

À PROPOS DE L'AUTEUR



Alfredo De la Torre, M.D.

Le Dr Alfredo De la Torre est un hématologue spécialisé dans le traitement des troubles plasmocytaires (myélome/amyloïdose), avec un intérêt particulier pour les thérapies par cellules effectrices immunitaires. Il exerce actuellement au Centre des sciences de la santé QEII à Halifax. Avant cela, il a effectué un stage de surspécialisation de deux ans sur le myélome au Centre de cancérologie Princess Margaret de Toronto.

Affiliations :

Université Dalhousie

ÉVOLUTION DU RÔLE DES THÉRAPIES INNOVANTES DANS LA PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME : ACTIVATEURS DE LYMPHOCYTES T ET CONJUGUÉS ANTICORPS-MÉDICAMENTS

Introduction

Le myélome multiple (MM) est une malignité hématologique caractérisée par la prolifération de plasmocytes clonaux anormaux. Cette population de plasmocytes néoplasiques peut ensuite causer des lésions lytiques préjudiciables aux os, des dysfonctionnements rénaux, des taux élevés de calcium dans le sang et une anémie.¹ Le MM est plus fréquent chez les personnes âgées de plus de 65 ans que chez les personnes plus jeunes; l'âge moyen au moment du diagnostic est de 69 ans. Cette malignité est généralement considérée comme incurable. La survie globale (SG) à cinq ans est estimée à 82 % selon le Système international révisé de stratification (R-ISS) pour le stade I de la maladie, et à 40 % pour le stade III de la maladie selon le R-ISS.² Une grande partie des patients en situation récidivante/réfractaire (R/R) ne parviennent pas à obtenir une réponse durable au traitement. Il y a là un besoin non satisfait de thérapies innovantes, hautement efficaces et bien tolérées pour cette population de patients.³

Le traitement des patients atteints de myélome a évolué au cours des vingt dernières années avec l'introduction de thérapies innovantes⁴ : les inhibiteurs du protéasome (IP) bortézomib, carfilzomib et ixazomib; les imides immunomodulateurs (IMiD) thalidomide, lénalidomide et pomalidomide; et les anticorps monoclonaux (AcM) anti-CD38 daratumumab et isatuximab. Tous ces agents thérapeutiques ont permis d'obtenir de meilleurs résultats chez les patients atteints de myélome.^{3,5} Leur survie

continue de s'améliorer dans le temps, particulièrement avec l'association d'agents innovants de première intention et d'agents ultérieurs, ce qui a conduit à une SG de 8 à 12 ans.⁶ Les données sur la survie au Canada sont très similaires, avec une SG médiane supérieure à 10 ans.⁷

Les besoins non satisfaits des patients atteints de myélome R/R restent importants. Les données cliniques font état de résultats défavorables pour les patients dont la maladie est devenue réfractaire aux IP, aux IMiD et aux AcM, avec une survie sans progression (SSP) de 3,4 mois et une SG de 9,3 mois.⁸ Cela a été confirmé par des données en situation réelle au Canada avec une SSP rapportée de 4,4 mois et une SG de 10,5 mois chez les patients réfractaires aux trois classes.⁹

BMCA : une nouvelle cible thérapeutique

L'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA) est une protéine de surface cellulaire exprimée sur les lymphocytes B et les plasmocytes à un stade avancé. Il est pratiquement absent des cellules naïves et mémoires, et fortement exprimé sur les plasmocytes malins chez tous les patients atteints de myélome. Il est essentiel pour la prolifération et la survie des cellules malignes.¹⁰⁻¹² Dans le cas du myélome, le BCMA a été désigné comme une cible majeure pour la recherche sur les activateurs de lymphocytes T et les conjugués anticorps-médicaments (CAM).^{12, 13}

Acteurs de lymphocytes T

Les activateurs de lymphocytes T sont des constructions uniques qui lient simultanément deux antigènes, généralement un antigène sur la tumeur et une molécule sur une cellule immunitaire, ce qui entraîne l'activation des cellules immunitaires et la lyse tumorale. Les activateurs de lymphocytes T teclistamab et elranatamab (qui ciblent tous deux le BCMA) ont récemment été approuvés par la FDA en cas de récurrence du myélome après au moins trois lignes de traitement antérieures.

