VOL 1
NUMÉRO 2
2022

ISSN 2816-5152 (IMPRIMÉ)
ISSN 2816-5160 (EN LIGNE)

# ACTUALITÉ HÉMATOLOGIQUE AU CANADA

**L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE LYMPHOME DE HODGKIN : RÔLE ACTUEL ET ÉVOLUTION**

John Kuruvilla, MD, FRCPC

**MODULER LE TRAITEMENT DANS LA MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM**

Diego Villa, MD, MPH, FRCPC

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

Martha Louzada, MD,MSc

**THÉRAPIE PAR LYMPHOCYTES T À RÉCEPTEUR ANTIGÉNIQUE CHIMÉRIQUE POUR LE LYMPHOME À GRANDES CELLULES B RÉCIDIVANT ET RÉFRACTAIRE : UNE PERSPECTIVE CANADIENNE**

Mahmoud Elsawy, MD, MSc

**DE GRANDS POUVOIRS IMPLIQUENT DE GRANDES RESPONSABILITÉS : LA GESTION DES EFFETS SECONDAIRES DES NOUVEAUX TRAITEMENTS EN LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC)**

Versha Banerji, MD, FRCPC

*Actualité hématologique au Canada* est publiée 3 fois par année en version anglaise et française.

Composition du Comité de rédaction de 2022 :

**PETER ANGLIN, MD**

**LAURIE H. SEHN, MD**

**JULIE STAKIW, MD**

**DARRELL WHITE, MD**

Le contenu de l'*Actualité hématologique au Canada* donne droit à des crédits dans la section 2 (autoapprentissage) du Programme de Maintien du certificat.

Pour en savoir plus sur la façon dont cette activité s'inscrit dans le Programme de Maintien du certificat du Collège royal, veuillez consulter le site Web du Collège royal (https://www.royalcollege.ca/rcsite/cpd/maintenance-of-certification-program-f). Pour obtenir un soutien plus personnalisé, veuillez communiquer avec le Centre de services du Collège royal (1-800-461-9598) ou votre responsable local de la formation continue.

Si vous souhaitez contribuer à un prochain numéro de l'Actualité hématologique au Canada, veuillez nous écrire à l'adresse suivante : info@catalytichealth.com.

# COMITÉ DE RÉDACTION



**PETER ANGLIN**
**MD, FRCPC, MBA**

Médecin responsable
du Stronach Regional Cancer Centre et
du Programme de cancérologie régional du
Central LHIN



**LAURIE H. SEHN**
**MD, MPH**

Présidente du Lymphoma Tumour Group,
BC Cancer Centre for Lymphoid Cancer,
Professeure clinique de médecine,
Département de l'oncologie médicale,
Université de la Colombie-Britannique



**JULIE STAKIW**
**MD, FRCPC**

Directrice médicale, oncologie
Professeure clinique d'hématologie et
d'oncologie, Université de la Saskatchewan

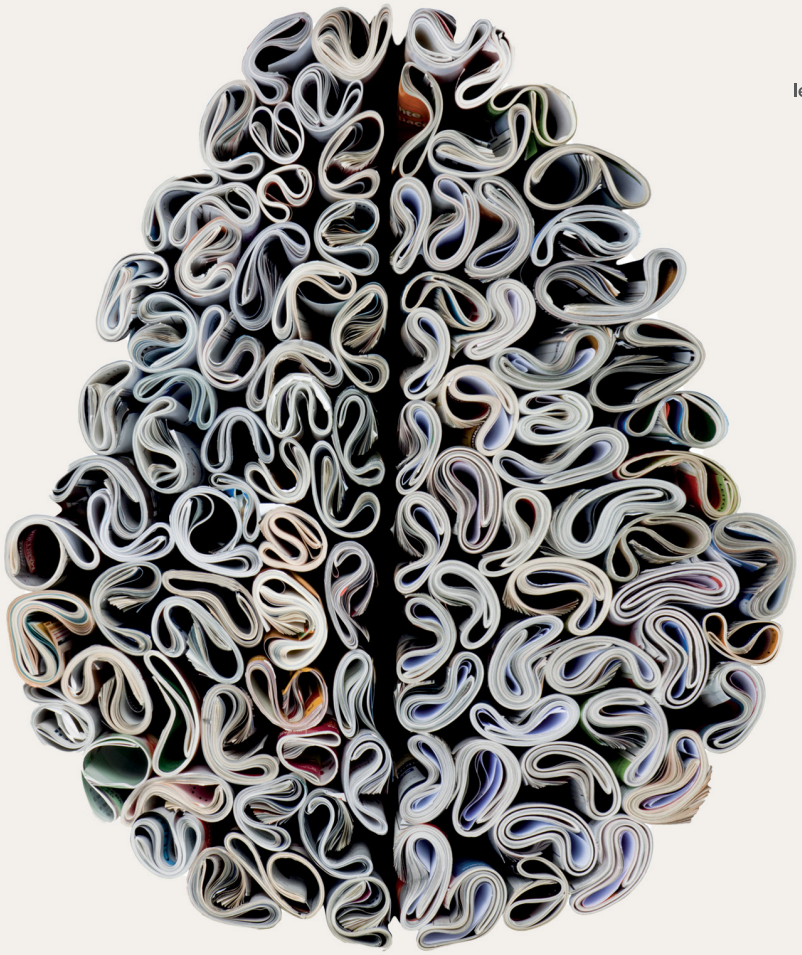


**DARRELL WHITE**
**MD, MSC, FRCPC, FACP**

Professeur de médecine,
Doyen associé principal,
Faculté de médecine, Université Dalhousie

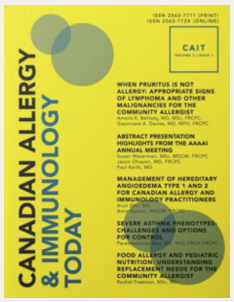
catalytic health

les esprits médicaux se réunissent ici



# Les esprits médicaux se réunissent ici.

En tant que plus grand éditeur médical indépendant au Canada, nos revues scientifiques en libre accès et évaluées par les pairs constituent une ressource pratique pour les professionnels de la santé canadiens. Nous publions actuellement des revues spécialisées dans les domaines de l'allergie et de l'immunologie, de la dermatologie, de l'hématologie, de l'ophtalmologie, de la diabétologie et de l'endocrinologie, de la gastroentérologie, des soins primaires, de la santé des femmes, de la rhumatologie et de l'oncologie, de la pneumologie. Notre catalogue ne cesse de s'agrandir avec de nouveaux titres prévus.















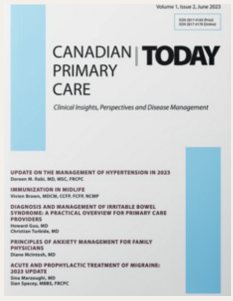






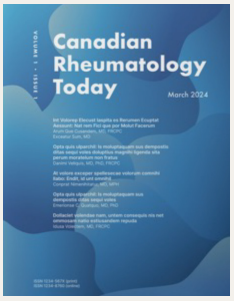


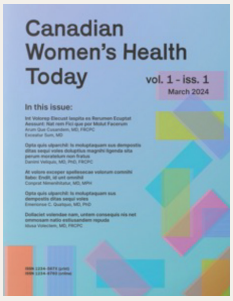










# MESSAGE DE LA RÉDACTION

Chère communauté canadienne de l'hématologie,

Nous espérons que vous allez tous bien à la lecture de ce numéro de l'Actualité hématologique au Canada. Ce fut une période de l'année extrêmement chargée avec les récentes réunions de l'ASCO et de l'EHA, mais c'est un plaisir de revoir tout le monde et de revenir aux réunions et aux conférences en personne!

Comme vous vous en souvenez peut-être, cette initiative entre pairs, rédigée par des cliniciens canadiens pour la communauté hématologique canadienne, se veut une ressource éducative et informative visant à approfondir des sujets importants et pertinents dans la prise en charge de maladies hématologiques. Ceci étant dit, le présent numéro met en lumière des sujets fascinants abordés par nos auteurs, notamment une perspective canadienne sur l'utilisation de la thérapie par lymphocyte T à récepteur antigénique chimérique pour le lymphome à grandes cellules B récidivant et réfractaire, la gestion des effets secondaires des nouveaux traitements en leucémie lymphoïde chronique (LLC), les rôles actuel et évolutif de l'immunothérapie dans le traitement du lymphome de Hodgkin, la prise en charge du myélome multiple après à un traitement à base de lénalidomide et l'adaptation du traitement dans la macroglobulinémie de Waldenström.

Nous espérons que vous trouverez ces articles instructifs et nous vous remercions de votre fidèle lectorat. N'hésitez pas à partager notre lien d'inscription à l'adresse www.canadianhematologytoday.com avec vos collègues afin qu'ils puissent, eux aussi, s'abonner aux prochains numéros!

Et n'oubliez pas que nous acceptons activement les manuscrits pour 2023 dès maintenant!

Sincères salutations,

*Peter Anglin, MD* *Laurie H. Sehn, MD* *Julie Stakiw, MD* *Darrell White, MD*



# TABLE DES MATIÈRES


L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE LYMPHOME DE HODGKIN : RÔLE ACTUEL ET ÉVOLUTION — 07

John Kuruvilla, MD, FRCPC

MODULER LE TRAITEMENT DANS LA MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM — 12

Diego Villa, MD, MPH, FRCPC

PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME MULTIPLE : QUE SE PASSE-T-IL APRÈS UN TRAITEMENT À BASE DE LÉNALIDOMIDE? — 18

Martha Louzada, MD,MSc

THÉRAPIE PAR LYMPHOCYTES T À RÉCEPTEUR ANTIGÉNIQUE CHIMÉRIQUE POUR LE LYMPHOME À GRANDES CELLULES B RÉCIDIVANT ET RÉFRACTAIRE : UNE PERSPECTIVE CANADIENNE — 22

Mahmoud Elsawy, MD, MSc

DE GRANDS POUVOIRS IMPLIQUENT DE GRANDES RESPONSABILITÉS : LA GESTION DES EFFETS SECONDAIRES DES NOUVEAUX TRAITEMENTS EN LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC) — 30

Versha Banerji, MD, FRCPC

# À PROPOS DE L'AUTEUR



**John Kuruvilla, MD, FRCPC**
Le Dr John Kuruvilla est professeur de médecine à l'Université de Toronto et hématologue au Département d'oncologie médicale et d'hématologie au Princess Margaret Cancer Center de Toronto. Il est membre des programmes de lymphome, de greffe autologue et de thérapie de cellules effectrices immunitaires. Les champs d'intérêt en recherche du Dr Kuruvilla sont : le développement de nouveaux agents thérapeutiques dans les lymphopathies malignes et l'intégration de la recherche translationnelle dans les essais cliniques. Il est coprésident du volet lymphome au sein du Canadian Cancer Trials Group (CCTG), de même que président du comité consultatif scientifique de Lymphome Canada.

# L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE LYMPHOME DE HODGKIN : RÔLE ACTUEL ET ÉVOLUTION

**Introduction**

Le lymphome de Hodgkin classique (LHc) est une forme de cancer très guérissable, chez la majorité des patients qui reçoivent le traitement standard de première intention[1]. Plusieurs patients auront une seconde chance de guérison lors de la première progression, avec l'utilisation d'approches qui intègrent la chimiothérapie à haute dose et l'autogreffe de cellules souches (AGCS). Dans le contexte non curatif, un groupe de patients (y compris les patients avec un âge avancé et des comorbidités qui empêchent les approches thérapeutiques standards, et ceux dont le lymphome persiste malgré les traitements) sera traité avec une visée palliative. Bien que ces patients disposaient d'options limitées dans le passé[2,3], de nouvelles thérapies sont rapidement devenues un traitement standard dans ce contexte. Les anticorps qui ciblent le CD30 (le conjugué anticorps-médicament brentuximab védotine [BV]) et les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire du PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) sont désormais des traitements standards approuvés pour les patients, au-delà de la deuxième ligne de traitement. La biologie du PD-1 s'avère particulièrement pertinente dans le LHc et fournit une solide justification clinique pour évaluer ces agents dans cette néoplasie[4]. Les cliniciens au Canada disposent maintenant de plusieurs choix lorsqu'ils prennent des décisions de traitement chez les patients atteints d'un LHc récidivant ou réfractaire (LHc-RR). Des essais prospectifs déterminent actuellement le rôle des anticorps ciblant le PD-1 dans le cadre d'un traitement à visée curative.

**Rôle actuel de l'immunothérapie dans le LHc : maladie récidivante et réfractaire**

Le nivolumab et le pembrolizumab sont actuellement tous deux approuvés par Santé Canada pour le traitement du LHc-RR et leur remboursement pour cette indication est largement disponible dans tout le pays. Les deux agents ont d'abord été évalués dans des essais de phase I, qui ont démontré une excellente efficacité et un profil d'innocuité favorable[5,6]. Ces résultats initiaux ont été suivis par des essais de phase II qui incluaient plusieurs cohortes différentes de patients.

L'étude CHECKMATE-205 a évalué le nivolumab dans trois cohortes de patients qui ont progressé suite à une AGCS, représentant un total de 243 patients[7-10]. Les cohortes comprenaient des patients atteints de LH qui n'avaient pas reçu de BV, des patients post-AGCS et traités ultérieurement avec BV, et des patients ayant progressé suite au BV à tout moment au cours de leur maladie. Le traitement dicté selon le protocole était le nivolumab à

| Caractéristiques des patients et résultats clés<br>Résultats et données d'innocuité | Nivolumab | Pembrolizumab |
|---|---|---|
| Nom de l'essai/code | CheckMate-205 | KEYNOTE-087 |
| Emplacement | Europe, Amérique du Nord | Europe, Amérique du Nord, Israël, Australie, Japon |
| Posologie | 3 mg/kg toutes les 2 semaines | 200 mg toutes les 3 semaines |
| Durée du traitement | Jusqu'à PM ou toxicité inacceptable§ | Jusqu'à PM ou toxicité inacceptable ou décision du chercheur ou un max. de 24 mois ¶ |
| Traitement au-delà de la progression | Accepté selon le protocole initial amendement (voir texte) | Permis si patients cliniquement stable avec l'accord du chercheur et du commanditaire |
| Critères d'inclusion | 3 scénarios cliniques différents (bras A, B, C), toujours suite à AGCS et après BV dans les bras B, et en partie, C | 3 scénarios cliniques différents (cohortes 1, 2, 3) suite à AGCS (cohortes 1, 3) et après BV (cohortes 1, 2, et en partie, 3) |
| Paramètre principal | TRG par CEI | TRG par CEI et innocuité |
| Patients (n) | 243 | 210 |
| Âge (médian [plage]) | 34 (26 à 46) † | 35 (18 à 76) |
| Âge ≥ 65 ans (%) | 6 §§ | 8,6 |
| ECOG SP 0 à 1 (%) | 100 | 100 |
| Lignes antérieures de Tx (médiane [plage]) | 4 (3 à 5) † | 4 (1 à 12) |
| ≥ 3 lignes antérieures de Tx (%) | 85 | 87 |
| Non admissible à AGCS (%) | 0 | 39 |
| AGCS antérieure (%) | 100 | 61 |
| BV antérieur (%) | 74 | 83 |
| Suivi médian (mois) | 33,0 | 27,6 |
| TRG par CEI (%) | 71 | 72 |
| Taux de RC par CEI (%) | 21 | 28 |
| Survie sans progression (SSP) | 15 m. (médiane) | 13.7 m. (médiane) |
| Durée de la réponse | 18 m. (médiane) †† | 16,5 m. (médiane) †† |
| Survie globale | ~ 87 à 88 % à 2 ans | 90,9 % à 2 ans |
| Arrêt du traitement (nombre de patient [%}) | 26 (11 %)‡ | 14 (6,7 %)‡ |
| **Toxicités** | | |
| EILT chez ≥ 10% des patients | Éruption cutanée, fatigue, diarrhée, nausée, RLP | Éruption cutanée, fatigue, hypothyroïdie, pyrexie |
| EILT grades 3/4 chez ≥ 2% des patients | lipase elevations, neutropenia, ALT elevations | neutropénie |
| EILT d'intérêt particulier | hypothyroïdie/thyroïdite (12 %), pneumonite (4 %), hyperthyroïdie (2 %) aucun grades 3/4, éruption cutanée 9 %, hépatite 5 % (4 % grades 3/4) | hypothyroïdie (16 %), pneumonite (5 %), hyperthyroïdie (4 %), aucun grades 3/4 |

