

À PROPOS DES AUTRICES



Christine Chen, M.D.

La D^{re} Christine Chen est directrice médicale du Programme de greffe de cellules souches autologues et du Programme de thérapie cellulaire clinique au *Princess Margaret Cancer Centre* (PM), *University Health Network* (UHN), à Toronto, Canada. Elle est nommée professeure associée à l'Université de Toronto (U of T) en tant que membre du Groupe de recherche clinique pour le myélome multiple et les maladies associées aux cellules B matures, y compris la macroglobulinémie de Waldenström (MW). Le PM est le plus grand centre de soins tertiaires pour le cancer au Canada, réalisant plus de 300 greffes de cellules souches autologues et recevant plus de 400 nouveaux cas de myélome par an. La D^{re} Chen a dirigé la mise en œuvre du standard de soins pour la thérapie CAR-T au PM et elle supervise les soins cliniques de plus de 50 patients CAR-T par an. En tant que chercheuse clinique, la D^{re} Chen s'intéresse au développement de nouvelles approches pour le myélome, la MW et la LLC.

Paola Neri, M.D., PhD

La D^{re} Paola Neri, M.D., Ph. D., est professeure agrégée de médecine, médecin traitant au Département d'hématologie de l'Université de Calgary et membre du *Arnie Charbonneau Cancer Institute*. Depuis janvier 2019, elle est la directrice scientifique du *Precision Oncology Hub*, un laboratoire de recherche translationnelle au *Tom Baker Cancer Centre* (TBCC) à Calgary.

D^{re} Neri a obtenu son diplôme de médecine en 2000 de l'Université Magna Græcia de Catanzaro, en Italie. Elle a complété en 2005 sa spécialité en oncologie médicale également à l'Université Magna Græcia de Catanzaro en Italie, et obtenu son Ph. D. en oncologie moléculaire et immunologie expérimentale en 2011. De 2003 à 2006, elle a été associée de recherche au *Dana Farber Cancer Institute* de la Harvard Medical School à Boston (É.-U.), sous le mentorat du Dr Kenneth Anderson. Ses recherches portent principalement sur l'étude du myélome multiple (MM), avec un intérêt particulier pour le développement de médicaments et les études génomiques, dans le but de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques pour cette maladie incurable.



UNE REVUE DU MÉCANISME D'ACTION, DE L'INNOCUITÉ ET DE L'EFFICACITÉ DE SÉLINEXOR DANS LE MYÉLOME MULTIPLE

Introduction

L'arsenal thérapeutique disponible pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire (MMRR) s'est considérablement élargi au cours des dernières années, mais il existe encore des lacunes dans le traitement. Lors des premières rechutes (1 à 3 lignes antérieures), les associations d'anticorps monoclonaux (AcM) avec une base de lénalidomide ou de bortézomib (p. ex., DRd, DVd) ont été les piliers du traitement. Les associations reposant sur des bases de seconde génération telles que la pomalidomide et le carfilzomib (p. ex., PCd, PVd) étant largement réservées aux rechutes plus tardives (après 2 lignes antérieures). Toutefois, l'utilisation croissante d'associations de médicaments de classes multiples en première ligne (p. ex., DRd, RVd) et l'évolution vers des traitements en continu jusqu'à la progression, rendent les patients fortement exposés et réfractaires aux médicaments au moment de la rechute précoce, nécessitant des traitements avec de nouveaux mécanismes d'action. Le sélinexor est sur le point de combler un besoin non satisfait grâce à un mécanisme d'action unique, qui ne se superpose pas aux autres agents disponibles. Le XPOVIO® (sélinexor) est indiqué en association avec le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur¹. Le SVD a reçu l'approbation de Santé Canada le 31 mai 2022. Cette revue présentera des données sur le mécanisme d'action du sélinexor, son efficacité en association avec

la dexaméthasone et bortézomib (Sd, SVd), la posologie et les schémas posologiques, de même que la prise en charge des toxicités les plus fréquentes et distinctes.

Mécanisme d'action

Le sélinexor est un inhibiteur oral sélectif de la protéine d'exportation nucléaire, également connue sous le nom de l'exportine 1 (XPO1). Il est le premier d'une nouvelle classe thérapeutique pour les patients atteints de MM. Le sélinexor bloque la fonction de XPO1, sans affecter les autres transporteurs nucléaires, en se liant de façon réversible à Cys528 dans la poche de liaison-cargo de XPO1². La XPO1 est responsable du transport, du noyau vers le cytoplasme, de plus de 200 cibles y compris les protéines suppressives de tumeurs (*tumor suppressor protéines*, TSP) et les ARNm d'oncoprotéines. Plusieurs de ces protéines sont des suppresseurs de tumeurs et des régulateurs négatifs du cycle cellulaire tels que p53, RB1 et p21, entre autres. Le traitement des cellules cancéreuses par le sélinexor induit la rétention nucléaire des TSP et bloque l'exportation des ARNm d'oncoprotéines liées à eIF4E, ce qui entraîne l'apoptose, la réduction des niveaux de proto-oncoprotéines et l'altération de l'ostéoclastogenèse^{2,3}. L'altération du signal de l'exportation nucléaire est reconnue comme facteur activateur de l'oncogenèse. Ainsi, la plupart des tumeurs malignes hématologiques et solides, y compris le MM, surexpriment XPO1 et sa surexpression est souvent corrélée à une maladie agressive et à un mauvais pronostic^{2,3}.

Abréviations des schémas: DVd – daratumumab, bortézomib, dexaméthasone, DRd – daratumumab, lénalidomide, dexaméthasone, PCd – pomalidomide, cyclophosphamide, dexaméthasone, PVd – pomalidomide, bortézomib, dexaméthasone, Kd – carfilzomib, dexaméthasone, RVd – lénalidomide, bortézomib, dexaméthasone, Sd – sélinexor, dexaméthasone, SVD – sélinexor, bortézomib, dexaméthasone.

