



LEUCÉMIE, SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES ET NÉOPLASMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS AU QUÉBEC

NOUVEAUX DÉVELOPPEMENTS DANS LE DIAGNOSTIC, LE PRONOSTIC ET LE TRAITEMENT DES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES

Contenu tiré du CHC d'octobre 2020 (D^{re} Rena Buckstein / Odette Cancer Centre).
Adapté à la perspective du Québec

Les recherches récentes ont contribué à des progrès prometteurs dans la classification et les traitements des syndromes myélodysplasiques à risques faible et élevé. Les principales mises à jour sur le sujet sont présentées ci-dessous.

Classification : Syndrome myélodysplasique avec mutation SF3B1 en tant que sous-type distinct de la maladie

- Utilité pronostique indépendante pour la SG et la LMA, et possiblement utile pour prévoir la réponse à certains agents (*Malcovati L et al. Blood, 2020*)
 - Il a été proposé que les **syndromes myélodysplasiques avec mutation SF3B1 soient ajoutés en tant qu'entité nosologique distincte à la classification de l'OMS**

Possibilité de nouvelles approches thérapeutiques contre les syndromes myélodysplasiques à faible risque (*Scalzulli E. et al. Blood Reviews 2020*)

- **Luspatercept** : agent lié à la maturation érythroïde qui se lie à plusieurs ligands de la superfamille des TGF- β pour atténuer la voie de signalisation Smad2/3 et stimuler l'érythropoïèse de stade tardif (*Fenaux P, et al. N Engl J Med. 2020*)
- **ASTX727 (cédazuridine/décitabine)** : association à doses fixes combinant un agent hypométhylant (décitabine) et un inhibiteur de la cytidine désaminase (cédazuridine) à administration orale (*Savona MR, et al. Lancet Hematology 2019;6:PE194-E203.*)
- Autre option pour les cas de syndrome myélodysplasique à faible risque dépendants aux transfusions : Imétestat : cible la télomérase (*Platzbecker U. et al. EHA 2020*)

Possibilité de nouvelles approches thérapeutiques contre les syndromes myélodysplasiques à risque élevé – approche combinée

- **Magrolimab (+ azacitidine)** : inhibiteur du point de contrôle anti-CD47 empêchant la reconnaissance de ce récepteur par les macrophages, ce qui stimule la phagocytose et l'élimination des cellules tumorales par les macrophages (*Sallman. ASCO 2020. résumé 7507*)
- **APR-246 (+ azacytidine)** : rétablit la fonction de transactivation transcriptionnelle du mutant TP53 (*Maslah N et al. Haematologica 2020; Cluzeau T. et al. EHA 2020; Sallman D et al. ASH 2019*)
- Les autres options contre les syndromes myélodysplasiques à risque élevé comprennent (*Scalzulli E. et al. Blood Reviews 2020*) :
 - Guadécitabine (SGI-110) : agent hypométhylant de deuxième génération, résistant à la dégradation par la cytidine désaminase
 - Pévonédistat : inhibiteur de l'enzyme activant signalisation NEDD8
 - Vénétoclax : inhibiteur de la protéine BCL2
 - Ivosidénib : inhibiteur de l'IDH1
 - Énasidénib : inhibiteur de l'IDH2
 - APR-246 : réactivation de la protéine p53
 - Rigosertib : inhibiteur multikinase, qui se lie au domaine RAS de différentes kinases
 - Nivolumab : inhibiteurs du point de contrôle
 - En association avec : ipilimumab, durvalumab, MBG453
 - Élotuzumab : protéine DART bispécifique CD123 X CD3

La suite des choses :

- L'avis de conformité de Santé Canada et les présentations en vue du remboursement provincial du luspatercept et d'ASTX727 sont prévus en 2021

Pour passer en revue la présentation originale par D^{re} Rena Buckstein,
Odette Cancer Centre du CHC National 2020, cliquer ici



EXAMEN DES NÉOPLASMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS EN 2020 : APPROCHE PRATIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

Contenu tiré du CHC d'octobre 2020 (Dr Vikas Gupta / Princess Margaret Cancer Centre).

Adapté à la perspective du Québec

Il est important de tenir compte des bienfaits et des limites du ruxolitinib dans le traitement de la myélofibrose afin de cerner les profils d'échecs de ce traitement et ses implications. Cette section passe en revue ces concepts et présente de nouveaux traitements prometteurs en cours de développement.

Mutations oncogènes identifiées dans trois gènes : JAK2, MPL, CALR (*Klampfl T, et al. N Engl J Med. 2013; 369 (25):2379-2390*)

Développements cliniques des inhibiteurs des protéines JAK : avantages et limites du traitement par le ruxolitinib

- **Le ruxolitinib est devenu le traitement de référence** sur la base des résultats des études COMFORT-1 et COMFORT-2 (*Verstovsek S, et al. N Engl J Med. 2012; Harrison CN, et al. N Engl J Med. 2012*)
- Inconvénients du ruxolitinib :
 - Évolution de la maladie (traitement non curatif)
 - Ne diminue pas le risque de transformation en une leucémie
 - Taux significatifs d'abandon du traitement
 - Aucun effet convaincant sur la fibrose de la moelle osseuse
 - Cytopénies (limitent l'atteinte d'une posologie optimale)
 - Activité anticlonale limitée

Comprendre les profils d'échec du traitement par le ruxolitinib et ses implications en cas de myélofibrose : Perspectives du groupe canadien de recherche sur les néoplasmes myéloprolifératifs (*Vikas Gupta et al. JCO oncology Practice; juillet 2020*)

