

## À PROPOS DE L'AUTEUR



### Martha Louzada, MD, MSc

Dre Martha Louzada, B.Sc., M.D., M.Sc. est une hématalogue née au Brésil, pays où elle a complété sa formation médicale. Elle est professeure agrégée de médecine et consultante en hématologie à l'Université de Western Ontario (UWO)/London Health Sciences Centre, à London en Ontario, où elle a rejoint le Département de médecine en juillet 2010. Elle est titulaire d'une affectation multiple en oncologie au London Regional Cancer Program (LRCP) ainsi qu'en tant que professeure agrégée au Département d'épidémiologie et de biostatistique de l'UWO depuis 2013. La Dre Louzada est actuellement directrice du groupe de travail sur le myélome multiple au LRCP.

Elle s'intéresse particulièrement au domaine de la thromboembolie veineuse et cancer, ainsi qu'à la recherche translationnelle dans le myélome. Elle compte plus de 50 publications revues par des pairs et 30 affiches ou présentations orales lors de réunions internationales sur l'hématologie.

## PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME MULTIPLE : QUE SE PASSE-T-IL APRÈS UN TRAITEMENT À BASE DE LÉNALIDOMIDE?

Au cours des deux dernières décennies, une myriade de nouvelles stratégies d'association et de nouveaux agents thérapeutiques pour le traitement du myélome multiple (MM) ont été développés. De nouvelles classes de médicaments telles que les inhibiteurs du protéasome, les immunomodulateurs et les anticorps monoclonaux, ont démontré des résultats d'efficacité très prometteurs en ce qui concerne les paramètres de survie et d'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de myélome<sup>1-7</sup>. Des données du Royaume-Uni montrent que sur une période de quinze ans, de 2003 à 2017, 52,6 % des patients atteints de myélome étaient en vie cinq ans après leur diagnostic et 29 % après dix ans. D'autres chercheurs ont évalué la base de données *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* pour estimer la probabilité de survie des patients atteints de myélome, en comparant les stratégies de thérapies non nouvelles avec les nouvelles thérapies (p. ex. bortézomib, lénalidomide, pomalidomide) (**Figure 1**)<sup>8</sup>. Dans l'ensemble, 7 139 patients atteints de MM nouvellement diagnostiqués entre 2006 et 2012 ont pu être reliés au registre des décès (*Master Death File*) de l'administration de la sécurité sociale pour l'analyse. Les patients âgés de moins de 65 ans au moment du diagnostic avaient une meilleure survie que ceux âgés de 65 ans et plus ( $p < 0,01$ ) et 19,5 % des patients atteints de MM ont subi une autogreffe de cellules souches (AGCS) au cours de cette même période, avec une meilleure survie que ceux qui n'ont pas subi d'AGCS ( $p < 0,01$ ). Parmi la cohorte nouvellement diagnostiquée qui a reçu un traitement contre le MM ( $n = 4902$ ), les patients traités par

de nouvelles thérapies dans l'année suivant le diagnostic ont montré une survie significativement meilleure que ceux qui n'ont reçu que des thérapies non nouvelles ( $p = 0,01$ ). Dans cet ensemble de données important, une plus grande proportion de patients atteints de MM était en vie 2 ans après le diagnostic en 2012 (87,1 %), qu'en 2006 (69,9 %), alors que la survie à 2 ans était constante pour les patients témoins appariés sans MM (93,9 - 97,4 %) pendant la même période<sup>8</sup>.

Malgré les améliorations des résultats en matière de survie, l'ajout de ces nouveaux agents à l'arsenal thérapeutique du MM a également entraîné une augmentation du coût à vie du traitement du MM. Dans l'étude susmentionnée, les chercheurs ont constaté que les coûts totaux des soins de santé, toutes causes confondues, par patient par mois (PPPM), ont passé de 3 263 \$ PPPM en 2000 à 14 656 \$ PPPM en 2014 chez les patients atteints de MM nouvellement diagnostiqués. Les raisons principales décrites étaient entre autres, les coûts des services ambulatoires, tels que les consultations de laboratoire, de radiologie et de médecin<sup>8</sup>. Au Canada, même si plus de 60 %<sup>9</sup> de la population dispose d'une assurance-médicaments privée, les coûts élevés associés au traitement du MM relèvent principalement d'un financement par le système public. Une analyse canadienne réalisée en 2014 chez des patients non admissibles à la GCS, a calculé et comparé le coût annuel total des médicaments des deux options de traitement d'entretien. Les coûts étaient basés sur 1,3mg/m<sup>2</sup> de bortézomib aux jours 1, 4, 8, 11 tous les