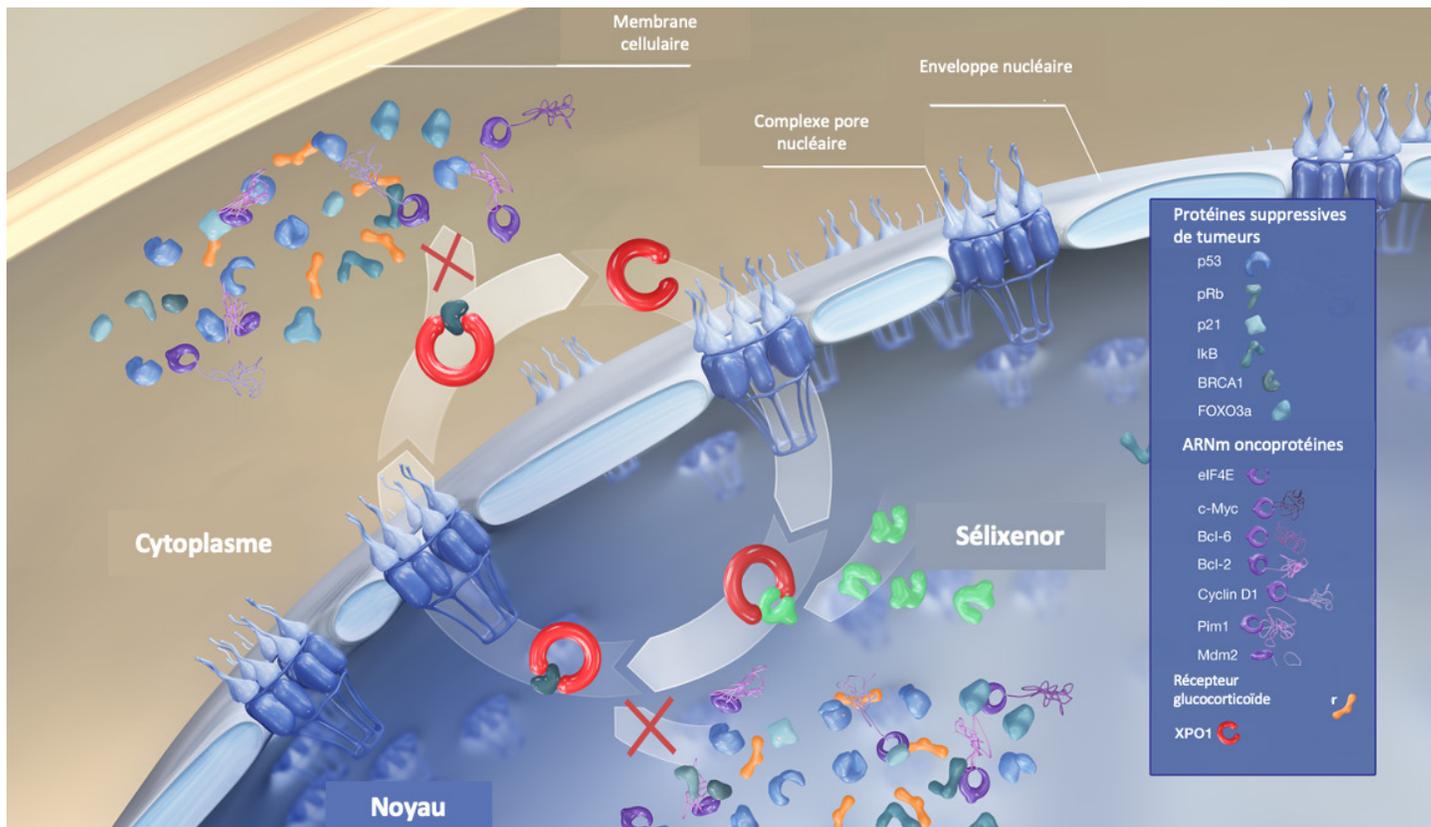


Figure 1: Mécanisme d'action du sélénixor; avec l'aimable autorisation de Karyopharm

De plus, un criblage d'interférence par ARN à l'échelle du génome a identifié XPO1 comme un gène essentiel requis pour la survie et la prolifération du MM⁴, soulignant son potentiel en tant que cible thérapeutique (**Figure 1**).

Des études précliniques ont démontré l'activité anti-MM du sélénixor en monothérapie et des interactions synergiques ont été observées lorsqu'il était associé à des glucocorticoïdes, des inhibiteurs du protéasome et des agents immunomodulateurs^{5,6}. Ces résultats ont conduit à l'évaluation des inhibiteurs de XPO1 pour le traitement du MM et plusieurs essais cliniques prospectifs ont été menés pour étudier l'innocuité et l'efficacité de traitements à base de sélénixor chez les patients atteints de MMRR⁷.

Notamment, lorsque le sélénixor est associé aux inhibiteurs du protéasome (IP), il a montré une activité synergique dans les cellules de MM résistantes aux IP et dans des modèles murins de xéno greffe de MM, et ce, grâce à la suppression de l'activité transcriptionnelle de NF- κ B et l'induction d'une réponse de stress ribosomique^{5,6,8,9}. Cette activité synergique avec les IP a justifié le développement de l'essai BOSTON dans lequel le sélénixor a été associé au bortézomib et à la dexaméthasone (SVd) chez des patients atteints de MM.

L'essai BOSTON

L'étude BOSTON (NCT03110562)¹⁰ est un essai de phase III, prospectif, à devis ouvert et multicentrique qui a recruté 402 patients dans 123 sites, répartis dans 21 pays dans le monde, dont 12 sites canadiens (**Figure 2**). Un devis en mode ouvert était nécessaire en raison des différences de posologie entre le sélénixor et le bortézomib et les résultats d'efficacité ont été confirmés par un comité d'examen indépendant (CEI).