*Tableau 1. Comparaison des caractéristiques des patients et des résultats globaux pour nivolumab et pembrolizumab dans les essais de phase II en LHc-RR; adapté de Vassilakopoulos et coll., 2019*

*CEI = comité d'examen indépendant; EILT = effets indésirables liés au traitement; m. = mois; PM: progression de la maladie; RLP = réactions liées à la perfusion; s.o. = sans objet; Tx = traitement*

*REMARQUE : Les comparaisons entre nivo/pembro ne sont pas significatives parce que les critères d'inclusion et la durée des suivis sont très différents. Même les toxicités sont difficiles à comparer en raison de la durée du suivi qui est très différente.*

*§ Dans le bras C seulement, , les patients devait cesser le nivolumab après un an en présence d'une RC persistante et le traitement pouvait être repris en cas de rechute jusqu'à deux ans après la dernière dose; ¶ Les patients avec une RC pouvait cesser le traitement après au moins six mois et 2 doses suivant la RC ; † Les nombres entre parenthèses sont des écarts interquantiles (EIQ); †† La durée médiane de la réponse pour les RC c. RP : 32 mois pour le nivolumab c. 13 mois pour le pembrolizumab; ‡ Causes les plus fréquentes; Nivolumab : EI à médiation immunitaire comprenaient la pneumonite (2 %) et l'hépatite auto-immune (1 %); Pembrolizumab : Pneumonite (3 %), RLP (1 %), cas uniques de EI à médiation cellulaire variés.*

3 mg/kg par voie intraveineuse, toutes les 2 semaines, jusqu'à la progression de la maladie ou toxicités. Les patients d'une cohorte (BV avant et/ou après l'AGCS) pouvaient interrompre le traitement après 1 an, en présence de réponse complète (RC) persistante et pouvaient reprendre le traitement s'ils rechutaient dans les 2 ans suivant la dernière dose. Le taux de réponse global (TRG) était de 69 % (IC à 95 % : 63 à 75) et se situait entre 65 à 73 % dans chaque cohorte, tandis que le taux de RC était de 16 %. La survie sans progression (SSP) médiane pour tous les patients était de 14,7 mois (IC à 95 % : 11,3 à 18,5 mois). Les effets indésirables (EI) graves liés au traitement les plus fréquents comprenaient : les réactions liées à la perfusion (2 %), la pneumonite (1 %), la pneumonie (1 %), l'épanchement pleural (1 %) et la fièvre (1 %). Les EI à médiation immunitaire les plus fréquents comprenaient : l'hypothyroïdie/thyroïdite (12 %; tous de grade 1 ou 2) et l'éruption cutanée (9 %, dont 4 cas de grade 3), alors que la pneumonite n'était que de 4 % (aucun événement de grade 3 ou 4).

L'étude de phase II à un bras KEYNOTE-087, a examiné l'efficacité du pembrolizumab dans une cohorte multiple comprenant des patients en rechute après une AGCS (avec ou sans exposition au BV) ou présentant une maladie réfractaire à la chimiothérapie[11]. Pembrolizumab a été administré avec une dose fixe de 200 mg i.v. toutes les 3 semaines et pour une durée fixe allant jusqu'à 2 ans. Le TRG était de 71,9 % (IC à 95 % : 65,3 à 77,9 %) et le taux de RC était de 26,7 %. La SSP médiane était de 13,7 mois (IC à 95 % : 11,1 à 17,0)[12]. Les EI liés au traitement de grade 3 les plus fréquents étaient la neutropénie et la diarrhée. Les EI à médiation immunitaire les plus fréquents étaient l'hypothyroïdie (15,7 %), la pneumonite (4,8 %; aucun de grade 3 ou plus) et l'hyperthyroïdie (3,8 %). Des réactions liées à la perfusion ont été signalées chez 5,2 % des patients. La qualité de vie et les résultats rapportés par les patients ont également été étudiés. Les patients ont signalé une amélioration des scores sur les échelles fonctionnelles et symptomatiques du questionnaire QLQ-C30, à 12 et 24 semaines de traitement, et ce, dans toutes les cohortes[13].

Les études CHECKMATE et KEYNOTE en LHc-RR démontrent un bénéfice constant avec une efficacité et une innocuité favorables, mais il est important de mettre en lumière quelques différences clés entre les études (Tableau 1). KEYNOTE-087 a recruté une cohorte de patients qui avaient subi une AGCS, alors que CHECKMATE n'a inclus que des patients ayant échoué à l'AGCS. Les études CHECKMATE ont généralement poursuivi le traitement jusqu'à la progression (dans une cohorte, on a permis d'arrêter le traitement si le patient maintenait une RC pour au moins un an), alors que les études KEYNOTE ont limité le traitement à deux ans. L'administration du traitement se faisait toutes les deux semaines avec nivolumab dans l'étude CHECKMATE et à toutes les trois semaines avec pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE. Des études supplémentaires dans d'autres tumeurs malignes ont démontré que la posologie peut être étendue à une fois toutes les 4 semaines avec nivolumab (400 mg par dose) et toutes les 6 semaines avec pembrolizumab (400 mg par dose). Les cliniciens doivent prendre en considération ces différences d'intervalles dans la posologie lorsqu'ils choisissent un anticorps spécifique pour un patient donné.

Des essais de confirmation de phase III ont été réalisés pour les deux anticorps. Malheureusement, CHECKMATE-812 (NCT03138499), qui évaluait nivolumab en association avec brentuximab védotine contre un bras contrôle BV en monothérapie, a été interrompu prématurément en raison d'un recrutement insuffisant. En revanche, KEYNOTE-204 a évalué pembrolizumab chez des patients atteints d'un LHc-RR qui avaient rechuté suite à une AGCS ou qui étaient non admissibles à une AGCS. Les patients recevaient soit pembrolizumab (200 mg i.v.) ou BV (1,8 mg/kg) toutes les 3 semaines pour 35 cycles ou jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les résultats d'efficacité ont été rapportés et indiquent que le pembrolizumab a démontré une amélioration de la SSP par rapport au BV (RRI : 0,65, IC : 0,48 à 0,88 $p$ = 0,0027, SSP médiane : 13,2 contre 8,3 mois). L'analyse de la survie globale est basée sur les événements et les résultats sont à venir. Le taux de réponse global (TRG) pour pembrolizumab était de 65,6 % (RC de 25 %) et de 54,2 % (RC de 24 %) pour le BV, mais n'a pas atteint le seuil statistique prédéfini de supériorité. La qualité de vie a également été évaluée de façon prospective et rapportée[14]. Les échelles EORTC QLQ-C30 et EuroQoL EQ5D ont été utilisées et ont démontré une amélioration des scores de qualité de vie avec le pembrolizumab par rapport à une détérioration des scores avec le BV.

Les résultats de l'étude KEYNOTE-204 laissent présager un nouveau standard de soins pour les patients atteints de LHc-RR qui ont rechuté suite à une AGCS ou qui sont non admissibles à la greffe. Le pembrolizumab a montré une efficacité et une qualité de vie favorables par rapport au BV dans cette population de patients, ce qui vient renforcer l'utilisation de la thérapie à base d'anticorps anti-PD-1 comme l'option préférée. Le potentiel de l'association de BV et d'anticorps anti-PD-1 présente un intérêt clinique important, mais qui demeure à ce jour sans réponse en raison des difficultés de recrutement associées à CHECKMATE-812. Si l'on accepte que les patients au Canada recevront sans doute plus fréquemment le BV tôt dans le cours de leur maladie (soit en traitement de première intention basé sur les résultats de l'étude ECHELON-1 ou en traitement d'entretien après l'AGCS selon les résultats de l'étude AETHERA)[15,16]; l'utilisation des anticorps de point de contrôle dans le LHc-RR est un traitement standard bien établi. Les cliniciens disposent

maintenant d'un essai contrôlé randomisé positif et de deux larges essais de phase II pour guider leur pratique au Canada.

**Évolution du rôle de l'immunothérapie dans le LHc : maladie curable**

Les essais cliniques qui permettront de faire la lumière sur le rôle curatif du nivolumab et du pembrolizumab, sont en cours. Des essais de phase I et II ont évalué les deux anticorps en association comme traitement à visée curative de première et de deuxième intention. Les études publiées qui utilisaient ces agents thérapeutiques se sont largement concentrées sur des patients plus jeunes ou sur des patients qui recevaient un traitement de sauvetage en vue d'une AGCS.

Des études sur le traitement de sauvetage avec le nivolumab ont été publiées pour évaluer son association avec les chimiothérapies BV ou ICE (ifosfamide, carboplatine et l'étoposide donné séquentiellement après le nivolumab en monothérapie et en association avec le nivolumab)[17,18]. Ces essais mettent en évidence des TRG (85 à 95 %) et des taux RC (65 à 90 %) favorables et qui semblent se comparer avantageusement aux taux de TRG et de RC de la chimiothérapie traditionnelle[19]. Les cliniciens doivent se rappeler les résultats historiques obtenus avec les schémas thérapeutiques tels que le GDP (gemcitabine, dexaméthasone, cisplatine) dans l'essai de phase II expérimenté avec Canada, où des mesures de résultats plus anciennes et d'imagerie par tomographie (et non le TEP-TDM) ont été utilisées[20]. Des études semblables sont en cours avec le pembrolizumab, dont la publication d'un essai à un bras décrivant son association avec le GVD (gemcitabine, vinorelbine et la doxorubicine lyposomale). Un impressionnant taux de RC de 92 % a été observé chez les patients qui ont répondu après 2 cycles de traitement.[21] L'interprétation de ces études est difficile étant donné l'absence d'un bras contrôle randomisé. Le Canadian Cancer Trials Group (CCTG) recrute actuellement pour un essai de phase II randomisé, évaluant le pembrolizumab et le brentuximab védotine comparativement au GDP, suivi d'une chimiothérapie à haute dose et d'une AGCS, auprès de LHc-RR.

En première ligne de traitement, les associations d'anticorps anti-PD-1 ont été évaluées en combinaison avec l'AVD (doxorubicine, vinblastine et dacarbazine). Le nivolumab a été évalué dans la maladie précoce, localisée et défavorable par le German Hodgkin Study Group (GHSG), et en maladie avancée dans une étude commanditée par l'industrie[22,23]. Les deux études ont démontré la faisabilité de l'association nivolumab-AVD dans ces contextes. Actuellement, une étude du North American Intergroup évalue le nivolumab-AVD en comparaison au BV-AVD, dans un large essai de phase III (NCT03907488). Le pembrolizumab a également été examié dans un essai de faisabilité de phase II à un seul bras, avec 3 cycles de pembrolizumab suivi séquentiellement de l'AVD chez des LHc de stade précoce défavorable ou de stade avancé[24]. L'association de pembrolizumab et d'AVD chez les LHc jamais traité est actuellement à l'étude, dans un essai de phase II à un seul bras, de plus grande envergure (NCT03331341). Il est important de noter la mise en garde de l'expérience du nivolumab en association avec le BV pour le traitement de première intention de patients non admissibles à la chimiothérapie traditionnelle puisque cette étude n'a pas atteint le paramètre d'efficacité principal[25].

**Conclusions**

L'immunothérapie avec le nivolumab et le pembrolizumab a constitué une avancée majeure dans le traitement du LHc-RR, sur la base d'essais cliniques bien menés. Les études actuelles évaluent ces agents en association avec le traitement standard, en première et deuxième intention de traitement, et ce, dans une visée curative. Les essais en première ligne de traitement nécessiteront des suivis à long terme et il faudra considérer l'efficacité ainsi que les effets tardifs, afin de mieux intégrer ces agents dans ce contexte.

*Références*


*1. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2016;374:2419-29.*

*2. Arai S, Fanale M, Devos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. Leukemia & Lymphoma 2013;54:2531-3.*

*3. Fermé C, Mounier N, Diviné M, et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. Journal of Clinical Oncology 2002;20:467-75.*

*4. Green MR, Rodig S, Juszczynski P, et al. Constitutive AP-1 Activity and EBV Infection Induce PD-L1 in Hodgkin Lymphomas and Posttransplant Lymphoproliferative Disorders: Implications for Targeted Therapy. Clinical Cancer Research 2012;18:1611-8.*

*5. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2015;372:311-9.*

*6. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. Journal of Clinical Oncology 2016;34:3733.*

*7. Timmerman JM, Engert A, Younes A, et al. Checkmate 205 Update with Minimum 12-Month Follow up: A Phase 2 Study of Nivolumab in Patients with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. Blood 2016;128:1110-.*

*8. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:1283-94.*

*9. Zinzani PL, Engert A, Younes A, et al. Checkmate 205 Cohort C: Nivolumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after prior brentuximab vedotin and autologous hematopoetic stem cell transplantation. Haematologica 2016;101:43-4.*

*10. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. J Clin Oncol 2018;36:1428-39.*

*11. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. Journal of Clinical Oncology 2017;35:2125.*

*12. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. Blood 2019;134:1144-53.*

*13. von Tresckow B, Fanale M, Ardeshna KM, et al. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-087, a phase 2 study of pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma. Leukemia & lymphoma 2019.*

*14. Zinzani PL, Ramchandren R, Santoro A, et al. Effect of Pembrolizumab Monotherapy Versus Brentuximab Vedotin (BV) on Symptoms Associated with Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Relapsed/Refractory (R/R) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) in the Randomized, Phase 3, Keynote-204 Study. Blood 2020;136:19-20.*

*15. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 2018;378:331-44.*

*16. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015;385:1853-62.*

*17. Advani RH, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. Blood 2021;138:427-38.*

*18. Mei MG, Lee HJ, Palmer J, et al. Response-adapted anti-PD1 based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab +/- ICE (NICE). Blood 2022.*

*19. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood 2011;117:4208-17.*

*20. Baetz T, Belch A, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Ann Oncol 2003;14:1762-7.*

*21. Moskowitz AJ, Shah G, Schöder H, et al. Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. Journal of Clinical Oncology 2021:JCO. 21.01056.*

*22. Brockelmann PJ, Goergen H, Keller U, et al. Efficacy of Nivolumab and AVD in Early-Stage Unfavorable Classic Hodgkin Lymphoma: The Randomized Phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAHL Trial. JAMA Oncol 2020.*

*23. Ramchandren R, Domingo-Domenech E, Rueda A, et al. Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Safety and Efficacy in the Phase II CheckMate 205 Study. J Clin Oncol 2019;37:1997-2007.*

*24. Allen PB, Savas H, Evens AM, et al. Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced stage classical Hodgkin lymphoma. Blood 2020.*

*25. Cheson BD, Bartlett NL, LaPlant B, et al. Brentuximab vedotin plus nivolumab as first-line therapy in older or chemotherapy-ineligible patients with Hodgkin lymphoma (ACCRU): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol 2020;7:e808-e15.*

# À PROPOS DE L'AUTEUR



**Diego Villa, MD, MPH, FRCPC**
Dr Diego Villa est professeur agrégé de clinique à l'Université de la Colombie-Britannique (UBC) et oncologue médical au BC Cancer – Vancouver Cancer Center. Il participe aux soins des patients atteints de tumeurs malignes lymphoïdes et de cancer du sein. Ses recherches portent sur la prise en charge des lymphomes transformés, la gestion des lymphomes à cellules du manteau, les lymphomes primaires et secondaires du système nerveux central et le rôle de la TEP/CT dans les lymphomes agressifs. Le Dr Villa a des collaborations de recherche en cours avec des groupes de lymphomes du Canada, des États-Unis, d'Europe et d'Australie. Il est également le chercheur principal local pour divers essais cliniques internationaux, sur le lymphome et le cancer du sein, qui sont en cours à Vancouver. Il participe activement à l'enseignement des étudiants en médecine, des résidents et des boursiers postdoctoraux au BCCA et au VGH. Il est aussi le coordonnateur pour les stages en oncologie médicale au BCCA pour le programme de résidence en médecine interne de l'UBC. Dr Villa est membre du comité du programme de formation de la résidence en oncologie médicale de l'UBC et de son sous-comité Competence by Design.

