

**VOL 2
NUMÉRO 3
2023**

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

ACTUALITÉ HÉMATOLOGIQUE AU CANADA

ANTICORPS BISPÉCIFIQUES ET THÉRAPIE PAR CELLULES CAR-T POUR LE LYMPHOME INDOLENT

**Isabelle Fleury, M.D.
Eva Laverdure, M.D.**

LE RÔLE DE LA TEP-FDG ET DE LA THÉRAPIE ADAPTÉE À LA TEP DANS LE TRAITEMENT PRIMAIRE DU LYMPHOME HODGKINIEN : UN GUIDE POUR LES CLINICIENS

Michael Crump, M.D., FRCPC

LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE ET CLINIQUE

Alissa Visram, M.D.

LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION DU LYMPHOME AGRESSIF À CELLULES B

Shannon Murphy, M.D.

LA THÉRAPIE PAR LYMPHOCYTES T À RÉCEPTEUR ANTIGÉNIQUE CHIMÉRIQUE (CAR) DANS MYÉLOME MULTIPLE : LE PAYSAGE CANADIEN EN CONSTANTE ÉVOLUTION

Sita Bhella, M.D.

COMITÉ DE RÉDACTION



PETER ANGLIN
M.D., FRCPC, MBA

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



LAURIE H. SEHN
M.D., 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
M.D., FRCPC

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



DARRELL WHITE
M.D., MSC, FRCPC, FACP

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

TABLE DES MATIÈRES

ANTICORPS BISPÉCIFIQUES ET THÉRAPIE PAR CELLULES CAR-T POUR LE LYMPHOME INDOLENT	05
Isabelle Fleury, M.D. Eva Laverdure, M.D.	
LE RÔLE DE LA TEP-FDG ET DE LA THÉRAPIE ADAPTÉE À LA TEP DANS LE TRAITEMENT PRIMAIRE DU LYMPHOME HODGKINIEN : UN GUIDE POUR LES CLINIENS	13
Michael Crump, M.D., FRCPC	
LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE ET CLINIQUE	20
Alissa Visram, M.D.	
LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION DU LYMPHOME AGRESSIF À CELLULES B	27
Shannon Murphy, M.D.	
LA THÉRAPIE PAR LYMPHOCYTES T À RÉCEPTEUR ANTIGÉNIQUE CHIMÉRIQUE (CAR) DANS MYÉLOME MULTIPLE : LE PAYSAGE CANADIEN EN CONSTANTE ÉVOLUTION	34
Sita Bhella, M.D.	

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

En libre accès

Actualité hématologique au Canada est une revue en libre accès. Cela signifie que l'intégralité de son contenu est consultable gratuitement. À condition que la source soit créditée, les utilisateurs sont autorisés à copier et distribuer l'intégralité du texte des articles, sauf pour usage commercial.

Licence

© Actualité hématologique au Canada. Autorisé en vertu de CC BY-NC-ND 4.0.

Pour en apprendre davantage, veuillez consulter le canadianhematologytoday.com.

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-ofcertification-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.

NOUVELLE INDICATION¹

IMBRUVICA[®] + vénétoclax

une fois par jour
imbruvica[®]
(ibrutinib) capsules

Le premier et le seul schéma thérapeutique entièrement oral à durée fixe indiqué chez les patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non traitée auparavant^{*,†,1}

IMBRUVICA[®] (ibrutinib) est indiqué en association avec le vénétoclax dans le traitement des patients adultes atteints de LLC non traitée auparavant, y compris ceux présentant une délétion 17p.

* Chez les patients atteints de LLC qui n'a jamais été traitée auparavant, IMBRUVICA[®] peut être utilisé en association avec le vénétoclax pendant un délai de traitement fixe. IMBRUVICA[®] doit être administré en monothérapie pendant 3 cycles (un cycle dure 28 jours), suivi de 12 cycles d'IMBRUVICA[®] plus vénétoclax, à compter du cycle 4. Le vénétoclax doit être administré conformément à la monographie de produit correspondante.

Pour de plus amples renseignements, contactez votre représentant Janssen local.

Renseignements sur l'innocuité

Usage clinique :

Pédiatrie (< 18 ans) : utilisation non autorisée chez les enfants pour l'indication présentée dans cette publicité. Voir la monographie de produit pour la liste complète des indications et de l'usage clinique associé.

Utilisation chez les personnes âgées (sujets âgés de plus de 65 ans) : aucune différence globale quant à l'efficacité n'a été observée entre les patients atteints de cancers à lymphocytes B âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes. Des EI de grade 3 ou plus, des EIG, des EI mortels et des EI entraînant l'abandon du traitement sont survenus plus fréquemment chez les personnes âgées que chez les patients plus jeunes.

Mises en garde et précautions les plus importantes :

Événements hémorragiques : risque d'événements hémorragiques majeurs (grade ≥ 3), parfois fatals, y compris des hémorragies intracrâniennes (hématomes sous-duraux, hémorragies cérébrales, hémorragies sous-arachnoïdiennes), des saignements gastro-intestinaux, des hématuries et des hémorragies post interventions.

Insuffisance hépatique : Il faut envisager de réduire ou d'éviter la dose d'IMBRUVICA[®] chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Arythmies cardiaques et insuffisance cardiaque : des cas d'arythmie cardiaque ou d'insuffisance cardiaque graves et fatals ont été signalés; les patients atteints d'affections cardiaques comorbides significatives peuvent avoir un risque plus élevé de présenter des événements indésirables, y compris des événements cardiaques soudains et fatals.

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Secondes tumeurs primitives
- Risques cardiovasculaires, y compris l'allongement de l'intervalle PR, l'hypertension et les accidents vasculaires cérébraux
- Conduite de véhicule et utilisation de machines
- Interactions médicamenteuses. Il faut éviter les inhibiteurs puissants du CYP3A
- Syndrome de lyse tumorale
- Diarrhée

- Risques hématologiques, y compris cytopénies, lymphocytose et leucostase
- Événements hémorragiques
- Risques liés au système immunitaire, y compris infections, leucoencéphalopathie multifocale progressive et réactivation du virus de l'hépatite B
- Surveillance et examens de laboratoire
- Considérations péri-opératoires
- Insuffisance rénale
- Santé reproductive chez les femmes et les hommes, y compris la fertilité et le risque tératogène
- Maladie pulmonaire interstitielle
- Ne doit pas être administré pendant la grossesse
- Il convient de ne pas allaiter pendant le traitement par IMBRUVICA[®]

Pour de plus amples renseignements :

Consultez la monographie de produit à l'adresse <https://www.janssen.com/canada/fr/our-medicines> pour obtenir des renseignements concernant les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, la posologie, et les formes posologiques offertes qui n'ont pas été abordés dans ce document. Vous pouvez également vous procurer la monographie du produit en composant le 1 800 567-3331.

Communiquez avec le service des sciences médicales de Janssen à tout moment à l'adresse JanssenMedSci@ITS.JNJ.com

EI = événement indésirable; EIG = événement indésirable grave; LLC = leucémie lymphoïde chronique
† La portée clinique comparative est inconnue.

Référence : 1. Monographie d'IMBRUVICA[®], Janssen Inc., 1er août 2023.
Marques de commerce utilisées sous licence. IMBRUVICA[®] est mis au point en collaboration avec Pharmacyclics. Janssen Inc. est le détenteur de l'autorisation de mise en marché et est responsable de la rédaction de ce document. © 2023 Pharmacyclics | © 2023 Janssen Inc., 19 Green Belt Drive, Toronto (Ontario) M3C 1L9 www.janssen.com/canada/fr | CP-400358F

une fois par jour
imbruvica[®]
(ibrutinib) capsules

pharmacyclics
An AbbVie Company

MEMBRE DE
MÉDICAMENTS
NOUVEAUX
CANADA

ALLIÉES
CCPP

Janssen
Johnson & Johnson

À PROPOS DES AUTRICES

Isabelle Fleury, M.D.



La D^{re} Isabelle Fleury est une hématologue et oncologue médicale qui travaille à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont de Montréal. Elle est professeure agrégée de clinique à l'Université de Montréal et directrice du Programme de fellowship en lymphome et cellules immunitaires effectrices, également à l'Université de Montréal. Son principal intérêt est l'amélioration des soins aux patients atteints de lymphome. Elle est responsable médicale de la clinique du lymphome de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont. Elle contribue à la recherche clinique dans le lymphome en participant à des études de phase 1 à 3. Elle est l'instigatrice du Registre de lymphomes de C3i, recueillant des données cliniques et bio cliniques afin de mieux comprendre le lymphome en contexte réel de soins. Elle participe à des essais cliniques sur les cellules immunitaires effectrices, est activement impliquée dans la mise en œuvre des thérapies par cellules CAR-T dans la pratique clinique québécoise et est responsable médicale du Réseau de thérapie immunocellulaire au Québec.

Affiliations de l'autrice :

Institut universitaire d'hémo-oncologie et de thérapie cellulaire,
Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal, QC

Eva Laverdure, M.D.



La D^{re} Eva Laverdure est une hématologue graduée de l'Université de Sherbrooke avec un intérêt pour le lymphome et la thérapie par cellules CAR-T. Elle est actuellement à consolider son expertise par le biais d'un stage postdoctoral (fellowship) en lymphome et cellules immunitaires effectrices à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont et l'Université de Montréal.

Affiliations de l'autrice :

Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal, QC

ANTICORPS BISPÉCIFIQUES ET THÉRAPIE PAR CELLULES CAR-T POUR LE LYMPHOME INDOLENT

Introduction

Le lymphome folliculaire (LF) classique et le lymphome de la zone marginale (LZM) sont les principaux lymphomes non hodgkiniens indolents (LNHi). Une fois le traitement de première intention débuté, la majorité des patients finissent par subir un échec thérapeutique et sont confrontés à des périodes sans maladie de plus en plus courtes après chaque ligne subséquente de chimiothérapie conventionnelle¹. Les patients présentant une maladie progressive dans les 24 mois suivant le traitement de première intention (POD24) représentent un important besoin non comblé. La survie globale (SG) à cinq ans pour les patients atteints de LF avec une POD24 est de seulement 50 % comparativement à 90 % chez les patients sans POD24². La SG à trois ans des patients atteints de LZM avec une POD24 est de 53 % comparativement à 95 % pour les patients sans POD24³.

Les cellules T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T) et les anticorps bispécifiques mobilisant les lymphocytes T (BiTE) sont conçus pour améliorer les issues des patients en redirigeant leurs propres lymphocytes T polyclonaux contre un antigène associé au lymphome, indépendamment du complexe majeur d'histocompatibilité. Des essais multicentriques de phase II avec des CAR-T et des BiTE chez des patients atteints de LF et de LZM en rechute ou réfractaire (R/R) ont été publiés. Les principaux résultats sont résumés dans le **Tableau 1**.

Cellules CAR-T

Les cellules CAR-T sont fabriquées ex vivo afin d'acquérir un récepteur chimérique généré par la fusion d'un fragment variable à chaîne simple dérivé d'un anticorps monoclonal, d'une région charnière (hinge), d'une section transmembranaire et d'un domaine intracellulaire combinant les éléments d'activation et de costimulation des cellules T⁴. La plupart des cellules CAR-T étudiées dans le LNHi ciblent le CD19 et ont un domaine de costimulation qui est soit le CD28 ou le 4-1BB, et elles sont connues sous le nom de CAR-T de deuxième génération. Le CD28 et le 4-1BB présentent des propriétés et un profil de toxicité distincts.

Le processus de fabrication comprend une leucaphérèse faite localement sans mobilisation et une fabrication centralisée. Après la transduction virale, l'expansion des cellules et les procédures de contrôle de qualité, les CAR-T cryoconservées sont retournées. Une chimiothérapie de transition peut être nécessaire pour faciliter le temps d'attente durant la fabrication et peut influencer l'efficacité de la thérapie CAR-T⁵. Une chimiothérapie lymphodéplétive (CThL) précède la perfusion des cellules CAR-T et contribue à l'expansion et à la persistance de celles-ci⁵. Le schéma de CThL qui consiste en trois jours

de fludarabine et de cyclophosphamide est préféré à la bendamustine, une alternative.

Les cellules CAR-T sont perfusées dans des centres spécialisés qui traitent les toxicités précoces typiques liées aux CAR-T, à savoir le syndrome de relargage des cytokines (SRC) et le syndrome de neurotoxicité associée aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)⁶. Bien que largement réversibles, ces syndromes peuvent être graves et mortels et exigent une prise en charge opportune basée sur une évaluation clinique. Le SRC se manifeste par de la fièvre et des symptômes constitutionnels, et peut être associé à une défaillance des organes d'intensité variable. L'ICANS se manifeste quant à lui généralement par une aphasie, une altération de la motricité fine et/ou une diminution du niveau de conscience et peut culminer, quoique rarement, à des crises d'épilepsie et/ou à un œdème cérébral. Le CRS et l'ICANS résultent de l'activation des cellules CAR-T, en plus d'autres cellules immunitaires et non immunitaires. Les CAR-T peuvent également être associées à des syndromes de type lymphohistiocytose hémophagocytaire⁷.

Une hypogammaglobulinémie liée à l'effet CD19 hors tumeur et une myélosuppression d'une durée imprévisible peuvent survenir. Une récupération de la myélosuppression est attendue, mais le diagnostic différentiel sous-jacent inclut le syndrome myélodysplasique.

Nous avons néanmoins appris, de données du monde réel sur le lymphome à grandes cellules B, que la thérapie CAR-T peut être administrée en toute sécurité à un large éventail de patients avec une efficacité maintenue, y compris chez certains patients jugés inadmissibles pour l'essai pivot et/ou inaptes à recevoir une chimiothérapie à haute dose et une autogreffe de cellules souches (AGCS), (mais) dont l'état de performance est préservé et sans dysfonctionnement significatif des organes.

L'**axicabtagène ciloleucel (axi-cel)** est un CAR-T à base de CD28 étudié dans l'essai ZUMA-5, lequel a conduit à son approbation par la FDA⁸. Un total de 181 patients ont été sélectionnés. Ils étaient atteints de LF et de LZM R/R et avaient reçu au moins deux lignes antérieures de traitement, y compris un anti-CD20 associé à un agent alkylant ou avec des caractéristiques à haut risque. De ceux-ci, 153 ont subi la leucaphérèse et 148 ont été perfusés. Il n'y a eu aucun échec de fabrication. Le temps médian entre la leucaphérèse et l'administration de l'axi-cel était de 17 jours (plage : 16 à 20). Quatre patients avec un LF et deux avec un LZM ont reçu une chimiothérapie de transition. Une hospitalisation de sept jours suivant la perfusion était obligatoire. Le taux de réponse globale (TRG) actualisé était de 90 % et le taux de réponse complète (RC) de 75 %⁹. La survie sans progression (SSP) médiane était de

40,2 mois et la SSP à trois ans était de 54 %. L'expansion des cellules CAR-T a semblé légèrement plus importante chez les patients atteints de LZM, bien que les résultats paraissent similaires avec une SSP à trois ans de 56 % chez les patients atteints de LZM et de 54 % chez les patients atteints de LF. Les résultats des patients avec une POD24 étaient meilleurs que ceux anticipés. Une SSP à trois ans de 59 % a été observée chez les patients avec une POD24 comparativement à 52 % pour les patients sans POD24.

Le **tisagenlecleucel (tisa-cel)** est une thérapie CAR-T à base de 4-1BB évaluée dans l'essai ELARA, lequel a conduit à son approbation par la FDA¹⁰. Un total de 119 patients ont été sélectionnés. Ils étaient atteints de LF R/R, avaient reçu moins de 2 lignes antérieures incluant un anti-CD20 associé à un agent alkylant, avec une rechute dans les six mois suivant une 2^e ligne de traitement ou plus, ou atteints de LF R/R ayant rechuté après une chimiothérapie intensive et une AGCS. De ceux-ci, 98 ont été inscrits à l'étude et 97 ont été perfusés. Quatre patients ont reçu une dose plus faible et deux ont reçu une perfusion de CAR-T hors spécification (une en raison de faible viabilité cellulaire et une avec une numération cellulaire plus élevée). Le temps écoulé entre la leucaphérèse et la perfusion n'a pas été rapporté et le temps médian entre l'inscription et la perfusion était de 46 jours (intervalle interquartile de 38 à 57); 45 % des patients ont reçu une chimiothérapie de transition. À la discrétion des chercheurs, 18 % des patients ont été pris en charge en ambulatoire et un tiers n'a pas nécessité d'hospitalisation. Le comité d'examen indépendant a évalué un taux de réponse complète par examen indépendant (RCi) de 68 % et un taux de réponse globale par examen indépendant (TRGi) de 86 %.¹¹ Le taux de RC était de 59 % pour les patients avec une POD24. La SSP à 2 ans a atteint 57 %. Une charge tumorale élevée, mesurée par le volume métabolique tumoral total (VMTT), était associée à une SSP significativement plus courte.

Le **lisocabtagène maraleucel (liso-cel)** est un CAR-T à base de 4-1BB qui est perfusé dans un rapport fixe de 1:1 de CD4:CD8. Il a été étudié chez des patients atteints de LF et de LZM R/R dans le cadre de l'essai TRANSCEND-FL. Pour les données d'efficacité, qui comprenaient des patients atteints de LF R/R après au moins deux lignes antérieures de traitement; 114 patients ont subi la leucaphérèse, 107 ont été perfusés et 101 étaient évaluable¹². Quatre ont été exclus en raison d'un produit non conforme et 41 % ont reçu une chimiothérapie de transition. L'analyse primaire pour les données d'efficacité rapporte un TRGi de 97 %, un taux RCi de 94 % et une SSP à 12 mois de 81 %.

Les anticorps bispécifiques mobilisant les lymphocytes T (BiTE)

Les BiTE sont des protéines recombinantes conçues pour se lier simultanément aux cellules T et aux antigènes malins. Ils créent une synapse immunologique qui déclenche une cytotoxicité à médiation cellulaire. Les BiTE dont les données sont les plus matures dans le LNH ciblent le CD3 sur les cellules T et le CD20 sur les cellules B. Ils utilisent

une structure de type IgG pleine longueur qui permet une posologie intermittente. Les stratégies pour atténuer le SRC, telles qu'un dosage initial progressif et une prémédication par corticostéroïdes, ont conduit à une réduction significative de l'incidence et de la sévérité du SRC et de la neurotoxicité comparativement à la thérapie par cellules CAR-T.

Le **mosunétuzumab** a été étudié dans le cadre d'un essai de phase II qui a conduit à son approbation par la FDA¹³. Au total, 90 patients atteints de LF R/R après au moins 2 lignes antérieures comprenant un anti-CD20 associé à un agent alkylant ont reçu du mosunétuzumab par voie intraveineuse. La posologie était hebdomadaire pendant le premier cycle de 21 jours sans hospitalisation obligatoire, puis toutes les trois semaines. Les patients présentant une réponse complète (RC) au cycle 8 ont mis fin à leur traitement, tandis que les patients présentant une réponse partielle ou une maladie stable ont pu continuer jusqu'à 17 cycles. Le meilleur TRGi était de 80 % avec un taux de RCi de 60 %¹⁴. Les patients avec une POD24 ont obtenu un TRGi de 85 % et un taux de RCi 57 %. La durée de la RC à 2 ans était de 63 % et la SSP à 2 ans était de 48 %. La SSP médiane avec le mosunétuzumab était de 24 mois alors qu'elle n'était que de 12 mois avec le dernier traitement antérieur. Aucune association n'a été observée entre le moment de la première RC et la durée de la réponse. Deux patients ont interrompu le traitement en raison de toxicités associées. Le SRC de grade ≥ 2 était plus important chez les patients présentant un trouble métabolique des os ou de la moelle osseuse, soit 33,3 % des patients contre 13,8 % s'il n'y avait pas d'atteinte. Aucun SRC ou de neurotoxicité n'est survenu après le cycle 1. Aucune corrélation n'a été observée entre l'apparition de SRC et la réponse tumorale. Il n'y a pas eu de corrélation entre la charge tumorale, mesurée par le VMTT, et la réponse. Un résultat qui est généralement associé à un taux de réponse plus faible à la thérapie par cellules CAR-T¹⁵.

L'**odronextamab** a été évalué dans l'essai de phase I ELM-1 dans le LNH à cellules B R/R¹⁶. Les patients atteints de LF R/R ont reçu de l'odronextamab par voie intraveineuse. Le taux de RC était de 72 % parmi les 32 patients ayant reçu la dose active de l'odronextamab, avec une probabilité estimée de maintien de la RC à quatre ans de 54 %. L'essai de phase II ELM-2 a évalué les patients atteints de LF R/R¹⁷ après au moins deux lignes antérieures comprenant un anti-CD20 combiné à un agent alkylant. Après le premier cycle, l'odronextamab a été administré chaque semaine pendant les trois cycles de 21 jours suivants, puis toutes les 2 semaines jusqu'à progression de la maladie ou une toxicité significative. Une période de surveillance de 24 heures à l'hôpital était obligatoire après chaque dose du cycle 1 et après le jour 1 du cycle 2. L'analyse préspecifiée de 121 patients a rapporté un TRGi de 82 %, étant le critère d'évaluation principal, et un taux de RCi de 75 %. La durée médiane de la RC était de 20,5 mois. Dix patients ont arrêté l'odronextamab en raison de toxicités associées.