Cet essai a été la première grande étude de phase III à comparer la trithérapie de sélénixor, bortézomib et dexaméthasone administrée une fois par semaine (SVd) à un bras standard de bortézomib et dexaméthasone administrés deux fois par semaine (Vd). Il est intéressant de noter que le schéma posologique hebdomadaire du bortézomib a entraîné une réduction de 40 % de l'utilisation globale du bortézomib et une diminution de 37 % des visites en clinique, par rapport au schéma posologique bihebdomadaire de Vd¹⁰. Ce calendrier d'utilisation du bortézomib à une fois par semaine reflète également la pratique

canadienne standard où le bortézomib est utilisé chaque semaine pour réduire ses effets secondaires.

L'étude BOSTON a inclus 402 patients dont l'âge médian était de 67 ans (intervalle 38 à 90 ans) et qui avaient reçu une médiane de deux traitements antérieurs. Les principaux critères d'inclusion et d'exclusion ainsi que les critères de stratification de l'étude sont résumés à la **Figure 3**. Un traitement antérieur par un IP (seul ou en association) était permis, à la condition que le patient ait obtenu au moins une réponse partielle (RP), que l'arrêt de traitement ne soit pas dû à une toxicité de grade ≥ 3 liée au traitement et que ≥ 6 mois se soient écoulés depuis la dernière dose d'IP¹⁰.

Soixante-neuf pour cent des patients (n = 279) avaient déjà été traités par bortézomib, tandis que 38 % (n = 154) avaient déjà été exposés à la lénalidomide. Une cytogénétique de haut risque, définie par la présence d'une délétion 17p, une t(4;14), une t(14;16) et d'un gain de 1q, était présente chez 48 % (n = 190) des patients¹⁰.

La **Figure 2** révisé le schéma posologique des patients recrutés dans l'étude BOSTON. Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à la progression de la maladie, la décision du médecin, le retrait du consentement ou des effets indésirables inacceptables. Après confirmation de la progression de la maladie, 74 patients (36 %) du groupe Vd ont changé de groupe (*crossover*) afin de recevoir XVd ou Xd, conformément au protocole de l'étude¹⁰.

BOSTON : Efficacité (SSP, TRG, DDR, Temps avant le prochain traitement [TTNT] et SG)

Le paramètre d'évaluation principal de survie sans progression (SSP) a été atteint avec une SSP médiane significativement plus longue dans le bras SVd comparativement au bras Vd (13,93 mois [IC à 95 % : 11,73 à non atteinte] vs 9,46 mois [IC à 95 % : 8,11 à 10,78]; $p = 0,0075$), respectivement. Ceci correspond à un bénéfice de SSP de 4,47 mois par rapport au Vd deux fois par semaine, soit un bénéfice cliniquement significatif dans cette population de patients¹⁰. En cohérence avec l'amélioration de la SSP, les paramètres d'évaluation secondaires ont également favorisé le SVd par rapport au Vd avec un TRG de 76,4 % vs 62,3 % ($p = 0,0012$); une \geq TBRP de 44,6 % vs 32,4 % ($p = 0,0082$)

BOSTON : Une étude de phase 3 randomisée, contrôlée, en mode ouvert, mondiale.

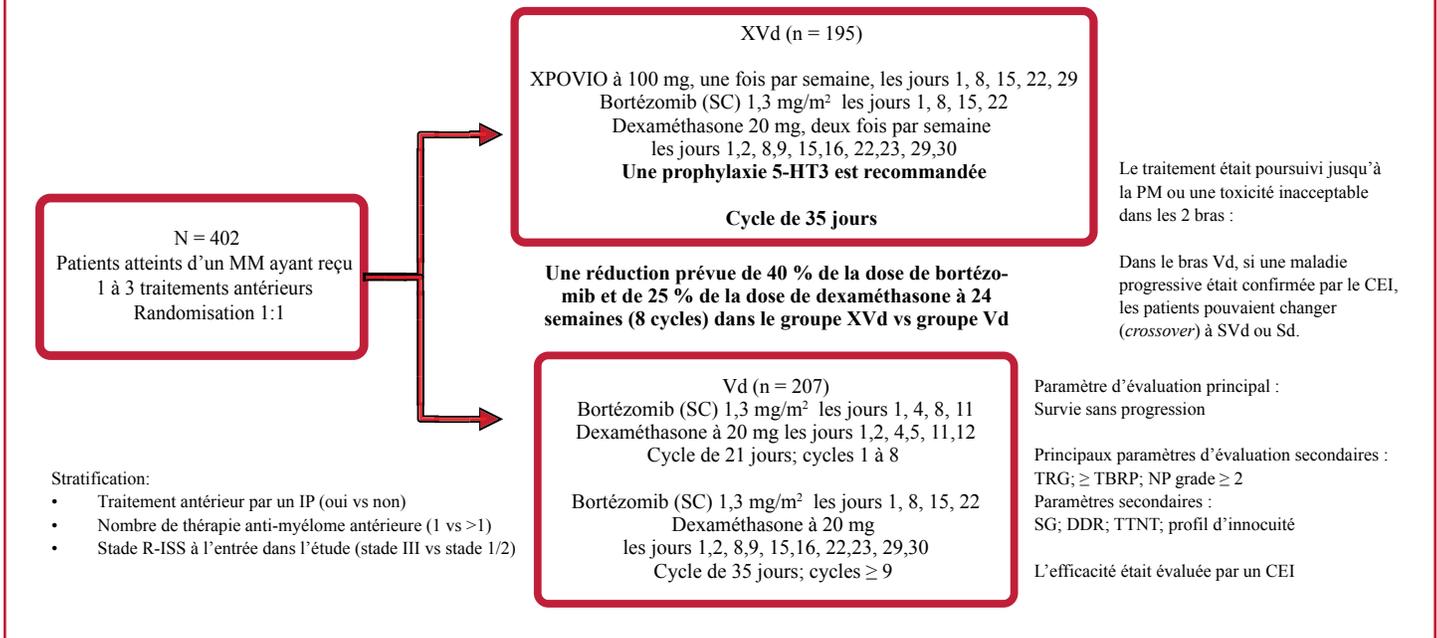


Figure 2. Devis de l'étude BOSTON; adapté de Grosicki et al., 2020

CEI = comité d'examen indépendant; DDR = durée de la réponse; NP = neuropathie périphérique; PM = progression de la maladie, SG = survie globale; SSP = survie sans progression; TBRP = très bonne réponse partielle; TRG = taux de réponse global; TTNT = time to next therapy, temps avant le prochain traitement.