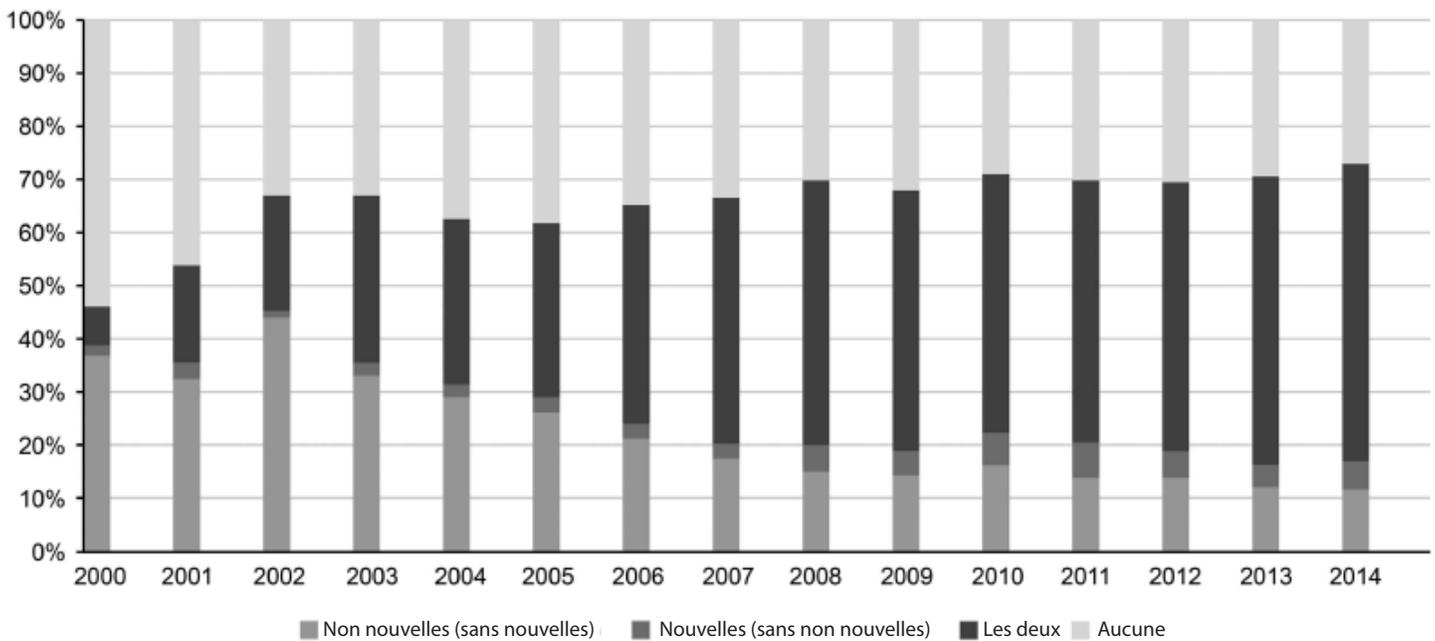


Figure 1. Thérapies du myélome multiple utilisées dans l'année suivant le diagnostic, selon l'année du diagnostic.

Remarque : les thérapies nouvelles comprennent : bortézomib, carfilzomib, lénalidomide, panobinostat, pomalidomide et thalidomide. Les thérapies non nouvelles sont les suivantes : trioxyde d'arsenic, bendamustine, busulfan, cisplatine, cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide, melphalan, prednisone, dexaméthasone, rituximab, vincristine et vorinostat; adapté de Fonseca et al, 2017.

trois mois, plus 50 mg de prednisone tous les deux jours, ou 10 mg de lénalidomide aux jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours. Les coûts administratifs comprenaient le temps des infirmières en oncologie, la charge de travail des pharmaciens, les coûts de la pharmacie, y compris une marge bénéficiaire de 10 % et les frais d'exécution des ordonnances, qui ont été ajoutés au coût d'acquisition du bortézomib et de la lénalidomide, respectivement. Les coûts unitaires et les coûts de main-d'œuvre ont été obtenus de sources publiques canadiennes. Les résultats de cette analyse de l'impact des coûts au Canada ont démontré que les coûts annuels totaux du traitement par patient étaient de 20 106 \$ pour le bortézomib et de 108 741 \$ pour la lénalidomide<sup>10</sup>. Ainsi, l'accès à certains médicaments ou associations de médicaments est restreint pour les patients atteints de myélome et les cliniciens canadiens, même si cette approche est compréhensible du point de vue de l'utilisation des ressources publiques.

