSC, rather than direct inhibition of endothelial cell proliferation.	++++	+++	+++
Anti-inflammatory properties	- Thalidomide, lenalidomide and pomalidomide downregulate TNFα from LPS-stimulated monocytes, shorten the half life of COX-2 mRNA in a dose-dependent fashion, which resulted in net reduction in PGE <sub>2</sub> . - The exact ligand-mediator or signalling pathway involved	+	++++	+++++

Dans la même période, des innovations au niveau de la technique de l'autogreffe sont également apparues. La France a notamment mis au point la technique de double autogreffe de cellules souches.

### II.1.2.1.3 Double autogreffe cellules souches

Afin d'augmenter les ratios de survie, vers 2003 la technique d'autogreffe de cellules souches (ASCT) a été améliorée par une double greffe de cellule souche, d'abord évaluée chez les patients à hauts risques. Cette technique de greffe en tandem a amélioré la survie par rapport à la transplantation unique. En effet, dans un essai de phase 3 (68), 42 % des patients ayant reçu une seule greffe ont présenté une RC ou une VGPR, contre 50% après deux transplantations (P = 0,10). La probabilité de survie sans événement pendant sept ans après le diagnostic était de 10 % dans le groupe de transplantation unique contre 20% dans le groupe double transplantation (P = 0,03).

Enfin, le taux de survie globale à 7 ans (OS) a été estimé à 21 % dans le groupe transplantation unique contre 42% dans le groupe double transplantation (P = 0,01).

Cependant, malgré ces bons résultats la supériorité de la double greffe par rapport à l'autogreffe simple n'a pas été clairement établie à ce jour.

Il semblerait que la double transplantation améliore la survie en prolongeant la durée de la réponse Les raisons de la plus longue durée de réponse dans le groupe de double transplantation sont encore mal connues (**TABLEAU N°12**). Les études comparatives incluant les études Françaises randomisées ont montré un bénéfice dans un sous-groupe de patients n'ayant pas atteint de RC ou de VGPR (16).

**TABLEAU N°12 : Double auto-greffe versus Simple auto-greffe :**

*Durie. 2016. Concise Review of the Disease and Treatment Options*

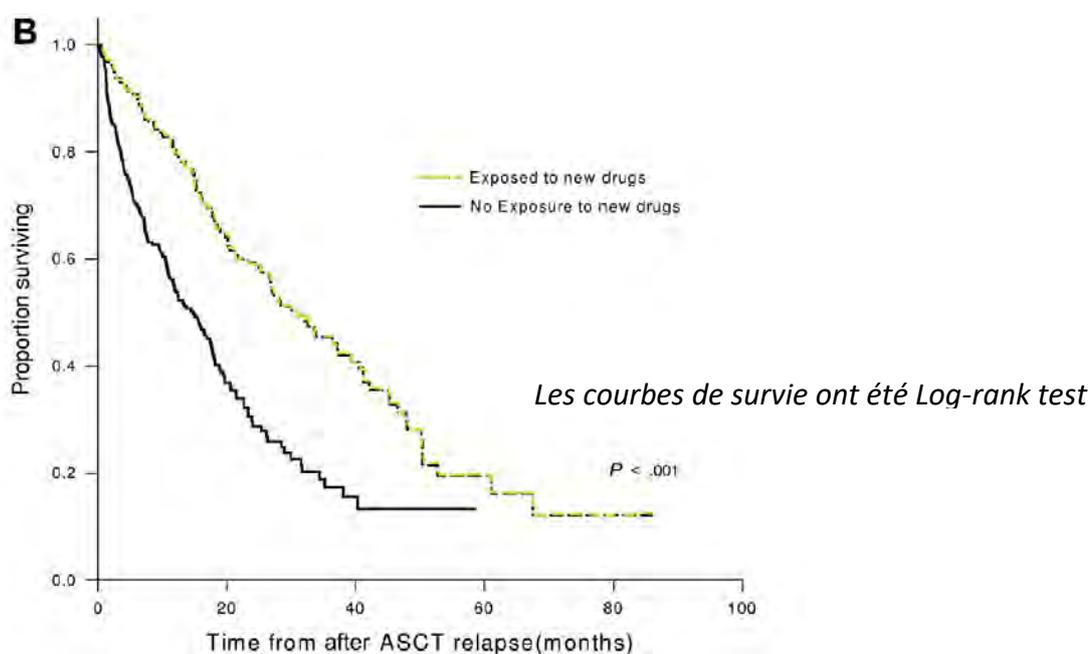
<i>TRANSPLANT TYPE</i>	<i>ADVANTAGES</i>	<i>DISADVANTAGES</i>
<b>Single Autologous</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50% excellent remissions</li> <li>• At least as good as standard therapy regarding overall survival and probably better for patients with high Sβ2M</li> <li>• Basis for strategies to produce true remission or long-term cure</li> <li>• New preparative regimens may produce true complete remission</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relapse pattern similar to standard chemotherapy</li> <li>• More toxic and expensive</li> <li>• Patients who decisively benefit from transplant not clearly identified</li> <li>• Maintenance therapy may still be required/recommended</li> </ul>
<b>Double Autologous</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2002 update of French data indicates survival benefit for subset of patients not in CR or VGPR</li> <li>• Excellent results with tandem transplant (see text)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Role of double versus single still unclear</li> <li>• Much more toxic and expensive versus single</li> <li>• No survival benefit if in CR or VGPR after first transplant</li> </ul>

En 2016, la greffe en tandem continue à être une option dans des protocoles d'essais cliniques et doit être utilisée dans des centres spécialisés, maîtrisant cette technique. Il est possible d'envisager la réalisation d'une seconde greffe planifiée chez les patients atteignant une réponse inférieure à une VGPR après une première greffe. (16). Par ailleurs, il est également recommandé de réaliser une seconde greffe chez un patient ayant bien répondu à une première greffe et ayant rechuté au moins 2 ans après.

Pour résumer les années 2000 sont une période charnière dans la prise en charge du MM. Dans une étude à partir de l'observation des rechutes des patients, il a été observé que la médiane de survie globale (OS) était de 23,9 mois après les années 2000 contre 11,8 mois ( $p < 0,001$ ) avant les années 2000 (63). Il a donc été gagné 1 an de survie globale (OS). Cette amélioration était indépendante des autres facteurs pronostiques. Cette amélioration d'OS est visible chez les patients en rechute traités avec un ou plusieurs nouveaux médicaments (Thalidomide, Lenalidomide, Bortezomib) arrivés sur le marché : **(FIGURE N°17)**

En France les cas incidents de MM diagnostiqués au cours de la période 2001-2004, (enregistrés par le réseau Francim) avaient une survie nette à 5 ans évaluée à 41 % (69).

**FIGURE N°17 : Survie globale (Courbes de Kaplan-Meier) à partir du moment de la rechute post-transplantation avec ou sans l'utilisation des nouveaux médicaments (Thalidomide, Bortezomib ou Lenalidomide) (63).**



Cependant, ces progrès au début des années 2000 sont à nuancer. En effet, les schémas efficaces de traitement du myélome multiple (NDMM ou RRMM) restent limités. Pour les sujets jeunes (<65 ans) le gold standard était l'induction par VAD (Vincristine-Doxorubicine-Dexaméthasone) suivie d'une intensification thérapeutique complétée par une autogreffe.

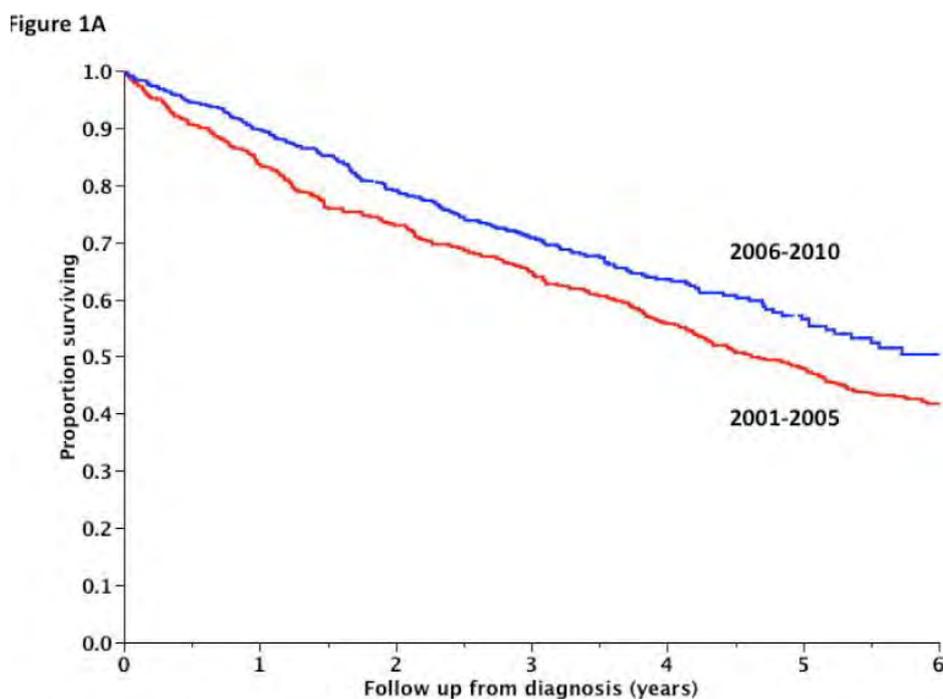
Concernant les sujets âgés le schéma usuel était une association Melphalan Prednisone. Le Thalidomide, dont l'efficacité venait d'être démontrée, faisait alors office de « nouveau médicament » et était associé à la Dexaméthasone. Ce schéma demeurait bien souvent, la seule option possible pour traiter la rechute.(3)

### *II.1.2.2 De 2005 à 2010*

Une étude (70) a analysé l'amélioration de la survie des années 2000 en comparant la période 2001-2005 à la période 2006-2010. Le suivi médian de la cohorte constituée de 1000 patients était de 5,9 ans. La médiane de la survie globale (OS) pour l'ensemble de la cohorte était de 5,2 ans. Pour la période de 2001 à 2005 l'OS était de 4,6 ans versus 6,1 ans pour la période 2006 à 2010 **(FIGURE N°18)**.

L'amélioration a été principalement vue chez les patients âgés de plus de 65 ans. En effet, pour les patients âgés de plus de 65 ans, le pourcentage de survie globale à 6 ans entre 2001-2005 était de 31% contre 56% ( $P<0.001$ ) entre 2006 et 2010. Cela peut être lié au fait que dans le deuxième groupe (2006-2010) les patients recevaient davantage de nouveaux médicaments comme un IP ou un IMiD (ou moins 1). De plus, le taux de mortalité après un an de suivi était plus fort dans le premier groupe 17% contre 10%. Ainsi, au cours de la même décennie la survie globale a augmenté de 1,5 ans et la mortalité précoce a diminué, suggérant une efficacité de ces nouveaux médicaments (70).

**FIGURE N° 18** : Evolution des ratios de survie globale entre 2001 et 2005 versus 2006 et 2010 (70) (Kumar et AL.2013)



### *II.1.2.3 De 2010 à 2016*

Les années 2000 ont vu l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques et de nouvelles techniques qui ont contribué à l'amélioration de la survie. Bien que l'amélioration de la survie soit significative, elle reste néanmoins insuffisante en particulier chez les patients atteints de RRMM où les options thérapeutiques restent limitées. Ceci explique pourquoi il est nécessaire de poursuivre le développement de nouveaux médicaments et de nouvelles stratégies. A partir de 2010, des IPs et IMiDs de nouvelle génération sont arrivés sur le marché.

### II.1.2.3.1 Les inhibiteurs du protéasomes de 2<sup>ème</sup> génération

Le premier représentant de cette nouvelle génération d'IPs est le Carfilzomib, autorisé par la FDA en 2012. D'un point de vue pharmacologique, le Carfilzomib est un tétrapeptide époxycétone inhibant de manière irréversible le protéasome. Cela le différencie du Bortezomib qui entretient une liaison réversible via sa structure de type dipeptil boronate.

Le pharmacophore du Carfilzomib par sa fonction epoxyketone, fixe irréversiblement le protéasome via une liaison covalente de type double adduits morpholino covalent **(FIGURE N°19)**.

La formation de cette liaison nécessite la présence du groupe hydroxyle latéral et de l'amine libre du résidu thréonine N-terminal, donnant un haut degré d'affinité entre le pharmacophore et le protéasome contrairement au Bortezomib.

Cette haute sélectivité est également renforcée par la fixation de la partie peptidique du pharmacophore à l'intérieur du protéasome **(FIGURE N°19)**

Concernant les sites de liaisons, le Carfilzomib se fixe au niveau des sous-unités possédant une activité de CT-L, principalement sur les protéasomes constitutifs mais également sur les immunoprotéasomes (71).

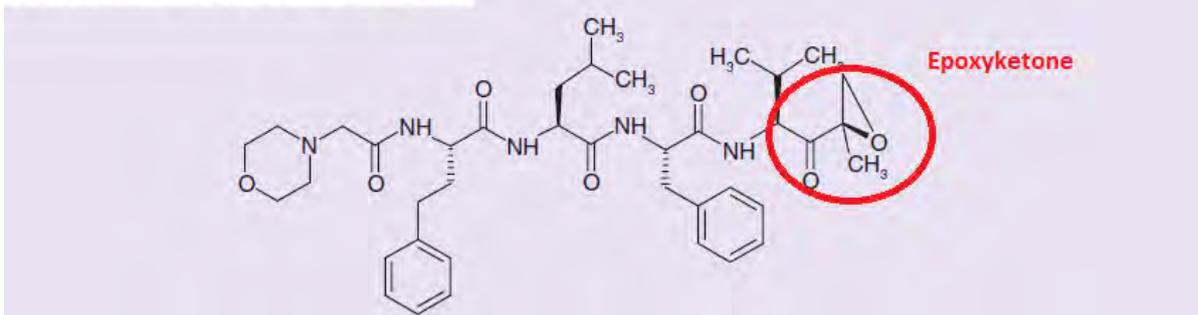
Des études récentes par cristallographie aux rayons X ont tenté d'expliquer pourquoi le Carfilzomib inhibe préférentiellement l'activité CT-L au détriment d'autres activités enzymatiques. Cela pourrait être dû aux interactions avec les poches de liaison S3 et S4 contenues dans le protéasome (72)

L'activité CT-L est l'étape limitante de la vitesse de dégradation des protéines et constitue par conséquent une cible importante dans l'inhibition du protéasome (5). Dans l'immunoprotéasome, le Carfilzomib cible également des sous-unités possédant une activité C-L et T-L (LMP2 et MECL1, respectivement) **(FIGURE N°19)** (73).

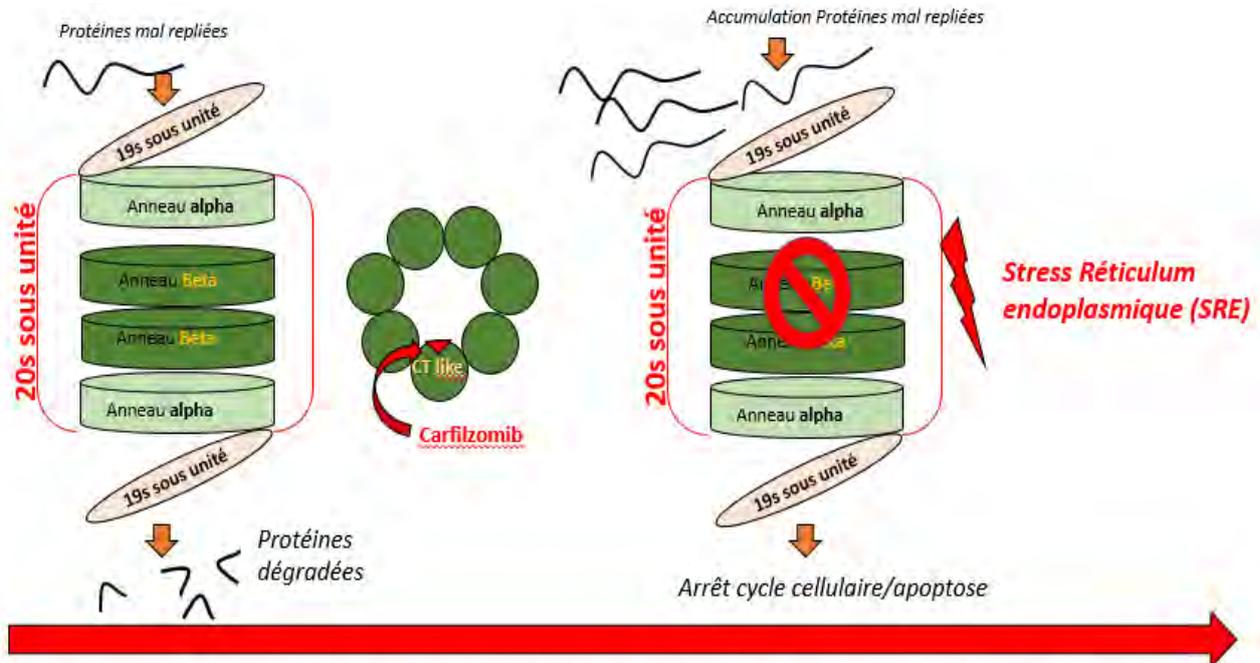
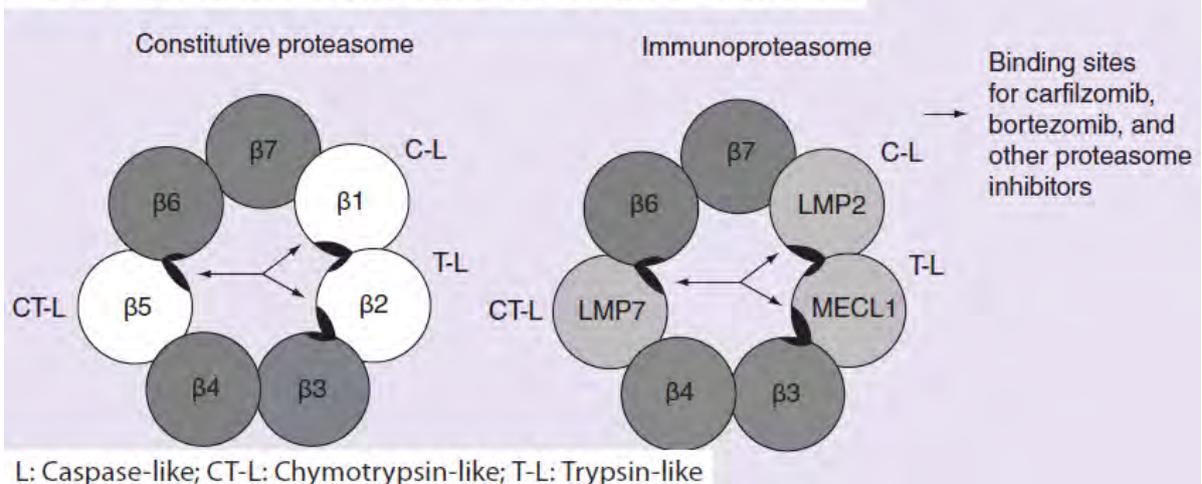
Par conséquent, le traitement avec une dose élevée de Carfilzomib (56 mg/m<sup>2</sup>) entraîne une inhibition pan-protéosomale (73).

**FIGURE N°19 :** Structure du Carfilzomib et sites de fixation des inhibiteurs du protéasome : Focus sur le Carfilzomib (73)

(A) Chemical structure of carfilzomib.



(B) Subunits of the constitutive proteasome and immunoproteasome.



L'inhibition du protéasome entraîne une réponse de stress médiée par des protéines dépliées. Cette réponse est due à l'accumulation de protéines mal repliées dans la cellule qui inhibe indirectement NF- $\kappa$ B, 23 et induit secondairement l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose

*Kortuem KM et al. Blood 2013.7;121(6):893-7.*

Dans l'étude ENDEAVOR (7), le nombre de patients ayant développé une neuropathie périphérique grade  $\geq 2$  était significativement plus élevé (32%) dans le groupe Bortezomib que dans le groupe Carfilzomib (6%).

Ainsi le Carfilzomib dispose d'un haut degré d'affinité avec les protéasomes tout en semblant être dépourvu d'effet off-target (en dehors des cibles protéosomales) contrairement au bortezomib.

Le schéma actuel en France, préconisé par le RCP est le schéma CRd 20-27 mg/m<sup>2</sup> Il s'agit d'un cycle en C28 avec les administrations de Carfilzomib les jours suivants : CJ1-2 ; C1J8-9 ; C1J15-16. Ce schéma a été validé à partir de l'étude ASPIRE (6). Le patient reçoit à CJ1-2 20mg.m2 puis 27mg.m2 dès le C1J8 s'il n'apparaît d'effet indésirable majeur.

Le Carfilzomib s'administre en perfusion intraveineuse pendant en moyenne 10 minutes. En France l'association CRd est indiquée dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur.

La HAS a évalué (74) le Carfilzomib en se basant également sur l'étude ASPIRE et a jugé le SMR comme important et l'ASMR comme mineur (IV) devant l'amélioration significative de la survie sans progression dans le groupe CRd versus Rd. La faible ASMR est expliquée initialement par l'absence de démonstration d'un gain de survie globale (critère secondaire de l'étude). De plus, le profil de sécurité cardiaque avec l'association CRd a relevé un certain nombre d'événements cardio-vasculaire qui seront détaillés en partie 2 de ce manuscrit.

Actuellement, des études dont ENDEAVOR ont démontré un gain en termes de survie globale (OS), ce qui est rare pour un médicament. Le Carfilzomib va probablement occuper une place majeure dans l'arsenal thérapeutique au cours des prochaines années.

Dans la famille des IP's, les innovations se poursuivent avec l'arrivée sur le marché de l'Ixazomib, autorisé par la FDA en 2015. L'Ixazomib a pour particularité d'être le premier IP's à s'administrer par voie orale. Aux USA, l'Ixazomib a été autorisé pour être utilisé en combinaison avec la Dexaméthasone et le Lenalidomide chez les patients ayant déjà une ligne de traitement antérieur. Dans une étude de phase 3 (randomisé ratio 1 :1) opposant l'association, Ixazomib-Lenalidomide-Dexaméthasone à un groupe témoin (placebo-Lenalidomide-Dexaméthasone), la survie sans progression était significativement plus longue dans le groupe Ixazomib (20,6 mois versus 14,7 mois) (75).

### II.1.2.3.2 Immumodulateur de troisième génération

En parallèle un IMiD de troisième génération, le Pomalidomide a été autorisé par l'UE (Union Européenne) en 2013.

Selon l'HAS, le SMR est important et l'AMSR associée est modérée lorsque le Pomalidomide est associé à la Dexaméthasone dans le RRMM chez des patients ayant déjà reçu au moins 2 lignes de traitements antérieurs comportant au moins le Lénalidomide et le Bortezomib. En effet, la survie sans Progression (PFS) a été étudiée dans une étude de phase III, opposant un premier groupe traité par Pomalidomide + Dexaméthasone faible dose à un second groupe traité par Dexaméthasone haute dose. La PFS médiane dans le groupe Pomalidomide était de 4,0 mois (IC 95% 3,6-4,7) versus 1,9 mois (1,9-2,2) dans le groupe contrôle (76).

Par ailleurs de nouvelles classes pharmacologique sont apparues tels que les anti-CD38 avec 2 représentants à l'heure actuelle qui sont le Daratumumab (AMM 2016, chef de file) et l'Elotuzumab. (AMM 2016)

### II.1.2.3.3 Les anticorps monoclonaux anti CD38

Le Daratumumab, est un anticorps monoclonal humain qui se fixe au niveau du CD38. Le CD38 est une glycoprotéine transmembranaire que l'on retrouve à la surface cellulaire. Cette glycoprotéine est cependant surexprimée dans les cellules myélomateuses.

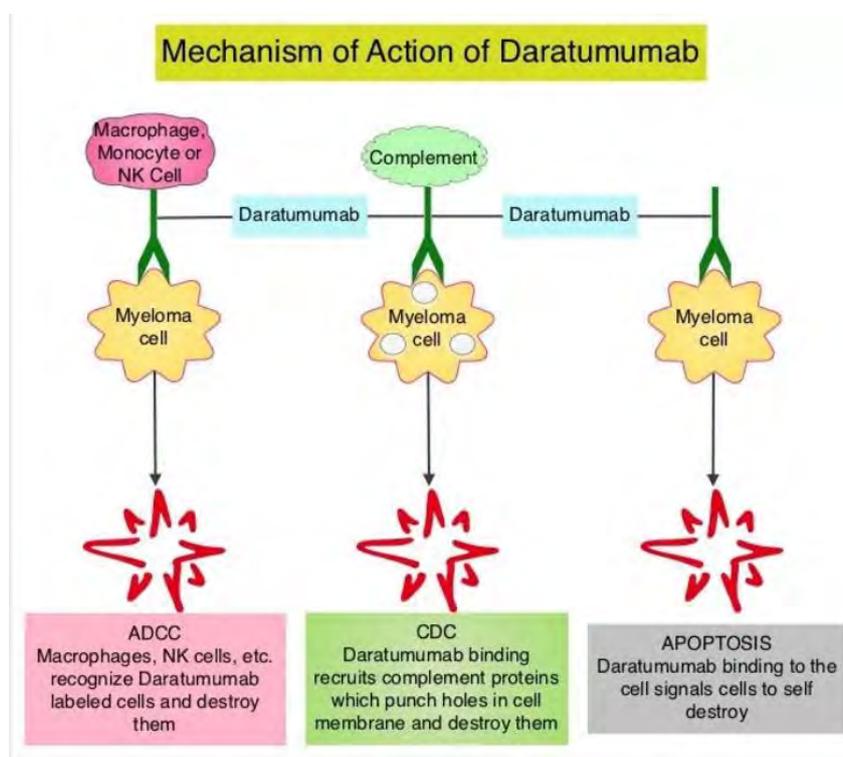
Des études (77), ont montré que le Daratumumab, induit la mort cellulaire par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes tel que la Cytotoxicité Dépendant du Complément (CDC) ou encore la Cytotoxicité Anticorps Dépendant (ADCC). La Phagocytose Cellulaire Dépendante d'Anticorps (ADCP) et l'apoptose sont également des mécanismes permettant de conduire *in fine*, à la mort cellulaire. **(FIGURE N°20)**

En France, le Daratumumab est indiqué en monothérapie pour le traitement des RRMM dont les lignes de traitements antérieures incluaient au moins un inhibiteur du protéasome et au moins un agent immunomodulateur dont le Pomalidomide sauf en cas de non éligibilité à ce dernier traitement. Il est également nécessaire que la maladie ait progressé lors du dernier traitement en l'absence de toutes alternatives thérapeutiques disponibles appropriées

. Dans une étude de phase 3 (Daratumumab-Lenalidomide-Dexaméthasone versus Lenalidomide-Dexaméthasone seul), la survie sans progression est significativement plus forte dans le groupe Daratumumab ( ratio PFS 12 mois = 83,2%) que dans le groupe contrôle (ratio PFS 12 mois = 60,1%) (78).

Concernant le second représentant de cette classe, l'Elotuzumab, une étude de phase 3 (79) a comparé la survie sans progression du groupe Elotuzumab (associé au Lenalidomide+ Dexaméthasone) à un groupe contrôle (Lenalidomide+ Dexaméthasone seuls). La PFS médiane est significativement plus importante dans le groupe Elotuzumab (19,4 mois versus 14,9 mois), après un suivi de 24,5 mois chez des patients atteints d'un RRMM.

**FIGURE N°20 : Mécanisme pharmacologique du Daratumumab**



<https://newdrugapprovals.org/2016/04/26/daratumumab/>

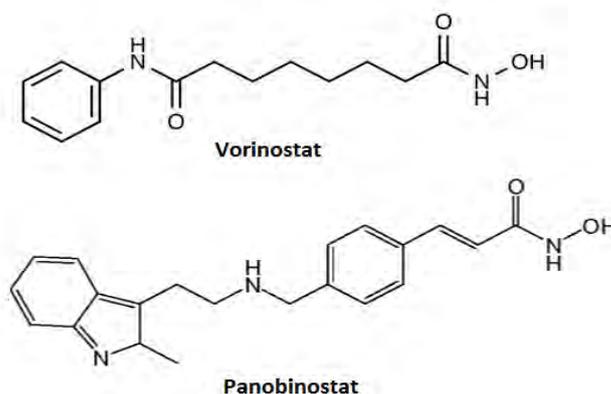
Une dernière classe existe à ce jour appelée les inhibiteurs d'histone désacétylase (HDAC) dont le chef de file est le Vorinostat. Ce dernier a été autorisé par la FDA en 2015 dans le MM tout comme pour le Panobinostat qui a été autorisé la même année.

#### II.1.2.3.4 Les inhibiteurs d'histone désacétylase

D'un point de vue pharmacologique (**FIGURE N°21**), l'inhibition de l'activité HDAC entraîne une conformation ouverte de la chromatine qui permet l'activation de la transcription, notamment de protéines pro apoptotiques. *In vitro*, l'accumulation des histones acétylées et d'autres protéines, induit un arrêt du cycle cellulaire et/ou l'apoptose des cellules transformées.

Dans le MM, selon la Haute autorité de Santé (HAS) (80) le Panobinostat (Farydak) doit être utilisé en association avec le Bortézomib et la Dexaméthasone, chez des patients adultes atteints d'un RRMM ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du Bortézomib et un agent immunomodulateur. Le SMR est important avec une ASMR évaluée à V (n'apporte pas d'amélioration du service médical).

**FIGURE N°21 :** Représentation structurale du Vorinostat et du Panobinostat (*Wikipedia*)



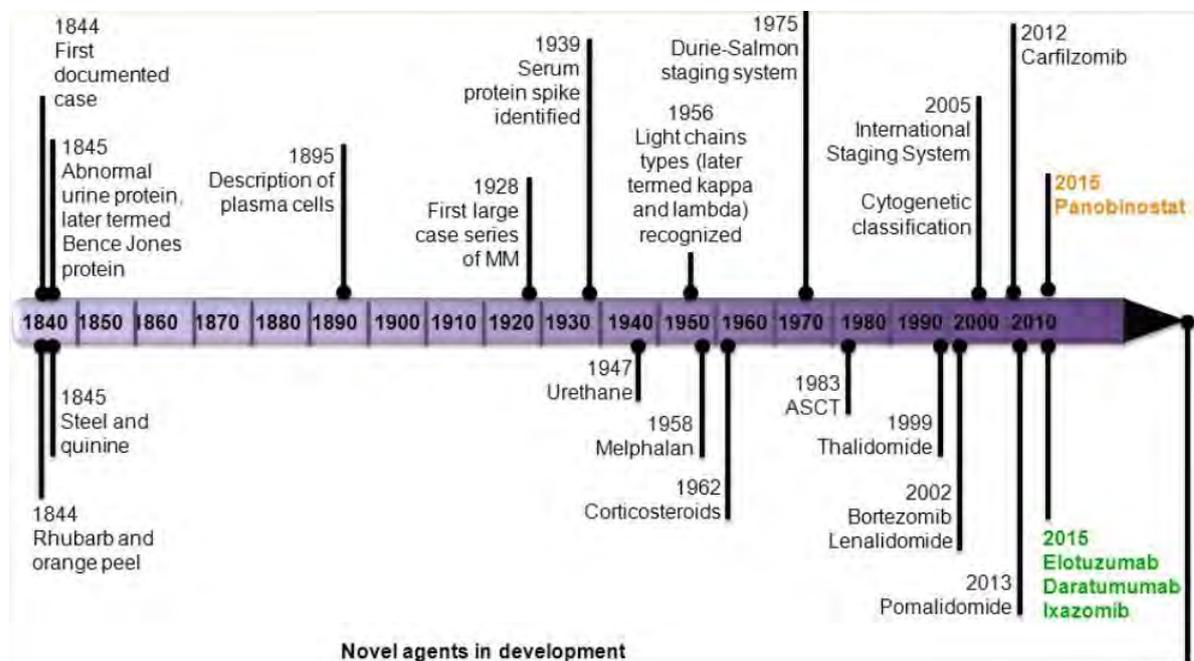
Ainsi, l'étude de phase 3 PANORAMA-1 (81), a comparé la survie sans progression de patients atteints de RRMM ayant reçu entre 1 et 3 traitements antérieurs. L'étude a opposé un premier groupe traité par Panobinostat (associé au Bortezomib+ Dexaméthasone) à un groupe contrôle sous placebo (associé au Bortezomib+ Dexaméthasone). A l'issue de l'étude la PFS médiane était supérieure de 4 mois dans le groupe Panobinostat (12 mois versus 8,1 mois).

L'étude de la survie globale dans cette étude était un critère secondaire et il n'a pas été trouvé de différence significative entre les 2 groupes, lors de l'analyse intermédiaire. Les données finales concernant la survie globale (OS) ne sont pas encore disponibles.

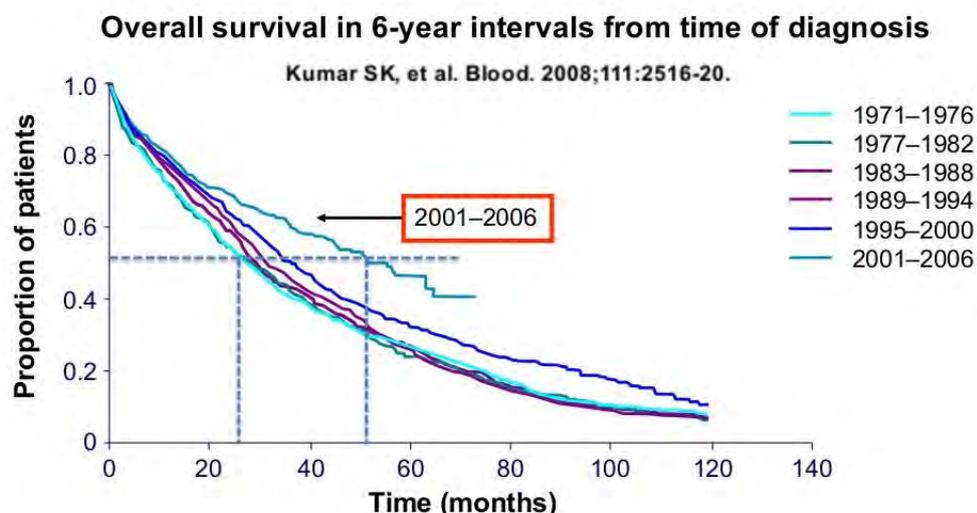
En 2017, le développement de nouveaux médicaments se poursuit. C'est la raison pour laquelle lors de la dernière décennie, la stratégie du MM s'est complexifiée au fil de l'arrivée des nouveaux médicaments (FIGURE N°1) ce qui a conduit à une augmentation des combinaisons possibles. Ainsi, le nombre d'essais cliniques évaluant l'efficacité (PFS, OS) de ces médicaments seuls ou en association a fortement augmenté. Les combinaisons évoluent au fil des innovations. En effet, l'étude SWOG S0777 a démontré en 2016 qu'une association triple (VRd) versus une bithérapie (Rd) améliorait plus efficacement la médiane de survie globale (75 mois versus 64 mois : VRd vs Rd) (82). En outre, la survie globale depuis 1971 s'est nettement améliorée mais reste encore perfectible (FIGURE N°22)

**FIGURE N°1 : Histoire du MM et évolutions des prises en charge (83)**

(Kyle. *Blood*. 2008 ; 111 : 2962), (Durie.2016. Concise review of the disease and treatment Options: MM)



**FIGURE N°22** : Progression de la survie globale depuis le diagnostic du MM entre 1971 et 2006 (63)



Par, ailleurs, il est à noter que Les MM asymptomatiques ne doivent pas être traités d'emblée, mais surveillés à intervalles de temps réguliers. Bien qu'aujourd'hui il soit recommandé de traiter les myélomes indolents à hauts risques (47), classiquement, seul les MM symptomatiques doivent être traités c'est-à-dire que les patients doivent être impactés par les critères « CRAB » correspondant à l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, l'anémie et l'atteinte osseuse. Nous allons voir de manière synthétique, les recommandations actuelles concernant la prise charge du MM symptomatique en 2016.

