

**VOL. 3
NUMÉRO 2
ÉTÉ 2024**

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

ACTUALITÉ HÉMATOLOGIQUE AU CANADA

Le lymphome à cellules du manteau : l'évolution des stratégies de traitement de première intention

Inna Y. Gong, M.D.
John Kuruvilla, M.D.
Michael Crump, M.D.

Le traitement des syndromes myélodysplasiques en 2024 au Canada; au delà de la première ligne

Rena Buckstein, M.D., FRCPC

Prise en charge de la leucémie myéloïde chronique intolérante ou résistante au traitement de première intention

Lisa Bilston, M.D., FRCPC
Kareem Jamani, M.D., FRCPC

Le myélome multiple à haut risque : définitions et traitements

Rintu Sharma, M.D.
Karla Alexandra Sánchez Hernández, M.D.
Guido Lancman, M.D., M. Sc.

Le traitement de la leucémie lymphoïde chronique récidivante ou réfractaire après un échec aux inhibiteurs de la BTK et/ou aux inhibiteurs de BCL-2

Sue Robinson, M.D., FRCPC

Comité de rédaction



Peter Anglin, M.D., FRCP, 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., FRCP

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



Darrell White, M.D., M. Sc. FRCP, FACP

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

Table des matières

Le lymphome à cellules du manteau : l'évolution des stratégies de traitement de première intention.....	5
Inna Y. Gong, M.D. John Kuruvilla, M.D. Michael Crump, M.D.	
Le traitement des syndromes myélodysplasiques en 2024 au Canada; au delà de la première ligne	23
Rena Buckstein, M.D., FRCPC	
Prise en charge de la leucémie myéloïde chronique intolérante ou résistante au traitement de première intention	32
Lisa Bilston, M.D., FRCPC Kareem Jamani, M.D., FRCPC	
Le myélome multiple à haut risque : définitions et traitements.....	42
Rintu Sharma, M.D. Karla Alexandra Sánchez Hernández, M.D. Guido Lancman, M.D., M. Sc.	
Le traitement de la leucémie lymphoïde chronique récidivante ou réfractaire après un échec aux inhibiteurs de la BTK et/ou aux inhibiteurs de BCL-2.....	51
Sue Robinson, M.D., FRCPC	

Actualité hématologique au Canada est publiée 3 fois par année en français et en anglais.

Pour contribuer à un numéro prochain, contactez-nous à info@catalytichealth.com. Nos lignes directrices de soumission et nos politiques de rédaction sont disponibles sur le site Web de la revue, canadianhematologytoday.com.

Pour vous inscrire à Actualité hématologique au Canada et d'autres revues en libre accès publiées par Catalytic Health, veuillez visiter catalytichealth.com/cht.

Les articles de cette revue donnent droit à des crédits de DPC de la section 2 (autoapprentissage) du programme de Maintien du certificat (MDC) du Collège royal. Ils donnent droit aussi à des crédits de DPC non certifiés (autoapprentissage) vers la complétion du programme Mainpro+ du CMFC.

Pour les médecins au Québec, la lecture de revues médicales est considérée comme activité d'autoapprentissage (sous la catégorie d'activités non reconnues mais admissibles) par le CMQ et est admissible pour le calcul des heures de formation continue obligatoires du CMQ.

Actualité hématologique au Canada est une revue en libre accès, qui signifie que le contenu de la revue est disponible gratuitement à tous. Ses articles peuvent être copiés, téléchargés, imprimés ou autrement distribués sans modifications, sauf pour usages commerciaux, tant que la source soit créditée.

© 2024 Actualité hématologique au Canada. Autorisé sous la licence CC BY-NC-ND 4.0.

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 des autrices



Inna Y. Gong, M.D.

La D^{re} Inna Gong est boursière postdoctorale (fellow) en lymphome et effectue un stage combiné postdoctoral et clinique axé sur les thérapies avancées pour les tumeurs malignes lymphoïdes au *Princess Margaret Hospital*. Elle est inscrite au *Eliot Philipson Clinician-Scientist Training Program* et au programme de chercheur clinique de l'Université de Toronto. Elle est titulaire d'un doctorat en pharmacologie clinique de l'Université Western et d'un doctorat en médecine de l'Université de Toronto. Elle a récemment obtenu ses certificats du Collège royal de médecine interne et en hématologie. Ses recherches se concentrent sur la délimitation des variations immuno-métaboliques chez les patients atteints de tumeurs malignes lymphoïdes, ainsi que sur l'identification de nouveaux biomarqueurs immunologiques permettant de prédire les résultats thérapeutiques.

Établissement : Département d'oncologie médicale et d'hématologie, *Princess Margaret Cancer Centre*, Toronto, Ontario, Canada
Département de médecine, Université de Toronto, Ontario, Canada



John Kuruvilla, M.D.

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

Établissement : Département d'oncologie médicale et d'hématologie, *Princess Margaret Cancer Centre*, Toronto, Ontario, Canada
Département de médecine, Université de Toronto, Ontario, Canada



Michael Crump, M.D.

Le D^r Michael Crump est un hématologue 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 autologues.

Établissement : Département d'oncologie médicale et d'hématologie, *Princess Margaret Cancer Centre*, Toronto, Ontario, Canada
Département de médecine, Université de Toronto, Ontario, Canada

Le lymphome à cellules du manteau : l'évolution des stratégies de traitement de première intention

Inna Y. Gong, M.D.
John Kuruvilla, M.D.
Michael Crump, M.D.

Introduction

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B matures qui représente 3 à 10 % des nouveaux cas de LNH au Canada¹. L'évolution clinique du LCM est hétérogène, allant d'un comportement indolent ne nécessitant pas de traitement pendant des années à une maladie très agressive au pronostic limité^{2,3}. C'est pourquoi la classification internationale de consensus (ICC) de 2022 et la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS-WHO) subdivisent le LCM en deux catégories : 1) le LCM indolent, qui se caractérise par une atteinte sanguine, une splénomégalie sans atteinte ganglionnaire ou une atteinte ganglionnaire faible (région variable des chaînes lourdes des immunoglobulines [*IGHV*] muté, un *SOX11* négatif, un indice de prolifération Ki67 faible); et 2) le LCM agressif, qui se caractérise par un aspect morphologique pléomorphe et blastoïde, une anomalie de *TP53*, un indice Ki67 élevé et un *IGHV* non muté^{4,5}.

Traditionnellement, la survie globale (SG) médiane des patients atteints de LCM n'était que de 3 à 5 ans, mais elle s'est considérablement améliorée au cours des deux dernières décennies, grâce à la chimio-immunothérapie avec le rituximab, aux régimes d'induction à base de cytarabine, à l'ajout d'une autogreffe de cellules souches consolidée, à l'entretien avec le rituximab et à l'avènement de nouvelles thérapies ciblées (notamment les inhibiteurs de la kinase de Bruton [BTK], le vénétoclax et la lénalidomide) dans le contexte de la rechute⁶. En dépit de ces progrès, le LCM reste incurable, même avec un traitement agressif, et la plupart des patients rechuteront invariablement⁷. C'est pourquoi des études prospectives sont en cours, qui intègrent de nouvelles thérapies à un support

de chimiothérapie ou évaluent des schémas sans chimiothérapie, dans le but d'améliorer les résultats et de réduire les toxicités. Cette revue résume les connaissances actuelles sur le pronostic de la maladie, les options thérapeutiques et les nouvelles stratégies thérapeutiques qui remodeleront le paradigme du traitement du LCM dans un avenir proche.

Les facteurs pronostics dans le cadre de la première ligne

Bien que plusieurs facteurs pronostiques aient été identifiés, notamment l'indice pronostique international pour le lymphome à cellules du manteau (MIPI-c)⁸, l'index Ki67⁸, l'altération génétique du gène *TP53*^{9,10} et d'autres aberrations moléculaires, y compris le profilage de l'expression génique (*NOTCH*, *KMT2D* et *MYC* par exemple)¹¹⁻¹³, l'expression de *SOX11*¹⁴ et un caryotype complexe¹⁵, aucun n'ayant fait l'objet d'une étude prospective pour guider le choix d'un traitement. Le rôle pronostique de la dernière version du MIPI, le MIPI-c qui intègre le Ki67, a été validé principalement dans le cadre d'essais⁸ et il est important de souligner que le statut de la mutation *TP53* n'est pas inclus dans ce modèle⁹. Bien qu'une mutation *TP53* semble être un marqueur pronostique plus fort que la del17p, son rôle est limité par un accès à un test *TP53* qui n'est pas largement répandu¹⁶. Les études sont contradictoires en ce qui concerne la corrélation entre l'expression de p53 par immunohistochimie et la mutation de *TP53*¹⁷⁻¹⁹. En raison des limites diagnostiques actuelles, la mutation *TP53* et l'expression de p53 par immunohistochimie ont été recommandées pour l'évaluation du risque⁹.

Observation ou traitement initial

Les patients atteints de LCM non ganglionnaire et un sous-ensemble de patients atteints de LCM ganglionnaire avec une maladie indolente lors de la présentation ne nécessitent pas de traitement immédiat et peuvent être observés en toute sécurité; mais la plupart des patients finissent par nécessiter un traitement. Il n'y a pas d'études prospectives comparant l'observation au traitement immédiat, mais les données rétrospectives du monde réel (RWD) suggèrent la sécurité (sans impact sur les résultats de survie) de cette approche pour les patients présentant une maladie asymptomatique, un bon état de performance, une maladie non ganglionnaire, une lactate déshydrogénase (LDH) normale et un faible taux de Ki67²⁰⁻²². Puisqu'il n'existe actuellement aucun critère de sélection standardisé pour identifier les patients

susceptibles de bénéficier d'une observation initiale, on adopte souvent une approche similaire à celle du lymphome folliculaire qui se présente sans aucun symptôme, et dont la charge tumorale est faible et n'évolue pas sur les résultats d'imagerie de suivi à intervalle court (3 à 4 mois).

Approche standard actuelle dans le traitement de première intention

La figure 1 présente un algorithme de traitement actuel pour la prise en charge de du LCM en première ligne de traitement. Les patients qui nécessitent un traitement sont globalement classés en deux cohortes : ceux qui subissent une chimio-immunothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches (AGCS) de consolidation et ceux qui ne sont pas admissibles à une greffe et pour lesquels des schémas de chimio-immunothérapie moins intensifs sont appropriés. Bien que les études

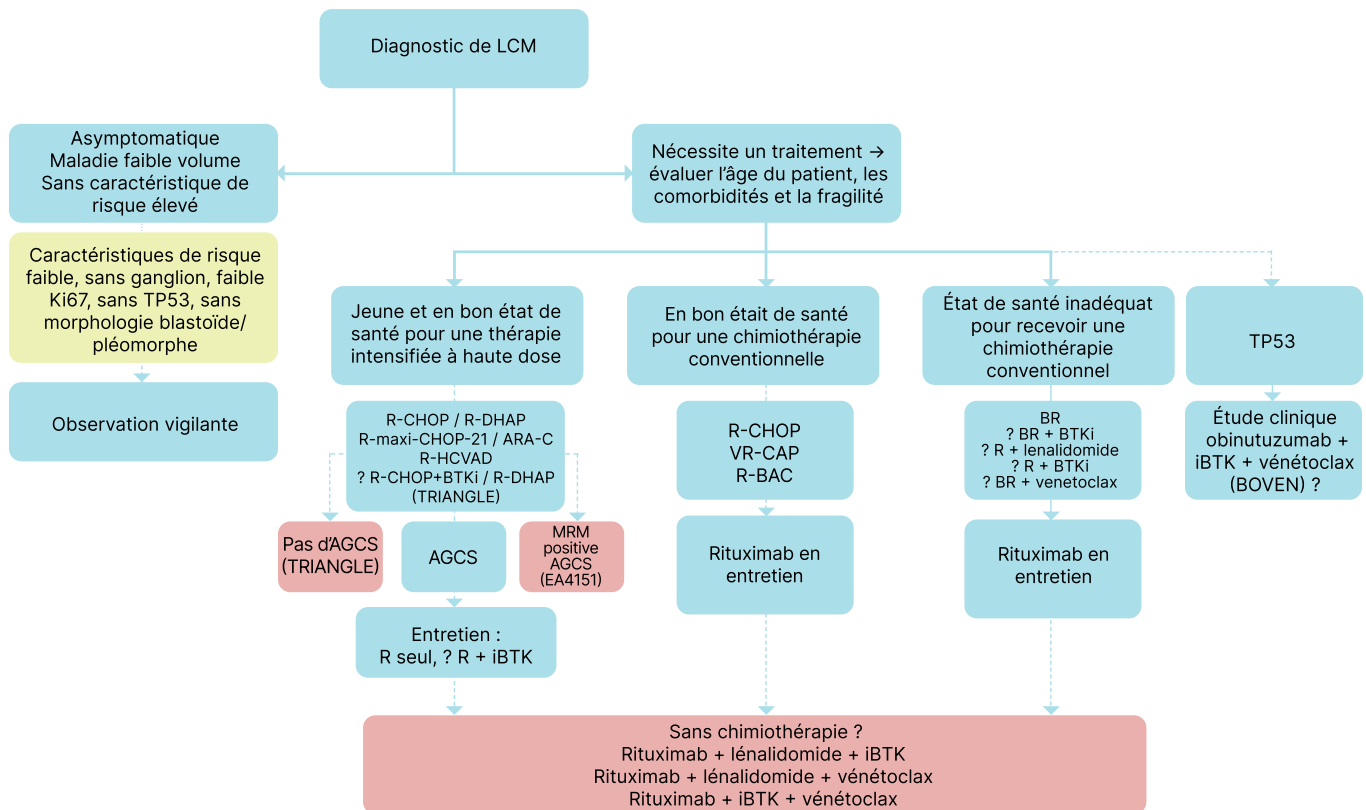


Figure 1 : Diagramme de flux illustrant l'algorithme de traitement actuel pour la prise en charge du lymphome à cellules du manteau en 1^{re} intention, incluant les essais pivots récents qui intègrent de nouveaux agents ciblés. Les lignes en pointillé représentent les zones d'incertitude et les domaines d'investigation en cours; avec l'aimable autorisation de Inna Y. Gong, M.D., John Kuruvilla, M.D. et Michael Crump, M.D.

Abréviations : AGCS, autogreffe de cellules souches; BR, bendamustine/rituximab; iBTK, inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton; LCM, lymphome à cellules du manteau; MRM, maladie résiduelle minimale; R, rituximab; R-BAC, BR/cytarabine à faible dose; R-CHOP, rituximab/cyclophosphamide/vincristine/doxorubicine/prednisone; R-DHAP, rituximab/dexaméthasone/ARA-C/cisplatine; R-HCVAD, rituximab/cyclophosphamide/vincristine/doxorubicine/dexaméthasone; VR-CAP, bortézomib/rituximab/cyclophosphamide/doxorubicine/prednisone.

prospectives aient utilisé un âge limite de 65 ans pour déterminer l'admissibilité à l'AGCS, il n'existe pas de limite d'âge définitive, et les personnes âgées de 70 ans ou plus, à condition qu'elles soient par ailleurs en bonne santé, peuvent toujours être considérées comme des candidats adéquats pour l'AGCS.

Patients admissibles à la greffe

L'AGCS a été la norme de soins pour les patients plus jeunes nécessitant un traitement lors de la première rémission^{23,24}. Le bénéfice de l'AGCS a été établi par l'étude du *MCL European Network*, qui a randomisé les patients traités par CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) avec ou sans rituximab (R), suivi d'une AGCS ou un traitement d'entretien à l'IFN- α ²⁴. Lors d'un suivi médian à 14 ans, un bénéfice de SG est apparu avec une survie sans progression (SSP) médiane de 3,3 ans contre 1,5 an en faveur de l'AGCS; et une SG médiane 7,5 ans contre 4,8 ans chez tous les patients. Cet avantage de SG a toutefois été observé principalement chez les patients qui n'ont pas reçu de rituximab, comme l'a confirmé l'analyse de sous-groupe²⁵, suggérant que le régime d'induction joue vraisemblablement un rôle important dans les résultats.

Pour les patients jeunes et en bon état de santé général, divers schémas d'induction par chimio-immunothérapie intensive ont été étudiés, les schémas à base de cytarabine étant l'approche privilégiée. L'importance de l'induction à base de cytarabine a été établie par l'étude *MCL YOUNGER*, qui a comparé R-CHOP à une alternance de R-CHOP et de R-DHAP (rituximab, dexaméthasone, ARA-C, cytarabine à haute dose, cisplatine), suivie d'un conditionnement basé sur l'irradiation corporelle totale et d'une AGCS. Bien que le traitement R-CHOP/R-DHAP ait plus que doublé le délai avant l'échec du traitement (109 mois c. 47 mois) et la SG, il a été associé à une augmentation de la toxicité de grade 3-4²⁶. Le suivi à long terme de l'essai Nordique *MCL2*, qui a évalué l'alternance de CHOP à dose intensifiée et de cytarabine à haute dose avant l'AGCS, a montré une SSP médiane de 8,5 ans et une SG de 12,7 ans, suggérant des rémissions à long terme dans un sous-ensemble de patients^{7,27}. Le protocole R-hyper-CVAD (cyclophosphamide à dose intense hyperfractionnée, vincristine, doxorubicine en continu et dexaméthasone)²⁸ a permis d'obtenir un taux de réponse complète (RC) de 87 %, une SSP médiane de 4,8 ans (5,5 ans pour les patients âgés de \leq 65 ans) et une SG médiane de 6,8 ans²⁹.