Au cours de la dernière décennie, la lénalidomide est devenue la base de traitement la plus utilisée pour le myélome multiple (MM), tant pour les traitements de première ligne que pour les rechutes<sup>1-7</sup>. Au Canada, le traitement à base de lénalidomide est approuvé pour les patients atteints de MM nouvellement diagnostiqués, non-candidats à une greffe, en association avec la dexaméthasone ou en trithérapie avec le bortézomib et la dexaméthasone (VRd et RVd Lite) ainsi qu'en association avec le daratumumab et la dexaméthasone (DRd)<sup>2-4</sup>. Chez les patients admissibles à une greffe (AG), la lénalidomide est approuvée en traitement d'entretien en monothérapie après l'AGCS, une fois qu'une récupération hématologique

adéquate (NAN  $\geq 1000/\text{mm}^3$ ; plaquettes  $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ ) est obtenue. Il peut être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Dans certaines juridictions, le VRd est financé en tant qu'option en pré-greffe.

L'ajout de lénalidomide en tant que traitement d'entretien après une AGCS a amélioré la survie sans progression (SSP) chez les patients AG, comme l'a confirmé l'étude en contexte réel de soins (*real world evidence*) du Canadian Myeloma Research group (CMRG). Cette étude a inclus 1256 patients dont 57,6 % ont reçu de la lénalidomide en traitement d'entretien. La SSP médiane était de 58,2 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 52,0 à 64,0) dans le groupe lénalidomide, ce qui était significativement supérieur aux 34,6 mois du groupe non-lénalidomide (IC à 95 % : 30,7 à 37,7,  $p < 0,0001$ )<sup>11</sup>. Au Canada, le traitement d'entretien par lénalidomide est habituellement utilisé jusqu'à la progression, étant donné les limites de remboursement du financement public pour la réutilisation des médicaments. Par conséquent, presque tous les patients exposés à la lénalidomide deviendront inévitablement réfractaires au médicament, à moins que le traitement ne soit interrompu précocement en raison d'effets indésirables. De plus, la séquence des thérapies post-lénalidomide pose un autre défi, car plusieurs études ont évalué les résultats des thérapies anti-myélome chez des patients exposés et réfractaires à la lénalidomide, suggérant que les résultats pourraient être meilleurs pour les personnes exposées à la lénalidomide mais non résistantes<sup>12-14</sup>.

Dans le cadre d'une rechute, le premier choix de traitement de deuxième ligne pour les patients n'ayant jamais reçu de

lénalidomide comprend une association de daratumumab (un anticorps monoclonal anti-CD38), de lénalidomide et de dexaméthasone (DRd). Dans l'essai pivot POLLUX, 569 patients atteints de myélome multiple ayant reçu une ou plusieurs lignes de traitement antérieures, ont été randomisés pour recevoir de la lénalidomide et de la dexaméthasone soit seuls (groupe témoin), soit en association avec le daratumumab (groupe daratumumab). Le paramètre d'évaluation principal était la survie sans progression. Dans une analyse intermédiaire spécifiée au protocole, avec un suivi médian de 13,5 mois, 169 événements de maladie en progression ou de décès ont été observés (chez 53 des 286 patients [18,5 %] dans le groupe daratumumab contre 116 des 283 patients [41,0 %] dans le groupe témoin; rapport des risques instantanés [RRI ou HR] 0,37; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,27 à 0,52;  $p < 0,001$  par test log-rank stratifié). Le taux de survie sans progression Kaplan-Meier à 12 mois était de 83,2 % (IC 95 %, 78,3 à 87,2) dans le groupe daratumumab, contre 60,1 % (IC 95 %, 54,0 à 65,7) dans le groupe témoin. Dans un suivi à long terme, les patients DRd ont obtenu une survie médiane sans progression de 47 mois<sup>6,15</sup>.