## II.2 Prise en charge du Myélome Multiple Nouvellement Diagnostiqué (NDMM) en 2016

### II.2.1 Age < 65 ans

#### II.2.1.1 Généralités

Lorsqu'un traitement est mis en place, le but recherché est avant tout d'optimiser la réponse du MM au traitement reçu tant au niveau de l'efficacité qu'au niveau du profil de sécurité.

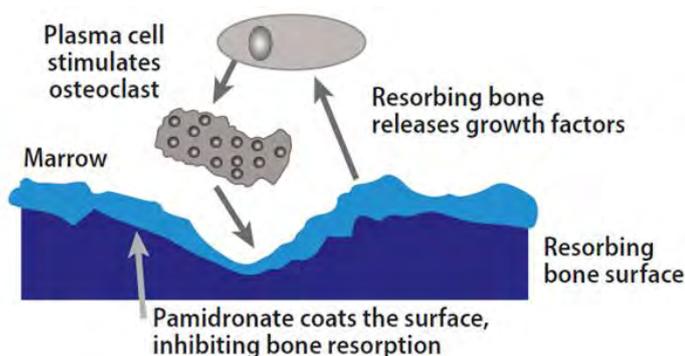
Une réponse efficace au traitement est définie par une rapide cytoréduction qui permet la disparition des symptômes. Il est également attendu que les traitements aient peu d'effets indésirables et soient efficaces en prolongeant la survie objectivée par la survie globale (OS).

Quant à la prise en charge des symptômes, il est nécessaire d'optimiser la lutte contre la douleur et les symptômes organiques. La radiothérapie demeure intéressante pour des patients présentant de sérieux symptômes localisés comme les lacunes osseuses, les douleurs sévères, les pressions sur les nerfs et la moelle épinière. Cependant, la radiothérapie peut entraîner d'importants dommages sur les lignées cellulaires. Son utilisation doit donc être localisée. Il est également nécessaire de prévenir de futurs dommages organiques. Par exemple la fonction rénale peut être préservée par hyperhydratation lors de l'administration du Carfilzomib.

Les biphosphonates (pamidronate), en se fixant au niveau des lésions osseuses, inhibent de ce fait la destruction osseuse (**FIGURE N°23**) et favorisent donc la récupération osseuse (augmentation de la densité osseuse). En 2013, le groupe international de travail sur le Myélome (IMWG) recommande l'utilisation des biphosphonates pour les patients bénéficiant d'un traitement de première intention contre le myélome, indépendamment de la présence ou non de lésions ostéolytiques à la radiographie classique. Par ailleurs, les infections constituent également un problème récurrent.

#### **FIGURE N°23 : Mécanisme d'action du Pamidronate**

*Durie. 2016. Concise Review of the Disease and Treatment Options*



L'antibioprophylaxie permet de diminuer les infections mais favorise l'antibiorésistance. Il n'y a pas de recommandations générales sur l'initiation de l'antibiothérapie. Chaque situation doit être analysée au cas par cas. Le but attendu de l'ensemble de ces mesures est de préserver l'état de performance et la qualité de vie des patients.

### II.2.1.2 Age < 65 ans éligible à la greffe

Selon l'HAS en 2010, le Gold standard chez le sujet jeune, est de recourir à l'autogreffe. L'autogreffe améliore d'une année environ, la survie globale médiane des patients atteints de MM (57). La décision d'initier une transplantation autologue doit être discutée individuellement en fonction de l'état de santé du patient, de ses comorbidités, de ses facteurs génétiques, de ses caractéristiques sociales (**TABLEAU N°13**).

Par ailleurs, il est nécessaire également de prendre en compte les préférences des patients. Ainsi les critères d'éligibilité à la greffe sont stricts et comprennent à la fois des critères organiques et sociaux.

**TABLEAU N°13 : Quels critères pour l'éligibilités à la greffe ?(83)**

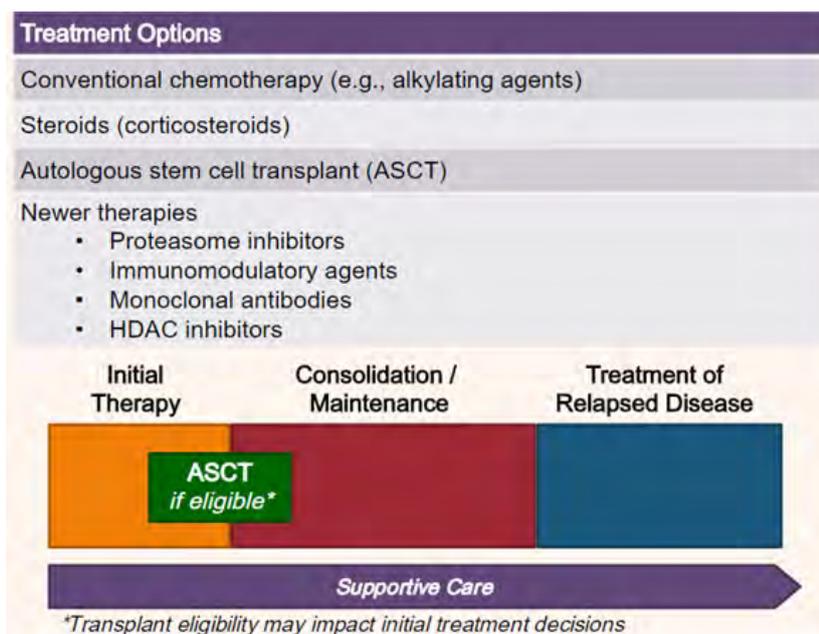
Transplant Ineligible	Transplant Eligible
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poor performance status               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Elderly and frail</li> <li>– Unable to perform activities of daily living</li> <li>– Decompensated comorbidity</li> </ul> </li> <li>• Social economic factors</li> <li>• Patient choice</li> <li>• Very low-risk disease               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Asymptomatic myeloma</li> <li>– Solitary plasmacytoma</li> </ul> </li> <li>• Age should not be considered an absolute contraindication for SCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Good performance status</li> <li>• Adequate organ function               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Compensated comorbidities</li> </ul> </li> <li>• Social economic factors               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Adequate care givers</li> <li>– Adequate support for transport to and from transplant center</li> <li>– Ability to comply with peritransplant follow-up care</li> </ul> </li> <li>• Willing to proceed</li> </ul>

mar SV, et al. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(10):1371-1382. Harousseau JL, et al *N Engl J Med.* 2009;360(25):2645-2654.

Une autogreffe se déroule de la manière suivante. **(FIGURE N°24).**

Celle-ci débute par l'étape d'induction, suivi de l'étape de prélèvement des cellules souches (mobilisation des CSH) puis vient l'étape d'intensification chimiothérapique permettant la réinjection des CSH sous couvert d'une haute dose de chimiothérapie. Le traitement de consolidation est ensuite mis en place après la récupération hématologique. Enfin, un traitement d'entretien peut suivre la consolidation.

**FIGURE N°24 : Stratégie prise en charge du MM (83)**



Plus précisément, la phase d'induction est une étape de réduction tumorale. Cette phase comprend généralement l'association d'un corticoïde, d'un alkylant et/ou de Thalidomide, de Bortezomib, administrés selon des séquences définies jusqu'à l'obtention d'une réponse maximale, qui dure environ 2 à 4 mois. En 2016, le nombre moyen de cycles d'induction administrés était de 4 (22). L'induction, associe 2 ou 3 médicaments selon les protocoles utilisés. **(TABLEAU N°14)**

Le consensus actuel est que 3 médicaments doivent être associés dans un protocole d'induction d'autogreffe. En effet, il a été démontré qu'un régime constitué de 3 médicaments pouvait produire une réponse rapide et obtenir d'importants ratios de réponses (ORR). Il est par ailleurs recommandé d'éviter l'utilisation du Melphalan dans les protocoles d'induction devant l'importante myélotoxicité de cet agent alkylant.

**TABLEAU N°14 : Schéma d'Induction recommandée en 2016 dans le cadre d'une prise en charge par auto-greffe :**

*Durie. 2016. Concise Review of the Disease and Treatment Options*

<b>Velcade-based triple therapy</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Velcade + Cytoxan + dexamethasone (VCD or CyBorD)</li><li>• Velcade + Revlimid + dexamethasone (VRD or RVD)</li><li>• Velcade + thalidomide + dexamethasone (VTD)</li><li>• Velcade + Adriamycin + dexamethasone (PAD)</li></ul>
<b>Kyprolis-based triple therapy</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kyprolis + Cytoxan + dexamethasone (KCD)</li><li>• Kyprolis + Revlimid + dexamethasone (KRD)</li><li>• Kyprolis + thalidomide + dexamethasone (KTD)</li><li>• Other</li></ul>

La deuxième étape a pour objectif de prélever les cellules souches hématopoïétique (CSH) autologues par cytophérèse. Il s'agit de la phase de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse vers le sang. Il est recommandé d'utiliser des cellules souches périphériques plutôt que des cellules souches médullaires, en raison d'un recueil plus aisé et d'une prise de greffe plus rapide.

Le prélèvement de cellules souches du sang périphérique (CSP), s'effectue le plus fréquemment après une mobilisation par des facteurs de croissance de type G-CSF (Filgrastim ou Lenograstim) mais le rendement est suboptimal (84).

La chimio-mobilisation avec du Cyclophosphamide 1,5-4 g/m<sup>2</sup> est une alternative efficace qui permet d'offrir de meilleurs rendements avec des schémas de mobilisation dits séparés (85).

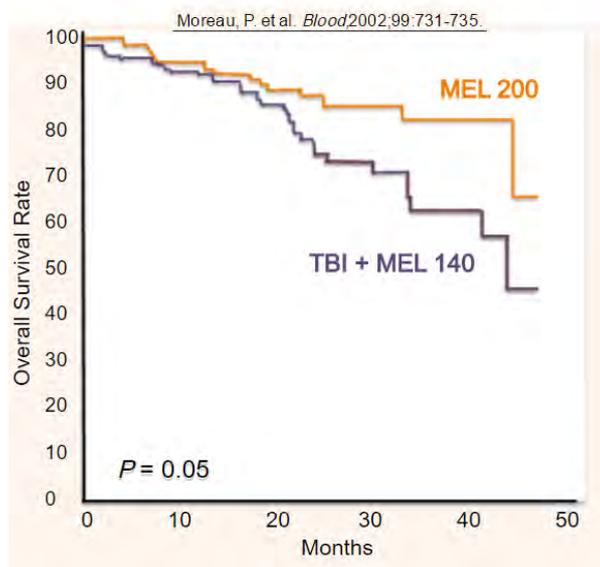
Une fois les cellules souches prélevées vient l'étape d'intensification chimiothérapique suivie de la réinjection des cellules souches hématopoïétiques autologues (autogreffe).

Fréquemment la réinjection des CSH s'effectue sous la couverture d'un traitement par Melphalan haute dose 200 mg/m<sup>2</sup> (**FIGURE N°25**). L'irradiation totale du corps n'est pas recommandée.

Lorsque la réponse obtenue est strictement inférieure à une très bonne réponse partielle (Very good partial response : VGPR) un traitement de consolidation doit être mis en place à distance de la greffe préférentiellement avec VRd ou VTD. Une deuxième auto-greffe peut également être envisagée (40).

**FIGURE N° 25 : Ratio de survie globale du Melphalan haute dose (200mg.m2) vs TBI-Melphalan 140 mg.m2**

*Durie. 2016. Concise Review of the Disease and Treatment Options*



Lorsque la réponse est complète (CR) ou VGPR, un traitement d'entretien par Lénalidomide est directement mis en place.

En général, le terme « consolidation » se réfère à un court traitement après une thérapie initiale définitive, tandis que le terme « maintenance » désigne un traitement plus prolongé avec un régime de faible intensité. Le but d'un traitement de consolidation est d'accroître la profondeur de la réponse une fois la thérapie initiale effectuée. Quant à la phase de maintenance, son objectif est de prévenir la progression de la maladie (86). En général, les faibles doses de médicaments sont administrées au moins 1 an mais souvent jusqu'à 2-3 ans ou encore jusqu'à la rechute du MM.

La durée optimale de la maintenance est encore inconnue à ce jour mais selon les dernières recommandations elle pourrait être administrée pendant au moins 2 ans ou jusqu'à progression du MM (40). L'intérêt d'une phase de maintenance a été abordée dans plusieurs études au cours de ces dernières années mais la plupart ont fourni des résultats décevants (22). Néanmoins, 2 études randomisées ont montré une meilleure PFS avec du Lenalidomide comme traitement d'entretien post-autogreffe (87,88). Par ailleurs, le bénéfice de la maintenance par Lenalidomide semble être limité aux patients ayant reçu du Lénalidomide lors de l'induction. Dans un même temps, chez des patients présentant un MM à risque élevé ou intermédiaire, le Bortezomib administré toutes les deux semaines, a semblé être une meilleure stratégie d'entretien (89).

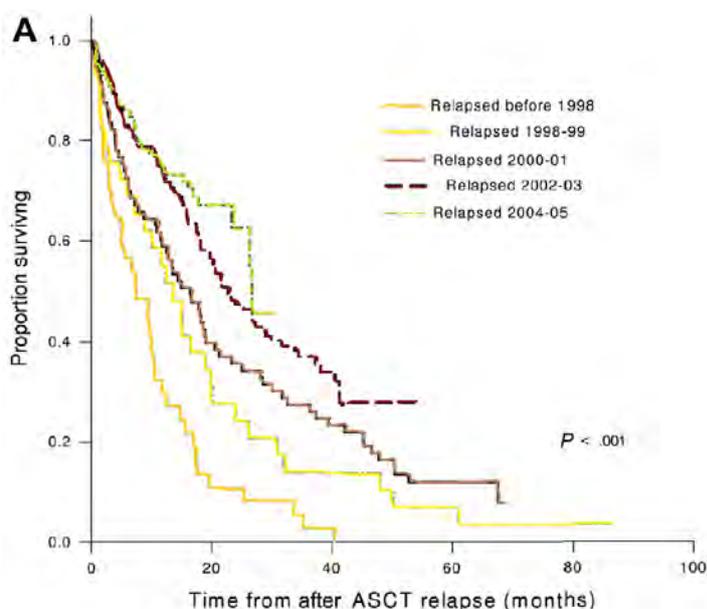
D'autre part la phase d'entretien n'est pas sans inconvénients puisqu'il a été montré que le risque de développer un second cancer n'était pas non négligeable, avec une incidence d'environ 7-8% à 3 ans (40). En parallèle, des études sont toujours en cours afin d'évaluer l'intérêt d'un traitement d'entretien (90).

En effet, en 2014, une étude de phase 2 (91), a montré que des patients atteints de NDMM ayant reçu un traitement de consolidation voyaient leurs réponses augmenter d'environ 17%.

De plus, 27 % des patients ayant reçu par la suite un an de traitement d'entretien par Lénalidomide avaient une réponse profonde améliorée. Ces patients étaient traités par le schéma d'Induction VRD, suivie d'une chimiothérapie d'intensification associée à une autogreffe puis consolidation par VRD et enfin 1 an d'entretien par Lénalidomide.

La PFS moyenne était de 3 ans. À la fin de l'étude, 68 % des patients étaient MRD-négatifs à la cytométrie en flux. Un suivi de 39 mois au moment de la publication a permis de montrer une survie globale de 100 %. Aucun des patients MRD-négatifs n'a rechuté. La survie globale post autogreffe a progressivement augmenté entre les années 90 et 2005. **(FIGURE N°26)**

**FIGURE N°26 :** Survie globale (Courbes de Kaplan-Meier) à partir du moment de la rechute post-transplantation Des années 90 à 2005 (*Kumar and al. 2008. Blood*)



En effet, les protocoles d'autogreffes ont fortement évolué lors des 20 dernières années. En 2016, les anciens protocoles d'Induction standards ont été supplantés par des combinaisons de nouveaux médicaments plus efficaces avec un meilleur profil de sécurité. Aux USA, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), recommande en première intention les associations Velcade-Dexaméthasone (VD) ; Velcade-Doxorubicine-Dexaméthasone (PAD) ; Velcade-Revlimid-Dexaméthasone (VRD) ; Velcade-Thalidomide-Dexaméthasone (VTD) et Revlimid-Dexaméthasone (Rd).

Actuellement, la combinaison VRd est préférée en première ligne en raison de son efficacité et de son profil de sécurité favorable (40). La combinaison VCd ou CyBorD (Bortezomib, Cyclophosphamide et Dexaméthasone) est également appréciée car elle entraîne des réponses profondes rapidement tout en disposant d'un bon profil de sécurité (92). Ce protocole reste une bonne option lorsque les patients sont atteints d'insuffisance rénale sévère (Clcréat < 30ml/min). D'autres associations sont également possibles mais le niveau de preuve d'efficacité est moins fort.

En outre, pour chacune de ces associations il convient d'évaluer la balance bénéfico-risque. Il est donc important de connaître le profil de sécurité de ces médicaments.

Ainsi, les régimes contenant du Lénalidomide et de la Dexaméthasone favorisent le risque de survenue d'événements thrombotiques (TVP...) et nécessitent de ce fait une prophylaxie par antiagrégant (aspirine) ou un autre traitement anti-coagulant.

Concernant les régimes contenant du Bortezomib et du Thalidomide, le risque de développer une neuropathie est important. Afin de diminuer ce risque, il est recommandé de supplémenter le patient avec des acides aminés (L-carnitine et L-glutamine) et des vitamines B6 et B12 qui sont supposées permettre une protection neuronale. Actuellement un nouveau test à ARNm est en cours de développement avec pour objectif d'identifier les patients ayant un risque de développer une neuropathie périphérique sous Bortezomib (93). En 2011, l'administration en sous-cutané du Bortezomib a permis de diminuer le nombre de neuropathies. Par ailleurs, le Bortezomib et l'Ixazomib et dans une moindre mesure le Carfilzomib augmentent le risque de développer une infection herpétique (zona). Les patients traités par Bortezomib et Ixazomib doivent être mis sous prophylaxie anti virale.

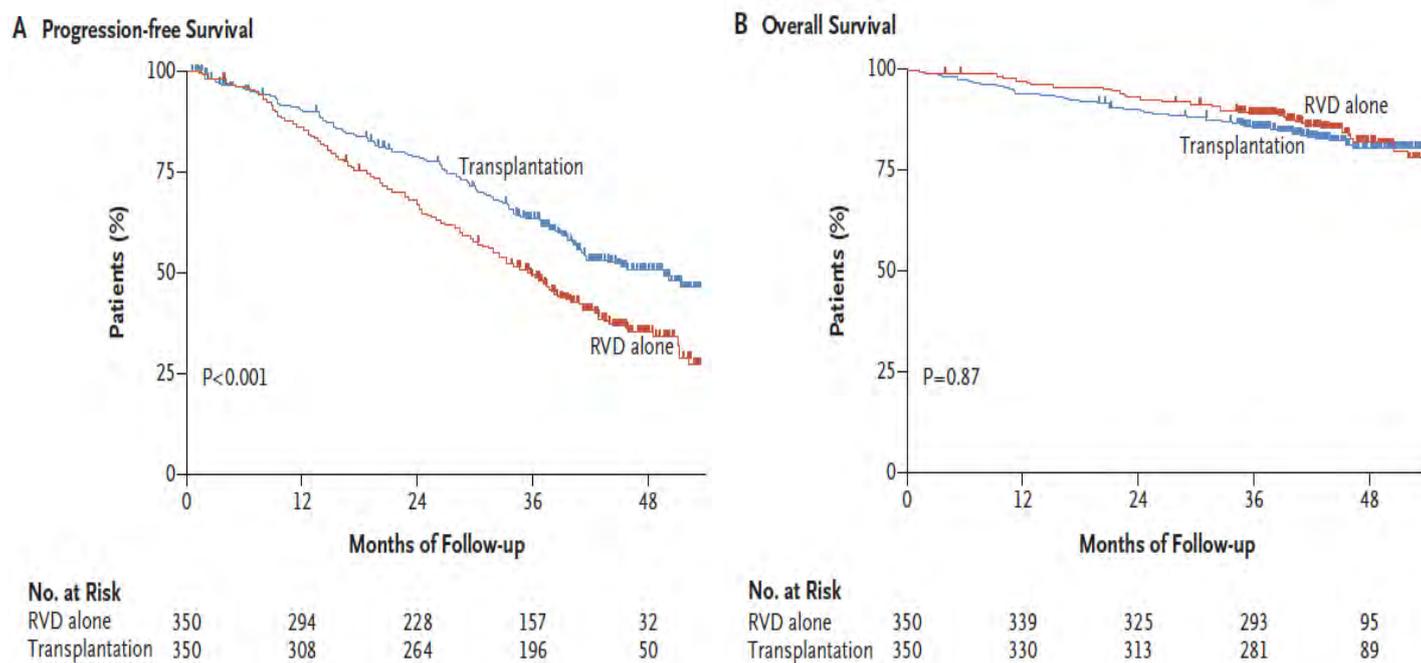
Les profils de sécurité et d'efficacité de ces associations peuvent encore être optimisés. Ceci explique la mise en avant des inhibiteurs du protéasomes dans les protocoles d'auto-greffe en raison d'un profil de sécurité plutôt favorable.

C'est pourquoi l'IFM et le Dana-Farber Cancer Institut (DFCI) (94) ont évalué conjointement le protocole VRD (induction-Consolidation) associé ou non à une auto-greffe suivi d'une phase de maintenance par Lénalidomide. Les résultats de cette étude qui vont suivre sont ceux de l'analyse intermédiaire publiée en 2015. Cette étude concerne des patients atteints de NDMM <65 ans randomisés selon le niveau ISS (I à III) et le niveau de risque (standard versus haut risque). Il a été démontré que les patients ayant reçu une autogreffe avaient de meilleurs ratios de Réponses complètes (58% vs 46%). La PFS après 3 ans de suivi est également plus importante dans le groupe auto-greffe (61%) que dans le groupe VRD contrôle (48%). Avec l'utilisation de ces nouveaux médicaments, les 2 groupes ont obtenu des ratios de survie globale à 3 ans extrêmement élevés et similaires estimés à 88% (p value avec log rank test=0.25).

Cette étude a démontré l'impact d'une autogreffe précoce. Jusqu'à présent de nombreuses études ont montré que l'autogreffe précoce améliorait la profondeur des réponses et la PFS mais pas la survie globale (OS). L'autogreffe peut donc se faire immédiatement après l'induction (4 cycles) ou peut être décalée jusqu'à la première rechute (95). Entre temps, en 2017 les données finales de l'étude Française ont été publiées. On retrouve des données similaires (**FIGURE N°27**), à celle publiées en 2015. La PFS médiane est de 50 mois dans le groupe transplantation contre 36 mois dans le groupe contrôle (96).

Par ailleurs, le taux de réponse complète est de 59% dans le groupe auto-greffe contre 48%. Quant aux patients ne présentant pas de maladie résiduelle détectables (MRD négative), le taux est de 79% dans le groupe auto-greffe contre 65%. Par ailleurs, la survie globale à 4 ans ne diffère pas entre les 2 groupes (autogreffe : 81% contre 82%). Au vu de ces données, il semblerait que les patients puissent choisir le moment d'intégrer l'autogreffe dans le protocole de soin (précocement ou tardivement) car les données sont équivalentes en termes de survie globale (97).

**FIGURE N° 27 : évolution de la survie sans progression (PFS) et de la survie globale (OS) : groupe autogreffe avec protocole RVD contre RVD seul (96)**



Désormais, les données américaines du DFCI sont attendues avec impatience afin de mieux connaître l'impact sur la survie globale.

En effet, cette étude américaine (DETERMINATION trial) réalisée en parallèle a le même design que l'étude Française avec la phase de maintenance toujours en cours de réalisation.

L'étude Américaine évalue à ce jour l'impact d'une maintenance avec du Lénalidomide, qui sera administré soit pendant un an comme dans l'étude Française, soit en continu jusqu'à progression du MM. Les résultats de l'étude Américaine seront disponibles dans une ou deux années (97).

Bien que toutes les données ne soient pas encore disponibles, cette étude suggère donc que l'auto-greffe demeure un gold standard pour les jeunes patients et que l'association RVD avec auto-greffe immédiate préfigure un nouveau standard (**FIGURE N°28**).

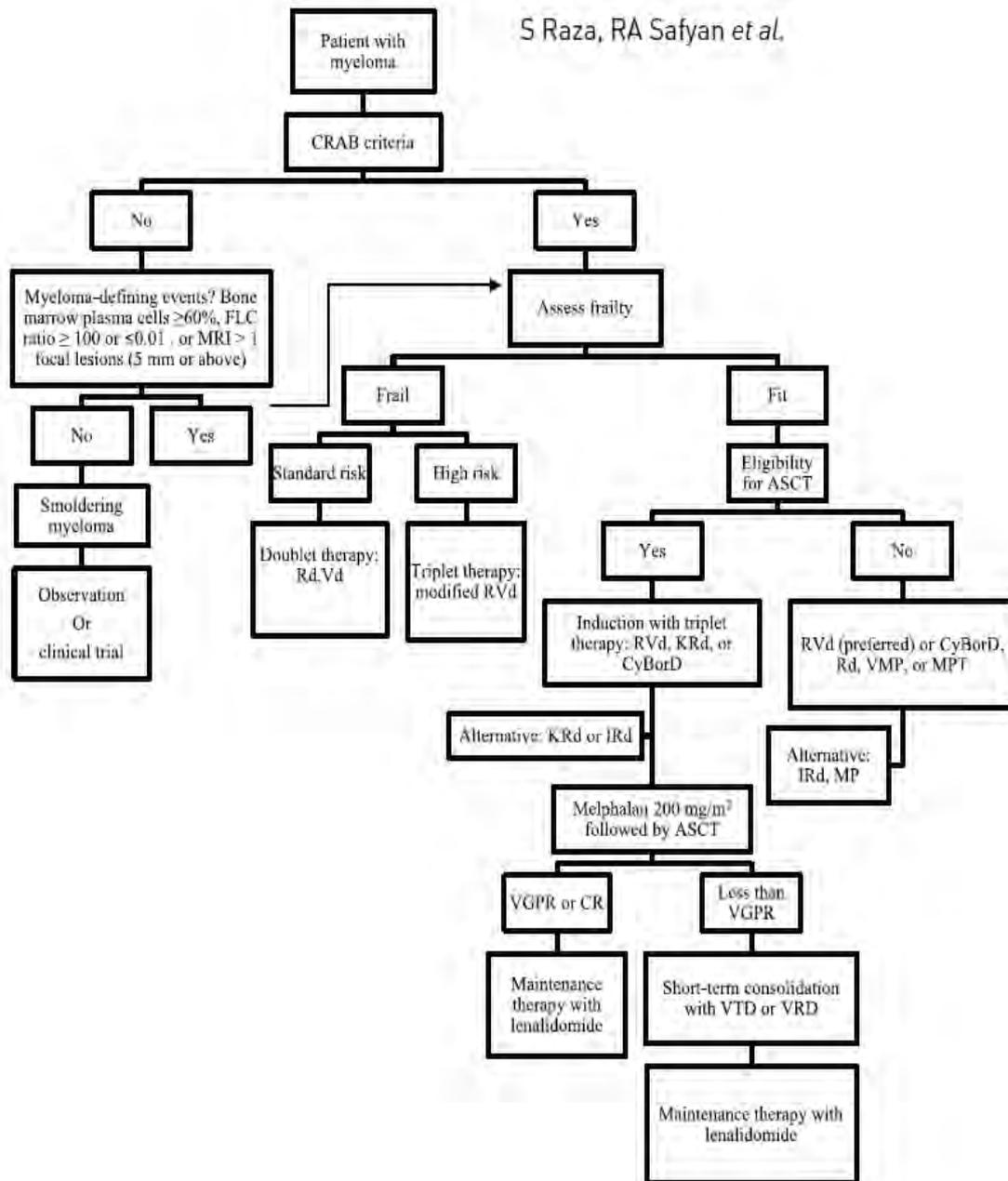
En parallèle, le Carfilzomib a été également évalué chez des patients atteints de NDMM symptomatiques dans une étude de phase 2 (98). Le design de cette étude comprend une phase d'induction (schéma CRd 4 cycles en C28 ; Carfilzomib 20/36mg.m<sup>2</sup>), suivie par une auto-greffe, complétée 2 mois après par une phase de consolidation (même schéma que pour l'induction). L'étude se termine par 1 an de maintenance sous Lénalidomide.

Au terme de l'étude, l'efficacité de l'association CRd a été démontrée avec un ORR à 97,5% et une PFS médiane pas encore atteinte. Néanmoins malgré l'efficacité de l'association, le profil de sécurité n'est pas optimal. En effet, 20 patients sur 42 soit 47% ont présenté des troubles cardiovasculaires (7 troubles cardiaques + 13 thromboses). Parmi ces 20 patients, 8 ont présenté des troubles cardiovasculaires sérieux (2 insuffisance cardiaque ; 1 bradycardie ; 2 embolie pulmonaire ; 3 thromboses malgré une prophylaxie adéquate). A la vue de ces données l'évaluation du profil de sécurité cardiaque du Carfilzomib devra être poursuivie dans d'autres études.

Ceci explique pourquoi le Carfilzomib n'est pas encore recommandé d'emblée chez les patients avec un NDMM. L'étude Américaine comparative Endurance se déroulant actuellement (phase 3) opposant KRD à VRD pourrait apporter un éclaircissement sur la question. Une exception pourrait doré et déjà être faite pour les patients présentant un NDMM à haut risque (22). **(FIGURE N°28)**

Actuellement, c'est la technique de l'autogreffe qui est utilisée. Par opposition, la greffe allogénique complète, reste une procédure très risquée, même avec un donneur familial parfaitement compatible. La morbidité et la mortalité initiales liées à cette procédure sont élevées. En effet, même pour les centres expérimentés qui utilisent la technique de l'allogreffe dans des conditions optimales, la mortalité initiale reste de l'ordre d'au moins 15 à 20%. Les avantages potentiels de la greffe allogénique résultent du fait que les cellules souches sont exemptes de cellules myélomateuses et qu'il existe un effet greffon contre myélome.

**FIGURE N°28 : Prise en charge d'un NDMM en 2016 (3)**



Guideline of treatment for newly diagnosed multiple myeloma.

Modified with permission from Lonial and Nooka [Lonial and Nooka, 2016].

ASCT, autologous stem cell transplant; CR, complete response; CyBorD, bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone; FLC, free light chains; IRd, ixazomib-lenalidomide-dexamethasone; KRd, carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone; MP, melphalan and prednisone; MPT, melphalan, prednisone, and thalidomide; MRI, magnetic resonance imaging; Rd, lenalidomide-dexamethasone; RVd, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone; Vd, bortezomib-dexamethasone; VGPR, very good partial response; VMP, bortezomib, melphalan, and prednisone; VRD, bortezomib-lenalidomide-dexamethasone; VTD, bortezomib-thalidomide-dexamethasone.

En outre, malgré ces facteurs, la guérison à long terme est rare. Le suivi à long terme montre que les rechutes se poursuivent à un taux d'environ 7 % par an. De plus, la maladie du greffon contre l'hôte (GHVD, graft-versus-host disease) constitue un problème continu, nécessitant un traitement participant à la réduction de la qualité de vie. En résumé, l'allogreffe traditionnelle avec donneur parfaitement compatible est rarement recommandée en première intention en raison des risques trop importants (16).

L'autogreffe demeure donc une stratégie de première ligne chez le sujet jeune. Au même titre que les inhibiteurs du protéasome occupent une place de premier choix dans la stratégie thérapeutique. Actuellement la communauté médicale se questionne pour savoir si l'autogreffe peut être une option de 2<sup>ème</sup> intention. Pour cela 3 études de phases III sont en cours afin d'évaluer le recours à l'auto-greffe en cas de rechute ou plus tardivement chez les patients (16).

### II.2.1.3 Age < 65 ans non éligible à la greffe

Concernant les patients jeunes ne pouvant pas recevoir de fortes doses de chimiothérapies et par conséquent non éligibles à la greffe, la National Comprehensive Cancer Network (guidelines NCCN 3.2016) recommande l'utilisation en première ligne des associations suivantes : Velcade + Dexaméthasone (VD) ; Revlimid + Dexaméthasone faible dose (Rd) ; Velcade + Revlimid + Dexaméthasone (VRD) ; Melphalan + Prednisone + Thalidomide (MPT)

#### **(TABLEAU N°15)**

À l'heure actuelle, la quasi-totalité des patients aux États-Unis reçoit un traitement d'induction comprenant au moins un nouvel agent. La durée de traitement oscille entre 12 et 18 mois (46).

**TABLEAU N°15 : DCI recommandé chez les patients fragiles et dont l'âge est >65 ans.**

*Durie. 2016. Concise Review of the Disease and Treatment Options*

<b>Frail Patients: Two-drug regimen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Revlimid + low-dose dexamethasone (Rd)</li><li>• Velcade + low-dose dexamethasone (Vd)</li></ul>
<b>Fit Patients: Three-drug regimen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Velcade + Revlimid + dexamethasone (VRD or RVD)</li><li>• Reduced-dose VRD (VRD-lite)</li><li>• Velcade + Cytoxan + dexamethasone (VCD or CyBorD)</li><li>• Velcade + thalidomide + dexamethasone (VTD)</li><li>• Cytoxan + thalidomide + dexamethasone (CTD)</li><li>• Velcade + melphalan + prednisone (VMP)</li><li>• VMP ± Rd (sequential or alternating)</li><li>• Other</li></ul>

Ainsi, dans l'essai FIRST (99), essai de phase III, constitué de 3 bras, les patients sont à la fois atteints de MM et d'insuffisance rénale de grade variable et sont de ce fait tous inéligibles à la greffe. Dans cet essai, il est comparé un groupe recevant des **doses continues** du Revlimid associé à la Dexaméthasone jusqu'à progression à un autre groupe recevant la même association **à dose fixe** (18 cycles) versus un troisième groupe recevant l'association melphalan-prednisone-thalidomide (MPT) pendant 12 cycles. Il a été démontré à l'issue de l'étude que l'administration d'une dose continue de Revlimid et de Dexaméthasone est significativement supérieure aux autres associations tant au niveau de la médiane de survie globale qu'au niveau du profil de sécurité (amélioration de la fonction rénale ; absences des effets indésirables du Thalidomide).

