



DYSCRASIES PLASMOCYTAIRES AU QUÉBEC

TRAITEMENT DU MYÉLOME MULTIPLE RÉCIDIVANT OU RÉFRACTAIRE (R/R) DANS LE CONTEXTE CANADIEN

Contenu tiré du CHC d'octobre 2020 (D^r Kevin Song / BC Cancer)
Adapté à la perspective du Québec

On a observé une amélioration significative de la survie des patients atteints de myélome multiple au cours des 30 dernières années (Kristinsson et al. *Leukemia* 2014). Nous nous attendons à ce que cette tendance persiste grâce à la croissance de l'arsenal thérapeutique disponible contre le myélome récidivant/réfractaire.

Classes de médicaments actuellement offerts contre le myélome multiple R/R

- Agents alkylants : cyclophosphamide, melphalan
- Corticostéroïdes : dexaméthasone, prednisone
- Immunomodulateurs : lénalidomide, pomalidomide
- Inhibiteurs du protéasome : bortézomib, carfilzomib, ixazomib
- Anticorps monoclonaux : daratumumab, isatuximab

Importants concepts liés à la récurrence du myélome multiple :

- **L'obtention d'une réponse complète (RC) n'élimine pas tous les clones de myélome**
 - Même en cas de RC, les patients souffrent toujours d'une maladie clonale résiduelle qui aboutira à une rechute.
- L'accentuation de la réponse est importante : l'association de différents traitements pourrait entraîner des RC plus accentuées
 - Le daratumumab (premier anticorps monoclonal approuvé dans le traitement du myélome multiple au Canada) est particulièrement intéressant en raison de ses effets antitumoraux directs entraînant une réponse rapide et des effets immunomodulateurs qui contribuent à la réponse accentuée et durable.
- Le fait de soumettre à long terme les cellules myélomateuses à la pression d'un traitement continu (p. ex. traitement d'entretien par le lénalidomide après une GCSA) peut également améliorer la survie, et est devenu très fréquent dans la pratique.

Traitements de fond très bien établis avec un traitement d'association :

- **Lénalidomide (len), dexaméthasone (dex) + 3e médicament** : daratumumab (*Dimopoulos, NEJM 2016*), carfilzomib (*Stewart, NEJM 2015*), ixazomib (*Moreau, NEJM 2016*), élotuzumab; pas très accessible au Canada (*Lonial, NEJM 2015*)
- **Bortézomib (bort), dex ± 3e médicament** : carfilzomib (*Dimopoulos MA, Lancet Oncol 2016*), daratumumab (*Palumbo, N Engl J Med 2016*), panobinostat; pas très accessible au Canada (*San Miguel J, Lancet Oncol 2014*)

Nouveaux agents qui pourraient devenir des traitements de fond inclus dans les prochains traitements d'association :

- De nombreux nouveaux médicaments ont permis d'obtenir une meilleure tolérabilité comparativement aux traitements de référence actuels; ils sont donc très intéressants pour les associations médicamenteuses
- La disponibilité de si nombreux agents et combinaisons possibles **a rendu plus complexe l'établissement d'une séquence thérapeutique**
- *Mises à jour d'études cliniques notables pour les patients exposés au lénalidomide et au bortézomib et réfractaires à ces agents dans le contexte du myélome multiple R/R au stade initial :*
 - Étude OPTIMISMM : Pomalidomide (Pom) Vd versus Vd (*Richardson et al. Congrès annuel de l'ASCO, présentation orale 800I; 2018*)
 - MM014 : daratumumab + Pom/Dex (*Siegel, Leukemia 2019*)
 - Étude Apollo de phase III en cours
 - ICARIA : isatuximab + Pom/Dex (*Attal, Lancet 2019*)
 - Remarque : L'isatuximab a récemment été homologué par Santé Canada et son coût est remboursable par les assureurs privés. Les régimes provinciaux n'ont pas encore rendu de décision quant à son remboursement.
 - CANDOR : carfilzomib plus daratumumab (*Usmani ASH 2019*)

Résultats médiocres chez les patients réfractaires aux anticorps monoclonaux anti-CD38

- La réussite du traitement par le daratumumab a entraîné une exposition précoce de nombreux patients à ce traitement au stade initial de leur maladie : **la question de savoir quelle suite donner à un patient qui devient réfractaire au daratumumab se pose plus souvent.**

La suite des choses :

