

**SUPPLÉMENT  
SPÉCIAL**  
*juillet 2023*

# **ACTUALITÉ HÉMATOLOGIQUE AU CANADA**

## **TABLE RONDE : NAVIGUER DANS LES DÉCISIONS DE TRAITEMENT DIFFICILES DU MYÉLOME MULTIPLE RÉCIDIVANT ET RÉFRACTAIRE (MMRR)**

**Martha Louzada, M.D., MSc  
Chris Venner, M.D., FRCPC  
Arleigh McCurdy, MHA, M.D., FRCPC  
Michel Pavic, M.D.**

## À PROPOS DES AUTEURS

### Martha Louzada, M.D., MSc

D<sup>re</sup> Martha Louzada est une hématalogue née au Brésil, pays où elle a complété sa formation médicale. Elle est professeure agrégée de médecine et consultante en hématalogie 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 du 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 D<sup>re</sup> Louzada est actuellement directrice du groupe de travail sur le myélome multiple au LRCP. Elle est arrivée au Canada en 2006 où elle a complété un stage postdoctoral en thrombose, de même qu'une maîtrise au programme d'épidémiologie et de santé publique de l'Université d'Ottawa/Hôpital d'Ottawa, au Canada. Depuis lors, elle a publié de nombreux articles dans le domaine de la thrombose et du myélome multiple. En octobre 2009, elle a reçu le prix Phil Wells Trainee Research de l'Université d'Ottawa, reconnaissant l'excellence de la recherche en hématalogie. Elle a obtenu sa maîtrise en épidémiologie en janvier 2011.



La D<sup>re</sup> Louzada est membre de CanVECTOR, du Canadian Myeloma Research Group et membre du comité de direction de la banque de données du Canadien Myeloma Research Group. La D<sup>re</sup> Louzada 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'hématalogie.

### Chris Venner, M.D., FRCPC

Le Dr Venner a fait sa formation médicale à l'Université de Calgary et à l'Université de l'Alberta. Il a ensuite fréquenté l'Université de la Colombie-Britannique pour compléter une résidence en hématalogie. Il a poursuivi sa formation avec un stage postdoctoral sur les dyscrasies des cellules plasmiques, conjointement avec le *Leukemia/Bone Marrow Transplant Program* de la Colombie-Britannique, le *St. Bartholomew's Hospital* et *London School of Medicine*, ainsi que le *National Amyloidosis Centre*. Puis, il a obtenu un poste de médecin au *National Amyloid Centre* avant de retourner au *Cross Cancer Institute* d'Edmonton, où il dirige le programme d'hématalogie maligne et le groupe sur le myélome et les maladies plasmocytaires. En 2021, il a intégré le *BC Cancer - Vancouver Centre* pour faire progresser le programme des maladies plasmocytaires. Outre sa participation active aux essais cliniques en hématalogie, ses champs d'intérêt de recherche actuels portent sur les résultats cliniques des maladies plasmocytaires, en examinant l'évolution des thérapies dans ces maladies et l'impact des nouvelles combinaisons sur la survie. Une grande partie de ce travail est effectué grâce au *Canadian Myeloma Research Group* (CMRG), par le biais d'activités au niveau de la banque de données canadienne sur le myélome multiple du CMRG, qu'il a dirigée en tant que président (de 2014 à 2021), et dans le groupe des essais cliniques du CMRG. Il est également coprésident du sous-comité sur le myélome du Groupe canadien d'essais sur le cancer.





### Arleigh McCurdy, MHA, M.D., FRCPC

La D<sup>re</sup> Arleigh Robertson McCurdy est professeure adjointe à la Faculté de médecine de l'Université d'Ottawa et responsable du Programme de lutte contre le myélome à l'Hôpital d'Ottawa. Sa recherche clinique est axée sur le myélome multiple et les troubles connexes. Elle est une membre active du *Canadian Myeloma Research Group* (CMRG) et du comité sur le myélome du Groupe canadien d'essais sur le cancer. Elle est membre du conseil d'administration de Myélome Canada et de l'*International Myeloma Working Group*.