Aux USA, une enquête récente (16), a montré que l'association Revlimid-Dexaméthasone est utilisée dans les mêmes proportions que les combinaisons incluant du Bortezomib. La combinaison Thalidomide-Dexaméthasone est quant à elle moins utilisée principalement à cause de la forte disponibilité des IMiDS de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération ainsi que des IP de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération. De plus, le profil de sécurité des IP et des IMiDS est meilleur que celui du Thalidomide (thrombopénies, des cytopénies, des neuropathies périphériques, TVP...).

En parallèle, la prise en charge des symptômes est effectuée notamment par des traitements de supports (biphosphonate pendant le temps thérapeutique sous réserve d'un bilan somatologique normal ; geste osseux ; EPO...).

En résumé, la prise en charge des patients par autogreffe est privilégiée. Les protocoles d'autogreffes ont fortement évolué après les années 2000 lorsque les nouveaux médicaments sont apparus tels que le Thalidomide, le Bortezomib et le Lénalidomide).

Ainsi lors de ces dernières années chez les sujets éligibles à l'autogreffe le standard de prise en charge était l'induction par VTD suivi de autogreffe associée à une chimiothérapie d'intensification complétée par une phase de consolidation avec VTD mais le risque de rechute s'est avéré important(3) et le thalidomide avait un profil de sécurité défavorable. En 2016, ce schéma VTD, est en train d'être remplacé par le schéma VRD (induction/ASCT/Consolidation + phase maintenance par Lénalidomide) devant le meilleur ratio bénéfice/risque(91) (survie globale de 100% au bout de 39 mois de suivi).

L'arrivée à partir de 2010, de nouveaux médicaments, a permis d'offrir de nouvelles combinaisons ce qui a considérablement augmenté les options thérapeutiques en cas de rechute. Actuellement la prise en charge du MM s'est complexifiée. Par ailleurs, au fil des études il devient de plus en plus évident qu'aucune monothérapie n'est susceptible d'être efficace pour l'ensemble des patients atteints de myélome et qu'aucun médicament n'est capable d'obtenir la guérison à lui seul. Au contraire, l'approche combinée a fait preuve jusqu'à maintenant d'une efficacité supérieure. Cela est dû au fait que des médicaments associés entre eux ont des mécanismes d'actions différents et agissent en synergie, décuplant ainsi l'effet anticancéreux.

L'intérêt des traitements intensifs est surtout démontré pour des patients jeunes. L'existence de pathologies associées peut faire préférer une chimiothérapie conventionnelle, surtout lorsque le malade a plus de 60 ans.

## **II.2.2 Age >65 ans**

Le nombre de sujet âgé atteint de NDMM est important car plus des deux tiers des patients concernés ont plus de 65 ans (100).

En France, Le schéma de référence en Décembre 2010 selon l'HAS (90) comporte une chimiothérapie sans intensification par autogreffe. En Europe, les standards classiquement utilisés sont l'association Melphalan-Prednisone-Thalidomide (MPT) et l'association Melphalan-Prednisone-Bortezomib (MPV) (101,102). Ces 2 associations sont administrées selon des cycles de 28 jours. Ces associations sont poursuivies jusqu'à l'obtention d'une réponse maximale (généralement après plusieurs cycles) et peuvent durer entre 12 et 18 mois.

La réponse au traitement est évaluée sur la diminution du pic monoclonal dès les premiers cycles et en fin de traitement. L'AMM européenne indique que ces associations peuvent être utilisées chez les patients atteints de MM non éligible à la greffe. En l'absence de réponse, un protocole de deuxième ligne sera proposé.

Ces traitements ont démontré leur supériorité sur l'association historique Melphalan-Prednisone (MP). En effet, une étude randomisée a démontré que la survie globale des patients traités par l'association MPT était meilleure que celle des patients traités par MP (51,6 mois versus 33.2 pour un suivi médian de 51.5 mois) (103). En 2016, le recours aux associations VMP ou MPT a fortement diminué au profit de l'utilisation de l'association Rd administrée jusqu'à la progression du MM (104). L'association Rd tout comme l'association VCD dispose d'un meilleur profil de sécurité. En effet, pour les pays ayant des moyens financiers limités, l'utilisation de l'association VCD constitue une bonne alternative à VMP (46)

Actuellement, l'IMWG recommande que les patients âgés et parfois plus fragiles soient traités en fonction de leur état physique (105).

Pour cela, Il est indispensable d'évaluer au préalable les comorbidités, les fonctions physiques et cognitives avant d'instaurer un traitement. Ce concept a été illustré par une étude qui a mis en place un outil d'évaluation gériatrique qui permet d'évaluer les comorbidités et les statuts cognitifs et physiques de ces patients âgés. Cet outil prédit la mortalité et le risque de toxicité chez les patients âgés atteints de myélome, ce qui permet au final d'optimiser le traitement (106). L'IMWG recommande, de traiter les patients fragiles avec une bithérapie comme l'association Velcade® + Dexaméthasone ou encore Revlimid® + Dexaméthasone.

Dans une étude de phase 3, il a été montré que l'association Rd était supérieure en termes de survie globale (OS) à l'association MPT (Melphalan + Prednisone + Thalidomide).

En effet, la survie globale à 4 ans avec des doses continues de Rd était de 59% contre 51% avec l'association MPT (104).

Ces données permettent de s'affranchir du protocole MPT et d'éviter la myélotoxicité du Melphalan en préférant utiliser Rd chez les patients inéligibles à la greffe. Par ailleurs, lorsqu'un patient en bon état général est atteint d'un NDMM non éligible à la greffe, il est recommandé d'initier une trithérapie comme le schéma VRd ou le schéma CyBord (Cyclophosphamide + Bortezomib + Dexaméthasone). En dehors des USA, les associations CTD (Cyclophosphamide-Thalidomide-Dexaméthasone) ou VMP (Velcade-Melphalan-Prednisone) sont fréquemment utilisées (**TABLEAU N°16**).

**TABLEAU N°16 : Options de traitement de première intention pour les patients inéligibles à la greffe**

*Durie. 2016. Concise Review of the Disease and Treatment Options*

<b>Frail Patients: Two-drug regimen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Revlimid + low-dose dexamethasone (Rd)</li><li>• Velcade + low-dose dexamethasone (Vd)</li></ul>
<b>Fit Patients: Three-drug regimen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Velcade + Revlimid + dexamethasone (VRD or RVD)</li><li>• Reduced-dose VRD (VRD-lite)</li><li>• Velcade + Cytoxan + dexamethasone (VCD or CyBorD)</li><li>• Velcade + thalidomide + dexamethasone (VTD)</li><li>• Cytoxan + thalidomide + dexamethasone (CTD)</li><li>• Velcade + melphalan + prednisone (VMP)</li><li>• VMP ± Rd (sequential or alternating)</li><li>• Other</li></ul>

En 2015, il a été démontré que pour les patients non éligibles à la greffe les associations VMP et Rd étaient équivalentes. Elles pouvaient être données à la fois alternativement ou séquentiellement sans qu'il n'ait de différence significative sur l'efficacité ou encore sur le profil de sécurité (107). La chimiothérapie MP peut rester indiquée pour une minorité de patients présentant des comorbidités sévères empêchant la prescription de MPT ou MPV. Cela explique pourquoi d'autres associations incluant des nouvelles molécules sont en cours d'évaluation. Il s'agit notamment des associations MPR (Melphalan + Prednisone + Revlimid®) ou RD (Revlimid® +Dexaméthasone (Rd)).

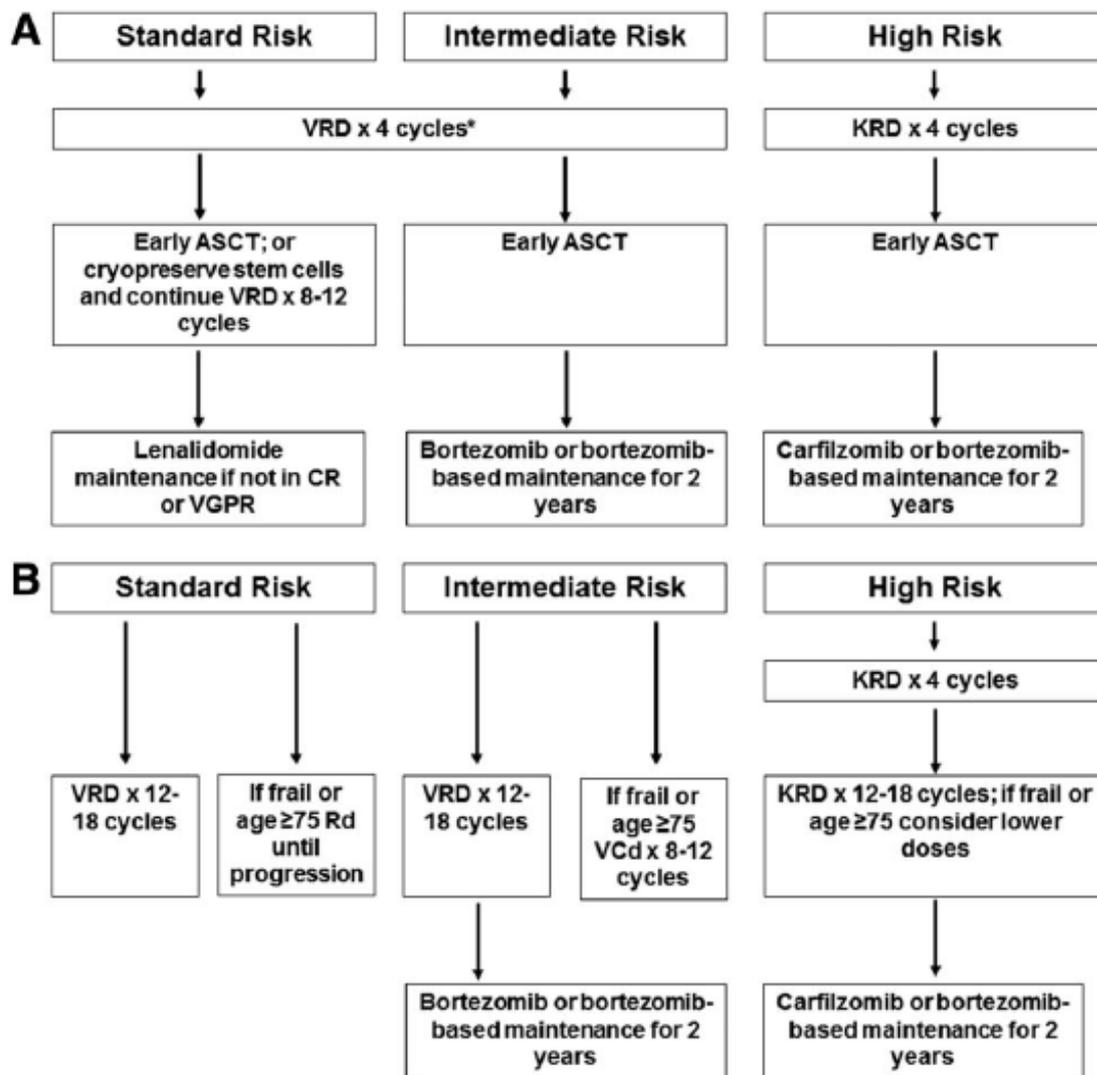
Les polychimiothérapies à base d'alkylants utilisées dans le passé (VMCP, VMBCP, VMCP/VBAP...) doivent être abandonnées en raison de leur balance bénéfices-risques défavorable et doivent être remplacées par des associations ayant un meilleur profil de sécurité.

Récemment, une étude (108) a montré de très bons résultats pour des patients âgés traités par l'association KRd. **(FIGURE N°29)** Le taux de réponse globale (ORR) était de 98% avec un taux de réponses complètes (RC) évalué à 64%. Les ratios de survie sans progression et de survie globale à 2ans étaient respectivement de 94% et 98%. D'autres associations comme KMP (avec Melphalan + Prednisone) ou encore KCD (avec Cyclophosphamide + Dexaméthasone ) sont également efficaces chez les patients inéligibles à la greffe (40).

Ainsi, les stratégies sont en évolution perpétuelle. Par exemple, chez les sujets âgés ayant reçu une association de type Melphalan + Prednisone+ Bortézomib (MPV) en première ligne, on pourrait projeter lors de la première rechute un traitement de seconde ligne se prenant uniquement par voie orale comme une association Ixazomib-Rd, en donnant Rd sur une durée limitée et en poursuivant l'Ixazomib en maintenance. À la 2<sup>ème</sup> rechute, il serait envisageable de renouveler l'exposition au Rd en combinaison avec l'Elotuzumab. Chez les sujets âgés traités par Rd en continu en première ligne, sur le schéma de l'étude FIRST, la rechute ferait logiquement appel aux IP, par exemple Kd, sur le modèle de l'étude ENDEAVOR. En outre, une autre stratégie pourrait consister à donner en première ligne Rd sur une durée limitée, s'inspirant du bras Rd 18 mois de l'étude FIRST, afin de pouvoir à la rechute réutiliser le Rd en combinaison avec les IP (KRd) ou l'Elotuzumab.

Toutes ces considérations ne sont encore qu'hypothétiques et dépendront de l'approbation et des indications de ces nouveaux agents. Par ailleurs, il est fortement probable que l'évolution constante des traitements de première ligne (incorporation des anti-CD38 en induction, voire en maintenance chez les sujets jeunes), et de la maintenance par IP oraux, bouleversera encore régulièrement les algorithmes de traitement **(TABLEAU N°17)**.

**FIGURE N°29 : Résumé de la Prise en charge du NDMM éligible (A) ou non éligible (B) à la greffe (22)**



*VRD, bortezomib, lenalidomide, dexamethasone; KRD, carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; Rd, lenalidomide plus dexamethasone; VCD, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; ASCT, autologous stem cell transplantation; CR, complete response; VGPR, very good partial response*

**TABLEAU N°17 : Principaux médicaments utilisés en 2017 dans la prise en charge du MM***Durie. 2016. Concise Review of the Disease and Treatment Options*

<i>DRUG NAME</i>	<i>OTHER TREATMENT NAME</i>	<i>COMMENTS</i>
<b>Traditional Agents</b>		
melphalan* (M)**	Alkeran® (by mouth or IV)	Best single agent for treatment
cyclophosphamide* (C or CY)**	Cytoxan® (by mouth or IV)	Similar efficacy to M but with more GI and GU toxicity and less bone marrow stem cell injury
prednisone (P)**	Prednisolone® (similar) (usually by mouth)	Directly active, works well with M, C, and B. Does not produce suppression of bone marrow
dexamethasone (D)**	Decadron® (by mouth or IV)	Similar to prednisone but more potent; more severe side effects
<b>Novel Agents</b>		
Pegylated, liposomal doxorubicin*	Doxil® (IV)	In combination, promising activity, less toxicity than A
bortezomib (B, V, or P)**	Velcade® (IV)	Directly active, used alone or in combination
daratumumab	Darzalex®	Approved for use as a single agent in patients who have had at least 3 lines of therapy
elotuzumab	Empliciti®	Approved for use in combination with len/dex in patients who have had 1–3 prior lines of therapy
ixazomib	Ninlaro®	Approved for use in combination with len + dex in patients who have had 1 prior therapy
thalidomide (T)**	Thalomid® (by mouth)	Directly active, approved for use in combination with dexamethasone, used in other combinations
lenalidomide (R or L)**	Revlimid® (by mouth)	Directly active, approved for use in combination with dexamethasone, used in other combinations
carfilzomib	Kyprolis® (IV)	Directly active, used alone or in combination
pomalidomide	Pomalyst® (by mouth)	Directly active, used alone or in combination
panobinostat	Farydak® (by mouth)	Approved for use in combination with bortezomib and dexamethasone

\*Alkylating agents \*\*Common abbreviation

Ainsi, avec l'arrivée massive des nouveaux médicaments (TABLEAU N°17), les schémas standards pourraient être prochainement modifiés, nécessitant de revoir nos actuels algorithmes de traitement. En 2016, répondre à la simple question « Quel est la meilleure option de traitement disponible ? » est devenu complexe. A ce jour (FIGURE N°29), les standards de prise en charge se sont considérablement complexifiés.

En effet, Il existe de nombreuses stratégies pouvant produire des réponses très profondes et durables (Durée  $\geq 2$  ans) associées à une nette amélioration de la survie globale.

Le meilleur choix pour chaque patient dépend de facteurs individuels tels que l'âge, le stade du MM, les caractéristiques génétiques, l'état du rein, les comorbidités, le coût, les préférences ....

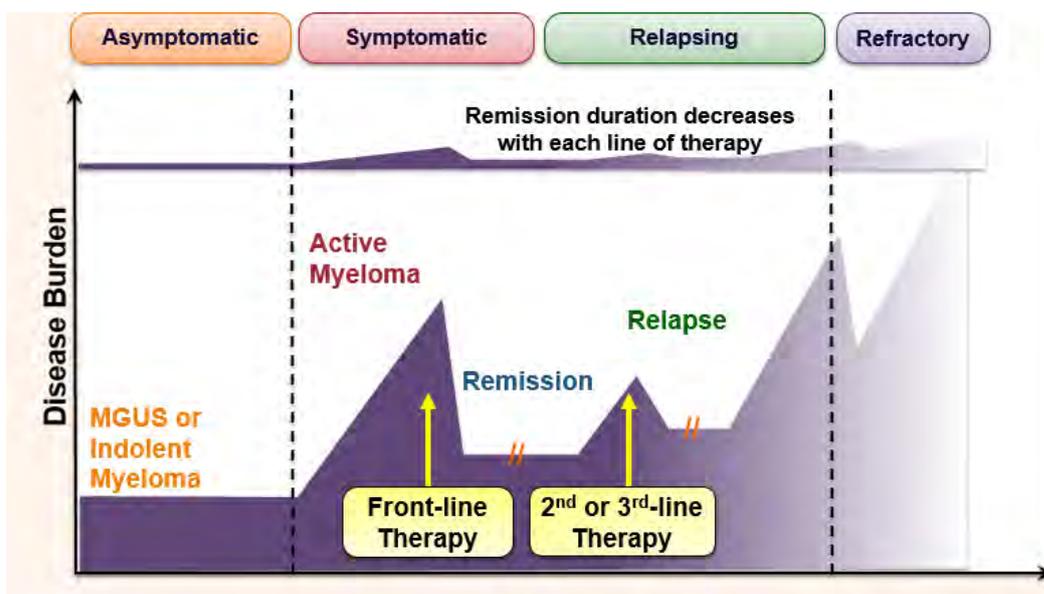
### **II.3 Prise en charge du Myélome Multiple en Rechute ou Réfractaire (RRMM) en 2016**

Le pronostic du RRMM est encore mauvais et les options thérapeutiques demeurent limitées. Le traitement du RRMM à ce jour représente toujours un challenge. Cependant en 2010, l'arrivée de nouveaux médicaments a fourni de nouvelles options thérapeutiques et de nombreux essais cliniques sont encore en cours.

Une fois que les patients sont rentrés en RC, le suivi médical demeure strict. En effet, une des complications les plus récurrentes est la rechute qui se produit le plus fréquemment entre 1 et 3 ans après la phase de Rémission (**FIGURE N°30**). La maintenance par Lénalidomide, prolonge la période de rémission. Cependant, lorsque le patient rechute, il est recommandé d'initier une nouvelle re-induction.

**FIGURE N°30 :** Schéma d'évolution du MM : Alternance de phase de rémission et de rechute : (Durie. 2016. Concise Review of the Disease and Treatment Options)

*La Protéine M (g/dl) reflète l'activité du myelome*

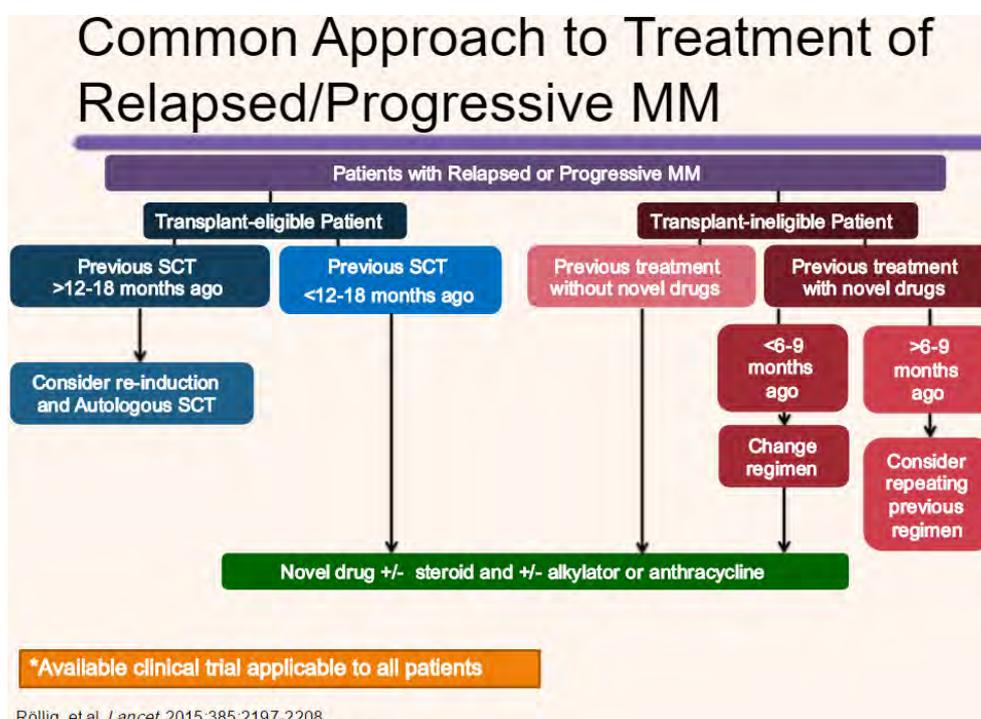


Si la rechute se produit entre 6 mois et un an après la phase de rémission, la NCCN indique qu'il est possible de ré-administrer le schéma thérapeutique utilisé en première intention.

Environ 50 % des patients connaîtront une deuxième rémission grâce au traitement qui a entraîné la première.

Si la rechute apparaît moins de 6 mois après la rémission il est recommandé de changer de schéma thérapeutique (**FIGURE N°31**). Dès la deuxième rechute, il est également important de songer à ajouter un troisième médicament au schéma thérapeutique, en particulier lorsque le schéma thérapeutique jusqu'alors était une bithérapie.

**FIGURE N°31** : Prise en charge du MM en progression ou en rechute



Dans un même temps, l'IWMG a divisé les patients atteints de RRMM en 4 catégories : Réfractaire primaire ; réfractaire ou rechuteur ; rechuteur et réfractaire ; double réfractaire. On considère qu'un patient est réfractaire et ou rechuteur lorsque la réponse obtenue en fin de traitement est mineure ou que le patient est en progression 60 jours après la dernière thérapie.

De plus, les patients en progression pendant le traitement sont considérés comme réfractaires primaires (109).

Le Bortezomib est un médicament d'importance dans l'ensemble des schémas thérapeutiques de rechutes (VR, VRD, VCD, etc.). Ceci a été démontré dans une étude de phase II, chez des patients atteints de RRMM ayant rechuté après au moins avoir atteint une réponse partielle ( $\geq$ PR). La rechute devait se produire au moins 6 mois après le dernier régime contenant du Bortezomib. Dans l'étude, les patients en rechute ont été traités respectivement par Bortezomib ou l'association Bortezomib-Dexaméthasone. Cette stratégie s'est avérée relativement efficace avec un ORR à 40% (110).

Par ailleurs, l'association RVd (Lénalidomide + Dexaméthasone + Bortezomib) est également efficace. En effet, le taux de réponse globale (ORR) est de 64% avec une survie sans progression médiane de 9,5 mois et une survie globale de 30 mois (111).

Quant au Carfilzomib, son évaluation a été faite aussi bien en monothérapie qu'en association. Les associations suivantes KCyD, KRd, KTD, and KCyTD ont été jugées comme efficaces. Dans l'étude ASPIRE le groupe Carfilzomib (CRd) versus Rd a vu doubler sa survie sans progression (26,3 versus 17,6 mois) (6) Les ratios de survie globale à 2 ans sont d'environ 73,3% dans le groupe Carfilzomib contre 65 % dans le groupe Rd.

En 2015, le Panobinostat, le Daratumumab, l'Ixazomib et l'Elotuzumab ont été autorisés et ont fournis de nouvelles options en cas de rechutes.

Le Daratumumab est un médicament prometteur. Dans l'essai de phase 3 CASTOR, les patients inclus étaient atteints d'un RRMM et avaient reçu au moins 1 ligne de traitement antérieur. Ils ont été répartis en 2 groupes, un premier traité par l'association Daratumumab Bortezomib et Dexaméthasone et un groupe contrôle (Bortezomib + Dexaméthasone). La PFS au bout d'un 1 an de suivi était de 60,7% versus 26.9% dans le groupe contrôle. Dans le groupe Daratumumab, la médiane PFS n'a pas été encore atteinte après 7,4 mois de suivi mais elle était de 7,2 dans le groupe contrôle (112).

A ce jour la séquence et l'association optimale restent encore à trouver bien qu'il soit recommandé d'utiliser une combinaison triple chez les patients en bon état général (40).

## **PARTIE 2 : Le risque cardio-vasculaire des Inhibiteurs du Protéasome (IP's)**

# I. Introduction

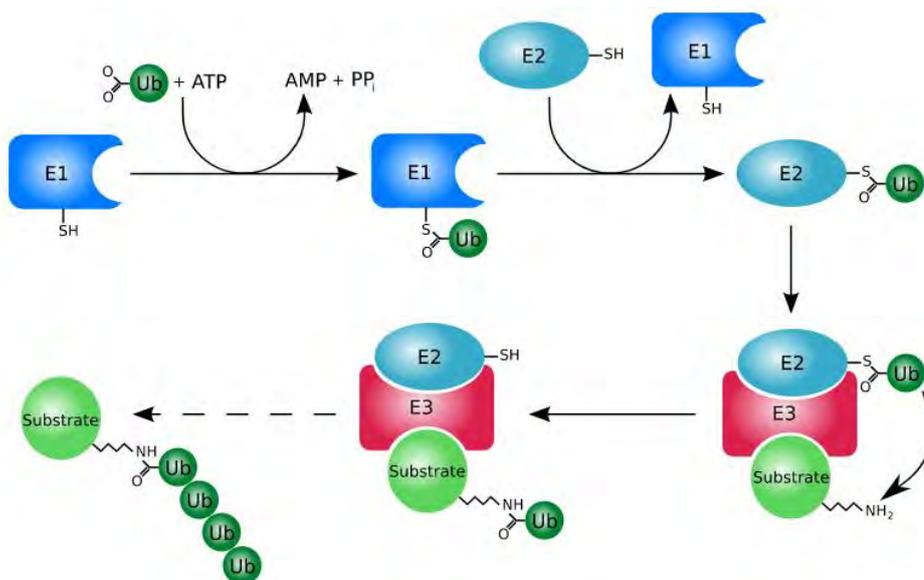
Les recherches expliquant le lien entre protéasomes et le développement d'effets cardiovasculaires sont encore à développer. Le fonctionnement du système protéasomal encore Système Ubiquitine/ Protéasome (UPS) est complexe. Ce n'est qu'au début des années 2000 que les premières études sur le système UPS et le risque cardiaque ont été réalisées.

Le rôle majeur du système UPS connu à ce jour est de réguler l'homéostasie protéique en détruisant les protéines usagées ou victimes d'un défaut de fabrication.

Il s'agit de la voie principale de dégradation des protéines intracellulaires puisque que 80 à 90% des protéines des cellules des mammifères ont recours à cette voie (113).

Le système UPS est un système multi-enzymatique extrêmement complexe, qui fonctionne schématiquement en deux étapes distinctes lors de la dégradation régulée des protéines intracellulaires (**FIGURE N° 32**). Dans un premier temps, la protéine substrat est étiquetée par l'addition d'une chaîne formée par la conjugaison successive d'une ou plusieurs molécule(s) d'ubiquitine (Ub), grâce à l'action d'une cascade enzymatique impliquant trois types de facteurs appelés E1 (enzyme d'activation de l'Ub), E2 (enzyme de conjugaison de l'Ub) et E3 (Ub-ligase).

**FIGURE N°32 :** Fonctionnement du système Ubiquitine/Protéasome (UPS)



<https://en.wikipedia.org/wiki/Ubiquitin#/media/File:Ubiquitylation.svg>

La spécificité de la réaction (appelée réaction d'ubiquitylation) est due en grande partie aux E3s, qui sont responsables du recrutement des substrats. Ces E3-ligases existent donc en très grand nombre (plusieurs centaines) dans les cellules. Il existe également de nombreuses enzymes de dé-ubiquitylation (environ une centaine chez l'homme), qui sont capables d'enlever la chaîne d'Ub du substrat, et qui de ce fait participent au contrôle fin de la réaction d'ubiquitylation. Dans un deuxième temps, la chaîne de poly-ubiquitine est reconnue par une protéase géante appelée le protéasome 26S, qui dégrade la protéine ubiquitylée en peptides inactifs (114).

Cette voie de dégradation des protéines intracellulaire permet donc d'empêcher l'accumulation des protéines non-fonctionnelles (mal déplié, âgée...), potentiellement toxique en les dégradant. Cette accumulation de protéine toxique peut conduire à l'apoptose cellulaire (115).

Les protéines cardiaques tout comme les autres protéines sont dans un état dynamique de dégradation continue et de resynthèse. Ce processus est hautement sélectif et soumis à une régulation complexe.

Au vu de ces données, il serait trop réducteur d'insinuer que le système UPS n'a d'autre rôle que la dégradation des protéines non conformes. Ainsi, une revue de 2005 (116) a indiqué que le système UPS régularise notamment l'internalisation des récepteurs, la réponse hypertrophique, l'apoptose et la tolérance à l'ischémie et à la reperfusion des cardiomyocytes.

Ces découvertes sur la régulation du remodelage et de la reperfusion myocardique par le système UPS sont des étapes importantes permettant d'expliquer la mise en place progressive d'une insuffisance congestive cardiaque.

Le rôle du système protéosomale est d'autant plus complexe que lorsque le système UPS est inhibé, des effets paradoxaux ont été décrits.

Par exemple, cette inhibition peut entraîner un effet anti-inflammatoire en bloquant la voie NF- $\kappa$ B, en empêchant la dégradation d'I $\kappa$ B. Cela diminue l'hyperprolifération cardiaque et donc l'incidence des insuffisances congestives cardiaques (117)

À l'heure actuelle, les mécanismes protéosomales au niveau cardiaque permettant d'expliquer la synthèse, la dégradation, la régulation sont encore mal connus. D'autres part les mécanismes expliquant la grande variété de pathologies cardiaques d'origine protéosomale restent à établir (117).

## **II. Le risque cardiaque avec les IP's de 1<sup>ère</sup> génération**

Selon le RCP Européen (118), le Bortezomib provoque peu d'effets indésirables cardiaques. En effet, il est indiqué dans le RCP que les troubles du rythme, l'infarctus du myocarde, et l'insuffisance cardiaque sont rares. (1/10 000 à <1/1000). Les accidents ischémiques cérébraux et les TVP sont également rares. Cependant l'hypotension artérielle est fréquente (1/100 à <1/10). L'insuffisance cardiaque peut être asymptomatique ou se manifester lors d'une crise d'insuffisance cardiaque aigüe. Jusqu'à présent la plupart des cas rapportés dans la littérature étaient essentiellement liés aux comorbidités cardiovasculaires des patients. L'imputabilité du Bortezomib n'a pas été clairement établie (119).

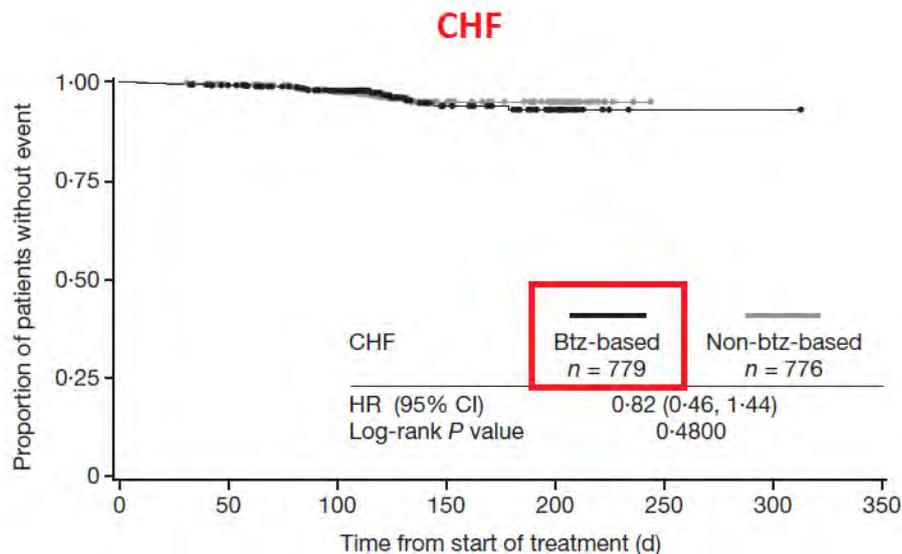
En parallèle, le nombre de patients exposés au Bortezomib ne cesse de croître. En effet, près de 550 000 patients ont déjà été traités avec du Bortezomib et peu d'études ont évalué le risque cardiovasculaire en dehors de cas rapportés (120). C'est pourquoi devant le manque de données, une revue a été réalisée à partir des données issues de la Banque nationale de pharmacovigilance (BNPV). Cette étude (119) réalisée entre 2005 et 2012, a relevé 37 cas où l'exposition au Bortezomib a entraîné des troubles cardiaques. Parmi ces 37 cas, 22 étaient des cas d'insuffisances cardiaques. Les autres troubles cardiaques étaient des syndromes coronaires aigus (n=6), des troubles du rythme (n=4), des bradycardies associées à une hypotension (n=3). En parallèle, il a été relevé un cas d'hypertension pulmonaire ainsi qu'un cas de péricardite. Ainsi, cette étude a montré que le principal effet cardiaque recensé était l'insuffisance cardiaque chez des patients âgés en moyenne de 70 ans. Parmi ces patients exposés au Bortezomib, 14 % sont décédés rapidement suite à cette exposition. Les mécanismes expliquant le développement d'une insuffisance cardiaque des patients exposés au Bortezomib sont encore mal connus. Cela pourrait être lié aux doses cumulées, au nombre de cycles, à l'existence de morbidité cardiovasculaires ou encore à l'exposition à d'autres médicaments cardiotoxiques. Cette précédente étude a montré que la toxicité cardiaque n'est pas forcément dose cumulative contrairement à l'étude d'Orciuolo. En effet Orciuolo et al. ont rapporté une relation entre une dose cumulative importante et la survenue d'effets indésirables cardiaques (121).

Ces données contrastent avec la précédente étude Française qui a également recensé des effets cardiaques chez des patients exposés à de faibles doses de Bortezomib (119). Ces données indiquent qu'il est nécessaire de prendre en compte le risque cardiaque.

Ceci démontre qu'il est important de surveiller avec attention les patients traités avec du Bortezomib.