Des preuves de l'efficacité de l'**épcoritamab** en monothérapie ont été observées chez 10 patients atteints de LF R/R dans l'essai EPCORE NHL-1, avec un TRG

Étude pivot	CAR-T			BiTE		
	Axicabtagène ciloleuce ^{8,9}	Tisagenlecleucel ^{10,11}	Lisocabtagène maraleuce ¹²	Mosunétuzumab ^{13,14}	Odronexamab ¹⁷	Épocoritamab + R2 ¹⁹
CD28	4-1BB	4-1BB	4-1BB	IV à durée fixe C1 : chaque sem. C2-17 : chaque 3 sem. Cycle de 21 jours	IV durée indéfinie C1 : progression C2-4 : chaque sem. Cycle de 21 jours C ≥ 5 : chaque 2 sem. Cycle de 14 jours	SC durée fixe 2 bras Cycle de 28 jours 2 ans au total
ZUMA-5 NCT03105336	ELARA NCT03568461	TRANSCEND FL NCT04245839	NCT02500407	ELM-2 NCT03888105	EPCORE NHL-2 NCT04663347	
Histologie	LF et LZM	LF et LZM	LF et LZM	LF	LF	LF
N	Efficacité : 127 LF, 31 LZM Innocuité : 124 LF, 28 LZM	Efficacité : 94 Innocuité : 97	Cohorte LF Efficacité : 101 Innocuité : 130	90	Efficacité : 121 Innocuité : 131	Efficacité : 104 Innocuité : 111
POD24	81/148 (55 %)	61/97 (63 %)	58/107 (54 %)	47/90 (52 %)	60/121 (50 %)	42/111 (38 %)
Suivi médian (mois)	40,5	28,9	17,5 pour la SSP	28,3	22,4	11,4
TRG	90 % (94 % LF / 77 % LZM)	86 %	97 %	80 %	82 %	98 %
RC	75 % (79 % LF / 65 % LZM)	68 %	94 %	60 %	75 %	87 %
SSP	SSP à 3 ans 54 % LF / 56 % LZM	SSP de 57 % à 2 ans	SSP de 81 % à 1 an	SSP de 48 % à 2 ans	SSP de 55 % à 18 mois	SSP de 85 % à 9 mois
SG	SG à 3 ans 76 % LF / 74 % LZM	SG de 88 % à 2 ans	Non rapportée	SG de 87 % à 2 ans	SG de 76 % à 18 mois	-
SRC de tout grade	82 % (78 % LF / 100 % LZM)	49 %	58 %	44 %	57 %	48 %
SRC de grade 3 ou +	7 % (6 % LF / 8 % LZM)	0	1 %	2 %	2 %	2 %
ICANS de tout grade	59 % (56 % LF / 71 % LZM)	4 %	15 %	3 %	Aucun avec la posologie progressive optimisée	2 %
ICANS de grade 3 ou +	19 % (15 % LF / 38 % LZM)	1 %	2 %	Aucun	Aucun	Aucun
Infections de grade 3 ou +	18 %	9 %	5 %	14 %	32 %	-
Mortalité associée au traitement (n)	1	Aucune	2	Aucune	3	4

Tableau 1. Résumé des études pivots de phase II des cellules T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T) et des anticorps bispécifiques mobilisant les lymphocytes T (BiTe) dans le lymphome folliculaire (LF) et le lymphome de la zone marginale (LZM), sans comparaison directe entre les études ; avec l'aimable autorisation de Isabelle Fleury, MD et de Eva Laverdure, MD. C : cycle, IV : intraveineux, POD24 : Progression de la maladie dans les 24 mois suivant le traitement de 1^{re} ligne; sem. : semaine, SC : sous-cutanée.

de 90 % et un taux de RC de 50 %¹⁸. L'épcoritamab a été administré par voie sous-cutanée. L'épcoritamab a également été évalué en association avec le rituximab et la lénalidomide (R2) chez des patients atteints de LF R/R après au moins une ligne antérieure de traitement dans l'essai de phase I/II EPCORE NHL-2¹⁹. Dans le bras 2a, l'épcoritamab a été administré chaque semaine pendant les trois premiers cycles de 28 jours, puis chaque 2 semaines pendant six cycles et chaque 4 semaines par la suite, pour une durée totale de deux ans. Dans le bras 2b, l'épcoritamab a été administré chaque semaine lors des deux premiers cycles de 28 jours, puis chaque 4 semaines, pendant une durée totale de deux ans. Une hospitalisation pendant 24 heures après l'administration de la dose complète au jour 15 du cycle 1 était obligatoire. L'objectif principal était l'innocuité et l'activité antitumorale. Le nombre médian de lignes antérieures de traitement était de 1 (intervalle : 1 à 7). Le TRG était de 98 %, avec 87 % de RC chez 104 patients évaluable. Il s'agit d'une amélioration substantielle par rapport au TRG de 85 % et de RC de 58 % obtenus avec le dernier traitement antérieur. Pour les patients avec une POD24, le TRG était de 98 % et le taux de RC était de 75 %. La SSP à 9 mois était de 85 %. La cohorte de l'innocuité était composée de 111 patients. La fréquence du SRC était de 48 % avec seulement 2 % de grade 3 et le pic d'apparition était au jour 15 du cycle 1, correspondant avec le moment de la première dose complète.

Le **glofitamab** est un BiTE unique par sa liaison bivalente au CD20. Une perfusion de l'anti-CD20 obinutuzumab est administrée une semaine avant le début de la perfusion du BiTE, dans le cadre d'une stratégie d'atténuation du SRC. Le glofitamab est administré par voie intraveineuse pendant une durée fixe pouvant aller jusqu'à douze cycles de 21 jours. Dans l'étude de phase I portant sur 171 patients atteints de LNH à cellules B R/R, le glofitamab a obtenu un TRG de 71 %, un taux de RC de 48 % et une SSP médiane de 11,8 mois pour les 44 patients atteints de LF R/R²⁰.

CAR-T ou BiTE?

Des analyses rétrospectives comparant la thérapie cellulaire CAR-T et les BiTE aux chimiothérapies conventionnelles suggèrent une amélioration de la SSP et/ou de la SG^{14,21,22}. Les principaux défis associés à ces nouvelles immunothérapies sont : l'accès, les toxicités, la séquence et le fardeau financier. Les thérapie par cellules CAR-T sont plus complexes au niveau de la logistique que les BiTE et elles ne sont proposées que dans un nombre limité de centres au Canada, ce qui implique des déplacements pour

les patients et leur(s) aidant(s). Les patients qui ont besoin de débiter un traitement promptement peuvent accéder plus rapidement aux BiTE, car leurs stratégies d'atténuation des toxicités permettent une plus grande disponibilité à travers le Canada, dans les centres de cancérologie où des algorithmes de prise en charge du SRC et du ICANS ont été mis en place. La thérapie CAR-T offre en contre-partie la possibilité d'une thérapie à dose unique, nécessitant moins de temps de soins et apportant une rémission prolongée.

Selon les monographies de Santé Canada, l'axi-cel et le tisa-cel sont tous deux indiqués pour les patients atteints de LF R/R de grade 1 à 3a après au moins deux traitements systémiques^{23,24}. Au moment de rédiger ce document, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMST) a publié sa recommandation de soutenir l'accès au tisa-cel pour les Canadiens dans ce contexte et est à rédiger un rapport pour soutenir également l'accès à l'axi-cel. L'évaluation par l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) du Québec n'a pas encore été publiée et l'accès est toujours en attente. Les approbations par Santé Canada pour le liso-cel et les BiTE dans le LF et/ou pour le LZM R/R n'ont pas encore été accordées.

La séquence la plus favorable pour recruter les cellules T des patients, par le biais d'une thérapie CAR-T ou par les BiTE tout au long du parcours du patient, n'a pas encore été définie. Nous savons d'après les études sur les lymphomes à grandes cellules B et à cellules du manteau que la thérapie par BiTE a démontré son efficacité indépendamment de l'exposition et de la réponse antérieure à la thérapie CAR-T, et qu'une exposition récente à la bendamustine peut entraver l'efficacité de la thérapie CAR-T^{25,26}. Les données sur une réadministration de BiTE après une perte de réponse contribueront également à orienter notre choix thérapeutique.

Les CAR-T et les BiTE sont présentement évalués en association avec d'autres agents et font l'objet d'études dans les lignes de traitement plus précoces. Des études cliniques avec de nouveaux BiTE et des cellules immunitaires effectrices sont également en cours. La conception de ces essais et une meilleure compréhension du mécanisme de résistance seront essentielles pour optimiser leurs utilisations.

Les CAR T et les BiTE ont lancé une nouvelle ère pour les patients atteints de LF et de LZM R/R, avec un paysage thérapeutique en évolution rapide et un avenir prometteur pour les patients au Canada.

Autrice correspondante :

D^{re} Isabelle Fleury

Courriel : Isabelle.Fleury.med@ssss.gouv.qc.ca

Divulgations des liens financiers

I. F. : Comités consultatifs and conferences pour Abbvie, BMS, Kite-Gilead, Novartis et Roche.

E. L. : aucun déclaré.

Références :

1. Link BK, Day BM, Zhou X, et al. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol.* 2019;184(4):660-663. doi:<https://doi.org/10.1111/bjh.15149>
2. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(23):2516-2522. doi:<https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.7534>
3. Luminari S, Merli M, Rattotti S, et al. Early progression as a predictor of survival in marginal zone lymphomas: an analysis from the FIL-NF10 study. *Blood.* 2019;134(10):798-801. doi:<https://doi.org/10.1182/blood.2019001088>
4. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T Cell therapy: Current Limitations and Potential Strategies. *Blood Cancer Journal.* 2021;11(4):1-11. doi:<https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>
5. Amini L, Silbert SK, Maude SL, et al. Preparing for CAR T cell therapy: patient selection, bridging therapies and lymphodepletion. *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2022;19(5):342-355. doi:<https://doi.org/10.1038/s41571-022-00607-3>
6. Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, Sadelain M. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology.* 2021;22(2). doi:<https://doi.org/10.1038/s41577-021-00547-6>
7. Hines MR, Knight TE, et al.. Immune effector cell-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome. *Transplant Cell Ther.* 2023 Jul;29(7):438.e1-438.e16.
8. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2022;23(1):91-103. doi:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00591-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X)

9. Chavez J, Sehgal AR, et al. 3-year follow-up analysis of ZUMA-5: a phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL). *Blood* (2022) 140 (Supplement 1): 10380–10383.
10. Fowler NH, Dickinson M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022 Feb;28(2):325-332.
11. Dreyling M, Dickinson M, Martinez Lopez J, et al. Long-Term Clinical Outcomes and Correlative Efficacy Analyses in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (r/r FL) Treated with Tisagenlecleucel in the Elara Trial. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):1459-1463. doi:<https://doi.org/10.1182/blood-2022-158024>.
12. Morschhauser F, Dahiya S, et al. TRANSCEND FL: Phase 2 study results of lisocabtagene maraleucel (LISO-CEL) in patients (PTS) with relapsed/refractory (R/R) follicular lymphoma (FL). *Hematol Oncol*. 2023;41(S2):877-880.
13. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2022;23(8):1055-1065. doi:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00335-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00335-7)
14. Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, et al. Mosunetuzumab monotherapy demonstrates durable efficacy with a manageable safety profile in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma who received ≥ 2 prior therapies: updated results from a pivotal phase II study. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):1467-1470. doi:<https://doi.org/10.1182/blood-2022-157691>.
15. Dean EA, Mhaskar RS, Lu H, et al. High metabolic tumor volume is associated with decreased efficacy of axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *Blood Advances*. 2020;4(14):3268-3276. doi:<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001900>.
16. Bannerji R, Arnason JE, Advani RH, et al. Odronextamab, a human CD20 \times CD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase I trial. *The Lancet Haematology*. 2022;9(5):e327-e339. doi:[https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00072-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00072-2).
17. Novelli S, S. Luminari, M. Taszner, et al. Odronextamab in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma (FL) Grade 1-3A: results from a prespecified analysis of the pivotal phase II study ELM-02. *Hematol Oncol*. 2023 June 9;41(S2):121-122.
18. Huchings M, Mous R, Clausen MR, et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *The Lancet*. 2021;398(10306):1157-1169. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00889-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00889-8).
19. Merryman R, Belada D, Sureda A, et al. 2023 ASCO Annual Meeting; Abstract. *J Clin Oncol*;41(16 suppl):750.
20. Huchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, et al. Glofitamab, a novel, bivalent CD20-targeting T-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-cell lymphoma: a phase I trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(18):1959-1970. doi:<https://doi.org/10.1200/jco.20.03175>.
21. Ghione P, Palomba ML, Patel AR, et al. Comparative effectiveness of ZUMA-5 (axi-cel) vs SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood*. 2022;140(8):851-860. doi:<https://doi.org/10.1182/blood.2021014375>.
22. Salles G, Schuster SJ, Dreyling M, et al. Efficacy comparison of tisagenlecleucel vs usual care in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood Advances*. 2022;6(22):5835-5843. doi:<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008150>.
23. Kymriah. [cited 2023 Oct 12]. Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00047188.PDF
24. Yescarta. [cited 2023 Oct 12]. Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00067754.PDF
25. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2220-2231. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa2206913>.
26. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol*. 2022;41(3). doi:<https://doi.org/10.1200/jco.21.02370>.

Un patient progresse sur le daratumumab? Choisissez XPOVIO^{MD}*

Ciblez le MMRR différemment
par une inhibition de XPO1 en
utilisant cette thérapie,
première de la classe^{1,2†}.



Balayez le code QR pour en apprendre
davantage et accéder à des ressources de
soutien au **XPOVIO.ca**.

Indications et usage clinique :

XPOVIO^{MD} (sélinexor) est indiqué en association avec le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple et ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Aucune différence globale d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de ≥ 65 ans et les patients plus jeunes. Les patients plus âgés ont eu une incidence plus élevée d'effets indésirables graves et d'arrêt du traitement dû à un effet indésirable que les patients plus jeunes.

Mises en garde et précautions pertinentes :

- Maintien d'un apport hydrique et calorique adéquat.
- Conduite de véhicules et utilisation de machines.
- Hyponatrémie grave ou menaçant le pronostic vital.
- Nausées, vomissements et diarrhée.
- Perte pondérale et anorexie.
- Thrombocytopénie menaçant le pronostic vital.
- Neutropénie menaçant le pronostic vital.
- Syndrome de lyse tumorale.
- Infections graves et mortelles.
- Surveillance de la numération des plaquettes, du taux d'hémoglobine, les nombres de globules blancs, du taux de sodium, du poids du patient, de l'état nutritionnel et de l'état volumique.
- Toxicités neurologiques menaçant le pronostic vital.
- Apparition ou exacerbation d'une cataracte.
- Altération de la fertilité chez les femmes et les hommes en âge de procréer.

- Utilisation d'une méthode de contraception chez les femmes aptes à procréer et chez les hommes ayant une partenaire féminine en âge de procréer.
- Usage chez des femmes enceintes ou allaitantes.
- Usage pédiatrique et gériatrique.

Pour de plus amples renseignements :

Veuillez consulter la monographie de produit au www.xpoviomp.ca pour des détails complets sur le produit, y compris des informations importantes relatives aux effets indésirables, aux interactions médicamenteuses et à la posologie qui n'ont pas été abordés dans ce document.

La monographie de produit est également disponible en appelant au 1-866-542-7500.

MMRR, myélome multiple récidivant et réfractaire.

* En association avec le bortézomib et la dexaméthasone.
† La signification clinique est inconnue.

Références :

1. FORUS Therapeutics Inc. Monographie de produit XPOVIO^{MD} (comprimés de sélinexor). 31 mai 2022.
2. ACMTS. Algorithme de financement provisoire sur le myélome multiple. 14 novembre 2022.

© 2023 FORUS Therapeutics Inc.

XPOVIO^{MD} est une marque déposée de Karyopharm Therapeutics Inc. utilisée sous licence par FORUS Therapeutics Inc.

À PROPOS DE L'AUTEUR



Michael Crump, M.D., FRCPC

Le Dr Michael Crump est un hématalogue au Département d'oncologie médicale et d'hématologie au Princess Margaret Cancer Centre, et professeur de médecine à l'Université de Toronto. Il était le coprésident pour plusieurs années du Groupe de l'hématologie pour le Groupe canadien des essais sur le cancer (CCTG) et le coprésident du Groupe de travail sur le lymphome. Ses intérêts de recherche portent sur le développement de nouvelles thérapies pour les lymphomes, notamment les anticorps bispécifiques et les cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR), ainsi que sur la place de la greffe de cellules souches autologue.

Affiliations de l'auteur :

Département de médecine, Université de Toronto

Département d'hématologie et d'oncologie médicale, Princess Margaret Cancer Centre

LE RÔLE DE LA TEP-FDG ET DE LA THÉRAPIE ADAPTÉE À LA TEP DANS LE TRAITEMENT PRIMAIRE DU LYMPHOME HODGKINIEN : UN GUIDE POUR LES CLINICIENS

Introduction

L'évolution du paradigme de traitement du lymphome hodgkinien classique (LHc) demeure axée sur le maintien de taux élevés de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG), tout en cherchant à réduire les toxicités à court et à long terme de la chimiothérapie et de la radiothérapie. L'imagerie fonctionnelle à l'aide de la tomographie par émission de positons (TEP) au fluorodésoxyglucose (FDG) couplée à la tomодensitométrie (TDM) est reconnue comme la norme pour la stadification et l'évaluation de la réponse du lymphome de Hodgkin (LH)^{1,2}. De récents essais contrôlés et randomisés évaluant la thérapie guidée par la TEP-FDG pour les patients atteints d'un lymphome hodgkinien de stade limité ou avancé fournissent aux cliniciens et aux patients des données importantes sur lesquelles ils peuvent fonder des approches thérapeutiques personnalisées³⁻⁹. La TEP-FDG après deux cycles de traitement (TEP intermédiaire ou TEP2) est le facteur le plus déterminant pour la suite du traitement et les résultats ultérieurs. Elle constitue désormais la pierre angulaire d'un traitement adapté selon le risque pour tous les patients recevant un traitement initial à visée curative pour un lymphome hodgkinien. Pour les patients atteints de LHc de stade limité, l'évaluation postchimiothérapie (après deux ou quatre cycles de traitement selon le schéma utilisé) est

également un facteur déterminant de la nécessité d'ajouter ou non une irradiation du site impliqué ou des ganglions dans le cadre d'une thérapie à modalités combinées (TMC). Cette revue résumera le rôle important de la TEP-FDG intermédiaire et à la fin de la chimiothérapie pour guider le traitement initial individualisé des patients afin d'obtenir des résultats thérapeutiques optimaux.

La tomодensitométrie TEP-FDG a un rôle établi dans la stadification des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin avant le traitement. Elle est plus précise que l'imagerie transversale par tomодensitométrie de contraste¹ et a une valeur prédictive élevée pour la présence positive ou négative d'une atteinte de la moelle osseuse. Cela rend la biopsie de la moelle osseuse inutile dans le cadre de la stadification initiale^{10,11}, sauf en cas de cytopénie inexplicée sans captation spécifique à la TEP.

Le volume métabolique tumoral total (VMTT) initial fournit une mesure précise de la charge tumorale globale. Sa valeur pronostique a été démontrée dans les stades précoces du LHc; les patients ayant un VMTT plus élevé avaient une moins bonne SSP^{12,13}. La TEP initiale facilite aussi grandement l'interprétation des évaluations intermédiaire et de fin de traitement qui sont utilisées pour la prise de décision clinique, comme cela est décrit

ci-dessous. La TEP devrait être la norme pour tous les patients atteints de LHc.

Des outils cliniques tels que l'*International Prognostic Score* (IPS) et les valeurs sériques initiales de TARC/CCL17 (*thymus and activation-regulated chemokine/CC chemokine ligand 17*) fournissent des informations sur le pronostic avec les schémas de chimiothérapie actuellement disponibles pour le traitement du LHc^{14,15}. Les efforts visant à améliorer notre capacité à identifier les patients qui, au moment du diagnostic, présentent un risque élevé d'échec thérapeutique - avec le profil d'expression génétique d'échantillons de tumeurs par exemple - n'ont pas encore permis de définir de manière fiable un groupe de patients qui bénéficieraient d'une intensification du traitement par rapport à ceux auxquels on peut prescrire un traitement standard ou d'intensité réduite^{16,17}. L'évaluation de l'ADN tumoral circulant associée à la TEP-FDG semble prometteuse dans le cadre de l'évaluation précoce de la réponse, mais elle dépasse le cadre de la présente revue.

