

**Titre de l'étude : prise en charge de l'insuffisance rénale compliquant l'évolution des myélomes. Comparaison de :**

- **deux chimiothérapies, l'une de type classique, l'autre utilisant le bortezomib**
- **de 2 stratégies de dialyse, l'une classique, l'autre utilisant une membrane de haute perméabilité permettant une épuration optimisée des chaînes légères monoclonales**

**Investigateur coordonnateur : Professeur Jean-Paul Fermand**

Fonction et spécialité : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Hématologie

Service ou département : Immunologie clinique

Etablissement hospitalier : Hôpital Saint Louis

Adresse : 1, avenue Claude Vellefaux, 75475 Paris cedex 10

Téléphone : 01 42 49 96 92

Adresse électronique : [jpfermand@yahoo.fr](mailto:jpfermand@yahoo.fr)

**Méthodologiste : Professeur Sylvie Chevret**

Etablissement : Hôpital Saint Louis

Adresse : 1, avenue Claude Vellefaux, 75475 Paris cedex 10

Téléphone : 01 42 49 97 71

Télécopie : 01 42 49 97 45

Adresse électronique : [sylvie.chevret@univ-paris-diderot.fr](mailto:sylvie.chevret@univ-paris-diderot.fr)

**Etablissement de santé promoteur :** Hôpital Saint Louis

Adresse : 1, avenue Claude Vellefaux, 75475 Paris cedex 10

**Type de l'étude :** étude prospective randomisée de phase III

**Rationnel :**

La survenue d'une insuffisance rénale (IR) au cours du myélome (MM) est un facteur de mauvais pronostic. La principale cause est la néphropathie à cylindres myélomateux (NCM), fréquente et souvent révélatrice. Le traitement de la NCM est symptomatique et nécessite une chimiothérapie, dont les modalités n'ont jamais fait l'objet d'une étude prospective. La réduction rapide de la production des chaînes légères (CL) est nécessaire pour obtenir une réponse rénale, facteur pronostic essentiel. L'amélioration de la fonction rénale transforme les possibilités de traitement ultérieur. Elle permet d'effectuer dans de bonnes conditions un traitement intensif, traitement de référence des MM du sujet jeune. Dans les protocoles avec traitement intensif, une créatininémie > 170  $\mu\text{mol/l}$  constitue un critère habituel d'exclusion.

Avec les chimiothérapies classiques, la fonction rénale s'améliore moins d'une fois sur deux. L'impact rénal des très bonnes réponses hématologiques, souvent rapides, que permettent thalidomide, lenalidomide, et bortezomib, associés à la dexaméthasone, n'a pas été évalué. Si l'épuration des CL par échanges plasmatiques n'a pas prouvé son efficacité, des données récentes indiquent qu'une stratégie d'hémodialyse (HD) intensive utilisant une membrane de très haute perméabilité permettrait une réponse rénale dans 60% des cas.

L'étude proposée a pour objectif de préciser l'épidémiologie et d'optimiser la prise en charge des MM avec IR initiale. Il s'agit d'une étude prospective randomisée de phase III comparant chez des patients ayant une NCM :

- chez les malades non-dialysés, l'association bortezomib + dexaméthasone à une chimiothérapie classique (cyclophosphamide + dexaméthasone) renforcée par le thalidomide

- Pour les malades nécessitant une HD, une dialyse intensive avec membrane de très haute perméabilité, à une dialyse conventionnelle.

### **Objectifs de l'étude :**

Objectif principal : évaluer l'effet sur la fonction rénale de malades avec NCM:

- 1) pour les malades ne nécessitant pas l'HD: d'une chimiothérapie associant soit Bortezomib et Dexaméthasone (BD) soit cyclophosphamide, Thalidomide et Dexaméthasone (CTD)
- 2) pour les malades nécessitant une HD: de l'association d'une chimiothérapie par BD à une HD utilisant soit la membrane Gambro HCO 1100, soit une membrane traditionnelle.

Objectif secondaire : apprécier l'incidence, la typologie et l'évolution initiale des IR révélant une gammopathie monoclonale (objectif « épidémiologique »)

### **Critère de jugement principal :**

Amélioration de la fonction rénale à 3 mois, évaluée par le taux de sortie de dialyse, ou, pour les patients non dialysés, par l'obtention d'une créatininémie  $\leq 170 \mu\text{mol/l}$  et/ou d'un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé  $\geq 40 \text{ ml/min}$  (i.e. d'une fonction rénale permettant l'inclusion dans les protocoles de traitement intensif du myélome)

### **Plan expérimental :**

L'étude comporte une période d'inclusion suivie d'une randomisation.