### Michel Pavic, M.D.

Le D<sup>r</sup> Michel Pavic est oncologue médical et chef du service d'hémo-oncologie du CIUSSS de l'Estrie CHUS. Il est spécialisé dans le traitement du myélome. Le D<sup>r</sup> Pavic est également directeur de la recherche médicale en oncologie à l'Institut de recherche sur le cancer de l'Université de Sherbrooke (IRCUS). Il est diplômé de l'Université Claude Bernard Lyon 1 (France). Le D<sup>r</sup> Pavic est actuellement président du Groupe des maladies plasmocytaires du Québec (GMPQ).



## TABLE RONDE : NAVIGUER DANS LES DÉCISIONS DE TRAITEMENT DIFFICILES DU MYÉLOME MULTIPLE RÉCIDIVANT ET RÉFRACTAIRE (MMRR)

Martha Louzada, M.D., MSc

Chris Venner, M.D., FRCPC

Arleigh McCurdy, MHA, M.D., FRCPC

Michel Pavic, M.D.

### Introduction

*Le traitement du myélome multiple récidivant et réfractaire présente un défi, en raison du manque de comparaisons directes entre les différents traitements disponibles et de l'accès difficile aux régimes actuellement approuvés à travers le Canada. Les nouvelles associations thérapeutiques dans ce contexte offrent davantage d'options à prendre en considération, ainsi que la possibilité d'une plus grande efficacité et d'une utilisation plus judicieuse des classes de médicaments disponibles afin d'éviter les résistances. Les oncologues ont partagé leurs avis sur la façon dont ils choisissent les régimes thérapeutiques selon les différents sous-groupes de patients.*

**D<sup>r</sup> Christopher Venner :** Le nouvel algorithme de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS/CADTH) soutient deux nouveaux régimes à base d'anti-CD38 : l'isatuxibab combiné à la pomalidomide et à la dexaméthasone (Isa-Pd) et l'isatuximab associé au carfilzomib et à la dexaméthasone (Isa-Kd). Quels sont les caractéristiques cliniques et les antécédents thérapeutiques qui vous inciteraient à opter pour un régime plutôt qu'un autre ?

**Dr Michel Pavic :** De mon point de vue, l'Isa-Kd est une option particulièrement utile pour les patients qui rechutent après une autogreffe de cellules souches (AGCS) et un traitement d'entretien à la

lénalidomide. Ces patients ne sont pas admissibles à l'association daratumumab, lénalidomide et dexaméthasone (DRd), laquelle est normalement notre premier choix dans le contexte de la 2<sup>e</sup> ligne de traitement. Au Québec, la pomalidomide n'est pas disponible en 2<sup>e</sup> ligne de traitement, mais elle l'est uniquement en 3<sup>e</sup> ligne. À ce moment-là, la plupart des patients auront déjà reçu un médicament anti-CD38.

**Dre Arleigh McCurdy :** Je suis d'accord que l'Isa-Kd est la meilleure option pour les patients de 2<sup>e</sup> ligne qui sont réfractaires à la lénalidomide et qui n'ont jamais reçu d'anti-CD38. En Ontario également, nous n'avons pas encore accès à la pomalidomide comme traitement de deuxième intention. Je trouve par contre que l'Isa-Kd représente un défi pour les patients plus âgés, en raison de la fréquence des traitements, des cytopénies plus sévères et de la fatigue sous ce traitement, comparativement à la combinaison daratumumab, bortézomib et dexaméthasone (DVd); bien que l'efficacité d'Isa-Kd soit bien meilleure. Je m'attends à ce que Isa-Pd soit utilisé à l'avenir pour la population de patients, de moins en moins nombreuse, de troisième ligne qui n'a pas encore reçu (naïf) un anticorps anti-CD38.

**CV :** En Colombie-Britannique, lorsque le Isa-Kd est utilisé, nous administrerons le carfilzomib chaque semaine, et je crois que des données le justifient. Elles seront présentées lors d'un prochain congrès. Je suis d'accord pour dire que les populations les plus susceptibles de recevoir ces nouveaux traitements à base d'isatuximab seront les patients réfractaires à la lénalidomide. La plupart de nos patients en première ligne auront déjà débuté un traitement au daratumumab.

**Dre Martha Louzada :** Je pense que ces schémas thérapeutiques seront également réservés aux patients qui ont un meilleur état de santé global (*fitter*), qui ont subi une AGCS et qui peuvent tolérer le carfilzomib. Dans le cas de patients non admissibles à la greffe, le carfilzomib peut causer des dommages significatifs.