et un TTNT médian 16,13 vs 10,84 mois ($p = 0,0012$). On a également observé un intervalle sans traitement médian plus long pour les patients ayant reçu un nouveau traitement contre le MM dans le groupe SVd, soit 28,0 jours (intervalle, 1 à 447), que dans le groupe Vd, soit 14,0 jours (intervalle, 1 à 419)¹⁰. Au moment de l'analyse primaire (18 février 2020), la SG médiane n'avait pas été atteinte pour le bras SVd et celle dans le bras Vd était de 24,97 mois (IC à 95 % : 23,49 mois à non atteinte).

L'incidence de neuropathie périphérique (NP) était significativement plus faible ($p = 0,0010$) dans le groupe SVd (32 %) que dans le groupe Vd (47 %), indépendamment du grade de NP. De plus, il y avait une incidence numériquement plus faible de NP de grades 3 et 4 avec le bras SVd (4,6 %) comparé au Vd (8,8 %). Il convient de noter que la NP était l'effet indésirable (EI) le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt du traitement, touchant 4,6 % des patients dans le groupe SVd contre 7,4 % dans le groupe Vd¹⁰.

Des améliorations de SSP et de TRG, ainsi qu'un profil d'innocuité généralement gérable ont été observés dans divers sous-groupes de patients, notamment chez les patients présentant une cytogénétique de haut risque et chez les personnes âgées (> 65 ans) (Figure 4)¹⁰.

Une analyse post hoc a été réalisée dans les essais BOSTON et STOMP afin d'évaluer l'efficacité du SVd chez les patients présentant

une cytogénétique de haut risque (Cyto-HR). Le groupe à Cyto-HR comprenait les patients avec au moins l'une des anomalies cytogénétiques suivantes lors du diagnostic initial ou du dépistage : del(17p), t(4;14), t(14;16) ou gain(1q) (≥ 3 copies). Comme le montre la Figure 5 ci-dessous, les patients avec une Cyto-HR présentaient une SSP et un TRG comparables à ceux atteints de cytogénétique de risque standard (Cyto-RS) avec une SSP médiane de 12,9 mois et 16,6 mois, respectivement. En comparaison, les SSP rapportées dans les groupes Cyto-HR et Cyto-RS traités avec le bras contrôle Vd étaient de 8,6 et 9,5 mois, respectivement¹¹. Fait intéressant, des études in vitro ont démontré une sensibilité accrue au sélinexor d'échantillons de patients présentant principalement une cytogénétique de haut risque [(t 4;14) ou del(17p)] et d'échantillons de patients présentant une maladie proliférative (phase S plasmatique élevée), ce qui suggère un rôle potentiel du SVd dans le traitement des patients présentant des caractéristiques de haut risque¹².

Détails du schéma thérapeutique et modifications posologiques

La posologie de SVd et les étapes pour la réduction de la posologie sont détaillées dans la monographie de produit, et sont présentées au Tableau 1. L'élimination du sélinexor se fait principalement par transformation hépatique et excrétion fécale. Une insuffisance hépatique légère ne semble pas avoir d'impact sur la clairance, mais une posologie prudente doit être adoptée en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère,

Principaux critères d'inclusion	Principaux critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> • Présence d'une maladie en progression mesurable selon les critères de l'IMWG¹ • Patients ayant reçu 1 à 3 régimes anti-MM antérieurs (au moins une RP à un IP, si reçu) • Les patients avec une insuffisance rénale modérée ou sévère étaient admis (ClCr ≥ 20mL/min), mais les patients sous dialyse étaient exclus • Indice fonctionnel ECOG de 0 à 2 • Fonctions hépatique et hématopoïétique adéquates • NAN > 1 000/mL • Plaquettes > 75 000/mL 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropathie > grade 2 ou neuropathie avec douleur au début de l'essai ≥ grade 2 • Exposition antérieure à un SINE, dont le XPOVIO • Une tumeur maligne antérieure ayant nécessité un traitement, ou qui montre des signes de récurrence • Une condition médicale concomitante/une maladie/une infection active • Une leucémie plasmocytaire active • Un MM impliquant le SNC

Figure 3. Les principaux critères d'inclusion et d'exclusion ainsi que les critères de stratification de l'étude BOSTON; adapté de Grosicki et al., 2020

1. Critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG) : Kumar S, et al. *Lancet Oncology*. 2016. Kumar et al. *Leukemia* 2017.

ClCr = clairance de la créatinine; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IMWG = International Myeloma Working Group; NAN = nombre absolu de neutrophiles; SINE = selective inhibitor of nuclear export - inhibiteur sélectif de l'exportation nucléaire; SNC = système nerveux central.