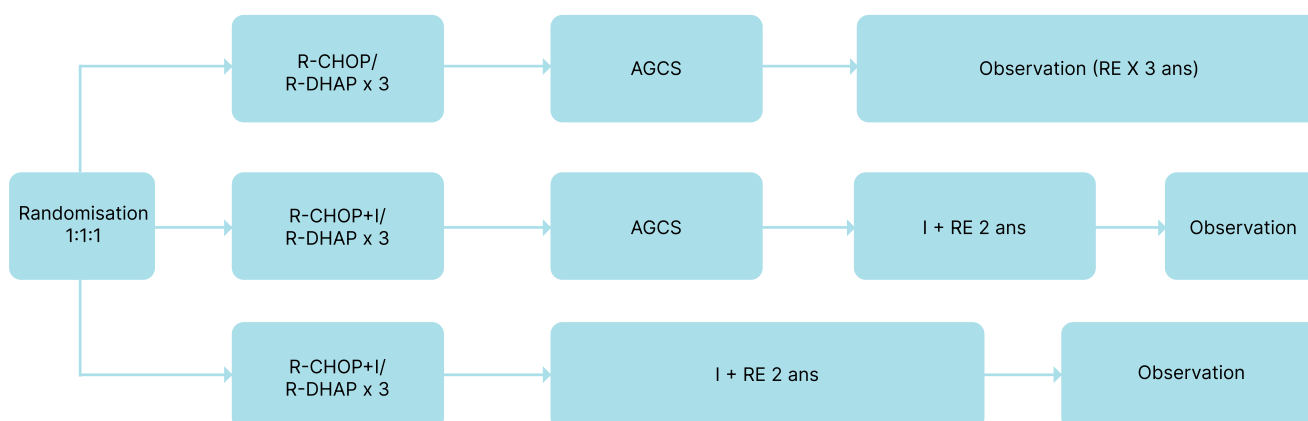
Les thérapies à base de bendamustine avant l'AGCS sont de plus en plus étudiées en tant qu'alternative aux régimes d'induction à agents multiples qui nécessitent souvent une administration en milieu hospitalier. La combinaison bendamustine-rituximab (BR) a été comparée au R-hyper-CVAD dans l'étude randomisée de phase II S1106, qui a été fermée prématurément en raison d'un taux élevé d'échec de mobilisation des cellules souches dans le bras R-hyper-CVAD^{30,31}, limitant les conclusions qui peuvent être tirées concernant l'efficacité du BR en pré-greffe.

Le rôle du rituximab en entretien (RE) après une AGCS chez les jeunes patients était incertain jusqu'à la publication des résultats de l'essai de phase III LyMa, qui a montré une survie sans événement (SSE) à 4 ans de 79 % dans le groupe RE contre 61 % dans le groupe observation, et une SG à 4 ans de 89 % et 80 %, respectivement³². Le bénéfice de l'entretien au rituximab après l'AGCS a également été rapporté dans des études d'observationnelles³³ et reste la norme de soins.

Patients non admissibles à une greffe

Pour les patients qui ne sont pas candidats à une induction intensive et à l'AGCS, le traitement consiste à choisir l'un des nombreux schémas de chimio-immunothérapie, avec ou sans RE. Dans le suivi à long terme de l'étude *MCL ELDERLY* (suivi médian de 7,6 ans), le R-CHOP suivi du RE était supérieur au FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab)³⁴, avec une SG médiane de 6,4 et 3,9 ans, respectivement³⁵. L'essai LYM-3002 a comparé la substitution du bortézomib à la vincristine (VR-CAP) au R-CHOP et a rapporté la supériorité de ce régime, avec de meilleurs taux de réponse et un bénéfice de SG (SG médiane de 90 mois pour le VR-CAP par rapport à 55 mois pour le R-CHOP)^{36,37}. Son utilisation généralisée dans cette population de patients a toutefois été limitée dans le contexte canadien par des contraintes de financement, et en plus, par l'adoption dans la plupart des provinces du BR comme norme de soins préférée dans ce contexte, sur la base des essais BRIGHT et STiL. Ces études randomisées de phase III ont mis en évidence un avantage significatif de SSP et un meilleur profil de toxicité du BR par rapport au R-CHOP. Ces résultats ont été corroborés par les résultats d'une étude récente basée sur la population en Ontario^{38,39}. L'ajout d'une dose faible de cytarabine au BR (R-BAC) a donné d'excellents résultats chez les patients plus âgés, avec des taux de SSP et de SG

A. Plan de l'étude TRIANGLE



B. Plan de l'étude EA4151

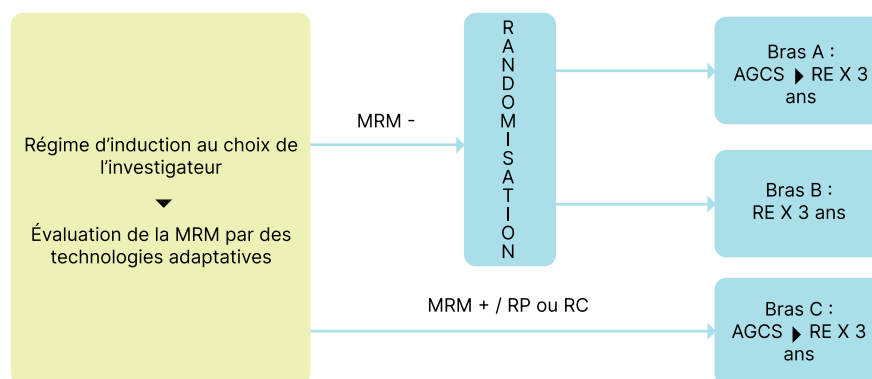


Figure 2 : Schéma simplifié de l'essai TRIANGLE qui intègre un inhibiteur de la BTK en 1^{re} ligne de traitement et de l'essai EA4151 qui évalue le rôle l'AGCS adapté à la réponse chez les patients qui obtiennent une négativité de la MRM après l'induction; avec l'aimable autorisation de Inna Y. Gong, M.D., John Kuruvilla, M.D. et Michael Crump, M.D.

Abréviations : AGCS, autogreffe de cellules souches; BTK, tyrosine kinase de Bruton; I, ibrutinib; MRM, maladie résiduelle minimale; RC, réponse complète; R-CHOP, rituximab/cyclophosphamide/vincristine/doxorubicine/prednisone; R-DHAP, rituximab/dexaméthasone/ARA-C/cisplatine; RE, rituximab en entretien; RP, réponse partielle.

à 7 ans de 55 % et 62 %, respectivement^{40,41}. Ces résultats sont encourageants, mais la composition de l'étude à un seul bras limite l'adoption de ce traitement en routine clinique.

Le RE après une chimio-immunothérapie est soutenue par l'essai MCL ELDERLY, qui a comparé le RE à l'IFN- α en entretien. Chez les patients ayant répondu au R-CHOP, le RE a permis d'allonger la médiane de la SSP (51 contre 24 mois) et de la SG (9,8 contre 7,1 ans)³⁵. L'amélioration des résultats grâce au RM a également été confirmée par des études rétrospectives du monde réel^{42,43}. L'entretien au rituximab après le BR est bien

accepté en tant que pratique standard au Canada, malgré l'absence de données prospectives.

L'évolution du paysage du traitement de première intention

L'intégration d'agents ciblés à la chimio-immunothérapie

L'intégration de nouveaux agents en première ligne pour améliorer la chimio-immunothérapie est activement étudiée. L'essai TRIANGLE visait à déterminer si l'inclusion de l'ibrutinib dans le traitement d'induction et d'entretien pouvait remplacer l'AGCS. Cet essai mené par

le *European MCL Network* a réparti les patients dans l'un des trois groupes suivants : Induction par R-CHOP/R-DHAP, suivie d'une AGCS et de 3 ans de RE (cohorte A); ajout de l'inhibiteur de la BTK, ibrutinib, à l'induction avant l'AGCS et aux 2 premières années d'entretien (cohorte B); et ajout de l'ibrutinib à l'induction et à l'entretien avec omission de l'AGCS (cohorte C) (**Figure 2A**)⁴⁴. Les résultats, rapportés dans l'article publié récemment, font état de taux de survie sans échec (SSE) et de SG à 3 ans de 72 % et 86 % dans la cohorte A, de 88 % et 91 % dans la cohorte B, et 86 % et 92 % dans la cohorte C, respectivement. Ces résultats ne laissent pas indifférent et montrent une amélioration de la SSP à 3 ans dans les deux bras qui ont intégré l'inhibiteur de la BTK en première ligne par rapport au bras A, qui ne l'a pas fait. Un suivi supplémentaire est nécessaire pour déterminer si l'omission de l'AGCS sera non inférieure ou inférieure à l'AGCS (voir discussion ci-dessous). L'étude de phase II Rectangle (acalabrutinib associé au R-CHOP, suivi d'une AGCS et d'un entretien au R et à l'acalabrutinib pendant 2 ans) a montré des résultats prometteurs avec un taux de réponse objective (TRO) de 100 % (rémission complète [RC] 91 %) et des taux de SSP et de SG d'environ 95 %⁴⁵. Ces résultats viennent étayer l'intégration des inhibiteurs de la BTK dans le contexte de la première ligne. Les résultats combinés de ces études pourraient permettre d'établir le rôle des inhibiteurs de BTK en première ligne chez les jeunes patients.

L'ajout de l'ibrutinib a également été étudié chez les patients non admissibles à une greffe. Dans l'essai randomisé de phase III SHINE, l'ibrutinib a été ajouté au BR, suivi du RE chez les patients ayant obtenu une réponse partielle ou complète, tandis que les patients dont la maladie était stable ont continué à recevoir de l'ibrutinib avec du rituximab⁴⁶. Bien qu'un avantage de SSP ait été observé dans le groupe ibrutinib par rapport au BR seul (SSP médiane de 81 mois [6,8 ans] contre 53 mois [4,4 ans]), aucun avantage de survie n'a été rapporté après un suivi médian de 85 mois. Dans les analyses de sous-groupe, il a été constaté que le bénéfice était également limité aux patients avec un MIPI à risque faible ou intermédiaire et aux patients avec un *TP53* non muté. Le groupe ibrutinib a notamment présenté une incidence plus élevée d'événements indésirables (EI) de grade 3 +, à savoir la fibrillation auriculaire et l'hypertension. Bien qu'il y ait eu une incidence de décès dus à la progression de la maladie plus faible dans le groupe ibrutinib, elle a

été contrebalancée par une incidence plus élevée de décès dus aux EI (11 % contre 6 %) et des décès survenus durant le suivi (18 % contre 14 %). Parmi les décès attribuables aux EI, le bras ibrutinib (p/r au bras BR) a enregistré plus de décès liés aux infections (9 p/r à 5 patients, respectivement) et à la COVID-19 (3 p/r à 0 patient), suivis par les décès liés aux maladies cardiovasculaires (3 p/r à 0 patient).

Plusieurs essais en cours explorent l'ajout d'un inhibiteur de la BTK de 2^e génération à la chimio-immunothérapie. Cela permettra de savoir si un inhibiteur de la BTK plus sélectif pourrait atténuer la toxicité observée dans l'essai SHINE. L'étude EA4181 (NCT04115631) randomise les patients dans l'un des trois bras : 1) BR pendant 3 cycles suivis de rituximab et de cytarabine pendant 3 cycles; 2) ajout de l'acalabrutinib avec BR pendant 3 cycles suivis de R-cytarabine; et 3) BR avec acalabrutinib pendant 6 cycles. L'étude ECHO (NCT02972840) compare, de façon similaire, l'association de l'acalabrutinib au BR par rapport au BR seul.

Des approches sans chimiothérapie dans le LCM?

Bien que les résultats se soient améliorés avec les stratégies de chimiothérapie intensive, les approches sans chimiothérapie dans la maladie en rechute ou réfractaire sont devenues la norme de soins^{47,48}, mais leur rôle en première ligne fait l'objet d'une recherche continue afin d'améliorer les résultats. Ces régimes comprennent l'association d'un inhibiteur de BTK (ibrutinib, acalabrutinib ou zanubrutinib) avec un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou obinutuzumab), la lénalidomide avec le rituximab (R2), une trithérapie composée d'un inhibiteur de BTK, du vénétoclax et d'un anticorps anti-CD20, ou une thérapie à cellules T (thérapie à cellules T à récepteur antigénique chimérique [CAR] ou traitement par anticorps bispécifiques). Certains de ces schémas thérapeutiques sont présentés ci-dessous. Toutefois, un examen approfondi de tous les essais menés dans ce contexte n'entre pas dans le cadre de cet article, et un résumé des études en cours est fourni dans le **tableau 1**.

L'étude de phase II menée par Jain *et al.* a évalué l'ibrutinib avec le rituximab pendant 2 ans, suivi d'un traitement d'entretien à l'ibrutinib chez des patients avec un Ki67 < 50 % et sans morphologie blastoïde. Les résultats ont montré des taux de réponse élevés et les médianes de SSP et de SG n'ont pas encore été atteintes⁴⁹. La

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.

Le lymphome à cellules du manteau : l'évolution des stratégies de traitement de première intention

Essai	Phase	Principaux critères d'inclusion	Détails du schéma	N ^{bre} de patients	Paramètre principal	TRG	Résultats	Principaux événements indésirables
Patients admissibles à l'AGCS								
TRIANGLE	III	Âge ≤65ans, admissible à l'AGCS	A) R-CHOP/ R-DHAP → AGCS → RE B) R-CHOP + I/R-DHAP → AGCS + R/I entretien x 2 ans C) R-CHOP + I/R- DHAP (pas d'AGCS) → R/I entretien x 2 ans	870	Survie sans échec	A) 94 % (RC : 36 %) B) et C) 98 % (RC : 45 %)	Suivi médian de 31 mois Survie sans échec à 3 ans : A) 72 % B) 86 % C) 88 % SG à 3 ans : A) 86 % B) 92 % C) 91 %	Aucune différence lors de l'induction : neutropénie de grade 3 + (47 à 49 %), neutropénie fébrile (9 à 12 %), infection (9 à 12 %) Bras entretien A vs B vs C : Grade 3 + neutropénie (17 %, 44 %, 23 %), neutropénie fébrile (3 %, 6 %, 3 %), infections (13 %, 25 %, 19 %), cardiaque (1 %, 3 %, 4 %)
WINDOW-1 ⁶⁷	II	Âge ≤ 65 ans	Partie A : R + I en induction Partie B : Si RC → R-HCVAD et R-HD-MTX- ARA-C en alternance x 4 Si RP/MS → R-HCVAD et R-HD-MTX- ARA-C en alternance x 2 → réévaluer → R-HCVAD jusqu'à 8 cycles (arrêter si MS/PM durant le R-HCVAD)	131	TRG	Partie A : TRG de 89 % (RC 14 %)	SSP à 3 ans 79 %	Grade 3 + Partie A : lymphopénie 14 %, éruption cutanée 12 %, infection 8 % Partie B : Lymphopénie (73 %), neutropénie (19 %), thrombocytopénie (30 %), anémie (17%), myalgie (9%), enzymes hépatiques élevés (9 %)
ECOG-ACRIN EA4181	III	Âge 18 à 70 ans Admissible à l'AGCS	A) BR + ARA-C B) BR + ARA-C + A C) BR + A	ND	RC par TEP/TDM et négativité MRM SP	ND	ND	ND
BR + A suivis par R + A + ARA-C (préliminaire) ⁶⁸	Étude pilote	Âge 18 à 70 ans Admissible à l'AGCS	BR + A cycle 1-3 → R + A + ARA-C cycle 4-6 → aphérèse	12	Taux de succès mobilisation	TRG de 83 % (RC 75 %)	9/12 traitement complété	Grade 3 + thrombocytopénie 100 %, neutropénie 83 %

Le lymphome à cellules du manteau : l'évolution des stratégies de traitement de première intention

Essai	Phase	Principaux critères d'inclusion	Détails du schéma	N ^{bre} de patients	Paramètre principal	TRG	Résultats	Principaux événements indésirables
Patients admissibles à l'AGCS								
BO + vén (préliminaire) ⁶⁹	II	Âge ≥ 18 ans, plan d'AGCS permis	BO + vén jusqu'à 6 cycles	23	RC à fin de l'induction	86 % (RC 81 %)	NA	Grade 3 + neutropénie (26%), anémie (9 %), thrombocytopénie (17 %), lyse tumorale (9 %), infection (9 %), réaction à la perfusion (9 %)
EA4151 (NCT03 267433)	III	Âge 18 à 70 ans Admissible à l'AGCS	RE p/r AGCS + RE chez patients avec RC MRM-négative après l'induction (au choix du chercheur)	689 planifiés	SG SSP	ND	ND	ND
Rectangle ⁴⁵	II	Âge 18 ans et + Admissible à l'AGCS	R-CHOP + A x maximum 6 cycles → AGCS → R + A x 2 ans	54	RC	100 % (RC 91 %)	SSP à 12 mois 94 % SG à 12 mois 95 %	Grade 3 + neutropénie (22 %), infection pulmonaire (7 %)
Pas de greffe de consolidation chez les patients admissibles à l'AGCS								
ECOG-ACRIN E1411 BR +/- bortézomib (V) → R +/- lén (préliminaire) ^{70,71}	II	Âge ≥ 18 ans, SP ECOG 0 à 2	A) BR x 6 → RE x 2 ans B) BR + V → RE C) BR → RE + lén D) BR + V → RE + lén	373	SSP induction SSP consolidation	BR 90 % (RC 61 %) BR + V 89 % (RC 66 %)	SSP induction: 64 mois pour BR ou BR + V (paramètre principal non atteint) SSP à 2 ans consolidation: 78 % pour RE vs 86 % pour RE + lén (p = 0,42)	Grade 3 + neutropénie (BR 21 %, BR + V 28 %), neuropathie (BR 0 %, BR + V 4 %), éruption cutanée (BR 6 %, BR + V 5 %)
R-CHOP + lén, R-HiDAC, R + lén ⁷²	II	Stade II à IV	A) R-CHOP + lén x 4 B) R-HiDAC x 2 C) R tous les mois + lén x 6	47	SSP à 3 ans	88 % (RC 88 %)	SSP à 3 ans 63 % SG à 3 ans 85 % (TP53 avait des SSP et SG inférieures)	Grade 3 + neutropénie (37 % R-CHOP + lén, 70 % R-HiDAC, 42 % R + lén), thrombocytopénie (22 %, 83 %, 9 %) 42% R + lén)