Les auteurs de l'étude Française préconisent la réalisation d'une échographie avant d'initier un nouveau protocole de chimiothérapie comportant du Bortezomib. En parallèle, l'évaluation clinique au long cours pourrait se faire avec des dosages répétés du BNP. Si des signes cardiaques survenaient pendant ce monitoring, une nouvelle évaluation échographique serait pertinente. Dernièrement en mai 2017, une étude rétrospective comparative Américaine (120) a établi le profil de sécurité cardiaque du Bortezomib en comparant le groupe Bortezomib (n=2509) à un groupe contrôle (n=1445). Cette étude a permis de déterminer chez les patients atteints de RRMM traités par Bortezomib, une incidence de survenue de l'insuffisance cardiaque (CHF)  $\geq$  **grade 3** comprises entre 1,3 et 4,0 % (**FIGURE N° 33**). Chez les patients NDMM, l'incidence de l'insuffisance cardiaque **tous grades** confondus a été évaluée entre 1.2 et 4.7%. Concernant ce dernier effet, il n'a pas été relevé de différences significatives avec le groupe contrôle. L'incidence de l'arythmie  $\geq$  **grade 2** a été évaluée entre 1,3 et 5,9% et pour  $\geq$  **grade3** l'incidence est comprise entre 0,6 et 4,1%.

**FIGURE N° 33 : Chronologie d'apparition de l'insuffisance cardiaque (CHF) dans le groupe Bortezomib versus groupe témoin (Laubach and al. 2017. Br J Haematol)**



L'incidence des maladies cardiaque ischémique (IHD) **tous grades** confondus quant à elle est comprises entre 1,2 et 2,9%. Concernant l'incidence des IHD  $\geq$  **grade 3**, celle-ci a été évaluée entre 0,2 et 2,7%. Enfin l'incidence des décès d'origine cardiaque a été évaluée entre 0 et 1,4%. En outre, il n'a pas été relevé de différences significatives avec le groupe contrôle. Cette étude a conclu au final que l'incidence d'événements cardiaques était faible (120).

Par ailleurs, cette étude a également évalué secondairement l'incidence de l'HTA. L'incidence de l'HTA  $\geq$  **grade 3**, chez les patients atteints de RRMM a été évaluée entre 0 et 2,0% et pour les patients atteints de NDMM elle a été estimée entre 1,5 et 2,9%.

Concernant l'incidence de l'HTA **tous grades** confondus, celle-ci a été évaluée chez les patients de RRMM entre 3,5–9,5 %. Quant aux patients atteints de NDMM leurs incidences respectives ont été évaluées entre 5,1 et 13,5%. Ainsi cette étude a mis en évidence des taux d'HTA plus importants, chez les patients traités par VMP dans l'étude VISTA comparativement au groupe témoin.

Les mécanismes pharmacologiques expliquant l'apparition d'une insuffisance cardiaque demeurent peu connus. Cependant, une étude a montré que l'inhibition du protéasome active le facteur de calcineurine des cellules T activées (NFAT) impliqué dans la signalisation des myocytes cardiaques (122).

*In vivo* cela favorise un remodelage inadapté des cellules cardiaques de souris stressées. Plusieurs publications ont également rapporté des cas d'insuffisances cardiaques suite à une exposition au Bortezomib (123) dont une revue publiée en 2012 (124).

### **III. Le risque cardiaque avec les IP's de 2<sup>ème</sup> génération :**

#### ***↳ Une revue de la littérature avec le Carfilzomib***

#### **⇒ Question posée :**

#### **« Quel est le profil d'effets indésirables cardiovasculaires du Carfilzomib évalué lors des principaux essais cliniques ? »**

Pour répondre à cette question, nous avons décidé d'effectuer une revue des principaux essais cliniques disponibles en 2016. Contrairement, à l'étude de Siegel qui a combiné uniquement les données de 4 études de phases 2, nous avons souhaité inclure les dernières études de phase 3 (ENDEAVOR, ASPIRE, FOCUS). L'objectif principal de notre travail a été de déterminer l'incidence moyenne, minimale et maximale des effets indésirables cardiovasculaires  $\geq$  **grade 3**, en incluant le maximum d'études. L'objectif secondaire, de notre travail comme précédemment a été de déterminer l'incidence moyenne, minimale et maximale des effets indésirables cardio-vasculaires **tous grades confondus**, en incluant le maximum d'études.

Afin de rechercher de manière exhaustive tous les essais cliniques et études comparatives disponibles en 2016 nous avons décidé de créer un algorithme de recherche. Cet algorithme a été utilisé sur Pubmed le 12 décembre 2016 et a permis de détecter 37 études. Afin de ne pas exclure des études d'intérêt nous avons également fait des recherches sur d'autres bases de données comme Scopus, Embase, ClinicalTrials.gov, Resarchgate. Ces recherches parallèles, ont permis de détecter 2 autres études. Au total, 39 études ont été recensées.

# Article N°1: Cardiovascular safety of carfilzomib: a review of clinical trials

*Running head: cardiac profile of carfilzomib (single or in association)*

## **Corresponding Author :**

Fabien Despas, 37 Allées Jules Guesde, 31000 Toulouse France ,phone: +335 61 14 59 40, Fax: +335 61 14 56 50, e-mail: [fabien.despas@univ-tlse3.fr](mailto:fabien.despas@univ-tlse3.fr)

## **Acknowledgement:**

This work was supported by the National Research Agency (ANR: Agence Nationale de la Recherche) for the “investissement d’avenir” (ANR-11-PHUC-001, CAPTOR project).

# Introduction

Multiple myeloma (MM) is characterized by the abnormal accumulation of clonal plasma cells in the bone marrow. Multiple myeloma (MM) accounts for about 1% of all types of malignancy and slightly more than 10% of the hematologic malignancies.(1). People concern by MM increased between 2012 and 2016. Indeed to the United States (US), an estimated 30330 new cases of MM and 12650 deaths were predicted in 2016 (American Cancer Society 2016).(2) versus , an estimated 21700 new cases of MM and 10710 deaths were predicted in 2012 (American society 2012); In 2016 men are always the most concern with about 60% New case and 50,8% deaths.

In Europe according to the latest WHO report of 2012 (3), the number of incidences of multiple myeloma/plasmacytoma is estimated to 3.2 and 2.1 (Men/women).Historically survival was poor in patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) as indicated by a review with a median duration of survival was 33 months and did not improve from 1985 through 1998 (4). survival is worst with patients with Relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM), where historically patients have un survival duration of <12 months (5).

In the 2000s, the introduction of new classes such as immunomodulators (thalidomide) and proteasome inhibitors (bortezomib) has significantly improved the overall survival (OS) of MM patients. Indeed, in overall survival from the time of relapse was seen, with those relapsing after 2000 having a median overall survival of 23.9 versus 11.8 months ( $P < .001$ ) for those who relapsed prior to this date (6).

However, MM remains largely incurable and a poor outcome in patients RRMM. This led to the pursuit of new and better-performing medicines, including anti-CD38 (daratumumab) and second-generation proteasome inhibitors (carfilzomib).

In 2012 carfilzomib received accelerated approval from the US FDA for the treatment with RRMM. Carfilzomib is a epoxyketone that irreversibly binds to catalytic core of the proteasome, that leads to an enzymatic inhibition of trypsin-chymotrypsin-caspase like activity. Its binding is irreversible, in contrast to Bortezomib Which may explain inhibition proteosomal with minimal off target.

In 2015, the first phase 3 study ASPIRE (7), compared in patients with RRMM a carfilzomib group (Dose scheme 20/27mg.m2) with lenalidomide and dexamethasone

(association name :CRd) to versus Dexamethasone and lenalidomide alone. In this study, the progression -free survival (PFS) was significantly improved with carfilzomib with a median 26,3 months versus 17,6 months in the control group. ASPIRE has permitted a rapid placing on the US market and authorized the association CRd.

A other important study phase 3 ENDEAVOR yield in 2015 with, and compared this time patients with RRMM carfilzomib group (carfilzomib scheme dose 20/56mg.mg with dexamethasone) versus to a control group (bortezomib and dexamethasone). The median progression-free survival is similar to the previous study with 18.7 months in the carfilzomib group versus 9.4 months to the control group. Finally a final phase 3 study released in 2016 (FOCUS), for the first time published data on overall survival (OS) (8). This study compared in patients with RRMM carfilzomib single (scheme 20/27mg.m2) to a control group (low-dose Corticosteroids with optional cyclophosphamide = regimen BSC) and the median OS obtained between the 2 group is similar (10.2 months in carfilzomib group versus 10.0 months in control group). The efficacy of carfilzomib in terms of OS remains to be studied.

Furthermore according previously study, Carfilzomib has the advantage of a favorable safety profile— most notably a low incidence of peripheral neuropathy, which is a common complication with bortezomib-based regimens (9). However, various recent studies and case reports suggest that treatment with proteasome inhibitors may be associated with cardiac events.(9)

Thereby, in ASPIRE (7), On 392 patients in carfilzomib group, 25 patients (6.4%) have developed cardiac failure any grade. With this cardiac data, the ENDEAVOR study (9) decided to better study the cardiotoxicity of the carfilzomib group by creating a subgroup of 151 patients out of 463 undergoing cardiac follow-up by echocardiogram. Also in this study 38 patients (8.20%) had at least one cardiac failure any grade.

Because these previously data and the fact in previously studies that the safety profile study is a secondary endpoint study, Cardiac risk should continue to be studied. The mechanisms of cardiotoxicity are not yet well known and could be a class effect of the family of proteasome inhibitors (10–12) .

However, the most important of which is putatively the accumulation of unfolded, damaged and undegraded proteins inside myocytes and may lead to apoptosis. Furthermore, limited data are currently available on cardiac adverse events associated with carfilzomib treatment. Indeed, others study phase 3 underway such as CLARION.

This is also a head to head comparison of Carfilzomib associated with melphalan and prednisone versus bortezomib with melphalan prednisone. However, data on safety profile have not yet been published.

Pending more data from comparative studies and real life (pharmacovigilance), it is of interest to try to describe this cardiac risk. This is why we wondered what would be the risk in 2016 with the data from the clinical trials of the literature?

Our goal in this study consist to describe qualitatively and quantitatively cardiac Adverse Event (cardiac AE.s)  $\geq$  grade 3 and any grade. The first endpoint is the study of **AE.s  $\geq$  grade 3** concerning strict cardiac, vascular, cardiovascular AE.s (cardiac + vascular). The secondary endpoint is the study of AE.s **any grade** concerning strict cardiac events, strict vascular, cardiovascular (cardiac + vascular)AE.s.

## Methods and Patients

### Studies analysed

Originally, MEDLINE database from the National Library of Medicine (USA) and EMBASE, SCOPUS, OVID, ISI and Clinicaltrials.gov were systematically searched to find articles reporting Carfilzomib Clinical trials of patients with multiple myeloma.

Studies were included if they reported clinical trials these previous criteria. More specifically, search string was comprised of the following MESH terms in using following request on Pubmed the December 12th 2016 :

*"carfilzomib"[Supplementary Concept] AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trial, phase i"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type] OR "comparative study"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type]) AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("0001/01/01"[PDAT] : "2016/12/12"[PDAT]))).*

This search algorithm found 37 studies. No additional publication were found on EMBASE, SCOPUS, OVID, ISI. However, we found CHAMPION-1 (NCT01677858) study including the study of the safety profile of carfilzomib on clinical.gov. This previous study was cited by the ASPIRE study detected by our algorithm

Moreover, we found the study describing the safety profile of the study FOCUS (NCT01302392) on Researchgate. The original publication found by our algorithm did not describe the security profile. At the end of our research, we included 39 studies

## Patients and Drug Administration

In all cases Patient included are adults with NDMM (Without prior regimen) or RRMM. For the 1st endpoint, NDMM represents 324 patients (17,33%) and RRMM represents 1546 patients (82,67%). For the 2nd endpoint, NDMM represents 124 patients (7.78%) and RRMM represents 1469 patients (92,2%).

Data on the characteristics of the population included and carfilzomib administration will be presented for each subgroup in the result section.

## Statistical analysis

Descriptive analyses were performed on baseline characteristic patient and on safety profile Cardio-vascular.

About baseline patient characteristic, our qualitative variables are: *Myeloma type (NDMM/RRMM), Men, protocol Name*. For these variables, the associated number and percentage of patient is calculated

Our Quantitative Variable, are: *Median prior regimen, Age, Carfilzomib dosage (initiation, maintenance, type Dose), Carfilzomib infusion duration, Number Carfilzomib cycle received*. For these variables, the associated number and percentage of patient is calculated or if it is a median value, the minimum and maximum value is determined

About safety profile Cardio-vascular, our qualitative variable **are Cardio-vascular event: [Cardiac strict event] + [Vascular event]: [Congestive heart failure, cardiomyopathy, arrhythmia, cardiac arrest, chest pain, transient ischemic heart] + [ Venous thromboembolism,pulmonary embolism, hypertension]**. Safety data have been presented in the following way: average incidence of AE. s with [Minimal incidence per study included - Maximum incidence per study included]. Analysis of adverse events by cardiac strict, vascular strict and cardiovascular system. AE.s  $\geq$  grade 3 will be analysed in a first time then in the second time AE.s any grade will be analysed too.

# Results

## ***Studies included***

The systematic search performed returned a total of 37 studies on Pubmed and 2 other studies were found through other bases (clinical.gov and researchgate). A total of 39 studies have been identified. After, 19 studies were excluded from the analysis based on exclusion criteria established for this systematic review (**Figure 1:** Flow chart of the selection of clinical studies)

Among selected studies 7 studies were excluded, (39; 40; 41; 13; 17; 27; 33) because patients included no have Multiple myeloma (MM), 6 others were *excluded* (38; 19; 22; 24; 31; 32) because papers not including study on the safety profile, 3 others were excluded (37; 18; 20) because recurring data, 3 others were excluded because no description AE.s cardiac strict (15;25;28) and a single (3) was excluded because no cardiac event detected during study. After this screening, 19 studies were eligible and included in our review.

**Figure 1:** Flow chart of the selection of clinical studies of interest for cardiovascular AE.s ≥grade 3 (1st endpoint) and any grade (2nd endpoint) related to carfilzomib exposition

*(Figure on next page)*

Identification

Records identified through Pubmed (12/12/2016) by using following algorithm:

**n=37**

"carfilzomib"[Supplementary Concept] AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trial, phase i"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type] OR "comparative study"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type]) AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("0001/01/01"[PDAT] : "2016/12/12"[PDAT]))

Additional Records through, the 12 December 2016 by

➔ Using <https://clinicaltrials.gov/> (12/12/2016) : **n=1**

*Study of Weekly Carfilzomib in Combination With Dexamethasone for Progressive Multiple Myeloma (CHAMPION 1) : NCT01677858*

➔ Using <https://www.researchgate.net> **n=1**

*A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dosecorticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed And refractory multiple myeloma (FOCUS): NCT01302392*

Screening

Records after researches: **n=39**

Records screened: **n=39**

Full text assessed for eligibility: **n=39**

Eligibility

Studies: qualitative synthesis  
Adverse  
Cardio-vascular event (**ACEs**) **n=19**

Full-text articles excluded with reasons: **n=20**

- Recurring data: **n= 3:** (37 ; 18 ; 20)
- Patients with no Myeloma **n = 7** (39; 40 ; 41 ; 13 ; 17; 27 ; 33)
- No safety study : **n= 6** (38 ; 19 ; 22 ; 24 ; 31 ; 32 )
- No cardiac event detected during study: **n=1** : (3)
- No description AE.s cardiac strict : **n=3** (15;25;28)

Included

Studies included in 1st  
endpoint ACEs **≥ grade 3:**  
**n=16**

(1 ; 2 ; 4 ; 5 ; 6 ; 7 ; 8 ; 10 ; 14 ; 16 ;  
21 ; 23 ; 29 ; 34 ; 36 ; 42 ;)

Reasons Full-text 1st endpoint exclusion:  
**ACEs ≥ 3 not detailed or cardiac strict AE.s=0:**  
**n=3:** (9 ; 26 ; 35)

Studies included in 2st  
endpoint ACEs: **Any  
grade: n=11**

(1 ; 4 ; 7 ; 9 ; 10 ; 14 ; 21 ; 26 ;  
34 ; 35 ; 42)

Reasons Full-text 2nd endpoint exclusion: ACEs any Grade  
not detailed or number AE.s cardiac strict unknown  
**n=8** : (2 ; 5 ; 6 ; 8 ; 16 ; 23 ; 29 ; 36 )

The 19 selected publications include 2 studies **phase 1**, 6 studies **phase 1 and 2**, 8 studies with only **phase 2** and 3 studies **phase 3**. The majority of studies are American (13 studies 1324 (60,1%) Americans), 2 are international (countries of Europe, USA, Israel and Australia), and represents 621 patients (28,2%) one is Italian: 56(2,55%) patients, one is Netherlands :91 (4,14%) patients, one is Japanese: 40 patients (1,82%) and one is French: 68 patients (3,09%). Overall, only 3 studies have control group versus carfilzomib. A total of 16 studies (84,2%) were published between 2013 and 2016.

Among selected studies, the description of the cardiac AE. s was heterogeneous that's why we have selected the papers with best describing the cardiac events Thus for the 1<sup>st</sup> endpoint, the study of cardiovascular AES  $\geq$  grade 3 included only 16 studies whether 1870 patients (**table 1 a**). Studies with total any cardiac events strict  $\geq$  3 grade Unknown or not described with integrity or equal to 0 were not retained.

The same methodology was adopted for the 2<sup>nd</sup> endpoint corresponding to the study of cardiovascular any grade. Studies with a total cardiac AE.s unknown or equal to 0 were excluded. Finally, 11 papers were retained with 1593 patients. (**table 1 b**)

The study of the cardiac safety profile will focus exactly on 1869 for the study cardiovascular grade 3 and 1592 patients for cardiovascular any grade. There is one patient less on the 2 groups of studies compared to the overall characteristic data of the population. (**table 1a/b**)

**Table 1a : clinical trials referenced with carfilzomib' cardiovascular adverse drugs reaction with grade  $\geq 3$  of CTCAE classification**

Study Name	Clinical trial phase	Year publication	Country of promoter	Nb of patient included	Age (years) ♦	Number of men (n,%)	Median prior regimens received before carfilzomib	Initiation Dose (mg.m <sup>2</sup> )	Maintenance (mg.m <sup>2</sup> )	Duration perfusion carfilzomib (min)	Nb median cycle carfilzomib received	Median follow-up duration (months)	Bibliographic reference number
<b>CPomaD</b> (Carfilzomib,Pomalidomide, Dexamethasone)	1	2015	USA	32	64	20 (62,5%)	6	20	20/27/36/45/56	30	Unknown	Unknown	<u>1</u>
<b>CRd</b> (Carfilzomib,Lenalidomide, Dexamethasone)	2	2015	USA	45	60	27 (60,0%)	0	20	36	30	16	17,3	<u>2</u>
<b>CMP</b> (Carfilzomib, Melphalan Prednisone)	1 et 2	2015	France	68	72	35( 51,47%)	0	20	36	NC	9	22	<u>4</u>
<b>CPano</b> (Carfilzomib,Panobinostat)	1 et 2	2015	USA	44	66	17 (38,64%)	5	20	27/36/45	Unknown	6	17	<u>5</u>
<b>CYKLONE</b> (Cyclophosphamide, Carfilzomib, Thalidomide, Dexaméthasone)	1 et 2	2015	USA	64	62,5	34 (53,13%)	0	20	27/36	30	4	17,5	<u>6</u>
<b>CRd</b> (Carfilzomib,Lenalidomide Dexamethasone)	3	2015	USA	392	64	215 (54,85%)	2	20	27	10	22	32,3	<u>7</u>
<b>CTD</b> (carfilzomib,Thalidomide dexamethasone)	2	2015	pays bas	91	58	67 (73,63%)	0	20	27/36/45/56	Unknown	Unknown	23	<u>8</u>
Carfilzomib +/- Dexamethasone	2	2014	USA	44	63	19 (43,18%)	5	20	56	30	4,5	18,4	<u>10</u>
<b>CCyd</b> (Carfilzomib,Cyclophosphamide, Dexamethasone)	2	2014	Italia	56	71	27 (48,21%)	0	20	36	30	9	18	<u>14</u>
<b>CRd</b> (carfilzomib, Lenalidomide,Dexamethasone)	1 et 2	2013	usa	84	61,5	48 (57,14%)	2	20	27	10	9,5	22,4	<u>16</u>

♦Age : median age included patient

Carfilzomib+/- dexaméthasone 20mg	2	2013	USA	50	64	28 (56,00%)	5	15	20/27	10	4	24	<b><u>21</u></b>
Carfilzomib single ( <b>PX-171-003-A0</b> )	2	2012	USA	46	63,5	25 (54,35%)	5	20	20	2	3	follow until progression	<b><u>23</u></b>
Carfilzomib single ( <b>PX-171-004</b> )	2	2012	USA	129	65	76 (58,91%)	2	20	20/27	10	7	11,5	<b><u>29</u></b>
<b>ENDEAVOR</b> : (carfilzomib, Dexamethasone)	3	2015	world	464	65	240 (51,72%)	2	20	56	30	Unknown	11,9	<b><u>34</u></b>
<b>CHAMPION-1</b> : Carfilzomib +/- Dexamethasone )	1 et 2	2016	USA	104	68,5	60 (57,69%)	1	20	70	10	Unknown	7,8	<b><u>36</u></b>
<b>FOCUS</b> : Carfilzomib vs BSC (PX-171-011)	3	2016	world	157	63	82 (52,23%)	5	20	27	10	Unknown	29,8	<b><u>42</u></b>

**Table 1a (Continuation)** : clinical trials referenced with carfilzomib' cardiovascular adverse drugs reaction with grade  $\geq 3$  of CTCAE classification

**Table 1b (Next)**: clinical trials referenced with carfilzomib with cardiovascular adverse drugs reaction with **any grade** of CTCAE classification

♦Age : median age included patient

Study name	Clinical trial phase	Year of publication	Country of promoter	Nb of patient included	age (years)♦	Number of men (n,%)	median prior regimens received carfilzomib	Initiation Dose (mg.m <sup>2</sup> )	Maintenance (mg.m <sup>2</sup> )	Duration of perfusion of carfilzomib (min)	Median number of carfilzomib cycle received	Median Follow up duration (months)	Bibliographic reference number
<b>CPomaD</b> (carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone)	1	2015	USA	32	64	20 (43,2%)	6	20	20/27/36/45/56	30	Unknown	Unknown	<u>1</u>
<b>CMP</b> (Carfilzomib, Melphalan, Prednisone)	1 et 2	2015	France	68	72	35 (45%)	0	20	36	Unknown	9	22	<u>4</u>
<b>CRd</b> (Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone)	3	2015	USA	392	64	215 (48,2%)	2	20	27	10	22	32,3	<u>7</u>
Carfilzomib single	1	2015	USA	24	63,5	17 (51,5%)	5	20	56	30	3,5	Unknown	<u>9</u>
Carfilzomib +/- Dexaméthasone	2	2014	USA	44	63	19 (51,7%)	5	20	56	30	4,5	18,4	<u>10</u>
<b>Ccyd</b> (Carfilzomib, Cyclophosphamide, Dexamethasone)	2	2014	Italia	56	71	27 (52,2%)	0	20	36	30	9	18	<u>14</u>
Carfilzomib+/- Dexamethasone 20mg	2	2013	USA	50	64	28 (54,9%)	5	15	20/27	10	4	24	<u>21</u>
<b>PX171-003 A1</b> : Carfilzomib single	2	2012	USA	266	63	155 (56,0%)	5	20	27	10	3	3	<u>26</u>
<b>ENDEAVOR</b> : Carfilzomib/dexamethasone	3	2015	world	464	65	240 (58,3%)	2	20	56	30	Unknown	11,9	<u>34</u>
Carfilzomib single	1 et 2	2016	Japon	40	66	18 (62,5%)	5	20	27	10	Unknown	Unknown	<u>35</u>
<b>(PX-171-011) FOCUS</b> : Carfilzomib vs BSC	3	2016	World	157	63	82 (70,8)	5	20	27	10	Unknown	29,8	<u>42</u>

**Table 1b:** clinical trials referenced with carfilzomib with cardiovascular adverse drugs reaction with **any grade** of CTCAE classification

## Baseline characteristic patients

*First endpoint: cardiovascular carfilzomib adverse events grade  $\geq 3$*

### *Patients' characteristics (table 2a)*

Among the 16 studies selected, a total of 1870 patients were exposed to Carfilzomib (**table 2a**). Patients received between 0 and 6 lines prior regimen such as bortezomib, immunomodulator or other drugs before to start carfilzomib. Overall, 1869 patients were included in cardiac safety study any grade (one patient did not receive carfilzomib in one study).

We observed the administration of carfilzomib was associated to Dexamethasone for 819 patients (43,80%). For 612 patients (32.73%) Carfilzomib was administered associated to Lenalidomide+ Dexamethasone and for 175 patients (9,36%) Carfilzomib was administered alone. Others scheme administration represents about 264 patients (14,12%).

The initiation dose was 20 mg/m<sup>2</sup> dose for 1820 patients (97.3%) and 15 mg/m<sup>2</sup> for 50 patients (2.67%). Maintenance dose is mainly a single maintenance dose in studies (1460 patients; 78,0%). Among the single maintenance doses, we observed that the most frequent doses were 27 mg/m<sup>2</sup> (633 patients; 33.85%), 36mg.m<sup>2</sup> (169 patients; 9,04%), 56 mg/m<sup>2</sup> (508 patients; 27.17 %). Others single doses were less to 9 % Among the single maintenance doses, we observed that the most frequent multiple dose scheme were 20/27mg/m<sup>2</sup> for 179 patients (9.57% and 27/36/45/56 for 123 patients (6,58%)). Others each multiple dose schemes represent less than 6% of the patients.

The duration of infusion is between 2 to 10 minutes for 962 patients (51.44%), 30 minutes for 705 patients (37.70%) and infusion duration is unknown for 203 patients (10.86%). Number median of cycles of carfilzomib administration received is for 204 patients (10,91%) between 3 to 5 cycles of Carfilzomib, for 381 patients; (20.37%) between 5 to 10 cycles, for 392 patients (20,96%) between 20 to 25 cycles and for 848 patients (45.35%) cycle number is unknown.

**Table 2a: Patients and protocol characteristics for carfilzomib cardiovascular AE.s ≥ grade 3**

Baseline patient characteristic (≥ grade3)	Nb	% or [Min-Max]
Total patients	<b>1870</b>	<b>[24-464]</b>
Male	1020	54,55%
Total patients with NDMM	324	17,33%
Total patients with RRMM	1546	82,67%
Age		[58-72]
Median prior regimen [MIN- MAX]		[0-6]
Protocol	Number patient included	% patients
Carfilzomib+/- Dexamethasone ( <b>C+/-D</b> )	819	43,80%
Carfilzomib/Lenalidomide/Dexamethasone ( <b>CRd</b> )	612	32,73%
carfilzomib single	175	9,36%
Carfilzomib/Melphalan/Prednisone ( <b>CMP</b> )	68	3,64%
Cyclophosphamide/Carfilzomib/Thalidomide/Dexaméthasone ( <b>CYKLONE</b> )	64	3,42%
Carfilzomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone ( <b>Ccyd</b> )	56	2,99%
Carfilzomib/ Panobinostat ( <b>Cpano</b> )	44	2,35%
Carfilzomib /Pomalidomide/Dexaméthasone ( <b>CPomaD</b> )	32	1,71%
Concomitant dose administration (mg.m <sup>2</sup> ) and anticancer regimen	dose.administration (mg.m <sup>2</sup> )	Number patient included(%)
Single dose initiation:  Single maintenance dose evaluated (n= 1460 patients ; 78,0%)	15 mg.m <sup>2</sup>	50 (2,67%)
	20 mg.m <sup>2</sup>	1820 (97,3)
	20 mg.m <sup>2</sup>	46 (2,46%)
	27 mg.m <sup>2</sup>	633 (33,85%)
	36 mg.m <sup>2</sup>	169 (9,04%)
	56 mg.m <sup>2</sup>	508 (27,17%)
	70 mg.m <sup>2</sup>	104 (5,56%)
	20 and 27 mg. m <sup>2</sup>	179 (9,57%)
	27 and 36 mg. m <sup>2</sup>	64 (3,42%)
Several maintenance doses evaluated (n=410 patients ; 21,9%)	27/36/45 mg.m <sup>2</sup>	44 (2,35%)
	27/36/45/56 mg.m <sup>2</sup>	123 (6,58%)
Infusion duration (Minutes)	Number patient included	% patients
[2-10]	962	51,44%
30	705	37,70%
Unknown	203	10,86%
Number carfilzomib cycle received	Number patient included	% patients
[3-5]	204	10,91%
]5-10]	381	20,37%
]10-15[	0	0,0%
]15-20]	45	2,41%
]20-25[	392	20,96%
Unknown	848	45,35%

*Second endpoint: cardiovascular carfilzomib adverse events any grade*

*Patients' characteristics (Table 2b)*

Among the 11 study selected, a total of 1593 patients were exposed to Carfilzomib (table 2 b). Patients received an average between 0 and 6 lines prior regimen such as bortezomib, immunomodulator or others drugs before carfilzomib initiation. All patients who received one dose or more of Carfilzomib were included in this study. Overall, 1592 patients were included in cardiac safety study any grade (one patient did not receive carfilzomib in one study). We observed the administration of Carfilzomib was associated to Dexamethasone for 715 patients (44.88%), associated to Lenalidomide and Dexamethasone for 392 patients (24.61%) and the carfilzomib was administered alone for 330 patients (20,72%).

The initiation doses are 15 or 20 mg/m<sup>2</sup>, the dose of 20 mg/m<sup>2</sup> dose concerns 1543 patients (96.86%). Maintenance dose is mainly a single maintenance dose in studies (1511 patients; 94.8%). Among the single maintenance doses, we observed that the most frequent doses were 27 mg/m<sup>2</sup> (855 patients; 53.69%) and 56 mg/m<sup>2</sup> (532 patients; 32.4%). Only two schemes with multiple maintenance doses were evaluated with 20/27 mg/m<sup>2</sup> and represents 50 patients (3.14%). The other multiple maintenance scheme is 27/36/45/56 and represents 32 patients (2,01%).

The duration of infusion is between 2 to 10 minutes for 905 patients (56,81%), 30 minutes for 620 patients (38.92%) and for 68 patients (4.27%) the infusion duration is unknown. Number Median of cycles of carfilzomib administration received is for 384 patients (24,11%) 3 to 5 cycles, 5 to 10 cycles for 124 patients (7.78%), 20 to 25 cycles for 392 patients (24.61%) and is unknown for 693 patients (43,50%).

**Table 2 b : : Patients and protocol characteristics for for carfilzomib cardiovascular AE.s any grade**

<b>Baseline patient characteristic (Any grade)</b>	<b>Nb</b>	<b>% or [Min-Max]</b>
Total patient	<b>1593</b>	<b>[24-464]</b>
Male	856	53,74%
Total patients with NDMM	124	7,78
Total patients with RRMM	1469	92,2%
Age		<b>[58-72]</b>
Median prior regimen [MIN- MAX]		<b>[0-6]</b>
<b>Protocol</b>	<b>Number patient included</b>	<b>% patients</b>
Carfilzomib single	330	20,72%
Carfilzomib+/- Dexamethasone (C+/-D)	715	44,88%
Carfilzomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone (Ccyd)	56	3,52%
Carfilzomib/Melphalan/Prednisone (CMP)	68	4,27%
Carfilzomib/Lenalidomide/Dexamethasone (CRd)	392	24,61%
Carfilzomib/Pomalidomide/Dexaméthasone (CPomaD)	32	2,01%
<b>Concomitant dose administration (mg.m<sup>2</sup>) and anticancer regimen</b>	<b>Dose administration (mg.m<sup>2</sup>)</b>	<b>Number patient included(%)</b>
<u>Single</u> dose <i>initiation</i> :	15 mg.m <sup>2</sup>	50 (3,14%)
	20 mg.m <sup>2</sup>	1543 (96,86%)
	27 mg.m <sup>2</sup>	855 (53,69%)
	36 mg.m <sup>2</sup>	124 (7,78%)
	56 mg.m <sup>2</sup>	532 (33,4%)
<u>Single</u> maintenance dose evaluated (n= 1511 patients ; 94,8%)	20 and 27 mg.m <sup>2</sup>	50 (3,14%)
	27/36/45/56 mg.m <sup>2</sup>	32 (2,01%)
<u>Several</u> maintenance doses evaluated (n=82 patients ; 5,15 %)		
<b>Infusion duration (Minutes)</b>	<b>Number patient included</b>	<b>% patients</b>
[2-10]	905	56,81%
30	620	38,92%
Unknown	68	4,27%
<b>Number carfilzomib cycle received</b>	<b>Number patient included</b>	<b>% patients</b>
[3-5]	384	24,11%
]5-10]	124	7,78%
]10-15[	0	0,00%
]15-20]	0	0,00%
]20-25[	392	24,61%
Unknown	693	43,50%

## Safety profile Cardio-vascular

### *Cardiovascular safety **grade $\geq 3$** : (table 3a)*

The cardiovascular safety with grade  $\geq 3$  of the carfilzomib was evaluated on 1869 patients exposed (**table 3 a**). The incidence of cardiovascular adverse event grade  $\geq 3$  is 12,15% [5.10-45.45%]. Strict cardiac adverse events are reported in 6,21% [1.91-20.45%] and strict vascular event are reported in 5.94% [0-25%]. Among cardiac events, congestive heart failure (CHF) is reported in 4,07% [0-20.45%]. The incidence of cardiomyopathy is 0.05% [0-1,56%], however some cases could be notified as CHF. The incidence of arithmetic trouble is reported in 0.59% [0-4.69%]. Cardiac arrests are described with an incidence of 0.11% [0-1.79%]. Chest pain is described with an incidence of 0.16% [0-2.27%]. Transient ischemic attack is reported with an incidence of 1.23% [0-3.32%]. Among vascular events, venous thromboembolism is reported in 0,59% [0-13,33%], pulmonary embolism is reported in 0.16% [0-6.25%] and hypertension (HTA) is reported most frequently in 5,19% [0-25%].