# MODULER LE TRAITEMENT DANS LA MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM

## Introduction

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est une néoplasie des cellules B matures, catégorisée comme un lymphome lymphoplasmocytaire (LLP) avec production d'immunoglobuline monoclonale M (IgM)[1]. La MW comprend un spectre de manifestations cliniques qui sont reliées à, (a) une infiltration excessive de la moelle osseuse ou d'autres organes (ganglions lymphatiques, rate, organes extraganglionnaires) par le LLP, et (b), l'impact de l'excès d'IgM sur les systèmes circulatoire et immunitaire, et sur les organes cibles. Ce dernier point comprend l'hyperviscosité sérique, les infections liées à la suppression des autres immunoglobulines, les cytopénies auto-immunes, la cryoglobulinémie, la production d'anticorps anti-glycoprotéine associée à la myéline entraînant de la neuropathie périphérique, et parfois une amylose AL, avec des dépôts affectant les organes.

## Évaluation de la WM

L'évaluation d'un patient atteint de la MW requiert 6 étapes (**Tableau 1**). La première étape est de confirmer le diagnostic, en particulier chez les patients dont la maladie est nouvellement diagnostiquée. Le diagnostic requiert une confirmation de LLP avec ses caractéristiques morphologiques et un profil immunophénotypique, combinés à une IgM monoclonale sérique. La mutation *MYD88 L265P*, typiquement identifiée en utilisant l'amplification en chaîne par polymérase ou d'autres formes de séquençage sur un échantillon de moelle osseuse, est présente chez plus de 90 % des patients atteints de la MW[2]. La présence de cette mutation peut aider à différencier la MW d'autres néoplasies lymphoïdes et elle a une valeur tant prognostique que prédictive de la réponse au traitement[3,4]. L'impact de plusieurs autres mutations récurrentes dans la MW (y compris la *CXCR4*) sur le diagnostic, le pronostic et le choix des traitements pour la pratique clinique de routine, n'a pas encore été établi[3,5].

| Étapes | Description |
|---|---|
| 1 | Confirmer le diagnostic de la MW. |
| 2 | Évaluer l'envahissement des composantes hématologiques et non hématologiques par la MW. |
| 3 | Déterminer s'il y a une indication pour amorcer un traitement. |
| 4 | Déterminer s'il y a une indication pour une plasmaphérèse immédiate. |
| 5 | Choisir un traitement systémique qui tient compte des objectifs de soins, des résultats génomiques et (si applicable) des traitements antérieurs. |
| 6 | Quantifier la réponse au traitement en utilisant les critères établis[12] (**Tableau 2**). |

*Tableau 1. Étapes de l'évaluation d'un patient atteint d'une MW jamais traitée auparavant ou récidivante/réfractaire; avec l'aimable autorisation de Diego Villa, MD*

| Catégorie de réponse pour le groupe | | Catégorie de réponse individuelle | IgM monoclonale (sérique) | Variation de l'IgM totale (sérique) par rapport aux valeurs initiales | Réponse des adénopathies et de la splénomégalie (si présente) | Autres paramètres |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TRG | TRM | RC | Absente | Normalisation | Résolution | Morphologie normale de la MO |
| | | TBRP | Détectable | Réduction ≥ 90 % | Résolution | Absence de nouveau symptôme ou signe de maladie active |
| | | RP | | Réduction ≥ 50 % mais < 90 % | Réduction | |
| | | RM | | Réduction ≥ 25 % mais < 50 % | Réduction ou absence de progression | |
| | | MS | | Réduction < 25 % et une augmentation < 25 % | Absence de progression | |
| | | MP | | Augmentation ≥ 25 % (à partir du nadir) | Progression | Progression |

*Tableau 2. Critères actuels de l'évaluation de la réponse dans la MW. Tableau adapté de la publication du sixième International Workshop on WM (IWWM)[12]; avec l'aimable autorisation de Diego Villa, MD*

*MO : moelle osseuse, MP : maladie en progression, MS : maladie stable, RC : réponse complète, RM : réponse mineure, RP : réponse partielle, TBRP : très bonne réponse partielle, TRG : taux de réponse global; TRM : taux de réponse majeure.*

La deuxième étape dans l'évaluation d'un patient avec une MW est une étude approfondie des différentes composantes qui peuvent être impliquées, directement ou indirectement. Une telle évaluation requiert une histoire complète du patient, un examen physique, des analyses sanguines exhaustives qui comprennent des mesures de l'IgM totale/monoclonale et de la viscosité sérique, une biopsie de moelle osseuse et des examens d'imagerie. Les patients avec des signes et symptômes neurologiques nécessitent une imagerie cérébrale et une analyse du liquide céphalorachidien car la MW peut parfois impliquer le système nerveux central (SNC) sous la forme du syndrome de Bing-Neel, dans lequel les cellules malignes lymphoplasmocytaires envahissent le SNC[6,7]. Les patients avec une haute viscosité sérique ou de hauts taux d'IgM sériques nécessitent une consultation en ophtalmologie car l'hyperviscosité peut endommager les vaisseaux sanguins de la rétine et altérer la vision.

**Principes de la prise en charge de la MW**

La troisième étape dans l'évaluation d'un patient avec la MW est de déterminer s'il y a une indication d'amorce de traitement. Les objectifs du traitement de la MW sont de pallier les symptômes, de prévenir ou réduire les dommages aux organes, et d'améliorer à la fois la qualité et la quantité de vie. L'observation est une option de prise en charge valide pour une groupe de patients sans symptôme, ni découverte clinique significative, lors de l'investigation initiale. Ce principe est valable à la fois dans le contexte des patients n'ayant jamais reçu de traitement et dans le contexte récidivant/réfractaire. Cependant, la plupart des patients atteints de la MW ont besoin d'un traitement lorsque la maladie est symptomatique ou en présence de résultats de laboratoires qui suggèrent des complications imminentes (i. e. des cytopénies), même sans symptôme. L'International Workshop on WM (IWWM) a établi des critères précis pour l'amorce du traitement[8].

La quatrième étape dans l'évaluation initiale d'un patient avec la MW est de déterminer si une plasmaphérèse est nécessaire avant de débuter le traitement systémique. Une trop grande quantité d'IgM circulantes peut mener au syndrome d'hyperviscosité (SHV) qui se présente classiquement par des saignements des muqueuses, de la rétinopathie et des symptômes neurologiques. Le SHV, particulièrement lorsqu'il est associé à des complications oculaires et neurologiques, est considérée comme une urgence médicale et nécessite une plasmaphérèse urgente. Chez les patients avec des IgM et une viscosité élevées, l'administration du rituximab peut provoquer une augmentation rapide (*flare*) d'hyperviscosité[9]. La plasmaphérèse et/ou l'omission du rituximab pour le premier cycle de chimiothérapie peut réduire le risque de cette complication et doit généralement être considérée chez les patients qui ont une IgM sérique > 50 g/L ou une viscosité > 3,5 centipoise, bien qu'il n'y ait pas de seuil bien défini. La plasmaphérèse est une intervention temporaire et doit toujours être suivi d'un traitement systémique[10].

La cinquième étape dans l'évaluation d'un patient avec la MW est de déterminer le choix du traitement le plus approprié. L'interaction entre le profil génomique de la MW et les options thérapeutiques disponibles, guide progressivement le choix du traitement. Plus précisément, les recommandations consensuelles du plus récent IWWM suggèrent de tester la mutation *MYD88* avant de débuter le traitement, car les patients sans cette mutation sont moins susceptibles de répondre à l'ibrutinib en monothérapie. Les mêmes lignes directrices ne recommandent pas à l'heure

actuelle de tester la mutation *CXCR4*, pour éclairer le choix du traitement, en dehors d'un cadre de recherche[5]. Les sections suivantes de cette revue décrivent les options thérapeutiques pour la MW.

La sixième étape dans l'évaluation d'un patient avec la MW est de déterminer la réponse clinique à une ligne de traitement en particulier. L'évaluation de la réponse au traitement pour la MW ne suit pas les critères traditionnels utilisés pour les autres lymphomes telle que la classification de Lugano pour l'évaluation initiale, la stadification et l'évaluation de la réponse[11] en raison de la biologie et de la cinétique de la réponse au traitement qui sont spécifiques à la MW. Les critères de l'IWWM pour l'évaluation de la réponse incorporent des catégories additionnelles qui quantifient le niveau de la réponse pour les IgM et qualifient la réponse dans les organes ganglionnaires et extraganglionnaires, de même que d'autres paramètres cliniques, incluant les symptômes[12] (**Tableau 2**).

**Traitement à base de rituximab**

Au cours des 1 - 2 dernières décennies, le traitement de première intention pour la MW comprenait le rituximab seul ou en association avec une chimiothérapie cytotoxique. Les combinaisons avec des agents alkylants tels que la bendamustine ont été associées à des taux de réponse élevés, un profil d'innocuité généralement acceptable et des rémissions prolongées chez plusieurs patients (**Tableau 3**). Un autre avantage de ces régimes est leur durée fixe, qui améliore la qualité de vie des répondeurs et offre la possibilité d'un retraitement chez ceux qui rechutent après un long intervalle sans traitement[13-16]. L'utilisation du rituximab en entretien après une chimio-immunothérapie, particulièrement après le BR, n'est pas indiquée puisqu'elle prolonge l'immunosuppression et n'améliore pas significativement la survie sans progression (SSP)[15].

Les inhibiteurs du protéasome sont également actifs contre la MW, avec des essais de phase 2 démontrant des hauts taux de réponse en association avec le rituximab (**Tableau 3**). Il est difficile d'évaluer si les résultats obtenus à long terme avec les inhibiteurs du protéasome sont comparables à ceux obtenus avec le BR, compte tenu de la taille limitée de l'échantillon dans ces études et du manque d'essais comparatifs[17-20]. Les risques et bénéfices à utiliser les inhibiteurs du protéasome doivent être soigneusement soupesés chez les patients qui ont des neuropathies périphériques, ce qui est fréquent dans la MW. De plus, l'accès à ces agents, surtout dans le contexte de la première ligne, a toujours été limité.

**Inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton**

Les inhibiteurs covalents de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) ont été étudiés en première ligne de traitement et dans le contexte récidivant/réfractaire[21-25] (**Tableau 4**).

| Référence | n | Thérapie | Taux de réponse (%) | | | SSP médiane (mois) | SG médiane (mois) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | TRG | TRM | TBRP | | |
| Rituximab en association avec des agents cytotoxiques | | | | | | | |
| Rummel, Blood 2019[15] | 109 | BR | 91 | 90 | s.o. | 83* | NA |
| | 109 | BR+RE | | | | 101* | NA |
| Kastritis, Blood 2015[13] | 72 | CDR | 83 | 74 | 7 | 35 | 95 |
| Laribi, BJH 2019[14] | 69 | BR | 97 | 96 | 37 | NA<br>87 % à 2 ans | NA<br>97 % à 2 ans |
| Rummel, Lancet 2013[16] | 22 | BR | s.o. | s.o. | s.o. | 70^ | NA |
| | 19 | R-CHOP | s.o. | s.o. | s.o. | 28^ | NA |
| Rituximab en association avec des inhibiteurs du protéasome | | | | | | | |
| Dimopoulos, Blood 2013[18] | 59 | VDR | 85 | 68 | 7 | 42 | s.o.<br>82 % à 3 ans |
| Treon, Blood 2014[20] | 31 | KDR | 87 | 68 | 35 | 46 | NA |
| Castillo, CCR 2018[17] | 26 | IDR | 96 | 77 | 15 | NA | s.o. |
| Treon, JCO 2009[19] | 23 | VDR | 96 | 83 | 13 | 66 | s.o. |

*Tableau 3. Études prospectives de thérapies à base de rituximab en première ligne de traitement; avec l'aimable autorisation de Diego Villa, MD*

** La différence n'était pas statistiquement significative (RRI à 0,80 [IC à 95 % : 0,51 à 1,25], p = 0,32).*

*^ La différence n'était pas statistiquement significative (RRI à 0,33 [IC à 95 % : 0,11 à 0,64], p = 0,003).*

*B : bendamustine, C : cyclophosphamide, CHOP : cyclophosphamide + doxorubicine + vincristine + prednisone,*

*D : dexaméthasone, I : ixazomib, K : carfilzomib, NA : non atteinte, R : rituximab, RE: rituximab en entretien, RRI : rapport des risques instantanés (HR), s.o. : sans objet, TBRP : très bonne réponse partielle, TRM : taux de réponse majeure, TRG : taux de réponse global, V : bortézomib.*

| Référence | n | | Thérapie | Taux de réponse (%) | | | SSP | SG |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | JT | R/R | | TRG | TRM | TBRP | | |
| Treon, JCO 2018[24] | 31 | 0 | Ibrutinib | 100 | 83 | 20 | Médiane NA<br>92 % à 18 mois | Médiane NA<br>100 % à 15 mois |
| Treon, NEJM 2015[25] | 0 | 63 | Ibrutinib | 91 | 73 | 16 | Médiane NA<br>69 % à 2 ans | Médiane NA<br>95 % à 2 ans |
| Tam, Blood 2020[23] | 18 | 81 | Ibrutinib | 93 | 78 | 19 | Médiane NA<br>84 % à 18 mois* | Médiane NA<br>93 % à 18 mois |
| | 19 | 83 | Zanubrutinib | 94 | 77 | 28 | Médiane NA<br>85 % à 18 mois* | Médiane NA<br>97 % à 18 mois |
| Dimopoulos, NEJM 2018[21] | 34 | 41 | Ibrutinib + rituximab | 93 | 73 | 23 | Médiane NA<br>82 % à 30 mois^ | Médiane NA<br>94 % à 30 mois |
| | 34 | 41 | Rituximab | 47 | 32 | 4 | Médiane 20 mois<br>28 % à 30 mois^ | Médiane NA<br>92 % à 30 mois |
| Owen, Lancet Haem 2020[22] | 14 | 92 | Acalabrutinib | 93 | 80 | 9 (R/R) | Médiane NA<br>90 % JT, 82 % R/R à 2 ans | Médiane NA<br>92 % JT, 89 % R/R à 2 ans |

*Tableau 4. Études prospectives des inhibiteurs de la BTK chez les patients avec une MW jamais traitée et récidivante/réfractaire; avec l'aimable autorisation de Diego Villa, MD*

** La différence n'était pas statistiquement significative (RRI à 0,85 [IC à 95 % : 0,43 à 1,76], p = 0,687).*

*^ La différence n'était pas statistiquement significative (RRI à 0,20 [IC à 95 % : 0,11 à 0,38], p < 0,001).*

*JT : jamais traité, NA : non atteinte, R/R : récidivant/réfractaire, SG : survie globale, SSP : survie sans progression, TBRP : très bonne réponse partielle, TRG : taux de réponse global, TRM : taux de réponse majeure.*

Les deux plus grands essais randomisés faits à ce jour dans la MW évaluaient le rôle des inhibiteurs de la BTK. L'étude iNNOVATE a démontré que l'association ibrutinib et rituximab, chez les patients atteints d'une MW jamais traitée et récidivante/réfractaire, était associée à une amélioration significative de la SSP comparativement au rituximab seul[21]. Ces résultats ont mené à l'approbation réglementaire de l'ibrutinib pour la MW. Dans l'étude ASPEN, le zanubrutinib a été associé à un taux plus élevé de très bonne réponse partielle (TBRP) comparativement à l'ibrutinib (28 % c. 19 %), bien que cette différence n'était pas statistiquement significative et que les taux de SSP à 18 mois étaient semblables avec les deux agents. Le zanubrutinib est associé à une plus faible incidence des toxicités connues des inhibiteurs de la BTK, notamment la fibrillation auriculaire, l'hypertension, la diarrhée et les saignements[23]. Les inhibiteurs de la BTK sont reconnus pour traverser la barrière hémato-encéphalique; ils représentent donc le traitement de choix pour les patients avec un syndrome de Bing-Neel[26].