Le lymphome à cellules du manteau : l'évolution des stratégies de traitement de première intention

Essai	Phase	Principaux critères d'inclusion	Détails du schéma	N ^{bre} de patients	Paramètre principal	TRG	Résultats	Principaux événements indésirables
Sans greffe de consolidation chez les patients admissibles à l'AGCS								
R + A + vén (AVR) (NCT05 951959)	II	≥ 18 ans	AVR en induction x 13 → RC après 13 cycles → randomisé à A jusqu'à PM vs observation	100 planifiés	RC, négativité MRM	ND	ND	ND
R2 + vén (VLR) (NCT03 523975)	I	Âge ≥ 18 ans	Vén J8 à 28, lén J1 à 21, R J1	30	TRG, DMT	ND	ND	ND
R2 + A (ALR) (NCT03 863184)	II	Âge ≥ 18 ans	A en continu, lén J1 à 21, R J1	35	RC, négativité MRM	ND	ND	ND
Non admissible à l'AGCS								
SHINE BR + I vs BR ⁴⁶	III	Âge ≥ 65 ans, non admissible AGCS, SP ECOG 0 à 1	BR + I vs BR x 6 → RE x 2 ans et I ou placebo jusqu'à progression	523	SSP	BR + I : 90 % BR : 89 % (RC 66 % vs 58 %, p = 0,06)	SSP médiane 81 mois vs 53 mois SG à 7 ans 55 % vs 57 % (RRI : 1,1; 0,8 à 1,4)	BR + I vs BR : Grade 3 + éruption cutanée (12 % vs 1,9 %), pneumonie (20 % vs 14 %), FA (4 % vs 0,8 %), décès en raison de EI (11 % vs 6 %)
BR + lén ⁷³	I/II	Incapacité à tolérer chimio. intensive, stade II à IV	BR + lén (10 mg) x 6 → lén cycles 7 à 13	50	Phase I : DMT Phase II : SSP	À 3 mois : 88 % (RC 48 %)	Au suivi médian de 31 mois : SSP médiane 42 mois SG médiane 53 mois SG à 3 ans 73 %	Grade 3 + infection (42 %), neutropénie (76 %), second cancer (16 %)
BR + lén + bortézomib (V) ⁷⁴	II	Âge ≥ 65 ans ou < 65 ans si non admissible AGCS	BR + lén + V + dex jusqu'à 6 cycles	74	SSP à 18 mois > 65 %	Après 4 cycles : 87 % (RC 76 %)	SSP à 24 mois 70 % SG à 4 ans 71 %	Grade 3 + neutropénie (51 %), thrombocytopénie (35 %), anémie (19 %), fatigue (19 %), neuropathie (15 %)
BR + vén (préliminaire) ⁷⁵	II	Âge ≥ 60 ans, non admissible AGCS	BR + vén x 6 cycles	33	RC	97 % (RC 85 %)	SSP à 2 ans 70 % SG à 2 ans 81 %	ND

Essai	Phase	Principaux critères d'inclusion	Détails du schéma	Nbre de patients	Paramètre principal	TRG	Résultats	Principaux événements indésirables
Non admissible à l'AGCS								
R + I (préliminaire) ⁴⁹	II	Âge ≥ 65 ans, histologie non blastoïde ou pléomorphique, Ki67 < 50 %	Cycle de 28 jours : R chaque semaine x 4 au cycle 1 → un cycle sur 2, 1 journée; pour un maximum de 2 ans	50	TRG	96 % (RC 71 %)	96 % (RC 71 %)	Grade 3 + FA (22 %), fatigue (18 %), diarrhée (14 %), myalgie (14 %), neutropénie (8 %), anémie (4 %), thrombocytopénie (2 %)
R + lén (R2) ⁵¹	II	Incapacité à recevoir la chimiothérapie	Cycle de 28 jours : R chaque semaine x 4 au cycle 1 → 1 cycle sur 2, lén 20 mg cycle 1 J1-21 → 15 mg cycle 2+ J1-21	38	TRG	92 % (RC 64 %)	SSP à 5 ans 64 % SG à 5 ans 77 %	Grade 3 + neutropénie (42 %), anémie (8 %), thrombocytopénie (11 %), éruption cutanée (29 %), flambée tumorale (11 %)
ACE-LY-308 BR + A vs BR ⁷⁶	III	Âge ≥ 65 ans, non admissible AGCS	A) BR + A B) BR + placebo	546 planifiés	SSP	ND	ND	ND
Recrutement en cours								
BR vs R + zanu (NCT040 02297)	III	Âge > 60 ans, non admissible AGCS	BR x 6 vs R + zanu à 80 mg 2 f.p.j. x 6	510 planifiés	SSP	ND	ND	ND
ENRICH	III	Âge > 60 ans, non admissible AGCS	BR/R-CHOP x 6 à 8 → RE x 2 ans vs R + I → I + R entretien x 2 ans	400 planifiés	SSP	ND	ND	ND
ECHO	III	Âge ≥ 65 ans, non admissible AGCS	A)BR + A B)BR + placebo	635	SSP	ND	ND	ND

Tableau 1 : Résumé des principaux essais dans le traitement de 1^{re} intention du lymphome à cellules du manteau; avec l'aimable autorisation de Inna Y. Gong, M.D., John Kuruvilla, M.D. et Michael Crump, M.D.

Abréviations : **A**, acalabrutinib; **AGCS**, autogreffe de cellules souches; **ARA-C**, cytarabine haute dose; **BO**, bendamustine/obinutuzumab; **BR**, bendamustine/rituximab; **DMT**, dose maximale tolérée; **FA**, fibrillation auriculaire; **f.p.j.**, fois par jour; **I**, ibrutinib; **lén**, lénalidomide; **MRM**, maladie résiduelle minimale; **MS**, maladie stable; **MTX**, méthotrexate; **NCT**, U.S. National Clinical Trials; **ND**, non disponible; **NR**, non rapporté; **PM**, progression de la maladie; **R**, rituximab; **RC**, réponse complète; **R-CHOP**, rituximab/cyclophosphamide/vincristine/doxorubicine/prednisone; **R-DHAP**, rituximab/dexaméthasone/ARA-C/cisplatine; **RE**, rituximab en entretien; **R-HCVAD**, rituximab/cyclophosphamide/vincristine/doxorubicine/dexaméthasone; **R-HiDAC**, rituximab/ARA-C; **RP**, réponse partielle, **SG**, survie globale; **SP**, sang périphérique; **SSP**, survie sans progression; **TRG**, taux de réponse globale; **vén**, vénétoclax; **zanu**, zanubrutinib.

toxicité a été un sujet de préoccupation, puisque 42 % des patients ont interrompu le traitement pour cause de toxicité. Un vaste essai randomisé de phase III portant sur le zanubrutinib associé au rituximab par rapport au BR est actuellement en cours de recrutement⁵⁰.

Un essai de phase II portant sur une induction par la lénalidomide et le rituximab (R2) pendant 12 mois, suivie d'un traitement indéfini par la lénalidomide, a fait état d'une SSP à 3 ans de 80 %, mais a été associé à une neutropénie de grade 3 + et à des éruptions cutanées⁵¹. La lénalidomide n'est cependant pas largement disponible au Canada pour le traitement des lymphomes. Le triplet d'association de R2 et de vénétoclax est également à l'étude⁵². Cette approche présente l'avantage potentiel de réserver l'inhibiteur de la BTK pour le traitement de la rechute. Des trithérapies associant un inhibiteur de la BTK, le vénétoclax et un anticorps anti-CD20 sont actuellement à l'étude (**Tableau 1**), en raison de la synergie entre l'ibrutinib et le vénétoclax en phase précoce⁵³.

Les résultats prometteurs des régimes sans chimiothérapie sont encourageants, mais des études comparatives de phase III sont nécessaires avant que ces nouvelles combinaisons puissent être adoptées comme traitement standard. De plus, le LCM reste un lymphome rémittent et récidivant, et la question est de savoir si la chimiothérapie sera efficace en deuxième intention après les schémas sans chimiothérapie à base d'inhibiteur de la BTK. Ceci n'a pas été évalué.

Le traitement d'entretien peut-il être optimisé?

Un essai de phase III a évalué le traitement d'entretien avec la lénalidomide par rapport au choix de l'investigateur après une AGCS, et a montré une amélioration de la SSP à 3 ans de 80 % par rapport à 64 %⁵⁵. La lénalidomide a aussi montré une activité dans la maladie en rechute ou réfractaire⁵⁴. Cette stratégie d'entretien n'a probablement pas de rôle à jouer dans ce contexte, en raison du profil de toxicité de la lénalidomide.

Le traitement d'entretien par ibrutinib plutôt que par rituximab est également exploré mais dans une petite étude dans laquelle l'ibrutinib est administré à 560 mg par jour après une chimio-immunothérapie. Il y a eu une incidence élevée d'infections et 15/36 patients (42 %) ont dû interrompre le traitement en raison de la toxicité⁵⁶.

À l'heure actuelle, aucune conclusion définitive ne peut être tirée en raison de

l'hétérogénéité des devis d'étude, de la petite taille des échantillons et des devis à un seul bras dans les études disponibles. Le traitement d'entretien est un domaine important pour les recherches futures, et des essais prospectifs randomisés sur les stratégies d'entretien sont nécessaires compte tenu de la possibilité de ne plus utiliser de greffe.

Les études portant sur la thérapie adaptée au risque

Les approches thérapeutiques actuelles peuvent conduire à un surtraitement ou à un traitement sous optimal chez certains patients atteints de LCM compte tenu de l'hétérogénéité importante de l'évolution clinique du LCM. Des essais adaptés au risque sont essentiels pour déterminer l'intensité et la durée du traitement. Une anomalie du gène *TP53* est observée chez 11 % des patients atteints de LCM. Les régimes intensifs pour les patients jeunes atteints de LCM ne permettent pas de surmonter les résultats médiocres associés aux mutations de *TP53*, avec une durée de vie médiane de 1,8 an, contre 12 ans pour les cas *TP53* non mutés¹⁶. BOVEN est la première étude dédiée aux patients porteurs de mutations *TP53* qui évalue le zanubrutinib, le vénétoclax et l'obinutuzumab avec une durée de traitement guidée par la maladie résiduelle minimale (MRM)⁵⁷. L'étude WINDOW-2 examine l'ibrutinib, le vénétoclax et le rituximab chez les patients jeunes atteints de LCM. Les patients seront assignés à la consolidation ou l'observation sur la base des caractéristiques de la maladie (Ki67 < 30 %, taille de la tumeur < 3 cm, MIPI faible, absence de *TP53*/del17p/morphologie blastoïde ou pléomorphe)⁵⁸.

La MRM est un biomarqueur potentiel pour améliorer les résultats prédictifs des patients atteints de LCM⁵⁹⁻⁶², mais son intégration dans la pratique clinique de routine est actuellement limitée. Les contraintes de l'évaluation de la MRM dans le LCM comprennent la difficulté de détecter de manière fiable la maladie résiduelle à de faibles niveaux, la variabilité des techniques utilisées pour mesurer la MRM (réaction en chaîne par polymérase [PCR] quantitative en temps réel, *nested*-PCR, PCR à double gouttelette et séquençage de nouvelle génération [SNG]). De plus, l'absence d'un étalon-or, le manque de consensus sur les seuils normalisés et l'interprétation des données de la MRM, ainsi que l'incertitude concernant le moment optimal et la fréquence de l'évaluation de la MRM pendant et après le traitement. Sont d'autres obstacles

à considérer. La signification pronostique de la MRM dans la LCM reste un domaine de recherche important qui suit son cours. Des études prospectives actives évaluent effectivement son rôle dans une approche adaptée au risque et elles qui détermineront si la MRM peut guider l'intensification du traitement chez les patients présentent un risque de rechute ou la désescalade du traitement chez d'autres. Le plan de l'étude EA4151, présenté à la **figure 2B**, intègre l'omission de la greffe guidée selon la MRM.

Le rôle futur de l'AGCS

Au cours des deux dernières décennies, l'AGCS après une induction intensive a été la pierre angulaire du traitement de consolidation pour les patients jeunes et en bon état de santé atteints de LCM. Les résultats à long terme des essais cliniques prospectifs ont démontré d'excellents résultats avec une SSP allant de 8 à 12 ans, avec possiblement une guérison pour un sous-groupe de patients^{7,26,32}. La contribution indépendante de l'autogreffe aux résultats favorables obtenus avec des schémas d'induction intensifs (c'est-à-dire à base de cytarabine) est cependant incertaine. Plusieurs publications rétrospectives tentant de répondre à cette question n'ont pas abouti à des résultats cohérents. La plus grande étude rétrospective dans le LCM utilisant la base de données *Flatiron Health* par Martin *et al.* n'a indiqué aucun bénéfice en termes de SSP en utilisant le temps jusqu'au prochain traitement (un substitut commun pour la SSP dans de tels ensembles de données), alors que Gerson *et al.* ont montré une amélioration de la SSP (6 ans c. 4 ans) sans bénéfice de SG dans l'analyse ajustée^{43,63}.

La récente remise en question du rôle de l'AGCS en 1^{re} ligne du LCM reflète les progrès continus des approches thérapeutiques. L'omission possible de la greffe est souhaitable, compte tenu de la toxicité qui lui est associée, car le domaine évolue vers des approches de désescalade (d'optimisation) et sans chimiothérapie, visant à identifier la stratégie de traitement la plus efficace (à court et à long terme) et la moins toxique.

Tout d'abord, l'émergence de nouvelles thérapies ciblées, en particulier les inhibiteurs de la BTK qui peuvent transformer le paysage thérapeutique du traitement de 1^{re} intention du LCM, car ils font l'objet d'une recherche active. Comme souligné précédemment, les résultats préliminaires de l'étude TRIANGLE ont montré que l'ajout de l'ibrutinib permettait d'obtenir une

survie sans échec similaire sans AGCS et était associé à une toxicité réduite. Ces résultats sont prometteurs, mais un suivi prolongé est nécessaire pour répondre de manière définitive à la question de l'omission de l'AGCS. De plus, des réserves subsistent quant à savoir si l'omission de la greffe en première ligne se traduit réellement par un meilleur contrôle de la maladie et une survie plus longue qu'une utilisation des inhibiteurs de BTK en 2^e ligne, après l'AGCS. L'AGCS devrait rester l'approche standard de soins jusqu'à ce que les données soient plus matures.

Deuxièmement, la décision adaptée selon le risque de poursuivre vers une greffe en fonction de la positivité de la MRM sera évaluée dans le cadre de l'essai nord-américain EA4151, en cours. Cette étude randomisera les patients qui ont une MRM-négative par séquençage de nouvelle génération d'immunoglobulines, soit à une AGCS et 3 ans de rituximab en entretien (RE), soit à un RE seul. L'étude répondra non seulement à la question du rôle de l'AGCS chez les patients avec une MRM positive à la fin de l'induction, mais pourra également fournir une estimation du bénéfice de l'AGCS chez les patients MRM-négatifs.

L'émergence d'approches sans chimiothérapie visant à réduire ou à éliminer la chimiothérapie pourrait annoncer un nouveau changement de paradigme, alors que les études sur le rôle de l'AGCS sont en cours. Des essais de phase III sont toutefois nécessaires pour déterminer si ces approches sont supérieures aux stratégies d'induction intensive. Si les approches sans chimiothérapie démontrent leur supériorité, les paradigmes de traitement pourraient converger vers une approche similaire, indépendamment de l'âge ou de la capacité à tolérer un traitement intensif.

Conclusions

Au cours de la dernière décennie, des progrès rapides ont été réalisés dans les options thérapeutiques pour le LCM, une maladie dont les présentations cliniques et l'agressivité sont hétérogènes. La norme de soins actuelle pour les patients admissibles à une greffe est la chimio-immunothérapie intensive d'induction à base de cytarabine suivie d'une AGCS et d'un entretien au rituximab. Pour les patients non admissibles à une greffe, l'approche sera la chimio-immunothérapie avec BR suivie d'un entretien au R. L'arrivée de nouveaux agents ciblés, qui ont inspiré la conception de récents essais pivots prospectifs,

remet en question le rôle traditionnel de l'AGCS et de la chimiothérapie, et devrait annoncer un changement dans le traitement de première ligne du LCM.

L'intégration de nouveaux agents dans un schéma de chimio-immunothérapie peut éliminer la nécessité d'une AGCS, ce qui sera bientôt clarifié par un suivi plus long de l'essai TRIANGLE. De plus, lorsque les résultats de l'étude EA4151 sur l'omission de l'AGCS guidée par la MRM seront disponibles, la décision concernant la greffe deviendra encore plus complexe avec l'analyse des implications des résultats de l'étude TRIANGLE.

Des approches sans chimiothérapie sont actuellement explorées dans des essais de phase II, mais des comparaisons prospectives de phase III de ces protocoles avec la chimio-immunothérapie, ainsi qu'avec la chimio-immunothérapie combinée à de nouveaux agents, sont nécessaires pour déterminer le régime d'induction le plus efficace.