Bénéfice constant de la SSP dans tous les sous-groupes*

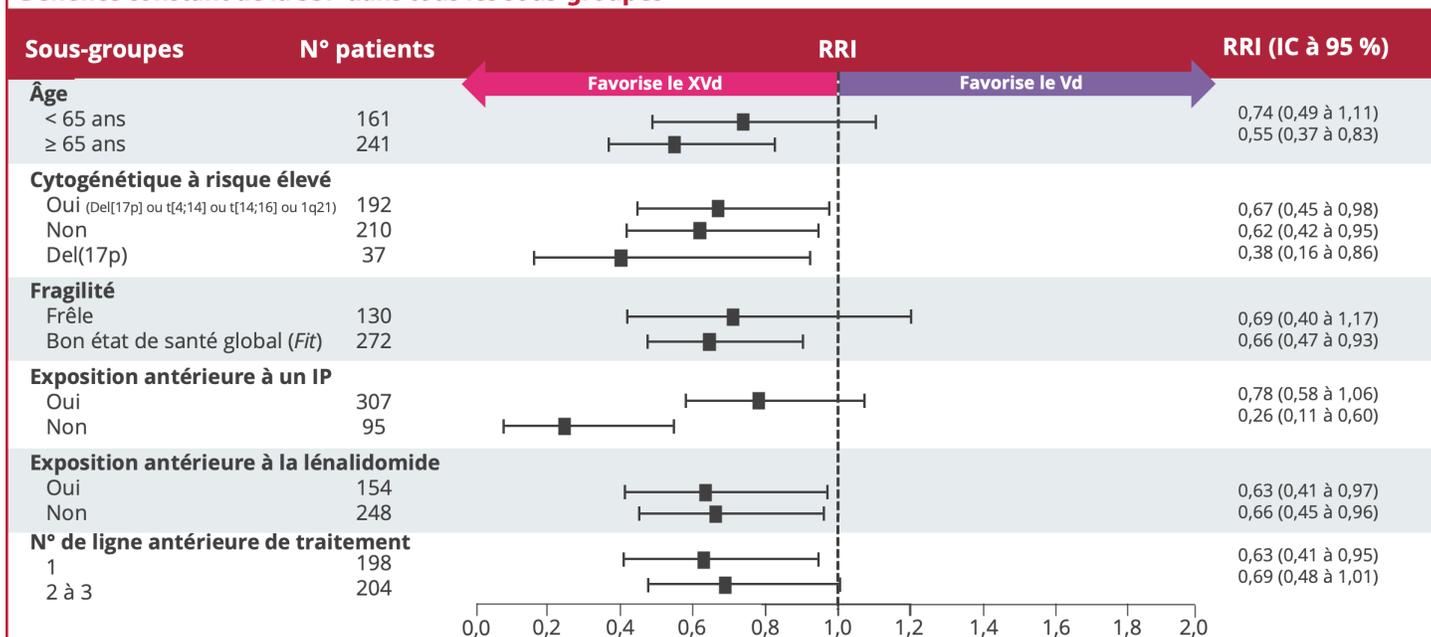


Figure 4. Analyse de sous-groupes préspecifiées pour la survie sans progression; adapté de Grosicki, 2020

1. Grosicki al. Lancet. 2020;396:1563-73.

* Toutes ces analyses de sous-groupes étaient de nature exploratoire, ne faisaient pas partie des objectifs de l'étude et ne contrôlent pas l'erreur de type 1. Ces analyses de sous-groupes n'avaient pas la puissance nécessaire ou n'étaient pas ajustées en fonction de la multiplicité pour évaluer la SSP dans ces sous-groupes préspecifiées. d = dexaméthasone; IC = intervalle de confiance; IP = inhibiteur du protéasome; RRI = rapport des risques instantanés; V = Velcade (bortézomib); X = XPOVIO (sélinexor).

	Del[17p] (N = 25)*	T[4; 14] (N = 25)*	Gain(1q) (N = 80)*	Haut risque combiné (N = 106)	Risque standard (N = 131)
SSP, mois	12,22	13,24	13,93	12,91	16,62
IC à 95 %	(5,82 à NA)	(12,91 à NA)	(7,95 à NA)	(7,95 à 17,77)	(11,76 à NA)
SG, mois	NA	20,44	NA	NA	NA
IC à 95 %	(18,53 à NA)	(17,77 à NA)	(21,39 à NA)	(18,53 à NA)	(NA à NA)
TRG, n (%)	18 (72,0)	22 (88,0)	59 (73,8)	81 (76,4)	91 (69,5)
IC à 95 %	(50,6 à 87,9)	(68,8 à 97,5)	(62,7 à 83,0)	(67,2 à 84,1)	(60,8 à 77,2)

Figure 5: Profil cytogénétique de haut risque des patients de BOSTON et STOMP; adapté de Bahlis et al., 2021

* sous-groupes avec plus de 10 patients

IC = intervalle de confiance; NA = non atteinte; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; SG = survie globale; TRG = taux de réponse globale

car peu de patients de ce type ont été évalués¹³. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en cas d'insuffisance rénale, mais le peu de données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) ou sous dialyse peut justifier une posologie prudente en début de traitement, et une augmentation graduelle de la dose avec attention. Le sélinexor n'est pas affecté de manière significative par les interactions médicamenteuses des enzymes CYP, bien qu'il soit prudent d'éviter l'utilisation concomitante de médicaments qui peuvent potentialiser les toxicités fréquentes du sélinexor (p. ex., les nausées, la diarrhée, les cytopénies).

Toxicités et prise en charge

La dose de 80 mg de sélinexor par voie orale deux fois par semaine est utilisée lorsqu'il est offert en monothérapie ou en doublet avec la dexaméthasone dans le MM lourdement prétraité^{14,15}. Cette posologie intensive peut être nécessaire pour obtenir le contrôle d'une maladie en progression rapide, mais elle peut être difficile à tolérer. Les EI tels que les nausées, les vomissements, la diarrhée, la fatigue et la thrombocytopénie sont fréquents et surviennent souvent au cours du cycle 1. Par conséquent, une intervention rapide est nécessaire pour éviter un arrêt précoce du traitement, avant que le bénéfice clinique ne

soit atteint. Lorsque le sélinexor est administré dans une association de triplet comme le SVd chez des patients moins lourdement prétraités, il peut être administré à une dose plus faible, soit une fois par semaine, ce qui entraîne une diminution des effets indésirables, même chez les patients âgés frêles^{10,16,17}.