TEP intermédiaire et en fin de traitement dans le LHc de stade précoce

Précoce favorable

Les premières observations de mauvais pronostic associé à une TEP positive persistante après deux cycles d'ABVD et la volonté de réduire la nécessité de la radiothérapie (RT) locale chez les patients atteints d'un LH de stade limité ont donné lieu à trois essais cliniques prospectifs contrôlés et randomisés (ECR) historiques fondés sur une évaluation par la TEP intermédiaire. Dans ces trois études (**Figure 1**) - l'étude UK-NCRI RAPID³, l'étude EORTC/LYSA/FIL H10⁵ et l'étude GHSG HD16⁸ - les patients avec une TEP2 négative chez qui la radiothérapie de fin de traitement avait été omise, présentaient une SSP inférieure à celle des patients traités par radiothérapie du champ atteint (*involved-field*, IFRT) ou par radiothérapie du siège atteint (*involved-node*, INRT). Les analyses des populations telles que spécifiées au protocole (*per protocole*) de l'omission de

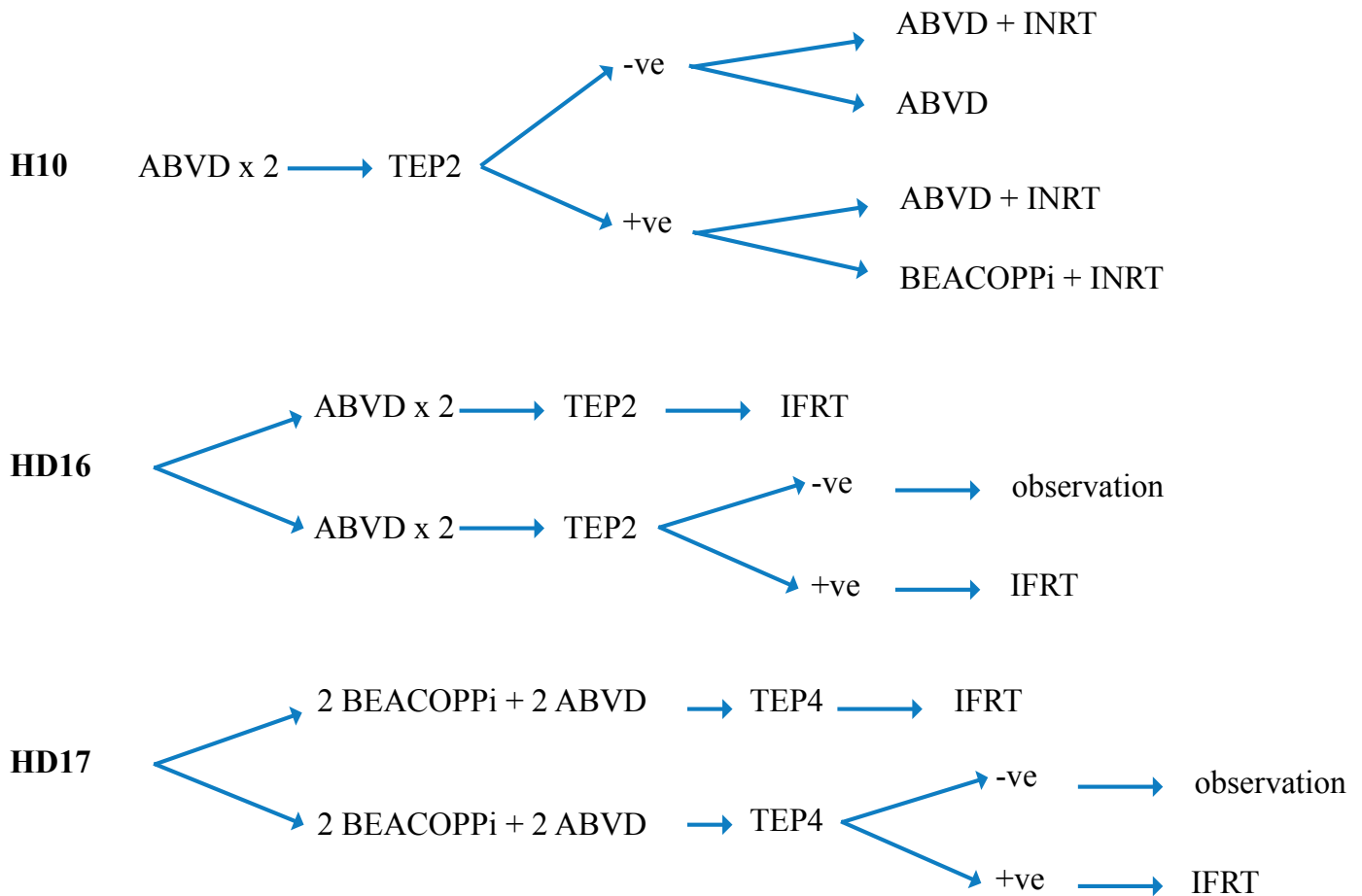


Figure 1. Études récentes sur la thérapie adaptée à la TEP-FDG dans le LH de stade précoce : L'étude H10 présente l'analyse per-protocole des patients atteints d'un LH de stade précoce favorable ou défavorable et dont la TEP2 est négative après deux cycles d'ABVD; ainsi que l'analyse combinée des patients des deux sous-groupes avec une TEP2 positive; les études HD16 et HD17 comparent les résultats de l'omission de l'IFRT adaptée à la TEP pour les patients dont la TEP est négative à la fin du traitement après deux cycles (patients de stade précoce favorable) ou quatre cycles (patients de stade précoce défavorable) de chimiothérapie par rapport à la thérapie à modalités combinées standard; les analyses per-protocole comparent les résultats pour les patients dont la TEP est négative avec ou sans radiothérapie ; avec l'aimable autorisation de Michael Crump, M.D. FRCPC.

IFRT : radiothérapie du champ atteint (*involved field radiation*); **INRT** : radiothérapie du siège atteint (*involved nodal radiation*).

la radiothérapie a montré une réduction de la SSP comprise entre 7 % et 12 %, bien qu'aucune différence en termes de SG n'ait été signalée dans ces 3 études. La réduction la plus importante de la SSP a été observée chez les patients atteints de LH de stade limité et favorable recrutés dans l'étude H10, où la SSP à cinq ans était de 87,1 % sans RT de type INRT contre 99 % pour les patients recevant une radiothérapie⁵. Ces données permettent de prendre des décisions thérapeutiques individualisées en adaptant la durée de la chimiothérapie, en incluant ou en omettant la radiothérapie, en fonction des circonstances individuelles. Par exemple, il convient d'éviter la radiothérapie à champ étendu (EFRT) ou de type IFRT pour les présentations impliquant l'aisselle, la fosse infraclaviculaire et le médiastin chez les jeunes femmes atteintes d'un LHc afin de réduire un excès risque de cancer du sein dans cette population, ou si la dose cardiaque potentielle serait élevée. Inversement, lorsque le risque de cancer du sein secondaire est faible (femmes âgées de plus de 35 à 40 ans¹⁸) et dans d'autres circonstances où les risques cardiovasculaires ou de cancers secondaires sont plus faibles, et où le risque d'échec du traitement est plus élevé (femmes ou hommes âgés de plus de 50 ans), la radiothérapie doit être incluse afin d'assurer une SSP optimale.

Pour les 15 à 20 % de patients atteints de LHc de stade I-II traités par ABVD et dont la TEP intermédiaire est positive, le traitement est complété avec deux cycles de BEACOPP intensifié (BEACOPPi) suivis d'une RT de type INRT. Cette approche est considérée comme un standard sur la base des avantages significatifs de SSP et avantages possibles de SG démontrés dans l'étude EORTC H10⁵. À ce jour, il s'agit du seul sous-groupe de patients pour lequel l'intensification du traitement a démontré une amélioration des résultats dans le cadre d'un essai randomisé. De plus, cela a établi qu'il s'agissait d'une considération importante pour tous les patients ayant une TEP2 positive qui ne recevait pas déjà un traitement d'induction intensif tel que le BEACOPPi.

Précoce défavorable (stade précoce intermédiaire)

Avant l'utilisation systématique de la thérapie guidée par la TEP, les approches standards pour les patients atteints de LH de stades I-II avec facteurs de risque (**Tableau 1**), basées sur des ECR, comprenaient quatre cycles d'ABVD et une RT de type IFRT de 30 grays (Gy), ou deux cycles de BEACOPPi suivis de deux cycles d'ABVD (2+2) et d'une RT IFRT^{19,20}. Cette dernière stratégie a montré un avantage de SSP d'environ 7 % dans l'essai GHSG HD14, par rapport à quatre cycles d'ABVD, sans différence de SG démontrée. Afin de déterminer si la RT IFRT pouvait être omise en toute sécurité, le *German Hodgkin Study Group* (GHSG) a mené l'essai HD17, en répartissant aléatoirement les patients entre une approche standard (2+2 suivis d'une radiothérapie) ou une approche adaptée à la TEP, dans laquelle les patients avec une TEP négative à la fin de la chimiothérapie (TEP4) étaient observés sans radiothérapie, et ceux ayant une TEP positive (score de Deauville de 4) recevaient une RT IFRT (**Figure 1**). La SSP à cinq ans était de 97 % dans le groupe de traitement standard à modalités combinées

(TMC) et de 95 % dans le groupe de traitement guidé par la TEP, ce qui correspondait au critère de non-infériorité de l'étude⁶. Les SSP chez les patients dont la TEP de fin de traitement (TEP4) était négative étaient de 97,7 % et de 95,9 %, respectivement. Pour les patients dont la TEP4 était positive (score de Deauville de 4), la SSP à cinq ans n'était que de 81,6 % avec l'inclusion de la RT IFRT. Les résultats globaux du traitement ont cependant été excellents avec le TMC standard ou les approches guidées par la TEP, avec une SG à 5 ans de 98,8 % pour l'analyse de l'ensemble des patients conforme au protocole et de 98,6 % dans la population en intention de traiter (ITT).

Comme rapporté dans l'étude HD17, des réductions de la dose de chimiothérapie en raison de toxicités aiguës ont eu lieu chez 17 % des patients pendant les cycles de BEACOPPi et chez 22 % des patients pendant les cycles d'ABVD⁶. Il est important de noter que seulement 1 % des patients dans les deux bras ont développé un second cancer. Le suivi pour cette donnée importante est cependant encore trop court pour permettre d'enregistrer tous les événements potentiels.

Lorsqu'une chimiothérapie d'induction plus intensive est nécessaire, les patients dont la TEP est négative après deux cycles de BEACOPPi + 2 ABVD peuvent être dispensés de radiothérapie sans que le contrôle de la tumeur n'en soit affecté. Inversement, si l'on suit l'approche de l'étude EORTC H10 en commençant par deux cycles d'ABVD, on s'attend à ce qu'environ 20 % des patients aient une TEP positive à mi-parcours et nécessitent une escalade thérapeutique et l'inclusion d'une radiothérapie. Pour les patients dont la TEP2 est négative après l'ABVD, la décision de poursuivre avec quatre cycles d'AVD (en omettant la bléomycine comme cela a été fait dans

Favorable selon l'EORTC*	Favorable selon le GHSG*
Aucune adénopathie médiastinale importante (RMT < 0,35)	Aucune adénopathie médiastinale importante (RMT < 0,33)
VSE < 50 (ou < 30 avec symptômes B)	VSE < 50 (ou < 30 avec symptômes B)
Âge < 50	Aucune maladie extraganglionnaire
1 à 3 groupes ganglionnaires atteints	1 à 2 groupes ganglionnaires atteints

Tableau 1. Facteurs pronostiques pour le lymphome hodgkinien de stades I et II ; avec l'aimable autorisation de Michael Crump, M.D., FRCPC.

* La présence d'un seul de ces facteurs indique que la présentation est de stade précoce défavorable en ce qui concerne la planification du traitement.

EORTC : European Organization for the Research and Treatment of Cancer ; **GHSG** : German Hodgkin Study Group ;

RMT : ratio masse/diamètre thoracique (à T5-6) ; **VSE** : vitesse de sédimentation érythrocytaire.

l'essai U.K. RATHL⁴), une option qui présente un risque plus élevé d'échec du traitement avec l'omission de la radiothérapie²², ou deux cycles supplémentaires de chimiothérapie suivis d'une RT INRT, dépendra des caractéristiques individuelles du patient et du compromis entre le contrôle local et le risque potentiel de toxicité cardiaque tardive et de second cancer.

La TEP intermédiaire et en fin de traitement dans le LHc de stade avancé

Il existe actuellement deux approches thérapeutiques dans la prise en charge du LHc de stade III/IV, fondées sur la modification du traitement en fonction des résultats de la TEP intermédiaire, et qui ont été examinées dans le cadre d'essais prospectifs. Pour les patients qui débutent un traitement par ABVD, l'essai britannique U.K. Response-Adjusted Therapy for Advanced Hodgkin Lymphoma (RATHL) a fourni des directives sur le traitement après deux cycles d'ABVD⁴. Les patients ayant une TEP2 négative (score de Deauville de 1 à 3) ont été répartis aléatoirement entre quatre cycles supplémentaires d'ABVD ou d'AVD (avec omission de la bléomycine), tandis que ceux ayant une TEP2 positive ont été assignés à six cycles de BEACOPP-14 ou à quatre cycles BEACOPPi. Une radiothérapie de consolidation n'était pas recommandée pour les patients dont la TEP2 était négative, mais elle était autorisée à la discrétion du médecin traitant. Elle a d'ailleurs été administrée à 35/937 patients dont la TEP2 était négative et à 43/182 patients dont la TEP2 était positive. Cent cinquante-quatre des 1 088 patients inscrits (14 %) ont fait l'objet d'une escalade thérapeutique. Après un suivi médian de 69 mois, la SSP à cinq ans pour l'ensemble de la cohorte était de 81,4 % et la SG était de 95,2 %⁴.

Une deuxième approche consiste à débiter par un BEACOPPi, puis, le traitement est soit désintensifié chez les patients dont la TEP2 est négative (Deauville 1 à 3), soit maintenu chez ceux dont la TEP2 est positive (Deauville 4). L'étude GSHG HD18 a randomisé les patients avec une maladie de stades IIB à IV et une TEP2 négative afin de recevoir quatre cycles supplémentaires BEACOPPi (6 cycles au total, bras standard) ou deux cycles supplémentaires (4 cycles au total, bras de désescalade)⁷. Les patients dont la TEP2 était positive (la captation excède celle du compartiment vasculaire médiastinal) ont été randomisés afin de recevoir quatre cycles supplémentaires BEACOPPi avec ou sans l'anticorps anti-CD20 rituximab. Les principaux objectifs de l'étude étaient d'évaluer la supériorité du bras intensifié avec une amélioration de la SSP à 5 ans d'au moins 15 % et la non-infériorité du bras de désescalade avec une marge de 6 %.

Après un suivi médian de 66 mois, l'étude HD18 a atteint son critère principal d'évaluation dans la cohorte TEP2 négative, avec une SSP à 5 ans de 92 % contre 91 % et une SG de 98 % contre 95 % pour les patients recevant respectivement quatre comparativement à six cycles de chimiothérapie. L'ajout de rituximab n'a pas amélioré la SSP chez les patients dont la TEP2 était positive.⁷

Le deuxième essai de désintensification thérapeutique pour les patients ayant répondu à la TEP2, le *Lymphoma Study Association (LYSA) AHL 2011*, a comparé les résultats dans les LHc de stades III/IV traités avec six cycles standard de BEACOPPi, à une stratégie guidée par la TEP, où les patients avec une TEP2 négative ont reçu quatre cycles d'ABVD, tandis que les patients avec une TEP2 positive ont continué à suivre quatre cycles supplémentaires BEACOPPi. Après un suivi médian de 50,4 mois, la SSP à cinq ans était de 86 % tant dans le groupe standard que dans le groupe adapté à la TEP2; la SG était également similaire dans les deux groupes, soit de 95,5 %. La radiothérapie ne faisait pas partie du protocole de traitement dans cet essai pour les patients dont la TEP à la fin du traitement était positive, mais il serait approprié de l'appliquer aux sites résiduels localisés de captation du FDG, comme cela a été fait dans l'étude HD18.

Études incorporant de nouveaux agents dans le traitement de première ligne du LH classique - une opportunité pour la thérapie guidée par la TEP?

Les ECR intégrant le brentuximab védotine et le nivolumab sont sur le point de fournir de nouvelles approches thérapeutiques pour améliorer les résultats dans le LHc. L'essai ECHELON1, comparant le brentuximab védotine (BV) ajouté à l'AVD versus l'ABVD pendant six cycles dans le LHc de stades III/IV, a démontré une amélioration de la SSP à six ans (82,3 % vs 74,5 %) et de la SG (93,9 % vs 89,4 %)²³. La SSP à 6 ans pour les patients avec une TEP2 négative était supérieure pour le groupe BV-AVD comparativement au groupe ABVD (85,0 % vs 78,1 %, RRI 0,66 [0,50 à 0,87]). Pour les patients dont la TEP2 était positive, la SSP n'était toutefois que de 61 % dans le groupe BV-AVD et de 46 % dans le groupe ABVD. Ceci suggère que les patients recevant le BV-AVD devraient subir une TEP précoce et envisager une intensification thérapeutique si la TEP est positive - en passant par exemple au BEACOPPi comme cela a été fait dans l'essai RATHL - plutôt que de poursuivre le même traitement, dans le but d'assurer des résultats optimaux.

Les résultats d'une analyse intermédiaire planifiée de l'essai du *North American Intergroup S1826/CCTG HDC.1* complété récemment chez des patients atteints de LHc de stades III/IV et qui comparait six cycles de nivolumab + AVD (n = 489) à six cycles de BV-AVD (n = 487). Les résultats ont été récemment présentés lors de l'*International Conference on Malignant Lymphoma (ICML17)*²⁴. Les taux de réponse métabolique complète par TEP-FDG à la fin du traitement étaient de 85,1 % pour le nivo-AVD et de 71,7 % pour le BV-AVD. Après un suivi médian de 12 mois, la SSP à un an était de 94 % dans le groupe nivo-AVD contre 86 % dans le groupe BV-AVD (RRI 0,48, *p* unilatéral = 0,0005). Aucune donnée n'a été rapportée sur les résultats obtenus à la TEP intermédiaire après deux cycles, ce qui aurait permis de déterminer la valeur pronostique d'un traitement incorporant un anticorps anti-PD1 ou la nécessité de modifier le traitement.

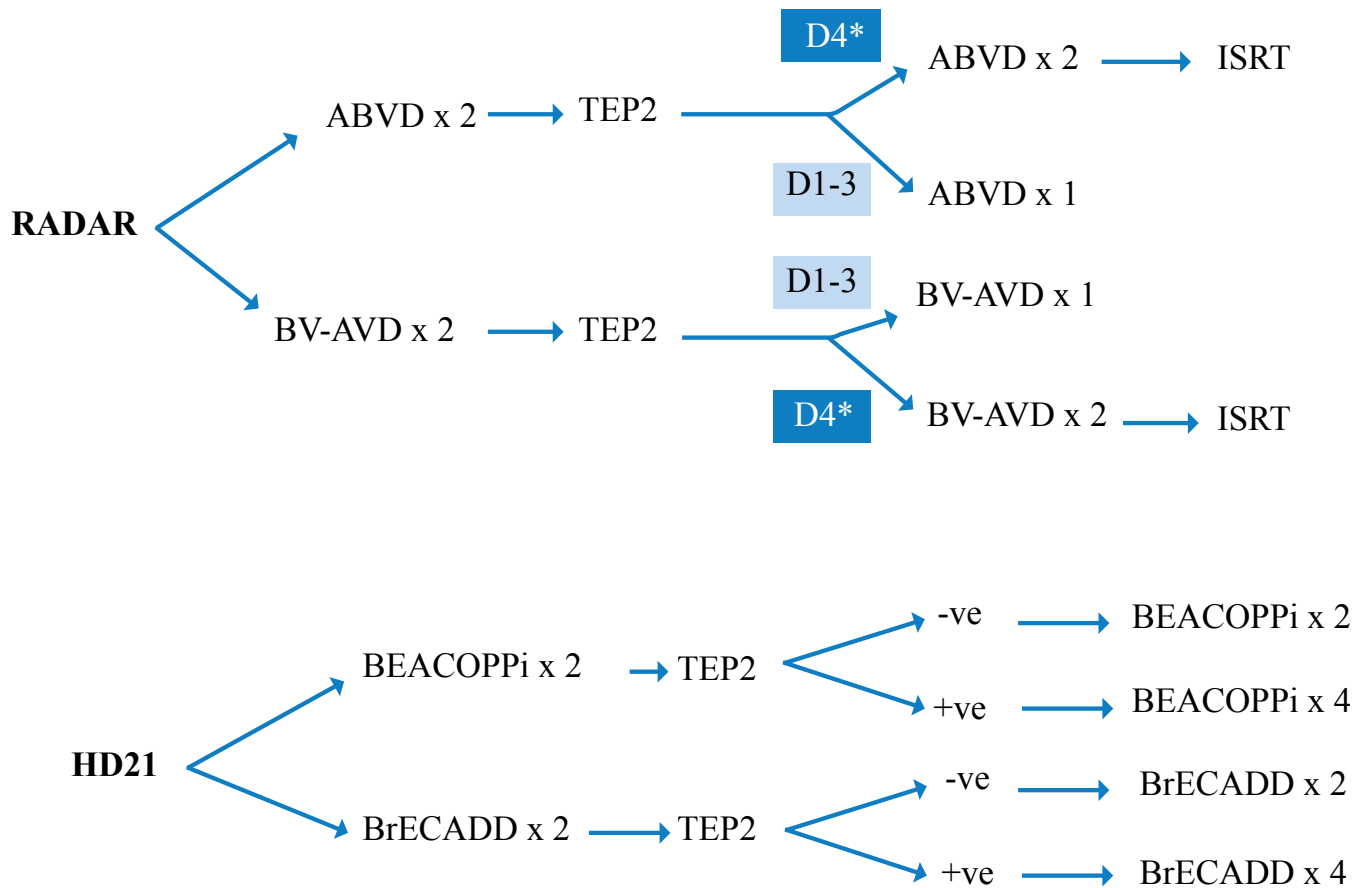


Figure 2. Essais sur la thérapie adaptée à la TEP incorporant le brentuximab védotine (BV) dans le traitement du LHC de stades I-II (RADAR ; ouvert à l'inscription en 2022) et du LHC de stades IIE-IV (GSHG HD21)⁹.