Des recherches plus approfondies sur la biologie et les biomarqueurs pronostiques du LCM seront probablement essentielles pour développer des stratégies de traitement personnalisées. Pour conclure, l'évolution du paysage des traitements de première ligne influencera sans aucun doute la séquence des nouveaux agents, y compris la place de la thérapie cellulaire CAR-T^{64,65} et les anticorps bispécifiques⁶⁶ dans les lignes de traitement ultérieures. Le défi sera de taille pour déterminer le meilleur traitement, la meilleure séquence et la meilleure combinaison de ces traitements innovants.

Auteur correspondant :

Michael Crump, M.D.

Courriel : michael.crump@uhn.ca

Divulgations des liens financiers :

I.Y.G. : Aucun.

J.K. : Financement de la recherche : Astra Zeneca, Kite, Merck, Novartis, Roche; Consulting/Honoraria: Abbvie, Amgen, Astra Zeneca, BMS, Gilead, Incyte, Janssen, Karyopharm, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Seattle Genetics; DSMB: Karyopharm

M.C. : Honoraires de consultation : Kite-Gilead, Novartis, Epizyme/Epson; **Soutien à l'établissement pour la recherche :** Roche, Epizyme/Epson

Références :

1. WHO. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Hematolymphoid tumors: International Agency for Research on Cancer.
2. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(16):1647-1656.
3. Armitage JO, Longo DL. Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(26):2495-2506.
4. 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.
5. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253.
6. Bock AM, Gile JJ, Larson MC, et al. Evolving treatment patterns and improved outcomes in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a prospective cohort study. *Blood Cancer Journal*. 2023;13(1):169.
7. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol*. 2016;175(3):410-418.
8. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1386-1394.
9. Scheubeck G, Jiang L, Hermine O, et al. Clinical outcome of Mantle Cell Lymphoma patients with high-risk disease (high-risk MIPI-c or high p53 expression). *Leukemia*. 2023;37(9):1887-1894.
10. Obr A, Procházka V, Jirkuvová A, et al. TP53 Mutation and Complex Karyotype Portends a Dismal Prognosis in Patients With Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(11):762-768.
11. Beà S, Valdés-Mas R, Navarro A, et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(45):18250-18255.
12. Ferrero S, Rossi D, Rinaldi A, et al. KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: a FIL study. *Haematologica*. 2020;105(6):1604-1612.
13. Kridel R, Meissner B, Rogic S, et al. Whole transcriptome sequencing reveals recurrent NOTCH1 mutations in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2012;119(9):1963-1971.
14. Ek S, Dictor M, Jerkeman M, Jirström K, Borrebaeck CA. Nuclear expression of the non B-cell lineage Sox11 transcription factor identifies mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111(2):800-805.
15. Jain P, Tang G, Yin CC, et al. Complex Karyotype Is a Significant Predictor for Worst Outcomes in Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) Treated with BTK Inhibitors - Comprehensive Analysis of 396 Patients. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):32-33.
16. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017;130(17):1903-1910.
17. Aukema SM, Hoster E, Rosenwald A, et al. Expression

- of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL Network. *Blood*. 2018;131(4):417-420.
18. Rodrigues JM, Hassan M, Freiburghaus C, et al. p53 is associated with high-risk and pinpoints TP53 missense mutations in mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2020;191(5):796-805.
 19. Nolan J, Murphy C, Dinneen K, et al. p53 immunohistochemistry must be confirmed by TP53 next generation sequencing for accurate risk stratification of patients with mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(14):3504-3507.
 20. Kumar A, Ying Z, Alperovich A, et al. Clinical presentation determines selection of patients for initial observation in mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2019;104(4):e163-e166.
 21. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1209-1213.
 22. Abrisqueta P, Scott DW, Slack GW, et al. Observation as the initial management strategy in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2489-2495.
 23. Mangel J, Leitch HA, Connors JM, et al. Intensive chemotherapy and autologous stem-cell transplantation plus rituximab is superior to conventional chemotherapy for newly diagnosed advanced stage mantle-cell lymphoma: a matched pair analysis. *Ann Oncol*. 2004;15(2):283-290.
 24. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood*. 2005;105(7):2677-2684.
 25. Zoellner AK, Unterhalt M, Stilgenbauer S, et al. Long-term survival of patients with mantle cell lymphoma after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in first remission: a post-hoc analysis of an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(9):e648-e657.
 26. Hermine O, Jiang L, Walewski J, et al. High-Dose Cytarabine and Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-Up of the Randomized Mantle Cell Lymphoma Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):479-484.
 27. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol*. 2012;158(3):355-362.
 28. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):7013-7023.
 29. Bernstein SH, Epner E, Unger JM, et al. A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1587-1593.
 30. Chen RW, Li H, Bernstein SH, et al. RB but not R-HCVAD is a feasible induction regimen prior to auto-HCT in frontline MCL: results of SWOG Study S1106. *Br J Haematol*. 2017;176(5):759-769.
 31. Kamdar M, Li H, Chen RW, et al. Five-year outcomes of the S1106 study of R-hyper-CVAD vs R-bendamustine in transplant-eligible patients with mantle cell lymphoma. *Blood Adv*. 2019;3(20):3132-3135.
 32. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1250-1260.
 33. Falcone U, Jiang H, Bashir S, et al. Effectiveness and tolerability of first-line autologous stem cell transplant and maintenance rituximab for mantle cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(3):347-351.
 34. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(6):520-531.
 35. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):248-256.
 36. Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-Based Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(10):944-953.
 37. Robak T, Jin J, Pylypenko H, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1449-1458.
 38. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944-2952.
 39. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-1210.
 40. Tisi MC, Moia R, Patti C, et al. Long-term follow-up of rituximab plus bendamustine and cytarabine in older patients with newly diagnosed MCL. *Blood Adv*. 2023;7(15):3916-3924.
 41. Visco C, Tisi MC, Evangelista A, et al. Time to progression of mantle cell lymphoma after high-dose cytarabine-based regimens defines patients risk for death. *British Journal of Haematology*. 2019;185(5):940-944.
 42. Hill BT, Switchenko JM, Martin P, et al. Maintenance Rituximab Improves Outcomes in Mantle Cell Lymphoma Patients Who Respond to Induction Therapy with Bendamustine + Rituximab without Autologous Transplant. *Blood*.

- 2019;134(Supplement_1):1525-1525.
43. Martin P, Cohen JB, Wang M, et al. Treatment Outcomes and Roles of Transplantation and Maintenance Rituximab in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma: Results From Large Real-World Cohorts. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):541-554.
 44. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2024;403(10441):2293-2306
 45. Villa D, Larouche J-F, Cheung MC, et al. Rituximab Combined with Chemotherapy and Acalabrutinib Prior to Autologous Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma: The Rectangle Trial. *Blood*. 2023;142:3042.
 46. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(26):2482-2494.
 47. Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019;104(5):e211-e214.
 48. Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood*. 2015;126(6):739-745.
 49. Jain P, Zhao S, Lee HJ, et al. Ibrutinib With Rituximab in First-Line Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):202-212.
 50. Dreyling M, Tam CS, Wang M, et al. A Phase III study of zanubrutinib plus rituximab versus bendamustine plus rituximab in transplant-ineligible, untreated mantle cell lymphoma. *Future Oncol*. 2021;17(3):255-262.
 51. Ruan J, Martin P, Christos P, et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment of mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(19):2016-2025.
 52. Phillips TJ, Bond D, Takiar R, et al. Adding venetoclax to lenalidomide and rituximab is safe and effective in patients with untreated mantle cell lymphoma. *Blood Adv*. 2023;7(16):4518-4527.
 53. Zhao X, Bodo J, Sun D, et al. Combination of ibrutinib with ABT-199: synergistic effects on proliferation inhibition and apoptosis in mantle cell lymphoma cells through perturbation of BTK, AKT and BCL2 pathways. *Br J Haematol*. 2015;168(5):765-768.
 54. Trněný M, Lamy T, Walewski J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):319-331.
 55. Ladetto M, Cortelazzo S, Ferrero S, et al. Lenalidomide maintenance after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma: results of a Fondazione Italiana Linfomi (FIL) multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(1):e34-e44.
 56. Karmali R, Abramson JS, Stephens DM, et al. Ibrutinib maintenance after frontline treatment in patients with mantle cell lymphoma. *Blood Adv*. 2023;7(23):7361-7368.
 57. Kumar A, Soumerai J, Abramson JS, et al. A Multicenter Phase 2 Trial of Zanubrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax (BOven) in Patients with Treatment-Naïve, TP53-Mutant Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):738-738.
 58. Wang M, Jain P, Lee HJ, et al. Ibrutinib Plus Rituximab and Venetoclax (IRV) Followed By Risk-Stratified Observation or Short Course R-Hypercvad/MTX in Young Patients with Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma - Phase-II Window-2 Clinical Trial. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):3525-3525.
 59. Blombery P, Cheah CY. Predicting the future in MCL with MRD. *Blood*. 2022;140(12):1332-1333.
 60. Hoster E, Delfau-Larue M-H, Macintyre E, et al. Predictive Value of Minimal Residual Disease for Efficacy of Rituximab Maintenance in Mantle Cell Lymphoma: Results From the European Mantle Cell Lymphoma Elderly Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(5):538-549.
 61. Hoster E, Pott C. Minimal residual disease in mantle cell lymphoma: insights into biology and impact on treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):437-445.
 62. Jung D, Jain P, Yao Y, Wang M. Advances in the assessment of minimal residual disease in mantle cell lymphoma. *Journal of Hematology & Oncology*. 2020;13(1):127.
 63. Gerson JN, Handorf E, Villa D, et al. Survival Outcomes of Younger Patients With Mantle Cell Lymphoma Treated in the Rituximab Era. *J Clin Oncol*. 2019;37(6):471-480.
 64. 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*. 2023;41(3):555-567.
 65. Wang Y, Jain P, Locke FL, et al. Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma in Standard-of-Care Practice: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(14):2594-2606.
 66. Phillips TJ, Dickinson M, Morschhauser F, et al. Glofitamab Monotherapy Induces High Complete Response Rates in Patients with Heavily Pretreated Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):178-180.
 67. Wang ML, Jain P, Zhao S, et al. Ibrutinib-rituximab followed by R-HCVAD as frontline treatment for young patients (≤ 65 years) with mantle cell lymphoma (WINDOW-1): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(3):406-415.
 68. Guy D, Watkins M, Wan F, et al. A Pilot Study of Acalabrutinib with Bendamustine/Rituximab Followed By Cytarabine/Rituximab (R-ABC) for Untreated Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2020;136:8-9.
 69. Greenwell IB, Switchenko JM, Craig AFM, et al. Bendamustine, Obinutuzumab and Venetoclax Results in High Complete Response Rates in Untreated Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):9373-9374.

70. Smith MR, Jegede O, Martin P, et al. Randomized Phase 2 Trial of First-Line Bendamustine-Rituximab (BR)-Based Induction Followed By Rituximab (R) ± Lenalidomide (L) Consolidation for Mantle Cell Lymphoma ECOG-ACRIN E1411. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):186-188.
71. Smith MR, Jegede O, Martin P, et al. ECOG-ACRIN E1411 randomized phase 2 trial of bendamustine-rituximab (BR)-based induction followed by rituximab (R) ± lenalidomide (L) consolidation for Mantle cell lymphoma: Effect of adding bortezomib to front-line BR induction on PFS. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):7503-7503.
72. Epstein-Peterson ZD, Drill E, Aypar U, et al. Immunochemotherapy plus lenalidomide for high-risk mantle cell lymphoma with measurable residual disease evaluation. *Haematologica*. 2023.
73. Albertsson-Lindblad A, Kolstad A, Laurell A, et al. Lenalidomide-bendamustine-rituximab in patients older than 65 years with untreated mantle cell lymphoma. *Blood*. 2016;128(14):1814-1820.
74. Gressin R, Daguindau N, Tempescul A, et al. A phase 2 study of rituximab, bendamustine, bortezomib and dexamethasone for first-line treatment of older patients with mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2019;104(1):138-146.
75. Portell CA, Jegede O, Bennani NN, et al. Primary Analysis and Results of Bendamustine, Rituximab, and Venetoclax (BR-VEN) for Initial Treatment of Mantle Cell Lymphoma in Subjects over 60 Years of Age (PrE0405). *Blood*. 2023;142(Supplement 1):733-733.
76. Wang M, Belada D, Cheah C, et al. A PHASE 3 STUDY OF ACALABRUTINIB PLUS BENDAMUSTINE AND RITUXIMAB IN ELDERLY (AGED ≥65 Years) TREATMENT-NAIVE PATIENTS WITH MANTLE CELL LYMPHOMA. *Hematological Oncology*. 2019;37(S2):554-555.



Plus de dix ans d'expérience au Canada!



Depuis 2013, la liste des indications s'est allongée, ce qui montre bien notre engagement envers nos patients.

ADCETRIS[®] est indiqué pour^{9,10} :

- Le traitement des patients atteints d'un **LH après échec d'une GACS ou après échec d'au moins deux protocoles de polychimiothérapie** chez des patients non candidats à la GACS[†].
- Le traitement de patients atteints de **LAGCs après échec d'au moins un protocole de polychimiothérapie**[‡].
- Le traitement de consolidation **après une GACS** pour les patients atteints de **LH** présentant un risque accru de rechute ou de progression.
- Le traitement des patients adultes atteints de **LAGCpc ou de MF exprimant le CD30** qui ont subi un traitement systémique antérieur.
- Le traitement de patients atteints de **LH de stade IV qui n'a jamais été traité auparavant**, en association avec AVD.
- Le traitement des **patients adultes atteints de LAGCs, de LTP-NS ou de LTAI** qui n'ont jamais été traités auparavant et dont les tumeurs expriment le CD30, en association avec CHP.

Balayez le code QR pour accéder à la monographie d'ADCETRIS et en savoir plus!



Veuillez consulter la monographie de produit à l'adresse <https://seagen.ca/AdcetrismFR> pour connaître les renseignements importants concernant les contre-indications, les mises en garde et précautions, les effets indésirables, les interactions avec les médicaments et les aliments, les directives posologiques (concernant en particulier la reconstitution du produit et l'interdiction de le mélanger avec d'autres médicaments) et les conditions d'usage clinique. La monographie du produit peut également être obtenue en communiquant avec Seagen Inc. au 1-833-4SEAGEN (1-833-473-2436).

AVD : doxorubicine, vinblastine et dacarbazine; CHP : cyclophosphamide, doxorubicine et prednisonne; GACS : greffe autologue de cellules souches; LAGCpc : lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané; LAGCs : lymphome anaplasique à grandes cellules systémique; LH : lymphome de Hodgkin; LTAI : lymphome T angio-immunoblastique; LTP-NS : lymphome T périphérique non spécifié; MF : mycosis fongicide; R/R : en rechute ou réfractaire

* Remboursé dans toutes les provinces (en date de novembre 2023). Non remboursé dans les territoires, sauf au Yukon. Veuillez consulter la documentation sur l'assurance maladie de votre province pour connaître tous les critères de remboursement¹⁻⁸.

[†] L'efficacité clinique dans un LH en R/R se fondait sur les taux de réponse prometteurs démontrés dans des essais à volet unique. Aucune donnée ne démontre une survie accrue avec ADCETRIS.
[‡] L'efficacité clinique dans un LAGCs en rechute/réfractaire se fondait sur les taux de réponse prometteurs démontrés dans des essais à volet unique. Aucun avantage de survie n'a été établi.

Références : 1. Données internes. 2. Alberta Health Services. Outpatient Cancer Drug Benefit Program (approbation ministérielle : 13 octobre 2023) [Internet]. [Consulté le 26 octobre 2023]. Accessible au : <https://www.albertahealthservices.ca/assets/programs/ps-1025651-drug-benefit-list.pdf>. 3. BC Cancer Provincial Health Services Authority. BC Cancer Benefit Drug List [Internet]. [Mis à jour en octobre 2023; consulté le 26 octobre 2023]. Accessible au : <http://www.bccancer.bc.ca/systemic-therapy-site/Documents/Policy%20and%20Forms/Benefit%20Drug%20List.pdf>. 4. Cancer Care Ontario. Eligibility form: Brentuximab vedotin - in combination with chemotherapy for previously untreated Stage IV Hodgkin lymphoma [Internet]. [Consulté le 26 octobre 2023]. Accessible au : <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/brentuximabvedotin>. 5. Saskatchewan Cancer Agency. Drug Formulary [Internet]. [Mis à jour le 1^{er} octobre 2023; consulté le 26 octobre 2023]. Accessible au : http://www.saskcancer.ca/images/pdfs/health_professionals/drug_formulary/drug_formulary/SCA_Drug_Formulary_-_2023-10-01.pdf. 6. Liste des médicaments. Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) [Internet]. [Mis à jour le 27 septembre 2023; consulté le 26 octobre 2023]. Accessible au : https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/non_indexes/liste-med-etab-2023-09-27-fr.pdf. 7. Prince Edward Island. Health PEI Formulary Drugs for Oncology [Internet]. [Mis à jour le 14 juillet 2023; consulté le 26 octobre 2023]. Accessible au : <https://www.princeedwardisland.ca/sites/default/files/publications/oncologyformulary.pdf>. 8. Yukon Drug Formulary. [Consulté le 26 octobre 2023]. Accessible au : <https://yukon.ca/en/health-and-wellness/medical-professionals/find-drug-coverage-information>. 9. Monographie d'ADCETRIS (brentuximab védotine). Seagen Inc. 11 juin 2021. 10. Business Wire. Seattle Genetics announces Health Canada approval of ADCETRIS[®] (brentuximab vedotin) in combination with chemotherapy in frontline CD30-expressing peripheral T-cell lymphoma [Internet]. [Consulté le 29 mai 2022]. Accessible au : <https://www.businesswire.com/news/home/20191125005237/en/Seattle-Genetics-Announces-Health-Canada-Approval-of-ADCETRIS%2AE-Brentuximab-Vedotin-in-Combination-with-Chemotherapy-in-Frontline-CD30-Expressing-Peripheral-T-Cell-Lymphoma>.