Les toxicités non hématologiques les plus fréquemment observées avec le sélinexor sont liées au système gastro-intestinal. Avec le régime SVd, les toxicités gastro-intestinales tous grades confondus comprennent : les nausées (50 %), l'anorexie (35 %), la perte de poids (26 %), la diarrhée (32 %) et les vomissements (21 %) ¹⁰. Ces événements avaient tendance à être plus importants au cours du premier cycle, apparaissant fréquemment au cours de la première semaine et diminuant au cours des cycles suivants. Le sélinexor a la capacité de traverser la barrière hématoencéphalique. Les nausées, les vomissements et l'anorexie semblent avoir une médiation centrale. Ces éléments soutiennent donc l'utilisation d'antiémétiques à action centrale comme l'olanzapine ou l'ondansétron¹⁸. L'utilisation systématique des deux antiémétiques avant la première dose, ainsi qu'une hydratation préventive à domicile pendant les premiers jours du cycle 1 ou à proximité des jours de l'administration, peuvent éviter la nécessité de réduire la dose. Les autres

Posologie du SVd (cycle de 35 jours)

Sélinexor à 100 mg PO les jours 1, 8, 15, 22, 29	
Bortézomib à 1,3 mg/m ² SC les jours 1, 8, 15, 22	
Dexaméthasone à 40 mg PO les jours 1, 8, 15, 22, 29 (réduire la dose à 20 mg chez les personnes âgées)	
Modification de la posologie de sélinexor (SVd)	
Dose initiale	100 mg PO une fois par semaine
Première réduction de la dose	80 mg PO une fois par semaine
Deuxième fois réduction de la dose	60 mg PO une fois par semaine
Troisième fois réduction de la dose	40 mg PO une fois par semaine
Quatrième fois réduction de la dose	Cesser définitivement le traitement

Tableau 1. Le régime SVd et les modifications posologiques; monographie de produit XPOVIO, 2022¹

effets indésirables associés au sélinexor sont la fatigue, l'hyponatrémie et la perte de poids. Il est donc essentiel d'adopter une approche holistique faisant appel à des antiémétiques, à l'hydratation, à des conseils diététiques, à des compléments nutritionnels (y compris des comprimés de sel) et à une surveillance étroite des résultats de laboratoire, du poids et de l'état volumique, en particulier pendant la phase initiale du traitement. Dans l'essai BOSTON, des infections respiratoires (pneumonie, bronchite, infections des voies respiratoires supérieures) sont survenues chez 12 à 18 % des patients recevant le SVd. Il faut donc envisager une antibiothérapie prophylactique¹⁰. Bien que la réactivation du zona ne soit pas couramment signalée dans les essais sur le sélinexor, une prophylaxie antivirale est justifiée avec le SVd en raison des risques connus avec le bortézomib. La neuropathie sévère est peu fréquente avec le SVd (5 %), en raison de l'absence de neurotoxicité du sélinexor et du schéma d'administration hebdomadaire du bortézomib^{10,19}.

L'effet indésirable hématologique le plus fréquent associé au sélinexor est la thrombocytopénie, bien que l'incidence de 60 % (39 % de grade 3-4) avec le SVd puisse également être influencée par la thrombocytopénie liée au bortézomib¹⁰. La thrombocytopénie peut se manifester aussi rapidement que 7 jours après la première dose, avec des nadirs survenant dans un délai de 1 à 2 mois²⁰. De la thrombocytopénie sévère est plus probable chez les patients dont la numération plaquettaire initiale est < 75 x 10⁹/L au début du traitement. Par conséquent, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance hebdomadaire de la FSC au début du traitement¹⁵. Bien que des saignements d'importance clinique soient rares avec le SVd, 6 % des patients ont dû recevoir des transfusions de plaquettes et 2 % ont interrompu le traitement en raison d'une thrombocytopénie dans l'essai BOSTON¹⁰.

Le sélinexor n'est pas directement cytotoxique pour les mégacaryocytes, mais il provoque plutôt une inhibition des voies de signalisation de la thrombopoïétine. Par conséquent, les agonistes des récepteurs de la TPO ont été utilisés avec succès²¹. La neutropénie est moins fréquente avec le SVd (15 %; 9 % grades 3 et 4) et la neutropénie fébrile est rare¹⁰. Dans l'ensemble des essais sur le sélinexor, l'utilisation de facteur de croissance comme thérapie de soutien est fréquente (75 %) et l'utilisation de facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF), une ou deux fois par semaine, peut éviter la nécessité de réduire la dose de sélinexor²⁰. L'utilisation de facteurs de croissance complémentaires pour gérer les cytopénies peut être préférée à la réduction de la dose de sélinexor chez les patients qui n'ont pas encore atteint le contrôle de la maladie myélomateuse.

Le **Tableau 2** présente l'incidence des effets indésirables fréquents avec le SVd et des suggestions pratiques pour la prise en charge des toxicités liées au sélinexor.

Résumé : le rôle du SVd dans l'approche thérapeutique canadienne

Compte tenu de son mécanisme d'action unique, le sélinexor semble être un agent prometteur pour les patients atteints de MMRR. Tel que nous l'avons discuté, le SVd est très actif dans les rechutes précoces de

MM et il s'est avéré être généralement toléré avec des stratégies de prise en charge appropriées mises en place pour traiter les effets indésirables fréquents. L'optimisation de la posologie et les mesures de soutien sont essentielles pour maximiser la réponse et la tolérance et, par conséquent, les résultats du traitement à base de sélinexor.