**Thérapies potentiellement disponibles au Canada et avec une activité contre la MW**

Plusieurs agents classiques et nouveaux, utilisés actuellement dans d'autres hémopathies malignes, démontrent une activité contre la MW dans des essais de phase 2 (**Tableau 5**). Certains agents sont associés à des toxicités qui limitent leur utilisation future dans la MW, notamment la fludarabine (cytopénies prolongées et infections[27,28], le lénalidomide (anémie sévère et d'apparition rapide)[29] et l'idélalisib (cytopénies, diarrhée et toxicité hépatique)[30]. D'autres agents qui ont une activité en agent seul et avec un profil d'innocuité connu tels que l'évérolimus, le vénétoclax et le daratumumab, peuvent être plus appropriés lorsqu'utilisés hors-indication, bien que leur l'accès au Canada reste limité[31-33]. La greffe autologue et l'allogreffe de cellules souches peuvent être bénéfiques pour certains patients sélectionnés avec une MW R/R qui répond encore aux traitements, mais cela se fait au détriment d'une toxicité significative, incluant un taux élevé de mortalité sans rechute avec la greffe allogénique de cellules souches[34].

**Conclusions et orientations futures**

La MW est une lymphopathie maligne avec une biologie, une histoire naturelle et une prise en charge uniques. Le traitement de la MW devient de plus en plus complexe à mesure que plus d'options de traitement sont disponibles et que le profil génomique joue un rôle prognostique et prédictif de plus en plus important. Malgré ces progrès, la MW demeure incurable. Les patients qui ont une maladie réfractaire aux chimio-immunothérapies et aux inhibiteurs de la BTK sont confrontés à des options limitées et ont un mauvais pronostic. Les inhibiteurs non covalents de la BTK[35], les nouvelles combinaisons d'agents et les thérapies immunitaires sont actuellement à l'étude et pourraient fournir des opportunités supplémentaires pour améliorer les résultats dans la MW.

| Référence | Traitement et données probantes | Taux de réponse | Résultats | Commentaires |
|---|---|---|---|---|
| Analogues nucléosidiques | | | | |
| Treon, Blood 2009[28] | Fludarabine + rituximab Essai de phase 2, n = 43* | TRG 95 % TRM 86 % TBRP 33 % | Délai médian avant la progression 51 mois¥ | Des toxicités hématologiques et infectieuses attendues et significatives. |
| Tedeschi, Cancer 2012[27] | Fludarabine + rituximab + cyclophosphamide Essai de phase 2, n = 43* | TRG 79 % TRM 74 % TBRP 21 % | SSEm 50 mois | |
| Les agents immunomodulateurs (IMID) | | | | |
| Treon, Blood 2008[36] | Thalidomide + rituximab Essai de phase 2, n = 25* | TRG 72 % TRM 64 % | Délai médian avant la progression 35 mois¥ | Des réductions de doses sont nécessaires chez tous les patients et des neuropathies sont très fréquentes. |
| Treon, CCR 2009[29] | Lénalidomide + rituximab Essai de phase 2, n = 16* | TRG 50 % TRM 25 % | Délai médian avant la progression 19 mois¥ | Étude arrêtée précocement en raison d'apparition aiguë d'une anémie sévère. |
| Inhibiteurs de la mTOR | | | | |
| Ghobrial, AJH 2014[33] | Évérolimus Essai de phase 2, n = 60 | TRG 73 % TRM 23 % | Délai médian avant la progression 25 mois¥, SSPm 21 mois | Profil de toxicités hématologiques et non hématologiques attendu. |
| Inhibiteurs de la PI3K | | | | |
| Tomowiak, Blood Adv 2021[30] | Idélalisib + obinutuzumab Essai de phase 2, n = 48 | TRG 71 % TRM 65 % TBRP 10 % | SSPm 25 mois | Taux d'abandon élevé dû aux toxicités |
| Inhibiteurs de BCL2 | | | | |
| Castillo, JCO 2022[31] | Vénétoclax (24 mois) Essai de phase 2, n = 32 | TRG 84 % TRM 81 % TBRP 19 % | SSPm 30 mois | PM fréquente après l'arrêt du vénétoclax à 24 mois |
| Anticorps monoclonaux anti-CD38 | | | | |
| Castillo, Blood Adv 2020[32] | Daratumumab Essai de phase 2, n = 13 | TRG 23 % TRM 15 % | SSPm 2 mois | Génère l'hypothèse que le daratumumab en association serait préférable |
| Greffe de cellules souches hématopoïétiques | | | | |
| Parrondo, CLML 2020[34] | Autogreffe de cellules souches Méta-analyse de 8 études rétrospectives, n = 278 | TRG 85 % RC 22 % | SSPr 55 % SGr 76 % | Mortalité sans rechute de 4 % à 1 an |
| | Greffe allogénique de cellules souches Méta-analyse de 7 études rétrospectives, n = 311 | TRG 81 % RC 26 % | SSPr 49 % SGr 57 % | ~ 50 % myéloablative. Mortalité sans rechute de 29 % à 1 an. MGVH aiguë de 71 % (10 % de grade 3 +) |

*Tableau 5. Études incluant d'autres thérapies chez les patients avec une MW récidivante/réfractaire; avec l'aimable autorisation de Diego Villa, MD*

** Inclus également une proportion de patients jamais traités*

*¥ Délai médian avant la progression (calculé seulement chez les répondeurs) (mTTP)*

*JT : jamais traité, MGVH : maladie du greffon contre l'hôte, NA : non atteinte, PM : progression de la maladie, RC : réponse complète, R/R : récidivant/réfractaire, SGm : survie globale médiane, SGr : survie globale regroupée (estimée entre 3-5 ans considérant les différences rapportées entre les études), SSEm : survie sans événement médiane, SSPm : survie sans progression médiane, SSPr : survie sans progression regroupée (estimée entre 3-5 ans considérant les différences rapportées entre les études), TBRP : très bonne réponse partielle, TRG : taux de réponse global, TRM : taux de réponse majeure.*

*Références*


*1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.*

*2. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2012;367(9):826-33.*

*3. Treon SP, Xu L, Guerrera ML, Jimenez C, Hunter ZR, Liu X, et al. Genomic Landscape of Waldenstrom Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. J Clin Oncol. 2020;38(11):1198-208.*

*4. Castillo JJ, Treon SP. Management of Waldenstrom macroglobulinemia in 2020. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020;2020(1):372-9.*

*5. Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, Buske C, Dimopoulos MA, D'Sa S, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenstrom Macroglobulinaemia. Lancet Haematol. 2020;7(11):e827-e37.*

*6. Nanah A, Al Hadidi S. Bing-Neel Syndrome: Update on the Diagnosis and Treatment. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022;22(3):e213-e9.*

*7. Simon L, Fitsiori A, Lemal R, Dupuis J, Carpentier B, Boudin L, et al. Bing-Neel syndrome, a rare complication of Waldenstrom macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO). Haematologica. 2015;100(12):1587-94.*

*8. Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, Kyle RA, Landgren O, Morra E, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenstrom macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. Blood. 2014;124(9):1404-11.*

*9. Treon SP, Branagan AR, Hunter Z, Santos D, Tournhilac O, Anderson KC. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. Ann Oncol. 2004;15(10):1481-3.*

*10. Gertz MA. Acute hyperviscosity: syndromes and management. Blood. 2018;132(13):1379-85.*

*11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.*

*12. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, Rawstron AC, Leblond V, Merlini G, et al. Response assessment in Waldenstrom macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. Br J Haematol. 2013;160(2):171-6.*

*13. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtsonis MC, Roussou M, Hadjiharissi E, Symeonidis A, et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. Blood. 2015;126(11):1392-4.*

*14. Laribi K, Poulain S, Willems L, Merabet F, Le Calloch R, Eveillard JR, et al. Bendamustine plus rituximab in newly-diagnosed Waldenstrom macroglobulinaemia patients. A study on behalf of the French Innovative Leukaemia Organization (FILO). Br J Haematol. 2019;186(1):146-9.*

*15. Rummel MJ, Lerchenmueller C, Hensel M, Goerner M, Buske C, Schultz H, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia (MW): results of a prospective, randomized, multicenter phase 3 study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). Blood. 2019;134(Suppl 1):343.*

*16. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013;381(9873):1203-10.*

*17. Castillo JJ, Meid K, Gustine JN, Dubeau T, Severns P, Hunter ZR, et al. Prospective Clinical Trial of Ixazomib, Dexamethasone, and Rituximab as Primary Therapy in Waldenstrom Macroglobulinemia. Clin Cancer Res. 2018;24(14):3247-52.*

*18. Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtsonis MC, Michalis E, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). Blood. 2013;122(19):3276-82.*

*19. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Sheehy P, Nelson M, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. J Clin Oncol. 2009;27(23):3830-5.*

*20. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Kanan S, Sheehy P, Chuma S, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenstrom's macroglobulinemia. Blood. 2014;124(4):503-10.*

*21. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, Garcia-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. N Engl J Med. 2018;378(25):2399-410.*

*22. Owen RG, McCarthy H, Rule S, D'Sa S, Thomas SK, Tournilhac O, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Haematol. 2020;7(2):e112-e21.*

*23. Tam CS, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, Lee HP, Cull G, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenstrom macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood. 2020;136(18):2038-50.*

*24. Treon SP, Gustine J, Meid K, Yang G, Xu L, Liu X, et al. Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Treatment-Naive Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2018;36(27):2755-61.*

*25. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015;372(15):1430-40.*

*26. Castillo JJ, Itchaki G, Paludo J, Varettoni M, Buske C, Eyre TA, et al. Ibrutinib for the treatment of Bing-Neel syndrome: a multicenter study. Blood. 2019;133(4):299-305.*

*27. Tedeschi A, Benevolo G, Varettoni M, Battista ML, Zinzani PL, Visco C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. Cancer. 2012;118(2):434-43.*

*28. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Turnbull B, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2009;113(16):3673-8.*

*29. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, Hunter ZR, Patterson CJ, Ioakimidis L, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Cancer Res. 2009;15(1):355-60.*

*30. Tomowiak C, Poulain S, Herbaux C, Perrot A, Mahe B, Morel P, et al. Obinutuzumab and idelalisib in symptomatic patients with relapsed/refractory Waldenstrom macroglobulinemia. Blood Adv. 2021;5(9):2438-46.*

*31. Castillo JJ, Allan JN, Siddiqi T, Advani RH, Meid K, Leventoff C, et al. Venetoclax in Previously Treated Waldenstrom Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2022;40(1):63-71.*

*32. Castillo JJ, Libby EN, Ansell SM, Palomba ML, Meid K, Flynn CA, et al. Multicenter phase 2 study of daratumumab monotherapy in patients with previously treated Waldenstrom macroglobulinemia. Blood Adv. 2020;4(20):5089-92.*

*33. Ghobrial IM, Witzig TE, Gertz M, LaPlant B, Hayman S, Camoriano J, et al. Long-term results of the phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in relapsed or refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. Am J Hematol. 2014;89(3):237-42.*

*34. Parrondo RD, Reljic T, Iqbal M, Ayala E, Tun HW, Kharfan-Dabaja MA, et al. Efficacy of Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Waldenstrom Macroglobulinemia: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020;20(10):e694-e711.*

*35. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, Cheah CY, Pagel JM, Woyach JA, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet. 2021;397(10277):892-901.*

*36. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, Hunter ZR, Patterson CJ, Ioakimidis L, et al. Thalidomide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2008;112(12):4452-7.*

# À PROPOS DE L'AUTEUR



**Martha Louzada, MD,MSc**
Dre Martha Louzada, B.Sc., M.D., M.Sc. est une hématologue née au Brézil, 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[1-7]. 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**)[8]. 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 thérapie 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[8].

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[8]. Au Canada, même si plus de 60 %[9] 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$^2$ de bortézomib aux jours 1, 4, 8, 11 tous les

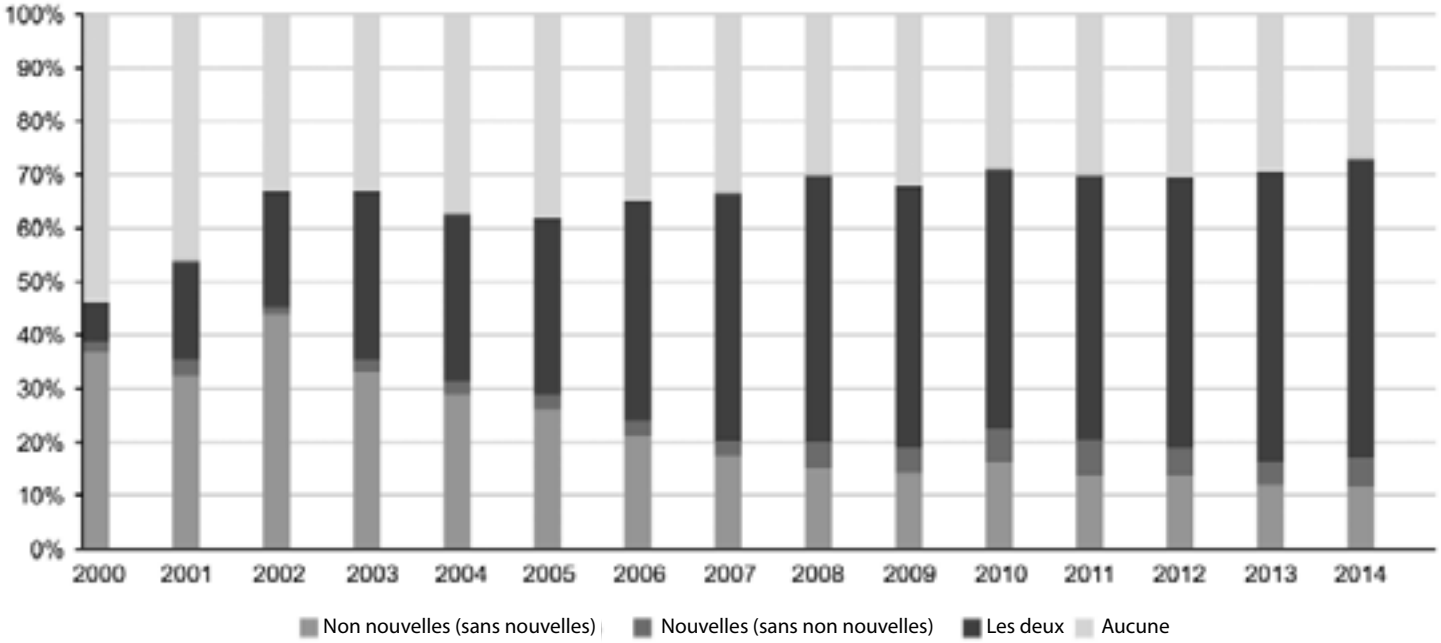



*Figure 1. Thérapies du myélome multiple utilisées dans l'année suivant le diagnostic, selon l'année du diagnostic.*

*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[10]. 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[1-7]. 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)[2-4]. 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 ≥ 1000/mm$^3$; plaquettes ≥ 75 000/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, $p < 0{,}0001$)[11]. 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[12-14].

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-Meir 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[6,15].

Pour les patients exposés ou réfractaires à la lénalidomide, il existe plusieurs options potentielles. L'étude OPTIMISMM 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[16]. 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; $p < 0,0001$)16. Une analyse récente de sous-groupe de l'étude OPTIMISMM 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[12].

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[13]. 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; $p < 0,0001$)[14]. 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[16-18]. 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[19,20]. 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 $p = 0,46$)[18].

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 lénalidomide 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*

# À PROPOS DE L'AUTEUR



**Mahmoud Elsawy, MD, MSc**

Le Dr Elsawy est professeur adjoint d'hématologie, hématologue et médecin greffeur à l'Université Dalhousie et aux autorités sanitaires de la Nouvelle-Écosse, au Canada. En 2017, il a obtenu son diplôme de l'École de médecine de l'Université du Caire en Égypte. Il a complété sa médecine et sa formation en hématologie/oncologie à l'Institut national du cancer de l'Université du Caire en Égypte. Par la suite, il a obtenu une bourse d'étude pour se joindre au Fred Hutch/Université de Washington à Seattle, de 2013 à 2016, pour y faire un stage postdoctoral en greffe de cellules souches sous le mentorat du Dr Mohamed Sorror. Il s'est ensuite joint au programme de leucémie et de greffe de moelle osseuse à Vancouver, en Colombie-Britannique, où il a complété un stage postdoctoral clinique de 2016 et 2018.