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

CA-BVP-23-I22-MT



À propos de l'autrice



Rena Buckstein, M.D., FRCPC

La D^{re} Rena Buckstein est clinicienne-chercheuse au *Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences*, spécialisée en hématologie maligne. Elle est professeure agrégée au département de médecine de l'Université de Toronto. Elle a suivi sa formation médicale à l'Université de Boston, sa médecine interne, sa spécialité et sa subspecialité en hématologie à Toronto. Elle a par la suite fait un stage postdoctoral de recherche (fellowship) sur les lymphomes et la thérapie à haute dose à l'hôpital Sunnybrook. Elle a également obtenu un diplôme en épidémiologie clinique. Elle a dirigé le groupe de site de l'hématologie pendant 15 ans au *Odette Cancer Center* et y dirige actuellement le programme d'essais cliniques en hématologie. La D^{re} Buckstein a fondé et préside le registre national des syndromes myélodysplasiques (MDS-CAN) qui comprend plus de 1400 patients et elle est une scientifique rattachée au *Sunnybrook Research Institute*. Elle est membre du comité consultatif scientifique de l'*International MDS Foundation*, du sous-comité des essais cliniques en hématologie de la Société canadienne du cancer, coprésidente d'un groupe international de lignes directrices pour le MDS-RIGHT et a présidé des essais cliniques nationaux sur le lymphome et le SMD. Elle est autrice et coautrice de 144 publications et détient des subventions évaluées par les pairs de l'Institut de recherche de la Société canadienne du cancer (IRSCC), des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), de l'Institut ontarien de recherche sur le cancer (IORC) et de la Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC), qui financent la recherche entreprise à l'initiative des chercheurs dans le domaine des SMD et des lymphomes. Elle est lauréate du prix LLSC/UFCW pour la recherche sur la leucémie au Canada. Elle aime enseigner et encadrer les étudiants de premier et deuxième cycles. Ses recherches interventionnelles se concentrent sur les nouvelles thérapies biologiques et immunologiques ciblées pour les hémopathies malignes, en particulier les syndromes myélodysplasiques et la leucémie myéloïde aiguë, ainsi que sur l'amélioration de l'expérience transfusionnelle pour les patients atteints de SMD. Ses recherches non interventionnelles se concentrent sur la documentation longitudinale de la qualité de vie et de ses prédicteurs, ainsi que sur l'impact des facteurs liés au patient, tels que la fragilité et les déficits sur la qualité de vie et les résultats cliniques, indépendamment des facteurs pronostiques liés à la maladie. Elle collabore à la recherche sur les services de santé en ce qui concerne l'expérience « réelle » des thérapies approuvées pour le syndrome myélodysplasique et les coûts/prédicteurs de l'utilisation des ressources de soins de santé. Elle étudie actuellement l'impact de l'hématopoïèse clonale liée à l'âge (ARCH) sur les résultats de la chimiothérapie chez les adultes âgés atteints de cancers lymphoïdes, ainsi que l'association de mutations spécifiques avec la maladie coronarienne occulte chez les patients atteints de SMD.

Établissement : Hématologue, *Odette Cancer Center, Sunnybrook Health Sciences*
Professeure agrégée, département de médecine, Université de Toronto
Responsable des études cliniques en hématologie
Présidente de MDS-CAN

Le traitement des syndromes myélodysplasiques en 2024 au Canada; au delà de la première ligne

Rena Buckstein, M.D., FRCPC

Introduction

Les plus grands défis pour les médecins qui traitent les syndromes myélodysplasiques (SMD) à risque faible et élevé, demeurent la gestion de l'anémie et/ou de la dépendance aux transfusions (DT) après l'échec des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), et les options thérapeutiques après l'échec des agents hypométhylants (AHM). Heureusement, de nouvelles thérapies sont disponibles (ou seront bientôt approuvées), et les innovations en matière de raffinement du pronostic à l'aide du séquençage de nouvelle génération (SNG) peuvent également faciliter une médecine plus précise. La présente revue met en lumière les options disponibles sur le marché (ou qui le seront bientôt) pour améliorer l'anémie et la dépendance transfusionnelle lorsque les ASE échouent et pour gérer les SMD à risque élevé lorsque les AHM échouent ou cessent d'être efficaces. Ces agents ne sont pas tous actuellement financés ou approuvés au Canada, mais certains d'entre eux sont disponibles pour un accès hors indication ou pour un achat.

Contexte des agents stimulant l'érythropoïèse

L'utilisation des ASE dans le traitement de la première ligne du SMD est recommandé par la plupart des lignes directrices pour les patients dont la charge transfusionnelle est faible et dont le taux sérique d'érythropoïétine (EPO) endogène est bas. Les taux de réponse varient entre 20 et 60 %, avec des durées médianes de réponse allant de 12 à 24 mois¹. Dans une grande série multinationale comprenant 1 698 patients, un échec primaire a été observé chez 34 % des patients et 29 % des patients ont connu un échec secondaire (après une réponse initiale) du traitement. L'échec primaire était associé à un risque plus élevé de progression vers une

leucémie myéloïde aiguë (LMA) à 5 ans, qu'un échec secondaire (13,4 % contre 8,1 %; $p = 0,001$), mais la survie médiane ne différait pas entre ces groupes (52,2 contre 60 mois; $p = 0,12$). Les facteurs pronostiques identifiés comme étant liés à l'échec aux ASE étaient : un âge > 75 ans et un risque intermédiaire défini selon le score à l'indice pronostique international révisé (IPSS-R)². Des données récentes ont montré qu'une plus grande complexité génétique (> 3 gènes mutés) est également un facteur pronostique négatif pour la réponse aux ASE³.

Options de deuxième intention après un échec aux ASE

La lénalidomide pour le SMD avec une délétion du chromosome 5q (del5q)

La lénalidomide est un traitement efficace pour les patients atteints de SMD del5q de risque faible avec dépendance transfusionnelle (DT) qui ne répondent plus ou sont réfractaires aux ASE (**Tableau 1**). Dans un essai randomisé de phase 3 comparant un placebo à deux doses de lénalidomide, la lénalidomide à 10 mg par jour pendant 21 jours sur 28 a été associée à une indépendance à l'égard des transfusions de globules rouges chez 56 % des patients, avec un taux de réponse cytogénétique de 50 %. Pour l'ensemble des groupes traités par lénalidomide, la survie globale (SG) à 3 ans et le risque de LMA étaient respectivement de 56,5 % et de 25,1 %. L'indépendance à l'égard de transfusions sanguines de globules rouges (ITGR) pendant ≥ 8 semaines a été associée à des réductions de 47 % et 42 % des risques relatifs de décès et de progression en LMA ou de décès, respectivement ($p = 0,021$ et $0,048$)⁴. La durée médiane de la réponse dans cette étude était de deux ans. Dans une analyse groupée de tous les essais portant sur la lénalidomide chez les patients atteints de SMD

del5q et non-del5q, l'obtention d'une ITGR était associée à une SG améliorée. Outre un âge avancé et une numération plaquettaire plus faible, une ferritine élevée ($> 1\ 600\ \mu\text{g/L}$) et des transfusions de > 6 unités/8 semaines étaient associées à une SG inférieure⁵. La SG était de 23 mois après l'échec à la lénalidomide, avec une survie plus longue pour les patients en rechute ou en perte secondaire d'amélioration hématologique (39 mois) et chez ceux qui ont ensuite reçu des AHM (SG médiane de 39 mois)⁶. L'essai contrôlé randomisé espagnol SINTRA-REV a démontré que l'instauration de la lénalidomide avant la DT, à raison de 5 mg par voie orale (PO) par jour pendant 24 mois, a permis de retarder considérablement le délai avant la DT par rapport au placebo (66 mois contre 11,6 mois) et d'obtenir des taux élevés de rémissions cytogénétiques (87,5 %)⁷. Jusqu'à 20 % des patients arborent des mutations du gène *TP53*. Ces patients ont moins de chances d'obtenir une rémission cytogénétique et présentent un risque cumulé de leucémie sur 5 ans de 77 % (contre 24 % pour ceux qui ne présentent pas ces mutations). Ces patients présentent également des taux plus faibles d'ITGR (50 % contre 75 %)⁸. Les patients porteurs de ces mutations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et il faut envisager des AHM ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique lorsque les réponses sont perdues ou non obtenues.

La lénalidomide pour le SMD sans délétion du chromosome 5q (del5q)

Chez les 90-95 % de patients atteints de SMD à risque faible sans del5q, la lénalidomide est efficace pour inverser la DT, bien qu'à des taux et des durées très réduites (**Tableau 1**). De plus, il n'y a pas d'activité anti-clonale, comme cela a été observé chez les patients avec une del5q. Dans l'étude MDS-005, une ITGR d'une durée ≥ 8 semaines a été observée chez 27 % des patients traités par la lénalidomide. Étant donné que 90 % des patients ont répondu dans les 16 semaines, l'exposition au médicament ne devrait pas dépasser ce délai chez les patients non répondeurs. La durée médiane de l'ITGR avec la lénalidomide a été de 30,9 semaines et la SG médiane de 617 jours. Des taux de réponse plus élevés ont été observés chez les patients dont le taux initial d'érythropoïétine (EPO) endogène était $\leq 500\ \text{mU/mL}$ (34,0 % contre 15,5 % pour les patients dont le taux d'EPO endogène était $> 500\ \text{mU/mL}$). Les événements indésirables survenus sous traitement les plus fréquents

étaient la neutropénie et la thrombocytopénie⁹. La lénalidomide n'a pas eu d'effet négatif sur la qualité de vie liée à la santé, qui s'est améliorée chez les patients répondant au traitement¹⁰. Les mutations somatiques initiales peuvent prédire la réponse, car la proportion de patients ayant atteint une ITGR ≥ 8 semaines était significativement plus faible chez ceux qui présentaient des mutations *ASXL1* que chez ceux qui n'en présentaient pas (10,3 % contre 31,7 %; $p = 0,031$). Qui plus est, la proportion de patients atteignant une ITGR ≥ 8 semaines était nominalement plus élevée chez ceux présentant des mutations *DNMT3A* (43,8 %), des mutations *SF3B1* (42,9 %) et des mutations *EZH2* (44 %)¹¹.

Le luspatercept dans le SMD avec sidéroblastes en couronne (SC) ou mutation SF3B1

Les patients atteints de SMD avec SC ont des durées de réponse plus courtes aux ASE¹². Le luspatercept est une protéine de fusion recombinante qui se lie à certains ligands sélectionnés de la superfamille du facteur de croissance transformant bêta (TGF- β), ce qui inhibe la voie de signalisation SMAD2/SMAD3, permettant ainsi la maturation des érythrocytes par la différenciation des précurseurs érythroïdes au stade avancé¹³. Sur la base des résultats prometteurs de l'étude de phase 2 PACE¹⁴, en particulier chez les patients avec des SC, le luspatercept a ensuite été évalué dans une étude randomisée à double insu et contrôlée par placebo (MEDALIST) chez des patients avec une maladie en rechute ou réfractaire, ou ne pouvant pas recevoir d'ASE (**Tableau 1**). Une ITGR ≥ 8 semaines a été observée chez 38 % des patients du groupe luspatercept, contre 13 % des patients recevant un placebo, et sur 48 semaines, 33 % (contre 12 % dans le groupe placebo) ont atteint et maintenu une ITGR de ≥ 12 semaines. Les patients les plus susceptibles d'atteindre l'indépendance aux transfusions (IT) étaient ceux dont la charge transfusionnelle était la plus faible (80 % c. 37 % avec une charge transfusionnelle faible [< 4 unités/8 semaines] contre une charge transfusionnelle intermédiaire [4 à 6 unités /8 semaines]). La probabilité de réponse au luspatercept était très faible (9 %) chez les patients présentant une charge transfusionnelle élevée (≥ 6 unités/8 semaines). Le luspatercept a permis d'obtenir des taux d'ITGR de 40 %, contrairement aux faibles taux de réponse aux ASE observés, lorsque le taux d'EPO endogène dépasse 200 U/L. Malheureusement, certains patients

Agent	Étude	Devis	IT	Détails
Lénalidomide del5q	Phase 3 MDS-003 MDS-004	Lénalidomide c. placebo	56 %	<ul style="list-style-type: none"> L'atteinte d'une ITGR est associée à une amélioration de la SG Durée médiane de l'IT : 2 ans Les AHM peuvent être efficaces après la lénalidomide 10 à 20 % présentent des mutations TP53 : réponses et durée plus faibles; SSL plus faible Une amorce avant la DT est associée à une SST améliorée
Lénalidomide non del5q	Phase 3 MDS-005	Lénalidomide c. placebo	27 %	<ul style="list-style-type: none"> Pas très durable Myélosuppression Amélioration de la QV chez les répondants Des réponses supérieures avec des taux d'EPO plus bas au départ et absence de mutations ASXL1
Luspatercept	Phase 3 MEDALIST	Luspatercept c. placebo	38 %	<ul style="list-style-type: none"> Seulement pour les SMD-SC et DT Réponse associée à une charge transfusionnelle plus faible, taux d'EPO plus bas Plus longue période d'IT : 31 semaines Réponse agnostique aux mutations somatiques Les doses les plus élevées sont souvent nécessaires (1,75 mg/kg)
Imételstat	Phase 3 IMERGE	Imételstat c. placebo	40 %	<ul style="list-style-type: none"> Les patients recrutés avaient une charge transfusionnelle plus élevée que dans MEDALIST Durée médiane d'IT : 52 semaines Actif dans les sous-types non SC et charge transfusionnelle élevée Activité anti-clonale appréciée
Décitabine-cédazuridine	Phase 3 ASCERTAIN	Décitabine PO c. IV	48 %	<ul style="list-style-type: none"> Comprend 69/133 patients d'un essai plus large incluant le risque élevé Myélosuppression : neutropénie (59 %) et thrombocytopénie (58 %) SG médiane et SSL non atteinte

Tableau 1 : Essais cliniques sur les traitements pour la maladie à risque faible, après un échec aux ASE; avec l'aimable autorisation de Rena Buckstein, M.D., FRCPC

Abréviations : AHM : agents hypométhylants; ASE : agents stimulant l'érythropoïèse; EPO : érythropoïétine; DT : dépendance transfusionnelle; IT : indépendance aux transfusions; ITGR : indépendance transfusionnelle aux globules rouges; IV : intraveineux; PO : per os; QV : qualité de vie; RC : réponse complète; SC : sidéroblastes en couronne; SG : survie globale; SMD-SC : syndrome myélodysplasique avec sidéroblastes en couronne; SSL : survie sans leucémie; SST : survie sans transformation; TRO : taux de réponse objective.

Agent	Étude	Devis	IT	Détails
CHIMIO en induction	Plusieurs		9 à 11 mois	<ul style="list-style-type: none"> Transition vers la greffe
Vénétoclax	Phase 1/2	En mode ouvert	IT 36 %; RC 7 %; SG : 12,6 mois	<ul style="list-style-type: none"> Transition vers la greffe Myélosuppression ++
Ivosidénib	Phase 1	En mode ouvert	TRO 83 % RC 39 % SG : 36 mois IT 67 %	<ul style="list-style-type: none"> Pour les 3 % avec mutations IDH1 Non remboursé Syndrome de différenciation et allongement de l'intervalle QTc
Énasidénib	Phase 1	En mode ouvert	TRO 43 % RC 35 % SG : 20 mois IT 30 %	<ul style="list-style-type: none"> Pour les 5 % avec mutations IDH2 Non remboursé

Tableau 2 : Essais cliniques sur les traitements, après un échec aux AHM; avec l'aimable autorisation de Rena Buckstein, M.D., FRCPC
Abréviations : AHM : agents hypométhylants; IT : indépendance aux transfusions; RC : réponse complète; SG : survie globale; TRO : taux de réponse objective.

traités par luspatercept ont encore eu besoin de transfusions intermittentes de globules rouges et la durée médiane de la plus longue période d'IT a été de 30,6 semaines (contre 13,6 semaines dans le groupe placebo). Un autre enseignement tiré de cette étude est que la plupart des patients ont finalement eu besoin de la dose la plus élevée de luspatercept (1,75 mg/kg) pour obtenir ou maintenir une réponse. Chez les patients ayant une charge transfusionnelle modérée ou des taux d'EPO > 200 U/L, il est raisonnable de commencer le luspatercept à 1,33 mg/kg et d'augmenter rapidement la dose, étant donné les taux de réponse plus faibles attendus chez ces patients¹⁵. Un essai à devis ouvert de phase 3b examinant le luspatercept à la dose maximale de 1,75 mg/kg est en cours.

Dans certains cas, le luspatercept a permis d'obtenir une ITGR ou une réduction pertinente de la charge transfusionnelle par rapport à la valeur initiale, et qui a été perdue par la suite. Dans une étude du *Moffitt Cancer Center* aux États-Unis, 5/7 (71 %) patients ayant perdu la réponse au luspatercept ont répondu à l'ajout d'ASE (2^e échec), mais le taux de réponse n'était que de 17 % (3/18) chez les patients ayant subi un échec primaire au luspatercept¹⁶. Le luspatercept, en association avec le roxadustat et la lénalidomide, est en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques prospectifs pour les patients chez qui le traitement par ASE a échoué.