* Les patients avec un score de Deauville : (D) de 5 ont reçu une thérapie alternative.

BEACOPP: bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, intensifié;

BrECADD: brentuximab védotine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, dacarbazine, dexaméthasone; **ISRT** : radiothérapie du site atteint (involved site radiation).

L'essai HD21 du GSHG incorporant le BV dans le traitement de première ligne du LHC avancé a également été présenté à l'ICML17⁹. Cet essai évaluait un nouveau régime composé de brentuximab védotine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, dacarbazine et dexaméthasone (BrECADD)²⁴ par rapport au BEACOPP chez près de 1 500 patients atteints d'un LHC de stades IIB à IV. L'essai HD21 a utilisé une approche guidée par la TEP2, avec une réduction du nombre de cycles de traitement de six à quatre chez les patients avec une RMC après le cycle deux, ce qui a été réalisé chez 57 % des patients dans les deux bras. L'essai a atteint ses deux critères d'évaluation principaux, démontrant la supériorité du BrECADD sur le BEACOPP en termes de morbidité liée au traitement (toute toxicité organique de grade 3 ou 4 selon le CTCAE ou toxicité hématologique de grade 4 [anémie, thrombocytopénie, infection]), et une non-infériorité de la SSP à trois ans (94,7 % contre 92,3 %)⁹.

Cette dernière approche adaptée selon la TEP a donné lieu à un traitement qui répond aux objectifs d'une thérapie à la fois moins toxique et plus efficace pour les patients atteints d'un LHC avancé, et le BrECADD est devenu le nouveau standard pour le LHC de stade avancé pour le GSHG. Des stratégies adaptées à la TEP qui intègrent de nouveaux agents dans le traitement du LHC²⁵ de stade précoce sont actuellement examinées dans l'étude internationale RADAR récemment lancée (CCTG HD.12; **Figure 2**), qui compare le BV-AVD à l'ABVD, et dans l'essai à venir du *North American Lymphoma Intergroup*, qui ajoute le nivolumab au BV dans le traitement initial des patients atteints d'une maladie de stade I-II.

Évaluation initiale de l'étendue de la maladie	L'évaluation intermédiaire de la réponse après deux cycles de chimiothérapie (TEP2)	Évaluation de la réponse à la fin du traitement
<ul style="list-style-type: none"> Il existe une classification à la hausse du stade (<i>upstaging</i>) chez 5 à 15 % des patients qui présentent des signes cliniques et des évidences par TDM d'un LH de stade limité. L'évaluation de la présence ou de l'absence d'une atteinte de la moelle osseuse : la biopsie de la moelle osseuse n'est plus nécessaire pour la stadification de routine. 	<ul style="list-style-type: none"> LHc de stade limité (I, II) : après deux cycles d'ABVD, identification des patients pour lesquels une RT de type INRT pourrait être omise (score de Deauville de 1 à 3) et le traitement complété par 2 à 4 cycles supplémentaires ou des patients avec une réponse inadéquate pour lesquels le traitement devrait être intensifié (Deauville 4 et 5). LHc de stade avancé (III, IV) : une réduction ou une désintensification du traitement pour réduire la toxicité, sans diminution de la SSP après une réponse précoce favorable au traitement (score de Deauville de 1 à 3) <ul style="list-style-type: none"> ◇ Traitement initial avec deux cycles de BEACOPP intensifié : continuer avec deux cycles supplémentaires (vs quatre cycles) ou continuer avec quatre cycles A(B)VD ◇ Traitement initial avec deux cycles ABVD : continuer le traitement avec quatre cycles d'AVD (omission de la bléomycine pour réduire une possible toxicité pulmonaire) Une intensification ou continuation du traitement suite à une réponse précoce défavorable (Deauville 4) <ul style="list-style-type: none"> ◇ TEP2 positive après l'ABVD : intensifier la thérapie avec quatre cycles de BEACOPP<i>i</i> ◇ TEP2 positive après le BEACOPP<i>i</i> : continuer avec 4 cycles de BEACOPP<i>i</i> 	<ul style="list-style-type: none"> LHc de stade précoce favorable : identification des patients présentant une réponse incomplète (Deauville 4) et pouvant bénéficier d'une escalade thérapeutique après deux cycles d'ABVD (vs un TMC standard), malgré des caractéristiques favorables au moment de la présentation. LHc de stade précoce défavorable : identification des patients après deux cycles de BEACOPP<i>i</i> + deux cycles d'ABVD présentant une réponse métabolique complète et pour lesquels une RT de type INRT peut être omise sans réduction de la SSP. LHc de stade avancé (y compris IIb avec facteurs de risque) : identification des patients présentant une maladie volumineuse (<i>bulky</i>) à la présentation et une réponse favorable après la fin de la chimiothérapie (Deauville 1–3) pour lesquels une radiothérapie de consolidation peut être omise sans réduction de la SSP. LHc de stade avancé (y compris IIB avec facteurs de risque) avec moins qu'une RMC à la fin du traitement (RMP, Deauville 4) pour lequel une imagerie de suivi supplémentaire est nécessaire ou pour lequel une biopsie doit être effectuée avant un changement de traitement (Deauville 5).

Tableau 2. Résumé du rôle de l'imagerie par la TEP-FDG dans le traitement primaire du lymphome hodgkinien classique ; avec l'aimable autorisation de Michael Crump, M.D., FRCPC.

INRT : radiothérapie du siège atteint (*involved nodal radiation*); **RMC** : réponse métabolique complète; **RMP** : réponse métabolique partielle; **RT** : radiothérapie; **TMC** : thérapie à modalités combinées.

Conclusion

L'intégration de l'imagerie fonctionnelle pendant et à la fin du traitement a transformé l'administration de la chimiothérapie et de la radiothérapie pour le traitement du LH classique. Le traitement guidé par la TEP est le standard actuel qui permet aux cliniciens de fournir des soins individualisés aux patients avec une représentation plus claire de l'équilibre entre les toxicités et l'efficacité (résumé au **Tableau 2**). L'imagerie fonctionnelle par TEP-

FDG continuera d'éclairer la prochaine génération d'essais sur les nouvelles approches et les schémas thérapeutiques novateurs incorporant des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire en première ligne de traitement ainsi qu'en contexte de deuxième ligne et de rechute.

Auteur correspondant :

D^r Michael Crump

Courriel : michael.crump@uhn.ca

Divulgations des liens financiers :

Honoraires de consultation : Kite-Gilead, Novartis et

Epizyme/Epson

Subventions de recherche à son établissement : Roche et

Epizyme/Epson

Références :

- Ricard F, Cheson B, Barrington S, et al. Application of the Lugano classification for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the PROLoG Consensus Initiative (Part 1-Clinical). *J Nucl Med.* 2023 Jan;64(1):102-108.
- Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, et al. PET-CT for staging and early response: results from the response-adapted therapy in advanced Hodgkin lymphoma study. *Blood.* 2016;127(12):1531-1538.
- Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1598-1607.
- 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 Jun 23;374(25):2419-2429.
- André M, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin Lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(16):1786-1794.
- Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):223-234.
- Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet.* 2017 Dec 23;390(10114):2790-2802.
- Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron Emission Tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized Phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2835-2845.
- Borchmann, P., Moccia, A.A., Greil R et al. BRECAD is non-inferior to eBEACOPP in patients with advanced stage classical Hodgkin lymphoma: efficacy results of the GHSG phase III HD21 trial. *Hematol Oncol* 2023; 41:881-882.
- Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? *Ann Oncol.* 2014;25(5):921-927.
- Voltin CA, Goergen H, Baues C, et al. Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18. *Ann Oncol.* 2018;29(9):1926-1931.
- Cottreau AS, Versari A, Loft A, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial. *Blood.* 2018 Mar 29;131(13):1456-1463.
- van Heek L, Suka C, Kaul H, et al. Predictive value of baseline metabolic tumor volume in early-stage favorable Hodgkin Lymphoma - data from the prospective, multicenter phase III HD16 trial. *BMC Cancer.* 2022 Jun 18;22(1):672.
- Diefenbach CS, Li H, Hong F, et al. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol.* 2015;171(4):530-538.
- Sauer M, Plütschow A, Jachimowicz RD, et al. Baseline serum TARC levels predict therapy outcome in patients with Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 2013 Feb;88(2):113-115.
- Scott DW, Chan FC, Hong F, et al. Gene expression-based model using formalin-fixed paraffin-embedded biopsies predicts overall survival in advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 20;31(6):692-700.
- Jachimowicz RD, Klapper W, Glehr G, et al. Gene expression-based outcome prediction in advanced stage classical Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP. *Leukemia.* 2021 Dec;35(12):3589-3593.
- Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, et al. Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 1;30(22):2745-2752.
- Eich HT, Diehl V, Görgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20;28(27):4199-4206.
- Gillessen S, Plütschow A, Fuchs M, et al. Intensified treatment of patients with early stage, unfavourable Hodgkin lymphoma: long-term follow-up of a randomised, international phase 3 trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG HD14). *Lancet Haematol.* 2021 Apr;8(4):e278-e288.
- Fiaccadori V, Neven A, Fortpied C, et al. Relapse patterns in early-PET negative, limited-stage Hodgkin lymphoma (HL) after ABVD with or without radiotherapy-a joint analysis of EORTC/LYSA/FIL H10 and NCRI RAPID trials. *Br J Haematol.* 2023 Mar;200(6):731-739.
- Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al; ECHELON-1 Study Group. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2022 Jul 28;387(4):310-320.
- Herrera AF, LeBlanc M, Castellino, SM, et al Nivolumab(N)-AVD improves progression-free survival compared to brentuximab vedotin(BV)-AVD in advanced stage (as) classic Hodgkin lymphoma (HL): results of SWOG S1826. *Hematol Oncol.* 2023 41:33-35.
- Eichenauer DA, Plütschow A, Kreissl S, et al. Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):1680-1687.
- Fornecker LM, Lazarovici J, Aurer I, et al. Brentuximab vedotin plus AVD for first-line treatment of early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma (BREACH): a multicenter, open-label, randomized, phase II trial. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 10;41(2):327-335.

À PROPOS DE L'AUTRICE



Alissa Visram, M.D.

La D^{re} Alissa Visram est hématologue à l'Hôpital d'Ottawa et professeure adjointe au Département de médecine. Elle a complété sa formation en hématologie à l'Université Dalhousie, en Nouvelle-Écosse, et son stage postdoctoral en clinique et recherche sur les maladies plasmocytaires à la Clinique Mayo. La D^{re} Visram est titulaire d'une maîtrise en santé publique et en épidémiologie de l'Université Harvard. Elle s'est jointe à la faculté d'Ottawa en septembre 2021 en tant que clinicienne-chercheuse. Sa recherche clinique est centrée sur la compréhension et l'amélioration des résultats de santé des patients atteints de maladies plasmocytaires et sur le développement d'immunothérapies, pour les patients atteints de myélome multiple, qui sont efficaces et qui ont un bon rapport coût/efficacité.

Affiliations de l'autrice :

Département de médecine, Université d'Ottawa,
Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa, Ontario

LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE ET CLINIQUE

Introduction

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI de l'anglais MGUS) est un état précancéreux qui survient lorsque des lymphocytes B clonaux ou des plasmocytes sécrètent une protéine immunoglobuline monoclonale (protéine M). Pour qu'un diagnostic de GMSI soit posé, les patients doivent présenter un envahissement de la moelle osseuse par des cellules clonales inférieur à 10 %, une concentration de protéines M < 30 g/L et aucun signe ou symptôme lié au processus de prolifération clonale.

La GMSI est une affection courante et sa prévalence augmente avec l'âge. Une vaste étude de dépistage en population a montré que la prévalence de la GMSI est d'environ 3 % chez les personnes âgées de plus de 50 ans et qu'elle augmente à 5 % chez les personnes âgées de plus de 70 ans¹. Actuellement, la norme de soins est de ne pas dépister la GMSI. Par conséquent, les patients sont souvent diagnostiqués de manière fortuite au cours d'un bilan pour d'autres affections comorbides. Les patients atteints de GMSI sont, par définition, asymptomatiques et ne nécessitent pas de traitement. La reconnaissance de ce trouble est cependant cliniquement pertinente, car il existe un faible risque (~1 % par an) que la GMSI évolue vers un myélome multiple, un trouble lymphoprolifératif ou une amylose AL systémique à chaînes légères (CL)². Les lignes directrices consensuelles d'experts recommandent par conséquent que les patients diagnostiqués avec une GMSI fassent l'objet d'une surveillance clinique et de

laboratoires tout au long de leur vie afin de détecter tout signe ou symptôme de progression de la maladie³. Il devient de plus en plus reconnu qu'il existe un petit sous-groupe de patients présentant un clone de petites cellules B ou de plasmocytes qui auraient autrement répondu aux critères de GMSI. Ces patients présentent cependant des symptômes cliniques débilissants en raison de lésions organiques causées par les protéines M circulantes. C'est pourquoi le terme « gammopathies monoclonales de signification clinique » (GMSC de l'anglais MGCS) a été introduit, pour différencier ces patients des patients asymptomatiques atteints de GMSI. L'objectif de cette revue est donc de mettre en lumière de manière générale, dans quelles circonstances il convient de rechercher une GMSC lors de l'évaluation d'un patient présentant une protéine monoclonale.

Contrairement au myélome multiple ou au lymphome à cellules B dans lesquels les symptômes sont le plus souvent liés à une prolifération cellulaire clonale incontrôlée entraînant une charge tumorale élevée et la production de protéines M, les cellules clonales latentes des GMSC provoquent des symptômes dus à d'autres mécanismes, notamment à la production de cytokines ou à la production de protéines M toxiques. De multiples mécanismes de lésions tissulaires ont été décrits : par dépôts organisés de protéines M dans les tissus cibles (amylose AL systémique, cryoglobulinémie de type I); par dépôts non organisés de protéines M (maladie à dépôts d'immunoglobulines monoclonales [MIDD], glomérulonéphrite proliférative à dépôts d'immunoglobulines IgG monoclonales [PGMNI]);

auto-réactivité de la protéine M (déficit en inhibiteur de C1 entraînant un œdème de Quincke); neuropathie périphérique associée à l'IgM entraînant une polyneuropathie ataxiante à anticorps anti-MAG [*anti-myelin associated glycoprotein*]); activation de la voie du complément (c.-à-d. glomérulonéphrite à dépôts de C3); ainsi que des lésions médiées par les cytokines (production de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire [VEGF] dans le syndrome POEMS [polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammopathie monoclonale, modifications cutanées])⁴. Les syndromes cliniques des GMSC peuvent affecter plusieurs organes simultanément. Les organes fréquemment touchés sont les reins, les nerfs et la peau. Lors de l'évaluation des patients présentant une gammopathie monoclonale, on doit procéder à un examen approfondi des systèmes et à un examen physique, ainsi qu'à avoir un indice de suspicion élevé afin d'identifier les signaux d'alerte pour diagnostiquer une GMSC (Tableau 1).

Gammopathies monoclonales de signification rénale

Une GMSC qui touche les reins est appelée une gammopathie monoclonale de signification rénale (GMSR de l'anglais MGRS). L'insuffisance rénale étant une manifestation courante du myélome multiple, il est donc important de faire la distinction entre un diagnostic de GMSR et un diagnostic de myélome multiple. L'*International Myeloma Working Group* indique clairement que seule l'insuffisance rénale causée par une néphropathie à cylindres myéломateux est considérée comme un événement rénal définissant le myélome⁵. Toutes les autres causes de lésions rénales dues à des troubles plasmocytaires sont classées dans la catégorie des GMSR. La GMSR est un terme général désignant plusieurs troubles différents qui surviennent lorsque la protéine M cause des lésions rénales et que le clone de cellules B ou de plasmocytes sous-jacent ne répond pas aux critères de traitement en raison d'autres lésions des organes terminaux (y compris les patients atteints d'un myélome multiple indolent ou d'une macroglobulinémie de Waldenström indolente)⁶. Les maladies rénales associées à la GMSR comprennent l'amylose AL; la MIDD; la PGMNID; la glomérulopathie à C3, la microangiopathie thrombotique, la glomérulonéphrite immunotactoïde monoclonale, la cryoglobulinémie de type I et la tubulopathie proximale à CL. Une biopsie rénale est nécessaire pour identifier l'affection sous-jacente en fonction de la localisation des lésions de la protéine M dans le néphron, du type de dépôts de protéine M (fibrilles organisées, cristaux d'immunoglobuline, cryoglobulines, microtubules) et d'autres caractéristiques des lésions rénales.

La néphropathie à cylindres myéломateux se produit lorsque les CL libres (CLL) s'agrègent à l'uromoduline (glycoprotéine de Tamm-Horsfall), créant des cylindres intratubulaires et entraînant des lésions rénales aiguës. Les patients atteints de néphropathie à cylindres présentent généralement des CLL > 1500 mg/L, une créatinine sérique élevée et une protéinurie due à l'excrétion rénale

des CL (également connue sous le nom de protéinurie de Bence-Jones), ce qui se traduit par un ratio protéine/créatine urinaire anormalement élevé comparativement au ratio albumine/créatinine urinaire⁷. Les troubles liés à la GMSR se manifestent toutefois le plus souvent par un faible taux de protéine M, une protéinurie (typiquement > 1,5 g/jour, et principalement une albuminurie étant donné que la majorité des troubles liés à la GMSR provoquent des lésions glomérulaires), même avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) préservé, une hématurie microscopique ou une perte rapide de la fonction rénale⁸. Ces signaux d'alerte doivent conduire à une évaluation par biopsie rénale, car la GMSR sans autre caractéristique systémique, est en fait un diagnostic pathologique.

Gammopathies monoclonales de signification clinique neurologique

Bien que les symptômes neurologiques soient fréquents dans la population générale, les maladies liées à aux GMSC ont des présentations neurologiques classiques. L'amylose AL peut être associée à une neuropathie à prédominance sensitive, axonale, longueur-dépendante, à petites fibres, se manifestant par des brûlures, des douleurs et des paresthésies, un dysfonctionnement autonome (hypotension orthostatique, des troubles de la motilité du tube digestif, une dysfonction érectile) et un syndrome du canal carpien dû à la compression du nerf médian en raison de l'hypertrophie des tissus mous⁹. Les manifestations neurologiques isolées de l'amylose AL sont rares, c'est pourquoi un examen approfondi des systèmes d'autres atteintes potentielles d'organes. Le syndrome POEMS se caractérise par une neuropathie périphérique démyélinisante à prédominance sensorimotrice, progressive, longueur-dépendante et symétrique, dont les symptômes moteurs sont souvent dominants et invalidants¹⁰. La neuropathie liée à l'IgM se présente classiquement sous la forme d'une neuropathie démyélinisante, acquise, distale et symétrique (DADS-M) affectant les grandes fibres sensorielles et se manifestant par une ataxie sensorielle. La neuropathie DADS-M touche généralement les hommes âgés et est déterminée par un diagnostic d'exclusion chez les patients avec une protéine M à IgM. Les anticorps anti-MAG ont été associés à la neuropathie DADS-M (*Distal Acquired Demyelinating Symmetric*), mais la présence d'auto-anticorps anti-MAG n'est pas un résultat spécifique⁹. Le syndrome CANOMAD (*Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M-protein Agglutination and Disialosyl antibodies*) est une maladie rare caractérisée par une neuropathie ataxiante sensorielle chronique, une ophthalmoplégie, une protéine IgM monoclonale, des agglutinines froides et des anticorps gangliosides dirigés contre les épitopes disialosyl¹¹.