En 2018, il s'est joint au programme de GMO de l'Université Dalhousie en tant que professeur adjoint d'hématologie et de greffe de cellules souches, où il se concentre sur l'optimisation des comorbidités et sur la procédure de sélection des patients en pré-greffe afin d'améliorer les résultats en post-greffe chez la population âgée. Il s'intéresse au suivi à long terme et à la prise en charge de la maladie chronique du greffon contre l'hôte. De plus, il s'intéresse particulièrement à la prise en charge des cancers myéloïdes chez les adultes âgés et à la disponibilité des thérapies de cellules effectrices immunitaires (IEC), p.ex., la thérapie cellulaire CAR-T. Le Dr Elsawy est le responsable de la prise en charge de la LMA en Nouvelle-Écosse.

# THÉRAPIE PAR LYMPHOCYTES T À RÉCEPTEUR ANTIGÉNIQUE CHIMÉRIQUE POUR LE LYMPHOME À GRANDES CELLULES B RÉCIDIVANT ET RÉFRACTAIRE : UNE PERSPECTIVE CANADIENNE

**Introduction**

Représentant environ 40 % des diagnostics, le lymphome est le cancer hématologique le plus fréquent au Canada et 80 % des cas de lymphome sont des lymphomes non hodgkiniens (LNH)[1]. Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) représente environ 30 % des nouveaux cas de LNH au Canada. Le traitement de première intention standard est composé de la chimio-immunothérapie par rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP). Celle-ci permet de guérir environ 60 à 70 % des patients. Néanmoins, 30 à 40 % des patients connaissent une rechute de leur maladie ou sont réfractaires au traitement de première ligne[2-5].

Parmi les patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire (LDGCB R/R), environ 10 à 15 % présenteront une maladie réfractaire primaire, avec une maladie stable ou en progression, malgré le traitement de première ligne. Ce sont 20 à 25 % des patients qui connaîtront une rechute après une réponse initiale au traitement[6]. La plupart des rechutes surviennent 2 à 3 ans après le traitement initial. Pour ces patients, l'approche standard est une chimiothérapie de sauvetage suivie d'une chimiothérapie à haute dose et d'une autogreffe de cellules souches (AGCS), pour ceux qui répondent aux critères d'admissibilité et qui ont une maladie chimiosensible.

**Chimiothérapie de sauvetage**

Il existe des preuves scientifiques dans le contexte du LDGCB R/R pour plusieurs chimiothérapies de sauvetage et pour les lignes de traitement subséquentes. Bien qu'il n'y ait pas de schéma thérapeutique qui se démarque en matière de réponse optimale, les régimes de sauvetage incluant le rituximab ont historiquement été associés à des résultats légèrement meilleurs[7,8]. L'étude CORAL a comparé le rituximab, la dexaméthasone, le cisplatine et la cytarabine (R-DHAP) au rituximab, ifosfamide, carboplatine et étoposide (R-ICE) comme chimiothérapie de sauvetage dans le traitement du LDGCB R/R. Les patients ont reçu trois cycles, soit de R-DHAP, soit de R-ICE, après quoi les patients chimiosensibles ont reçu une chimiothérapie de conditionnement à haute dose suivie d'une AGCS. Les taux de réponse global (TRG), la survie

sans événement (SSE) et la survie globale (SG) étaient similaires pour les deux régimes[9]. Les chercheurs ont mené un essai de phase III en utilisant un plan d'étude de non-infériorité qui comparait le rituximab, la gemcitabine, la dexaméthasone et le cisplatine (R-GDP) au R-DHAP. Là encore, le TRG, la SSE et la SG étaient similaires entre les deux groupes, mais le R-GDP a démontré des taux de toxicité de grades 3 et 4 inférieurs[7].

**Autogreffe de cellules souches**

Les patients admissibles qui obtiennent une rémission partielle (RP) ou une rémission complète (RC) à la suite d'une chimiothérapie de sauvetage devraient subir une AGCS, s'ils n'ont pas déjà été greffés. Les preuves de ce bénéfice de l'AGCS dans le contexte R/R proviennent de l'étude PARMA, qui a examiné des patients atteints d'un lymphome agressif en rechute. Les patients qui avaient atteint une RC avec le traitement initial ont reçu du R-DHAP pendant deux cycles et, dans le cas d'une maladie chimiosensible, ont ensuite été randomisés pour recevoir soit des cycles supplémentaires de R-DHAP, soit une chimiothérapie à forte dose suivie d'une AGCS. Les sujets dans le bras de la greffe ont obtenu une plus longue SSE à 5 ans (46 % contre 12 %) et une meilleure SG (53 % contre 32 %)[10]. Les essais plus récents n'ont pas réussi à démontrer des réponses aussi robustes, bien qu'ils aient démontré un avantage statistiquement significatif de l'AGCS[11]. Les réponses plus modestes démontrées dans ces essais plus récents sont probablement dues au fait que plusieurs des patients de l'essai PARMA n'avaient pas reçu de rituximab dans le cadre de leur traitement initial, alors que plus récemment, le rituximab aurait été le traitement standard pour le traitement initial du LDGCB. L'AGCS pour les patients atteints de LDGCB R/R qui ont eu une RP ou une RC après une chimiothérapie de sauvetage donne des résultats significativement meilleurs que la chimiothérapie de sauvetage seule et constitue le standard de soins actuel chez les patients admissibles pour lesquels le traitement est à visée curative.

En 2018, les chercheurs ont publié des résultats encourageants en matière de survie à 5 ans pour les patients atteints de LDGCB R/R qui présentaient une maladie chimiosensible et qui avaient subi une AGCS, précédée d'une chimiothérapie de conditionnement avec R-BEAM, qui consiste en une combinaison de rituximab, carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan. La survie sans maladie (DFS) et la SG à 5 ans étaient de 62 % et 73 %, respectivement. Dans cette étude, ni la cellule d'origine ni le moment de la rechute de la maladie n'étaient associés à l'issue de la maladie[12]. Les patients atteints d'une maladie réfractaire primaire sont moins susceptibles de répondre à une chimiothérapie de sauvetage et sont donc moins susceptibles de recevoir une AGCS.

Contrairement aux patients qui répondent au traitement de rattrapage et à l'AGCS, ceux dont le cancer n'est pas chimiosensible au traitement de sauvetage ne sont pas admissibles à l'AGCS. Ce groupe de patients, et ceux qui rechutent après une AGCS, connaissent des résultats exceptionnellement mauvais. L'étude SCHOLAR-1 a analysé rétrospectivement les résultats obtenus chez les patients atteints de LDGCB R/R et a révélé une survie médiane de 6,3 mois à partir du début de la chimiothérapie de sauvetage, avec une SG à 1 an de 28 % et une SG à 2 ans de 20 %[13]. Les rechutes précoces (dans les 12 mois) et les maladies réfractaires présentent un pronostic plus sombre[6]. Parmi les patients réfractaires ou présentant

| Thérapie à base de cellules CAR-T | Description | Indication | Date de l'approbation par Santé Canada |
|---|---|---|---|
| Tisagenlecleucel (Kymriah) | Thérapie par lymphocytes T autologues génétiquement modifiés, dirigés contre le CD19 | Patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire après au moins 2 lignes de traitement systémique, y compris d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome à cellules B de haut grade et d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire. | Septembre 2018 |
| Axicabtagene Autoleucel (Yescarta) | Thérapie par lymphocytes T autologues génétiquement modifiés, dirigés contre le CD19 | Patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire après au moins 2 lignes de traitement systémique, y compris d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), d'un lymphome à cellules B de haut grade et d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire. | Février 2019 |

*Tableau 1. Thérapies à cellules CAR-T approuvées au Canada; tiré de : Canadian Evidence-Based Guideline For The Treatment of Relapsed/ Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; Lymphoma Canada*

une rechute précoce, seuls 30 à 40 % répondront à une chimiothérapie de sauvetage et auront la possibilité d'entamer l'AGCS, et environ 50 % feront une rechute suite à la greffe. Ceci confère un mauvais pronostic, en particulier aux patients dont le score à l'indice pronostique international (IPI) est > 2[13].

**Thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T)**

La thérapie CAR-T consiste à collecter les cellules T du patient et à les modifier génétiquement pour qu'elles expriment des récepteurs antigéniques modifiés (CAR) qui possèdent un domaine externe de liaison à l'antigène avec des fragments variables à chaîne simple légère et lourde qui dirige la spécificité vers un antigène exprimé par les cellules cancéreuses. Les CAR possèdent également un domaine intracellulaire constitué d'un domaine de transduction du signal du récepteur des cellules T et d'un ou plusieurs domaines de costimulation pour fournir les signaux d'activation à la cellule T. Les CAR reconnaissent l'antigène spécifique indépendamment de la présentation du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ce qui permet de surmonter la régulation négative des voies d'apprêtement et de présentation de l'antigène, un mécanisme courant de l'évasion immunitaire dans les tumeurs[14].

Deux études pivots, ZUMA-1[15] et JULIET[16], ont étudié l'issue de patients atteints de LDGCB R/R qui ont reçu une thérapie par cellules CAR-T anti-CD19. Sur la base de ces résultats, les deux produits CAR-T testés, l'axicabtagène ciloleucel (axi-cel) et tisagenlecleucel, ont été approuvés au Canada pour le traitement du LDGCB R/R après deux lignes de traitement ou plus (**Tableau 1**). Les résultats de l'essai ZUMA-1 ont été publiés en 2017, et sur les 108 patients étudiés, le TRG était de 82 %, avec une SG de 52 % à 18 mois de suivi[15]. Au suivi de 27,1 mois, la survie sans progression (SSP) était de 39 %, avec un TRG de 83 % et un taux de RC de 58 %. Plus récemment, des analyses de survie actualisées ont montré une SG prolongée de 44 % après quatre ans de suivi[17]. Dans une analyse par

| Variable | ZUMA-1 (axi-cel [KTE-C19]) | JULIET (t-cel [CTL019]) | JULIET notice de conditionnement (t-cel [CTL019]) | TRANSCEND-NHL-001 (cohorte complète; liso-cel [JCAR017]) | TRANSCEND-NHL-001 (cohorte principale; liso-cel [JCAR017]) |
|---|---|---|---|---|---|
| Nbre ayant reçu la leucaphérèse | 111 | 165 | 160 | 134 | NR |
| Nbre traité | 101 | 111 | 106 | 114 | NR |
| Nbre évaluable | 101 | 93 | 68 | 102 | 73 |
| Nbre jamais traité (%) | 10 (9) de 111 | 50 (31) de 161 | 49 (30) de 160 | 20 (15) de 134 | NR |
| Traitement de transition, % | 0 | 92 | 90 | NR | NR |
| TRG, % | 82 | 52 | 50 | 75 | 80 |
| RC, % | 54 | 40 | 32 | 55 | 59 |
| TRG à 6 mois, % | 41 | 37* | NR | NR | 47 |
| RC à 6 mois, % | 36 | 30* | NR | NR | 41 |
| TRG en ITT (%) | 83 (75) de 111 | 48 (30) de 161 | s.o. | 77 (63) de 122 | s.o. |

*Tableau 2. Efficacité des cellules CAR-T anti-CD19 dans les LNH-B agressifs; adapté de Caron, A. et al, 2019*

*Abréviations : axi-cel : axicabtagène ciloleucel, CAR : chimeric antigen receptor – récepteur antigénique chimérique, ITT : intention de traiter, LNH-B : lymphome non hodgkinien à cellules B, NR : non rapporté, RC : réponse complète, s.o. : sans objet, t-cel : tisagenlecleucel, TRG : taux de réponse global.*
** Les chiffres reflètent une présentation antérieure de l'étude JULIET[8].*

| | ZUMA-7 [19] | TRANSFORM [20] | BELINDA [21] |
|---|---|---|---|
| Nbre de patients | 359 | 184 | 322 |
| Réfractaire primaire (N) | 74 | 73 | 66 |
| Changement de groupe (*crossover*) | Non | Oui | Oui |
| TRG (CAR-T) | 83 | 86 | 46 |
| SSE (mois) | 8,3 | 10,1 | 3 |
| SRC (N) | 92 | 49 | 59 |
| ICANS (N) | 60 | 12 | 10 |

*Tableau 3. Aperçu de l'efficacité et des toxicités dans trois essais pivots de thérapie cellulaire CAR-T anti-CD19; avec l'aimable autorisation de Mahmoud Elsawy, MD, MSc*

*CAR : récepteur antigénique chimérique; ICANS : immune effector cell-associated neurotoxicity – syndrome de neurotoxicité de cellules immunitaires effectrices, SRC : syndrome de relargage des cytokines, SSE : survie sans événement, TRG : Taux de réponse global.*

score de propension appariée, les patients traités par la thérapie cellulaire CAR-T axi-cel dans l'étude ZUMA-1 ont présenté une SG significativement plus longue que les patients de l'essai SCHOLAR-1, avec une SG de 50 % contre 12 % respectivement, après deux ans de suivi[18]. L'étude JULIET a randomisé 93 patients atteints d'un LDGCB R/R qui n'étaient pas candidats ou qui présentaient des contre-indications à une AGCS ou qui avaient rechuté après une AGCS, avec le CAR-T tisagenlecleucel qui cible le CD19. De ces patients, 40 % ont obtenu une RC et 12 % une RP. À 12 mois, le taux de survie sans récidive était de 65 % (79 % chez les patients ayant obtenu une RC) et la survie sans progression à 14 mois de suivi était de 34 %[16]. Les résultats de ces études pivots sont résumés au **Tableau 2**.

Chez les patients réfractaires à la chimiothérapie, qui ne sont pas admissibles à une AGCS ou qui rechutent suite à une AGCS, il convient d'envisager un traitement par thérapie CAR-T. Les patients qui suivent une chimiothérapie de sauvetage en vue d'une AGCS qui ne présentent pas une réponse suffisante à la chimiothérapie doivent également être considérés pour une thérapie CAR-T. La **Figure 1** montre l'algorithme de traitement du LGCB réfractaire et récidivant et les cas où la thérapie cellulaire CAR-T peut être appropriée.

Récemment, le rôle de la thérapie CAR-T a également été exploré plus précocement chez les patients atteints de LDGCB R/R et LGCB dans trois études prospectives randomisées. Dans deux études, ZUMA-7 (LDGCB)[19] et TRANSFORM (LGCB)[20], la thérapie cellulaire CAR-T anti-CD19 s'est avérée supérieure à la chimiothérapie de sauvetage standard et à l'AGCS, dans le cadre d'un traitement de deuxième intention chez les patients atteints d'une maladie réfractaire primaire ou d'une rechute précoce (dans les 12 mois). Par contre, l'étude BELINDA (LDGCB)[21] n'a pas montré de différences significatives dans les résultats entre la thérapie CAR-T et la chimiothérapie de sauvetage. Le **Tableau 3** donne un aperçu de l'efficacité (taux de réponse objective et survie sans événement) et des toxicités (syndrome de libération de cytokines et neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires - ICANS) observées dans ces trois études.

**Résultats en contexte réel de soins**

Plusieurs données issues d'un contexte réel de soins et de registres ont reproduit les résultats rapportés dans les études pivots décrites ci-dessus. Parmi 298 patients ayant subi une leucaphérèse en vue de la fabrication des CAR-T dans plusieurs centres américains, 275 (92 %) ont effectivement reçu un produit de thérapie cellulaire CAR-T anti-CD19. Les meilleurs TRG et de taux de RC observés chez les patients perfusés étaient de 82 % et 64 %, respectivement. Lors du suivi médian à 12,9 mois, à partir de la perfusion de cellules CAR-T, la SSP médiane était de 8,3 mois et la SG médiane n'a pas été atteinte[22].

**Considérations pratiques pour la thérapie cellulaire CAR-T anti-CD19**

**Critères d'admissibilité**

Récemment, un groupe de spécialistes canadiens du lymphome et de la thérapie cellulaire a publié une recommandation consensuelle sur les critères d'admissibilité à la thérapie cellulaire CAR-T anti-CD19. Selon les recommandations consensuelles, les patients admissibles à une thérapie intensive, après l'échec d'une thérapie de sauvetage ou d'une greffe de cellules souches, devraient recevoir une thérapie cellulaire CAR-T ciblant les anti-CD19, conformément aux critères énumérés ci-dessous[23].

**CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ**

- Le patient a reçu ≥ 2 lignes de traitement systémique
- Bon état de performance (ECOG </= 2)
- Pas de traitement antérieur par immunothérapie à base de cellules T
- Pas de maladie active du système nerveux central (SNC)
- La fonction des organes vitaux n'est pas compromise de façon significative (selon les directives de l'établissement)

De plus, conformément aux indications approuvées par Santé Canada pour les thérapies CAR-T, les patients doivent répondre aux critères suivants[23] :

**INDICATIONS APPROUVÉES PAR SANTÉ CANADA POUR LES THÉRAPIES CAR-T**

- LDGCB R/R des sous-types suivants, après ≥ 2 lignes de traitement systémique :
- LDGCB, non spécifié autrement
- Lymphome à cellules B de haut grade
- Lymphome à cellules B de haut grade avec réarrangement *MYC* et *BCL2* et/ou *BCL6*
- LDGCB découlant d'un lymphome folliculaire
- Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB)

** Une maladie récidivante est définie comme une réponse partielle ou une réponse complète à la dernière ligne de traitement et une progression ultérieure.*

** La maladie réfractaire est définie comme une maladie progressive ou persistante en tant que meilleure réponse au traitement précédent.*

| Indications d'admission aux unités de soins intensifs (USI) pour les patients atteints de SRC et/ou d'ICANS | Patients à haut risque de SRC sévère et d'ICANS | Directives générales de prise en charge aux USI |
|---|---|---|
| • TAS < 90 mmHg nécessitant des vasopresseurs; OU<br>• Hypoxie/détresse respiratoire avec besoin croissant en oxygène<br>• (≥ 6L $O_2$/min) ou nécessité de support ventilatoire; OU<br>• Arythmies cliniquement significatives ou syndrome coronarien aigu avec troponine positive; OU<br>• Score ICE ≤ 6 points, signes d'élévation de la pression intracrânienne (PIC) ou convulsions; OU<br>• Préoccupation de l'équipe, en particulier pour les patients à haut risque | • Âge avancé (≥ 65 ans)<br>• Apparition précoce du SRC (< 24 h)<br>• Conditions comorbides coexistantes (p. ex. rénale, SCV)<br>• Charge tumorale élevée<br>• LDH élevée avant le traitement<br>• Marqueurs inflammatoires élevés avant le traitement (ferritine, CRP) | • L'utilisation du tocilizumab (anti-IL-6r) et/ou de stéroïdes doit se faire en étroite collaboration avec l'équipe de greffe.<br>• Gestion de soutien des toxicités aux organes conformément aux lignes directrices.<br>• Recherche d'une infection (hémocultures/urines, radiographie pulmonaire, ICANS : ponction lombaire et début d'une antibiothérapie empirique si elle n'a pas déjà commencé.<br>• Laboratoires : créatinine, urée, bilan hépatique, NGB, LDH, ferritine et CRP tous les jours jusqu'à 72 heures après l'amélioration des symptômes.<br>• Envisager une échocardiographie formelle (recommandée en cas de SRC sévère prolongé > 72 h)<br>• ICANS : TDM/IRM, EEG, soins neuroprotecteurs, envisager la surveillance de la PIC.<br>• L'équipe de neurologie devrait exercer une surveillance étroite des patients avec un ICANS |

*Tableau 4. Indications pour les soins intensifs, risques et prise en charge générale pour les patients présentant un SRC ou un ICANS; avec l'aimable autorisation de Mahmoud Elsawy, MD, MSc*

*CRP : protéine c-réactive, CRS : syndrome de relargage des cytokines, EEG : électroencéphalogramme, ICANS : neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires, ICE : Immune cell effectors encephalopathy – encéphalopathie par cellules immunitaires effectrices, LDH : lactate déshydrogénase, NGB : numération des globules blancs, PIC : pression intracrânienne, SCV : système cardiovasculaire, TDM/IRM : imagerie par résonance magnétique et tomodensitométrie, TAS : tension artérielle systolique.*

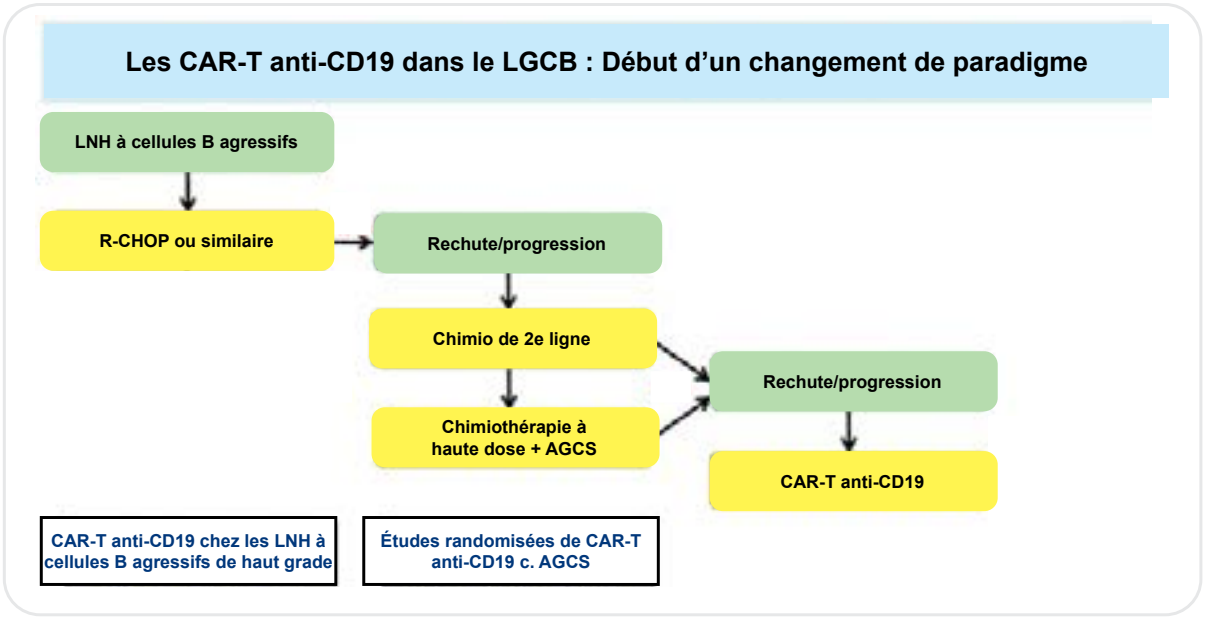



*Figure 1. Algorithme de traitement dans le LBCL; adapté de la présentation de S. Neelapu, WHU 2021. Disponible au : www.careeducation.ca/dr-sattva-neelapu-cell-therapy-whu-2021/*

**SRC ou ICANS de Grade 1**
**Gérer sur les étages selon les lignes directrices spécifiques à chaque grade**

**PERSISTANCE**

**Poursuivre la surveillance et les soins de soutien**

**Considérer le tociluzumab pour un SRC (> 24-72 h)**

**RÉSOLUTION**

**Poursuivre la surveillance**

**DÉTÉRIORATION**

**SRC ou ICANS de Grade 2**
**Consulter et considérer une admission aux USI (se référer aux critères d'admission)**

**PERSISTANCE**

**1- SRC: répéter le tocilizumab et considérer les stéroïdes si refractaire**
**2- ICANS: considérer une dose unique de stéroïdes**

**AMÉLIORATION**

**Si des stéroïdes ont été administrés et que les symptômes se sont améliorés : considérer un arrêt ou un sevrage rapide**

**DÉTÉRIORATION**

**SRC ou ICANS de Grade 3**
**Gérer aux USI**

**PERSISTANCE**

**1- SRC : répéter le tocilizumab (à moins que la dose maximale ne soit atteinte) et considérer augmenter la dose de stéroïdes si réfractaire**
**2- ICANS : considérer des stéroïdes à haute dose**

**AMÉLIORATION**

**Si des stéroïdes ont été administrés et que les symptômes se sont améliorés : considérer un sevrage rapide**

**DÉTÉRIORATION**

**SRC ou ICANS de Grade 4**
**Gérer aux USI**

**PERSISTANCE**

**Haute dose de stéroïdes ou un traitement de troisième ligne si réfractaire**

**AMÉLIORATION**

**Si des stéroïdes ont été administrés et que les symptômes se sont améliorés : considérer un sevrage rapide**

*Indications d'admission aux unités de soins intensifs (USI) pour les patients atteints de SRC et/ou d'ICANS ; avec l'aimable autorisation de Mahmoud Elsawy, MD, MSc*

**Thérapie de transition**

Les patients subissent une leucaphérèse avant la thérapie CAR-T et la fabrication des cellules CAR-T prend généralement plusieurs semaines. Pendant cette période, si l'on craint ou si l'on constate une progression de la maladie qui provoque des symptômes ou une aggravation de l'état clinique, les patients bénéficieront probablement d'une thérapie de transition (*bridging*) en attendant le traitement CAR-T. Les agents à envisager pour faire le pont avec le traitement CAR-T comprennent[6] un traitement en agent seul par cyclophosphamide, cytarabine, gemcitabine ou d'autres régimes de sauvetage. La radiothérapie localisée peut également être bénéfique pour la maladie volumineuse ou symptomatique. De plus, les stéroïdes en monothérapie peuvent également être utilisés. Actuellement, le polatuzumab védotine associé à la bendamustine et au rituximab, est approuvé comme traitement de transition efficace avant la thérapie par cellules CAR-T[24].

**Considérations relatives à la gestion des toxicités**

La thérapie par cellules CAR-T est associée à deux toxicités aiguës uniques, qui peuvent être graves et même mettre la vie du patient en danger. Le syndrome de relargage des cytokines (SRC), la toxicité la plus fréquente, peut se présenter sous la forme de symptômes constitutionnels de faible grade ou d'un syndrome de haut grade associé à un dysfonctionnement multiviscéral potentiellement mortel. Dans de rares cas, un SRC grave peut évoluer vers une lymphohistiocytose hémophagocytaire fulminante. Le syndrome de neurotoxicité associée aux cellules immunitaires effectrices (ICANS) est le deuxième événement indésirable le plus fréquent et peut survenir en même temps que le SRC ou après celui-ci. Ces effets indésirables nécessitent une surveillance intensive, un classement de grade précis, avec une prise en charge rapide par des soins de soutien agressifs, un traitement contre les récepteurs de l'interleukine 6 (anti-IL-6r), avec ou sans corticostéroïdes[25].

Une reconnaissance rapide et une intervention agressive urgente pour la prise en charge du SRC ou du ICANS sont les éléments clés pour une issue favorable et pour des séjours plus courts en soins intensifs. Presque tous les SRC et les ICANS sont réversibles avec des mesures de soutien adéquates et opportunes. Les détériorations de l'état du patient sont rapides et spectaculaires. Les SRC de grade supérieur sont caractérisés par un syndrome de fuite capillaire qui progresse rapidement. La gestion de l'hypotension persistante par un apport liquidien important donne des résultats inférieurs à ceux de l'instauration précoce de vasopresseurs[26,27]. Les soins de soutien sont le pilier de la prise en charge du ICANS. Les indications d'admission aux soins intensifs et les directives générales de prise en charge sont présentées au Tableau 4 et à la Figure 2. Les détails de la classification selon le grade et les directives de gestion spécifiques sont discutés ailleurs[25].

**Résumé**

Le LDGCB est considéré comme une maladie curable avec le traitement de première ligne. Néanmoins, une proportion significative de patients connaîtra des rechutes de la maladie ou sera réfractaire au traitement de première ligne. Le traitement standard recommandé pour cette population de patients est un traitement de sauvetage suivi d'une AGCS. Cette approche thérapeutique peut cependant encore échouer dans l'obtention d'une guérison pour une proportion significative de patients atteints de LDGCB R/R. De plus, un sous-groupe de patients n'est pas admissible à une AGCS, ne répond pas à la chimiothérapie de sauvetage ou rechutera après l'AGCS. Ce groupe de patients a un mauvais pronostic et nécessite des stratégies de traitement efficaces. La thérapie par cellules CAR-T a révolutionné le traitement de ces patients et offre une guérison potentielle. Les résultats du suivi à long terme confirment une réponse durable, sans nouveaux problèmes de sécurité. L'arrivée de ces nouvelles thérapies a sans aucun doute entraîné un changement de réponse, à cette maladie au pronostic autrement grave. De plus, les données en contexte réel de soins ont confirmé les résultats des études pivots, ajoutant des preuves supplémentaires en faveur de l'utilisation de cette modalité de traitement. L'utilisation plus précoce de la thérapie par cellules CAR-T dans le traitement des patients atteints de LDGCB R/R est également étudiée dans le cadre d'essais cliniques et pourrait potentiellement changer le standard de soins pour les patients qui rechutent tôt ou qui sont réfractaires au traitement de première ligne.

*Références:*


*1. Pivotal Safety and Efficacy Results from Transcend NHL 001, a Multicenter Phase 1 Study of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in Relapsed/Refractory (R/R) Large B Cell Lymphomas | Blood | American Society of Hematology [Internet]. [cited 2020 Sep 10]. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/241/426207/Pivotal-Safety-and-Efficacy-Results-from-Transcend?searchresult=1*

*2. Sarkozy C, Sehn LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. Best Pract Res Clin Haematol [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Feb 13];31(3):209–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30213390/*

*3. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. Blood [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Feb 13];125(1):22–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25499448/*

*4. Consensus statements [Internet]. [cited 2021 Oct 30]. Available from: https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome*

*5. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. J Clin Oncol [Internet]. 2005 [cited 2022 Feb 13];23(22):5027–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15955905/*

*6. Bachanova V, Perales MA, Abramson JS. Modern management of relapsed and refractory aggressive B-cell lymphoma: A perspective on the current treatment landscape and patient selection for CAR T-cell therapy. Blood Rev [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Feb 13];40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31780119/*

*7. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2022 Feb 13];32(31):3490–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267740/*

*8. Glass B, Dohm AJ, Truemper LH, Pfreundschuh M, Bleckmann A, Wulf GG, et al. Refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma failing (R)-CHOP: an analysis of patients treated on the RICOVER-60 trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Feb 13];28(12):3058–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29232438/*

*9. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol [Internet]. 2010 Sep 20 [cited 2022 Feb 13];28(27):4184–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20660832/*

*10. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med [Internet]. 1995 Dec 7 [cited 2022 Feb 13];333(23):1540–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7477169/*

*11. Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, Cornelissen J, Foa R, Conde E, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. 2012 May 1 [cited 2022 Feb 13];18(5):788–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22005647/*

*12. Chahoud J, Sui D, Erwin WD, Gulbis AM, Korbling M, Zhang M, et al. Updated Results of Rituximab Pre- and Post-BEAM with or without 90 Yttrium Ibritumomab Tiuxetan during Autologous Transplant for Diffuse Large B-cell Lymphoma. Clin Cancer Res [Internet]. 2018 May 15 [cited 2022 Feb 13];24(10):2304–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29476021/*

*13. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood [Internet]. 2017 Oct 19 [cited 2022 Feb 13];130(16):1800–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28774879/*

*14. Jain T, Bar M, Kansagra AJ, Chong EA, Hashmi SK, Neelapu SS, et al. Use of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Clinical Practice for Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Non-Hodgkin Lymphoma: An Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 13];25(12). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31446199/*

*15. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med [Internet]. 2017 Dec 28 [cited 2022 Feb 13];377(26):2531–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226797/*

*16. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med [Internet]. 2019 Jan 3 [cited 2022 Feb 13];380(1):45–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30501490/*

*17. Jacobson C. Long-Term (4- and 5-Year) Overall Survival in ZUMA-1, the Pivotal Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Refractory Large B-Cell Lymphoma (LBCL). ASH; 2021.*

*18. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Reagan PM, Miklos DB, et al. Comparison of 2-year outcomes with CAR T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma. Blood Adv [Internet]. 2021 Oct 26 [cited 2022 Feb 13];5(20):4149–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34478487/*

*19. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med [Internet]. 2021 Dec 11 [cited 2022 Feb 13]; Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116133*

*20. Kamdar M. Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel), a CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Versus Standard of Care (SOC) with Salvage Chemotherapy (CT) Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) As Second-Line (2L) Treatment in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Results from the Randomized Phase 3 Transform Study. ASH; 2021.*

*21. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. N Engl J Med [Internet]. 2021 Dec 14 [cited 2022 Feb 13]; Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116596*

*22. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, et al. Standard-of-care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: Results from the US lymphoma CAR T consortium. J Clin Oncol. 2020 Sep 20;38(27):3119–28.*

*23. Shafey M, Savage KJ, Skrabek P, Elsawy M, Bosch M, Kuruvilla J. Treatment of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma.*

*24. Sehn, Laurie H., et al. "Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma." Journal of Clinical Oncology 38.2 (2020): 155.*

*25. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. Nat Rev Clin Oncol 2017 151 [Internet]. 2017 Sep 19 [cited 2022 Feb 13];15(1):47–62. Available from: https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2017.148*

*26. Messmer AS, Que YA, Schankin C, Banz Y, Bacher U, Novak U, et al. CAR T-cell therapy and critical care : A survival guide for medical emergency teams. Wien Klin Wochenschr [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Feb 13];133(23–24):1318–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34613477/*

*27. Azoulay E, Shimabukuro-Vornhagen A, Darmon M, Von Bergwelt-Baildon M. Critical care management of chimeric antigen receptor T cell-related toxicity be aware and prepared. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Feb 13];200(1):20–3. Available from: https://www.yescarta.com/*

# À PROPOS DE L'AUTEUR



**Versha Banerji, MD, FRCPC**
La Dre Versha Banerji, MD, FRCPC, a complété son doctorat en médecine, sa résidence en médecine interne et son hématologie à l'Université du Manitoba. Elle a poursuivi sa formation avec un stage postdoctoral en recherche translationnelle au Harvard Cancer Centre/Dana-Farber Cancer Institute et Broad Institute of MIT. Elle est scientifique principale à l'institut de recherche du CancerCare Manitoba, professeure agrégée à l'Université du Manitoba et clinicienne-scientifique au CancerCare Manitoba. Elle codirige la clinique de LLC et participe à plusieurs essais cliniques et études populationnelles sur les traitements. En tant que coprésidente du programme de recherche en LLC, elle dirige une équipe de recherche multidisciplinaire en recherche clinique, fondamentale et translationnelle. Son propre laboratoire évalue la bioénergétique des mitochondries et son rôle comme mesure du métabolisme des cellules cancéreuses.