L'iméltelstat

L'iméltelstat, qui n'est présentement pas disponible au Canada, est un oligonucléotide qui se lie au modèle d'ARN de la télomérase humaine et agit comme un puissant inhibiteur compétitif de l'activité enzymatique de la télomérase. En ciblant les cellules qui ont une activité télomérase accrue, l'iméltelstat induit sélectivement l'apoptose des cellules progénitrices hématopoïétiques malignes, ce qui facilite la récupération de la moelle osseuse et l'amélioration de l'érythropoïèse^{17,18}. IMERGE a évalué l'iméltelstat par rapport à un placebo dans le cadre d'une étude à double insu (randomisation 2:1) incluant une population de patients DT à risque faible semblable à celle de MEDALIST, mais dans tous les sous-types de SMD selon la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS/WHO), à tous les niveaux d'EPO et dans une population plus lourdement DT (médiane de 6 unités/8 semaines) (**Tableau 1**). Le médicament a été administré par voie intraveineuse (IV) à une dose fixe de 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines.

Des sidéroblastes en couronne ont été observés chez 62 % des patients. Une ITGR ≥ 8 semaines a été atteinte chez 40 % des patients du groupe iméltelstat contre 15 % des patients du groupe placebo. Le taux de réponse objective (TRO) était plus élevé chez les patients avec SC (45 %) mais restait tout à fait respectable chez les patients atteints de SMD sans SC (32 %). Le TRO de 34 % était par ailleurs assez impressionnant pour les patients qui avaient une DT importante, définie comme > 6 unités/8 semaines. Il était encore plus élevé (TRO : 45 %) pour ceux qui avaient de 4-6 unités/8 semaines. La durée médiane de l'ITGR dans le groupe iméltelstat était de 51,6 semaines contre 13 semaines dans le groupe placebo. L'augmentation médiane de l'hémoglobine sanguine était de 35,5 g/L. Une activité anti-clonale a également été observée, comme le montre l'obtention de réponses cytogénétiques chez 35 % des patients dans le groupe iméltelstat. De plus, la réduction de la fréquence allélique des variants de *SF3B1*, *TET2*, *DNMT3A* et *ASXL1* était numériquement plus importante avec l'iméltelstat qu'avec le placebo et était en corrélation avec l'ITGR. Une amélioration de la fatigue a été observée plus rapidement avec l'iméltelstat, et une proportion plus élevée de patients ayant répondu à cet agent a montré une amélioration soutenue et pertinente des scores de fatigue par rapport aux patients n'ayant pas répondu. L'iméltelstat a cependant entraîné une thrombocytopénie (62 %) et une neutropénie (68 %) de grade 3-4 réversible. Cet agent, qui vient tout juste d'être approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis et, espérons-le, sera ensuite soumis à l'approbation de Santé Canada¹⁹.

Les agents hypométhylants

Malgré le bénéfice de survie observé avec les AHM dans la maladie à risque élevé, les AHM azacitidine et décitabine ont une activité en monothérapie dans les SMD à risque faible. Dans l'étude ASCERTAIN, 69 des 133 patients recrutés présentaient une maladie à risque faible (93 % INT-1, 7% faible). Le TRO de la décitabine/cédazuridine orale (rémission complète [RC], rémission partielle [RP] ou RC + amélioration des paramètres hématologiques dans la moelle) était de 57 %, et le taux d'ITGR étaient de 48 %. Cet agent a été associé à de la neutropénie (59 %) et de la thrombocytopénie (58 %). Avec un suivi médian d'environ 32 mois, la survie médiane sans leucémie (SSL) ou la SG n'a pas été atteinte²⁰. L'azacitidine sous-cutanée et la décitabine IV pendant 3

jours sont également actives en monothérapie dans les SMD à risque faible²¹, mais elles sont moins pratiques à administrer que la décitabine-cédazuridine orale, qui est pharmacocinétiquement identique à la décitabine IV. Dans une étude rétrospective récente du *MD Anderson Cancer Center* et du *Moffitt Cancer Center*, le TRO des AHM dans les SMD à risque faible était de 36 %. Le nombre médian de cycles administrés était de 6 (intervalle 1 à 64 cycles) et la durée médiane de la réponse était de 7 mois (intervalle 1 à 73 mois). La majorité (54 à 77 %) des patients continuaient à présenter une maladie à risque faible au moment de l'échec à l'AHM, telle qu'évaluée par l'IPSS-R et l'IPSS. La survie médiane sans transformation et la SG étaient respectivement de 15 et 17 mois, sans qu'aucune différence n'ait été observée entre les deux types d'AHM administrés. Les patients dont le risque est resté faible au moment de l'échec de l'AHM ont bénéficié d'une SG plus longue (3 ans). Ceux qui ont reçu une thérapie de sauvetage (par rapport aux meilleurs soins de soutien) ont également vécu plus longtemps²².

Le traitement de deuxième ligne chez les patients ayant une maladie à risque élevé

La SG médiane des patients atteints de SMD à risque élevé et traités par AHM est de 17,5 mois²³, et la durée médiane de la réponse est de 9 à 15 mois. Les patients qui rechutent ou qui sont réfractaires à un AHM en traitement de première ligne ont une survie courte de 4 à 6 mois²⁴, et moins d'un tiers d'entre eux survivent un an²⁵. Un modèle pronostique post-AHM composé de l'âge, du statut de performance, d'un caryotype complexe, de blastes médullaires > 20 %, de la numération plaquettaire et de la dépendance aux transfusions de globules rouges, sépare en deux catégories de risque les patients atteints de SMD évalués après l'échec à un AHM : un risque plus faible avec une SG médiane de 11 mois, et un risque plus élevé avec une SG médiane de 4,5 mois²⁶. La résistance aux AHM peut être définie comme une résistance primaire comprenant l'un des éléments suivants : maladie stable sans l'un des éléments suivants; amélioration des paramètres hématologiques, RC ou RP, moelle hypoplasique et pancytopenique ou progression vers un SMD à risque plus élevé ou une LMA après 4 à 6 cycles. Il y a résistance secondaire lorsque, après une réponse initiale (RC, RP ou améliorations des paramètres hématologiques), le patient présente l'un des scénarios de résistance primaire²⁷. Il convient d'appliquer les critères de

réponse et de progression révisés consensuels de l'*International Working Group (IWG)* pour la maladie à risque élevé²⁸. Quelles sont les options thérapeutiques actuelles pour ces patients? Malheureusement, en l'absence de GCSH ou d'essai clinique, les options thérapeutiques sont présentement limitées.

Chimiothérapie intensive

Une chimiothérapie d'induction de type LMA peut être envisagée chez des patients sélectionnés présentant un SMD avec un bon état de performance, en tant que transition (pont) vers la greffe, ce qui s'est traduit par une SG médiane de 8,9²⁴ à 10,8 mois²⁹ et un TRO de 41 % (**Tableau 2**). Chez les patients qui progressent vers la LMA, le CPX-351 peut être une autre option de traitement pour les patients candidats à une GSCH³⁰ et cette stratégie est en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques pour les patients atteints de SMD à risque élevé.

Vénétoclax

Une augmentation des taux de BCL-2 et une diminution des taux de MCL-1 ont été décrites à la suite d'un traitement par AHM. Il est possible que le vénétoclax puisse rétablir la réactivité des cellules résistantes aux AHM (**Tableau 2**)³¹. Dans une étude multicentrique à devis ouvert menée chez 44 patients atteints de SMD récidivant/réfractaire (R/R), le vénétoclax, à des doses croissantes (100 à 400 mg x 14 jours), a été évalué en association avec l'azacitidine, aux doses habituelles. La posologie recommandée pour la phase 2 a été fixée à 400 mg PO par jour x 14 jours. Chez les 37 patients dont la réponse a pu être évaluée, le taux de RC était de 7 % et le taux de RC médullaire de 32 %, avec un délai médian de réponse de 1,2 mois et une durée médiane de réponse de 8,6 mois. Parmi ceux ayant obtenu une RC médullaire, 43 % ont également obtenu une amélioration hématologique, et 36 % des patients ont obtenu une indépendance transfusionnelle aux globules rouges et aux plaquettes pendant 4,3 mois. La SG médiane était de 12,6 mois, la SSP médiane de 8,6 mois et 21 % des patients ont pu bénéficier d'une GCSH. Il s'agit donc d'une option thérapeutique pour réduire le nombre de blastes chez les patients admissibles à la GCSH. Ce schéma thérapeutique est hautement myélosuppresseur, avec une neutropénie fébrile observée chez 34 % des patients et une pneumonie chez 23 % d'entre eux. Des décès, éventuellement liés à ce traitement, sont survenus chez 9 % des patients dans les 30 jours suivant le dernier

traitement de l'étude. Le TRG chez les six patients porteurs de mutations *IDH2* dans cette étude était de 83 %³². D'autres études sur cette association d'agents sont en cours (NCT04160052).

Inhibiteurs d'*IDH1* et d'*IDH2*

Bien que les mutations *IDH* soient peu fréquentes dans les SMD (3,6 % *IDH1*, 5 % *IDH2*), la FDA a approuvé l'ivosidénib, un inhibiteur d'*IDH1*, sur la base d'une étude de phase 1 menée chez 18 adultes âgés de 61 à 82 ans atteints de SMD R/R avec *IDH1* muté (**Tableau 2**). À la dose de 500 mg PO par jour, 83 % des patients ont obtenu une réponse objective et 39 % une RC, après une médiane de deux mois de traitement. Globalement, la durée médiane du traitement était de 9,3 mois et la survie globale de 36 mois. Parmi les neuf patients qui présentaient une DT aux globules rouges ou aux plaquettes au départ, 67 % ont obtenu une IT. Les toxicités peuvent inclure le syndrome de différenciation et l'allongement de l'intervalle QTc³³. L'étude du GFM IDIOME, qui est en cours, confirme les taux de réponse élevés (50 %) dans les SMD R/R avec *IDH1* muté traités par ivosédinib (n = 7/13) et même dans la maladie à risque faible avec une anémie résistante à l'EPO³⁴. L'énasidénib, un inhibiteur d'*IDH2*, est également actif en monothérapie chez 48 % des patients atteints de SMD réfractaire à un AHM et présentant des mutations *IDH2* (RC 35 %, RC médullaire + amélioration hématologique 13 %, ITGR 30 %) (**Tableau 2**)³⁵. Dans cette étude, la SG médiane était de 20 mois, mais elle n'a pas encore été atteinte chez les 8 patients ayant obtenu une RC ou une RC médullaire. De nombreux essais cliniques évaluent l'ivosédinib, l'énasidénib et de nouveaux inhibiteurs d'*IDH* en association avec des AHM en première ligne et en rechute. Il y a une pléthore d'essais cliniques en cours sur des agents expérimentaux et des associations dans le SMD R/R et la LMA. La thérapie par lymphocytes T à récepteur d'antigène chimérique (CAR-T) dirigée contre les antigènes myéloïdes, notamment CD33, CD123, CLL-1, CD70 et TIM-3³⁶, est également à l'étude dans la maladie en rechute ou réfractaire³⁷.

Conclusion

De nouveaux agents destinés à être utilisés en deuxième intention dans les SMD à risque faible ou élevé font leur apparition, malgré une stagnation de près d'une décennie. Les essais cliniques restent essentiels pour progresser et le séquençage de nouvelle génération en

série est d'une extrême importance pour aider à guider les thérapies de précision, telles que le luspatercept pour les maladies avec *SF3B1* muté, la lénalidomide pour les maladies del5q, et l'ivosédinib et l'énasidénib pour les maladies avec *IDH1* et *IDH2* mutés. De nouveaux agents de maturation érythroïde se profilent à l'horizon et nous attendons les résultats de l'étude VERONA (phase 3 de Vén/Aza c. Aza seul) en tant que traitement de première intention pour la maladie à risque élevé, qui pourrait bien établir une nouvelle norme de soins dans ce contexte.

Autrice correspondante :

Rena Buckstein, M.D., FRCPC

Courriel : rena.buckstein@sunnybrook.ca

Divulgations des liens financiers :

Financement à la recherche : BMS, TAIHO;

Honoraires : BMS, TAIHO, AbbVie

Références :

1. Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood*. Jan 15 2008;111(2):574-82.
2. Park S, Hamel JF, Toma A, et al. Outcome of Lower-Risk Patients With Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol*. May 10 2017;35(14):1591-1597. doi:10.1200/JCO.2016.71.3271
3. Caballero JC, Dávila J, López-Pavía M, et al. Outcomes and effect of somatic mutations after erythropoiesis stimulating agents in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2024;15:20406207231218157. doi:10.1177/20406207231218157
4. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. Oct 6 2011;118(14):3765-76. doi:10.1182/blood-2011-01-330126
5. Santini V, Giagounidis A, Pelligra CG, et al. Impact of Lenalidomide Treatment on Overall Survival in Patients With Lower-Risk, Transfusion-Dependent Myelodysplastic Syndromes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. Sep 2022;22(9):e874-e883. doi:10.1016/j.clml.2022.05.001
6. Prebet T, Cluzeau T, Park S, et al. Outcome of patients treated for myelodysplastic syndromes with 5q deletion after failure of lenalidomide therapy. *Oncotarget*. Oct 10 2017;8(47):81926-81935. doi:10.18632/oncotarget.18477
7. López Cadenas F, Lumbreras E, González T, et al. Evaluation of Lenalidomide (LEN) Vs Placebo in Non-Transfusion Dependent Low Risk Del(5q) MDS Patients. Final Results of Sintra-REV Phase III International Multicenter Clinical Trial. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):1109-1111. doi:10.1182/blood-2022-168718
8. Jädersten M, Saft L, Smith A, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol*. May 20 2011;29(15):1971-9. doi:10.1200/jco.2010.31.8576

9. Santini V, Almeida A, Giagounidis A, et al. Randomized Phase III Study of Lenalidomide Versus Placebo in RBC Transfusion-Dependent Patients With Lower-Risk Non-del(5q) Myelodysplastic Syndromes and Ineligible for or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol*. 09 01 2016;34(25):2988-96. doi:10.1200/JCO.2015.66.0118
10. Santini V, Almeida A, Giagounidis A, et al. The Effect of Lenalidomide on Health-Related Quality of Life in Patients With Lower-Risk Non-del(5q) Myelodysplastic Syndromes: Results From the MDS-005 Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. Feb 2018;18(2):136-144.e7. doi:10.1016/j.clml.2017.12.004
11. Santini V, Fenaux P, Giagounidis A, et al. Impact of somatic mutations on response to lenalidomide in lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes patients. *Leukemia*. Mar 2021;35(3):897-900. doi:10.1038/s41375-020-0961-3
12. Hellström-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol*. Jan 1995;89(1):67-71. doi:10.1111/j.1365-2141.1995.tb08909.x
13. Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, et al. Transforming growth factor- β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med*. Apr 2014;20(4):408-14. doi:10.1038/nm.3512
14. Platzbecker U, Götze KS, Kiewe P, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Luspatercept for Anemia Treatment in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Phase II PACE-MDS Study. *J Clin Oncol*. Aug 23 2022;JCO2102476. doi:10.1200/JCO.21.02476
15. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 01 09 2020;382(2):140-151. doi:10.1056/NEJMoa1908892
16. Komrokji RS, Aguirre LE, Al Ali N, et al. Synergistic Activity of Luspatercept and Erythroid Stimulating Agents Combination for Treatment of Anemia in Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):6917-6919. doi:10.1182/blood-2022-169560
17. Wang X, Hu CS, Petersen B, et al. Imetelstat, a telomerase inhibitor, is capable of depleting myelofibrosis stem and progenitor cells. *Blood Adv*. Sep 25 2018;2(18):2378-2388. doi:10.1182/bloodadvances.2018022012
18. Asai A, Oshima Y, Yamamoto Y, et al. A novel telomerase template antagonist (GRN163) as a potential anticancer agent. *Cancer Res*. Jul 15 2003;63(14):3931-9.
19. Platzbecker U, Santini V, Fenaux P, et al. Imetelstat in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes who have relapsed or are refractory to erythropoiesis-stimulating agents (IMerge): a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. Jan 20 2024;403(10423):249-260. doi:10.1016/S0140-6736(23)01724-5
20. Garcia-Manero G, McCloskey JK, Griffiths EA, et al. Oral Decitabine/Cedazuridine in Patients with Lower Risk Myelodysplastic Syndrome: A Longer-Term Follow-up of from the Ascertain Study. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):66-66. doi:10.1182/blood-2021-144648
21. Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G, et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN. *Blood*. 09 28 2017;130(13):1514-1522. doi:10.1182/blood-2017-06-788497
22. Jabbour EJ, Garcia-Manero G, Strati P, et al. Outcome of patients with low-risk and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome after hypomethylating agent failure: a report on behalf of the MDS Clinical Research Consortium. *Cancer*. Mar 15 2015;121(6):876-82. doi:10.1002/cncr.29145
23. Adès L, Girshova L, Doronin VA, et al. Pevonedistat plus azacitidine vs azacitidine alone in higher-risk MDS/chronic myelomonocytic leukemia or low-blast-percentage AML. *Blood Adv*. Sep 13 2022;6(17):5132-5145. doi:10.1182/bloodadvances.2022007334
24. Prébet T, Gore SD, Esterni B, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol*. Aug 20 2011;29(24):3322-7. doi:10.1200/JCO.2011.35.8135
25. Jabbour E, Garcia-Manero G, Batty N, et al. Outcome of patients with myelodysplastic syndrome after failure of decitabine therapy. *Cancer*. Aug 15 2010;116(16):3830-4. doi:10.1002/cncr.25247
26. Prebet T, Fenaux P, Vey N, Myelodysplasies GfD. Predicting outcome of patients with myelodysplastic syndromes after failure of azacitidine: validation of the North American MDS consortium scoring system. *Haematologica*. Oct 2016;101(10):e427-e428. doi:10.3324/haematol.2016.150714
27. Santini V. How I treat MDS after hypomethylating agent failure. *Blood*. Feb 07 2019;133(6):521-529. doi:10.1182/blood-2018-03-785915
28. Zeidan AM, Platzbecker U, Bewersdorf JP, et al. Consensus proposal for revised International Working Group 2023 response criteria for higher-risk myelodysplastic syndromes. *Blood*. Apr 27 2023;141(17):2047-2061. doi:10.1182/blood.2022018604
29. Ball B, Komrokji RS, Adès L, et al. Evaluation of induction chemotherapies after hypomethylating agent failure in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. Aug 28 2018;2(16):2063-2071. doi:10.1182/bloodadvances.2018015529
30. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. Sep 10 2018;36(26):2684-2692. doi:10.1200/JCO.2017.77.6112
31. Bogenberger JM, Kornblau SM, Pierceall WE, et al. BCL-2 family proteins as 5-Azacitidine-sensitizing targets and determinants of response in myeloid malignancies. *Leukemia*. Aug 2014;28(8):1657-65. doi:10.1038/leu.2014.44
32. Zeidan AM, Borate U, Pollyea DA, et al. A phase 1b study of venetoclax and azacitidine combination in patients with relapsed or refractory myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. Feb 2023;98(2):272-281. doi:10.1002/ajh.26771
33. Sallman DA, Foran JM, Watts JM, et al. Ivosidenib in patients with IDH1-mutant relapsed/refractory myelodysplastic syndrome (R/R MDS): Updated enrollment and results of a phase 1 dose-escalation and expansion substudy. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16_suppl):7053-7053. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7053
34. Sebert M, Cluzeau T, Beyne Rauzy O, et al. Ivosidenib Monotherapy Is Effective in Patients with IDH1 Mutated Myelodysplastic Syndrome (MDS): The Idiome Phase 2 Study By the GFM Group. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):62-62. doi:10.1182/blood-2021-146932
35. DiNardo CD, Venugopal S, Lachowicz C, et al. Targeted therapy with the mutant IDH2 inhibitor enasidenib for high-risk IDH2-mutant myelodysplastic syndrome. *Blood Adv*. Jun 13 2023;7(11):2378-2387. doi:10.1182/bloodadvances.2022008378
36. Vishwasrao P, Li G, Boucher JC, Smith DL, Hui SK. Emerging CAR T Cell Strategies for the Treatment of AML. *Cancers (Basel)*. Feb 27 2022;14(5)doi:10.3390/cancers14051241
37. Chua CC, Cheok KPL. Taking a step forward in CAR T-cell therapy for acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome. *Lancet Haematol*. Mar 2023;10(3):e161-e162. doi:10.1016/S2352-3026(23)00002-9