#### **I. Période d'inclusion** (entre 4 et 15 jours):

Critères:

1. Immunoglobuline (Ig) monoclonale complète et/ou CL isolée, sérique et/ou urinaire.
2. Créatininémie  $\geq 200 \mu\text{mol/l}$

Pendant cette période sont réalisés :

- réhydratation et correction des facteurs favorisants
- méthylprednisolone 400 mg IV pendant 4 jours
- les examens nécessaires pour établir le diagnostic de myélome
- les examens justifiés pour établir le diagnostic de NCM, i.e. pour exclure les autres causes d'IR (amylose et maladie des dépôts d'Ig principalement). Ces examens pourront inclure une ponction biopsie rénale (systématique si la protéinurie est constituée à  $\geq 30\%$  d'albumine ou  $> 500 \text{ mg/j}$ , et si une HD est indiquée).

#### **II. Randomisation** : au plus tard le 16<sup>ème</sup> jour, équilibrée pour l'âge.

Critères :

1. Insuffisance rénale persistante (créatininémie  $> 200 \mu\text{mol/l}$ )
2. Liée à une NCM probable ou prouvée
3. Complicant un myélome avec Ig monoclonale sérique mesurable par électrophorèse, et/ou CL urinaires  $> 0.5\text{g/j}$ , et/ou CL libres circulantes  $> 2 \text{ X}$ , avec rapport  $\kappa/\lambda$  anormal

Groupes d'étude :

1. **Les malades hémodialysés:** recevront tous une chimiothérapie par BD et une HD intensive effectuée avec soit la membrane HCO 1100 de  $2 \text{ m}^2$  de surface, soit une membrane conventionnelle biocompatible, de haute perméabilité, et de surface au moins égale à  $1.8 \text{ m}^2$ . La durée des séances d'hémodialyse sera de 5 heures dans

chaque bras. Une perfusion de 20 grammes d'albumine sera effectuée en fin de séance pour le groupe recevant la membrane HCO 1100. Huit séances d'hémodialyse seront réalisées les 10 premiers jours après l'inclusion. A partir du 11ème jour, les séances d'hémodialyse seront réalisées 3 fois par semaine.

2. **Les malades ne nécessitant pas d'HD:** seront randomisés de façon équilibrée en fonction du niveau d'IR (critères AKIN) pour recevoir soit BD, soit CTD.

Posologie : schéma usuel des protocoles BD et CTD, qui ne nécessitent pas de modification en cas d'IR

Evaluation à 3 mois :

- en cas de réponse hématologique (réduction du taux de CL monoclonale  $\geq 50\%$ ) et rénale (critère principal): prélèvement de cellules souches périphériques (CSP), puis chimiothérapie intensive par melphalan suivie d'autogreffe si l'âge ( $\leq 65$  ans) et le contexte le permettent
- - si réponse hématologique, mais contre-indication au traitement intensif: 3 cures supplémentaires du traitement initial
- - en l'absence de réponse hématologique (quelque soit la réponse rénale) : renforcement du protocole de chimiothérapie par adjonction d'adriamycine

Evaluation à 6 mois :

- si réponse hématologique et rénale : prélèvement de CSP, puis chimiothérapie intensive suivie d'autogreffe si l'âge ( $\leq 65$  ans) et le contexte le permettent
- dans tous les autres cas : sortie d'étude

**Nombre de sujets nécessaires** : 312 patients

Pour les patients hémodialysés, le critère de jugement principal est l'incidence cumulée de sortie de dialyse à 3 mois. En supposant qu'elle est de 30% dans le bras de référence, il faut inclure deux groupes de 49 malades pour démontrer un bénéfice de 30% (soit une incidence de 60%) du bras expérimental, aux risques d'erreur consentis de type I et II respectivement de 5% et 20%.

Pour les patients non dialysés, le critère de jugement principal est la réponse rénale à 3 mois. En supposant qu'elle est de 40% dans le bras de référence, il faut inclure deux groupes de 107 malades pour démontrer un bénéfice de 20% (soit un pourcentage de réponse de 60%) dans le bras expérimental, aux risques d'erreur consentis de type I et II respectivement de 5% et 20%.

**Nombre de centres concernés** : environ 50 soit l'ensemble des centres hospitaliers francophones habitués à la prise en charge du myélome multiple dans ses aspects immuno-hématologiques (groupes coopératifs IFM et MAG) et néphrologiques.

**Références** :

1. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol 2000; 65: 175-181.
2. Kyriakou C, Thomson K, D'Sa S, et al. Low-dose thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and pulsed dexamethasone is a well tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Br J Haematol. 2005; 129:763-770

3. Kastritis E, Agnastopoulos A, Roussou M, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica* 2007; 92: 546-549
4. Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood* 2007; 109: 2604-2610.
5. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: *in vitro* and *in vivo* studies. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 886-895