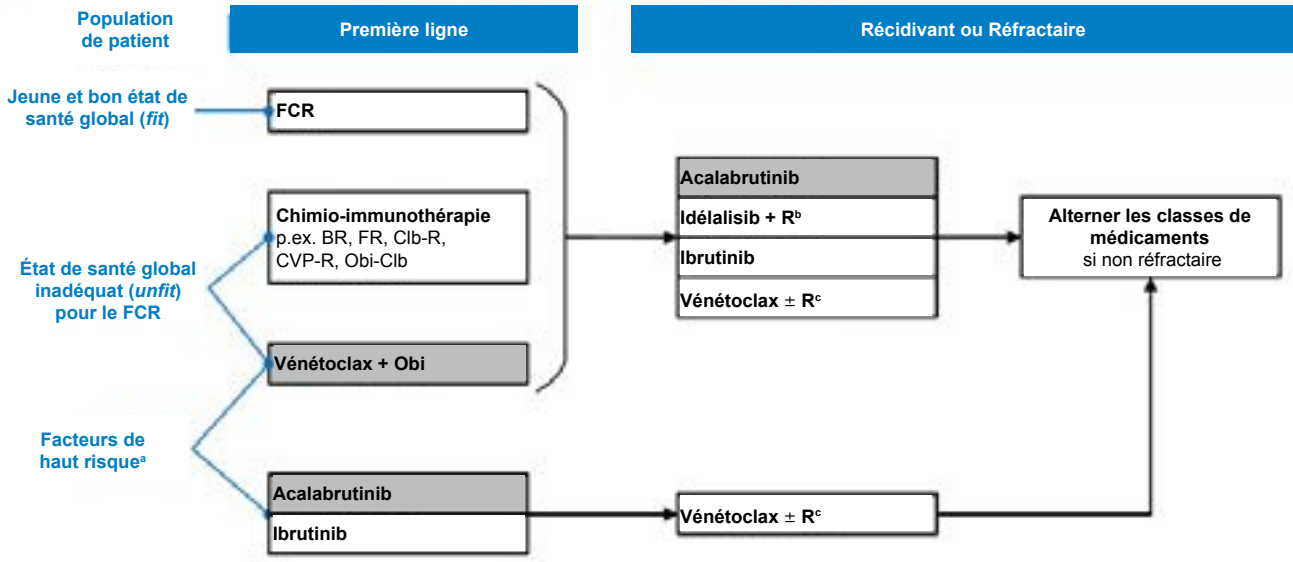
## DE GRANDS POUVOIRS IMPLIQUENT DE GRANDES RESPONSABILITÉS : LA GESTION DES EFFETS SECONDAIRES DES NOUVEAUX TRAITEMENTS EN LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC)

Le changement de paradigme du traitement de la LLC a bouleversé les pratiques habituelles de nombreux cliniciens. Auparavant, le traitement dépendait en grande partie de l'âge, de la fonction des organes et de l'état de santé global, et était basé sur des essais cliniques qui utilisaient les scores CIRS (*cumulative illness rating scale*)[1]. Aujourd'hui, en tant qu'hématologue qui traite principalement des patients atteints de LLC, les stratégies de traitement sont plus complexes et multifactorielles. Les traitements sont basés sur le profil moléculaire, qui permet d'identifier les patients à faible risque pour des options de traitement à durée fixe[2], comparativement aux patients à risque plus élevé (*IGHV* non muté[3], del17p ou *TP53*[4]) qui bénéficient de thérapies en continu[5,6]. Les patients les plus à risque peuvent être identifiés à l'aide de l'indice pronostique de la LLC connu sous le nom de *CLL-International Prognostic Index* (CLL-IPI)[7-10]. Toutefois, l'augmentation des scores CIRS est un facteur pronostique de mauvaise issue de la maladie, indépendamment du CLL-IPI[11]. Par conséquent, il n'a jamais été aussi important de choisir le bon traitement pour le bon patient, surtout à l'ère des nouvelles options thérapeutiques. Ce processus décisionnel de sélection du traitement comprend la compréhension des facteurs liés au patient et des facteurs médicaux qui peuvent influencer les résultats du patient.

À l'heure actuelle au Canada, les nouvelles options thérapeutiques à durée fixes comprennent le traitement d'association vénétoclax et obinutuzumab[2] pour les patients dont l'état de santé global est jugé inadéquat (*unfit*) pour recevoir le traitement FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) dans le cadre d'un traitement de première ligne, et l'association vénétoclax et le rituximab[12] dans le cadre d'une rechute. Le vénétoclax peut également être utilisé en monothérapie[13] dans la maladie en rechute (**Figure 1**).

En première ligne de traitement, l'obinutuzumab est l'anticorps monoclonal du schéma VenO. Il peut provoquer un syndrome de lyse tumorale (SLT), des réactions liées à la perfusion (RLP), une neutropénie et des événements de neutropénie fébrile[2,14-18]. Le vénétoclax est un agent oral utilisé après l'administration de l'obinutuzumab, au jour 22 du cycle 1 et jusqu'au jour 28 du cycle 2[18]. L'un des principaux défis du traitement de la LLC par le vénétoclax est l'évaluation du risque de syndrome de lyse tumorale (SLT) (**Figure 2**).

Le vénétoclax est administré à la dose initiale de 20 mg une fois par jour pendant 7 jours, puis la dose est augmentée graduellement chaque semaine jusqu'à 400 mg, sur une période de 5 semaines. Les exigences de surveillance du SLT demandent d'effectuer des analyses sanguines 3 jours par semaine pour s'assurer qu'il n'y a aucun signe de SLT après chaque augmentation de dose[18]. La surveillance des paramètres biochimiques du sang doit être effectuée pour tous les patients, 6 à 8 heures après la dose et 24 heures après l'administration (pour ce qui est de la 1re dose de 20 et 50 mg, et avant la dose lors des augmentations subséquentes.




Remarque : Le retraitement avec vénétoclax est permis au moment de la rechute si l'intervalle sans progression est d'au moins 12 mois après la fin du dernier traitement. Un traitement à base de rituximab peut être offert au moment de la rechute si l'intervalle sans progression est d'au moins 6 mois depuis un traitement antérieur avec un anti-CD20 ou si aucun anti-CD20 antérieur.

a Inclus la délétion del(17p), la mutation *TP53* et un *IGHV* non muté

b L'idélalisib-rituximab est disponible seulement en cas d'intolérance aux inhibiteurs de la BTK ou en chimiothérapie de transition vers la thérapie cellulaire.

c Le vénétoclax en monothérapie est remboursé seulement après un échec aux inhibiteurs de la BTK

**Légende :**

| | |
|---|---|
| Thérapie remboursée dans presque toutes les juridictions | Thérapie à l'examen en vue d'un remboursement (APP ou province/agence de cancer) |

B = bendamustine; BTK = tyrosine kinase de Bruton; C = cyclophosphamide; Clb = chlorambucil; F = fludarabine; IGHV = gène de la partie variable des chaînes lourdes des immunoglobulines; LLC = leucémie lymphoïde chronique; Obi = obinutuzumab; R = rituximab; V = vincristine.

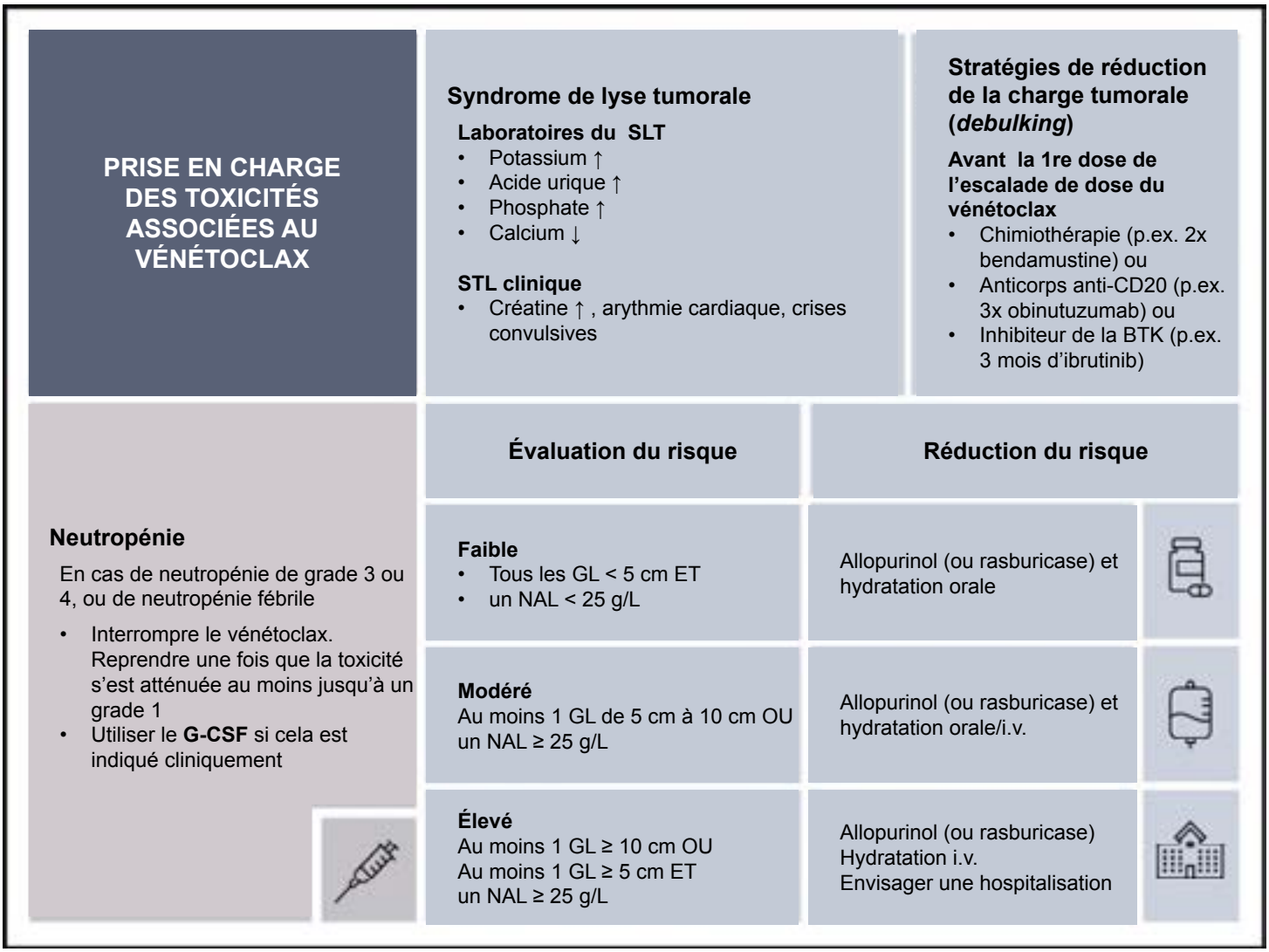
*Figure 1. Algorithme de traitement de la LLC ; Algorithme de financement provisoire de l'examen du remboursement de l'ACMTS ; mai 2021.*

La dose suivante ne doit pas être administrée avant que les résultats d'analyse des paramètres biochimiques du sang de 24 heures n'aient été évalués.

Étant donné que le risque de développer un SLT est le plus élevé lorsque le traitement débute et lorsque la charge tumorale est à son plus élevée; une réduction de la charge tumorale peut être justifiée. Notre centre prétraitera souvent les patients avec une dose de 10 mg pendant une semaine afin de réduire le risque de SLT et étendra le calendrier d'augmentation de la dose sur 6 semaines. La stratégie d'utiliser des agents pharmacologiques pour réduire la charge tumorale (*debulking*) doit être envisagée dans certains cas pour améliorer la tolérance et la sécurité des premiers cycles de traitement par chimio-immunothérapie. Certaines données montrent que l'obinutuzumab réduit le risque de SLT, qui passe d'un risque élevé à un risque modéré, lorsqu'une stratégie de réduction de la charge tumorale est mise en place[18]. Si cela est nécessaire, le délai de l'augmentation de la dose peut être raccourci chez un patient hospitalisé, particulièrement en 2e ligne de traitement, lorsque les patients progressent rapidement sur un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK)[19], afin d'obtenir un contrôle rapide de la maladie.

Une approche similaire s'applique dans le contexte d'une rechute. Dans ce cas, le rituximab est administré après le vénétoclax, au cycle 2, permettant de réduire minimalement la charge tumorale, avant de poursuivre l'augmentation graduelle de la dose. La durée totale du traitement par rituximab en association avec le vénétoclax est de 6 mois, une durée similaire à celle de l'obinutuzumab en première ligne. Notons toutefois que la durée de traitement du vénétoclax est de 24 mois en situation de rechute, au lieu de 12 mois lorsqu'il est administré avec l'obinutuzumab en première ligne de traitement. Les effets secondaires fréquemment rapportés (≥ 20 %, tous grades confondus) lors de l'utilisation du vénétoclax en monothérapie sont la neutropénie, la diarrhée, les nausées, l'anémie, la thrombocytopénie, la fatigue, l'infection des voies respiratoires supérieures et la toux. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %, tous grades confondus) rapportés chez les patients recevant le vénétoclax en association avec l'obinutuzumab étaient la neutropénie et la diarrhée. Les réactions de grade 3 ou 4 les plus fréquentes (≥ 5 %) chez les patients qui recevaient vénétoclax + obinutuzumab étaient la neutropénie, l'anémie et la neutropénie fébrile.