Gammopathies monoclonales de signification clinique cutanée

Les troubles dermatologiques liés au GMSC présentent une grande variété de manifestations. Le syndrome de Schnitzler

Caractéristiques cliniques associées aux GMSC

Observations dermatologiques	Considérer ...	Observations neurologiques	Considérer...
Plaques jaunes	Xanthogranulome nécrobiotique	Neuropathie à prédominance sensorielle longueur-dépendante (paresthésie), neuropathie autonome, syndrome du canal carpien	Amylose AL
Œdème de Quincke	Déficit acquis en C1 estérase	Neuropathie démyélinisante sensorielle motrice longueur-dépendante	POEMS
Urticaire chronique	Syndrome de Schnitzler	Ataxie	CANOMED
Accrocyanose, purpura, livédo réticulé	Cryo. type I	Polyneuropathie	Cryoglobulinémie
hyperpigmentation, hypertrichose, ongles blancs, acrocyanose, bouffées vasomotrices, hémangiomes, pléthore	POEMS	Neuropathie symétrique distale à prédominance sensorielle ataxiante	Neuropathie DADS-M
Observations rénales	Considérer ...	Observations cardiaques	Considérer...
Protéinurie (principalement albuminurie), IRC, hématurie microscopique, hypertension	GMSR (amylose AL, MIDD, PGMNID, glomérulopathie de C3, microangiopathie thrombotique, MIGN, cryo. type I, tubulopathie proximale à CL)	ICFE préservée	Amylose AL, MIDD

Tableau 1. Un résumé des principales caractéristiques cliniques (si elles ne sont pas expliquées par les antécédents médicaux concomitants) qui devraient inciter à une évaluation plus poussée de GMSC chez les patients atteints de GMSI.

Abréviations : **AL** : chaînes légères; **CANOMAD** : ataxie chronique, neuropathie ophthalmoplégie, protéine M IgM, agglutinines froides, anticorps disialosylés (chronic ataxia, neuropathy ophthalmoplegia, IgM M-protein, cold agglutinins, disialosyl antibodies);

CL : chaînes légères; **cryo.** : cryoglobulinémie; **DADS-M** : neuropathie à IgM démyélinisante, acquise, distale, symétrique (distal, acquired, demyelinating, symmetric); **GMSC** : gammopathie monoclonale de signification clinique; **GMSI** : gammopathie monoclonale de signification indéterminée; **GMSR** : gammopathie monoclonale de signification rénale; **ICFE** : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection; **IRC** : insuffisance rénale chronique; **MIDD** : maladie à dépôts d'immunoglobulines monoclonales (monoclonal immunoglobulin deposition disease); **MIGN** : glomérulonéphrite immunotactôïde monoclonale (monoclonal immunotactoid glomerulonephritis); **PGMNID** : glomérulonéphrite proliférative à dépôts d'immunoglobulines IgG monoclonales (proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits); **POEMS** : polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammopathie monoclonale, modifications cutanées (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal plasma cell disorder, skin changes).

se caractérise par une urticaire chronique, une protéine IgM monoclonale, des fièvres récurrentes, un remodelage osseux et des infiltrats de neutrophiles à la biopsie cutanée¹². Les patients atteints de scléromyxœdème (ou mucinose papuloscléreuse) présentent des éruptions cutanées papuleuses et sclérodermiques généralisées¹³, tandis que les patients atteints de xanthogranulome nécrobiotique

présentent des papules et des nodules jaune-orange qui touchent typiquement les paupières¹⁴. Le syndrome TEMPI est une maladie rare caractérisée par des télangiectasies, un taux élevé d'érythropoïétine, une érythrocytose, des épanchements périrénaux et shunts intrapulmonaires, en plus d'une gammopathie monoclonale¹⁵. La cryoglobulinémie liée à la GMSC est le plus souvent

de type I, et les manifestations cutanées sont dues à l'occlusion mécanique intravasculaire des petits vaisseaux et comprennent le purpura déclenché par le froid, l'urticaire, le livédo réticulé et des ulcérations. Le purpura palpable est une manifestation de la vasculite des petits vaisseaux qui se rencontre plus fréquemment chez les patients atteints de cryoglobulinémie de type II et III, ce qui est moins fréquent chez les patients présentant des troubles lymphoprolifératifs ou plasmocytaires sous-jacents¹⁶. Le syndrome POEMS (ostéocondensant), décrit plus en détail ci-dessous, peut également se manifester par une hyperpigmentation, une hypertrichose, des ongles blancs, une acrocyanose, des bouffées vasomotrices, des hémangiomes et de la pléthore¹⁰.

Gammopathies monoclonales de signification clinique multisystémique – Amylose AL systémique

L'amylose est caractérisée par des dépôts de protéines mal repliées dans un feuillet- β ta plissé résistant à la protéolyse. Bien que plusieurs protéines soient amyloïdogènes, l'amylose AL systémique est causée par le dépôt de protéines monoclonales à chaînes légères. Les symptômes cliniques de l'amylose AL systémique peuvent varier et se confondre à des complications chroniques d'autres maladies courantes telles que le diabète de type 2 et l'hypertension, ce qui peut entraîner des retards prolongés dans le diagnostic¹⁷. Le plus souvent,

l'amylose AL se manifeste par une atteinte cardiaque (insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection préservée, un épaississement des parois ventriculaires avec un faible voltage à l'électrocardiogramme, une dyspnée à l'effort, des arythmies) et une atteinte rénale (syndrome néphrotique, insuffisance rénale). Les autres signes et symptômes comprennent des dépôts dans les tissus mous (macroglossie, apnée obstructive du sommeil, syndrome du canal carpien), une atteinte hépatique (hépatomégalie et augmentation de la phosphatase alcaline), une neuropathie périphérique ou végétative (fibres autonomes), une atteinte gastro-intestinale, un purpura périorbitaire et une coagulopathie due à un déficit acquis en facteur X¹⁸. Le diagnostic de l'amylose nécessite une mise en évidence histologique. Le tissu biopsié et coloré au rouge Congo démontre une biréfringence de couleur vert-jaune sous la lumière polarisée, qui illustre les fibrilles amyloïdes. Chez les patients présentant des symptômes cliniques d'amylose AL et une protéine M détectable dans le sérum ou l'urine, une biopsie du coussinet adipeux sous-cutanée et une biopsie de moelle osseuse colorée au rouge Congo, ont une sensibilité de 90 % pour la détection des dépôts amyloïdes¹⁹. Une fois les dépôts amyloïdes positifs au rouge Congo trouvés, le type d'amyloïde doit être identifié. La spectrométrie de masse est la méthode préférée pour l'isotypage, car elle a une sensibilité et une spécificité élevées²⁰.

INSCRIT SUR LA LISTE DES MÉDICAMENTS REMBOURSÉS
(AUTORISATION SPÉCIALE)*

Tournez-vous vers ADCETRIS[®], une option dans les cas de lymphome de Hodgkin¹

Indiqué pour le traitement de patients atteints de lymphome de Hodgkin de stade IV qui n'a jamais été traité auparavant, en association avec AVD¹.

Explorez les données cliniques!

Veillez visiter le https://seagen.ca/assets/pdfs/ADCETRIS_Product_Monograph_French.pdf pour connaître les renseignements importants concernant les conditions d'utilisation clinique, les contre-indications, les mises en garde importantes, les autres mises en garde et précautions pertinentes, les effets indésirables, les interactions avec les médicaments et les aliments ainsi que les directives posologiques (concernant en particulier la reconstitution du produit et l'interdiction de le mélanger avec d'autres médicaments). La monographie du produit peut également être obtenue en communiquant avec Seagen Inc. au **1-833-4SEAGEN (1-833-473-2436)**.

TRAITEMENT DIRIGÉ CONTRE LE CD30
ADCETRIS[®]
brentuximab védotine

Seagen[®]
CANADA

RÉVISÉ PAR
CCPP

AVD : doxorubicine, vinblastine et dacarbazine

* Remboursé dans toutes les provinces, mais pas dans les territoires (en date de décembre 2022).

Veillez vous reporter aux documents des régimes d'assurance provinciaux pour connaître tous les critères de remboursement.

Référence : 1. Monographie d'ADCETRIS (brentuximab védotine). Seagen Inc., 11 juin 2021.

« ADCETRIS » et son logo et Seagen et son logo sont des marques déposées de Seagen Inc., utilisées sous licence par Seagen Canada Inc. Tous droits réservés.

CA-BVP-23-102-MT

Gammopathies monoclonales de signification clinique multisystémique – POEMS

Les patients atteints du syndrome POEMS présentent une polyneuropathie et un trouble prolifératif plasmocytaire monoclonal (presque toujours limité à lambda). Les patients doivent également présenter au moins un (1) critère majeur (lésions osseuses scléreuses, taux élevé de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ou maladie de Castleman concomitante) et au moins un (1) critère mineur (organomégalie, surcharge volumique extravasculaire, endocrinopathie à l'exclusion du diabète de type 2 et des troubles thyroïdiens, modifications cutanées telles que décrites ci-dessus, œdème papillaire, thrombocytose ou polyglobulie)¹⁰. Une forte suspicion de syndrome POEMS doit être présente chez les patients à qui l'on a diagnostiqué une polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et qui ne répondent pas au traitement conventionnel pour cette affection, car le syndrome POEMS est souvent diagnostiqué, à tort, comme une PIDC.

Conclusion

Bien que les traitements spécifiques des troubles liés aux GMSC dépassent le cadre de cet article, les symptômes importants liés aux GMSC justifient souvent l'utilisation d'une thérapie dirigée contre le clone pour inhiber la production de la protéine M problématique. Il est par conséquent nécessaire d'avoir une forte suspicion clinique pour les maladies liées aux GMSC afin de permettre une identification et un traitement précoces, avant l'apparition de symptômes débilissants.

Autrice correspondante :

D^{re} Alissa Visram

Courriel : alisvisram@toh.ca

Divulgations des liens financiers :

Honoraires/Consultation : Janssen, Sanofi, Pfizer, Apotex

Références :

1. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, Dispenzieri A, Katzmann JA, Melton III LJ. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New England Journal of Medicine*. 2006 Mar 30;354(13):1362-9.
2. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, Rajkumar SV. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jan 18;378(3):241-9.
3. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Bladé J, Merlini G, Kröger N, Einsele H, Vesole DH, Dimopoulos M, San Miguel J. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010 Jun;24(6):1121-7.
4. Ferman JP, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N, Merlini G. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2018 Oct 4;132(14):1478-85.
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014 Nov 1;15(12):e538-48.
6. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, Dispenzieri A, Fervenza FC, Ferman JP, Gibbs S, Gillmore JD. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nature Reviews Nephrology*. 2019 Jan;15(1):45-59.
7. Yadav P, Sathick IJ, Leung N, Brown EE, Cook M, Sanders PW, Cockwell P. Serum free light chain level at diagnosis in myeloma cast nephropathy—a multicentre study. *Blood Cancer Journal*. 2020 Mar 3;10(3):28.
8. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal gammopathy of renal significance. *New England Journal of Medicine*. 2021 May 20;384(20):1931-41.
9. Chaudhry HM, Mauermann ML, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated peripheral neuropathy: diagnosis and management. In *Mayo Clinic Proceedings* 2017 May 1 (Vol. 92, No. 5, pp. 838-850). Elsevier.
10. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2019 Jul;94(7):812-27.
11. Le Cann M, Bouhour F, Viala K, Simon L, Tard C, Rossi C, Morel G, Lagrange E, Magy L, Créange A, Michaud M. CANOMAD: a neurological monoclonal gammopathy of clinical significance that benefits from B-cell-targeted therapies. *Blood*. 2020 Nov 19;136(21):2428-36.

12. Gusdorf L, Asli B, Barbarot S, Néel A, Masseur A, Puéchal X, Gottenberg JE, Grateau G, Blanchard-Delaunay C, Rizzi R, Lifermann F. Schnitzler syndrome: validation and applicability of diagnostic criteria in real-life patients. *Allergy*. 2017 Feb;72(2):177-82.
13. Rongioletti F, Merlo G, Carli C, Cribier B, Metz D, Calonje E, Kempf W, Stefanato CM, Marinho E, Kanitakis J. Histopathologic characteristics of scleromyxedema: a study of a series of 34 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016 Jun 1;74(6):1194-200.
14. Nelson CA, Zhong CS, Hashemi DA, Ashchyan HJ, Brown-Joel Z, Noe MH, Imadojemu S, Micheletti RG, Vleugels RA, Wanat KA, Rosenbach M. A multicenter cross-sectional study and systematic review of necrobiotic xanthogranuloma with proposed diagnostic criteria. *JAMA Dermatology*. 2020 Mar 1;156(3):270-9.
15. Sykes DB, O'Connell C, Schroyens W. The TEMPI syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020 Apr 9;135(15):1199-203.
16. Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Joint Bone Spine*. 2019 Nov 1;86(6):707-13.
17. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light chain amyloidosis: patient experience survey from the amyloidosis research consortium. *Advances in Therapy*. 2015 Oct;32:920-8.
18. Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, Gertz MA. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018 Oct 25;4(1):38.
19. Muchtar E, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi FK, Kapoor P, Hayman SR, Gonsalves W, Warsame R, Kourelis TV, Chakraborty R, Russell S. Overuse of organ biopsies in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): the consequence of failure of early recognition. *Annals of Medicine*. 2017 Oct 3;49(7):545-51.
20. Vrana JA, Theis JD, Dasari S, Mereuta OM, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Gertz MA, Kurtin PJ, Grogg KL, Dogan A. Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics. *Haematologica*. 2014 Jul;99(7):1239.

CONFIANCE EN CALQUENCE

Pour le traitement de vos patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC)

CALQUENCE (acalabrutinib) est indiqué :

- en association avec l'obinutuzumab ou en monothérapie pour le traitement des patients dont la leucémie lymphoïde chronique (LLC) n'a jamais été traitée;
- en monothérapie pour le traitement des patients atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Visitez le Calquence.ca pour diverses ressources pour vos patients et vous !


CALQUENCE[®]
capsules d'acalabrutinib 100 mg

L'étude ELEVATE-TN en mode ouvert : résultats démontrés chez les patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée auparavant

Une réduction statistiquement significative de 90 % du risque de décès ou de progression de la maladie a été observée chez ceux qui avaient reçu CALQUENCE et de l'obinutuzumab vs l'obinutuzumab et le chlorambucil (RRI = 0,10 [IC à 95 % : de 0,06 à 0,17]; $p < 0,0001$)^{††}

- Nombre de manifestations : 14/179 (7,8 %) pour CALQUENCE + obinutuzumab vs 93/177 (52,5 %) pour l'association obinutuzumab + chlorambucil¹;
- Le suivi médian a été de **28,3 mois**;
- Au moment de l'analyse, la survie globale médiane n'avait été atteinte dans aucun des groupes, et moins de 10 % des sujets avait présenté un événement.

Usage clinique :

L'innocuité et l'efficacité de CALQUENCE n'ont pas été établies chez les patients de < 18 ans.

Contre-indications :

Hypersensibilité à CALQUENCE, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant.

Mises en garde et précautions les plus importantes :

Le traitement par CALQUENCE doit être instauré et supervisé par un médecin ayant de l'expérience dans l'utilisation des anticancéreux.

Interactions médicamenteuses : Il faut éviter d'utiliser CALQUENCE et un inhibiteur puissant du CYP3A de façon concomitante.

Hémorragie grave : Surveiller la survenue de saignements et traiter de manière appropriée.

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Fibrillation auriculaire : surveiller tous les patients afin de déceler des symptômes d'arythmie cardiaque.
- Les deuxièmes cancers primitifs comprennent les cancers de la peau et autres tumeurs solides.
- Cytopenies : surveiller la numération sanguine régulièrement.

- Hémorragie : surveiller l'apparition de signes de saignements chez tous les patients.
- Infections, dont celles causées par la réactivation du virus de l'hépatite B, et cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive : surveiller les patients afin de déceler des signes et des symptômes de telles infections et d'autres infections opportunistes.
- Conduite de véhicules et utilisation de machines.
- CALQUENCE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et on doit recommander aux femmes capables de procréer d'éviter de devenir enceintes pendant qu'elles reçoivent un traitement par CALQUENCE.
- Il est recommandé que les mères s'abstiennent d'allaiter durant le traitement par CALQUENCE ainsi que pendant les 2 semaines qui suivent la dernière dose.

Pour de plus amples renseignements :

Veuillez consulter la monographie de CALQUENCE à l'adresse calquence-fr.azpm.ca pour obtenir des renseignements importants concernant les effets indésirables (y compris l'insuffisance hépatique grave), les interactions médicamenteuses et la posologie qui ne figurent pas dans le présent document. Vous pouvez aussi obtenir la monographie du produit en téléphonant au 1-800-461-3787.

^{††} Étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire menée en mode ouvert (ELEVATE-TN) chez 535 patients dont la LLC n'avait jamais été traitée. Les patients ont été randomisés pour recevoir CALQUENCE et l'obinutuzumab, CALQUENCE en monothérapie ou l'obinutuzumab et le chlorambucil. CALQUENCE a été administré à raison de 100 mg deux fois par jour à partir du jour 1 du cycle 1 jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. L'obinutuzumab a été administré à partir du jour 1 du cycle 2 pendant 6 cycles de traitement au maximum. L'obinutuzumab a été administré à raison de 1000 mg les jours 1 et 2 (100 mg le jour 1 et 900 mg le jour 2), les jours 8 et 15 du cycle 2, puis à raison de 1000 mg le jour 1 des cycles 3 à 7. Chaque cycle durait 28 jours. CALQUENCE en monothérapie : CALQUENCE a été administré à raison de 100 mg deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. L'obinutuzumab et le chlorambucil ont été administrés pendant 6 cycles de traitement au maximum. L'obinutuzumab a été administré à raison de 1000 mg les jours 1 et 2 (100 mg le jour 1 et 900 mg le jour 2), les jours 8 et 15 du cycle 1, puis à raison de 1000 mg le jour 1 des cycles 2 à 6. Le chlorambucil a été administré à raison de 0,5 mg/kg les jours 1 et 15 des cycles 1 à 6. Chaque cycle durait 28 jours. La survie sans progression (SSP) a été évaluée par un comité d'examen indépendant (CEI) selon les critères de 2008 de l'IWCLL (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*) comprenant la clarification pour la lymphocytose liée au traitement (Cheson, 2012)¹.

Référence : 1. Monographie de CALQUENCE. AstraZeneca Canada Inc. 28 novembre 2019.

CALQUENCE[®] et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc. © AstraZeneca 2022

 AstraZeneca

CA-4195
2022




CALQUENCE[®]
capsules d'acalabrutinib 100 mg

À PROPOS DE L'AUTRICE



Shannon Murphy, M.D.

La D^{re} Shannon Murphy est hématalogue et professeure adjointe à l'Université Dalhousie et pratique au QEII Health Sciences Centre à Halifax, en Nouvelle-Écosse. Avant de se joindre au Département d'hématologie et d'oncologie hématalogique à Halifax, la D^{re} Murphy a fait sa formation en médecine interne et en hématalogie à l'Université Dalhousie, suivie d'un stage postdoctoral d'un an en recherche clinique sur les lymphomes au BC Cancer à Vancouver. Sa pratique est axée sur les lymphomes et la leucémie lymphoïde chronique.

Affiliation de l'autrice :

Université Dalhousie, Halifax, Nouvelle-Écosse

LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION DU LYMPHOME AGRESSIF À CELLULES B

Introduction

Le lymphome non hodgkinien agressif à cellules B, qui se manifeste le plus souvent sous la forme d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), est le lymphome non hodgkinien le plus fréquent, représentant jusqu'à 30 % des cas diagnostiqués. Il est responsable d'une morbidité et d'une mortalité considérables dans le monde entier, avec un fardeau global d'environ 150 000 nouveaux patients par an¹. Le lymphome à grandes cellules B englobe un groupe de lymphomes présentant une hétérogénéité clinique et biologique significative. Selon la 5^e édition de la classification OMS (Organisation mondiale de la santé) (WHO-HAEM5) sur les néoplasies lymphoïdes, il existe environ 18 variantes de lymphomes à grandes cellules B. Pour les besoins de cette revue sur les lymphomes agressifs à cellules B, nous nous référerons aux entités les plus fréquentes, soit le lymphome diffus à grandes cellules B sans autre précision (LDGCB), le lymphome diffus à grandes cellules B/lymphome à cellules B de haut grade avec réarrangements géniques de MYC et de BCL2 (LDGCB/LBHG-MYC/BCL2), et le lymphome à cellules B de haut grade, sans autre précision (LBHG SAP)².