Pour les patients exposés ou réfractaires à la lénalidomide, il existe plusieurs options potentielles. L'étude OPTIMISM a évalué l'impact de la pomalidomide, du bortézomib et de la dexaméthasone (PVd) par rapport au bortézomib et à la dexaméthasone (Vd) chez des patients ayant reçu 1 à 3 lignes de traitement antérieures<sup>16</sup>. Dans cette étude, tous les patients avaient reçu un régime antérieur à base de lénalidomide pendant au moins 2 cycles consécutifs. La SSP médiane dans le groupe PVd était de 11,2 mois, comparativement à 7,1 mois dans le groupe Vd (médiane de 11,2 mois [IC à 95 % : 9,66 à 13,73] contre 7,1 mois [5,88 à 8,48]; RRI de 0,61, IC à 95 % : 0,49 à 0,77;  $p < 0,0001$ )<sup>16</sup>. Une analyse récente de sous-groupe de l'étude OPTIMISM a évalué les résultats chez les patients à la première rechute ( $N = 226$ ) en fonction du statut réfractaire à la lénalidomide, de l'exposition antérieure au bortézomib et d'une AGCS antérieure. Les résultats de cette analyse montrent que le PVd en deuxième ligne a significativement amélioré la SSP par rapport au Vd chez les patients réfractaires à la lénalidomide (17,8 vs 9,5 mois;  $p = 0,0276$ ) et qu'il était légèrement meilleur chez les patients non réfractaires à la lénalidomide (22,0 vs 12,0 mois;  $p = 0,0491$ ). Une amélioration significative du taux de réponse global a également été observée avec le PVd par rapport au Vd chez les patients réfractaires à la lénalidomide (85,9 % c. 50,8 %;  $p < 0,001$ ) et les patients non réfractaires à la lénalidomide (95,7 % c. 60,0 %;  $p < 0,001$ ), avec des résultats similaires indépendamment de l'utilisation antérieure de bortézomib ou de l'AGCS. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé. Ces données démontrent le bénéfice du PVd lors de la première rechute, y compris immédiatement après l'échec du traitement initial par lénalidomide<sup>12</sup>.

Un autre essai pivot est l'étude CASTOR qui a évalué le daratumumab, le bortézomib et la dexaméthasone (DVd) par rapport au bortézomib et à la dexaméthasone (Vd) dans le MM en rechute<sup>13</sup>. Dans une analyse post-hoc de l'étude originale CASTOR, basée sur l'historique des traitements et un suivi plus long, les chercheurs ont démontré que le régime DVd prolongeait la survie sans progression (médiane : 16,7 c. 7,1 mois; RRI : 0,31; IC à 95 % : 0,24 à 0,39;  $p < 0,0001$ ) et améliorait le taux de réponse global (83,8 % c. 63,2 %;  $p < 0,0001$ ) par rapport au Vd. Le bénéfice du DVd en termes de survie sans progression était plus prononcé chez les patients n'ayant reçu qu'une ligne de traitement (médiane : non atteinte c. 7,9 mois ; RRI : 0,19; IC à 95 % : 0,12 à 0,29;  $p < 0,0001$ )<sup>14</sup>. Par contre, les patients réfractaires à la lénalidomide ont eu une réponse insatisfaisante avec une SSP médiane de seulement 9,8 mois.

D'autres schémas d'association à base de pomalidomide et de dexaméthasone sont actuellement en cours d'évaluation dans des études de phase II et III; ils comprennent l'ajout d'isatuximab, de carfilzomib, de daratumumab ou de cyclophosphamide<sup>16-18</sup>. La grande majorité des sujets inclus dans ces essais étaient des patients devenus réfractaires à la lénalidomide après deux lignes de traitement antérieures ou plus. Le taux de réponse global regroupé de ces essais est d'environ 70 %. Cependant, la SSP médiane regroupée est d'environ 10 mois, quel que soit le schéma thérapeutique utilisé<sup>19,20</sup>. Récemment, le CMRG a présenté les résultats de 73 patients traités dans un contexte réel de soins après un entretien de lénalidomide. La SSP médiane pour l'ensemble de la cohorte traitée par des régimes à base de daratumumab était de 16,96 mois (IC à 95 % : 11,47 à 23,44). La SSP médiane des régimes individuels a été rapportée comme suit, DPd : 17,65 mois, DRd : non atteint et DVd : 11,47 mois (valeur  $p = 0,46$ )<sup>18</sup>.