Il existe un certain nombre d'interventions simples pour gérer les effets indésirables liés au vénétoclax. L'utilisation




*GL = ganglion lymphatique; NAL = nombre absolu de lymphocytes*

*Figure 2. Prévention et surveillance du syndrome de lyse tumorale et des autres toxicités du vénétoclax pendant le traitement de la leucémie lymphoïde chronique ; adapté de Fischer et al.*

du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) dans le cadre de l'association d'un anticorps monoclonal anti-CD20 + vénétoclax s'est avérée utile, en particulier en première ligne, lorsque l'objectif est d'obtenir une réponse profonde pour une rémission optimale sur une courte période. Dans le passé, la préoccupation était que l'utilisation du G-CSF pouvait masquer la toxicité médullaire en association avec la chimio-immunothérapie, augmentant ainsi le risque de SMD ou de LMA secondaires[20,21]. Une autre approche pour gérer les effets indésirables est de suspendre le vénétoclax et de réduire les doses, comme montré dans les essais cliniques[2,12]. Il n'est pas recommandé de suspendre l'anticorps monoclonal à moins d'un événement clinique significatif comme la neutropénie fébrile. Ces nouvelles options à durée fixe sont bénéfiques pour les patients, car elles leur permettent d'avoir des périodes sans traitement[2,12]. On observe moins d'effets secondaires liés aux toxicités cardiaque et cutanée, mais la diarrhée ou la constipation peuvent survenir.

Le vénétoclax administré en monothérapie peut également être envisagé lorsque des patients à haut risque progressent sous un traitement en continu par un inhibiteur de la BTK ou lorsque les patients ne tolèrent pas les inhibiteurs de la BTK en raison de leur profil de toxicité[13]. Il est important de noter que, tant dans l'essai CLL 14 que dans les études rétrospectives dans un contexte réel de soins (*real-world*), seuls 80 à 85 % des patients ont réussi l'augmentation de la dose jusqu'à la dose maximale recommandée de 400 mg par jour[22]. Dans certaines études, les taux de neutropénie avec le vénétoclax en monothérapie en rechute étaient de 47 %[22] et de 53 % dans l'étude CLL 14[2]. Une thrombocytopénie a été observée dans plus d'un tiers des cas, tant dans les données en contexte réel de soins que dans les études cliniques[2,22]. Ces toxicités ont été gérées par une interruption ou des réductions de la dose[2]. Des épisodes de neutropéniques fébriles sont survenus chez 10 à 12 % des patients et peuvent être gérés par l'utilisation de G-CSF[2,22].

Les inhibiteurs de la BTK ont changé le portrait du traitement des patients atteints de LLC à haut risque. Ils ont été utilisés pour le sauvetage des patients en rechute qui avaient été initialement traités par chimiothérapie[23]. De plus, leur adoption généralisée en première ligne a épargné à de nombreux patients des traitements qui n'étaient pas efficaces[24-26]. Les toxicités publiées[27] associées à l'utilisation des inhibiteurs de la BTK comprennent des effets hors cible tels que des éruptions cutanées, des folliculites, des panniculites et des paronychies dues aux effets sur cible des récepteurs du facteur de croissance endothélial, des effets gastro-intestinaux généralement associés à la kinase des cellules T inductibles par l'interleukine-2 (ITK), ainsi que des saignements, non associés à la thrombocytopénie, mais plutôt dus à l'inhibition de l'agrégation des plaquettes[28,29]. Des arthralgies ont également été rapportées dans des études et dans un contexte réel de soins[23,29,30]. Il est important pour les cliniciens d'être conscients qu'il peut exister une variation significative entre les taux d'effets indésirables documentés dans les études pivots initiales utilisant les inhibiteurs de la BTK et le contexte réel de soins. Ces études ont montré des taux différents de réduction de la dose ou d'arrêt du traitement (augmentation) dans le contexte réel de soins, en première ligne et dans les cas de rechute. Au fil du temps, des événements cardiaques, dont la fibrillation auriculaire, l'hypertension, les arythmies ventriculaires et la mort subite, ont été associés à l'utilisation des inhibiteurs de la BTK[29,31] et peuvent être dus à des effets hors cible. Il a été démontré qu'une dose de 140 mg d'ibrutinib (le 1/3 de la dose prescrite) permettait une inhibition de 90 % des BTK. Certains ont émis l'hypothèse que certains des effets hors cible du médicament dans le sang et les ganglions lymphatiques contribuent à la rémission profonde et durable. Cela dit, des réductions ou des interruptions de la dose peuvent également être utilisées pour atténuer ces toxicités, en particulier chez les personnes à faible risque[32,33]. Les études en contexte de soins réels ont corroboré cette stratégie[28,34] et les essais cliniques ont aussi rapporté que l'arrêt du médicament était une option pour la gestion des effets indésirables, comme l'a démontré l'étude ECOG 1912[25]. Cependant, le risque de mort subite subsiste toujours[25,31]. Les taux de fibrillation auriculaire signalés pour l'ibrutinib ont été de l'ordre de 10 à 20 %, tant dans le contexte réel[25,28] que dans le cadre d'essais cliniques[24-26]. La prochaine génération d'inhibiteurs de la BTK s'avère plus sécuritaire que l'ibrutinib. Lorsqu'on regarde les données de comparaisons directes qui sont disponibles, on observe des taux de fibrillation auriculaire et d'hypertension plus faibles pour l'acalabrutinib[35,36] (taux de 3-4 % tous grades confondus, pour les deux EI), ainsi que des taux de fibrillation auriculaire plus faibles (1-3 %) et des taux similaires d'hypertension (10-13 %) avec le zanubrutinib[37]. Le zanubrutinib a été associé à des taux plus élevés de neutropénie que l'ibrutinib, mais en raison de la courte période de suivi rapporté dans l'essai clinique (12 mois), ce profil de toxicité doit être évalué plus en détail[37].

L'acalabrutinib est le plus souvent utilisé dans notre centre en raison de son profil d'effets secondaires réduit et du risque minime de mort subite. Notre centre a rarement rapporté des cas de fibrillation auriculaire chez nos patients traités par acalabrutinib, mais il est possible que nous soyons plus efficaces dans la sélection des patients à traiter avec des inhibiteurs de la BTK. L'arrêt d'un inhibiteur de la BTK (en raison de la fibrillation auriculaire) n'est pas recommandé chez les patients à haut risque, sauf si la prise en charge médicale de la fibrillation auriculaire pose problème. Si un patient a débuté un traitement avec l'ibrutinib, les cliniciens peuvent envisager d'essayer un inhibiteur de la BTK[38] de deuxième génération avant d'interrompre cette ligne de traitement. Chez les personnes à faible risque dont la fibrillation auriculaire ne se résorbe pas et qui ont besoin d'un traitement, le passage à un traitement à durée fixe à base d'un inhibiteur de BCL-2 est une option thérapeutique viable. Si le patient est à faible risque et qu'il est sous traitement par ibrutinib depuis au moins 22 mois, il est également possible d'arrêter le traitement jusqu'à ce que la maladie rechute et nécessite une reprise du traitement[25].

Les patients sous inhibiteurs de la BTK ont un risque plus élevé de développer une hypertension. Cela peut se produire tôt ou plus tard au cours du traitement. Les patients présentant une hypertension non diagnostiquée doivent être évalués et pris en charge conjointement avec leur médecin généraliste traitant. Chez les patients déjà sous un traitement établi, dont la maladie est bien contrôlée et qui développent une hypertension, une réduction de la dose et une implication des soins primaires sont justifiés. La coordination des soins avec la cardio-oncologie peut également être une bonne ressource si elle est disponible. Les inhibiteurs de la BTK de deuxième génération ont également été associés à une plus faible incidence d'arthralgies[30] et d'hémorragies, mais peuvent produire des effets indésirables liés spécifiquement au médicament, tels que des maux de tête avec l'acalabrutinib[6,35], qui se manifestent généralement dans les 12 premières semaines du début du traitement[29].

En regardant les nouvelles thérapies qui sont à venir pour le traitement et la prise en charge de la LLC, les agents émergents tels que le pirtobrutinib laissent entrevoir un profil de toxicité similaire à celui des inhibiteurs de la BTK de deuxième génération actuels, tant chez les patients n'ayant jamais été traités avec des inhibiteurs de la BTK que chez les patients sensibles aux inhibiteurs[39,40]. D'autres études portant sur des inhibiteurs de la BTK plus récents, comme le nemtabrutinib, pourraient permettre d'obtenir des taux encore plus faibles d'événements cardiaques, ce qui pourrait fournir aux cliniciens de nouveaux outils dans leur arsenal thérapeutique afin d'optimiser la sécurité et l'efficacité des traitements chez les patients atteints de LLC.

*Références*


*1 Salvi, F. et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. J Am Geriatr Soc 56, 1926-1931, doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01935.x (2008).*

*2 Al-Sawaf, O. et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 21, 1188-1200, doi:10.1016/S1470-2045(20)30443-5 (2020).*

*3 Crombie, J. & Davids, M. S. IGHV mutational status testing in chronic lymphocytic leukemia. Am J Hematol 92, 1393-1397, doi:10.1002/ajh.24808 (2017).*

*4 Te Raa, G. D. & Kater, A. P. TP53 dysfunction in CLL: Implications for prognosis and treatment. Best Pract Res Clin Haematol 29, 90-99, doi:10.1016/j.beha.2016.08.002 (2016).*

*5 Byrd, J. C. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 369, 32-42, doi:10.1056/NEJMoa1215637 (2013).*

*6 Sharman, J. P. et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet 395, 1278-1291, doi:10.1016/S0140-6736(20)30262-2 (2020).*

*7 Parikh, S. A. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2018. Blood Cancer J 8, 93, doi:10.1038/s41408-018-0131-2 (2018).*

*8 International, C. L. L. I. P. I. w. g. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 17, 779-790, doi:10.1016/S1470-2045(16)30029-8 (2016).*

*9 Molica, S. et al. The chronic lymphocytic leukemia international prognostic index predicts time to first treatment in early CLL: Independent validation in a prospective cohort of early stage patients. Am J Hematol 91, 1090-1095, doi:10.1002/ajh.24493 (2016).*

*10 Gentile, M. et al. Validation of the CLL-IPI and comparison with the MDACC prognostic index in newly diagnosed patients. Blood 128, 2093-2095, doi:10.1182/blood-2016-07-728261 (2016).*

*11 Rigolin, G. M. et al. In CLL, comorbidities and the complex karyotype are associated with an inferior outcome independently of CLL-IPI. Blood 129, 3495-3498, doi:10.1182/blood-2017-03-772285 (2017).*

*12 Kater, A. P. et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. J Clin Oncol 37, 269-277, doi:10.1200/JCO.18.01580 (2019).*

*13 Stilgenbauer, S. et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 17, 768-778, doi:10.1016/S1470-2045(16)30019-5 (2016).*

*14 Goede, V. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 370, 1101-1110, doi:10.1056/NEJMoa1313984 (2014).*

*15 Goede, V. et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. Leukemia 29, 1602-1604, doi:10.1038/leu.2015.14 (2015).*

*16 Panovska, A. et al. Real-world data on efficacy and safety of obinutuzumab plus chlorambucil, rituximab plus chlorambucil, and rituximab plus bendamustine in the frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: The GO-CLLEAR Study by the Czech CLL Study Group. Hematol Oncol 38, 509-516, doi:10.1002/hon.2744 (2020).*

*17 Bourrier, N. et al. Real world risk of infusion reactions and effectiveness of front-line obinutuzumab plus chlorambucil compared with other frontline treatments for chronic lymphocytic leukemia. BMC Cancer 22, 148, doi:10.1186/s12885-022-09256-2 (2022).*

*18 Fischer, K., Al-Sawaf, O. & Hallek, M. Preventing and monitoring for tumor lysis syndrome and other toxicities of venetoclax during treatment of chronic lymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2020, 357-362, doi:10.1182/hematology.2020000120 (2020).*

*19 Koenig, K. L. et al. Safety of venetoclax rapid dose escalation in CLL patients previously treated with B-cell receptor signaling antagonists. Blood Adv 4, 4860-4863, doi:10.1182/bloodadvances.2020002593 (2020).*

*20 Cooper, J. P. et al. Outcomes of Patients With Therapy-Related MDS After Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia Compared With Patients With De Novo MDS: A Single-Institution Experience. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 19, 390-395, doi:10.1016/j.clml.2019.03.003 (2019).*

*21 Tambaro, F. P. et al. Outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia and acute leukemia or myelodysplastic syndrome. Leukemia 30, 325-330, doi:10.1038/leu.2015.227 (2016).*

*22 Mato, A. R. et al. Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. Haematologica 103, 1511-1517, doi:10.3324/haematol.2018.193615 (2018).*

*23 Munir, T. et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Am J Hematol 94, 1353-1363, doi:10.1002/ajh.25638 (2019).*

*24 Woyach, J. A. et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med 379, 2517-2528, doi:10.1056/NEJMoa1812836 (2018).*

*25 Shanafelt, T. D. et al. Long-term Outcomes for Ibrutinib-Rituximab and Chemoimmunotherapy in CLL: Updated Results of the E1912 Trial. Blood, doi:10.1182/blood.2021014960 (2022).*

*26 Shanafelt, T. D. et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 381, 432-443, doi:10.1056/NEJMoa1817073 (2019).*

*27 Lipsky, A. & Lamanna, N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2020, 336-345, doi:10.1182/hematology.2020000118 (2020).*

*28 Uminski, K. et al. Descriptive analysis of dosing and outcomes for patients with ibrutinib-treated relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia in a Canadian centre. Curr Oncol 26, e610-e617, doi:10.3747/co.26.4957 (2019).*

*29 O'Brien, S. M. et al. Monitoring and Managing BTK Inhibitor Treatment-Related Adverse Events in Clinical Practice. Front Oncol 11, 720704, doi:10.3389/fonc.2021.720704 (2021).*

*30 Rhodes, J. M. et al. Ibrutinib-associated Arthralgias/Myalgias in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: Incidence and Impact on Clinical Outcomes. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 20, 438-444 e431, doi:10.1016/j.clml.2020.02.001 (2020).*

*31 Lampson, B. L. et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. Blood 129, 2581-2584, doi:10.1182/blood-2016-10-742437 (2017).*

*32 Bose, P. & Gandhi, V. Recent therapeutic advances in chronic lymphocytic leukemia. F1000Res 6, 1924, doi:10.12688/f1000research.11618.1 (2017).*

*33 Bose, P., Chen, L. S. & Gandhi, V. Ibrutinib dose and clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia - learning from the 'real world'. Leuk Lymphoma 60, 1603-1605, doi:10.1080/10428194.2019.1571207 (2019).*

*34 Parikh, S. A. et al. The impact of dose modification and temporary interruption of ibrutinib on outcomes of chronic lymphocytic leukemia patients in routine clinical practice. Cancer Med 9, 3390-3399, doi:10.1002/cam4.2998 (2020).*

*35 Byrd, J. C. et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 39, 3441-3452, doi:10.1200/JCO.21.01210 (2021).*

*36 Brown, J. R. et al. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. Haematologica, doi:10.3324/haematol.2021.278901 (2021).*

*37 Hillmen, P. et al. ALPINE: zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Future Oncol 16, 517-523, doi:10.2217/fon-2019-0844 (2020).*

*38 Awan, F. T. et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. Blood Adv 3, 1553-1562, doi:10.1182/bloodadvances.2018030007 (2019).*

*39 Mato, A. R. et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet 397, 892-901, doi:10.1016/S0140-6736(21)00224-5 (2021).*

*40 Lamanna, N. The emerging role of pirtobrutinib in chronic lymphocytic leukemia. Clin Adv Hematol Oncol 20, 212-214 (2022).*

VOL 1
NUMÉRO 2
2022

# ACTUALITÉ HÉMATOLOGIQUE AU CANADA

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

**INSCRIVEZ-VOUS AUX FUTURS NUMÉROS NUMÉRIQUES OU IMPRIMÉS EN NOUS VISITANT AU : CANADIANHEMATOLOGYTODAY.COM**

**NOUS LANÇONS UN APPEL AUX AUTEURS! AVEZ-VOUS UN SUJET QUE VOUS AIMERIEZ LIRE EN 2022?**

**ÉCRIVEZ-NOUS, PARLEZ-NOUS EN, OU ENVOYEZ-NOUS UN COURT ABRÉGÉ**

**INTÉRESSÉ PAR L'ENREGISTREMENT D'UN PODCAST ? NOUS VOULONS EXPLORER LES SUJETS AVEC VOUS!**

**ÉCRIVEZ-VOUS À : INFO@CATALYTICHEALTH.COM**