Plus de 60 % des patients peuvent être guéris de leur LDGCB avec un traitement de première ligne, un chiffre qui n'a pas augmenté de manière mesurable depuis des décennies, malgré les tentatives d'amélioration des résultats par l'ajout ou l'ajustement du traitement standard de R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone)³. Le R-CHOP peut également être efficace dans le cadre d'un lymphome à cellules B de haut grade (LBHG), mais dans ce contexte, les résultats sont moins bons que dans le cas du LDGCB³. Il n'existe pas de

norme de soins établie pour le LBHG, et bien qu'il existe des preuves suggérant que des schémas intensifiés avec dose ajustée tels que le rituximab, l'étoposide, la prednisone, la vincristine, la cyclophosphamide et la doxorubicine (DA-R-EPOCH) peuvent améliorer les résultats, cela n'a pas été testé dans le cadre d'essais contrôlés randomisés (ECR).

Compte tenu des efforts substantiels qui ont été déployés pour améliorer les résultats du LDGCB après le traitement de première intention et de l'absence d'une norme de soins claire pour le traitement du LBHG, cette revue vise à décrire le traitement de première intention actuel du lymphome non hodgkinien agressif à cellules B.

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)

Bien que de nombreux patients atteints de LDGCB puissent être guéris de leur lymphome avec le traitement de première ligne R-CHOP, plus de 30 % d'entre eux présenteront une rechute ou une maladie réfractaire, ce qui laisse une marge importante pour l'amélioration des résultats du traitement de première ligne³. Des efforts considérables ont été déployés pour identifier les facteurs de la maladie résistante à la chimiothérapie, afin de mettre en évidence les patients qui ne répondront probablement pas au traitement standard de première ligne. Les cas de LDGCB qui présentent des réarrangements de MYC et de BCL2, et ceux qui présentent une histologie de haut grade sans autres caractéristiques moléculaires clairement distinctes ont été reconnus par l'OMS comme des entités pathologiques distinctes. Des études ont montré que ces lymphomes bénéficiaient d'une approche thérapeutique plus intensive². Les études de profil d'expression génique (PEG) ont identifié deux principaux

sous-groupes de LDGCB basés sur la cellule d'origine (CO) : la cellule B de type centro-germinatif (de l'anglais GCB) et la cellule B de type activé (de l'anglais ABC). Il a été démontré que les résultats des LDGCB ABC étaient significativement moins bons que ceux des LDGCB GCB après un R-CHOP, avec une survie sans progression (SSP) et une survie globale (SG) à cinq ans de 48 % et 56 % contre 73 % et 78 %, respectivement^{4,5}. La cellule d'origine ne dit cependant pas tout. Le profil d'expression génique révèle une catégorie « inclassable » qui échappe aux algorithmes d'immunohistochimie (IHC), tels que l'algorithme de Hans, utilisés dans la pratique clinique courante². Grâce à une analyse moléculaire plus poussée, les chercheurs s'efforcent de définir des sous-types génétiques distincts de LDGCB qui pourraient permettre une meilleure stratification du risque des patients et guider les traitements futurs^{2,6}.

De nombreux essais cliniques ont été entrepris pour améliorer les résultats du R-CHOP. Des études, dont l'essai GOYA, ont examiné la possibilité de remplacer l'anticorps anti-CD20 rituximab par l'obinutuzumab en association avec la chimiothérapie CHOP. Ils n'ont montré aucune différence significative de SSP ou de SG, mais une toxicité accrue avec l'obinutuzumab⁷. Le R-CHOP14 a été comparé au R-CHOP21 pour déterminer si une administration plus fréquente ou plus dense permettait d'obtenir de meilleurs résultats; aucune différence significative n'a été constatée, mais le besoin de transfusions a été plus important dans le groupe R-CHOP14⁸. Le schéma intensifié avec dose ajustée DA-R-EPOCH a été comparé au R-CHOP chez des patients atteints de LDGCB. Aucune différence significative de SSP ou de SG n'a été constatée entre les schémas. Toutefois, une toxicité significativement plus élevée a été observée dans le bras R-EPOCH⁹.

Une série d'essais cliniques, achevés ou en cours, visent à déterminer s'il existe un nouvel agent ou un agent ciblé qui, ajouté au schéma de base R-CHOP, permettrait de traiter plus efficacement les quelque 30 % de patients insuffisamment traités par R-CHOP seul, sans surtraiter les patients sensibles au R-CHOP et sans entraîner de toxicité excessive.

L'essai REMoDL-B a étudié le R-CHOP combiné au bortézomib par rapport au R-CHOP seul. Pour être randomisés, les patients devaient avoir des échantillons de biopsie adéquats pour le PEG afin de permettre une stratification selon la cellule d'origine¹⁰. L'analyse primaire de l'essai n'a montré aucun avantage à l'ajout du bortézomib. Bien qu'il n'y ait toujours pas de bénéfice global, les données de suivi à cinq ans montrent que selon l'analyse de la CO, il existe un bénéfice en termes de SSP et de SG chez les patients atteints de LDGCB de type ABC^{10,11}. Une analyse rétrospective utilisant un classement basé sur l'expression génique a identifié un sous-groupe de maladies qui présente une signature moléculaire de haut grade, et chez qui une amélioration de la SSP et de la SG avec l'ajout du bortézomib a également été démontrée¹¹.

L'essai PHOENIX a étudié l'ajout de l'ibrutinib au R-CHOP comparativement au R-CHOP seul pour les LDGCB non-GCB. Aucune amélioration des résultats n'a été démontrée par l'ajout d'ibrutinib¹². Il est intéressant de noter qu'une analyse de sous-groupe de l'essai PHOENIX a toutefois montré une amélioration, chez les patients âgés de moins de 60 ans, de la survie sans événement (SSE), de la SSP et de la SG, au détriment d'une toxicité accrue. Inversement, les patients âgés de 60 ans ou plus ont présenté des SSE, SSP et SG inférieures suite à l'ajout de l'ibrutinib au R-CHOP, avec une toxicité accrue¹².

La lénalidomide associée au R-CHOP (ou R2CHOP) a fait l'objet d'essais de phase II et de phase III. L'étude de phase 2 ECOG-ACRIN E1412 a montré de manière encourageante une amélioration de la SSP et de la SG chez les patients traités par R2CHOP par rapport à R-CHOP¹³. Malheureusement, dans l'étude de phase III ROBUST portant sur R2CHOP par rapport à R-CHOP, l'objectif principal n'a pas été atteint; aucune différence de SSP n'ayant été observée entre les groupes¹⁴.

L'étude POLARIX est la seule étude à ce jour à démontrer une amélioration globale de la SSP par rapport au traitement standard de R-CHOP. L'étude a examiné l'ajout du polatuzumab védotine, un médicament conjugué à un anticorps monoclonal anti-CD79b, au traitement standard R-CHOP, en omettant la vincristine en raison d'une toxicité neurologique chevauchante, soit le schéma pola-R-CHP. Les chercheurs ont comparé le pola-R-CHP au R-CHOP et ont constaté que la SSP était meilleure avec le pola-R-CHP avec une SSP à deux ans de 76,7 % contre 70,2 % dans le groupe R-CHOP¹⁵. Il n'y a pas eu de différence significative en termes de SG et la toxicité était similaire entre les groupes¹⁵. L'analyse des sous-groupes suggère que le pola-R-CHP pourrait ne pas offrir d'avantage supplémentaire aux patients âgés de 60 ans ou moins, aux patients atteints de LDGCB GCB et aux patients ayant des scores plus faibles à l'indice pronostique international (IPI)¹⁵.

D'après les données disponibles, le R-CHOP reste la norme de soins de première ligne pour le traitement du LDGCB, bien que le pola-R-CHP pourrait changer le paradigme de traitement au Canada. Le polatuzumab est déjà adopté comme le régime privilégié dans certains centres européens. S'il était financé pour le traitement de première ligne du LDGCB au Canada, il remettrait en question le R-CHOP en tant que traitement initial optimal pour les patients âgés atteints de LDGCB non-GCB à haut risque.

Les recherches sont en cours avec d'autres agents nouveaux ou ciblés en association avec le R-CHOP, tels que le vénétoclax, l'acalabrutinib, le zanubrutinib, de même qu'avec l'association du tafacitamab et de la lénalidomide.

Le lymphome à cellules B de haut grade (LBHG)

Bien que le LBHG partage des caractéristiques avec le LDGCB, il présente un grade plus élevé et une morphologie de type Burkitt, sans toutefois posséder toutes les caractéristiques histologiques et génétiques du lymphome de Burkitt¹⁶. Les entités anciennement nommées lymphomes

double ou *triple hit* ont maintenant été reclassées afin de mieux refléter leurs caractéristiques histologiques et génétiques. Ces derniers étaient initialement désignés comme LBHG avec double réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6. La nouvelle classification OMS (WHO-HAEM5) utilise l'étiquette lymphome diffus à grandes cellules B/lymphome à cellules B de haut grade avec réarrangements de MYC et BCL2 (LDGCB/LBHG-MYC/BCL2) pour inclure les lymphomes à grandes cellules B avec réarrangement de MYC et BCL2, composés de cellules grandes, intermédiaires ou blastoïdes². Les LDGCB/LBHG-MYC/BCL2 sont homogènes et sont exclusivement de type GCB selon le PEG². Les lymphomes qui présentent des réarrangements de MYC et de BCL6 sont plus hétérogènes et présentent des caractéristiques moléculaires, génétiques et des PEG variables. C'est pourquoi l'OMS (WHO-HAEM5) les classe dans les catégories LDGCB sans autre précision ou LBHG sans autre précision, en fonction de leurs caractéristiques morphologiques².

Il n'existe pas de traitement standard de première ligne pour les patients atteints de LBHG et leurs résultats sont inférieurs à ceux des LDGCB¹⁷. Plusieurs analyses rétrospectives ont suggéré que les patients atteints de LBHG obtiennent de meilleurs résultats lorsqu'ils sont traités avec des schémas intensifiés par rapport au R-CHOP standard¹⁸⁻²¹. Il est intéressant de souligner une analyse rétrospective, multicentrique et groupée, réalisée en 2023 et qui portait sur 259 patients atteints de LDGCB/LBHG présentant des réarrangements de MYC et de BCL2/BCL6. L'analyse n'a suggéré aucune différence significative en termes de résultats entre les régimes intensifiés et le R-CHOP, bien que l'auteur ait reconnu qu'il manquait un grand nombre de données sur les patients, ce qui a pu avoir une incidence sur les résultats²². Les mêmes auteurs ont ensuite réalisé une revue systématique et une méta-analyse publiée plus récemment, en examinant à nouveau les études rétrospectives sur les traitements de première ligne de LDGCB/LBHG qui présentaient des réarrangements de MYC et de BCL2/BCL6. L'objectif était de comparer les résultats chez les patients traités avec des schémas intensifs par rapport au R-CHOP. L'examen qui a porté sur 876 patients a révélé que la SSP et la SG étaient améliorées avec les schémas intensifiés²³.

L'ensemble des données rétrospectives existantes plaide en faveur d'un traitement intensif de première ligne par rapport au R-CHOP pour les patients atteints de LBHG, mais comme il existe très peu de données prospectives sur le traitement du LBHG et qu'il n'y a pas d'essais de phase III contrôlés et randomisés, le régime intensif associé aux meilleurs résultats n'est pas clair. Bien qu'il existe différents schémas thérapeutiques intensifs décrits dans la littérature, les deux schémas les plus fréquemment rapportés dans cette population de patients sont le DA-R-EPOCH et le R-CODOX-M/R-IVAC (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et méthotrexate en alternance avec ifosfamide, étoposide et cytarabine), également appelé le protocole de Magrath.

L'essai prospectif LY10 a étudié l'efficacité du protocole Magrath intensif sans rituximab (CODOX-M/IVAC) chez des patients atteints de lymphome de Burkitt et de LDGCB/LBHG²⁴. La SSP et la SG à deux ans pour les patients à haut risque étaient respectivement de 54 % et 62 %. L'analyse de sous-groupes a montré que les patients atteints de lymphome de Burkitt avaient des résultats nettement meilleurs à ceux des patients atteints de LDGCB/LBHG à haut risque²⁴. Une étude de phase II menée au Royaume-Uni a examiné le protocole Magrath incluant cette fois le rituximab (R-CODOX-M/R-IVAC) chez des patients atteints de LDGCB et LBHG à haut risque. Il a démontré de bons résultats avec une SSP et une SG à quatre ans de 66,9 % et 72,8 % respectivement, bien que seuls 52 % des patients aient fait l'objet d'études cytogénétiques et que seuls 12 % des patients présentaient des réarrangements confirmés de MYC, BCL2 et/ou BCL6²⁵. La toxicité de ce traitement intensif a été élevée, avec des effets indésirables de grades 3 et 4 fréquents, le plus souvent de la neutropénie, de la thrombocytopénie et des infections. Ces effets ont été observés plus souvent chez les patients plus âgés^{24,25}.

Certaines données prospectives soutiennent également l'utilisation du R-EPOCH dans le LBHG. Une étude de phase II de R-EPOCH, menée chez des patients avec un LBHG et réarrangement de MYC, a rapporté une SSP et une SG de 71 % et 77 % respectivement, après un suivi de 48 mois²⁶. Une petite étude prospective a aussi examiné le R-EPOCH, suivi d'une consolidation avec une autogreffe de cellules souches (AGCS) et a obtenu des résultats similaires de SSP et de SG, sans que la consolidation avec la greffe apporte un avantage supplémentaire²⁷. Une analyse rétrospective de l'utilisation du DA-R-EPOCH a obtenu des résultats particulièrement bons chez les patients LDGCB/LBHG, y compris chez ceux qui exprimaient MYC et BCL2 par IHC, ainsi que chez ceux qui présentaient des réarrangements MYC et BCL2/BCL6. Elle a démontré une SSP et une SG à deux ans de 74 % et 84 %, respectivement. L'étude incluait cependant une population de patients à faible risque et certains, qui avaient un LDGCB SAP et sans caractéristiques de haut grade. Par conséquent, l'efficacité est peut-être exagérée²⁸. Une analyse, en contexte de soins réel publiée récemment, a étudié les tendances de traitement et les résultats des patients atteints de LDGCB et de LBHG aux États-Unis. Elle a montré que les patients présentant des réarrangements de MYC et de BCL2/BCL6 et ayant reçu le R-EPOCH en traitement de première intention avaient une SG significativement plus longue que ceux ayant reçu le R-CHOP²⁹. Les patients atteints de LDGCB ne présentant pas ces résultats cytogénétiques et traités par R-CHOP ou R-EPOCH n'avaient pas de différence en termes de SG²⁹.

Il existe un ensemble de preuves soutenant l'utilisation de schémas intensifs tels que le DA-R-EPOCH et le R-CODOX-M/R-IVAC en tant que traitement de première ligne pour les LBHG avec une suggestion de résultats améliorés par rapport à R-CHOP chez ces patients. Cela n'a cependant pas été prouvé par des ECR et les schémas intensifs n'ont pas été comparés les uns aux autres. Il n'existe donc pas encore de standard de soins pour le

traitement de première ligne du LBHG. Le DA-R-EPOCH est un schéma intensif couramment décrit qui peut améliorer les résultats par rapport à R-CHOP pour les patients atteints de LBHG. Le R-CODOX-M/R-IVAC peut également être un choix raisonnable, bien que, compte tenu de la toxicité accrue, il soit plus approprié pour certains patients jeunes, en bon état de santé général (*fit*).

Résumé

Le lymphome agressif à cellules B est le lymphome le plus fréquemment diagnostiqué et représente un important fardeau de maladie globalement. La classification du lymphome agressif à cellules B continue d'évoluer puisque nous continuons à délimiter des sous-types basés sur des caractéristiques génétiques. Malgré notre meilleure compréhension de la maladie, nous n'avons pas encore réussi à améliorer de manière substantielle les résultats du traitement.

Le R-CHOP reste le traitement de première ligne préféré pour le LDGCB, bien que le pola-R-CHP démontre une amélioration de la SSP par rapport au R-CHOP. Il pourrait devenir d'un traitement initial de choix s'il s'avérait disponible pour cette indication au Canada, en particulier pour les patients de plus de 60 ans atteints de LDGCB non GCB.

Les essais portant sur les thérapies pour les LBHG sont limités par la nature rare de la maladie, et la plupart des preuves disponibles pour le traitement sont rétrospectives ou tirées d'analyses de sous-groupes. Malgré ces limitations, il existe des évidences en faveur de schémas intensifs par rapport au R-CHOP en tant que traitement de première ligne pour le LBHG. Il n'y a pas de norme de soins établie dans ce contexte, mais le DA-R-EPOCH et le R-CODOX-M/R-IVAC sont tous deux des schémas de traitement intensif raisonnables pour le LBHG en première ligne; le DA-R-EPOCH étant le plus souvent décrit. Des données prospectives et des essais cliniques randomisés supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'approche optimale de première ligne dans le LBHG.

Au fur et à mesure que nous progressons dans notre connaissance du paysage moléculaire du LDGCB et du LBHG, au-delà de la cellule d'origine et vers une analyse génétique détaillée grâce au séquençage de nouvelle génération; nous pourrions peut-être identifier l'impact de cette génétique détaillée de la maladie sur les résultats du traitement, et peut-être cibler les traitements sur la base de la classification moléculaire^{5,6}. Nous attendons d'autres preuves issues des essais cliniques pour éclairer cette approche.

Autrice correspondante :

D^{re} Shannon Murphy
Courriel : Shannon.Murphy@nshealth.ca

Divulgations des liens financiers :

Honoraires/Consultation/Comités consultatifs : Abbvie, BeiGene, Novartis

ONUREG^{MD} est le premier et le seul agent indiqué pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë qui ont obtenu une rémission suivant un traitement d'induction, avec ou sans traitement de consolidation, et qui ne sont pas admissibles à recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques^{1,2}.

Déterminez si vos patients atteints de LMA peuvent être admissibles au traitement d'entretien par ONUREG*

ONUREG (comprimés d'azacitidine) est un inhibiteur métabolique nucléosidique indiqué pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) qui ont obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec rétablissement hématologique incomplet (RCi) suivant un traitement d'induction avec ou sans traitement de consolidation, et qui ne sont pas admissibles à recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).



ONUREG a réduit de façon significative le risque instantané de décès de 31 % par rapport au placebo (RR : 0,69 [IC à 95 % : 0,55 à 0,86]; $p = 0,0009$)^{††}

24,7 mois
avec ONUREG

(n = 238) (IC à 95 % : 18,7 à 30,5)

p/r
à

14,8 mois
avec le placebo

(n = 234) (IC à 95 % : 11,7 à 17,6)

La SG médiane s'est avérée significativement plus élevée avec ONUREG par rapport au placebo : 24,7 mois contre 14,8 mois (RR : 0,69 [IC à 95 % : 0,55 à 0,86]; $p = 0,0009$), ce qui indique une réduction de 31 % du risque de décès dans le groupe ONUREG

f.p.j. : fois par jour; IC : intervalle de confiance; MSS : meilleurs soins de soutien;

RR : rapports des risques; SG : survie globale.

* Il faut effectuer une analyse avant de prescrire ce médicament afin de s'assurer que les bienfaits l'emportent sur les risques pour le patient.

† QUAZAR était une étude de phase III multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo comparant l'efficacité et le profil d'innocuité d'ONUREG en association avec les meilleurs soins de soutien à celui du placebo en association avec les meilleurs soins de soutien comme traitement d'entretien de la LMA chez des sujets ayant obtenu une RC ou une RCi suivant un traitement d'induction avec ou sans traitement de consolidation¹.

‡ Le produit figure sur les listes de médicaments remboursés de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de la Nouvelle-Écosse, de l'Ontario, du Québec, de la Saskatchewan et de Terre-Neuve-et-Labrador; il est également remboursé dans le cadre du Programme des services de santé non assurés pour les Premières Nations et les Inuits.



Visitez le site **ONUREG.ca** ou communiquez avec votre représentant de **Bristol Myers Squibb** pour en apprendre davantage

Utilisation clinique :

ONUREG n'est pas indiqué pour l'utilisation chez les enfants (< 18 ans).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ONUREG chez les personnes âgées (≥ 65 ans).

Restrictions concernant l'utilisation :

- ONUREG n'est pas interchangeable avec l'azacitidine pour injection et ne doit ni la remplacer ni être remplacé par celle-ci.
- L'innocuité et l'efficacité d'ONUREG pour le traitement des syndromes myélodysplasiques n'ont pas été établies. Le traitement des syndromes myélodysplasiques par ONUREG n'est pas recommandé en dehors du cadre des essais contrôlés.