**Table 3 a : Safety cardiovascular AE.s**

➔ **1<sup>st</sup> endpoint: AE. s grade  $\geq 3$  (n=16 studies)**

<b>N=1869</b>	<b>Total AE.s (n;%)</b>	<b>% [min-max]</b>
<b>Total cardio-vascular AE.s (Cardiac strict + Vascular)</b>	<b>227 (12,15%)</b>	<b>[5,10-45,45]</b>
<b>Strict cardiac AE.s</b>	<b>116 (6,21%)</b>	<b>[1,91-20,45]</b>
Congestive heart faillure	76 (4,07%)	[0-20,45]
Cardiomyopathy	1 (0,05%)	[0-1,56]
Arrhythmia	11 (0,59%)	[0-4,69]
Cardiac arrest	2 (0,11%)	[0-1,79]
Chest pain	3 (0,16%)	[0-2,27]
Transient ischemic attack	23 (1,23%)	[0-3,32]
<b>Vascular AE.S</b>	<b>111 (5,94%)</b>	<b>[0-25]</b>
Venous thromboembolism	11 (0,59%)	[0-13,33]
Pulmonary embolism	3 (0,16%)	[0-6,25]
HTA	97 (5,19%)	[0-25]

**Cardiovascular safety any grade (Table 3b)**

The cardiovascular safety any grade of the carfilzomib was evaluated on 1592 patients exposed (table 3 b). The incidence of cardiovascular events any grade was 25.19% [6.02-52.27%] Strict cardiac adverse events is reported in 10.30%[6.02-25.0%] and strict vascular event is 14,89%[0-27,27%]. Among cardiac events, congestive heart failure (CHF) is reported in 6.53% [1,79-25.0%]. The incidence of cardiomyopathy is 0 % [0 or unknown], however some cases could be notified as CHF. The incidence of arithmetic trouble is reported in 0.50% [0-5,00%]. Cardiac arrests are described with an incidence of 0.31% [0-1.79%]. Chest pain is described with an incidence of 0.44% [0-8.33%]. Transient ischemic attack is reported with an incidence of 2.45% [0-5.87%]. Among vascular events, venous thromboembolism is reported in 0.50% [0-5.88%], pulmonary embolism is reported in 0,19% [0-6,25%] and hypertension (HTA) is reported most frequently 14.20% [0-27.27%].

**Table 3b : Safety cardiovascular AE.s**

**2<sup>nd</sup> endpoint : AE.s any grade (n=11 studies)**

<b>N=1592</b>	<b>Total AE.s (n;%)</b>	<b>% [min-max]</b>
<b>Total cardio-vascular AE.s (Cardiac strict + Vascular)</b>	<b>401 (25,19%)</b>	<b>[6,02-52,27]</b>
<b>Strict cardiac AE.s</b>	<b>164 ( 10,30 %)</b>	<b>[6,02-25]</b>
Congestive heart faillure	104 (6,53%)	[1,79-25]
Cardiomyopathy	0 (0 %)	0 or Unknown
Arrhythmia	8 ( 0,50%)	[0-5,00]
Cardiac arrest	5 ( 0,31 %)	[0-1,79]
Chest pain	7 ( 0,44%)	[0-8,33]
Transient ischemic attack	39 ( 2,45%)	[0-5,87]
<b>Vascular AE.S</b>	<b>237 ( 14,89%)</b>	<b>[0-27,27]</b>
Venous thromboembolism	8 ( 0,50%)	[0-5,88]
Pulmonary embolism	3 ( 0,19%)	[0-6,25]
HTA	<b>226 (14,20%)</b>	<b>[0-27,27]</b>

## Discussion

These results demonstrate that the cardiac risk is to be taken into account. Indeed, the **cardiovascular** AE.s  $\geq$  **grade 3** ratio is **12,15 %** with a **Cardiac strict** ratio AE.s  $\geq$  **grade 3** to **6,21%** of strict cardiac events. The most common strict cardiac AE.s grade $\geq$ 3 are CHF with a incidence to 4,07%, and transient ischemic attack with a incidence to 1.23%. These two AE.s are also the most frequent for the study any grade, their respective ratio is doubled. We find for any grade CHF 6,53% and 2,41% for the transient ischemic attack. CHF and transient ischemic attack incidences are also doubled for the study of AE.s any grade. Cardiovascular AE.s any grade incidence is 25.19% with a Strict Cardiac event incidence to 10,30%. Moreover, concerning the strict vascular events, the ratio is multiplied by 2.39. Thus we found about HTA a incidence grade  $\geq$  3 to 4.90% versus 14.39% about HTA any grade.

In regards to cardiac events, our data for carfilzomib are comparable with Study Integrated Profile by Siegel (2013). Indeed, Any cardiac disorder AE was reported by 22.1% of patients (13) with a incidence grade  $\geq$  3 to 9.5%. The CHF incidence any grade is 7.2% with a incidence grade  $\geq$  3 to 5.7%.

The ischemic cardiac disease any grade ratio is 3.4% % with grade to 1.3%. However, arrhythmia any grade incidence is higher with 13.3% and with grade $\geq$ 3 incidence to 2.3%, just like the cardiomyopathy any grade incidence to 9% with incidence with grade  $\geq$  3 to 3%. About, Hypertension (mainly Grade 1–2) was reported in 14.3% of patients. Furthermore, in others phase 3 studies, ratio cardiac AE.s seems similar.

In Aspire (7), with the scheme CRd 20/27 mg.m<sup>2</sup> we find a strict cardiac AE.S any grade incidence to 10.8% with grade  $\leq$  3 incidence to 6.5%. The rate of CHF any grade is 6.4% of which 3.8% grade  $\geq$  3. The ischemic heart disease rate is higher with 5.9% any grade of which 3.3% grade  $\leq$  3 The HTA rate any grade 14.3% of which 4.3% grade 3.

In Endeavor (9), with carfilzomib dexamethasone (scheme 20/56 mg.m<sup>2</sup>) we find a strict cardiac ratio AE.S any grade to 10.8% of which 6.5% grade  $\geq$  3. The rate of CHF of any grade is 8.20% of which 4.75% grade  $\geq$  3. The rate of ischemic heart disease is similar with 2.6% any grade of which 1.7% grade  $\geq$  3. HTA incidence any grade is to 24.8% of which 0% grade  $\geq$  3.

Usual scheme in AMM is 20/27mg.m<sup>2</sup> but in Endeavor, cardiac signal, although it is still present, was not significantly increased despite the higher dose 52 / 56mg.m<sup>2</sup>.

In Focus (8), with carfilzomib single (scheme 20/27 mg.m<sup>2</sup>) we found a strict cardiac ratio AE.s any grade at 7.6% of which 1.91% grade 3.

The rate of CHF any grade is 5% of which 2% of grade 3. The rate of ischemic heart disease any grade or grade 3 is unknown. Hypertension incidence any grade is to 15% with a incidence to grade  $\geq 3$  to 3.0%

Note that in Phase 3 studies, the safety profile is a secondary endpoint and is not studied in detail. Thus, the data of cardiomyopathy, arrhythmia, cardiac arrest, chest bread, ischemic herat disease are not always known. Heterogeneous data are one of the biases of our study.

There are many cardiovascular (CV) considerations for patients with multiple myeloma because this population has a high prevalence of pre-existing CV comorbidities and can have increased cardiac risks from the disease burden of multiple myeloma and the treatments administered (14)

Thus, Cancer is associated with increased risk of venous thromboembolic events, across all cancers, the risk for VTE is elevated 7-fold; in certain malignancies, the risk for VTE may be increased up to 28-fold (15). Tumour cells can activate blood coagulation through multiple mechanisms, including production of procoagulant, fibrinolytic, and proaggregating activities, release of proinflammatory and proangiogenic cytokines, and interacting directly with host vascular and blood cells (e.g., endothelial cells, leukocytes, and platelets) through adhesion molecule).

On the other hand, the rate of cardiovascular event in patients with MM still untreated with anticancer is impressive compared to a control group of non-cancer patient. A retrospective cohort study (16) of 36232 patients with 394 patients with MM had the highest cardiovascular rate [IRR] in the study with 1.70. Thus, according to this study 8 years of overall survival are lost with cancer patients who developed CVD versus cancer survivors without CVD. Thus, Patients with MM also have a higher risk of arterial thromboembolic events (ATEs), including coronary artery disease and cerebrovascular disease. Increased risk might be due partially to a high burden of cardiovascular comorbidities in the older patient population (16).

Over the past 10 – 15 years, the introduction of modern therapies, such as immunomodulatory agents (IMiDs) and proteasome inhibitors (PIs), has led to significant improvements in overall survival (OS). 5 Five-year survival rates have improved, from 34.8% (1998 – 2001) to 44.6% (2006 – 2009), in both transplant- eligible and transplant-ineligible patients, primarily due to treatment advancements in newly diagnosed MM (NDMM) (17). OS gain also leads to an increase in the incidence of cardiovascular events.

Although hypertension can be monitored relatively easily, heart failure may be irreversible and incurable.

It is therefore necessary to know the cardiovascular safety profile of the drugs used. Thus, the myeloma is becoming chronic that can be stabilized just like CML with imatinib.

So, the intrinsic cardiovascular baseline of MM may be exacerbated by drugs such as anthracyclines or the family of proteasome inhibitors by different mechanisms of action. For example doxorubicin has a cumulative Dose relationship with cardiotoxicity. Thus, with Left Ventricular Dysfunction Incidence varies between 3 and 26% (18). Thus, the cardiotoxicity is major in the late CHF phase, which is irreversible with Left Ventricular Dysfunction. The cardiotoxicity of proteasome inhibitors is also known, the proteasome plays a major role in cardiomyocitis.

In addition, cardiovascular safety profile data are obtained only from clinical studies whose safety profile study was a second endpoint. The studies selected for this review describe cardiac risk well, but the different studies selected remain heterogeneous (number prior regimen, dose carfilzomib, mode of different administration ...).

Furthermore, all selected studies are monitored differently. Not all of them have complete cardiac monitoring (Echography, ECG), this may explain an underestimation of the data compared to Endeavor. Also making the difference between cardiomyopathy and CHF is not easy. AE.s less well described in our study can also be explained by the fact that in the selected studies the CHF criterion sometimes encompasses arrhythmia, cardiomyopathy, chest pain...

With these data, cardiac adverse events demonstrated early event with highest incidence associated with cycle 1 of chemotherapy. In 11.8%, these events occurred within 1 day of receiving chemotherapy. Additionally, there was a low incidence of sudden cardiac-related deaths, often occurring within 1 day of chemotherapy (14). With our data and other studies, it seems that heart risk is early and latent. The cardiotoxic mechanism is progressive and long to set up a whole CHF.

Moreover, the patients from clinical trials are selected according to defined criteria. Hence the data obtained will be different from the real world.

Finally, carfilzomib is a highly effective chemotherapeutic option for patients with myeloma but according considerations 2016 American college of cardiology a monitoring for the development of potential cardiac events with a plan for early intervention is important for management of patients receiving carfilzomib, The standard of care of a cardiologist prior to initiation of therapy in patients at risk for cardiac toxicity.

This includes patients with a known history of comorbidities. Special attention will also be paid to hydration to prevent the risk of hypertension

As to the cardiac safety profile a risk exists at both grade 3 and any grade exists but remains to be explored, with real world data (Data phase post marketing). This will be the subject of an upcoming article with WHO data vigilyze, By focusing on CHF.

## Conclusion :

This study allowed the continuation of the work carried out by Siegel, including the Phase 3 studies and the new cardiovascular studies that emerged after 2012. The data found are similar with the Siegel study and the review of Muchtar et al. For summary, the average ratios of AEs **cardiovascular** any grade and AEs **cardiovascular** ≥ grade3 are respectively about 25% and 12.15%. The average ratios of AEs **vasculars** any grade and ≥grade 3 vasculars are respectively 14.89% and 5.94%. Finally, the average ratios of AEs **cardiac strict** any grade and AEs **cardiac strict** ≥ grade3 are 10.30% and 6.21%. Main cardiac AEs strict, as with the two others review is CHF any grade and ≥grade 3 (6.53 / 4.07%).

Since the clinical studies included are heterogeneous and homogeneous patients are not representative of real life, it would be interesting to study the implications for each of the cardiovascular events studied in this review, with data from post market. This would allow us to see if the data from clinical trials and real life and are going in the direction, so as to be able to decide on the cardio-vascular profile of Carfilzomib and to confirm the existence of a signal.

## Supplementary Files:

### Table 1a-b : Studies included (1a) and excluded (1b)

#### Table 1a : Studies included

Bibliographic number (PDF)	Studies included	Inclusion : Endpoint category
1	Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, Cohen AD, Bensinger WI, Gasparetto C, Kaufman JL, Lentzsch S, Vogl DT, Gomes CL, Pascucci N, Smith DD, Orlowski RZ, Durie BG	Grade 3 and any grade
2	Treatment With Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone With Lenalidomide Extension in Patients With Smoldering or Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Korde N, Roschewski M, Zingone A, Kwok M, Manasanch EE, Bhutani M, Tajeja N, Kazandjian D, Mailankody S, Wu P, Morrison C, Costello R, Zhang Y, Burton D, Mulquin M, Zuchlinski D, Lamping L, Carpenter A, Wall Y, Carter G, Cunningham SC, Gounden V, Sissung TM, Peer C, Maric I, Calvo KR, Braylan R, Yuan C, Stetler-Stevenson M, Arthur DC, Kong KA, Weng L, Faham M, Lindenberg L, Kurdziel K, Choyke P, Steinberg SM, Figg W, Landgren O.	Grade 3
4	Phase 1/2 study of carfilzomib plus melphalan and prednisone in patients aged over 65 years with newly diagnosed multiple myeloma. Moreau P, Kolb B, Attal M, Caillot D, Benboubker L, Tiab M, Touzeau C, Leleu X, Roussel M, Chaleteix C, Planche L, Chiffolleau A, Fortin J, Avet-Loiseau H, Mary JY, Hulin C, Facon T	Grade 3 and any Grade
5	Phase I/II study of the combination of panobinostat and carfilzomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Berdeja JG, Hart LL, Mace JR, Arrowsmith ER, Essell JH, Owera RS, Hainsworth JD, Flinn IW. Haematologica. 2015 May;100(5):670-6. doi: 10.3324/haematol.2014.119735. Epub 2015 Feb 20.	Grade 3
6	Phase Ib/II trial of CYKLONE (cyclophosphamide, carfilzomib, thalidomide and dexamethasone) for newly diagnosed myeloma. Mikhael JR, Reeder CB, Libby EN, Costa LJ, Bergsagel PL, Buadi F, Mayo A, Nagi Reddy SK, Gano K, Dueck AC, Stewart AK.	Grade 3
7	Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel DS, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger WI, Mateos MV, Ben-Yehuda D, Kukreti V, Zojwalla N, Tonda ME, Yang X, Xing B, Moreau P, Palumbo A; ASPIRE Investigators.	Grade 3 and any Grade
8	Phase 2 study of carfilzomib, thalidomide, and dexamethasone as induction/consolidation therapy for newly diagnosed multiple myeloma. Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S, van der Holt B, Kersten MJ,	Grade 3

	Vellenga E, van Marwijk-Kooy M, Broyl A, de Weerdt O, Lonergan S, Palumbo A, Lokhorst H.	
9	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. Papadopoulos KP, Siegel DS, Vesole DH, Lee P, Rosen ST, Zojwalla N, Holahan JR, Lee S, Wang Z, Badros A.	Any grade
10	A phase 2 single-center study of carfilzomib 56 mg/m <sup>2</sup> with or without low-dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma. Lendvai N, Hilden P, Devlin S, Landau H, Hassoun H, Lesokhin AM, Tsakos I, Redling K, Koehne G, Chung DJ, Schaffer WL, Giralt SA.	Grade 3 and any Grade
14	Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. Bringham S, Petrucci MT, Larocca A, Conticello C, Rossi D, Magarotto V, Musto P, Boccadifuoco L, Offidani M, Omedé P, Gentilini F, Ciccone G, Benevolo G, Genuardi M, Montefusco V, Oliva S, Caravita T, Tacchetti P, Boccadoro M, Sonneveld P, Palumbo A.	Grade 3 and any Grade
16	Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. Wang M, Martin T, Bensinger W, Alsina M, Siegel DS, Kavalierchik E, Huang M, Orlowski RZ, Niesvizky R.	Grade 3
21	Carfilzomib in multiple myeloma patients with renal impairment: pharmacokinetics and safety. Badros AZ, Vij R, Martin T, Zonder JA, Kunkel L, Wang Z, Lee S, Wong AF, Niesvizky R. Leukemia. 2013 Aug;27(8):1707-14. doi: 10.1038/leu.2013.29. Epub 2013 Jan 31.	Grade 3 and any Grade
23	An open-label single-arm pilot phase II study (PX-171-003-A0) of low-dose, single-agent carfilzomib in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Jagannath S, Vij R, Stewart AK, Trudel S, Jakubowiak AJ, Reiman T, Somlo G, Bahlis N, Lonial S, Kunkel LA, Wong A, Orlowski RZ, Siegel DS.	Grade 3
26	A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S, Trudel S, Kukreti V, Bahlis N, Alsina M, Chanan-Khan A, Buadi F, Reu FJ, Somlo G, Zonder J, Song K, Stewart AK, Stadtmauer E, Kunkel L, Wear S, Wong AF, Orlowski RZ, Jagannath S.	Any grade
29	An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naïve patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Vij R, Wang M, Kaufman JL, Lonial S, Jakubowiak AJ, Stewart AK, Kukreti V, Jagannath S, McDonagh KT, Alsina M, Bahlis NJ, Reu FJ, Gabrail NY, Belch A, Matous JV, Lee P, Rosen P, Sebag M, Vesole DH, Kunkel LA, Wear SM, Wong AF, Orlowski RZ, Siegel DS.	Grade 3
34	Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, Facon T, Ludwig H, Oriol A, Goldschmidt H, Rosiñol L, Straub J, Suvorov A, Araujo C,	Grade 3 and any Grade

	Rimashevskaya E, Pika T, Gaidano G, Weisel K, Goranova-Marinova V, Schwarer A, Minuk L, Masszi T, Karamanesht I, Offidani M, Hungria V, Spencer A, Orlowski RZ, Gillenwater HH, Mohamed N, Feng S, Chng WJ; ENDEAVOR	
35	A phase 1/2 study of carfilzomib in Japanese patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Watanabe T, Tobinai K, Matsumoto M, Suzuki K, Sunami K, Ishida T, Ando K, Chou T, Ozaki S, Taniwaki M, Uike N, Shibayama H, Hatake K, Izutsu K, Ishikawa T, Shumiya Y, Kashihara T, Iida	Any grade
36	CHAMPION-1: a phase 1/2 study of weekly carfilzomib and dexamethasone for relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma James R. Berenson, Alan Cartmell, Alberto Bessudo, Roger M. Lyons, Wael Harb, Dimitrios Tzachanis, Richy Agajanian, Ralph Boccia, Morton Coleman, Robert A. Moss, Robert M. Rifkin, Priti Patel, Sandra Dixon, Ying Ou, Janet Anderl, Sanjay Aggarwal and Jesus G. Berdeja	Grade 3
42	A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS) R Hájek <sup>1</sup> , T Masszi <sup>2</sup> , MT Petrucci <sup>3</sup> , A Palumbo <sup>4</sup> , L Rosiñol <sup>5</sup> , A Nagler <sup>6</sup> , KL Yong <sup>7</sup> , A Oriol <sup>8</sup> , J Minarik <sup>9</sup> , L Pour <sup>1</sup> , MA Dimopoulos <sup>10</sup> , V Maisnar <sup>11</sup> , D Rossi <sup>12</sup> , H Kasparu <sup>13</sup> , J Van Droogenbroeck <sup>14</sup> , DB Yehuda <sup>15</sup> , I Hardan <sup>16</sup> , M Jenner <sup>17</sup> , M Calbecka <sup>18</sup> , M Dávid <sup>19</sup> , J de la Rubia <sup>20</sup> , J Drach <sup>21</sup> , Z Gasztonyi <sup>22</sup> , S Górnik <sup>23</sup> , X Leleu <sup>24</sup> , M Munder <sup>25</sup> , M Offidani <sup>26</sup> , N Zojer <sup>27</sup> , K Rajangam <sup>28</sup> , Y-L Chang <sup>28</sup> , JF San-Miguel <sup>29</sup> and H Ludwig <sup>30</sup>	Grade 3 and any Grade

**Table 1b: studies excluded**

Studies excluded	Bibliographic number	exclusion category	exclusion details
Phase I dose escalation study of high dose carfilzomib monotherapy for Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Iida S, Tobinai K, Taniwaki M, Shumiya Y, Nakamura T, Chou T. Int J Hematol. 2016 Nov;104(5):596-604. Epub 2016 Jul 26.	37	recurring data	Recurring data (study 35 including phase 1 dose escalation + phase 2)
Clinical activity of carfilzomib correlates with inhibition of multiple proteasome subunits: application of a novel pharmacodynamic assay. Lee SJ, Levitsky K, Parlati F, Bennett MK, Arastu-Kapur S, Kellerman L, Woo TF, Wong AF, Papadopoulos KP, Niesvizky R, Badros AZ, Vij R, Jagannath S, Siegel D, Wang M, Ahmann GJ, Kirk CJ.	38	no safety study	exclusion because no safety study
A phase I study of carfilzomib for relapsed or refractory acute myeloid and acute lymphoblastic leukemia. Wartman LD, Fiala MA, Fletcher T, Hawkins ER, Cashen A, DiPersio JF, Jacoby MA, Stockerl-Goldstein KE, Pusic I, Uy GL, Westervelt P, Vij R.	39	no MM	exclusion because no MM (acute myeloid and lymphoblastic leukemia)
Phase 1 trial of carfilzomib (PR-171) in combination with vorinostat (SAHA) in patients with relapsed or refractory B-cell lymphomas. Holkova B, Kmiecik M, Bose P, Yazbeck VY, Barr PM, Tombes MB, Shrader E, Weir-Wiggins C, Rollins AD, Cebula EM, Pierce E, Herr M, Sankala H, Hogan KT, Wan W, Feng C, Peterson DR, Fische	40	no MM	exclusion because no MM (B cell lymphomas)
Phase I study of carfilzomib, lenalidomide, vorinostat, and dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Vesole DH, Bilotti E, Richter JR, McNeill A, McBride L, Raucci L, Anand P, Bednarz U, Ivanovski K, Smith J, Batra V, Aleman A, Sims T, Guerrero L, Mato A, Siegel DS	3	No cardiac event detected during study	No cardiac event detected during study: "no patients experienced cardiacAE for up"
Phase I dose escalation trial of the novel proteasome inhibitor carfilzomib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. Awan FT, Flynn JM, Jones JA, Andritsos LA, Maddocks KJ, Sass EJ, Lucas MS, Chase W, Waymer S, Ling Y, Jiang Y, Phelps MA, Byrd JC, Lucas DM, Woyach JA.	41	no MM	exclusion because no MM (chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma)

<p>Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia.</p> <p>Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Kanan S, Sheehy P, Chuma S, Xu L, Cao Y, Yang G, Liu X, Patterson CJ, Warren D, Hunter ZR, Turnbull B, Ghobrial IM, Castillo JJ.</p>	13	no MM	exclusion because no MM (Waldenström's macroglobulinemia)
<p>Replacement of bortezomib with carfilzomib for multiple myeloma patients progressing from bortezomib combination therapy.</p> <p>Berenson JR, Hilger JD, Yellin O, Dichmann R, Patel-Donnelly D, Boccia RV, Bessudo A, Stampleman L, Gravenor D, Eshaghian S, Nassir Y, Swift RA, Vescio RA.</p>	15	no description AE.S cardiac strict	no exhaustive description cardiac : only 2,3%HTA any grade + serious AE.S (n=1 tachyarytmia) pas d'effet cardiaque ni >grade 3 description
<p>A phase I/II study of carfilzomib 2-10-min infusion in patients with advanced solid tumors.</p> <p>Papadopoulos KP, Burris HA 3rd, Gordon M, Lee P, Sausville EA, Rosen PJ, Patnaik A, Cutler RE Jr, Wang Z, Lee S, Jones SF, Infante JR.</p>	17	no MM	exclusion because no MM (advanced solid tumors)
<p>Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies.</p> <p>Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, Badros AZ, Jagannath S, McCulloch L, Rajangam K, Lonial S.</p>	18	Recurring data	Recurring data (meta-analysis)
<p>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.</p> <p>Jakubowiak AJ, Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Lonial S, Trudel S, Kukreti V, Bahlis N, Alsina M, Chanan-Khan A, Buadi F, Reu FJ, Somlo G, Zonder J, Song K, Stewart AK, Stadtmauer E, Harrison BL, Wong AF, Orlowski RZ, Jagannath S.</p>	19	no safety study	exclusion because no safety study
<p>Phase Ib dose-escalation study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma.</p> <p>Niesvizky R, Martin TG 3rd, Bensinger WI, Alsina M, Siegel DS, Kunkel LA, Wong AF, Lee S, Orlowski RZ, Wang M.</p>	20	Recurring data	Recurring data (study 16 including phase 1b dose escalation + phase 2)
<p>Clinical pharmacokinetics, metabolism, and drug-drug interaction of carfilzomib.</p> <p>Wang Z, Yang J, Kirk C, Fang Y, Alsina M, Badros A, Papadopoulos K, Wong A, Woo T, Bomba D, Li J, Infante JR.</p>	22	no safety study	exclusion because no safety study

Design and rationale of FOCUS (PX-171-011): a randomized, open-label, phase 3 study of carfilzomib versus best supportive care regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (R/R MM). Hájek R, Bryce R, Ro S, Klencke B, Ludwig	24	no safety study	
An open-label, single-arm, phase 2 study of single-agent carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma who have been previously treated with bortezomib. Vij R, Siegel DS, Jagannath S, Jakubowiak AJ, Stewart AK, McDonagh K, Bahlis N, Belch A, Kunkel LA, Wear S, Wong AF, Wang M.	25	no description AE.S cardiac strict	AE.s cardiac= 0 à maisHTAn=6 : Description cardiovasculaire insuffisante
A phase I single-agent study of twice-weekly consecutive-day dosing of the proteasome inhibitor carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma or lymphoma. Alsina M, Trudel S, Furman RR, Rosen PJ, O'Connor OA, Comenzo RL, Wong A, Kunkel LA, Molineaux CJ, Goy A.	27	no MM	exclusion because no MM (MM + lymphoma)
A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, Lebovic D, Vesole DH, Jagannath S, Al-Zoubi A, Anderson T, Nordgren B, Detweiler-Short K, Stockerl-Goldstein K, Ahmed A, Jobkar T, Durecki DE, McDonnell K, Mietzel M, Couriel D, Kaminski M, Vij R	28	no description AE.S cardiac strict	AE.S strict=0 mais effet vasculaire : Description cardiovasculaire insuffisante
Carfilzomib: a novel second-generation proteasome inhibitor. Khan ML, Stewart AK. Future Oncol. 2011 May;7(5):607-12. doi: 10.2217/fon.11.42	31	no safety study	exclusion because no safety study
Alkaline phosphatase variation during carfilzomib treatment is associated with best response in multiple myeloma patients. Zangari M, Aujay M, Zhan F, Hetherington KL, Berno T, Vij R, Jagannath S, Siegel D, Keith Stewart A, Wang L, Orłowski RZ, Belch A, Jakubowiak A, Somlo G, Trudel S, Bahlis N, Lonial S, Singhal S, Kukreti V, Tricot G.	32	no safety study	exclusion because no safety study
A phase 1 dose escalation study of the safety and pharmacokinetics of the novel proteasome inhibitor carfilzomib (PR-171) in patients with hematologic malignancies. O'Connor OA, Stewart AK, Vallone M, Molineaux CJ, Kunkel LA, Gerecitano JF, Orłowski RZ. Clin Cancer Res. 2009 Nov 15;15(22):7085-91. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0822. Epub 2009 N	33	no MM	exclusion because no MM(hematologic malignancies)

## References

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review. *Clin Lymphoma Myeloma*. août 2009;9(4):278-88.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. févr 2016;66(1):7-30.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 1 mars 2015;136(5):E359-86.
4. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma - 02e7e521cb6e2b8b75000000.pdf [Internet]. [cité 7 janv 2017]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/profile/Dirk\\_Larson/publication/10949605\\_Review\\_of\\_1027\\_Patients\\_With\\_Newly\\_Diagnosed\\_Multiple\\_Myeloma/links/02e7e521cb6e2b8b75000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Dirk_Larson/publication/10949605_Review_of_1027_Patients_With_Newly_Diagnosed_Multiple_Myeloma/links/02e7e521cb6e2b8b75000000.pdf)
5. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study - leu2011196a.pdf [Internet]. [cité 7 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.nature.com/leu/journal/v26/n1/pdf/leu2011196a.pdf>
6. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 1 mars 2008;111(5):2516-20.
7. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 8 janv 2015;372(2):142-52.
8. Hájek R, Masszi T, Petrucci MT, Palumbo A, Rosiñol L, Nagler A, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia* [Internet]. juillet 2016 [cité 14 sept 2016]; Disponible sur: <http://www.nature.com/leu/journal/vaop/ncurrent/full/leu2016176a.html>
9. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, 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*. janv 2016;17(1):27-38.
10. Orciuolo E, Buda G, Cecconi N, Galimberti S, Versari D, Cervetti G, et al. Unexpected cardiotoxicity in haematological bortezomib treated patients. *Br J Haematol*. août 2007;138(3):396-7.
11. Into the heart: The emerging role of the ubiquitin–proteasome system - *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* [Internet]. [cité 7 janv 2017]. Disponible sur: [http://www.jmcc-online.com/article/S0022-2828\(06\)00724-3/abstract](http://www.jmcc-online.com/article/S0022-2828(06)00724-3/abstract)
12. Li Y-F, Wang X. The Role of the Proteasome in Heart Disease. *Biochim Biophys Acta*. févr 2011;1809(2):141-9.

13. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*. nov 2013;98(11):1753-61.
14. Cardiac Considerations for Modern Multiple Myeloma Therapies [Internet]. American College of Cardiology. [cité 25 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/07/14/59/cardiac-considerations-for-modern-multiple-myeloma-therapies>
15. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*. 13 avr 2010;102(Suppl 1):S2-9.
16. Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, Farol LT, Pal SK, et al. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2016;34(10):1122-30.
17. Cornell RF, Kassim AA. Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplant*. avril 2016;51(4):479-91.
18. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 16 juin 2009;53(24):2231-47.

**PARTIE 3 : Organisation de la pharmacovigilance  
au niveau national, européen, international et étude  
des effets cardiovasculaires du Carfilzomib chez les  
patients atteints de MM à partir des données  
VIGIBASE®**

# **I. INTRODUCTION :**

Nous avons vu précédemment que le Carfilzomib pouvait avoir un impact sur le système cardiovasculaire. D'une manière plus générale, il est nécessaire de définir ce qu'est un effet indésirable (EI). Selon le Code de la santé publique (CSP), un EI est défini comme étant « une réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse) » (125).

Afin d'évaluer le bénéfice risque d'un médicament, il est donc important de recenser l'ensemble de tous les EI le concernant. Il est donc nécessaire de surveiller les effets indésirables des médicaments pendant leur développement mais également après leur mise sur le marché (phase post marketing : Phase IV). C'est le rôle de la pharmacovigilance de recenser et d'évaluer les effets indésirables concernant les médicaments. Selon le CSP, « la pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L. 5121-1 » (126).

En d'autres termes, il s'agit d'un système de surveillance des médicaments permettant le signalement de leurs effets indésirables et l'obtention d'informations les concernant après leur mise sur le marché (phase IV).

## **II. Présentation de la pharmacovigilance**

### **II.1 Historique de la Pharmacovigilance**

La notion de pharmacovigilance est apparue en 1961 suite au drame du Thalidomide. Ce médicament utilisé comme sédatif et anti-nauséeux chez les femmes enceintes s'est révélé être tératogène et a entraîné de graves malformations congénitales chez des enfants nés de mères exposées à ce médicament au cours de leur grossesse. La découverte des conséquences désastreuses liées à ce médicament a fait prendre conscience de l'intérêt primordial d'assurer la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché. En effet, même si avant d'être commercialisé un médicament subit plusieurs phases d'essais pendant lesquelles il est sous surveillance accrue il n'en demeure pas moins que le médicament n'est évalué que sur une population restreinte de patients pendant une durée limitée.

Cette population de patient est contrôlée (standardisée et homogène) et n'est donc pas forcément le reflet de la véritable population qui recevra le médicament. De plus, la taille limitée de l'échantillon ne permettra pas de détecter des effets indésirables rares et la courte durée ne permettra de voir l'apparition des effets indésirables tardifs.

Par ailleurs, dans la vie réelle, le médicament ne sera pas toujours administré dans les conditions exigées par le RCP (mésusage). Ces éléments peuvent expliquer pourquoi, les essais cliniques ne détectent pas tous les effets indésirables. Il est donc essentiel de poursuivre, la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché. C'est pourquoi en 1967, l'OMS met en place un système de détection des effets indésirables des médicaments après leur commercialisation. En 1973, les premiers centres hospitaliers de pharmacovigilance sont ouverts en France. En parallèle, il est créé le Centre National de Pharmacovigilance. Puis, la mise en place d'une politique de pharmacovigilance est élargie au niveau européen avec la création de l'agence Européenne du médicament en 1995 (127,128).

## **II.2 Missions de la pharmacovigilance**

La pharmacovigilance a donc pour missions le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation des informations concernant les effets indésirables des médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché. Ces missions sont accomplies dans un but de prévention du risque potentiel ou avéré de survenue d'effets indésirables résultant de l'utilisation de ces médicaments. Enfin, des études et des travaux concernant leur sécurité d'emploi sont également réalisés (129).

## **II.3 Acteurs de la pharmacovigilance**

La gestion des risques liés à l'utilisation des médicaments nécessite une étroite collaboration entre différents acteurs qui sont : *les professionnels de santé, les patients, les associations agréées de patients, les centres régionaux de pharmacovigilance, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les industries pharmaceutiques exploitant un médicament et titulaires de son autorisation de mise sur le marché et les établissements pharmaceutiques.*

Les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens ont pour obligation le signalement immédiat d'effets indésirables dus à la prise de médicaments.

Plus récemment, les patients et les association agréées de patients peuvent également déclarer sans obligation légale, les effets indésirables médicamenteux (126).

## **III. Le système de pharmacovigilance en France**

### **III.1 L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)**

Au niveau national, le système de pharmacovigilance est mis en œuvre par l'ANSM, qui représente l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance et coordonne l'activité des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

Son rôle est de veiller à la sécurité d'emploi des médicaments et de contribuer à leur bon usage. Pour cela, l'ANSM évalue les déclarations d'effets indésirables lui parvenant et informe les professionnels de santé des procédures et recommandations établies. L'ANSM s'appuie sur la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNP) qui évalue les notifications émises et transmet un avis en se basant sur les travaux du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV), interface entre la Commission Nationale de Pharmacovigilance et les Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

### **III.2 Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)**

Il existe aujourd'hui 31 CRPV en France qui mettent en relation les patients, associations de patients et professionnels de santé avec l'ANSM. Leur mission consiste à recueillir les notifications d'effets indésirables déclarés qui sont ensuite transmis à l'ANSM. Ils ont un rôle d'expertise en assurant une évaluation de dossier et en menant des enquêtes de pharmacovigilance. Ils ont également une mission d'information et de formation vis-à-vis des professionnels de santé dans le but de promouvoir le bon usage du médicament (130).

## **IV. Le système de pharmacovigilance au niveau européen**

Le système de pharmacovigilance européenne repose sur la Commission Européenne basée à Bruxelles et sur l'Agence Européenne des Médicaments (EMA : *European Medicines Agency*) basée à Londres. Suite au Brexit en 2016, l'EMA est susceptible d'être accueillie par un autre pays membre de l'UE (vote des états membres prévu en Novembre 2017). L'EMA est bâtie sur une organisation semblable à celle existant en France : elle recueille et valide les déclarations d'effets indésirables au niveau de chaque état membre, puis elle transmet des avis et des décisions centralisés au niveau européen. Au sein de cette organisation européenne, il existe un comité scientifique pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC : *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* ) qui est notamment chargé d'évaluer les risques concernant l'utilisation des médicaments et d'indiquer les mesures à suivre afin d'assurer au mieux la gestion de ces risques (131).