**MP :** Dans ma pratique, nous utilisons le Isa-Kd immédiatement avant l'AGCS chez les patients qui rechutent après le traitement d'induction en vue de

l'AGCS et qui ne répondent pas bien à l'association lénalidomide, bortézomib et dexaméthasone (RVd).

**CV :** En tant que communauté canadienne, nous devons envisager des essais cliniques prospectifs dédiés à cette population de patients qui rechutent après un traitement d'induction pour l'AGCS. Je choisirais également de préférence l'Isa-Kd, comme je le ferais pour tout patient qui rechute sous RVd. En supposant que les patients soient toujours admissibles à la greffe, ils devraient encore être en mesure de tolérer l'Isa-Kd. Les données sont cependant particulièrement rares sur la question à savoir si l'on doit continuer le Isa-Kd après la greffe.

**AM :** En Ontario, historiquement, lorsque nous utilisons le CyBorD et que nous passons ensuite au RVd, nous pouvons avoir accès à la lénalidomide en entretien après la greffe. Il serait bon d'avoir une assurance, uniforme dans tout le pays, que les cliniciens n'affectent pas la capacité future des patients à accéder à Isa-Kd avant l'AGCS. Il semble archaïque de ne pas utiliser l'Isa-Kd et de devoir utiliser des médicaments plus toxiques à la place.

**CV :** Avec l'algorithme de financement provisoire de l'ACMTS, presque tous les patients seront exposés à trois classes après seulement une ou deux lignes de traitement. Pour les patients réfractaires à ces trois classes, les options sont quelque peu primitives, comme le carfilzomib, la cyclophosphamide et la dexaméthasone (KCd). Le nouveau venu, pour ainsi dire, est la combinaison sélinexor, bortézomib et dexaméthasone (XVd). Pour les patients naïfs ou encore sensibles aux inhibiteurs du protéasome, recommanderiez-vous le KCd ou le XVd?

**ML :** C'est une question difficile. On commence à peine à voir ces patients qui sont réfractaires aux agents immunomodulateurs et aux médicaments anti-CD38. S'ils ne bénéficient pas d'un régime privé d'assurance-médicaments, les options sont peu nombreuses. Bien que l'ACMTS dit que la cyclophosphamide est un ajout possible, nous n'y avons pas accès en Ontario. Il peut également être difficile d'obtenir la pomalidomide en deuxième intention, quoiqu'un accès compassionnel puisse être disponible. Le sélinexor est un médicament oral, ce qui peut être intéressant du point de vue pratique.

**MP :** Au Québec, le sélinexor n'est pas encore remboursé pour les patients, mais nous avons un accès compassionnel. Lorsqu'un patient est réfractaire à la lénalidomide et déjà exposé ou réfractaire aux anti-CD38, la question est de savoir s'il faut utiliser le meilleur inhibiteur du protéasome en premier. Si nous pensons que les patients n'auront pas besoin d'une troisième ou d'une quatrième ligne, je pense qu'il est préférable d'utiliser le KCd. Pour un jeune patient à qui nous voulons offrir beaucoup d'options, je pense cependant qu'il est préférable de donner d'abord le XVd, puis le KCd.

**AM :** Il est très difficile de distinguer les résultats d'efficacité entre KCd et XVd avec des comparaisons indirectes de traitements. Nous devons plutôt nous demander quel régime est le mieux adapté au patient.

**CV :** La population de patients pour laquelle il est le plus difficile de choisir entre les régimes contenant des inhibiteurs du protéasome est celle des patients ayant reçu le DRd en 1<sup>re</sup> ligne, car ces patients n'auront pas accès à la pomalidomide. Si le patient ne tolère pas le XVd, mais que le bortézomib, comme base de traitement, est toujours actif, il est toujours possible de passer à un régime à base de cyclophosphamide. Je pense qu'il est préférable de garder le carfilzomib pour plus tard. Cependant, pour un patient avec une rechute plus agressive, une option à base de carfilzomib peut être préférable d'abord.