Contre-indications :

- ONUREG est contre-indiqué chez les patients atteints de tumeurs hépatiques malignes avancées.
- ONUREG est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant.

Mises en garde et précautions importantes :

- Le traitement des patients qui utilisent l'azacitidine par voie intraveineuse ou sous-cutanée selon la posologie recommandée pour ONUREG pourrait entraîner une réaction indésirable mortelle. Le traitement par ONUREG aux doses recommandées pour l'azacitidine administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée pourrait ne pas être efficace.

Il ne faut pas substituer ONUREG à l'azacitidine administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

- Risque de carcinogenèse et de mutagenèse tel qu'il a été démontré dans les études in vitro.
- L'innocuité et l'efficacité d'ONUREG chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive grave ou de maladie cardiaque ou pulmonaire cliniquement instable n'ont pas été établies.
- Il faut faire preuve de prudence en conduisant un véhicule ou en utilisant une machine potentiellement dangereuse.
- Risque d'effets toxiques gastro-intestinaux. Envisager un traitement antiémétique prophylactique pendant le traitement par ONUREG. Traiter rapidement la diarrhée avec des médicaments anti-diarrhéiques, dès l'apparition des symptômes.
- Risque de toxicité hématologique. Surveiller les hémogrammes et modifier la posologie selon les recommandations. Envisager l'utilisation de soins de soutien, comme des facteurs de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), selon l'indication clinique.
- Une surveillance complète de la formule sanguine est recommandée toutes les deux semaines au cours des 2 premiers cycles (56 jours), toutes les deux semaines pendant les 2 cycles suivant un ajustement de la dose, puis mensuellement par la suite, avant le début du cycle suivant.
- Surveiller plus fréquemment les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min) pour détecter les effets indésirables, et modifier la posologie d'ONUREG en cas d'effets indésirables.

- Un test de grossesse est recommandé pour les femmes en âge de procréer avant d'amorcer le traitement par ONUREG. Les femmes en âge de procréer doivent être avisées d'éviter toute grossesse pendant le traitement.
- Les hommes ayant des partenaires sexuelles en âge de procréer ainsi que les femmes en âge de procréer ne doivent pas concevoir un enfant et doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ONUREG et pendant au moins 6 mois après la dernière dose.
- En raison des effets indésirables graves potentiels chez l'enfant allaité, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par ONUREG et pendant une semaine suivant la dernière dose.
- Risque d'altération de la fertilité.

Pour de plus amples renseignements :

Veillez consulter la monographie d'ONUREG, à l'adresse www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph_fr/ONUREG_FR_PM.pdf pour obtenir des renseignements importants sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie qui n'ont pas été présentés ici. Vous pouvez également obtenir la monographie du produit en appelant le Service de l'information médicale de BMS au **1 866 463-6267** ou en envoyant un courriel à l'adresse medical.canada@bms.com.

Références : 1. Monographie d'ONUREG. Celgene Inc., une société de Bristol-Myers Squibb, 4 janvier 2021. 2. Données internes. Première et seule demande. Signé le 19 décembre 2022.

ONUREG est maintenant inscrit sur la liste des médicaments remboursés de certaines provinces (certaines restrictions s'appliquent en plus de l'affection indiquée)[†]

Consultez la liste des médicaments remboursés de votre province pour connaître les renseignements complets et les restrictions concernant le remboursement ou communiquez avec votre représentant pour ONUREG pour obtenir plus de renseignements.

Références :

1. Sehn LH, Salles G. Diffuse large b-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842-858.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.
3. Barraclough A, Hawkes E, Sehn LH, et al. Diffuse large B-cell lymphoma. *Haematol Oncol*. 2023;
4. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1937-1947.
5. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, et al. Prognostic significance of diffuse large b-cell lymphoma cell of origin determined by digital gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue biopsies. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2848-2856.
6. Alduaij W, Collinge B, Ben-Neriah S, et al. Molecular determinants of clinical outcomes in a real-world diffuse large B-cell lymphoma population. *Blood*. 2023;141(20):2493-2507.
7. Vitolo U, Trněný M, Belada D, et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large b-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(31):3529-3537.
8. Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2013;14(6):525-533.
9. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large b-cell lymphoma: clinical outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1790-1799.
10. Davies A, Cummin TE, Barrans S, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMOdL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2019;20(5):649-662.
11. Davies AJ, Stanton L, Caddy J, et al. Five-year survival results from the remodl-B trial (ISRCTN 51837425) show improved outcomes in diffuse large B-cell lymphoma molecular subgroups from the addition of bortezomib to R-CHOP chemoimmunotherapy. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):1770-1772. Abstract 735.
12. Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center b-cell diffuse large b-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1285-1295.
13. Nowakowski GS, Hong F, Scott DW, et al. Addition of lenalidomide to R-CHOP improves outcomes in newly diagnosed diffuse large b-cell lymphoma in a randomized phase II US Intergroup Study ECOG-ACRIN E1412. *J Clin Oncol*. 2021;39(12):1329-38.
14. Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, et al, et al. ROBUST: a phase III study of lenalidomide plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-type diffuse large b-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(12):1317-1328.
15. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large b-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351-363.
16. Olszewski AJ, Kurt H, Evens AM. Defining and treating high-grade B-cell lymphoma, NOS. *Blood*. 2022;140(9):943-54.
17. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*. 2009;114(17):3533-3537.
18. Laude MC, Lebras L, Sesques P, et al. First-line treatment of double-hit and triple-hit lymphomas: Survival and tolerance data from a retrospective multicenter French study. *Am J Hematol*. 2021;96(3):302-11.
19. Chen Y, Cai Q, Chang Y, et al. High-intensity chemotherapy improved the prognosis of patients with high-grade B-cell lymphoma. *Front Immunol*. 2022 Dec 23;13:1047115.
20. Moharana L, Dasappa L, Babu S, et al. Comparison between CHOP and DA-EPOCH with or without rituximab in adult high grade b cell lymphoma, not otherwise specified; a retrospective study from a tertiary cancer hospital in South India. *Indian J Front Hematol Blood Transfus*. 2022 Jan;38(1):15-23.
21. Strüßmann T, Glatzki F, Engelhardt M, et al. Favourable outcomes of double-hit/double-expressor lymphoma and high-grade B-cell lymphoma, not otherwise specified after early dose-intensive treatment and up-front autologous stem cell transplantation: a single-centre retrospective experience. *Br J Hematol*. 2022 Aug;198(4):776-779.
22. Zeremski V, McPhail ED, Habermann TM, et al. Treatment intensification might not improve survival in high-grade B-cell lymphoma with a concurrent MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangement: A retrospective, multicenter, pooled analysis. *Hematol Oncol*. 2023 March 21. doi: 10.1002/hon.3130. Online ahead of print.
23. Zeremski V, Kropf S, Koehler M, et al. Induction treatment in high-grade B-cell lymphoma with a concurrent MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangement: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023 Jul 20;13:1188478.
24. Mead GM, Barrans SL, Qian W, et al. UK National Cancer Research Institute Lymphoma Clinical Studies Group; Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood*. 2008 Sep 15;112(6):2248-2260.
25. McMillan AK, Phillips EH, Kirkwood AA, et al. Favourable outcomes for high-risk diffuse large B-cell lymphoma (IPI 3-5) treated with front-line R-CODOX-M/R-IVAC chemotherapy: results of a phase 2 UK NCRI trial. *Ann Oncol*. 2020 Sep;31(9):1251-1259.
26. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2018;5(12):e609-e617.
27. Chen AI, Leonard JT, Okada CY, et al. Outcomes of DA-EPOCH-R induction plus autologous transplant consolidation for double hit lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2018 Aug;59(8):1884-1889.
28. Doderio A, Guidetti A, Marino F, et al. Dose-adjusted EPOCH and rituximab for the treatment of double expressor and double-hit diffuse large B-cell lymphoma: impact of TP53 mutations on clinical outcome. *Haematologica*. 2022;107(5):1153-1162.
29. Goyal G, Magnusson T, Wang X, et al. Modern, real-world patterns of care and clinical outcomes among patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma with or without double/triple-hit status in the United States. *Haematologica*. 2023;108(4):1190-1195.

IMAGINEZ LES POSSIBILITÉS

PrPOLIVY[®] (polatuzumab védotine), qui est indiqué, en association avec la bendamustine et le rituximab (BR), pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou récidivant (LDGCB R/R), sans autre indication, chez qui une autogreffe de cellules souches (AGCS) n'est pas envisageable et qui ont déjà suivi au moins un traitement antérieur, bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant de nouveaux résultats permettant d'attester son bienfait sur le plan clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation.

POLIVY : une option de traitement d'association pour les patients atteints d'un LDGCB R/R chez qui l'AGCS n'est pas envisageable.

Usage clinique

Enfants (< 18 ans) : selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'efficacité et l'innocuité de POLIVY n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : la fréquence des manifestations indésirables de grade ≥ 3 et des abandons du traitement par POLIVY était plus élevée chez les patients de 65 ans ou plus que chez les patients plus jeunes. Il n'y a pas suffisamment de données issues d'essais cliniques pour déterminer s'il y a une différence significative entre les patients de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes pour ce qui est de la réponse au traitement par POLIVY.

Mises en garde et précautions les plus importantes

Manifestations indésirables cliniquement significatives et mettant la vie en danger

Pour de plus amples renseignements

Veuillez consulter la monographie à l'adresse https://www.rochecanada.com/content/dam/rochexx/roche-ca/products/fr/ConsumerInformation/MonographsandPublicAdvisories/Polivy/Polivy_PM_F.pdf pour obtenir des renseignements importants sur les mises en garde et les précautions, les réactions indésirables, les interactions médicamenteuses et les renseignements posologiques, qui ne sont pas mentionnés dans ce document. Il est également possible de se procurer la monographie en téléphonant au service d'Information sur les médicaments de Roche au 1-888-762-4388.

RÉFÉRENCE : Monographie actuelle de POLIVY[®], Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

Si vous souhaitez recevoir ces renseignements dans un format accessible, veuillez communiquer avec Roche au 1-800-561-1759.

À PROPOS DE L'AUTRICE



Sita Bhella, M.D.

La D^{re} Sita Bhella a fait sa formation médicale à l'Université Western Ontario. Elle a complété sa médecine interne et sa résidence en hématologie à l'Université de Toronto, puis a obtenu une bourse de recherche postdoctorale en leucémie et greffe de moelle osseuse allogénique au Princess Margaret Cancer Center de Toronto. Elle a également obtenu une maîtrise en éducation à l'Ontario Institute for Studies in Education. La D^{re} Bhella a rejoint le Princess Margaret Cancer Centre en 2019, en tant que professeure adjointe et clinicienne en amélioration de la qualité et de l'innovation. La D^{re} Bhella s'intéresse à l'hématologie maligne, en particulier au lymphome, au myélome, à la greffe autologue de cellules souches et à la thérapie cellulaire.

Affiliation de l'autrice :

Princess Margaret Cancer Centre de Toronto, Ontario

LA THÉRAPIE PAR LYMPHOCYTES T À RÉCEPTEUR ANTIGÉNIQUE CHIMÉRIQUE (CAR) DANS MYÉLOME MULTIPLE : LE PAYSAGE CANADIEN EN CONSTANTE ÉVOLUTION

Introduction

Le myélome multiple (MM) est un cancer hématologique qui se caractérise par une production excessive et un mauvais fonctionnement des plasmocytes¹. Il en résulte un taux anormalement élevé de protéines M ou d'immunoglobulines, qui peut se traduire cliniquement par des lésions lytiques, une anémie, un dysfonctionnement rénal et une hypercalcémie. Le myélome multiple n'est pas guérissable. Les thérapies ont cependant évolué rapidement au cours des deux dernières décennies, ce qui a permis d'améliorer la survie globale (SG)².

Les résultats chez les patients récidivants et réfractaires (RR) restent médiocres malgré l'amélioration rapide des options thérapeutiques pour traiter le myélome. L'étude MAMMOTH est une analyse rétrospective de 275 patients atteints d'un MM réfractaire à un anticorps monoclonal CD38, provenant de 14 centres universitaires. Cette étude a démontré que les patients réfractaires à cinq classes d'agents (penta-réfractaires) avaient une SG médiane de 5,6 mois et que les patients réfractaires à un anticorps monoclonal CD38 avaient une SG médiane de 8,6 mois. La médiane de survie sans progression (SSP) jusqu'à la prochaine ligne de traitement était de 3,4 mois³. LocoMMotion était quant à elle une étude prospective du standard de soins en contexte réel de traitement, chez des patients exposés à trois classes d'agents (ayant reçu au moins un inhibiteur du protéasome [IP], un agent immunomodulateur [IMiD] et un anticorps

monoclonal anti-CD38 [AcM]) atteints de myélome multiple récidivant/réfractaire (MMRR)⁴. Cette étude a examiné les résultats de 248 patients et a révélé que le taux de réponse (TR) au prochain traitement était de 29,8 %; la SSP médiane et la SG médiane étaient respectivement de 4,6 et 12,4 mois. Ces études démontrent qu'il existe un besoin non comblé pour les patients atteints d'un MM exposé à trois classes et réfractaire.

La thérapie par cellules immunitaires effectrices (CIE) comprend de nouvelles thérapies qui impliquent l'utilisation du système immunitaire du patient pour traiter le cancer. La thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR) est un exemple de thérapie par CIE.

La thérapie par cellules CAR-T est une approche nouvelle du traitement du cancer dans laquelle les lymphocytes T du patient sont prélevés et modifiés génétiquement pour reconnaître des antigènes spécifiques à la surface des cellules cancéreuses⁵. Actuellement au Canada, la thérapie par cellules CAR-T est indiquée et remboursée pour le traitement de troisième intention du lymphome à grandes cellules B, de la leucémie lymphoblastique aiguë à lymphocytes B et du lymphome à cellules du manteau. Le remboursement et l'accès à deux produits de thérapie par cellules CAR-T sont disponibles aux États-Unis et en Europe pour les personnes atteintes d'un MM après quatre lignes de traitement, soient l'idécabtagène vicleucel (ide-cel) (Abecma® [Bristol-Myers Squibb, New York, N. Y.]) et le ciltacabtagène autoleucel

	Ide-cel KarMMa n = 158	Ide-cel données du monde réel (RWE) n = 196	Cilta-cel CARTITUDE-1 n = 97
Phase	II	Monde réel	Ib/II
Cible	BCMA	BCMA	BCMA
scFv	Chimérique murin	Chimérique murin	Chimérique de lamas
Domaine de costimulation	4-1BB	4-1BB	4-1BB
Spécificité	Autologue	Autologue	Autologue
Âge médian, ans (intervalle)	61 (33 à 78)	64 (36 à 83)	61 (43 à 78)
Médiane de lignes antérieures	6	4	5
Cytogénétique à HR %	35	38	27
Maladie extramédullaire %	39	47	10
Triple réfractaires %	84	83	86
Taux de réponse globale (TRG)	73 %	84 %	97,9 %
Taux de réponse complète (RC)	33 %	42 %	82,5 % (RC stricte)
SRC grade 3 ou plus	5 %	3 %	4 %
Neurotoxicité grade 3 ou plus	3 %	6 %	9 %
SSP médiane	8,8 mois	8,5 mois	Non encore atteinte; SSP de 54,9 % à 27 mois
SG médiane	Estimée 19,4 mois	12,5 mois	Non encore atteinte; SG de 70,4 % à 27 mois

Tableau 1. Études déterminantes ayant évalué l'ide-cel et le cilta-cel dans le MMRR⁶⁻⁹

BCMA : antigène de maturation des lymphocytes B; **HR** : haut risque; **scFV** : fragment variable à chaîne simple; **SG** : survie globale, **SSP** : survie sans progression; **SRC** : syndrome de relargage des cytokines.

(cilta-cel) (Carvykti® [Janssen Oncology, Titusville, N. J.]). Le **Tableau 1** résume les études déterminantes ayant évalué l'ide-cel et le cilta-cel dans le MMRR. La thérapie par cellules CAR-T sera probablement bientôt disponible pour le MM au Canada pour des indications similaires.

L'objectif de cette revue est d'explorer les preuves de l'efficacité de la thérapie par cellules CAR-T dans le MM.

Un regard plus approfondi sur l'ide-cel :

L'idécabtagène vicleucel (ide-cel) est une thérapie par cellules CAR-T dirigées contre l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA) pour le MM. Ide-cel a été étudié dans l'essai de phase II KarMMa. Les patients inclus

étaient atteints d'un MMRR dont la maladie avait récidivé après au moins trois traitements antérieurs, comprenant un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps anti-CD38⁷. Cent cinquante-huit (158) patients ont été inscrits, et de ceux-ci, 140 ont subi une leucaphérèse. Cent vingt-huit (128) de ces patients ont reçu une perfusion d'ide-cel. Le suivi médian était de 13,3 mois. Quarante-treize patients sur 128 (73 %) ont obtenu une réponse et 42 patients sur 128 (33 %) ont obtenu une réponse complète ou mieux. Une négativité de la maladie résiduelle minimale (MRM) a été confirmée chez 33 patients. La SSP médiane était de 8,8 mois.

Les toxicités fréquentes après la perfusion de l'ide-cel comprenaient des cytopénies. Une neutropénie a été observée chez 91 % des patients, une anémie chez 70 % des patients et une thrombocytopénie chez 63 % des patients. Un syndrome de relargage des cytokines (SRC) après la thérapie par cellules CAR-T est survenu chez 84 % des patients et un SRC de grade 3 ou plus a été observé chez 5 % des patients. De la toxicité neurologique est apparue chez 18 % des patients et une neurotoxicité de grade 3 ou plus est survenue chez 3 % des patients⁷.

Hansen *et al.* ont examiné les résultats de l'ide-cel dans un ensemble de données issues du monde réel⁶. Cet ensemble de données a examiné les résultats des patients recevant l'ide-cel dans 10 centres universitaires aux États-Unis. Cent quatre-vingt-seize (196) patients atteints de MM ayant reçu l'ide-cel ont été inclus dans cette analyse. Soixante-dix-sept pour cent (77 %) de ces patients n'auraient pas été admissibles dans l'essai KarMMA. Vingt pour cent (20 %) des patients avaient un statut de performance selon l'ECOG de 2 ou plus. Les toxicités observées étaient similaires à celles de KarMMA. Hansen *et al.* ont montré que 82 % des patients ayant reçu la perfusion ont développé un SRC. Trois pour cent (3 %) des patients ont développé un SRC de grade 3 ou plus. De la toxicité neurologique a été observée chez 18 % des patients et 6 % ont présenté de la neurotoxicité de grade 3 ou plus. La SG était de 84 % à 6 mois. Des résultats similaires d'efficacité et d'innocuité ont été observés dans le contexte réel de soins comparativement à l'étude, et ce, malgré le fait que les patients traités dans le monde réel étaient souvent moins en forme et plus souvent penta-réfractaires.

Un regard plus approfondi sur le cilta-cel :

CARTITUDE-1 est une étude de phase Ib/2 ouverte à un seul bras qui a examiné l'utilisation du ciltacabtagène autoleucel (cilta-cel) pour le traitement du MMRR dans 16 centres aux États-Unis. Les patients admissibles étaient atteints d'un MMRR selon les critères de l'IMWG, qui avaient reçu au moins trois régimes antérieurs ou qui étaient double réfractaires à un agent immunomodulateur et à un inhibiteur du protéasome, et qui avaient reçu un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps monoclonal antiCD38⁹. Cent treize (113) patients ont été recrutés dans cette étude et 101 ont subi une chimiothérapie de lymphodéplétion. Quatre-vingt-dix-sept (97) patients ont reçu une perfusion de cilta-cel. Les caractéristiques initiales de cette population de patients ont montré que 23,7 % d'entre eux présentaient une cytogénétique de haut risque (HR). Une maladie extramédullaire a été observée chez 13,4 % des patients. Le nombre médian de thérapies antérieures était de six (allant de 3 à 18). Un total de 87,6 % des patients étaient triple réfractaires. Le TRG au cilta-cel était de 97 %. Soixante-cinq pour cent (65 %) des patients perfusés ont obtenu une RC stricte. Le temps avant la première réponse était de 1 mois et la durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte. La SSP était de 77 % à 12 mois. Les effets indésirables hématologiques de grade 3 ou 4 étaient

fréquents et comprenaient la neutropénie, observée chez 95 % des patients; l'anémie chez 68 % des patients; la leucopénie chez 61 % des patients et la thrombocytopénie chez 60 % des patients. Le SRC était fréquent; il a été observé chez 95 % des patients. Toutefois, seulement 4 % des patients ont eu un SRC de grade 3 ou plus. Le temps médian écoulé avant l'apparition du SRC était de sept jours, avec une durée médiane de quatre jours. De la neurotoxicité est survenue chez 21 % des patients, avec 9 % des patients présentant une neurotoxicité de grade 3 ou plus.