Le teclistamab est un activateur de lymphocytes T (BCMAxCD3). L'essai clinique de phase I-II Majes TEC-1 a porté sur 165 patients atteints d'un myélome récidivant, ayant reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, et ayant déjà utilisé un traitement par IP/IMiD et par anticorps anti-CD38. Dans la phase I-II, 77,6 % des sujets étaient réfractaires aux trois classes de médicaments et avaient reçu en moyenne cinq lignes de traitement antérieures. Ils ont obtenu une RG de 63 % (39,4 % de réponse complète [RC]), avec une SSP médiane de 11,3 mois. Un syndrome de libération de cytokines a été observé chez 72,1 % des patients, dont la majorité était de grade 1/2; les cytopénies (70,9 % de neutropénies) et les infections (76,4 %) étaient fréquentes, et 14,5 % des patients présentaient un certain degré de toxicité neurologique.¹⁴

L'elranatamab est un activateur de lymphocytes T bispécifique. MagnetisMM-3 était un essai clinique de phase II impliquant 123 patients atteints de myélome récidivant ayant reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, tous réfractaires à un IP, à un IMiD et à un anticorps anti-CD38. Ils avaient tous reçu cinq lignes de traitement antérieures en moyenne; le taux de réponse globale (TRG) était de 61 %; la médiane de la SSP n'avait pas été atteinte; le taux de syndrome de libération de cytokines était de 57,7 %; l'anémie est survenue chez 45,5 % des patients; la neutropénie chez 43,1 % des patients; les infections étaient fréquentes et ont été rapportées chez 61,8 % des patients; et une toxicité neurologique a été rapportée chez 3,4 % des patients.¹⁵

D'autres agents activateurs de lymphocytes T BCMA (engageant BCMAxCD3) sont actuellement à l'étude pour le traitement du myélome R/R (**Tableau 1**).

Outre le BCMA, d'autres cibles antigéniques sont à l'étude pour les activateurs de lymphocytes T dans le myélome R/R, notamment FcRH5 et GPRC5D, qui ont obtenu des résultats initiaux encourageants.

Le cevostamab, une structure FcRH5xCD3, a été étudié dans un essai de phase I impliquant 160 patients atteints de myélome qui avaient reçu en moyenne six lignes de traitement antérieures. Les résultats de l'étude ont démontré un TRG allant de 53 % à 61 % à des doses plus élevées, avec des

Cible	Produit	n	TRG	RC
BCMA	Teclistamab	165	63 %	39,4 %
BCMA	Elranatamab	123	61 %	S. O.
BCMA	CC-93269	30	43 %	17 %
BCMA	AMG-701	85	26 %	10 %
BCMA	REGN5458	49	39 %	16 %
BCMA	TNB-383B	58	47 %	14 %

Tableau 1 BCMA; activateurs des lymphocytes T.¹³

syndromes de libération de cytokines gérables.¹⁶ Les données à long terme suggèrent que des réponses thérapeutiques durables peuvent être maintenues chez ces patients¹⁷.

Le talquetamab, une structure GPRC5DxCD3, a été étudié dans MonumenTAL-1, un essai de phase I-II impliquant 288 patients ayant reçu en moyenne cinq lignes de traitement antérieures, avec deux schémas posologiques différents : 0,4 mg/kg par semaine ou 0,8 mg/kg toutes les deux semaines. Les résultats font état d'un TRG allant de 74,1 % à 73,1 %, avec une SSP médiane de 7,5 à 11,9 mois. Le taux de syndrome de libération de cytokines, principalement de grade 1/2, variait de 72,1 % à 79 %. Les effets indésirables étaient fréquents. Une anémie a été observée chez 44,8 % des patients et une neutropénie chez 34,3 % d'entre eux. Les infections étaient courantes : 57,3 %; infections cutanées 55,9 %; et unguéales 51,7 %. Des éruptions cutanées ont été observées chez 39,2 % des patients et une dysgueusie chez 48,3 % d'entre eux. Une toxicité neurologique a été signalée dans 10,7 % des cas. Tous ces événements indésirables ont été pris en charge par des soins de soutien.¹⁸

Une analyse groupée de 11 études auprès de 1185 patients traités avec des activateurs de lymphocytes T bispécifiques, dont 71,6 % ciblaient le BCMA, a montré que ces derniers étaient accompagnés de 34,8 % de neutropénies de grade III/IV, et 24,5 % d'infections de grade III/IV, dont 10 % de pneumonies de grade III/IV et 11,4 % de COVID-19 de grade III/IV. Les activateurs de lymphocytes T bispécifiques non BCMA étaient associés à un risque plus faible de neutropénie et d'infections. Il fut également constaté 75,3 % d'hypogammaglobulinémie. Des infections typiques et opportunistes, y compris le cytomégalovirus, le candida, le virus de l'herpès et la pneumocystose, ont été signalées lors de l'utilisation de ces agents.¹⁹