- Facteurs cliniques et moléculaires permettant de prévoir l'échec du traitement par les inhibiteurs des protéines JAK (*données de l'Hôpital Princess Margaret : Spiegel et al. Blood Advances 2017*) :
 - Dépendance aux transfusions avant le traitement par les inhibiteurs des protéines JAK, RRI : ~2
 - Score DIPSS élevé, RRI : ~3
 - ASXL1, EZH2, RRI : ~2
- Répercussions cliniques : envisager plus tôt la GCH et/ou des essais de nouveaux traitements en première intention

La suite des choses :

- Nouveaux traitements à l'horizon et perspectives futures :
 - **Momélotinib** (MMB) versus Danazol (DAN) chez des sujets atteints d'anémie symptomatique, d'anémie avec myélofibrose primaire, post-polycythémie vraie ou post-purpura thrombopénique idiopathique qui ont déjà reçu un inhibiteur des protéines JAK (étude MOMENTUM)
 - **Pacritinib** vs traitement au choix du médecin pour la myélofibrose primaire, la myélofibrose post-polycythémie vraie, ou la myélofibrose post-purpura thrombopénique idiopathique avec thrombopénie sévère (étude PACIFICA)
 - **CPI-061** pour les patients jamais traités par des inhibiteurs des protéines JAK. Réponse exceptionnelle (étude MANIFEST 2)

Pour passer en revue la présentation originale par Dr Vikas Gupta, Princess Margaret Cancer Centre du CHC National 2020, cliquer ici

LMA EN 2020 : DES TRAITEMENTS EN ÉVOLUTION QUI MODIFIENT LE PARADIGME THÉRAPEUTIQUE

Contenu tiré du CHC d'octobre 2020 (D^{re} Eunice Wang / Roswell Park Cancer Centre).
Adapté à la perspective du Québec

La mise au point de nouveaux traitements contre la LMA se poursuit à un rythme effréné, donnant lieu à des méthodes thérapeutiques encore plus efficaces contre ce cancer très difficile à traiter

Cette maladie biologiquement hétérogène est caractérisée par de multiples mutations (FLT3, IDH1/2), antigènes de surface (CD33) et voies de signalisation (BCL-2, hedgehog)

- Ces caractéristiques ont servi de cibles thérapeutiques efficaces de plusieurs nouveaux médicaments
- Les recherches ont montré que chez la plupart des patients, **le fait d'attendre les résultats des tests génomiques avant d'instaurer le traitement n'a pas d'effets néfastes quant à la survie** (Röllig et al ASH 2019; Blood, en ligne, juin 2020)

Données d'études récentes et nouveaux développements pour les personnes âgées (la majorité des patients que nous voyons dans la pratique) :

- **Vénétoclax** : études les plus importantes de la dernière année
 - Étude VIALE A : le vénétoclax associé à l'azacitidine chez les patients jamais traités et non admissibles à une chimiothérapie intensive (DiNardo C, et al. EHA 2020. LB2601.)
 - Résultat : la SG médiane était de 14,7 mois dans le groupe AZA+VEN vs 9,6 mois dans le groupe AZA+placebo (RRI : 0,66; IC à 95 % : 0,52-0,85; p < 0,001). Les taux de RC+RCi dans les groupes AZA+VEN/AZA+PBO étaient de 66 %/28 % (p < 0,001), respectivement
 - Étude VIALE C : Cytarabine à faible dose ± vénétoclax pour la LMA de novo (Wei A et al. Blood 2020)
 - Résultats : la SG médiane du vénétoclax et de la cytarabine à faible dose était de 7,2 mois (IC à 95 % : 5,6-10,1) comparativement à 4,1 mois (IC à 95 % : 3,1-8,8) chez les patients ayant reçu le placebo et la cytarabine à faible dose. Le rapport des risques instantanés (RRI) entre les deux traitements était de 0,75 (IC à 95 % : 0,52-1,07; p = 0,11). Bien que cette étude n'ait techniquement fait état d'aucun avantage (puisque le principal critère d'évaluation n'a pas été satisfait), ce traitement est bénéfique.
- Plusieurs **inhibiteurs des récepteurs FLT3** en cours de développement clinique :
 - Midostaurine
 - Sorafénib
 - Crénolanib
 - Lestaurtinib
 - Quizartinib
 - Giltéritinib

La suite des choses :

- Des études sont en cours pour évaluer des associations de trois agents incluant le vénétoclax, un traitement de fond par un agent hypométhylant (aza) et :
 - des conjugués anticorps-médicament (SL401, IMG632)
 - IDH inhibitors (ilvosidenib)
 - des inhibiteurs des récepteurs FLT3 (quizartinib, giltéritinib)
 - Et de nombreux autres en cours d'étude!
 - Pévonedistat
- Des méthodes immunothérapeutiques telles que les anticorps bispécifiques et la thérapie CAR-T dirigée contre des antigènes myéloïdes précis sont aussi activement à l'étude.

Le comité académique de CARE™ sur l'hématologie s'intéresse aux changements dans les traitements de référence canadiens depuis l'avènement des nouveaux agents d'intérêt. Restez à l'écoute pour plus d'information et connaître les recommandations de CARE™ sur le traitement de la LMA en 2021.

Pour passer en revue la présentation originale par D^{re} Eunice Wang, Roswell Park Cancer Centre du CHC National 2020, cliquer ici