D'autres combinaisons de régimes en MM utilisant le sélinexor, un inhibiteur de la XPO1, ont été étudiées et montrent des résultats prometteurs. Elles ne sont actuellement pas financées par les fonds publics au Canada, mais elles pourraient être disponibles par le biais d'essais cliniques. Des agents émergents sont actuellement à l'étude comme le bélantamab mafodotine (un anticorps monoclonal conjugué ciblant le BCMA), les modulateurs du céréblon, la thérapie cellulaire CAR-T et les molécules bispécifiques mobilisatrices de lymphocytes T, qui ciblent diverses protéines membranaires des cellules du MM.

En résumé, la séquence des thérapies dans le MM est complexe. Les schémas thérapeutiques à base de lénalidomide représentent la pierre angulaire du traitement pour les patients atteints de MM nouvellement diagnostiqués et non admissibles à une greffe, et pour la phase d'entretien chez les patients admissibles à une

greffe. Bien qu'il existe de nombreuses combinaisons de médicament, potentielles à utiliser en deuxième intention et au-delà, les résultats des essais cliniques chez les patients réfractaires à la lenalidomide sont quelque peu décevants, avec une SSP médiane de seulement 10 à 12 mois. Les choix de traitement doivent être soigneusement étudiés pour tenir compte de la disponibilité, des effets indésirables liés au traitement et des résultats potentiels à long terme.

#### Références :

1. Benboubker, Lotfi, et al. "Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma." *New England Journal of Medicine* 371.10 (2014): 906-917.
2. Durie, Brian GM, et al. "Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT)." *Blood cancer journal* 10.5 (2020): 1-11.
3. Attal, Michel, et al. "Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma." *New England Journal of Medicine* 376.14 (2017): 1311-1320.
4. O'Donnell, Elizabeth K., et al. "A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma." *British journal of haematology* 182.2 (2018): 222-230.
5. Stewart, A. Keith, et al. "Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma." *New England Journal of Medicine* 372.2 (2015): 142-152.
6. Dimopoulos, Meletios A., et al. "Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma." *New England Journal of Medicine* 375.14 (2016): 1319-1331.
7. Facon, Thierry, et al. "Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial." *The Lancet Oncology* 22.11 (2021): 1582-1596.
8. Fonseca, Rafael, et al. "Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014." *Leukemia* 31.9 (2017): 1915-1921.
9. Brandt, Jaden, Brenna Shearer, and Steven G. Morgan. "Prescription drug coverage in Canada: a review of the economic, policy and political considerations for universal pharmacare." *Journal of pharmaceutical policy and practice* 11.1 (2018): 1-13.
10. Shustik, J., et al. "A Canadian cost impact analysis comparing maintenance therapy with bortezomib versus lenalidomide in multiple myeloma patients ineligible for stem cell transplant." *Value in Health* 17.3 (2014): A76.
11. H. Cherniawsky, Hannah M., et al. "The survival impact of maintenance lenalidomide: an analysis of real-world data from the Canadian Myeloma Research Group national database." *haematologica* 106.6 (2021): 1733.
12. Dimopoulos, Meletios, et al. "Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): outcomes by prior treatment at first relapse." *Leukemia* 35.6 (2021): 1722-1731.
13. Palumbo, Antonio, et al. "Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma." *New England Journal of Medicine* 375.8 (2016): 754-766.
14. Spencer, Andrew, et al. "Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR." *Haematologica* 103.12 (2018): 2079.
15. Bahlis, Nizar J., et al. "Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study." *Leukemia* 34.7 (2020): 1875-1884.
16. Richardson, Paul G., et al. "Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial." *The Lancet Oncology* 20.6 (2019): 781-794.
17. Chari, Ajai, et al. "Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 130.8 (2017): 974-981.
18. Attal, Michel, et al. "Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study." *The Lancet* 394.10214 (2019): 2096-2107.
19. M. Dimopoulos. *Blood* (2020) 136 (Supplement 1): 5–6
20. H Mian, *Blood*, abstract 133372