Conjugués anticorps-médicaments

Les CAM sont des AcM auxquels est lié un médicament cytotoxique en tant que charge utile libérée lors de l'internalisation de l'anticorps. Les associations d'un AcM et d'un médicament cytotoxique ne sont pas nouvelles. Cette stratégie a déjà été utilisée pour traiter le lymphome de Hodgkin (brentuximab vedotin) et la leucémie myéloïde

Nom	Cible	Agent cytotoxique	Association	Phase (nombre de patients)	Réponse
Belantamab mafodotine	BCMA	MMAF	Monothérapie	I; n = 35	TRG 60 %
			Monothérapie	II; n = 196	TRG 30 à 34 %
			B comparé à Pd	III; n = 325	TRG 41 %
			B-Pd	I-II; n = 96	TRG 88,9 %
			B-PD comparé à V-Pd	III; n = 450	S. O.
MEDI2228	BCMA	PBD	Monothérapie	I; n = 82	TRG 66 %
CC 99712	BCMA	De type maytansinoïde	Monothérapie	I; n = 160	S. O.
AMG 224	BCMA	Mertansine	Monothérapie	I; n = 42	TRG 27 %

Tableau 2 BCMA, CAM.¹³

aiguë (LMA) (gemtuzumab ozogamicin). Plusieurs CAM ont été étudiés pour le traitement du myélome récidivant, dans la plupart des cas en tant qu'anticorps ciblant le BCMA, avec divers médicaments cytotoxiques utilisés comme charges utiles (**Tableau 2**).¹³

Le belantamab mafodotine est un CAM humanisé, afucosylé, ciblant le BCMA IgG1, qui neutralise le BCMA soluble et dont la charge utile cytotoxique est le monométhyl auristatin F (MMAF). Il possède quatre modes d'action : la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, la mort cellulaire immunogène, l'inhibition de la signalisation du récepteur BCMA et le CAM. Il a été approuvé en août 2020 pour les patients atteints de myélome R/R qui ont reçu plus de quatre lignes de traitement, y compris un IP, un IMiD et un anticorps anti-CD38.^{12, 20, 21}

L'essai de phase I DREAMM-1, mené auprès de 35 patients atteints de myélome réfractaire, a démontré un TRG de 60 %.²² Les données de l'essai de phase II DREAMM-2, portant sur 196 patients et comparant deux doses, 2,5 mg/kg toutes les trois semaines et 3,4 mg/kg toutes les trois semaines, font état d'un TRG de 30 à 34 % et d'une SSP médiane de 2,9 à 4,9 mois.²³ L'essai de phase III DREAMM-3, portant sur 325 patients et comparant une dose de belantamab mafodotine de 2,5 mg/kg toutes les trois semaines à l'association pomalidomide plus dexaméthasone dans le myélome R/R, n'a pas satisfait son critère d'évaluation principal de SSP (11,2 contre 7 mois; RR 1,03; IC à 95 %, 0,72-1,47). Un TRG de 41 % contre 36 % a été rapporté.^{24, 25}

Les effets indésirables fréquents du belantamab mafodotine sont la kératopathie, la thrombocytopénie et l'anémie. La toxicité cornéenne a été associée à la charge utile cytotoxique du MMAF; dans la plupart des cas, la toxicité oculaire a été réversible après l'arrêt du traitement. Dans certains essais ultérieurs de la thérapie d'association, l'incidence de la kératopathie atteignait 81 %.^{23, 24}

MEDI2228 est un anticorps anti-BCMA entièrement humanisé, associé à la pyrrolbenzodiazépine (un agent de réticulation de l'ADN), qui se lie au BCMA fixé à la membrane. Un essai clinique de phase I portant sur la dose thérapeutique et la toxicité est en cours.²⁶

Conclusion

Au cours des 20 dernières années, l'arrivée d'agents innovants pour le traitement du MM a indéniablement conduit à une amélioration notable de la survie, qui est passée de 3-4 ans dans les années 1990 à près de 8-12 ans, selon les données les plus récentes.^{6, 7}