**AM :** Dans le cas du traitement d'un patient post-DRd où la pomalidomide n'est pas accessible, je pencherais également pour le XVd et non pour le KCd. Même pour les patients qui ont une rechute plus agressive, le carfilzomib peut agir rapidement, mais la réponse n'est généralement pas durable dans ce contexte clinique. Je ne suis pas certaine qu'il soit supérieur au XVd pour cette population de patients.

Il sera intéressant de voir quel sera l'impact du cilta-cel dans ce contexte de deuxième ligne. Il se peut que trois lignes de traitement soient nécessaires pour être admissible, mais en tant que groupe [clinique], nous devrions nous exprimer très fort sur la différence entre les lignes de traitement et les classes de médicaments, afin que cilta-cel puisse être

envisagé plus tôt pour ces patients. Jusqu'à présent, nous observons un bénéfice d'efficacité à déplacer les agents anti-BCMA [antigène de maturation des cellules B] en deuxième ou troisième ligne, plutôt qu'en quatrième ligne et plus.

**CV :** Je suis d'accord sur le fait que ces essais cliniques sont essentiels et que le paysage thérapeutique évoluera beaucoup plus rapidement que nous ne le prévoyons. En ce qui concerne les populations nuancées de patients qui peuvent être difficiles à traiter dans le cadre d'une rechute, j'ai quelques hésitations mineures à l'égard du carfilzomib chez les patients souffrant d'insuffisance rénale avancée. Avec le XVd, ces patients ne requièrent pas d'ajustement de la posologie. Qu'en est-il des patients présentant un risque cytogénétique plus élevé dans le cadre de la rechute?

**MP :** Tant que nous n'aurons pas accès aux analyses de la maladie résiduelle minimale (MRM), il sera difficile de moduler notre approche thérapeutique. Lorsqu'il sera possible de mieux surveiller la réponse et d'ajouter d'autres molécules pour tenter d'obtenir une meilleure réponse, nous pourrons disposer d'un traitement spécifique pour ces patients.

**MP :** Pour les patients de deuxième ligne qui rechutent avec une maladie à haut risque, si j'ai le choix entre XVd et KCd, je peux essayer XVd en premier, afin d'être certain que le patient dispose d'une deuxième option en cas de besoin.

**CV :** J'ai deux autres cas extrêmes récemment avec lesquels je me suis battu. Existe-t-il des thérapies à notre disposition pour les patients atteints de leucémie plasmocytaire?

**ML :** C'est un besoin clinique non comblé. Nous devons nous concentrer sur cette population. Dans notre clinique, nous avons eu du succès chez ces patients en leur offrant une induction avec le bortézomib, l'épirubicine et la dexaméthasone, suivis par du bortézomib, de la cyclophosphamide et de la dexaméthasone (PAD-VCD). Cependant, une fois que les patients ont subi leur première AGCS, ils progressent durant l'attente d'une deuxième greffe ou d'une greffe de cellules souches allogéniques d'intensité réduite.

**CV :** Puisque le sélinexor et la pomalidomide traversent tous deux assez bien la barrière hématoencéphalique, choisiriez-vous ces molécules pour les patients qui présentent une atteinte du SNC ?

**AM :** Dans le contexte du myélome avec atteinte du SNC en rechute, je choisirais le XVd. Cependant, nous ne voyons cela qu'une ou deux fois par an dans notre centre.

**CV :** Je voudrais me concentrer sur les soins de soutien pour les régimes dont nous avons parlé ce soir. Comment abordez-vous concrètement la toxicité gastro-intestinale avec le sélinexor ?

**MP :** Il est très important d'être très proactif et de ne pas attendre les effets secondaires, mais de les anticiper et de maximiser le traitement antinauséeux du patient avant la première dose. Il est également important de réduire rapidement la dose de sélinexor si le patient développe des nausées. Il a été démontré que les ajustements de dose ne réduisent pas l'efficacité dans ces scénarios.

**CV :** Chez les patients qui rechutent après quelques lignes de traitement, la thrombocytopénie peut devenir un gros problème. Faut-il poursuivre avec des soins de soutien maximaux avec des transfusions ou commencer par une dose plus faible du médicament ?

**ML :** Il s'agit d'une question plutôt spécifique au patient. Si le patient tolère une dose complète ou une dose plus élevée du point de vue des effets secondaires gastro-intestinaux ou de la neuropathie périphérique, je ne réduis pas la dose.