Alors, où le triplet SVd pourrait-il le mieux s'intégrer dans l'approche thérapeutique canadienne? À la première rechute, la plupart des patients canadiens sont réfractaires à la lénalidomide, ayant progressé lors du traitement d'entretien à la lénalidomide suite à une greffe ou lors du traitement en continu à base de Rd s'ils ne sont pas admissibles à la greffe. Par conséquent, un triplet à base de bortézomib tel que le SVd peut être une option sensée par rapport aux triplets standard à base d'AcM (par exemple le DVd) chez les patients préférant une alternative orale ou chez ceux qui ne sont pas intéressés par à recevoir des immunothérapies, telles que la thérapie cellulaire CAR-T ou les molécules bispécifiques mobilisatrices de lymphocytes T, pour lesquelles une exposition précoce aux AcM est une condition préalable. De plus, avec une utilisation de plus en plus fréquente des AcM dans les régimes de première ligne, tels le DRd pour des patients non admissibles à la greffe, les patients peuvent être réfractaires aux anticorps au moment de la première rechute, ce qui élargit le champ d'application de nouveaux régimes tels que le SVd, qui ne sont pas basés sur les AcM. Le SVd peut également répondre à un besoin non satisfait dans une niche spécifique de patients, comme ceux souffrant d'insuffisance rénale ou d'hypersensibilité aux agents immunomodulateurs, pour lesquels des agents tels que le carfilzomib ou la pomalidomide sont contre-indiqués. Il a également été démontré que le SVd une fois par semaine était généralement bien toléré et actif chez les patients atteints de MM présentant des caractéristiques de haut risque cytogénétique qui sont associées à de mauvaises issues en raison d'une maladie agressive et résistante. En conclusion, les associations à base de sélinexor, telles que le SVd, représentent des options thérapeutiques prometteuses qui répondent à un besoin non satisfait pour les patients atteints de MM avancé et réfractaire.

Références

1. Monographie de produit XPOVIO; date de l'approbation initiale : 31 mai 2022; https://forustherapeutics.com/wp-content/uploads/2022/06/XPOVIO_ProductMonograph_FR_31May2022.pdf
2. Gravina, G. L., Senapedis, W., McCauley, D., Baloglu, E., Shacham, S., & Festuccia, C. (2014). Nucleo-cytoplasmic transport as a therapeutic target of cancer. *Journal of hematology & oncology*, 7(1), 1-9.
3. Tan, D. S., Bedard, P. L., Kuruvilla, J., Siu, L. L., & Razak, A. R. A. (2014). Promising SINEs for Embargoing Nuclear-Cytoplasmic Export as an Anticancer Strategy Inhibition of Nuclear Transport as Anticancer Strategy. *Cancer discovery*, 4(5), 527-537.
4. Schmidt, J., Braggio, E., Kortuem, K. M., Egan, J. B., Zhu, Y. X., Xin, C. S., ... & Stewart, A. K. (2013). Genome-wide studies in multiple myeloma identify XPO1/CRM1 as a critical target validated using the selective nuclear export inhibitor KPT-276. *Leukemia*, 27(12), 2357-2365.
5. Tai, Y. T., Landesman, Y., Acharya, C., Calle, Y., Zhong, M. Y., Cea, M., ... & Anderson, K. C. (2014). CRM1 inhibition induces tumor cell cytotoxicity and impairs osteoclastogenesis in multiple myeloma: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Leukemia*, 28(1), 155-165.
6. Turner, J. G., Kashyap, T., Dawson, J. L., Gomez, J., Bauer, A. A., Grant, S., ... & Sullivan, D. M. (2016). XPO1 inhibitor combination therapy with bortezomib or carfilzomib induces nuclear localization of IκBα and overcomes acquired proteasome inhibitor resistance in human multiple myeloma. *Oncotarget*, 7(48), 78896.
7. Masood, Adeel, et al. "Efficacy and safety of selinexor-based regimens for relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review of literature." *Annals of Hematology* (2022): 1-10.

Non hématologiques	Incidence (%) Tous grades (grades 3 et 4) ¹⁰	Suggestions pratiques de prise en charge
Nausées Vomissements	50(8) 21(4)	<ul style="list-style-type: none"> • Débuter une prophylaxie avec de l'ondansétron à 8 mg et de l'olanzapine 2,5 à 5 mg PO le soir qui précède l'administration du traitement et répéter avant et après le traitement. Pour les symptômes qui persistent, continuer deux fois par jour pour 24 à 48 heures, ou plus longtemps, selon le besoin • Les symptômes sont à leur maximum au cours des premiers 1 à 2 cycles; par conséquent, les antiémétiques peuvent être arrêtés comme il convient • Si les symptômes ne sont pas résolus, envisager d'ajouter de l'aprépitant à raison de 80 à 125 mg PO 30 minutes avant le traitement • D'autres adjuvants à envisager : des benzodiazépines comme le lorazépam 0,5 à 1,0 mg par jour PO ou sublingual, ou des cannabinoïdes, comme le dronabinol 3,5 à 5 mg PO deux fois par jour, selon les besoins • Si les nausées/vomissements sont sévères et persistants malgré les antiémétiques, interrompre le sélinexor jusqu'à amélioration et reprendre à un niveau de dose inférieur avec les mêmes antiémétiques • Si l'hydratation orale est mauvaise au départ, envisager de commencer l'hydratation à domicile avec une solution saline intraveineuse de 1 à 2 litres par jour avant la première dose et poursuivre si nécessaire
Diarrhée	32(6)	<ul style="list-style-type: none"> • Le lopéramide est suggéré à 2 mg PO après chaque selle liquide, pour un maximum de 16 mg/jour • Ou, en alternative : le sous-salicylate de bismuth 2 comprimés PO (262 mg/comprimé) toutes les demi-heures jusqu'à amélioration, pour un maximum de 16 comprimés/jour • Si la diarrhée est sévère ou récurrente, interrompre le sélinexor jusqu'à amélioration et reprendre à un niveau de dose inférieur
Perte de poids Appétit diminué	26(2) 35(4)	<ul style="list-style-type: none"> • Assurer un contrôle adéquat des nausées (voir ci-dessus) • Offrir de conseils nutritionnels et des suppléments nutritionnels oraux • L'olanzapine à 5 mg PO le soir avant le traitement peut aider à contrôler l'appétit et les nausées • En cas de perte de poids > 5 % du poids corporel, envisager des stimulants de l'appétit : le mégésterol à 400 mg PO par jour ou le dronabinol à 2,5 mg PO par jour (ou autre choix de cannabinoïdes) • Si la perte de poids est ≥ 10 % du poids corporel, interrompre la prise de sélinexor jusqu'à retrouver ≥ 90 % du poids initial, puis reprendre le sélinexor à un niveau de dose inférieur
Fatigue	42(13)	<ul style="list-style-type: none"> • Souvent associée à la diarrhée, aux nausées, à la perte de poids, à la diminution de l'appétit, à l'hyponatrémie. Par conséquent, suivez les mesures ci-dessus et corrigez les anomalies électrolytiques • Si associée à l'insomnie, la mirtazapine ou l'olanzapine peuvent être utiles • Envisagez le méthylphénidate à 10 mg PO deux fois par jour • Si la fatigue est sévère, interrompre le sélinexor jusqu'à amélioration, et reprendre à un niveau de dose inférieur
Hématologiques	Incidence (%) Tous grades (grades 3 et 4)	Recommandations de prise en charge
Neutropénie	15(9)	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de nombre absolu de neutrophiles (NAN) < 0,5 x 10⁹/L ou de neutropénie fébrile, interrompre le traitement par sélinexor jusqu'à ce que le NAN revienne à 1,0 x 10⁹/L ou plus, puis reprendre le traitement à un niveau de dose inférieur • Comme alternative à la réduction de la dose initiale, la prise de G-CSF à 300 ug SC une ou deux fois par semaine peut être utilisée pour maintenir un NAN > 1,0 x 10⁹/L • En cas de neutropénie récurrente malgré l'administration de G-CSF, réduire la dose
Thrombocytopénie	60 (39)	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillez la FSC toutes les semaines, en particulier si le nombre de plaquettes au départ est < 75 x 10⁹/L, pendant le cycle 1 au moins, et selon les besoins jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit stable. • Interrompre le sélinexor si le nombre de plaquettes baisse à < 25 x 10⁹/L ou tout saignement. Attendre que les saignements cessent et que le nombre de plaquettes revienne à ≥ 50 x 10⁹/L, puis reprendre le traitement à un niveau de dose inférieur • Transfuser des plaquettes en cas de saignements sévères • En cas de thrombocytopénie récurrente, envisager l'utilisation d'agonistes des récepteurs de la TPO : le romiplostim jusqu'à 10 ug/kg SC par semaine ou l'eltrombopag 50 à 100 mg PO par jour, dans le but de maintenir le nombre de plaquettes > 50 x 10⁹/L