MAINTENANT INDIQUÉ dans le LF

BRUKINSA : LE SEUL INHIBITEUR DE LA BTK INDIQUÉ DANS CINQ DIFFÉRENTS CANCERS HÉMATOLOGIQUES À CELLULES B

LLC

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE
CHRONIQUE

LF

LYMPHOME
FOLLICULAIRE

LCM

LYMPHOME À CELLULES
DU MANTEAU

LZM

LYMPHOME DE LA
ZONE MARGINALE

MW

MACROGLOBULINÉMIE
DE WALDENSTRÖM

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS SUR L'INNOCUITÉ

BRUKINSA (zanubrutinib) est indiqué :

- pour le traitement des patients adultes atteints de la macroglobulinémie de Waldenström (MW)
- pour le traitement des patients adultes atteints du lymphome à cellules du manteau (LCM) ayant reçu au moins un traitement antérieur
- pour le traitement des patients adultes atteints du lymphome de la zone marginale (LZM) ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anti-CD20
- pour le traitement d'adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC)
- en association avec l'obinutuzumab pour le traitement des patients adultes atteints du lymphome folliculaire (LF) récidivant ou réfractaire de grade 1, 2 ou 3a après au moins 2 traitements systémiques antérieurs

Veuillez consulter la monographie de produit de BRUKINSA au BRUKINSA.ca/MP pour des informations importantes concernant :

- Les contre-indications chez les patients qui présentent une hypersensibilité au zanubrutinib ou à l'un des ingrédients de la préparation
- Les mises en garde et précautions les plus importantes concernant la supervision par un professionnel de la santé et les hémorragies graves
- Les autres mises en garde et précautions pertinentes concernant : les deuxièmes cancers primitifs; la fibrillation et le flutter auriculaire; la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines; les cytopénies; les infections; le syndrome de lyse tumorale; les considérations péri-opératoires; les effets sur la fertilité; le risque tératogène; l'allaitement durant un traitement par BRUKINSA, la maladie pulmonaire interstitielle (MPI) et les hémorragies
- L'utilisation clinique, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et les considérations posologiques

La monographie de produit est également disponible en téléphonant au 1-877-828-5598.

BTK = *Bruton's tyrosine kinase* (tyrosine kinase de Bruton).

Référence : 1. Monographie de produit BRUKINSA (zanubrutinib). BeiGene Canada. 31 janvier 2024.



Visitez le BRUKINSA.ca/fr
pour explorer les données.

BRUKINSA et BeiGene sont des marques déposées détenues par BeiGene, Ltd. ou ses affiliés.
© BeiGene, Ltd. 2024. Tous droits réservés.
0224-BRU-PRC-032

 **Pr Brukinsa**[®]
zanubrutinib 80 mg capsules

À propos des auteurs



Lisa Bilston, M.D., FRCPC

La D^e Lisa Bilston termine actuellement sa résidence en hématologie à l'Université de Calgary, où elle a aussi effectué ses études de médecine et sa formation en médecine interne. Elle commencera à travailler comme hématologue au *Central Alberta Cancer Center* et à l'Hôpital régional de Red Deer.

Établissement : Département d'hématologie et d'hématologie maligne, Université de Calgary.



Kareem Jamani, M.D., FRCPC

Le D^r Kareem Jamani est professeur adjoint d'enseignement clinique à l'Université de Calgary et médecin traitant au *Tom Baker Cancer Centre* et au *Alberta Blood & Marrow Transplant Program*. Sa pratique clinique porte sur les cancers myéloïdes, les leucémies aiguës et les greffes de cellules souches allogéniques. Les intérêts de recherches du D^r Jamani se penchent sur les toxicités après la greffe, la survie et la qualité de vie.

Établissement : Département d'hématologie et d'hématologie maligne, Université de Calgary.

Prise en charge de la leucémie myéloïde chronique intolérante ou résistante au traitement de première intention

Lisa Bilston, M.D., FRCPC
Kareem Jamani, M.D., FRCPC

Introduction

L'histoire naturelle de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique (PC) a changé grâce aux progrès réalisés dans le traitement de cette maladie, et la plupart des patients devraient avoir une espérance de vie normale¹. L'objectif du traitement pour la majorité des patients est d'obtenir une réponse moléculaire profonde (RMP) à long terme, avec la possibilité d'arrêter les médicaments et d'obtenir une rémission sans traitement (RST)¹. Actuellement, six thérapies orales ont été approuvées au Canada pour la LMC en phase chronique : (1) l'imatinib - un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de 1^{re} génération; (2) le dasatinib, (3) le nilotinib et (4) le bosutinib - des ITK de 2^e génération; (5) le ponatinib - un ITK de 3^e génération; et (6) l'asciminib - un inhibiteur ciblant spécifiquement la poche myristoylée d'ABL1 (STAMP). Le traitement classique de la LMC-PC consistait à administrer de l'imatinib en première intention et à passer à un ITK de deuxième génération (ITK 2G) en cas de résistance ou d'intolérance au traitement. Les patients se voient de plus en plus prescrire un ITK 2G d'emblée dans le but d'obtenir des rémissions moléculaires plus rapides et plus profondes ainsi qu'une RST².

Des défis se posent dans la LMC lorsque le traitement par deux ITK (imatinib + ITK 2G), ou par un ITK de deuxième génération échoue, étant donné le manque de données probantes pour éclairer la prise de décision clinique à ce stade.

Le présent article vise à définir l'échec du traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase et à guider le choix pour le traitement de deuxième ligne, après l'échec du traitement de première intention.

Définition de l'échec thérapeutique dans la LMC-PC

L'échec à un ITK peut être défini comme (1) une résistance - une absence de réponse hématologique ou l'impossibilité d'atteindre les jalons moléculaires ou (2) une intolérance - tout événement indésirable ou toxicité hématologique nécessitant un changement de traitement.

Les lignes directrices du *European Leukemia Net* (ELN) 2020 définissent les étapes de la réponse moléculaire dans la LMC-PC à 3, 6 et 12 mois pendant le traitement de première et de deuxième intention par un ITK¹. La réponse moléculaire est évaluée par le ratio de transcrits BCR-ABL1 et de transcrits ABL1 sur l'échelle internationale (IS) et rapportée en tant que % de BCR::ABL1 sur une échelle logarithmique. Les réponses sont divisées en trois zones : (1) optimale - le traitement peut être poursuivi sans modification; (2) alerte - risque de résistance au traitement, avec une réflexion approfondie sur la poursuite ou le changement de traitement; et (3) échec - résistance bien définie au traitement nécessitant un changement de traitement (**Tableau 1**)¹. Les lignes directrices du NCCN 2021 proposent des étapes similaires³.

Les résultats à long terme des essais pivots qui ont mené aux approbations des ITK de première et de deuxième génération dans le traitement de première ligne de la LMC-PC mettent en évidence les taux et les raisons de l'abandon du traitement (**Tableau 2**)⁴⁻⁷. Le suivi à dix ans de l'essai IRIS, portant sur l'imatinib dans le traitement de 1^{re} ligne de la LMC-PC, a révélé un taux d'abandon de 49,2 % - 16 % en raison d'une résistance et 7 % en raison d'une intolérance⁴. Le suivi sur cinq à dix ans des ITK 2G dans le traitement de 1^{re} intention de la LMC-PC a révélé

	Réponse optimale	Avertissement	Échec
3 mois	≤ 10 %	> 10 %	> 10 % si confirmée aux mois 1 à 3
6 mois	≤ 1 %/RCyC	> 1 à 10 %	> 10 %
12 mois	≤ 0,1 %/RMM	> 0,1 à 1 %	> 1 %
À tout moment	≤ 0,1 %/RMM	> 0,1 à 1 %, Perte ≤ 0,1 %	> 1 %, mutations de résistance, cytogénétique à risque élevé

Tableau 1 : Jalons pour traiter le BCR-ABL1 sur l'échelle internationale (IS); avec l'aimable autorisation de Lisa Bilston, M.D., FRCPC et Kareem Jamani, M.D., FRCPC

Abbréviations : RCyC : réponse cytogénétique complète, RMM : réponse moléculaire majeure.

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib		Bosutinib
Essai	IRIS ⁴ (10 ans, n = 553)	DASISION ⁵ (5 ans, n = 258)	ENESTnd ⁶ (10 ans) 300 mg 2 f.p.j. (n = 282) 400 mg 2 f.p.j. (n = 281)		BFORE ⁷ (5 ans, n = 268)
Taux d'arrêt du traitement	49,2 % (n = 272))	39 % (n = 100)	62 % (n = 175)	65 % (n = 182)	40 % (n = 108)
Échec du traitement/résistance	16 % (n = 88)	11 % (n = 28)	5 % (n = 13)	6 % (n = 17)	5 % (n = 15)
Intolérance	7 % (n = 38)	16 % (n = 42)	21 % (n = 62)	34 % (n = 98)	19 % (n = 53)

Tableau 2 : Taux et raisons de l'arrêt du traitement de 1^{re} ligne avec l'imatinib ou un ITK de 2^e génération; avec l'aimable autorisation de Lisa Bilston, M.D., FRCPC et Kareem Jamani, M.D., FRCPC

Abbréviations : f.p.j. : fois par jour; ITK : inhibiteur de la tyrosine kinase.

en revanche des taux d'abandon plus faibles pour cause de résistance (5 à 6 %), mais plus élevés pour cause d'intolérance (19 à 34 %) ⁵⁻⁷.

Le choix de la thérapie de 2^e intention au lors de l'échec au traitement est déterminé par : (1) l'ITK initial utilisé, (2) les comorbidités du patient et (3) la raison de l'arrêt du traitement - résistance ou intolérance. Plusieurs études soutiennent le passage de l'imatinib en première ligne à un ITK 2G, mais il existe peu de données pour nous informer du meilleur traitement après un ITK 2G en première ligne. La **figure 1** résume notre approche lors d'échec du traitement.

Thérapie de 2^e ligne, après l'imatinib

Le passage à un ITK de 2^e génération, après l'échec à l'imatinib, peut apporter des réponses à

long terme avec des rémissions cytogénétiques complètes (RCyC) de 40 à 50 % et des réponses moléculaires majeures (RMM) de 30 à 50 % ⁸⁻¹⁰. Le dasatinib en deuxième intention a démontré une survie sans progression (SSP) et une survie globale (SG) à sept ans de 30 à 50 % et de 60 à 70 %, respectivement. Les taux étaient plus élevés chez les patients intolérants à l'imatinib par rapport aux patients résistants à l'imatinib ⁸. Des données similaires en faveur d'un passage au nilotinib ou au bosutinib sont présentées dans le **tableau 3** ^{9,10}. Les taux d'arrêt du traitement en raison d'une résistance se situent entre 20 et 30 % lorsqu'un ITK 2G est utilisé après l'imatinib ⁸⁻¹⁰.

Ces données soutiennent le passage de l'imatinib à un ITK 2G, mais le choix de l'ITK est basé sur les comorbidités du patient afin de minimiser l'intolérance ². Le dasatinib est

associé à un risque accru d'épanchements pleuraux, d'hypertension pulmonaire (HTP) et de saignements. Il est recommandé d'éviter son utilisation chez les patients souffrant d'une maladie cardiopulmonaire, d'une HTA ou d'HTP non contrôlée ou présentant un risque accru de saignement^{2,5}. Le nilotinib peut provoquer une hyperglycémie, une pancréatite, un allongement de l'intervalle QTc et des événements occlusifs artériels (EOA). Le suivi de dix ans de l'essai ENESTnd a révélé un taux d'EOA de 24,8 %^{2,6}. Le nilotinib doit être évité chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, des antécédents d'EOA ou un diabète non contrôlé. Le principal effet secondaire du bosutinib est la diarrhée. Il ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant de maladies inflammatoires de l'intestin ou d'autres pathologies associées à une diarrhée chronique^{2,7}.

Traitement après un ITK de 2^e génération

Il existe peu de données permettant de guider le traitement après l'utilisation d'un ITK 2G en première ou deuxième intention. Si l'échec du traitement est dû à une résistance (par opposition à une intolérance), une analyse mutationnelle doit être effectuée par séquençage de type Sanger ou séquençage de nouvelle génération afin de guider le choix du traitement de deuxième intention, le traitement étant adapté à la mutation trouvée¹. En l'absence de mutation permettant de guider le traitement, deux options sont possibles :

1. Passer à un ITK de 2^e génération différent :

Les études de cohorte SIMPLICITY et AIFA ont examiné les taux de passage d'un ITK 2G en première intention à un autre ITK, dans un contexte

	Dasatinib (100 mg 1 f.p.j.)		Nilotinib (400 mg 2 f.p.j.)		Bosutinib (500 mg 1 f.p.j.)	
Essai	CA180-034 ⁸ (n = 167)		Giles <i>et al.</i> (2013) ⁹ (n = 321)		Brummendorf <i>et al.</i> (2020) ¹⁰ (n = 284)	
Raison de l'arrêt de l'imatinib	Intolérance (n = 43)	Résistance (n = 124)	Intolérance (n = 90)	Résistance (n = 226)	Intolérance (n = 89)	Résistance (n = 195)
Suivi	7 ans		48 mois et +		8 ans et +	
RCyC	44 %		45 %		42 (53 %)	88 (48 %)
RMM	22 (55 %)	51 (43%)	s.o.		25 (36 %)	58 (46 %)
SSP	51 %	39 %	À 4 ans - 57 %		s.o.	s.o.
SG	70 %	63 %	À 4 ans - 78 %		À 9 ans - 74 %	
Taux d'arrêt du traitement	166 (inclut fermeture de l'étude)		224		s.o.	
Résistance/progression	35 (21 %)		96 (30 %)		27 %	
Intolérance/EI	39 (24 %)		66 (21 %)		s.o.	
Événements indésirables	<ul style="list-style-type: none"> Épanchement pleural Hypertension artérielle pulmonaire Saignement 		<ul style="list-style-type: none"> Événements occlusifs artériels Glucose sanguin élevé Pancréatite Allongement de l'intervalle QTc 		<ul style="list-style-type: none"> Diarrhée Nausées Enzymes hépatiques élevés 	

Tableau 3 : Traitement de deuxième intention avec un ITK de 2^e génération après échec de l'imatinib; avec l'aimable autorisation de Lisa Bilston, M.D., FRCPC et Kareem Jamani, M.D., FRCPC

Abréviations : EI : événement indésirable; f.p.j. : fois par jour; RCyC : réponse cytogénétique complète; RMM : réponse moléculaire majeure; SG : survie globale; s.o. : sans objet; SSP : survie sans progression.



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.



Incyte
Solutions^{MC}
Programme de soutien



réel de soins^{11,12}. SIMPLICITY a montré qu'après deux ans, les taux de passage du dasatinib et du nilotinib étaient respectivement de 23,8 % et de 21,1 %¹¹ tandis qu'AIFA a montré après 6 ans, un taux de passage de 13,2 %¹². Aucune des deux études n'a fait état des résultats cliniques après le changement d'ITK.