Le PRAC se réunit se réunit une fois par mois. Les recommandations en découlant, sont examinées par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA lorsqu'elles concernent des médicaments avec une AMM centralisée. Lorsque les recommandations du PRAC concernent des médicaments à usage humain avec une AMM nationale, elles sont examinées par le CMDh (Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées). Les recommandations émises par le PRAC jouent un rôle crucial dans le cadre des procédures d'arbitrage européen.

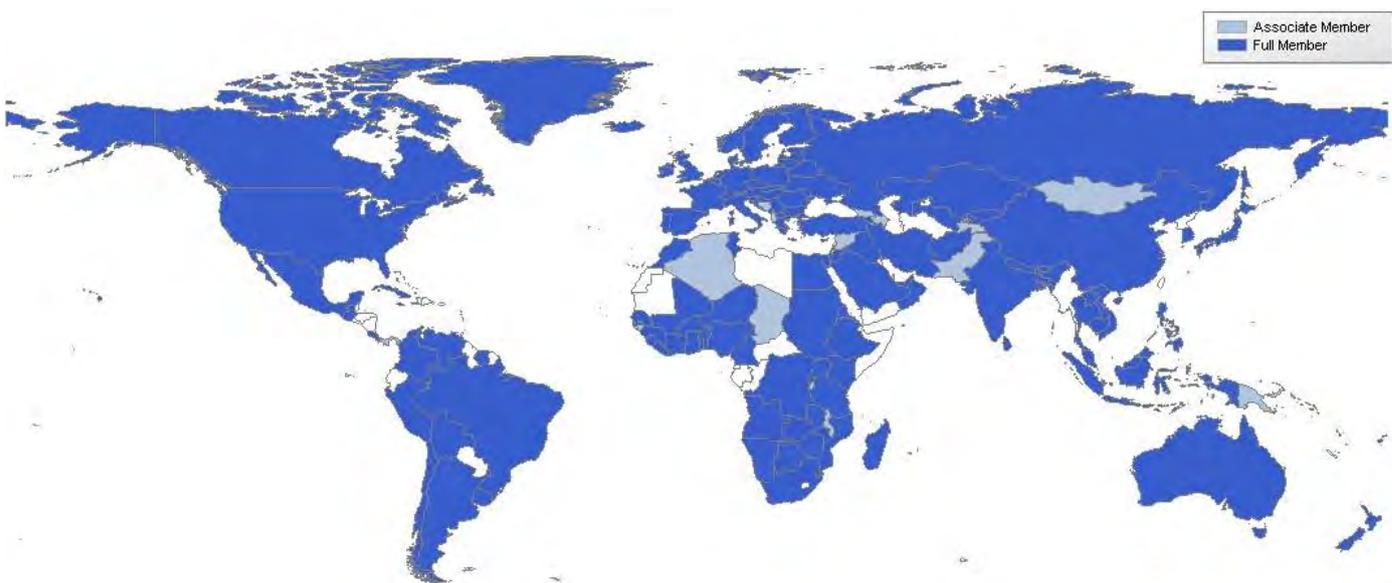
Par ailleurs, la base de données européenne de pharmacovigilance est l'Eudravigilance, système assurant la collecte des notifications des effets indésirables suspectés. Ses objectifs sont de traiter les observations de pharmacovigilance et de les transmettre par voie électronique, mais aussi d'améliorer la communication entre les états membres et de faciliter leur collaboration en termes de pharmacovigilance.

## **V. Le système de pharmacovigilance au niveau mondial**

En 1968, l’OMS met en place un programme de pharmacovigilance internationale, visant à rassembler les notifications des effets indésirables potentiellement dus aux médicaments déclarés dans les états membres. A l’origine, seul un petit nombre de pays étaient inclus dans ce projet. Au cours des années, le nombre de pays participants a augmenté avec le développement de centres nationaux de pharmacovigilance au sein de ces pays **(FIGURE N°34)**. En Mai 2016, on dénombre 124 pays dans le monde entier participant à ce programme ainsi que 29 membres associés attendant la compatibilité entre les systèmes de notifications nationaux et internationaux

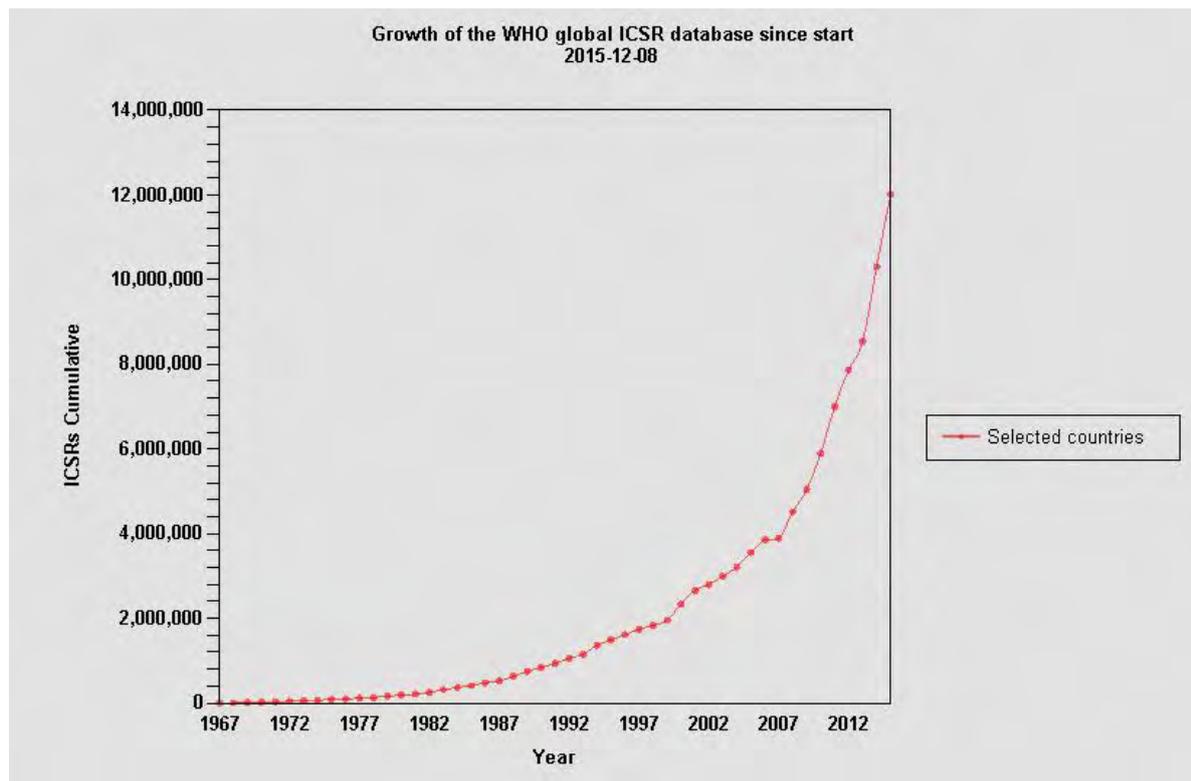
**FIGURE N° 34 :** Carte des pays membres du programme international de pharmacovigilance de l’OMS en 2016 (132,133)

*En 2016 : 124 pays membres ; 29 pays associés*



Un accord entre la Suède et l’OMS a donné naissance à une fondation, le Centre Collaborateur d’Uppsala ou UMC, gérant une base de données mondiale de pharmacovigilance. Cette base de données appelée VigiBase® recense les observations individuelles de pharmacovigilance (ICSR = « Individual Case Safety Report ») transmises par les centres nationaux de pharmacovigilance du réseau de l’OMS. Les centres nationaux de pharmacovigilance recueillent et transmettent les signalements d’effets indésirables liés aux médicaments qui alimentent ainsi la VigiBase®. Cette base de données s’est fortement enrichie durant les 5 dernières années avec plus d’1 million de notifications supplémentaires par an et a dépassé en 2015 la barre des 11 millions d’ICSR (130,132) : **(FIGURE N°35)**

**FIGURE N° 35 : Evolution du nombre de notifications d'effets indésirables de 1967 à 2015 recensé par Vigibase® (132)**



## VI. Etude des effets cardiovasculaires du Carfilzomib chez les patients atteints de MM à partir des données de la base internationale de pharmacovigilance (Vigibase ®)

### ⇒ Question posée :

*« Quel est le profil cardio-vasculaire du Carfilzomib, à partir des données internationales de pharmacovigilance (Vigibase ®), comparativement aux autres médicaments utilisés dans la prise en charge du MM ? »*

Les données issues des essais cliniques nous ont permis d'identifier un signal cardio-vasculaire. En effet, Siegel, avait déterminé que l'incidence de l'insuffisance cardiaque tout grades confondus était de 7,2% et de 5.7 % pour l'insuffisance cardiaque  $\geq$  **grade 3**. Plus généralement Siegel avait déterminé que l'incidence des effets cardiaques strict tout grade était de 22, 1% et de 9,5% pour ceux  $\geq$  **grade 3**. Nous avons trouvé des incidences comparables excepté pour l'incidence des effets cardiaques strict ainsi que pour l'arythmie tout grades confondus, pour laquelle nos incidences sont plus faible (Incidence cardiaque globale/arythmie : 10,30%/0,59%). Ceci peut s'expliquer par l'inclusion d'études de phase 1 et 2 recensant moins exhaustivement les effets cardiaques stricts ou encore que les effectifs des essais cliniques soient trop faibles pour détecter certains effets cardio-vasculaires. De plus, l'arythmie et les cardiomyopathies, dans certaines études étaient incluses dans la catégorie « cardiac failure). Cela peut expliquer une telle différence avec Siegel. Cependant, notre étude a trouvé une incidence maximale à 25% pour les effets cardiaques stricts tout grades confondus. Notre incidence maximale reste proche de l'incidence déterminé par Siegel 25% (Incidence Siegel : 22, 1%).

La composante vasculaire n'avait pas été étudiée exhaustivement (HTA uniquement) par Siegel. C'est pourquoi nous avons décidé d'étudier la composante vasculaire dans notre étude : *HTA, événements veineux thrombotique, embolie pulmonaire*. Nous avons déterminé une incidence à 14,89%, pour les effets vasculaires tout grades confondus et une incidence à 5,94% pour les effets vasculaires  $\geq$  **grade 3**.

Au vu de ces données, provenant des essais cliniques, nous avons décidé de compléter l'étude du profil cardiovasculaires avec des données issues de patients « in real life ». Contrairement aux essais cliniques, les données de pharmacovigilance issues de patients en condition réelle d'utilisation permettent d'identifier les effets indésirables rares, non détectables sur un faible échantillon de population. Cela permet aussi de recenser les effets indésirables sur une population hétérogène (indication, age...). Notre travail, constitue la première étude réalisée avec des données internationales de pharmacovigilance pour le Carfilzomib et les autres médicaments utilisés dans la prises en charge du MM.

Nous avons choisi d'étudier les RORs pour 7 ADRs cardio-vasculaires. Nous avons repris les mêmes sous types d'effets indésirables cardio-vasculaires que ceux étudiés dans l'étude de Siegel ou dans notre revue. Ainsi, nous avons déterminé les RORs pour *l'insuffisance cardiaque, l'arythmie, les maladies ischémiques cardiaques, les décès d'origine cardiaques, l'hypertension, les thrombophlébites, l'embolie Pulmonaire*. Ces RORs ont été calculés pour le *Bortezomib le Carfilzomib, le Daratumumab, le Thalidomide, le Lénalidomide, le Pomalidomide, la Doxorubicine peggylée, la dexaméthasone et le Tamsulosine*. Le **Tamsulosine** étant notre médicament témoin **contrôle négatif**.

## Article N°2 : “Cardiovascular ADRs induced by Carfilzomib and other Myeloma drugs: a disproportionality analysis using data from VigiBase ® ”

*Running heading: Myeloma Drugs-induced cardiovascular ADRs, Proteasome Inhibitors, WHO data pharmacovigilance*

Authors:

Corresponding Author :

Fabien Despas

Faculté de médecine

37 Allées Jules-Guesde

31000 Toulouse France

phone: +335 61 14 59 40

Fax: +335 61 14 56 50

e-mail: [fabien.despas@univ-tlse3.fr](mailto:fabien.despas@univ-tlse3.fr)

*Acknowledgement:*

The authors thank the Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance and the Uppsala Monitoring Centre for providing the data. The opinions and conclusions in this study are not necessarily those of the various centres or of the WHO.

*Key points:*

# Introduction

Multiple myeloma (MM) is a plasma cell neoplasm associated with its characteristic clinical complications such as: *anemia, infections, renal impairment or bone destruction*. MM is the second most commonly diagnosed hematological neoplasm, with an incidence rate of 6.2 per 100 000 individuals (1) In 2016, there were an estimated 30 330 newly diagnosed cases in the United States, accounting for ~1.8% of all new cancer (2).

Historically survival was poor in patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) as indicated by a review with a median duration of survival was 33 months and did not improve from 1985 through 1998 (3) survival is worst with patients with Relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM), where historically patients have un survival duration of <12 months (4). In fact, patients diagnosed in 2012 were 1.25 times more likely to survive 2 years than those diagnosed in 2006 (5).

Overall survival has improved considerably in recent years. Indeed, one study (5) showed that, greater proportion of MM patients survived for 2 years post diagnosis in 2012 (87.1%) than in 2006 (69.9%), whereas 2-year survival was fairly consistent for matched control patients (93.9–97.4% during 2006–2012).

Among therapeutic advances associated with these survival improvements, the emergence of new treatment strategies is mainly responsible. As described in the following study, the percentage of MM patients using novel therapy continuously increased from 8.7% in 2000 to 61.3% in 2014 (5)

Among advances associated with these survival improvements, the emergence of new treatment strategies is mainly responsible. However, while the quicker access to innovation allows more patients to benefit from the most recently evaluated treatments, the counterpart is that medicines get marketing authorizations with fewer exposed and exposed patients less time compared to previous requirements. In clinical trials, safety data are the most often a study second endpoint and never a first endpoint.

Therefore, it is necessary to make a pharmacovigilance data assessment for these new drugs authorized quickly on the market. Further. Patients in clinical trials are not true-life patients because the population is homogeneous and the population is too low to detect rare events or time-consuming such as cardiomyopathy.

Cardiovascular adverse reactions are among the most common ADRs , some of which may be managed in a pharmacological manner but may also result in serious and debilitating AE.s.

Indeed, Siegel in a study (6) combining 4 phase 2 clinical trial, found incidence any cardiac any grade adverse events were reported in 22.1% for ( with 7.2% cardiac failure), In this same study, Hypertension (mainly Grade 1–2) was reported in 14.3% of patients, more than half of whom had a history of hypertension.

That why, we wanted to carry out an inventory of pharmacovigilance data from the worldwide data of Pharmacovigilance (Vigibase®) of drugs indicated in the management of multiple myeloma.

In view of these data it is legitimate to ask whether these adverse events cardio vascular described are specific to Carfilzomib or common with Bortezomib. If this were the case, it would make it difficult to think of a specific AE.s cardiovascular of the class of proteasome inhibitors

A first analysis about heart failure and Bortezomib performed on the French Pharmacovigilance database between 1st January 2005 and 1st October 2012 found 37 Bortezomib related cardiac ADRs. Twenty-two of them were cases of heart failure, thus providing to our knowledge the largest series available in the referenced literature of bortezomib-related heart failure (Table I). The others cardiac ADRs were: acute coronary syndrome (n = 6), heart rhythm disorders (n = 4), bradycardia associated to hypotension (n = 3), pulmonary hypertension (n = 1) and pericarditis (n = 1). This analysis (7) showed that heart failure is the most frequent cardiac ADR reported with Bortezomib. These data are supported by A retrospective analysis of 3954 patients in phase 2/3 trials of bortezomib for the treatment of multiple myeloma (8). Indeed, this previously study showed that the incidence of grade  $\geq 3$  CHF was 1.3–4.0% in studies in relapsed/refractory MM and 1.2–4.7% in previously untreated MM (2.0–7.6% all grades), with no significant differences between bortezomib and non-bortezomib based arms in comparative studies. Incidences of arrhythmias (1.3–5.9% grade  $\geq 2$ ; 0.6–4.1% grade  $\geq 3$ ), IHD (1.2–2.9% all grades; 0.4–2.7% grade  $\geq 3$ ) and cardiac death (0–1.4%) were low, with no differences between bortezomib-based and non-bortezomib-based arms (8).

Thus, the 1<sup>st</sup> endpoint of our study was to evaluate the profile of 7 cardiovascular ADRs, the same as described in the study of the Siegel study (6) for Carfilzomib by comparing it with Bortezomib, in order to determine whether this cardiovascular toxicity is a class effect, and 2nd endpoint was to compare this cardiovascular profile of IPs to other DCIs used in the MM treatment, in 2016 and to a negative control (Tamsulosin).

# Methods

## Data source

VigiBase® is the biggest PV database, managed by the Uppsala Monitoring Centre from the World Health Organization (WHO)(9–11) [, <http://www.who.int/medicines/en/>]. It contains more than 14 million ICSRs from national PV centres of 120 full members and 28 associated members of the WHO's program. All spontaneous ADRs registered in VigiBase® from 14 November 1967 to May 17th 2017 and presenting at least one MedDRA® Term for cardiovascular AE.s were analysed for MedDRA® lowest level term (LLT) used for the identification of the Congestive heart failure (CHF), arrhythmias, Ischemic heart diseases (IHD), cardiac death (CD), hypertension (HTA), thrombophlebitis (TBP), pulmonary embolism. MedDRA® Term are available in Supplementary table1

After retrieval of the ICSRs from VigiBase®, we investigated each “suspected” drug or “suspected” combination of drugs as they were registered in the ICSRs, according to the WHO Drug Dictionary, to keep information on excipients and combinations.

**Methods:** We extracted individual case safety reports (ICSR) of *Congestive heart failure (CHF)*, *arrhythmias*, *Ischemic heart diseases (IHD)*, *cardiac death (CD)*, *hypertension (HTA)*, *thrombophlebitis (TBP)* and *pulmonary embolism (PE)* associated with Myeloma drugs such as Proteasom inhibitors (Carfilzomib, Bortezomib), immunomodulators (Thalidomide, Lenalidamoide, Pomalidomide), Anti-CD38 (Daratumumab), anthracycline peggylated (Peggylated doxorubicin), corticoids (Dexamethasone) and a negative drug control with Tamsuloisne (alpha 1 inhibitor using in benign prostatic hypertrophy) from VigiBase® (the WHO global individual case safety report database, VigiBase). We calculated disproportionality for each drug with the reporting odds ratio (ROR) and 95% CI. We analysed pharmacodynamics of each drug with a statistically significant disproportionality.

## Data analysis

Baseline characteristics of the ICSRs were analysed by INNs: age of patients, gender, country of primary source, completeness score, reporter qualification and seriousness of the reaction. A disproportionality analysis was performed for each Myeloma drugs involved in cardiovascular effects in VigiBase®. We used the Reporting Odds Ratio (ROR) to evaluate the disproportionality because due to its stability with small sample size and reproducibility (15).

The calculation of the ROR has been described elsewhere (15,16).

The ninety-five percent confidence interval (95% CI) of the ROR was calculated to evaluate significance of the disproportionality, with  $\alpha$  risk of error of 5% to consider multiple testing in the analyses. Drugs were ranked according to the ROR of each cardio-vascular.

When looking Tamsulosin (serarching with substance “Tamsulosin”) summary characteristic product, no description of cardiac failure or congestive heart failure (CHF), ischemic heart disease (IHD) or hypertension (HTA) were found. However, this medication may cause uncommon ( $> 1 / 1,000 < 1/100$ ) both palpitations or orthostatic hypotension (17). These data on the profile of adverse reactions obtained during clinical trials are in the same direction as those of phase IV (post market) recorded by Vigilyze (18). Thus, the 23/07/2017, Vigilyze reported 1310 (8.1%) SOC MEDDRA reaction (N=16236) about vascular disorder (8<sup>th</sup> position of all SOC MEDDRA reported) and 930(5.7%) ICSR Cardiac disorders. Specifically, hypotension and palpitations were the 4<sup>th</sup> (n=577 (3.6%) ICSR and 24<sup>th</sup>(n=262(1.6%) ICSR most commonly reported Preferred term. CHF and Ischemic heart diseases were not reported that why we had selected as control tamsulosin

These previously ADRs can be explained by its pharmacodynamic properties because it is an alpha 1 blocker used in benign prostatic hypertrophy. This previous indication was also an argument in the choice of Tamsulosine because the benign prostatic hypertrophy appears in the same age group as the myeloma that is to say essentially after 50 years (19).

Pharmacological cardiovascular events of Myeloma drugs involved in ADRs were analysed through the Summary of ProductCharacteristics (SPCs) available at the time of the study (reference: EMA and FDA), and through litterature review(6) and phase 3 clinical trials wich are ASPIRE(20), ENDEAVOR(21), FOCUS(22).

However, the data describing the cardiovascular profile are limited, so we have reviewed the literature to better understand this risk. We then decided to continue the study of cardiovascular events of carfilzomib using international post-market data, comparing carfilzomib to bortezomib, to see if these cardiovascularAE.s are class-specific or Carfilzomib-specific. In parallel, we expanded our studies to other INNs used in the treatment of Myeloma in 2017.

# Results

## Baseline characteristics

The May 17th 2017 we extracted 243804 Individual Case Safety Reports (ICSRs) for eight Myeloma drugs and one negative control drug (Tamsulosine) from Vigibase®.

Among ICSRs, for Bortezomib 22967 ICSRs were extracted, for Carfilzomib 3692 ICSRs were extracted, for Daratumumab 1016 ICSRs were extracted, for Thalidomide 31868 ICSRs were extracted, for Lenalidomide 111147 ICSRs, For Pomalidomide 15134 ICSRs were extracted. for pegylated doxorubicin 3036 doxorubicin were extracted, for Dexamethasone 37060 ICSRs were extracted. For negative control drug (Tamsulosine ) 15994 ICSR were extracted. Baseline information on cardio-vascular ICSRs is presented in Table 1a-i , for myeloma drugs.

Reported cardio-vascular for Myeloma drugs Affect both men and women for Bortezomib, Carfilzomi, Daratumumab, Thalidomide, Lenalidomide,Pomalidomide, Dexamethason ( %Min-%Max *male sex ratio* : 43.80; 54.15 ); except pelylated doxorubicin with male sex ratio to 10.34%. Class age the most often represented is [61-80] (%Min %-Max [61-80]: 31,90% for Dexamethasone; 44.67% for Pomalidomide). Almost reports came from the United States of America (*%Min ; % Max ICSR by USA* : 39.98% ; 86.24%) for Lenalidomide for dexamethasone ;except Pegylated doxorubicin which most reports came from Germany (558 ICSRs ; 18.38%).Completnes score was medium because it was mainly included 0.3 and 0.7 Healthcare professionals were the ADR reporter of ICSRs (%Min-%Max: 71.24% for Dexamethasone to 91.93% for Pomalidomide)

## ICSR extraction analysis :

The May 17<sup>th</sup> 2017 we extracted 243 804 ICSR for 8 Myeloma drugs + 1 dug control. Overall 14873497 ICSR were recorded by Vigilyze. For Congestive heart failure (CHF), ratio n/N varies (%Min-%Max) between 1.19% for Pomalidomide to 4.85% for Bortezomib.

For arrhythmias, ratio n/N varies (%Min-%Max) between 0.76% for pegylated doxorubicin to 3.71% for Carfilzomib. For Ischemic heart disease, ration n/N varies (%Min-%Max) between 0.49% for Daratumumab to 2.06 % for Carfilzomib. For Cardiac death, ratio n/N varies (%Min-%Max) between 0.10% for Daratumumab to 0.39 % for Thalidomide.

For HTA ratio n/N varies (%Min-%Max) between 0.51 % for Lenalidomide to 4.01 % for Carfilzomib. For thrombophlebitis ratio n/N varies (%Min-%Max) between 0.30 % for pegylated doxorubicin to 4.22 % for Thalidomide. For Pulmonary embolism ration n/N varies(%Min-%Max) between 0.49% Daratumumab to 2.47 for Thalidomide. ADRs cardio-vascular ICSR are presented in **Table 2**.

**Table 1a-i : Baseline characteristic patient for Myeloma Drugs and negative control drug**

Drugs baseline patients											
Table : 1a Baseline Characteristics of ICSR associated to Bortezomib ;				Table : 1b Baseline Characteristics of ICSR associated to Carfilzomib				Table : 1c Baseline Characteristics of ICSR associated to Daratumumab			
Variable		ICSRs n ; % (N=22967)		Variable		ICSRs n ; % (N=3692)		Variable		ICSRs n ; % (N=1016)	
Age	[0-20]	247	1,1%	Age	[0-20]	7	0,19%	Age	[0-20]	1	0,10%
	[21-40]	306	1,3%		[21-40]	37	1,00%		[21-40]	7	0,69%
	[41-60]	4687	20,4%		[41-60]	844	22,86%		[41-60]	146	14,37%
	[61-80]	10058	43,8%		[61-80]	1782	48,27%		[61-80]	357	35,14%
	[81- >100]	935	4,1%		[81-100]	183	4,96%		[81-100]	40	3,94%
	Unknown	6734	29,3%		Unknown	839	22,72%		Unknown	465	45,77%
Gender	Female	8520	37,1%	Gender	Female	1312	35,54%	Gender	Female	349	34,35%
	Male	11238	48,9%		Male	1850	50,11%		Male	445	43,80%
	Unknown	3209	14,0%		Unknown	530	14,36%		Unknown	222	21,85%
Seriousness	No	6214	27,1%	Seriousness	No	1312	35,5%	Seriousness	No	300	29,53%
	Yes	15983	69,6%		Yes	2360	63,9%		Yes	711	69,98%
	Unknown	770	3,4%		Unknown	20	0,5%		Unknown	5	0,49%
Countries	United States (USA)	11404	49,7%	Countries	United States (USA)	3178	86,08%	Countries	United States (USA)	737	72,54%
	South Korea	2077	9,0%		Germany	124	3,36%		United Kingdom	47	4,63%
	Germany	1677	7,3%		France	53	1,44%		France	37	3,64%
	United Kingdom	1176	5,1%		Italy	46	1,25%		Austria	34	3,35%
	Others (<4%)	6633	28,9%		Others (<2%)	291	7,9%		Others (<3%)	161	15,9%
Completeness score [0-1,0]	[0-0,30]	7673	33,41%	Completeness score [0-1,0]	[0-0,3]	1392	37,70%	Completeness score [0-1,0]	[0-0,30]	432	42,52%
	[0,31-0,70]	10593	46,12%		[0,31-0,70]	1967	53,28%		[0,31-0,70]	405	39,86%
	[0,71-1,0]	4701	20,47%		[0,31-1,0]	333	9,02%		[0,71-1,0]	179	17,62%
Reporter Qualification	Healthcare professionals	18178	79,15%	Reporter Qualification	Healthcare professionals	3058	82,83%	Reporter Qualification	Healthcare professionals	785	77,26%
	Patient/non-healthcare	3661	15,94%		Patient/non-healthcare	533	14,44%		Patient/non-healthcare	224	22,05%
	Professionnals	360	1,57%		Professionnals	12	0,33%		Professionnals	5	0,49%
	Unknown	768	3,34%		Unknown	89	2,41%		Unknown	2	0,20%
Table : 1d Baseline Characteristics of ICSR associated to Thalidomide				Table : 1e Baseline Characteristics of ICSR associated to Lenalidomide				Table : 1f Baseline Characteristics of ICSR associated to Pomalidomide			
Variable		ICSRs n ; % (N=31868)		Variable		ICSRs n ; % (N= 11147)		Variable		ICSRs n ; % (N=15134)	
Age	[0-20]	473	1,48%	Age	[0-20]	104	0,09%	Age	[0-20]	7	0,05%
	[21-40]	1126	3,53%		[21-40]	655	0,59%		[21-40]	65	0,43%
	[41-60]	6974	21,88%		[41-60]	13399	12,06%		[41-60]	2076	13,72%
	[61-80]	13868	43,52%		[61-80]	21410	19,26%		[61-80]	6761	44,67%
	[81- >100]	2667	8,37%		[81- >100]	32829	29,54%		[81- >100]	1125	7,43%
	Unknown	6760	21,21%		Unknown	42750	38,46%		Unknown	5100	33,70%
Gender	Female	12649	39,69%	Gender	Female	50456	45,40%	Gender	Female	7067	46,70%
	Male	17255	54,15%		Male	57727	51,94%		Male	7822	51,68%
	Unknown	1964	6,16%		Unknown	2964	2,67%		Unknown	245	1,62%
Seriousness	No	2962	9,29%	Seriousness	No	19258	17,33%	Seriousness	No	3422	22,61%
	Yes	23576	73,98%		Yes	91142	82,00%		Yes	11657	77,03%
	Unknown	5330	16,73%		Unknown	747	0,67%		Unknown	55	0,36%
Countries	United States (USA)	26887	84,37%	Countries	United States (USA)	95857	86,24%	Countries	United States (USA)	13010	85,97%
	France	1079	3,39%		Italy	3222	2,90%		Japan	745	4,92%
	Italy	518	1,63%		Canada	2702	2,43%		Canada	276	1,82%
	Germany	433	1,36%		Germany	1835	1,65%		Germany	242	1,60%
	Others (<2%)	2951	9,3%		Others (<2%)	7531	6,8%		Others (<1%)	861	5,7%
Completeness score [0-1,0]	[0-0,30]	13312	41,77%	Completeness score [0-1,0]	[0-0,3]	50170	45,14%	Completeness score [0-1,0]	[0-0,30]	6254	41,32%
	[0,31-0,70]	16723	52,48%		[0,31-0,70]	52249	47,01%		[0,31-0,70]	6951	45,93%
	[0,71-1,0]	1833	5,75%		[0,71-1,0]	8728	7,85%		[0,71-1,0]	1929	12,75%
Reporter Qualification	Healthcare professionals	23603	74,06%	Reporter Qualification	Healthcare professionals	101004	90,87%	Reporter Qualification	Healthcare professionals	13913	91,93%
	Patient/non-healthcare	4182	13,12%		Patient/non-healthcare	7432	6,69%		Patient/non-healthcare	900	5,95%
	Professionnals	1165	3,66%		Professionnals	634	0,57%		Professionnals	52	0,34%
	Unknown	2918	9,16%		Unknown	2077	1,87%		Unknown	269	1,78%

Table : 1g Baseline Characteristics of ICSR associated to pegylated doxorubicin				Table : 1h Baseline Characteristics of ICSR associated to Dexamethason				Table : 1i Baseline Characteristics of ICSR associated to Tamsulosine			
Variable		ICSRs n ; % (N=3036)		Variable		ICSRs n ; % (N=37060)		Variable		ICSRs n ; % (N=15994)	
Age	[0-20]	32	1,05%	Age	[0-20]	2975	8,03%	Age	[0-20]	62	0,39%
	[21-40]	170	5,60%		[21-40]	4109	11,09%		[21-40]	406	2,54%
	[41-60]	1039	34,22%		[41-60]	9503	25,64%		[41-60]	2334	14,59%
	[61-80]	1189	39,16%		[61-80]	11822	31,90%		[61-80]	6657	41,62%
	[81-100]	64	2,11%		[81- >100]	1248	3,37%		[81->100]	1661	10,39%
	Unknown	542	17,85%		Unknown	7403	19,98%		Unknown	4874	30,47%
Gender	Female	2615	86,13%	Gender	Female	15933	42,99%	Gender	Female	808	5,05%
	Male	314	10,34%		Male	17344	46,80%		Male	14585	91,19%
	Unknown	107	3,52%		Unknown	3783	10,21%		Unknown	601	3,76%
Seriousness	No	492	16,21%	Seriousness	Yes	20960	56,56%	Seriousness	No	8685	54,30%
	Yes	1652	54,41%		No	10770	29,06%		Unknown	2880	18,01%
	Unknown	892	29,38%		Unknown	5330	14,38%		Yes	4429	27,69%
Countries	Germany	558	18,38%	Countries	United States (USA)	14445	38,98%	Countries	United States (USA)	6448	40,32%
	Italy	468	15,42%		China	3914	10,56%		South Korea	1628	10,18%
	France	465	15,32%		South Korea	3676	9,92%		United Kingdom	993	6,21%
	Canada	190	6,26%		Germany	2664	7,19%		Netherlands	890	5,56%
	Others (<6%)	1355	44,6%		Others (<6%)	12361	33,4%		Others (<6%)	6035	37,73%
Completeness score [0-1,0]	[0-0,30]	585	19,27%	Completeness score [0-1,0]	[0-0,30]	10074	27,18%	Completeness score [0-1,0]	[0-0,30]	5494	34,35%
	[0,31-0,70]	1276	42,03%		[0,31-0,70]	18940	51,11%		[0,31-0,70]	7635	47,74%
	[0,71-1,0]	1175	38,70%		[0,71-1,0]	8046	21,71%		[0,71-1,0]	2865	17,91%
Reporter Qualification	Healthcare professionals	2444	80,50%	Reporter Qualification	Healthcare professionals	26400	71,24%	Reporter Qualification	Healthcare professionals	8770	54,83%
	Patient/non-healthcare	145	4,78%		Patient/non-healthcare	2457	6,63%		Patient/non-healthcare	4785	29,92%
	Professionnals	269	8,86%		Professionnals	1537	4,15%		Professionnals	735	4,60%
	Unknown	178	5,86%		Unknown	6666	17,99%		Unknown	1704	10,65%

**Table 2: Vigibase ® Extraction ICSR (May 17th 2017) : Overall; ADRs cardio-vascular by Myeloma Drug**

	Overall ADRs by DCI : N	CHF	Arrhythmias	IHD	Cardiac death	Hypertension	Thrombophlebitis	Pulmonary embolism
	N	(n ; n/N)	(n ; n/N)	(n ; n/N)	(n ; n/N)	(n ; n/N)	(n ; n/N)	(n ; n/N)
<b>Carfilzomib</b>	3692	179 (4.85%)	137 (3.71%)	76 (2.06%)	7 (0.19%)	148 (4.01%)	61 (1.65%)	40 (1.08%)
<b>Bortezomib</b>	22967	602 (2.62%)	612 (2.66%)	225 (0.98%)	42 (0.18%)	214 (0.93%)	306 (1.33%)	201 (0.88%)
<b>Daratumumab</b>	1016	16 (1.57%)	15 (1.48%)	5 (0.49%)	1 (0.10%)	28 (2.76%)	3 (0.30%)	5 (0.49%)
<b>Pegylated doxorubicin</b>	3036	48 (1.58%)	23 (0.76%)	22 (0.72%)	1 (0.03%)	81 (2.67%)	29 (0.96%)	30 (0.99%)
<b>Thalidomide</b>	31883	610 (1.91%)	633 (1.99%)	409 (1.28%)	124 (0.39%)	243 (0.76%)	1347 (4.22%)	787 (2.47%)
<b>Tamsulosine</b>	15994	53 (0.33%)	355 (2.22%)	69 (0.43%)	10 (0.06%)	184 (1.15%)	16 (0.10%)	17 (0.11%)
<b>Lenalidomide</b>	111514	1615 (1.45%)	1930 (1.73%)	1144 (1.03%)	119 (0.11%)	572 (0.51%)	5402 (4.84%)	2115 (1.90%)
<b>Pomalidomide</b>	15134	180 (1.19%)	218 (1.44%)	93 (0.61%)	13 (0.09%)	131 (0.87%)	376 (2.48%)	115 (0.76%)
<b>Dexamethasone</b>	38568	490 (1.27%)	863 (2.24%)	285 (0.74%)	72 (0.19%)	698 (1.81%)	943 (2.45%)	585 (1.52%)
<b>Overall</b>	<b>14873497</b>	106639 (0.72%)	186925 (1.26%)	157739 (1.06%)	10854 (0.07%)	210520 (1.42%)	107303 (0.72%)	65726 (0.44%)

## **Disproportionality of Myeloma drugs for Cardiovascular ASRs**

### ***Cardiac strict ADR s (table 3 and Supplementary table 2)***

For Congestive heart failure (CHF), RORs are significant disproportionality and ranked in ascending order (ROR>1 to ROR<1), for *Carfilzomib, Bortezomib, Thalidomide, Pegylated doxorubicin, Daratumumab, Lénalidomide, Dexamethasone, Pomalidomide, Tamsulosine*. There is a significant increase between the ICSR notification and the CHF for *Carfilzomib, Bortezomib, Thalidomide, pegylated doxorubicin, Daratumumab, Lenalidomide, Dexamethasone, Pomalidomide*. There is a significant decrease between the ICSR notification and the CHF for *Tamsulosin*. RORs CHF are presented in **Table 3a**

For arrhythmias, RORs are significant disproportionality and ranked in ascending order (ROR>1 to ROR<1), for *Carfilzomib, Bortezomib, Dexamethasone, Tamsulosine, Thalidomide, Lenalidomide, Pegylated doxorubicin*. ROR is not significant disproportionality for *Daratumumab and Pomalidomide*. There is a significant increase between the ICSR notification and the arrhythmias for *Carfilzomib, Bortezomib, Dexamethasone, Tamsulosin, Thalidomide, Lenalidomide*. There is a significant decrease between the ICSR notification and the arrhythmias for RORs pegylated doxorubicin. RORs arrhythmias are presented in **Table 3b**.