- Nouveaux traitements dotés de **nouveaux modes d'action** à surveiller :
 - Vénétoclax : inhibiteur de la protéine BCL-2
 - Sélinexor : premier inhibiteur XPO1 de sa classe
 - Balantamab (GSK2857916) : anticorps monoclonal humanisé afucosylé de type IgG1 anti-BCMA
 - Teclistamab (JNJ-64007957) : anticorps humanisé bispécifique DuoBody® de type IgG-4 qui se lie au BCMA et au CD3
 - Idécabtagène vicleucel : thérapie CAR-T ciblant le BCMA
 - bb21217 : thérapie CAR-T ciblant le BCMA de nouvelle génération
 - JNJ-4528 : thérapie CAR-T ciblant le BCMA
 - CC-92480 : nouveau CELMoD
- **Les publications actuelles ne fournissent pas de consignes pour toutes les situations**
 - Chaque approche doit être personnalisée
 - **La question du remboursement d'un médicament sera déterminante**

**Pour passer en revue la présentation originale par D' Kevin Song,
BC Cancer du CHC National 2020, cliquer ici**

NOUVEAUX PROGRÈS DANS L'AMYLOSE

Contenu tiré du CHC d'octobre 2020 (D^r Chris Venner / Cross Cancer Institute).

Adapté à la perspective du Québec

Les traitements contre l'amylose à chaînes légères se sont multipliés grâce aux progrès réalisés dans le traitement du myélome multiple.

Importance de la stadification des populations à l'étude

- Chez les patients au stade initial de la stadification Mayo basée sur des biomarqueurs cardiaques, le décès précoce était improbable, de sorte que l'objectif du traitement est la prévention de dépôts additionnels de fibrilles amyloïdes et le maintien/l'amélioration de la fonction organique
- Chez les patients au stade avancé de la stadification Mayo basée sur des biomarqueurs cardiaques, le grand problème est de pallier la dysfonction sévère des organes vitaux à l'origine des décès précoces (principalement de cause cardiaque)
- Notons que le décès précoce est un problème survenant pendant le traitement de première intention, ce qui explique que l'implication du stade Mayo en présence d'une maladie récidivante soit moins claire

Critères de réponse : mesurent de l'impact sur le clone, l'impact sur les organes, ainsi que les défaillances organiques ou les décès liés à la maladie

- Il importe d'étudier les critères de réponse pour comprendre et interpréter adéquatement les résultats des études

Principaux progrès lors de trois essais cliniques de phase III :

- **Bortézomib + agent alkylant + stéroïdes : cyclophosphamide + bortézomib, dexaméthasone (CyBorD)** (Venner et al., Blood 2012, Mikhael et al., Blood 2012, Jaccard et al., Haematologica 2014), **Bortézomib-Mdex** (Efsthios Kastritis et al., JCO 2020)
 - Est devenu le traitement de référence au Canada depuis que des études ont montré une réponse plus accentuée et une meilleure survie
- **Ixazomib-dexaméthasone** : Étude Tourmaline-AL1 (Dispenziari et al., ASH 2019)
 - Fondée sur la réussite des inhibiteurs du protéasome dans le traitement de l'amylose à chaînes légères : administration orale, meilleur profil de toxicité neurologique et toxicité GI réduite
 - Activité claire, mais le principal critère d'évaluation n'a pas été satisfait (un problème possiblement lié au plan de l'étude)
- **Daratumumab par voie sous-cutanée + CyBorD** : Étude ANDROMEDA (Efsthios Kastritis et al., EHA25 Virtual 2020)
 - Les réponses au traitement DARA-CyBorD étaient plus accentuées et sont apparues plus rapidement; des progrès ont été observés dans quasiment tous les sous-groupes examinés
 - **L'association Dara-CyBorD reflète véritablement les nouveaux traitements de référence**

La suite des choses :

- L'ajout du daratumumab au traitement de référence de première intention canadien a entraîné des réponses hématologiques et organiques sans précédent, ainsi qu'une maîtrise de la maladie au fil du temps
 - **Des questions demeurent :**
 - Impact en présence du stade IIIB de Mayo?
 - Durabilité des réponses (notamment chez ceux ayant obtenu une RPTB ou une RC) comparativement à la GCSA
 - Faisabilité et efficacité de la reprise du traitement
 - Faisabilité, efficacité et nécessité de l'incorporer dans le paradigme d'une GCSA
- Les **études sur le traitement ciblant les fibrilles amyloïdes se poursuivent**, mais elles se font plutôt discrètes

Pour passer en revue la présentation originale par D^r Chris Venner, Cross Cancer Institute du CHC National 2020, cliquer [ici](#)