Tableau 2. Effets indésirables fréquents avec SVd et prise en charge suggérée; avec l'aimable autorisation de Christine Chen, M.D.

FSC = formule sanguine complète; G-CSF = facteur de croissance granulocytaire; NAN = nombre absolu de neutrophiles; PO = per os - par voie orale; TPO = thrombopoïétine; SC = sous-cutané.

- Kashyap, T., Argueta, C., Aboukameel, A., Unger, T. J., Klebanov, B., Mohammad, R. M., ... & Landesman, Y. (2016). Selinexor, a Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) compound, acts through NF-κB deactivation and combines with proteasome inhibitors to synergistically induce tumor cell death. *Oncotarget*, 7(48), 78883.
- Tagoug, J., Neri, P., Slaby, J., Babich, J., Simms, J., Gratton, K., ... & Bahlis, N. J. (2013). XPO1 inhibition disrupts ribosomal subunits assembly and induces multiple myeloma (MM) cell death. *Blood*, 122(21), 3165.
- Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10262):1563-1573.
- Bahlis, Nizar J., et al. "Selinexor plus low-dose bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 132.24 (2018): 2546-2554.
- Bonolo de Campos, C., Mourice, N., Petit, J. L., Polito, A. N., Zhu, Y. X., Wang, P., Bruins, L. A., Wang, X., Lopez Armenta, I. D., Darvish, S. A., Ahmann, G. J., Henderson, K. J., Tian, S., Kruse, J. J., Stewart, W. M., Larsen, J. T., Reeder, C. B., Dingli, D., Kapoor, P., Kumar, S. K., ... Stewart, A. K. (2020). "Direct to Drug" screening as a precision medicine tool in multiple myeloma. *Blood cancer journal*, 10(5), 54. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0320-7>
- Turner JG, Dawson J, Cubitt CL, Baz R, Sullivan DM. Inhibition of CRMI-dependent nuclear export sensitizes malignant cells to cytotoxic and targeted agents. *Semin Cancer Biol*. 2014;27:62-73.
- Chen, Christine, et al. "Safety and efficacy of selinexor in relapsed or refractory multiple myeloma and Waldenstrom macroglobulinemia." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 131.8 (2018): 855-863.
- Chari, Ajai, et al. "Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma." *New England Journal of Medicine* 381.8 (2019): 727-738.
- Bahlis et al. 63rd American Society for Hematology Annual Meeting; 2021 Dec 11-14 [Abstract 1634].
- Auner, Holger W., et al. "Effect of age and frailty on the efficacy and tolerability of once-weekly selinexor, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma." *American Journal of Hematology* 96.6 (2021): 708-718.
- Hing, Zachary A., et al. "Next-generation XPO1 inhibitor shows improved efficacy and in vivo tolerability in hematological malignancies." *Leukemia* 30.12 (2016): 2364-2372.
- Sanchez, Larysa, et al. "Peripheral neuropathy symptoms, pain and functioning in relapsed or refractory multiple myeloma patients treated with selinexor, bortezomib, and dexamethasone." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 136.Supplement 1 (2020): 39-41.
- Gavriatopoulou, Maria, et al. "Integrated safety profile of selinexor in multiple myeloma: experience from 437 patients enrolled in clinical trials." *Leukemia* 34.9 (2020): 2430-2440.
- Machlus, Kellie R., et al. "Selinexor-induced thrombocytopenia results from inhibition of thrombopoietin signaling in early megakaryopoiesis." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 130.9 (2017): 1132-1143.