Les immunothérapies telles que les activateurs de lymphocytes T et les CAM ciblant de nouveaux antigènes tels que le BCMA dans le myélome sont des options thérapeutiques prometteuses. Les premiers résultats des essais cliniques montrent une SSP médiane (11,3 mois) nettement supérieure à celle des options de soins standard pour le myélome R/R lourdement prétraité (4,4 mois).⁹

L'avantage des CAM et des activateurs de lymphocytes T est leur disponibilité immédiate par rapport à d'autres approches innovantes telles que la thérapie par cellules CAR T qui peut nécessiter un long processus de fabrication et peut entraîner, dans certains cas, des retards en raison de problèmes liés à la chaîne d'approvisionnement. Cependant, ils présentent des inconvénients certains tels que la nécessité d'un traitement continu, en particulier par rapport à une dose unique de thérapie par cellules CAR T. De plus, dans certains cas, ces agents innovants sont associés à de nouvelles toxicités, telles que la toxicité oculaire (kératopathie), qui peuvent limiter leur utilisation ou entraîner des retards dans le dosage.

Les patients atteints de myélome ont un avenir prometteur, avec un nombre croissant d'options thérapeutiques. Il s'agit, entre autres, de la thérapie ciblée sur les antigènes non BCMA, et de la thérapie par cellules CAR T, qui ont fait preuve d'une activité anti-myélome dans les cas de

myélome R/R, ainsi que l'utilisation de thérapies triples et quadruples plus actives dans le cadre d'un traitement de première intention.

Correspondance :

D^r Alfredo De la Torre

Courriel : Alfredo.DelaTorre@nshealth.ca

Divulgence de renseignements financiers :

Honoraires de conférencier : Janssen

Conseils consultatifs : Takeda, Amgen, Sanofi, Apotex, Forus Therapeutics

Références :