**MP :** Je suis d'accord. Je tolère également un nombre de plaquettes plus faible. Cependant, je peux diminuer la dose si le nombre de plaquettes tombe à 20 000 ou 30 000 plaquettes par microlitre.

**ML :** Si le patient reçoit du bortézomib chaque semaine, il peut aussi obtenir une formule sanguine complète chaque semaine. Si la maladie est bien contrôlée, il est possible de réduire la dose et d'obtenir un contrôle de la maladie avec moins d'effets secondaires, non seulement en ce qui

concerne la cytopénie, mais aussi d'autres effets indésirables. Cependant, si vous avez un patient qui tolère le traitement, mais que vous savez d'après ses antécédents que la maladie rebondira si vous réduisez la dose, vous serez peut-être moins enclin à réduire la dose afin d'éviter la thrombocytopénie. C'est là qu'intervient une part de l'art de la médecine.

**AM :** Je suis d'accord, lorsque la maladie se comporte de manière agressive, il faut réagir de la même manière. J'applique un traitement agressif et je traite la cytopénie avec des soins de soutien.

**CV :** Passons au carfilzomib. Y a-t-il des patients pour lesquels vous ne choisiriez pas ce traitement en raison des risques cardiovasculaires ?

**MP :** Certains patients tolèrent très bien le carfilzomib, tandis que d'autres développent non seulement une insuffisance cardiaque, mais aussi une fatigue extrême et de l'hypertension. Ceci est difficile à prévoir. Si la tolérance du patient n'est pas bonne, je réduis la dose. J'essaie d'effectuer un échocardiogramme tous les quatre à six mois pour les patients qui prennent ce médicament.

**AM :** Si le patient a plus de 75 ans et des antécédents cardiaques, j'hésiterais à aller de l'avant avec le carfilzomib. Dans la pratique, plus de 50 % des personnes sous carfilzomib finissent par commencer un médicament contre l'hypertension ou à en augmenter la dose.

**CV :** Je trouve aussi qu'il est difficile de définir quels patients auront des difficultés. Avec les patients plus âgés, j'ai utilisé une approche par étapes pour voir ce qu'ils peuvent tolérer et je les ai traités avec succès avec le carfilzomib. Il est cependant important d'être très conscient des nombreuses comorbidités qui peuvent être exacerbées par ce médicament.

**MP :** Les patients doivent être informés du moment où ils doivent alerter leur soignant et de la manière dont ils doivent le faire, afin que leur dose puisse être modifiée immédiatement. J'encourage les médecins à ne pas attendre le prochain cycle, mais à revoir le patient après deux semaines pour s'assurer qu'il tolère bien le nouveau régime.

*En fin de compte, les hématologues/oncologues canadiens ont la chance de disposer de nombreuses nouvelles thérapies pour le traitement et la prise en charge des patients atteints de MMRR. Bien que les problèmes de remboursement subsistent et qu'il soit encore nécessaire de disposer de données à plus long terme sur les nouvelles classes et les nouveaux agents, les cliniciens disposent aujourd'hui d'un arsenal plus large. Les sous-populations spécifiques de patients présentent des défis uniques sur le plan de la séquence des thérapies. L'objectif ultime est de gérer les effets indésirables potentiels et de choisir les schémas thérapeutiques les mieux adaptés à chaque patient.*

**SUPPLÉMENT  
SPÉCIAL**  
*juillet 2023*

## **ACTUALITÉ HÉMATOLOGIQUE AU CANADA**

**PARLEZ À UN COLLÈGUE DE NOTRE  
PUBLICATION ET PARTAGEZ NOTRE LIEN  
INTERNET SUR VOS MÉDIAS SOCIAUX:**



### **TABLE RONDE :** **NAVIGUER DANS LES DÉCISIONS DE TRAITEMENT DIFFICILES DU MYÉLOME MULTIPLE RÉCIDIVANT ET RÉFRACTAIRE (MMRR)**

**Martha Louzada, M.D., MSc**

**Chris Venner, M.D., FRCPC**

**Arleigh McCurdy, MHA, M.D., FRCPC**

**Michel Pavic, M.D.**