La comparaison entre le cilta-cel et l'ide-cel est difficile

L'ide-cel et le cilta-cel sont tous deux des produits autologues fabriqués à partir des propres lymphocytes T des patients et tous deux sont des produits de cellules CAR-T dirigées contre l'antigène du BCMA. Le BCMA est un antigène exprimé dans les plasmocytes malins et il joue un rôle dans la différenciation et la prolifération des plasmocytes. Il est difficile de dire si l'ide-cel ou le cilta-cel est supérieur dans la prise en charge du MMRR en l'absence d'un essai contrôlé à répartition aléatoire comparant les deux¹⁰. Il existe également peu de données sur les effets secondaires à long terme de ces agents.

Sur le plan de la structure, il existe des différences entre les deux agents. Ide-cel possède un seul domaine de liaison scFV murin pour l'antigène du BCMA, tandis que cilta-cel possède deux domaines de liaison VH de camélidés, ce qui lui confère une plus grande activité et une moindre immunogénicité¹⁰. On ne sait pas si cela a conduit à une meilleure profondeur ou durée de rémission avec cilta-cel, car les patients dans l'essai jalon de l'ide-cel présentaient un pourcentage plus élevé de maladie extramédullaire et d'anomalies cytogénétiques à haut risque.

En ce qui concerne l'innocuité des deux agents, le cilta-cel a entraîné une apparition plus tardive du SRC. Cela peut être dû à une dose médiane plus faible de cellules CAR-T dans l'essai CARTITUDE-1¹⁰. L'apparition tardive du SRC peut rendre l'administration du cilta-cel en ambulatoire plus adaptée pendant les premiers jours. Le patient peut être admis dès les premiers signes de SRC, ce qui permet de réduire la durée totale du séjour. Une neurotoxicité tardive a été observée chez 10 % des patients recevant le cilta-cel dans l'essai CARTITUDE-1, avec une durée de plus de trois mois. Cette neurotoxicité n'était pas réversible dans tous les cas. L'ide-cel peut être préféré chez les patients souffrant d'une maladie neurologique sous-jacente. Le choix entre les deux produits est difficile en l'absence d'un essai clinique prospectif randomisé, car ils sont tous deux efficaces et présentent des profils d'innocuité tolérables.

Orientations futures

De nombreux essais examinent l'utilisation de l'ide-cel et du cilta-cel à un stade plus précoce de l'évolution du MM. Le **Tableau 2** présente les essais à venir qui impliquent l'ide-cel et le cilta-cel. Plusieurs de ces essais sont toujours en cours. CARTITUDE-4 a été publié récemment. Il s'agit

Essai	Description
Ide-cel	
KarMMa-2 Cohorte 2a	MMRR en rechute précoce (MP < 18 mois) depuis le début de l'induction, de la AGCS et de l'entretien à la lénalidomide
KarMMa-2 Cohorte 2b	MMRR avec 1 thérapie antérieure n'incluant pas l'AGCS et en rechute précoce
KarMMa-2 Cohorte 2c	MM nouvellement diagnostiqué (MMND) ayant reçu 3 cycles ou plus de thérapie d'induction (IP, IMiD et dexaméthasone), réponse inadéquate (< TBRP) vers l'AGCS
KarMMa-3	Ide-cel versus le standard de traitement chez les patients ayant reçu 2 à 4 lignes de traitement
KarMMa-4	MM nouvellement diagnostiqué (MMND) à haut risque
Cilta-cel	
CARTITUDE-2	Cohortes multiples incluant la rechute précoce
CARTITUDE-4	Cilta-cel versus le standard de traitement chez les patients ayant reçu 1 à 3 lignes antérieures
CARTITUDE-5	VRd -> cilta-cel versus VRd -> Rd chez les patients atteints d'un MMND non admissible à la greffe
CARTITUDE-6	Étude de DVRd -> cilta-cel versus DVRd -> AGCS chez des patients avec un MMND

Tableau 2. Essais à venir impliquant l'ide-cel et le cilta-cel¹⁵⁻²⁰.

AGCS : autogreffe de cellules souches; **IMiD** : agent immunomodulateur; **IP** : inhibiteur du protéasome; **MP** : maladie en progression; **TBRP** : très bonne réponse partielle.

d'un essai à répartition aléatoire incluant des patients atteints de MM réfractaire à la lénalidomide qui reçoivent soit le cilta-cel ou un traitement standard efficace au choix du médecin. Tous les patients avaient reçu une à trois lignes antérieures de traitement. Cet essai a démontré qu'une perfusion unique de cilta-cel entraînait un risque plus faible de progression de la maladie ou de décès par rapport au traitement standard chez les patients atteints de MM réfractaire à la lénalidomide et ayant reçu une à trois thérapies antérieures. La SSP était de 75,9 % à un an dans la cohorte recevant le cilta-cel comparativement à 48,6 % dans la cohorte recevant le traitement standard¹¹. La thérapie par cellules CAR-T sera probablement indiquée à l'avenir dans les premières lignes de traitement.

La capacité de fabrication limitée est l'un des défis de la thérapie par CAR-T dans le MM. Le temps de fabrication de l'ide-cel et du cilta-cel est d'environ 28 jours. Il existe actuellement un goulot d'étranglement dans les capacités de fabrication liées aux vecteurs lentivirus limités, ce qui a conduit à une disponibilité limitée de créneaux et à un retard dans l'intégration de nouveaux centres¹². Les autres défis comprennent le risque d'échec de fabrication et l'inégalité d'accès aux soins en raison d'un nombre limité de centres offrant la thérapie par cellules CAR-T. Le coût de la thérapie CAR-T varie de 419 500 \$ US (ide-cel) à 465 000 \$ US (cilta-cel) pour une perfusion, sans compter le coût de l'hospitalisation qui peut être prolongée. Cela a des conséquences importantes sur les budgets de soins de

santé provinciaux.

De plus, d'autres agents de cellules CAR-T sont en cours de développement. L'étude UNIVERSAL examine la faisabilité d'une thérapie par cellules CAR-T allogéniques anti-BCMA pour le traitement du MMRR. Il s'agit d'une étude de phase I recrutant des patients atteints de MMRR ayant reçu trois thérapies ou plus et qui étaient réfractaires à leur dernière thérapie. C'est une étude d'expansion de la dose. L'avantage de la thérapie par cellules CAR-T allogéniques est qu'elle peut être administrée rapidement.

Dans cette étude, le délai médian entre le recrutement et le début de la lymphodéplétion était de cinq jours¹³. Des agents de cellules CAR-T non-BCMA sont également en cours de développement, comme le MCRH109 qui cible le GPRC5D¹⁴.

Conclusion

La thérapie par cellules CAR-T sera bientôt disponible au Canada pour traiter le MMRR. Il est essentiel de déterminer la séquence optimale de la thérapie CAR-T par rapport aux autres traitements; de nouvelles données suggèrent que la thérapie CAR-T peut être utilisée dans les premières lignes de traitement. Il est essentiel d'améliorer l'accès à la thérapie par cellules CAR-T et à la thérapie par cellules immunitaires effectrices au Canada pour garantir des soins équitables à tous les Canadiens atteints de MM. Comme il s'agit d'une thérapie émergente, il est important de surveiller les effets indésirables à long terme tels que les



P^rMINJUVI^{MC} bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats des études pour vérifier son bienfait clinique. Les patients doivent être informés de cette autorisation de mise en marché avec conditions.

MINJUVI^{MC}
tafasitamab pour injection
200 mg/fiole

VISEZ MINJUVI^{MC} ET LA LÉNALIDOMIDE

Une option de traitement indiquée pour le LDGCB récidivant ou réfractaire, sans autres précisions¹

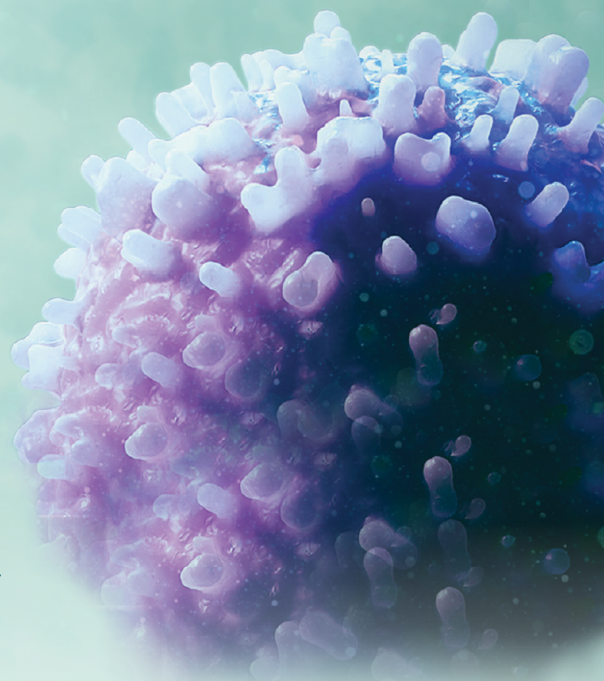
MINJUVI^{MC} (tafasitamab pour injection) est indiqué en association avec la lénalidomide pour le traitement des patients adultes atteints d'un LDGCB récidivant ou réfractaire, sans autres précisions, y compris le LDGCB découlant d'un lymphome de faible grade, qui ne sont pas admissibles à une AGCS¹.

► **Offert au Canada et indiqué comme traitement de deuxième intention** du LDGCB récidivant ou réfractaire, sans autres précisions, chez les patients qui ne sont pas admissibles à une AGCS^{1,2}.



Pour obtenir de plus amples renseignements :

Veuillez consulter la monographie de produit au pdf.hres.ca/dpd_pm/00062839.PDF pour obtenir des renseignements importants sur les conditions d'utilisation clinique, les contre-indications, les mises en garde, les précautions, les effets indésirables, les interactions, la posologie, la surveillance et les épreuves de laboratoire qui ne sont pas abordés dans le présent document. Vous pouvez également vous procurer la monographie de produit par téléphone, au 1-833-309-2759, ou par courriel, à l'adresse medinfocanada@incyte.com.



Visitez notre centre de ressources pour avoir accès à des ressources supplémentaires et à des renseignements pour inscrire vos patients au programme de soutien aux patients Incyte Solutions^{MC} : www.IncyteOnco.ca.

Téléphone : 1-84-INCYTE-00 (1-844-629-8300)
Courriel : support@incytesolutions.ca
Télécopieur : 1-84-INCYTE-01 (1-844-629-8301)

LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B; AGCS : autogreffe de cellules souches.

Références : 1. Monographie de MINJUVI^{MC}. Incyte Corporation. 19 août 2021. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-Cell Lymphomas. Version 4.2021. 5 mai 2021.

MINJUVI^{MC} (tafasitamab) est une marque de commerce de MorphoSys AG. Incyte détient les droits exclusifs de commercialisation au Canada. Incyte Solutions est une marque de commerce d'Incyte Biosciences Canada. Le logo d'Incyte est une marque déposée d'Incyte. © 2023, Incyte Corporation. Mars 2023.


MEMBRE DE
MÉDICAMENTS
NOVATEURS
CANADA

Incyte
Solutions^{MC}
Programme de soutien



infections opportunistes et la neurotoxicité tardive. Il est essentiel d'orienter rapidement les patients vers un centre de thérapie CAR-T afin d'accélérer le temps jusqu'au traitement, en raison des délais de fabrication actuels. L'ajout de la thérapie CAR-T aux algorithmes de traitement canadiens contribuera à améliorer la SSP et la SG dans le MM. Le développement rapide de nouvelles thérapies pour le MM est prometteur.

Autrice correspondante :

D^{re} Sita Bhella

Courriel : sita.bhella@uhn.ca

Divulgations des lien financiers :

Consultation/Honoraires : Novartis, Gilead, Sanofi

Subventions/Soutien à la recherche : Groupe de travail sur l'immunité face à la COVID-19 (CITF), Fondation du Princess Margaret Cancer Centre

Références :

1. *NORD. Multiple myeloma. Website: <https://rarediseases.org/rare-diseases/multiple-myeloma>. 2/6/2023. Accessed date: August 1, 2023.*
2. *Elsfeld C, Kajuter H, Moller L, Wellmann I, Shumilov E & Stang A. Time trends in survival and causes of death in multiple myeloma: a population-based study from Germany. BMC Cancer; 2023; 23,317.*
3. *Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari Z, McGehee E, Jagosky MH, Gupta R, Varnado w, Fiala MA, Chhabra S, Malek E, Mansour J, Paul B, Barnstead A, Kodali S, Neppalli A, Liedtke M, Narayana S, Godby KN, Kang Y, Kansagra A, Umyarova E, Scott EC, Hari P, Vij R, Usmani SZ, Callander NS, Kumar SK & Costa LJ. Outcomes of Patients with Multiple Myeloma Refractory to CD38-Targeted Monoclonal Antibody Therapy. Leukemia, 2019; 33(9): 2266-2275.*
4. *Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, Cavo M, Vij R, Lindsey-Hill J, Dytfeld D, Angelucci E, Perrot A, Benjamin R, W C J van de Donk N, Ocio EM, Scheid C, Gay F, Roeloffzen W, Rodriguez-Otero P, Broil A, Potamianou A, Sakabedoyan C, Semerjian M, Keim S, Strulev Y, Schechter JM, Vogel M, Wapenaar R, Nesheiwat T, San-Miguel J, Sonneveld P, Einsele H & Moreau P. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. 2022. Leukemia, May, 36(5):1371-1376.*
5. *Dana Farber Cancer Institute. CAR T-cell Therapy. dana-farber.org. Accessed August 1, 2023.*
6. *Hansen DK, Sidana S, Peres LC, Leitzinger CC, Shune L, Shrewsbury A, Gonzalez R, Sborov DW, Wagner C, Dima D, Hashmi H, Kocoglu MH, Arash S, Simmons G, Kalariya N, Ferreri C, Afrough A, Kansagra A, Voorhees P, Baz R, Khouri J, Alsina M, McGuirk J, Locke FL & Patel KK. 2023. Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience from the Myeloma CAR T Consortium. Journal of Clinical Oncology, April 10; 41(11):2087-2097.*
7. *Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Maddur D, Berdeja J, Lonial S, Raje N, Lin Y, Siegel D, Oriol A, Moreau P & Yakoub-Agha I. 2021. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine, February 25, 2021; 384:705-716.*
8. *Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, Avigan D, Deal A, Htut M, Lesokhin A, Munshi NC, O'Donnell E, Stewart AK, Schechter JM, Goldberg JD, Jackson CC, Yeh TM, Banerjee A, Allred A, Zudaire E, Deraedt W, Olyslager Y, Changwei Z, Pacaud L, Madduri D, Jakubowiak A, Lin Y & Jagannath S. 2022. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2 Year Follow Up. Journal of Clinical Oncology, 41:6, 1265-1274.*
9. *Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Mounzer A, Cohen AD, Stewart AK, Hari P, Htut M, Lesokhin A, Deol A, Munshi NC, O'Donnell E, Avigan D, Singh I, Zudaire E, Yeh TM, Allred AJ, Olyslager Y, Banerjee A, Jackson CC, Goldberg JD, Schechter JM, Deraedt W, Zhuang SH, Infante J, Geng D, Wu X, Carrasco-Alfonso MJ, Akram M, Hossain F, Rizvi S, Fan F, Lin Y, Martin T & Jagannath S. 2021. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. The Lancet, 398, 10297:314-324.*
10. *Davis J, McGann M, Shockley A & Hashmi H. 2022. Idecabtagene vicleucel versus ciltacabtagene autoleucel: a Sophie's choice for patients with relapsed refractory multiple myeloma. Expert Review of Hematology, 15 (6): 473-475.*

11. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos MV, Fernandez de Larrea C, Martinez-Lopez J, Moreau P, Touzeau C, Leleu X, Avivi I, Cavo M, Ishida T, Kim SJ, Roeloffzen W, van de Donk NWCJ, Dytfeld D, Sidana S, Costa LJ, Oriol A, Popat R, Khan AM, Cohen YC, Ho PJ, Griffin J, Lendvai N, Lonardi C, Slaughter A, Schechter JM, Jackson CC, Connors K, Li K, Zudaire E, Chen D, Gilbert J, Yeh T, Nagle S, Florendo E, Pacaud L, Patel N, Harrison SJ & Einsele H. 2023. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 389:335-347.
12. Rendo MJ, Joseph JJ, Phan LM & DeStefano CB. 2022. CAR T-Cell Therapy for Patients with Multiple Myeloma: Current Evidence and Challenges. *Blood Lymphatics Cancer*, 12:119-135.
13. Mailankody S, Matous JV, Chhabra S, Liedtke M, Sidana S, Ohwole OO, Malik S, Nath R, Anwer F, Cruz JC, Huot M, Karski EE, Lovelace W, Dillon M, Butz E, Ying W, Balakumaran A Kumar SK. 2023. Allogeneic BCMA-targeting CAR T cells in relapsed/refractory multiple myeloma: phase 1 UNIVERSAL trial interim results. *Nature Medicine*, Feb;29(2):422-429.
14. Mailankody S, Devlin SM, Landa J, Nath K, Diamonte C, Carstens EJ, Russo D, Auclair R, Fitzgerald L, Cadzin B, Wang X, Sikder D, Senechal B, Bermudez VP, Pardon TJ, Hosszu K, McAvoy DP, Farzana T, Mead E, Wilcox JA, Santomasso BD, Shah GL, Shah UA, Korde N, Lesokhin A, Tan CR, Hultcrantz M, Hassoun H, Roshal M, Sen F, Dogan A, Landgren O, Girat SA, Park JH, Usmani SZ, Riviere I, Brentjens RJ & Smith EL. 2022. GPRC5D-Targeted CAR T cells for Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 387:119601206.
15. Dhodapkar M, Alsina M, Berdeja J, Patel K, Vij R, Leleu X, Truppel-Hartmann A, Basudhar D, Thompson E, Zheng X, Ananthakrishnan R, Favre-Kontula L, Greggio C, Sternas L & Siegal D. 2022. KarMMA-2 Cohort 2c: Efficacy and Safety of Idecabtagene Vicleucel in Patients with Clinical High-Risk Multiple Myeloma Due to Inadequate Response to Frontline Autologous Stem Cell Transplantation. *Blood*, 140 (Supplement 1): 7441-7443.
16. Usmani S, Patel K, Hari P, Berdeja J, Alsina M, Vij R, Raje N, Leleu X, Dhodapkar M, Reshef R, Truppel-Hartmann A, Basudhar D, Thompson E, Zheng X, Ananthakrishnan R, Greggio C, Favre-Kontula L, Sternas L & San-Miguel J. 2022. KarMMA-2 Cohort 2a: Efficacy and Safety of Idecabtagene Vicleucel in Clinical High-Risk Multiple Myeloma Patients with Early Relapse after Frontline Autologous Stem Cell Transplantation. *Blood*, 140 (Supplement 1): 875-877.
17. Delforge M, Baz R, Cavo M, Callander NS, Ghobadi A, Rodriguez-Otero P, Mateos MV, Massaro M, Ding L, Patel P, Pittari G, Novick S, Giralt SA & Berdeja JG. 2020. KarMMA-3: A Phase 3 Study of Idecabtagene Vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-Directed CAR T cell Therapy Vs Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Blood*, 136 (Supplement 1): 24-25.
18. Usmani SZ, Berdeja JG, Truppel-Hartmann A, Casadebaig ML, Wortman-Vayn H, Shelat SG, Novick S & Shah N. 2020. KarMMA-4: Idecabtagene Vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-Directed CAR T-cell Therapy, in High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood*, 136 (Supplement 1): 18-19.
19. Cohen AD, Mateos MV, Cohen YC, Rodriguez-Otero P, Paiva B, WCJ van de Don N, Martin T, Suvannasankha A, De Braganza KC, Corsale C, Schechter JM, Varsos H, Deraedt W, Wang L, Vogel M, Roccia T, Xu X, Mistry P, Zudaire E, Akram M, Nesheiwat T, Pacaud L, Avivi I & San-Miguel J. 2023. Efficacy and safety of cilta-cel in patients with progressive multiple myeloma after exposure to other BCMA-targeting agents. *Blood*, 141(3):219-230.
20. Dhakal B, Yong K, Harrison SJ, Mateos MV, Moreau P, van de Donk NWCJ, Sidana S, Popat R, Lendvai N, Lonardi C, Slaughter A, Schechter JM, Li K, Zudaire E, Chen Y, Gilbert J, Bubuteishvili-Pacaud L, Patel N, San-Miguel J, Einsele H. 2023. First phase 3 results from CARTITUDE-4: Cilta-cel versus standard of care (PvD or DPd) in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 41(17-Supplement).



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.



**VOL 2
NUMÉRO 2
2023**

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 2023?**

**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