- Dimopoulos MA, Jakubowiak AJ, McCarthy PL, Orlowski RZ, Attal M, Bladé J, Goldschmidt H, Weisel KC, Ramasamy K, Zweegman S, Spencer A. Developments in continuous therapy and maintenance treatment approaches for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*. 2020 Feb 13;10(2):17.
- Palumbo A, Avez-Louiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Brinchen S. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Sep 9;33(26):2863.
- Bhatt P, Kloock C, Comenzo R. Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Review of Available Therapies and Clinical Scenarios Encountered in Myeloma Relapse. *Current Oncology*. 2023 Feb 15;30(2):2322-47.
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008 Mar 1;111(5):2516-20.
- Gonsalves WI, Milani P, Derudas D, Buadi FK. The next generation of novel therapies for the management of relapsed multiple myeloma. *Future Oncology*. 2017 Jan;13(1):63-75.
- Puertas B, González-Calle V, Sobejano-Fuertes E, Escalante F, Queizán JA, Báñez A, Labrador J, Alonso-Alonso JM, García de Coca A, Cantalapiedra A, Villacusa T. Novel Agents as Main Drivers for Continued Improvement in Survival in Multiple Myeloma. *Cancers*. 2023 Mar 2;15(5):1558.
- Cote J, Leblanc R, Chu MP, McCurdy A, Masih-Khan E, Kardjadj M, Jimenez-Zepeda VH, Song K, Louzada ML, Mian HS, White D. Real-World Results of Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma: A Multi-Institutional Report from the Canadian Myeloma Research Group (CMRG) Database. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):289-91.
- Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, Gupta R, Varnado W, Fiala MA, Chhabra S, Malek E. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019 Sep;33(9):2266-75.
- Visram A, De La Torre A, White D, Kardjadj M, Masih-Khan E, Chu MP, Jimenez-Zepeda VH, McCurdy A, Leblanc R, Song K, Mian HS. Real World Data on Outcomes of Anti-CD38 Antibody Refractory, Including Triple Class Refractory, Patients with Multiple Myeloma: A Multi-Institutional Report from the Canadian Myeloma Research Group (CMRG) Database. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):4287-9.
- Tai YT, Anderson KC. Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma. *Immunotherapy*. 2015 Nov;7(11):1187-99.
- Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: potential uses of BCMA-based immunotherapy. *Frontiers in immunology*. 2018 Aug 10;9:1821.
- Tai YT, Mayes PA, Acharya C, Zhong MY, Cea M, Cagnetta A, Craigen J, Yates J, Gliddon L, Fieles W, Hoang B. Novel anti-B-cell maturation antigen antibody-drug conjugate (GSK2857916) selectively induces killing of multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014 May 15;123(20):3128-38.
- Cipkar C, Chen C, Trudel S. Antibodies and bispecifics for multiple myeloma: effective effector therapy. *Hematology*. 2022 Dec 9;2022(1):163-72.
- Moreau P, Garfall AL, van de Donk NW, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, Nooka AK, Martin T, Rosinol L, Chari A, Karlin L. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2022 Aug 11;387(6):495-505.
- Bahlis NJ, Tomasson MH, Mohty M, Niesvizky R, Nooka AK, Manier S, Maisel C, Jethava Y, Martinez-Lopez J, Prince HM, Arnulf B. Efficacy and Safety of Elranatamab in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Naïve to B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-Directed Therapies: Results from Cohort a of the Magnetism-3 Study. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):391-3.
- Trudel S, Cohen AD, Krishnan AY, Fonseca R, Spencer A, Berdeja JG, Lesokhin A, Forsberg PA, Laubach JP, Costa LJ, Rodriguez-Otero P. Cevostamab monotherapy continues to show clinically meaningful activity and manageable safety in patients with heavily pre-treated relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): updated results from an ongoing phase I study. *Blood*. 2021 Nov 23;138:157.
- Lesokhin AM, Richter J, Trudel S, Cohen AD, Spencer A, Forsberg PA, Laubach JP, Thomas SK, Bahlis NJ, Costa LJ, Rodriguez-Otero P. Enduring Responses after 1-Year, Fixed-Duration Cevostamab Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Early Experience from a Phase I Study. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):4415-7.
- Chari A, Touzeau C, Schinke C, Minnema MC, Berdeja J, Oriol A, Van De Donk NW, Rodriguez-Otero P, Askari E, Mateos MV, Costa LJ. Talquetamab, a G Protein-Coupled Receptor Family C Group 5 Member D x CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Phase 1/2 Results from MonumenTAL-1. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):384-7.
- Mazahreh F, Mazahreh L, Schinke C, Thanendrarajan S, Zangari M, Shaughnessy JD, Zhan F, Van Rhee F, Al Hadidi SA. Risk of infections associated with the use of bispecific antibodies in multiple myeloma: a pooled analysis. *Blood Adv*. 2023 Mar 1;bloodadvances.2022009435. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009435. Epub ahead of print. PMID: 36857755.
- Trudel S, Lendvai N, Popat R, Voorhees PM, Reeves B, Libby EN, Richardson PG, Anderson LD, Sutherland HJ, Yong K, Hoos A. Targeting B-cell maturation antigen with GSK2857916 antibody-drug conjugate in relapsed or refractory multiple myeloma (BMA117159): a dose escalation and expansion phase 1 trial. *The Lancet Oncology*. 2018 Dec 1;19(12):1641-53.
- Markham A. Belantamab mafodotin: First Approval. *Drugs*. 2020 Oct;80(15):1607-1613.
- Trudel S, Lendvai N, Popat R, Voorhees PM, Reeves B, Libby EN, Richardson PG, Hoos A, Gupta I, Bragulat V, He Z. Antibody-drug conjugate, GSK2857916, in relapsed/refractory multiple myeloma: an update on safety and efficacy from dose expansion phase I study. *Blood Cancer Journal*. 2019 Mar 20;9(4):1-0.
- Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, Abdallah AO, Callander N, Lendvai N, Shorov D, Suvannasankha A. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2020 Feb 1;21(2):207-21.
- Weisel K, Hopkins TG, Fecteau D, Bao W, Quigley C, Jewell RC, Nichols M, Opalinska J. DREAMM-3: a phase 3, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of belantamab mafodotin (GSK2857916) monotherapy compared with pomalidomide plus low-dose dexamethasone (Pom/Dex) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood*. 2019 Nov 13;134:1900.
- GSK provides update on DREAMM-3 phase III trial for Blenrep in relapsed/refractory multiple myeloma. News release. GSK. November 7, 2022. Accessed November 8, 2022. <https://bit.ly/3FYENbN>.
- Tai YT, Xing L, Lin L, Yu T, Cho SF, Wen K, Kinneer K, Munshi N, Anderson KC. MEDI2228, a novel BCMA pyrrolizidinecarboxamide antibody drug conjugate, overcomes drug resistance and synergizes with bortezomib and DNA damage response inhibitors in multiple myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2019 Oct 1;19(10):e154-5.