For Ischemic Heart Disease (IHD), RORs are significant disproportionality and ranked in ascending order (ROR>1 to ROR<1) for *Carfilzomib, Thalidomide, Dexamethasone, pegylated doxorubicin, Pomalidomide, Tamsulosin*. ROR is not significant disproportionality for *Lenalidomide, Bortezomib, Daratumumab, peylated doxorubicin*. There is a significant increase between the ICSR notification and the IHD for *Carfilzomib and Thalidomide*. There is a significant decrease between the ICSR notification and the IHD for *Dexamethasone and Tamsulosin*. RORs IHD are presented in **Table 3c**.

For Cardiac death (CD), RORs are significant disproportionality and ranked in ascending order (ROR>1 to ROR<1) for *Thalidomide, Carfilzomib, Dexamethasone, Bortezomib, Lenalidomide*. ROR is not significant disproportionality for *Daratumumab, Pomalidomide, Tamsulosin, pegylated doxorubicin*. There is a significant increase between the ICSR notification and the CD for *Thalidomide, Carfilzomib, Dexamethasone, Bortezomib, Lenalidomide*. There is a significant decrease between the ICSR notification and the CD for. RORs are presented in **Table 3d**

### ***Vascular ADRs( table 3 and Supplementary table 2)***

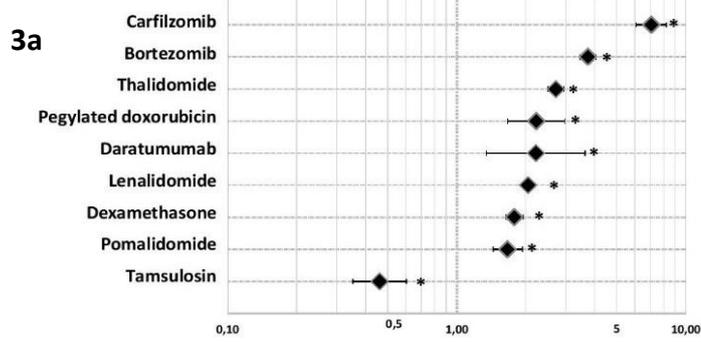
For Hypertension (HTA), RORs are significant disproportionality and ranked in ascending order (ROR>1 to ROR<1) for *Carfilzomib, Daratumumab, Pegylated Doxorubicin, Dexamethasone, Tamsulosin, Bortezomib, Pomalidomide, Thalidomide, Lenalidomide*. ROR is not significant disproportionality for any myeloma drugs There is a significant increase between the ICSR notification and the HTA for *Carfilzomib, Daratumumab, Pegylated Doxorubicin, Dexamathasone*. There is a significant decrease between the ICSR notification and the HTA for *Tamsulosin, Bortezomib, Pomalidomide, Thalidomide, Lenalidomide*. RORs are presented in **Table 3e**.

For Thrombophlebitis (TBP), RORs are significant disproportionality and ranked in ascending order (ROR>1 to ROR<1) for *Lenalidomide, Thalidomide, Pomalidomide, Dexamethasone, Carfilzomib, Bortezomib, Tamsulosin*. ROR is not significant disproportionality for *Pegylated doxorubicin, Daratumumab*. There is a significant increase between the ICSR notification and the TBP for *Lenalidomide, Thalidomide, Pomalidomide, Dexamethasone, Carfilzomib, Bortezomib*. There is a significant decrease between the ICSR notification and the TBP for *Tamsulosin*. RORs are presented in **Table 3f**.

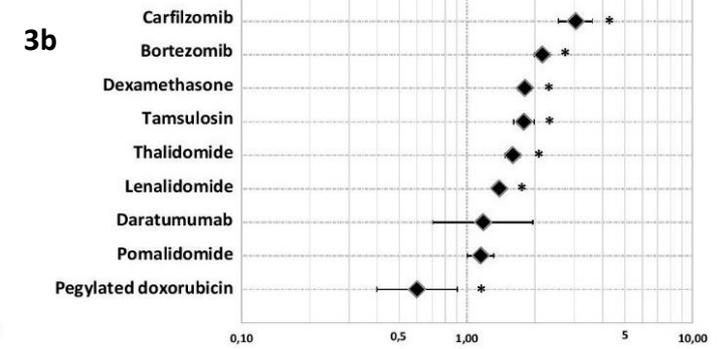
For Pulmonary embolism (PE), RORs are significant disproportionality and ranked in ascending order (ROR>1 to ROR<1) for *Thalidomide, Lenalidomide, Dexamethasone, Carfilzomib, Pegylated Doxorubicin, Bortezomib, Pomalidomide, Tamsulosine*. ROR is not significant disproportionality for *Daratumumab*. There is a significant increase between the ICSR notification and the PE for *Thalidomide, Lenalidomide, Dexamethasone, Carfilzomib, Pegylated Doxorubicin, Bortezomib*. There is a significant decrease between the ICSR notification and the PE for *Tamsulosin*. RORs are presented in **Table 3g**

**Table 3a-g: RORs cardio-vascular ADRs**

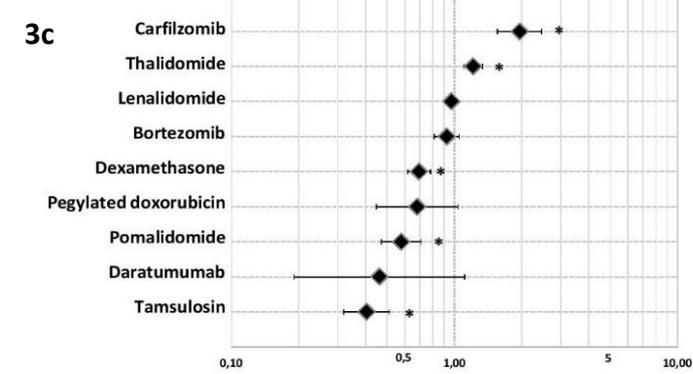
◆ *ROR Congestive Heart Failure*



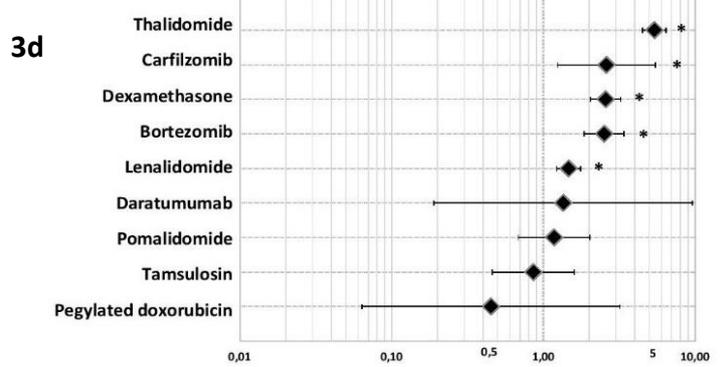
◆ *ROR Arrhythmia*



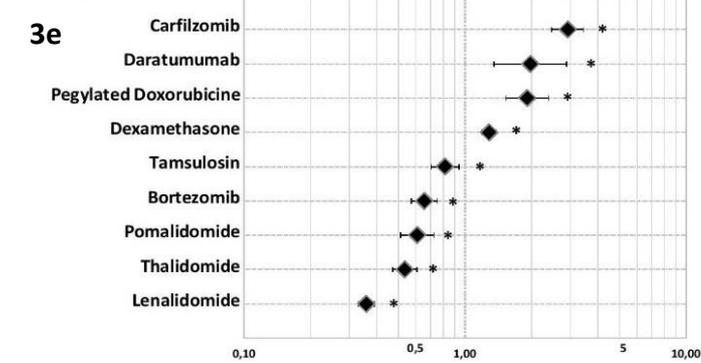
◆ *ROR Ischemic Heart Disease*



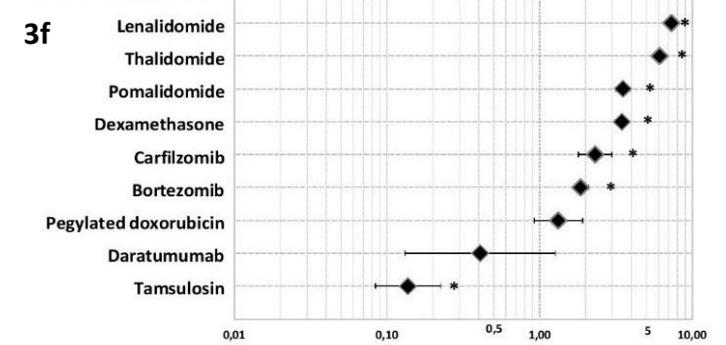
◆ *ROR Cardiac Death*



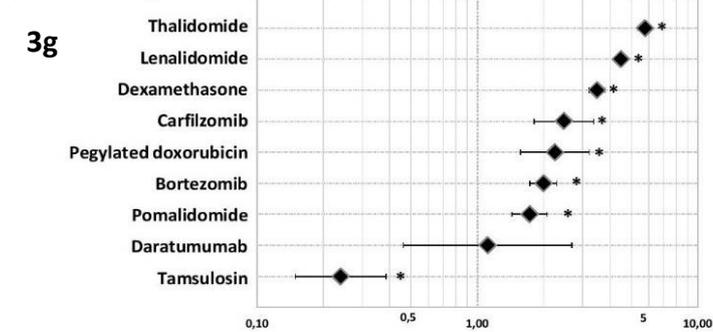
◆ *ROR Hypertension*



◆ *ROR thrombophlebitis*



◆ *ROR Pulmonary Embolism*



# Discussion

## *Main results and external validity*

In this study, we studied 7 ADRs cardio-vascular for 9 INNs (8 usual drugs myeloma + 1 negative control).

Indeed, the top 3 INNs for which has been found an association between notification and DCI ADRs cardio-vascular are INNS following. (ROR ranked in ascending order). About CHF, the top 3 ROR is *Carfilzomib* (7.07), *Bortezomib* (3.74), and *Thalidomide* (2.71). About arrhythmias, the top 3 ROR is *Carfilzomib* (3.03), *Bortezomib* (2.15), and *Dexamethasone* (1.80). About IHD, the top 3 ROR is *Carfilzomib* (1.96), *Thalidomide* (1.21) and *Lenalidomide* (2.05). About cardiac death, the top 3 ROR is *Thalidomide* (5.40), *Carfilzomib* (2.60), and *Dexaméthasone*(2.57). About HTA, the top 3 is *Carfilzomib* (2.91), *Daratumumab* (1.97) and *Pegylated doxorubicin* (1.91). About thrombophlebitis, the top ROR 3 is *Lenalidomide* (7.32), *Thalidomide* (6.13) and *Pomalidomide* (3.51). About, pulmonary embolism, the top 3 ROR is *Thalidomide* (5.76), *Lenalidomide* (4.47) and *Dexamethasone* (3.49).

To summarize, **Carfilzomib** is the **first** in the ranking ROR for CHF, Arrhythmias, IHD, HTA and the **2<sup>nd</sup>** INNS about cardiac death. As for the **Bortezomib** it is the **2<sup>nd</sup>** INNS for CHF and arrhythmias. A cardiovascular signal seems to have been highlighted especially for ADRS cardiac strict for the IPS and especially for Carfilzomib.

IMIDs have been found first in rankink for cardiac death (1<sup>st</sup> Thalidomide) and thrombo vascular event. Indeed, about TBP the first INNS in ranking are Lenalidomide, Thalidomide, and Pomalidomide. About Pulmonary embolism, the first INNS are Thalidomide and Lenalidomide (not significant for Pomalidomide). Moreover, our negative drug control (Tamsulosin) found a decrease in the association between notifications and all significant cardio-vascular ADRs except for arrhythmia or an increase has been found. This can be explained by the pharmacodynamics of Tamsulosin which is an alpha 1 blocker.

## ***Pharmacodynamics of drugs associated with cardiovascular ADRs***

### ***(Supplementary table 3)***

#### **Carfilzomib induced CHF vs Bortezomib and others INNs**

Carfilzomib's ROR is 1.90 times higher than that of Bortezomib. These data are in line with clinical trial data. Indeed about Bortezomib, a retrospective analysis(8) of 3954 patients in phase 2/3 trials, found that the incidence of grade  $\geq 3$  CHF was [1.3%–4.0%] in studies in relapsed/refractory MM and [1.2 – 4.7%] in previously untreated MM (2.0 – 7.6% all grades). Siegel study (6) found for Carfilzomib that the incidence of grade  $\geq 3$  CHF was 5.7% and that the incidence of any grade was 5.7%. A recent study yield in 2017 (23), found that among 60 consecutive myeloma patients treated with carfilzomib based regimens who were thoroughly evaluated for cardiovascular risk factors, 12% (95% confidence interval, 3.8%-20%) experienced a reversible reduction of left ventricular ejection fraction (LVEF) by  $\geq 20\%$ , an objective measure of cardiac dysfunction.

For others myeloma drugs ROR was  $< 3$ . Furthermore, European Summary characteristic products (SCP) do not described CHF, excepted with IMiDs in combination with Melphalan and Prednisone where cardiac failure described such “Common”(24). About Dexamethasone, CHF incidence is “unknown” according European SCP. About mechanism cardiotoxicity, a study found that Proteasome inhibitors are associated with an elevated risk of cardiac toxicity, probably as a direct result of reduced proteasome activity in the cardiac myocytes (25). Bortezomib has also been reported to be cardiotoxic (26). Furthermore, Elevation in the cardiac biomarkers (BNP, NT-proBNP) from baseline was reported in most patients treated with carfilzomib, but with no apparent correlation to symptoms (27,28). A correlation between carfilzomib dose and cardiotoxicity has not been established. However, in the ENDEAVOR trial(where patients were treated with a dose of 20/56 mg/m<sup>2</sup>),the incidence of any cardiac AE was 12% (5), whereas in the phase 2 trials pooled safety analysis (where most patients were treated with 20/27 mg/m<sup>2</sup>) the incidence of cardiac AEs was 9.5% (36). However, infusion times differed between the two trials (30 min vs. 2–10 min) and might contribute to the attenuation in cardiac toxicity seen in the ENDAEVOR trial, albeit using a higher carfilzomib dose (21)

A study summarized (23) the main known mechanisms that could lead to cardiac toxicity highlighting others many factors that influence toxicity such as peak drug levels and duration of exposure, differences in the degree the inhibition of proteasome function in the heart or endothelium, or differences in the distribution or metabolism of the drug.

The mechanisms underlying carfilzomib cardiotoxicity have not been clearly recognized and are only speculative. Cardiomyocytes depend on increased proteasome activity to cope with the production of misfolded proteins that result from various forms of cardiac stress, and failure or insufficiency of proteasome activity can have detrimental effects on cellular function. Proteasome activity also affects, in a biphasic manner, the levels and activity of endothelial nitric acid synthase and nitric oxide levels. Loss of nitric oxide bioavailability leads to endothelial dysfunction which, in turn, is associated with impaired vasodilatation, oxidative and inflammatory stress, and thrombogenicity<sup>20</sup> and has been associated with incident hypertension, and cardiac and renal dysfunction.<sup>21-23</sup> PIs may inhibit nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) signaling in some cells but may also induce NF- $\kappa$ B via the canonical pathway, depending on the cell type and the conditions.

### **Carfilzomib induced Ischemic heart disease vs Bortezomib and others INNs**

Carfilzomib's ROR is 2.13 times higher than that of Bortezomib. These data are also in line with clinical trial data. Indeed, in a retrospective study (8), Bortezomib Incidences of IHD was to [1,2–2,9%] all grades and to [0,4–2,7%] grade $\geq$ 3. Siegel study (6) found for Carfilzomib that the incidence of grade  $\geq$ 3 IHD was 1.3% and that the incidence of IHD any grade was 3.4%. There is no with no differences between bortezomib-based and non-bortezomib-based arms. There is no significant differences between bortezomib- and non-bortezomib- based arms in this comparative studies. For others myeloma drugs ROR was  $<$  2. European SCP (24) showed that IMDs incidence myocardial ischaemia were Common except Thalidomide where no IHD were described but deep venous thrombosis were assessed as “Common”. About Dexamethasone, incidence myocardial ischaemia were described as uncommon.

### **Carfilzomib induced vascular events such as HTA and thrombophlebitis vs Bortezomib and others INNs**

Carfilzomib ROR HTA is 4.48 times higher than that of Bortezomib. These data are also in line with clinical trial data. Indeed, in a retrospective study (8), incidence thrombophlebitis Bortezomib Grade  $\geq$ 3 hypertension was reported in 0–2.0% of Bortezomib-treated patients in RRMM and [1.5– 2.9%] in NDMM; overall incidences thrombophlebitis were [3.5–9.5% ] in RRMM and [5.1–13.5%] in NDMM. Siegel (6) study found that Incidence HTA for Carfilzomib was reported in 14.3% of patients.

In fact, it was HTA mainly Grade 1-2, and more than half of whom had a history of HTA. Daratumumab SCP European (24), has described HTA as frequent RTI but the frequency of the incidence of hypertension is not known. In SCP European, HTA has also been described as “Common” for Dexamethasone. (ROR HTA Dexamethasone = 1.28). For Lenalidomide HTA and hypotension have been also been described as “very Common”. For Others IMiDs, HTA no have been described as pegylated doxorubicin.

About thrombophlebitis, Carfilzomib's RORs is 1.24 times higher than that of Bortezomib. These data are also in line with clinical trial data. According, SCP European, incidence thrombophlebitis was “uncommon. In contrast, for IMiDs and Dexamethasone incidence thrombophlebitis was “Common”. For others drugs, SCP European no described thrombosis.

### **Caelyx and Tamsulosine induced arrhythmias versus Carfilzomib and others drugs**

Carfilzomib ROR HTA is 1.41 times higher than that of Bortezomib. These data are also in line with clinical trial data. Indeed, in a retrospective study (8), about Bortezomib Incidences of arrhythmias was [1.3–5.9%] for grade  $\geq 2$ ; and was [0.6–4.1%] for grade  $\geq 3$ . Siegel study (6) found for Carfilzomib that the arrhythmias incidence of grade  $\geq 3$  arrhythmia was 2.3% and that the incidence of arrhythmia any grade was 13.3%. According, SCP European (24), about pegylated doxorubicin, showed the risk of developing a cardiac event as a function of cumulative anthracycline dose was significantly lower with Caelyx than with doxorubicin (HR=3.16,  $p < 0.001$ ). At cumulative doses greater than 450 mg/m<sup>2</sup> there were no cardiac events with Caelyx. In the pivotal phase III trial versus doxorubicin, 58/509 (11.4%) randomised (29). Furthermore, Vigilyze showed that overall ROR doxorubicin including (pegylated doxorubicin + doxorubicin alone) is significantly higher to 1.07 [1.067-1.073] (30).

These results are surprising because pegylated doxorubicin SCP European (24) showed that Ventricular arrhythmia was “common”. Is this linked to a declaration of arrhythmia because clinicians are aware of the occurrence of this type of event in patients? For all others myeloma drugs, ROR arrhythmias is  $< 2$ . Except Lenalidomide where arrhythmias incidence was “uncommon”, for all INNs myeloma, arrhythmia is not described. However, for IMiDs, Daratumumab, Dexamethasone atrial fibrillation is described as “common”.

## **Thalidomide induced Cardiac death versus Carfilzomib and others drugs**

Thalidomide ROR cardiac death is 2.07 times higher than that of Carfilzomib and death is 2.15 times higher than that of Bortezomib. Siegel (6) study found 37 deaths. Among 37 deaths, at least 2 deaths were cardiac death linked to Carfilzomib. In a retrospective study (8), Incidences of cardiac death was to [0–14%]. No difference was founded between Bortezomib-based and non-Bortezomib-based arms. In SCP European, causes of death are not specified. However, we saw that incidences IMIDs thrombosis was “common” according SCP European (24) as Pulmonary embolism assessed “common” too. We believe that the large cardiac ROR of the IMIDs is more related to the high incidence of thrombotic event such as thrombophlebitis or pulmonary embolism. Indeed, a study showed that thrombosis is associated with inferior survival in multiple myeloma (31). Indeed among patients with cancer, venous thromboembolism portends a poor prognosis; in fact, only 12% of those who suffer an event will survive beyond one year (32). For example, this previously study showed that thrombosis rates were estimated at [10-20%] for myeloma patients receiving Thalidomide with Dexamethasone and [20-40%] for those taking with concurrent chemotherapy, particularly doxorubicin. These previously study could explain high rates IMIDs RORs. About Dexamethasone and Daratumumab, origin of the deaths is not specified in European SCP (24) but RORs cardiac deaths were 2.57 and 1.35.

## **Carfilzomib versus Bortezomib, safety profile, which differences?**

When we are looking overview reporting profile of ADRs on Vigilyze (18) we have feeling that safety profile between Carfilzomib and Bortezomib is similar except for nerve disorders for Bortezomib where rate is more important than Carfilzomib (% SocMeddra Bortezomib / Carfilzomib:> 2.5% vs> 1.5% ) And for general disorders and recalls at the point of administration where the rate is more important with Carfilzomib than Bortezomib (% SOc Meddra Bortezomib / Carfilzomib:> 4.5% versus 3.0%).However, previously we found after our analyses that RORs Carfilzomib is more important than Bortezomib for CHF (1.89 time higher), Arrhythmias (1.40 time higher), IHD (2.13 time higher), Cardiac death (1.03 time higher), HTA (4.48 time higher), thrombophlebitis (1.24 time higher), pulmonary embolism (1.24 time higher).

## ***Limitations***

This study suffered from several limitations. PV programmes are mostly based on spontaneous reporting systems. Indeed, some ADRs are going to be under reported as arrhythmia under Caelyx. Moreover, sometimes reporters are not healthcare professionals and completeness score can be bad (<0.30). Furthermore, indication for use is not known. Thus, it is important to link these data with data from clinical trials or with other bases with better described cases such as French network of pharmacovigilance (BNPV).

## **Conclusion**

For summary, on the basis of previously datas, Carfilzomib appears to have a less favorable safety cardiovascular profile than Bortezomib and that others myeloma drugs excepted for thrombotic disorders or IMiDs have a less favourable safety profile. Furthermore, negative controle drug (Tamsulosine) is effective since the IC0.95 of confidence is not significant for all the ADRs studied except for arrhythmia because Tamsulosine is an alpha 1 blocker.

## **Compliance with ethical standards**

### **Funding**

This work was partly, supported by the Agence Nationale de la Recherche through the project CAPTOR “Investissement d’avenir” (ANR-11-PHUC-001)Conflict of interest

### **Ethical approval**

**Ethical approval was not required for the study**

## Supplementary material

**Supplementary table 1:** MedDRA® lowest level term (LLT) used for identification of the Cardiovascular events : CHF, Arrhythmias, IHD, CD, HTA, TBP, PE ICSRs in VigiBase®

<b>CHF</b>	Cardiac failure ; Acute left ventricular failure ; Acute pulmonary oedema ; Acute right ventricular failure ; Cardiac asthma ; Cardiac failure ; Cardiac failure acute ; Cardiac failure chronic ; Cardiac failure congestive ; Cardiac failure high output ; Cardiogenic shock ; Cardiopulmonary failure ; Cardiorenal syndrome ; Chronic left ventricular failure ; Chronic right ventricular failure ; Cor pulmonale ; Cor pulmonale acute ; Cor pulmonale chronic ; Ejection action decreased ; Hepatic congestion ; Hepatojugular reflux ; Left ventricular failure ; Low cardiac output syndrome
<b>Arrhythmias</b>	Arrhythmia ; Heart alternation ; Heart rate irregular ; Paroxysmal arrhythmia ; Pulseless electrical activity ; Reperfusion arrhythmia ; Withdrawal arrhythmia ; Accelerated idioventricular rhythm ; Cardiac fibrillation ; Parasystole ; Rhythm idioventricular ; Torsade de pointes
<b>IHD</b>	Acute coronary syndrome ; Acute myocardial infarction ; Angina unstable ; Coronary artery embolism ; Coronary artery occlusion ; Coronary artery reocclusion ; Coronary artery thrombosis ; Coronary bypass thrombosis ; Coronary vascular graft occlusion ; Myocardial infarction ; Myocardial necrosis ; Myocardial reperfusion injury ; Myocardial stunning ; Papillary muscle infarction ; Postinfarction angina ; Silent myocardial infarction ; Troponin I increased ; Troponin increased ; Troponin T increased ; ECG signs of myocardial infarction ; Electrocardiogram Q wave abnormal ; Electrocardiogram ST segment abnormal ; Electrocardiogram ST segment elevation ; Electrocardiogram ST-T segment elevation ; Infarction ; Myocardial necrosis marker increased ; Scan myocardial perfusion abnormal ; Vascular graft occlusion ; Vascular stent occlusion ; Vascular stent thrombosis
<b>Cardiac death</b>	Cardiac death ;PT Sudden cardiac death ;PT Sudden death
<b>Hypertension</b>	Accelerated hypertension ; Blood pressure ambulatory increased ; Blood pressure diastolic increased ; Blood pressure inadequately controlled ; Blood pressure increased ; Blood pressure management ; Blood pressure orthostatic increased ; Blood pressure systolic increased ; Diastolic hypertension ; Hypertension ; Hypertensive angiopathy ; Hypertensive cardiomegaly ; Hypertensive cardiomyopathy ; Hypertensive crisis ; Hypertensive heart disease ; Labile hypertension ; Mean arterial pressure increased
<b>Thrombophlébite</b>	Thrombophlebitis ; Pelvic venous thrombosis ; Thrombophlebitis ; Thrombophlebitis migrans ; Thrombophlebitis superficial ; Brachiocephalic vein thrombosis ; Cerebral venous thrombosis ; Deep vein thrombosis ; Mesenteric vein thrombosis ; Periphlebitis ; Phlebitis ; Phlebitis deep ; Portal vein phlebitis ; Stoma site phlebitis ; Thrombosis ; Vena cava thrombosis ; Visceral venous thrombosis
<b>Pulmonary embolism</b>	Pulmonary embolism ; Pulmonary infarction ; Pulmonary microemboli ; Pulmonary oil microembolism ; Pulmonary thrombosis ; Pulmonary vein occlusion ; Pulmonary veno-occlusive disease ; Pulmonary venous thrombosis

**Supplementary table 2 : RORs and IC0.95 for Myeloma drugs**

	<b>CHF</b>	<b>Arrhythmias</b>	<b>IHD</b>	<b>Cardiac death</b>	<b>Hypertension</b>	<b>Thrombophlébite</b>	<b>Pulmonary Embolism</b>
	<b>ROR [IC0,95]</b>	<b>ROR [IC0,95]</b>	<b>ROR [IC0,95]</b>	<b>ROR [IC0,95]</b>	<b>ROR [IC0,95]</b>	<b>ROR [IC0,95]</b>	<b>ROR [IC0,95]</b>
Carfilzomib	7,07 [6,06-8,21]	3,03 [2,55-3,59]	1,96 [1,56-2,46]	2,60 [1,24-5,46]	2,91 [2,46-3,43]	2,31 [1,79-2,98]	2,47 [1,80-3,37]
Bortezomib	3,74 [3,45-4,06]	2,15 [1,99-2,34]	0,92 [0,81-1,05]	2,51 [1,86-3,41]	0,65 [0,57-0,75]	1,86 [1,66-2,08]	1,99 [1,73-2,29]
Daratumumab	2,22 [1,35-3,63]	1,18 [0,70-1,96]	0,46 [0,19-1,11]	1,35 [0,19-9,59]	1,97 [1,35-2,87]	0,41 [0,13-1,27]	1,11 [0,46-2,68]
Pegylated Doxorubicine	2,23 [1,67-2,96]	0,60 [0,4-0,9]	0,68 [0,45-1,04]	0,45 [0,06-3,20]	1,91 [1,53-2,38]	1,33 [0,92-1,91]	2,25 [1,57-3,22]
Thalidomide	2,71 [2,50-2,94]	1,59 [1,47-1,72]	1,21 [1,10-1,34]	5,40 [4,52-6,44]	0,53 [0,47-0,61]	6,13 [5,80-6,48]	5,76 [5,36-6,18]
Tamsulosine	0,46 [0,35-0,60]	1,78 [1,60-1,98]	0,40 [0,32-0,51]	0,86 [0,46-1,59]	0,81 [0,70-0,94]	0,14 [0,08-0,22]	0,24 [0,15-0,39]
Lenalidomide	2,05 [1,95-2,15]	1,39 [1,33-1,45]	0,97 [0,91-1,02]	1,47 [1,23-1,76]	0,36 [0,33-0,39]	7,32 [7,12-7,53]	4,47 [4,27-4,67]
Pomalidomide	1,67 [1,44-1,93]	1,15 [1,00-1,31]	0,58 [0,47-0,71]	1,18 [0,68-2,03]	0,61 [0,51-0,72]	3,51 [3,17-3,89]	1,73 [1,44-2,07]
Dexamethasone	1,79 [1,63-1,95]	1,80 [1,68-1,93]	0,69 [0,62-78]	2,57 [2,04-3,24]	1,28 [1,19-1,38]	3,47 [3,25-3,70]	3,49 [3,22-3,79]

## References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* févr 2016;66(1):7-30.
2. Cancer Statistics Review, 1975-2013 - Previous Version - SEER Cancer Statistics Review [Internet]. [cité 26 juill 2017]. Disponible sur: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2013/#contents](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/#contents)
3. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* janv 2003;78(1):21-33.
4. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia.* janv 2012;26(1):149-57.
5. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014 - leu2016380a.pdf [Internet]. [cité 26 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.nature.com/leu/journal/vaop/ncurrent/pdf/leu2016380a.pdf>
6. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica.* nov 2013;98(11):1753-61.
7. Honton B, Despas F, Dumonteil N, Rouvellat C, Roussel M, Carrie D, et al. Bortezomib and heart failure: case-report and review of the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol.* juin 2014;28(3):349-52.
8. Laubach JP, Moslehi JJ, Francis SA, San Miguel JF, Sonneveld P, Orlowski RZ, et al. A retrospective analysis of 3954 patients in phase 2/3 trials of bortezomib for the treatment of multiple myeloma: towards providing a benchmark for the cardiac safety profile of proteasome inhibition in multiple myeloma. *Br J Haematol.* :n/a-n/a.
9. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Inf J.* 1 sept 2008;42(5):409-19.
10. Joining the WHO Programme.rtf - Joining\_the\_WHO\_Programme.pdf [Internet]. [cité 24 juill 2017]. Disponible sur: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/Joining\\_the\\_WHO\\_Programme.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Joining_the_WHO_Programme.pdf?ua=1)
11. Bate A, Lindquist M, Edwards I r. The application of knowledge discovery in databases to post-marketing drug safety: example of the WHO database. *Fundam Clin Pharmacol.* 1 avr 2008;22(2):127-40.
12. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Inf J.* 28 nov 2007;42:409-19.

13. Bate A, Lindquist M, Edwards IR. The application of knowledge discovery in databases to post-marketing drug safety: example of the WHO database. *Fundam Clin Pharmacol.* avr 2008;22(2):127-40.
14. World Health Organization. Joining the WHO Programme for International Drug Monitoring [Internet]. 2010. Disponible sur: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/Joining\\_the\\_WHO\\_Programme.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Joining_the_WHO_Programme.pdf?ua=1)
15. van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* févr 2002;11(1):3-10.
16. Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2011;72(6):905-8.
17. RCP MECIR DIDAL. MECIR LP 0,4 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée, 2012/01/04 - d02bcd9fde444e909b064d4391dff807.pdf [Internet]. VIDAL. [cité 24 juill 2017]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/07/d02bcd9fde444e909b064d4391dff807.pdf>
18. Uppsala Monitoring Centre [Internet]. [cité 24 juill 2017]. Disponible sur: <https://signin.who-umc.org/core/login?signin=61c4a3827d932f5563c28e4af8d6fa2c#/>
19. Patel ND, Parsons JK. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. *Indian J Urol IJU J Urol Soc India.* 2014;30(2):170-6.
20. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 8 janv 2015;372(2):142-52.
21. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, 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.* janv 2016;17(1):27-38.
22. Hájek R, Bryce R, Ro S, Klencke B, Ludwig H. Design and rationale of FOCUS (PX-171-011): a randomized, open-label, phase 3 study of carfilzomib versus best supportive care regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (R/R MM). *BMC Cancer.* 2012;12:415.
23. Cardiac and renal complications of carfilzomib in patients with multiple myeloma | *Blood Advances* [Internet]. [cité 3 août 2017]. Disponible sur: <http://www.bloodadvances.org/content/1/7/449?sso-checked=true>
24. European Medicines Agency - [Internet]. [cité 3 août 2017]. Disponible sur: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
25. Li Y-F, Wang X. The Role of the Proteasome in Heart Disease. *Biochim Biophys Acta.* févr 2011;1809(2):141-9.

26. Enrico O, Gabriele B, Nadia C, Sara G, Daniele V, Giulia C, et al. Unexpected cardiotoxicity in haematological bortezomib treated patients. *Br J Haematol.* août 2007;138(3):396-7.
27. Blood Cancer Journal - Carfilzomib and the cardiorenal system in myeloma: an endothelial effect[quest] [Internet]. [cité 3 août 2017]. Disponible sur: <http://www.nature.com/bcj/journal/v6/n1/full/bcj2015112a.html?foxtrotcallback=true>
28. Cardiac complications in relapsed and refractory multiple myeloma patients treated with carfilzomib. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 3 août 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25594159>
29. European Medicines Agency - Find medicine - Caelyx [Internet]. [cité 3 août 2017]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000089/human\\_med\\_000683.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000089/human_med_000683.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
30. Uppsala Monitoring Centre Login [Internet]. [cité 3 août 2017]. Disponible sur: <https://signin.who-umc.org/InvalidSignInRedirect.html#/>
31. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, Schulman S, Landgren O. Thrombosis is associated with inferior survival in multiple myeloma. *Haematologica.* oct 2012;97(10):1603-7.
32. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res.* 1 janv 2006;118(5):555-68.

## **CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

A partir, de l'analyse des données issues des principaux essais cliniques disponibles et des données de Pharmacovigilance, notre travail contribue à une meilleure identification du profil d'effets indésirables cardio-vasculaires du Carfilzomib.

Les données de pharmacovigilance regroupent à la fois la pharmacovigilance des essais cliniques et les notifications obtenues après la mise sur le marché du médicament (post AMM).

A minima, notre étude a notamment permis de tripler le nombre de patient vis-à-vis de l'étude menée par Siegel (526 patients versus 1592 patients pour l'étude des AE.s cardio-vasculaire any-grade). Nous avons également complété l'étude réalisée par Siegel (134), en incluant de nouvelles études dont 3 études de phase 3. De plus, nous avons étudié en parallèle les incidences d'apparition des effets indésirables vasculaires suivants : *HTA, thrombophlébite, embolie pulmonaire*.

Ces données cardiovasculaires sont également similaires à celles retrouvées dans d'autres travaux scientifiques comme la revue de la littérature publiée par Muchtar en 2016 (135). Par ailleurs, Muchtar souligne que la cardiotoxicité stricte ne serait pas dose dépendante. En effet, ce dernier a indiqué qu'une corrélation entre la dose de Carfilzomib et la cardiotoxicité n'avait pas été établie bien que l'étude ENDEAVOR (*dose administrée de Carfilzomib : 20/56 mg/m<sup>2</sup>*), ait déterminé une incidence cardiaque stricte globale tout grade de 12% (7), alors que l'étude de Siegel combinant 4 essais de phase 2 (*dose administrée de Carfilzomib : 20/27 mg/m<sup>2</sup>*), a établi une incidence cardiaque stricte globale tout grade confondus de 9,5% (134).

Les principaux résultats obtenus à la fois dans notre travail de revue et dans notre étude vigibase® sont convergents. En effet, l'insuffisance cardiaque est l'effet cardiaque strict le plus fréquent en termes d'incidence tout comme dans l'étude vigibase dans laquelle le Carfilzomib a le ROR le plus élevé comparativement aux autres DCI. De plus, le Carfilzomib a également le ROR CHF le plus haut vis-à-vis des autres ADRs étudiés.

Les maladies cardiaques ischémiques (IHD) représentent le 2<sup>ème</sup> AE.s cardiaque le plus fréquent bien que dans l'étude Vigibase le Carfilzomib ait le ROR le plus faible, comparativement aux autres ADRs. En outre, comparativement aux autres DCI, le ROR IHD du Carfilzomib reste le plus élevé.

Le 2<sup>ème</sup> ROR le plus élevé pour le Carfilzomib est celui de l'arythmie tout comme dans l'étude de Siegel où l'arythmie représente le 2<sup>ème</sup> AE.s Cardiaque le plus fréquent (AE.s *any grade*/≥*grade3* : 13,3% /2,3%). Dans l'étude Vigibase, le Carfilzomib a également le ROR arythmie le plus important comparativement aux autres DCI.

Enfin, concernant les effets vasculaires le premier AE.s décrit en termes de fréquence est l'hypertension (HTA) avec une incidence tout grades confondus à 14,89% tout comme dans l'étude Vigibase, où le Carfilzomib dispose du ROR HTA le plus élevé vis-à-vis des autres DCI. De plus, le ROR HTA représente le 3<sup>ème</sup> ROR le plus élevé du Carfilzomib vis-à-vis des autres ADRs étudiés.

Ces nouvelles données issues d'une plus large population de patients ont permis de mieux préciser le profil cardio-vasculaire du Carfilzomib. Ce travail va permettre aux hématologues d'être davantage sensibilisés aux effets cardio-vasculaires et d'agir plus précocement afin de pouvoir minimiser l'impact de ces effets. Un monitoring cardio-vasculaire peut être recommandé pour les patients traités par Carfilzomib.

Par ailleurs, ces travaux n'ont pas encore permis de trancher définitivement si les effets cardiaques stricts correspondent à un effet de classe propre à la famille des Inhibiteurs du protéasome. Une étude rétrospective comparant les incidences d'un groupe de patients traités par Bortézomib à un groupe témoin n'a pas retrouvé de différences significatives entre les 2 groupes pour les effets cardiaques de type : *insuffisance cardiaque, arythmie, maladies cardiaques ischémiques, décès d'origine cardiaque*. Cependant, une précédente étude réalisée à partir de la BNPV, avait conclu que le Bortezomib devait être classé comme une chimiothérapie avec des ADRs cardiaques directs potentiels comme l'insuffisance cardiaque et, que par conséquent, une évaluation cardiologique rigoureuse était nécessaire avant l'initiation de ce médicament (119).

Ces données vont dans le même sens que celles retrouvées dans notre étude à partir des données Vigibase. Le Bortézomib est le 2<sup>ème</sup> médicament de notre étude juste après le Carfilzomib en termes de ROR à être associé à une augmentation significative entre le nombre de notifications et le nombre d'ADRs insuffisance cardiaque ou arythmie. De plus, concernant les décès d'origine cardiaque, le Bortezomib est au 4<sup>ème</sup> rang avec un ROR proche du Carfilzomib (ROR Bortezomib/Carfilzomib : 2,60/2,51)

Concernant, les troubles de types thrombotiques ou vasculaires le Bortezomib semble avoir un profil nettement plus favorable que celui du Carfilzomib vis à vis de l'HTA (diminution significative entre le nombre de notifications et le nombre d'ADRs HTA) et des IHD (ROR **non significatifs**). Les mécanismes cardiaques expliquant l'apparition de ces effets sont encore mal connus. Cela pourrait être lié à l'activité réduite du protéasome dans les myocytes cardiaque (117).

Concernant, les thrombophlébites et les embolies pulmonaires, les RORs du Bortezomib sont plus faibles que ceux du Carfilzomib mais restent proche de 2. Avec nos nouvelles données, on peut légitimement se poser la question d'un effet de classe pour la famille des IPs.

Certes, le signal pour les effets cardio-vasculaires est plus faible pour le Bortezomib que pour le Carfilzomib mais il ne demeure pas non négligeable pour autant et doit être pris en considération.

L'identification assez récente de ces profils d'effets indésirables cardio-vasculaires, appelle à quelques réflexions. En effet, la survie globale des patients atteints de MM a fortement augmenté depuis l'arrivée sur le marché des nouveaux médicaments. Chez les patients jeunes (<65 ans) nouvellement diagnostiqués (NDMM) au cours de l'année 1996 ou avant cette date, la survie globale était de 33 mois contre 60 mois après 1996 (63). C'est pourquoi, suite à l'allongement de la survie des patients, nous ne pouvons pas exclure que certains effets indésirables cardiovasculaires nécessitant du temps pour avoir une expression clinique, puissent ne pas avoir été identifiés auparavant.

Désormais, ces effets cardiovasculaires doivent être pris en considération afin que la qualité de vie des patients soit optimale. Actuellement, l'innovation pharmaceutique se poursuit, avec l'arrivée d'un nouvel IPs, sur le marché Européen. Il s'agit notamment de l'Ixazomib (NINLARO® : AMM conditionnelle obtenue le **21 Novembre 2016**). C'est le premier IPs s'administrant par voie orale Ce médicament a déjà été autorisé sur le marché Américain, en 2015. Tout comme le Carfilzomib, ce nouvel IPs doit être associé au Lénalidomide et à la Dexaméthasone.

Cependant, l'Ixazomib fait l'objet d'une surveillance rapprochée notamment via un Plan de gestion des risques (PGR). Ce PGR ne comprend pas de volet cardiovasculaire. C'est pourquoi la pharmacovigilance à partir des bases de données nationales et internationales a toute sa place pour détecter d'éventuels signaux. Ceci est d'autant plus vrai, lorsque que le médicament a bénéficié d'une mise sur le marché accélérée.

L'union Européenne a demandé que toutes les données de pharmacovigilance et d'efficacité lui soient rapportées dans un délai de 2 ans afin que l'AMM ne soit plus conditionnelle mais « définitive ». Ces nouvelles modalités d'évaluation d'un médicament tant au niveau de l'efficacité qu'au niveau du profil de sécurité vont-elles devenir la nouvelle norme dans le futur ?

En effet, depuis quelques années la durée de développement des médicaments lors de la phase des essais cliniques s'est considérablement raccourcie, sous la pression des lobbies, afin que les médicaments puissent arriver plus précocement sur le marché. Ceci, dans l'optique de promouvoir un accès rapide à l'innovation. Cette dynamique se paye au prix d'une réduction générale du nombre de patients inclus dans les essais cliniques et une réduction de la durée d'exposition des patients. En effet, les autorités exigent avant tout des démonstrations sur le bénéfice (voir la non infériorité) mais les évaluations des risques ne sont que secondaires. Ces données doivent nous faire réfléchir sur les nouvelles modalités d'évaluation des médicaments avant et pendant leur mise sur le marché. Devant ces éléments, nous pouvons également nous demander si notre organisation ne doit pas être repensée afin de garantir une meilleure connaissance de nos médicaments.

Un des défis de demain sera de pouvoir évaluer de manière optimale le profil de sécurité et d'efficacité d'un médicament tout en le mettant rapidement à la disposition des patients.

L'émergence de l'utilisation de macro-données (parfois appelé Big Data), pourrait apporter des éléments afin d'optimiser le recueil de données et permettre *de facto* l'émergence de nouvelles méthodes d'évaluation du profil sécurité des produits de santé.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review. *Clin Lymphoma Myeloma*. août 2009;9(4):278-88.
2. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Bladé J, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 9 juin 2011;117(23):6063.
3. Karlin L. New anti-myeloma agents: impact on therapeutic strategies. *Innov Thérapeutiques En Oncol*. 1 sept 2015;1(1):27-33.
4. *Future Oncology* - 11(15):2121 - PDF [Internet]. [cité 24 sept 2016]. Disponible sur: <http://reader?url=http%3A%2F%2Fwww.futuremedicine.com%2Fdoi%2Fpdf%2F10.2217%2Ffon.15.123>
5. Khan ML, Stewart AK. Carfilzomib: a novel second-generation proteasome inhibitor. *Future Oncol Lond Engl*. mai 2011;7(5):607-12.
6. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 8 janv 2015;372(2):142-52.
7. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, 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*. janv 2016;17(1):27-38.
8. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood*. 15 mars 2008;111(6):2962-72.
9. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1 oct 2013;24(suppl\_6):vi133-vi137.
10. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 1 mars 2015;136(5):E359-86.
11. Monnereau alain. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012 / 2013 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. 2013 [cité 23 mars 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-des-cancers-en-France-entre-1980-et-2012>
12. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 22 nov 2011;105(11):1684-92.

13. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Gjerstorff ML, Klint Å, et al. NORDCAN – a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncol.* 1 janv 2010;49(5):725-36.
14. Myeloma - SEER Stat Fact Sheets [Internet]. [cité 11 sept 2016]. Disponible sur: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>
15. Cancer Statistics Review, 1975-2011 - Previous Version - SEER Cancer Statistics Review [Internet]. [cité 19 sept 2016]. Disponible sur: [http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2011/](http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/)
16. Durie BGM. Multiple Myeloma Cancer of the Bone Marrow : Concise review : 2016 second edition [Internet]. 2016 [cité 21 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.myeloma.org/sites/default/files/images/publications/UnderstandingPDF/concisereview.pdf>
17. Schwartz GG. Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* janv 1997;6(1):49-56.
18. LeMasters GK, Genaidy AM, Succop P, Deddens J, Sobeih T, Barriera-Viruet H, et al. Cancer risk among firefighters: a review and meta-analysis of 32 studies. *J Occup Environ Med.* nov 2006;48(11):1189-202.
19. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* déc 2007;20(4):637-64.
20. Rajkumar SV. Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma. *ASH Educ Program Book.* 5 déc 2015;2015(1):272-8.
21. Hillengass J, Fechtner K, Weber M-A, Bäuerle T, Ayyaz S, Heiss C, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mars 2010;28(9):1606-10.
22. Rajkumar SV. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol.* janv 2016;91(1):90-100.
23. Inca. Comprendre-le-myelome-multiple\_2015.pdf [Internet]. 2015 [cité 18 mai 2017]. Disponible sur: [http://www.af3m.org/uploads/PDF/Guides/Comprendre-le-myelome-multiple\\_2015.pdf](http://www.af3m.org/uploads/PDF/Guides/Comprendre-le-myelome-multiple_2015.pdf)
24. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(Suppl 1):S4.
25. Ostéoprotégérine OPG/RANK/RANK-L – Pharmacorama [Internet]. [cité 26 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/calcitonine-parathormone-vitamine-d-osteoprotegerine/ostoprotgrine-opgrankrank-l/>
26. Pruzanski W, Ogryzlo MA. Abnormal proteinuria in malignant diseases. *Adv Clin Chem.* 1970;13:335-82.

27. Chapitre 16 complet - Néphrologie [Internet]. [cité 26 mars 2017]. Disponible sur: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:RPmkfDwWmDgJ:cuen.fr/umvf2/spip.php%3Farticle259+&cd=3&hl=fr&ct=clnk&gl=fr>
28. Maes K, Nemeth E, Roodman GD, Huston A, Esteve F, Freytes C, et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2. *Blood*. 4 nov 2010;116(18):3635-44.
29. Becker PS, Miller CP, Wood BL, Chien S, Bensinger W, Shahijanian F, et al. Expression of erythropoietin receptors by plasma cells from patients with multiple myeloma: Potential relevance to pharmacological use of erythropoietin. *J Clin Oncol*. mai 2010;28(15\_suppl):8124-8124.
30. Item 166 : Myélome multiple des os - cours.pdf [Internet]. [cité 26 mars 2017]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie\\_166/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_166/site/html/cours.pdf)
31. Cardiac Considerations for Modern Multiple Myeloma Therapies [Internet]. American College of Cardiology. [cité 25 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/07/14/cardiac-considerations-for-modern-multiple-myeloma-therapies>
32. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*. 13 avr 2010;102(Suppl 1):S2-9.
33. Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, Farol LT, Pal SK, et al. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2016;34(10):1122-30.
34. Oudart J-B. Synthèse sur la prise en charge des gammopathies monoclonales en biochimie : des recommandations à la pratique quotidienne [Internet]. 2012 [cité 28 mars 2017]. Disponible sur: [http://www.jle.com/download/abc-292608-synthese\\_sur\\_la\\_prise\\_en\\_charge\\_des\\_gammopathies\\_monoclonales\\_en\\_biochimie\\_des\\_recommandations\\_a\\_la\\_pratique\\_quotidienne--WNnwf8AAQEABPVO8UAAAAA-a.pdf](http://www.jle.com/download/abc-292608-synthese_sur_la_prise_en_charge_des_gammopathies_monoclonales_en_biochimie_des_recommandations_a_la_pratique_quotidienne--WNnwf8AAQEABPVO8UAAAAA-a.pdf)
35. Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, Moreau P, Guerin-Charbonnel C, Caillot D, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2010;28(30):4630-4.
36. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. sept 2006;20(9):1467-73.
37. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. août 2016;17(8):e328-346.

38. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, Rosiñol L, Sureda A, de la Rubia J, et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2008;26(35):5775-82.
39. Cornet E. Méthodes de suivi de la maladie résiduelle dans les hémopathies - h11-cornet-mdresiduelle.pdf [Internet]. 2012 [cité 30 mars 2017]. Disponible sur: <http://collegebvh.org/system/files/fichiers/document/fichiers/h11-cornet-mdresiduelle.pdf>
40. Raza S, Safyan RA, Rosenbaum E, Bowman AS, Lentzsch S. Optimizing current and emerging therapies in multiple myeloma: a guide for the hematologist. *Ther Adv Hematol*. févr 2017;8(2):55-70.
41. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, Puig N, García-Sánchez O, Böttcher S, et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia*. 10 mars 2017;
42. Hevylite® – Dr Risch [Internet]. 2017 [cité 30 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.risch.ch/fr/analyse/hevy>
43. FDA. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics ; FDA [Internet]. 2007 [cité 31 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf.%20Published%20May,%202007.%20Accessed%20February%202022,%202016>.
44. ALD\_30\_Guide\_Myérome\_VD - ald\_30\_gm\_myelome\_vf.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2017]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald\\_30\\_gm\\_myelome\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_myelome_vf.pdf)
45. eVIDAL [Internet]. [cité 19 févr 2017]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=86022>
46. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. janv 2016;91(1):101-19.
47. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 1 nov 2014;15(12):e538-48.
48. Bergsagel DE, Sprague CC, Austin C, Griffith KM. Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma. IV. L-Phenylalanine mustard (NSC-8806). *Cancer Chemother Rep*. août 1962;21:87-99.
49. Kyle RA, Steensma DP. History of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer*. 2011;183:3-23.
50. Alexanian R. Treatment for Multiple Myeloma Combination Chemotherapy With Different Melphalan Dose Regimens [Internet]. <http://jamanetwork.com/j>. 1969 [cité 19 mars 2017]. Disponible sur: <http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/346198>

51. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 3 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.20.2.3.html>
52. \*Corticoides : Les points essentiels [Internet]. [cité 18 févr 2017]. Disponible sur: <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels?highlight=WyJkZXhhbVx1MDBlOXRoYXNvbmUiXQ==>
53. MacLennan IC, Chapman C, Dunn J, Kelly K. Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. The Medical Research Council Working Party for Leukaemia in Adults. *Lancet Lond Engl.* 25 janv 1992;339(8787):200-5.
54. Antinéoplasiques intercalants et générateurs de radicaux libres – Pharmacorama [Internet]. [cité 18 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mdicaments-acides-nucliques-protines/antinoplasiques-intercalants-gnrateurs-radicaux-libres/>
55. Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J Pharm Pharmacol.* février 2013;65(2):157-70.
56. Vij R, Wang M, Kaufman JL, Lonial S, Jakubowiak AJ, Stewart AK, et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naïve patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood.* 14 juin 2012;119(24):5661-70.
57. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* mai 2003;348(19):1875-83.
58. Gregory WM, Richards MA, Malpas JS. Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. *J Clin Oncol.* février 1992;10(2):334-42.
59. Lefrère J-J, Berche P. Les bébés du thalidomide. /data/revues/07554982/v40i3/S0755498210004823/ [Internet]. 3 oct 2011 [cité 19 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/283474>
60. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, Neeson P, Harrison S, Smyth MJ, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. *Leukemia.* 12 nov 2009;24(1):22-32.
61. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR, Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 janv 2006;24(3):431-6.
62. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, 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.* 6 oct 2007;370(9594):1209-18.

63. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 1 mars 2008;111(5):2516-20.
64. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*. 26 juin 2003;348(26):2609-17.
65. 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*. 22 oct 2015;2015:e172458.
66. VELCADE\_PIS\_EPI\_Avis1\_CT14242 - CT-14242\_VELCADE\_PIS\_EPI\_Avis1\_CT14242.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2017]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14242\\_VELCADE\\_PIS\\_EPI\\_Avis1\\_CT14242.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14242_VELCADE_PIS_EPI_Avis1_CT14242.pdf)
67. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. juillet 2009;23(11):2147-52.
68. Attal M, Harousseau J-L, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet J-G, et al. Single versus Double Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. décembre 2003;349(26):2495-502.
69. Monnereau A, Troussard X, Belot A, Guizard A-V, Woronoff A-S, Bara S, et al. Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. *Int J Cancer*. 15 mai 2013;132(10):2378-87.
70. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. mai 2014;28(5):1122-8.
71. Arastu-Kapur S, Anderl JL, Kraus M, Parlati F, Shenk KD, Lee SJ, et al. Nonproteasomal targets of the proteasome inhibitors bortezomib and carfilzomib: a link to clinical adverse events. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 mai 2011;17(9):2734-43.
72. Harshbarger W, Miller C, Diedrich C, Sacchettini J. Crystal structure of the human 20S proteasome in complex with carfilzomib. *Struct Lond Engl* 1993. 3 févr 2015;23(2):418-24.
73. Stewart AK. Carfilzomib for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Future Oncol Lond Engl*. 2015;11(15):2121-36.
74. Haute Autorité de Santé - KYPROLIS (carfilzomib), antinéoplasique [Internet]. [cité 26 févr 2017]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2635789/fr/kyprolis-carfilzomib-antineoplasique](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2635789/fr/kyprolis-carfilzomib-antineoplasique)

75. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. avril 2016;374(17):1621-34.
76. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, 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*. oct 2013;14(11):1055-66.
77. Sanchez L, Wang Y, Siegel DS, Wang ML. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol* [Internet]. 30 juin 2016 [cité 1 mars 2017];9. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4929758/>
78. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 6 oct 2016;375(14):1319-31.
79. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. août 2015;373(7):621-31.
80. Haute Autorité de Santé - FARYDAK (panobinostat), antinéoplasique [Internet]. [cité 1 mars 2017]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2628641/fr/farydak-panobinostat-antineoplasique](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2628641/fr/farydak-panobinostat-antineoplasique)
81. Panorama 1: A randomized, double-blind, phase 3 study of panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma.: *Journal of Clinical Oncology: Vol 32, No 15\_suppl* [Internet]. [cité 1 mars 2017]. Disponible sur: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15\\_suppl.8510](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.8510)
82. Bortezomib With Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone Alone in Patients With Newly Diagnosed Myeloma Without Intent for Immediate Autologous Stem-Cell Transplant (SWOG S0777): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial [Internet]. *PubMed Journals*. [cité 6 mars 2017]. Disponible sur: <https://ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/28017406/>
83. Considerations for Optimizing Transplant in Multiple Myeloma Patient Management The first 67 slides of this library should be considered a sample presentation. - ppt download [Internet]. [cité 20 févr 2017]. Disponible sur: <http://slideplayer.com/slide/9352429/>
84. Gertz MA. Current status of stem cell mobilization. *Br J Haematol*. sept 2010;150(6):647-62.
85. Mobilisation de cellules souches hématopoïétiques dans les myélomes et les lymphomes : vers un consensus ? [Internet]. *EBMT 2013*. 2013 [cité 5 mars 2017]. Disponible sur: <http://ebmt2013fh.kephren.com/mobilisation-de-cellules-souches-hematopoiétiques-dans-les-myelomes-et-les-lymphomes-vers-un-consensus/>

86. Mohty M, Richardson PG, McCarthy PL, Attal M. Consolidation and maintenance therapy for multiple myeloma after autologous transplantation: where do we stand? *Bone Marrow Transplant.* août 2015;50(8):1024-9.
87. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* mai 2012;366(19):1770-81.
88. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* mai 2012;366(19):1782-91.
89. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 août 2012;30(24):2946-55.
90. ALD\_30\_Guide\_Myelome\_VD - ald\_30\_gm\_myelome\_vf.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2017]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald\\_30\\_gm\\_myelome\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_myelome_vf.pdf)
91. Roussel M. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalido... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 8 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=25024076>
92. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia.* juill 2009;23(7):1337-41.
93. Watanabe T, Mitsuhashi M, Sagawa M, Ri M, Suzuki K, Abe M, et al. Phytohemagglutinin-induced IL2 mRNA in whole blood can predict bortezomib-induced peripheral neuropathy for multiple myeloma patients. *Blood Cancer J.* 4 oct 2013;3:e150.
94. Attal M. Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of New Drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial) | Blood Journal [Internet]. 2015 [cité 12 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/391>
95. Mohty M, Harousseau J-L. Treatment of autologous stem cell transplant-eligible multiple myeloma patients: ten questions and answers. *Haematologica.* mars 2014;99(3):408-16.
96. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med.* avril 2017;376(14):1311-20.
97. Richardson P. Stem-cell transplant plus novel drug combination lengthens control of multiple myeloma versus novel drugs alone, trial finds, but with no difference in overall survival - Dana-Farber Cancer Institute | Boston, MA [Internet]. [cité 13 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.dana-farber.org/Newsroom/News-Releases/stem-cell->

transplant-plus-novel-drug-combination-lengthens-control-of-multiple-myeloma-versus-novel-drugs-alone-trial-finds.aspx.aspx

98. Roussel M. Frontline Therapy with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (KRd) Induction Followed By Autologous Stem Cell Transplantation, Krd Consolidation and Lenalidomide Maintenance in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients: Primary Results of t... | Blood Journal [Internet]. [cité 8 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/1142?sso-checked=true>
99. Dimopoulos MA, Cheung MC, Roussel M, Liu T, Gamberi B, Kolb B, et al. Impact of renal impairment on outcomes with lenalidomide and dexamethasone treatment in the FIRST trial, a randomized, open-label phase 3 trial in transplant-ineligible patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 11 déc 2015;haematol.2015.133629.
100. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. févr 2014;64(1):9-29.
101. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *The Lancet*. 17 mars 2006;367(9513):825-31.
102. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 28 août 2008;359(9):906-17.
103. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, 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*. 6 oct 2007;370(9594):1209-18.
104. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N Engl J Med*. 4 sept 2014;371(10):906-17.
105. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2014;32(6):587-600.
106. Palumbo A, Bringhen S, Mateos M-V, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 26 mars 2015;125(13):2068-74.
107. Sequential vs alternating administration of VMP and Rd in elderly patients with newly diagnosed MM. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 8 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26500339>
108. Jakubowiak AJ. Evolution of carfilzomib dose and schedule in patients with multiple myeloma: a historical overview. *Cancer Treat Rev*. juill 2014;40(6):781-90.

109. Nooka AK, Kastritis E, Dimopoulos MA, Lonial S. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 14 mai 2015;125(20):3085-99.
110. Petrucci MT, Giraldo P, Corradini P, Teixeira A, Dimopoulos MA, Blau IW, et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 1 mars 2013;160(5):649-59.
111. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, Jakubowiak A, Lonial S, Raje NS, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood*. 6 mars 2014;123(10):1461-9.
112. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 25 août 2016;375(8):754-66.
113. Goldberg AL. Protein degradation and protection against misfolded or damaged proteins. *Nature*. 18 déc 2003;426(6968):895-9.
114. Plus... [Internet]. [cité 29 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.crbm.cnrs.fr/index.php/fr/43-recherche/equipes-de-recherche/team-olivier-coux/75-liens>
115. Powell SR, Gurzenda EM, Teichberg S, Mantell LL, Maulik D. Association of increased ubiquitinated proteins with cardiac apoptosis. *Antioxid Redox Signal*. 2000;2(1):103-12.
116. Zolk O, Schenke C, Sarikas A. The ubiquitin–proteasome system: Focus on the heart. *Cardiovasc Res*. 1 juin 2006;70(3):410-21.
117. Li Y-F, Wang X. The Role of the Proteasome in Heart Disease. *Biochim Biophys Acta*. févr 2011;1809(2):141-9.
118. Velcade, INN-bortezomib - WC500048471.pdf [Internet]. [cité 7 mai 2017]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000539/WC500048471.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf)
119. Honton B, Despas F, Dumonteil N, Rouvellat C, Roussel M, Carrie D, et al. Bortezomib and heart failure: case-report and review of the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. juin 2014;28(3):349-52.
120. Laubach JP, Moslehi JJ, Francis SA, San Miguel JF, Sonneveld P, Orlowski RZ, et al. A retrospective analysis of 3954 patients in phase 2/3 trials of bortezomib for the treatment of multiple myeloma: towards providing a benchmark for the cardiac safety profile of proteasome inhibition in multiple myeloma. *Br J Haematol*. :n/a-n/a.
121. Enrico O, Gabriele B, Nadia C, Sara G, Daniele V, Giulia C, et al. Unexpected cardiotoxicity in haematological bortezomib treated patients. *Br J Haematol*. août 2007;138(3):396-7.
122. Tang M, Li J, Huang W, Su H, Liang Q, Tian Z, et al. Proteasome functional insufficiency activates the calcineurin–NFAT pathway in cardiomyocytes and promotes maladaptive remodelling of stressed mouse hearts. *Cardiovasc Res*. 1 déc 2010;88(3):424-33.

123. Hacıhanefioglu A, Tarkun P, Gonullu E. Acute severe cardiac failure in a myeloma patient due to proteasome inhibitor bortezomib. *Int J Hematol.* sept 2008;88(2):219-22.
124. Bockorny M, Chakravarty S, Schulman P, Bockorny B, Bona R. Severe heart failure after bortezomib treatment in a patient with multiple myeloma: a case report and review of the literature. *Acta Haematol.* 2012;128(4):244-7.
125. Effet indésirable [Internet]. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. 2016 [cité 1 avr 2017]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/effet-indesirable>
126. Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 1 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006196559&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20121109>
127. Organisation de la pharmacovigilance européenne [Internet]. [cité 4 sept 2016]. Disponible sur: [about:reader?url=http%3A%2F%2Ffansm.sante.fr%2FDeclarer-un-effet-indesirable%2FPharmacovigilance%2FOrganisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne%2F\(offset\)%2F1](http://about:reader?url=http%3A%2F%2Ffansm.sante.fr%2FDeclarer-un-effet-indesirable%2FPharmacovigilance%2FOrganisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne%2F(offset)%2F1)
128. Pharmacovigilance: assurer la sécurité d'emploi des médicaments [Internet]. [cité 4 sept 2016]. Disponible sur: [about:reader?url=http%3A%2F%2Fapps.who.int%2Fmedicinedocs%2Ffr%2Fd%2FJs6165f%2F](http://about:reader?url=http%3A%2F%2Fapps.who.int%2Fmedicinedocs%2Ffr%2Fd%2FJs6165f%2F)
129. Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 1 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006198811&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20041230>
130. Kebir I. Médicaments associés à un risque de carie dentaire : analyse des données internationales de pharmacovigilance (VigiBase(r)) [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2016 [cité 1 avr 2017]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1256/>
131. Organisation de la pharmacovigilance européenne - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 avr 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/(offset)/1)
132. Uppsala Monitoring Centre - who-umc.org [Internet]. [cité 4 sept 2016]. Disponible sur: [about:reader?url=http%3A%2F%2Fwww.who-umc.org%2FDynPage.aspx%3Fid%3D108476%26mn1%3D7347%26mn2%3D7252%26mn3%3D7322%26mn4%3D7558](http://about:reader?url=http%3A%2F%2Fwww.who-umc.org%2FDynPage.aspx%3Fid%3D108476%26mn1%3D7347%26mn2%3D7252%26mn3%3D7322%26mn4%3D7558)
133. PHARMAOVIGILANCE : AN INSIGHT - MEDNOL [Internet]. [cité 4 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.mednol.com/2016/05/pharmacovilance-insight.html>
134. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica.* nov 2013;98(11):1753-61.

135. Muchtar E, Gertz MA, Magen H. A practical review on carfilzomib in multiple myeloma. *Eur J Haematol.* juin 2016;96(6):564-77.

**TITLE:** CARFILZOMIB CARDIO-VASCULAR ADVERSE EVENTS: *An analysis from the main clinical trials and from the international pharmacovigilance data (Vigibase ®).*

**ABSTRACT**

---

Although, Multiple Myeloma (MM) is the second most frequent malignant hemopathy, its management has evolved significantly only during the last decade with the family of Proteasome Inhibitors (PIs). Studies evaluating Carfilzomib available since the end of 2012, showed a significant improvement in progression-free survival. However, the cardio-vascular safety profile of Carfilzomib was poorly known. That's the reason why, we analysed Carfilzomib's and MM patient's cardiovascular adverse events (AE.s) and their global pharmacovigilance data.

Our results show that among the major clinical trials, 12% of patients have cardiovascular AE.s  $\geq$  grades 3 and 25% of patients have cardiovascular AE.s any grade. Pharmacovigilance data show a significant association between exposure to Carfilzomib and notifications in the World data Pharmacovigilance bank (Vigibase ®) for following cardio-vascular Adverse Dugs Reactions (ADRs): *congestive heart failure, arrhythmia, Ischemic heart diseases, cardiac death, hypertension, thrombophlebitis, pulmonary embolism*. These data reinforce the implementation of cardiovascular function monitoring for treated patients

**Key Words:** Myeloma, Proteasome inhibitor, cardiovascular safety profile, clinical trials review, World Health Organization , world data pharmacovigilance, Pharmacovigilance signal

---

**TITRE et RESUME :** EFFETS INDESIRABLES (EI) CARDIO-VASCULAIRES DU CARFILZOMIB CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MYELOME MULTIPLE : *Analyse à partir des principaux essais cliniques et analyse des données internationales de pharmacovigilance (vigibase®)*

Bien que le myélome multiple (MM) soit la seconde hémopathie maligne en termes de fréquence, sa prise en charge n'a significativement évolué qu'au cours de la dernière décennie avec notamment l'arrivée sur le marché de la famille des Inhibiteurs du protéasome (IPs). Les études évaluant le Carfilzomib disponibles depuis la fin 2012, ont montré une amélioration significative de la survie sans progression. Cependant le profil de sécurité cardio-vasculaire du Carfilzomib était mal connu jusqu'ici. C'est pourquoi nous avons analysé les effets indésirables cardio-vasculaires du Carfilzomib et les données mondiales de pharmacovigilance, chez les patients atteints de MM.

Nos résultats montrent que parmi les principaux essais cliniques, 12 % des patients présentent des EI cardiovasculaires  $\geq$  grade 3 et que 25% des patients présentent des EI cardiovasculaires tout grades confondus. Les données mondiales de pharmacovigilance montrent une association significative entre l'exposition au Carfilzomib et les notifications présentes dans la banque mondiale de pharmacovigilance pour les EI cardiovasculaires suivants : *insuffisance cardiaque (CHF), arythmie, maladies ischémiques cardiaque, décès d'origine cardiaque, HTA, thrombophlébite et embolie pulmonaire*. Ces données renforcent la mise en place d'une surveillance des fonctions cardiovasculaires pour les patients traités.

---

**MOTS-CLES :** Myélome, Inhibiteur du protéasome, profil de sécurité cardio-vasculaire, Revue des essais clinique, données internationales de pharmacovigilance (OMS) ; signal de pharmacovigilance

---

**TITRE ET RESUME EN ANGLAIS :** voir au recto de la dernière page de la thèse

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Pharmacie

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :** Faculté des sciences pharmaceutiques, 35 chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse Cedex

---

**DIRECTEUR DE THESE :** Dr Fabien DESPAS

---