Plusieurs études ont tenté d'examiner les résultats après un traitement par un ITK 2G en première ou deuxième intention de traitement. Dans une étude rétrospective menée en Alberta, 232 patients ont reçu du nilotinib (n = 45) ou du dasatinib (n = 187) en traitement de première intention de la LMC-PC¹³. Au total, 76 patients ont changé de traitement, les taux de RCyC, de RMM (RM4,5- sans réduction de 4,5 log) et de RM^{4,5} étant respectivement de 17 %, 28 % et 13 %, respectivement. Parmi les 76 patients qui ont changé de traitement, seuls 6 % (n = 16) l'ont fait en raison d'une résistance. Les taux de RMM (sans RM4,5) et de RM4,5 étaient respectivement de 35 % et 53 % dans le groupe intolérant contre 44 % et 6 % dans le groupe résistant. Une étude similaire examinant les résultats à long terme après un traitement de première ligne par un ITK 2G dans la LMC-PC a montré des résultats comparables : avec 42,4 % des patients nécessitant un changement de traitement, 26,4 % en raison d'une intolérance et 16 % en raison d'une résistance¹⁴. Alors que

les patients intolérants pouvaient obtenir une réponse moléculaire profonde (RMP), les résultats étaient inférieurs chez les patients résistants. Les patients résistants ne répondant pas à un ITK 2G en deuxième ligne avaient une SG à 7 ans de 66,1 % par rapport à une SG de 100 % chez les patients intolérants. Quelques autres études, qui incluaient de petits nombres de patients, ont examiné les ITK de 2^e génération dans la 3^e ligne de traitement. Les résultats de l'étude de phase 4 BYOND, portant sur le bosutinib en deuxième, troisième et quatrième ligne de traitement, ont montré une réduction progressive des taux de RMM à deux ans avec chaque ligne de traitement successive (deuxième ligne : 82,6 %, troisième ligne : 74,5 %, et quatrième ligne : 56,3 %), avec des taux de réponse à 2 ans supérieurs chez les patients intolérants (RMM de 80,8 %) comparativement aux patients résistants (RMM de 61,8 %) au traitement¹⁶. Ces études soulignent que les patients qui ont démontré une résistance à un ITK 2G constituent un groupe d'individus particulièrement à risque. Si l'on choisit de poursuivre un ITK 2G dans ce contexte, cela ne doit se faire qu'avec une surveillance étroite et des évaluations de la réponse à 3 et 6 mois, avec un passage rapide à un traitement de troisième ligne (asciminib ou ponatinib), si les cibles moléculaires ne sont pas atteintes.

	Ponatinib 45 mg 1 f.p.j.	Asciminib 40 mg 2 f.p.j.
Essai	OPTIC (n = 92)	ASSEMBL (n = 157)
Suivi	32 mois	19 mois
≥ 3 ITK antérieurs	53 %	48 %
Résistant au dernier ITK	98 %	61 %
Intolérant à un ITK antérieur	2 %	38 %
RM2 à 12 mois	44 %	42 %
Arrêt en raison de résistance/progression	19 %	24 %
Arrêt en raison d'intolérance/d'EI	17 %	6 %
Événements occlusifs artériels par 100 patients-année	9,6	3,4

Tableau 4 : Choix d'un ITK après l'utilisation d'un ITK de 2^e génération antérieurement; avec l'aimable autorisation de Lisa Bilston, M.D., FRCPC et Kareem Jamani, M.D., FRCPC

Abréviations : EI : événement indésirable; f.p.j. : fois par jour; ITK : inhibiteur de la tyrosine kinase; RM2 : réponse moléculaire réduction de 2 log.

2. Passer à l'asciminib comparativement au ponatinib :

Les patients atteints de LMC-PC résistants à au moins deux ITK sont admissibles à un traitement par le ponatinib ou l'asciminib.

Le ponatinib est un puissant ITK de troisième génération, actif contre plusieurs mutations du domaine kinase de BCR-ABL1 qui sont cliniquement pertinentes, y compris la mutation T315I¹. Le ponatinib a été étudié dans le cadre de l'essai de phase 2 PACE, qui a démontré l'efficacité du ponatinib dans le traitement de la LMC-PC résistante ou intolérante au dasatinib, au nilotinib ou en présence de la mutation BCR-ABL1 T315I¹⁷. La principale limite au ponatinib a été le taux élevé d'EOA (31 %). Par la suite, l'essai OPTIC a examiné l'efficacité du ponatinib à des doses initiales de 45 mg/jour, 30 mg/jour ou 15 mg/jour, avec une réduction de la dose à 15 mg/jour à la RM2 (réduction de 2 logs) (BCR-ABL1 < 1 %) ¹⁸. L'essai a également démontré que le ponatinib à forte dose administré d'emblée, suivi d'une désescalade de la dose, était à la fois très efficace et supérieur aux bras à plus faibles doses (RM2 à 12 mois de 52 % contre 36 % contre 25 % dans les cohortes de 45 mg, 30 mg et 15 mg, respectivement). La désescalade de la dose a réduit les EOA par rapport aux données de l'étude PACE, avec des EOA de 9,6 %, 5,3 % et 3,2 % dans les cohortes de 45 mg, 30 mg et 15 mg, respectivement. Dans le groupe T315I, le traitement initial à 45 mg/jour

était supérieur à 30 mg/jour avec des taux de RM2 de 60 % contre 25 % à 12 mois, respectivement. En l'absence de résistance ou de mutation du domaine tyrosine kinase (DTK) documentée, l'avantage d'une dose plus élevée de ponatinib était moins évident.

L'asciminib est un nouvel inhibiteur STAMP, premier de sa classe, qui inhibe l'activité kinase de BCR-ABL1 par le biais d'une liaison allostérique. L'asciminib a été étudié dans le cadre de l'essai de phase 3 ASCSEMBL, qui a comparé l'asciminib 40 mg deux fois par jour, au bosutinib 500 mg une fois par jour dans la LMC-PC ayant été traitée par deux ITK ou plus¹⁹. L'asciminib a engendré des taux de RM2 supérieurs à 12 mois par rapport au bosutinib, à savoir 42 % contre 19 %, respectivement.

Des essais contrôlés randomisés comparant l'efficacité de l'asciminib à celle du ponatinib en troisième intention font défaut, mais une comparaison des essais ayant conduit à leur approbation peut éclairer la prise de décision (**Tableau 4**)²⁰. L'essai OPTIC incluait davantage de patients qui présentaient une résistance aux ITK ou des mutations documentées du DTK que l'essai ASCSEMBL. Ce dernier incluait davantage de patients intolérants aux traitements antérieurs^{18,19}. Les taux de réponse moléculaire à 12 mois étaient similaires pour le ponatinib et l'asciminib, avec des taux de RM2 de 44 % et 42 %, respectivement. Les deux médicaments ont démontré une activité contre la mutation T315I à des doses plus élevées.

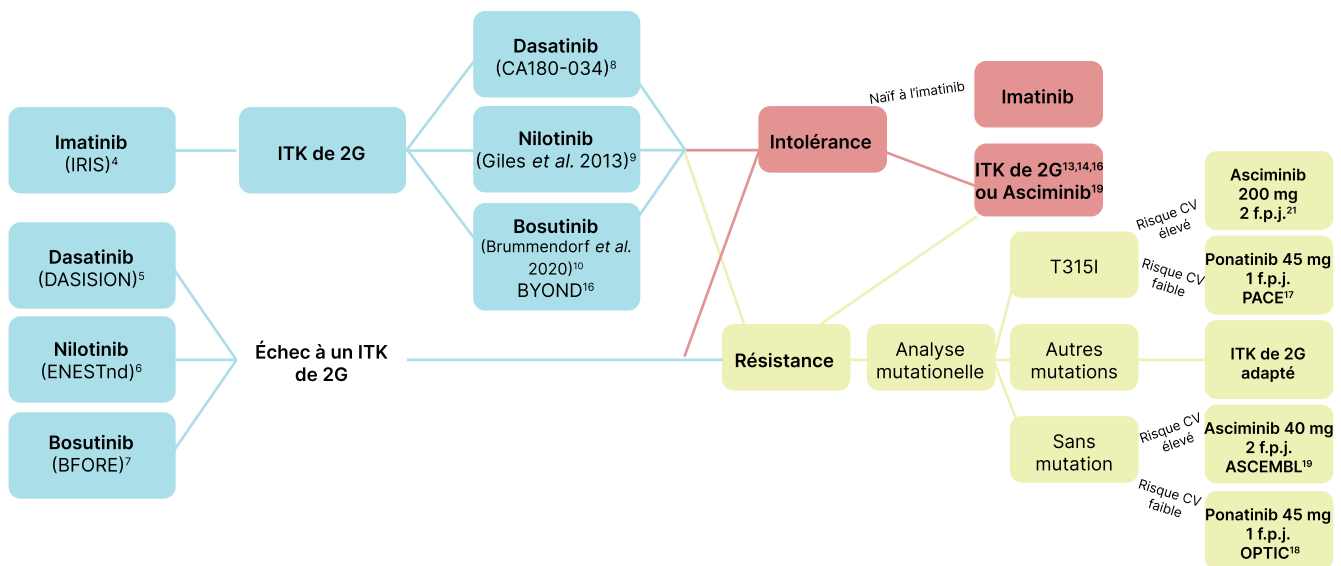


Figure 1 : Choix d'un inhibiteur de tyrosine kinase après une résistance ou une intolérance à un traitement de première intention par imatinib ou par ITK de 2^e génération; avec l'aimable autorisation de Lisa Bilston, M.D., FRCPC et Kareem Jamani, M.D., FRCPC

Abbréviations : alloGCSH : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques; CV : cardiovasculaire; f.p.j. : fois par jour; ITK 2G : inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération; RM2 : réponse moléculaire réduction de 2 log.

Dans un essai de phase 1, l'asciminib à la dose de 200 mg 2 f.p.j. a démontré son efficacité contre la mutation T315I, avec des taux de RMM à six mois de 57 % chez les patients n'ayant jamais reçu le ponatinib et de 29 % chez les patients résistants/intolérants au ponatinib²¹. La toxicité est apparue comparable à celle du traitement à dose standard. L'essai OPTIC a démontré l'efficacité du ponatinib à la dose de 45 mg 1 f.p.j. contre la mutation T315I, mais avec une désescalade de la dose pour prévenir les effets indésirables, il y a eu une perte de réponse dépassant les 30 %¹⁸. Malgré l'efficacité de l'asciminib et du ponatinib contre la mutation T315I et dans la LMC-PC résistante à des ITK 2G antérieurs, les recommandations actuelles favorisent l'utilisation du ponatinib dans la LMC-PC résistante à un ITK 2G, en particulier chez les patients ayant un faible risque de maladie cardiovasculaire. L'asciminib, en revanche, est préféré en cas d'intolérance à des ITK antérieurs ou lorsque le risque cardiovasculaire est élevé^{2,20,22}. On doit souligner que c'est la posologie la plus élevée d'asciminib qui a démontré son efficacité contre la mutation T315I (200 mg). Cette dose n'est pas systématiquement disponible/financée au Canada, ce qui limite son utilité dans ce contexte.

Rôle de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (AlloGCSH)

L'alloGCSH reste le seul véritable traitement curatif de la LMC. Elle est cependant beaucoup moins utilisée dans la LMC-PC avec les inhibiteurs de la tyrosine kinase de deuxième et troisième génération. L'ELN-2020 guide les indications de l'alloGCSH dans la LMC-PC¹. Elle doit être envisagée dans une LMC-PC qui a démontré :

1. Une résistance ou une intolérance à au moins 2 inhibiteurs de la tyrosine kinase
2. Une récupération inadéquate de l'hématopoïèse
3. Une résistance à un ITK de 2^e génération utilisé en première ou deuxième intention
4. Une résistance au ponatinib ou absence de réponse au ponatinib après trois mois de traitement
5. L'émergence d'une cytogénétique de risque élevé

Le moment de l'alloGCSH est crucial. Les résultats sont meilleurs pour la LMC-PC précoce que pour la LMC-PC tardive, cette dernière présentant un risque accru de progression vers la LMC en phase accélérée. L'objectif du traitement avant la greffe est de revenir à la phase chronique

de la LMC si le patient s'est transformé avant la greffe^{1,20}.

Conclusion :

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase ont considérablement modifié le paysage du traitement de la LMC-PC, avec des taux de SG à dix ans avoisinant 80 %²². La majorité des patients devront changer d'inhibiteur de la tyrosine kinase à un moment ou à un autre au cours du traitement de la LMC-PC. Les taux de passage de l'imatinib ou d'un ITK de 2^e génération avoisinent respectivement 50 % et 60 %⁴⁻⁷. Les résultats cliniques divergent en fonction de la raison de l'arrêt du traitement. En effet, les patients qui présentent une intolérance sous forme d'effets indésirables ou de toxicités hématologiques ont de meilleurs résultats à long terme lors du changement à un ITK 2G que les patients résistants au traitement^{13,14,16}. En présence d'une résistance à l'imatinib, le passage à un ITK 2G permet d'obtenir de bons résultats⁸⁻¹⁰. En cas de résistance à un ITK 2G, il convient d'évaluer les mutations du domaine tyrosine kinase afin d'orienter les thérapies ultérieures¹. Les résultats sont inférieurs chez les patients résistants à un ITK de 2^e génération. Un changement précoce de traitement vers le ponatinib ou l'asciminib doit être envisagé et choisi en fonction du risque cardiovasculaire^{2,20,22}. L'alloGCSH reste un traitement envisageable pour tous les patients réfractaires à au moins un ITK de 2^e génération²⁰.

Auteur correspondant :

Kareem Jamani, M.D., FRCPC

Courriel : kareem.jamani@albertahealthservices.ca

Divulgations des liens financiers :

L.B. : Aucune.

K.J. : Comité consultatif : Jazz, Vertex, Avir, Takeda, Paladin; **Conférencier :** Novo-Nordisk, Pfizer, Jazz; **Financement à la recherche :** Jazz

Références :

1. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 Mar 3;34(34).
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *American Journal of Hematology*. 2022 Jul 6;97(9).

- Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 2020 Oct 1;18(10):1385–415.
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2017 Mar 9;376(10):917–27.
- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2016 Jul 10;34(20):2333–40.
- Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia* [Internet]. 2021 Jan 7;35(2):440–53.
- Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, Gambacorti-Passerini C, Clark RE, le Coutre P, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia*. 2022 May 28;36(7):1825–33.
- Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, Rea D, Cortes JE, Milone J, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *American Journal of Hematology*. 2016 Jun 20;91(9):869–74.
- Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2012 Jul 5;27(1):107–12.
- Brümmendorf TH, Cortes JE, Goh YT, Yilmaz M, Klisovic RB, Purcell S, et al. Bosutinib (BOS) for chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) after imatinib (IMA) failure: ≥8-y update of a phase I/II study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 May 20;38(15_suppl):7549–9.
- Hehlmann R, Cortes JE, Zyczynski T, Gambacorti-Passerini C, Goldberg SL, Mauro MJ, et al. Tyrosine kinase inhibitor interruptions, discontinuations and switching in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia in routine clinical practice: SIMPLICITY. *American Journal of Hematology*. 2018 Oct 31;94(1):46–54.
- Massimo Breccia, Pier Paolo Olimpieri, Odoardo Olimpieri, Pane F, Iurlo A, Paolo Foggi, et al. How many chronic myeloid leukemia patients who started a frontline second-generation tyrosine kinase inhibitor have to switch to a second-line treatment? A retrospective analysis from the monitoring registries of the Italian medicines agency (AIFA). *Cancer medicine*. 2020 Apr 22;9(12):4160–5.
- Ma CE, Ghosh S, Leyshon C, Blosser N, Deonne Dersch-Mills, Jupp J, et al. Clinical outcome of chronic myeloid leukemia patients who switch from first-line therapy with a second generation tyrosine kinase inhibitor to an alternative TKI. *Leukemia research*. 2021 Dec 1;111:106674–4.
- Claudiani S, Chughtai F, Khan A, Hayden C, Fernando F, Khorashad J, et al. Long-term outcomes after upfront second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: managing intolerance and resistance. *Leukemia* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2024 Apr 15];38(4):796–802.
- Hochhaus A, Breccia M, Saglio G, García-Gutiérrez V, Réa D, Janssen J, et al. Expert opinion—management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia* [Internet]. 2020 May 4;1–8.
- Hochhaus A, Gambacorti-Passerini C, Abboud C, Gjertsen BT, Brümmendorf TH, Smith BD, et al. Bosutinib for pretreated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: primary results of the phase 4 BYOND study. *Leukemia*. 2020 Jun 22;34(8):2125–37.
- Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* [Internet]. 2018 Jul 26;132(4):393–404.
- Cortes J, Apperley J, Lomaia E, Moiraghi B, Undurraga Sutton M, Pavlovsky C, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood* [Internet]. 2021 Nov 25;138(21):2042–50.
- Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al. A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Asciminib, a STAMP Inhibitor, vs Bosutinib in CML After ≥2 Prior TKIs. *Blood* [Internet]. 2021 Aug 20;138(21).
- Hughes TP, Naranie Shanmuganathan. Management of TKI-resistant chronic phase CML. 2022 Dec 9;2022(1):129–37.
- Cortes JE, Hughes TP, Mauro MJ, Hochhaus A, Rea D, Goh YT, et al. Asciminib, a First-in-Class STAMP Inhibitor, Provides Durable Molecular Response in Patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia (CML) Harboring the T315I Mutation: Primary Efficacy and Safety Results from a Phase 1 Trial. *Blood* [Internet]. 2020 Nov 5 [cited 2023 Feb 17];136(Supplement 1):47–50.
- Uhm J. Treatment after failure of frontline therapy of chronic myeloid leukemia in chronic phase including allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood research*. 2023 Apr 30;58(S1):S109–13.

Pr imbruvica® (ibrutinib) + vénétoclax

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*,†,1,2

IMBRUVICA® (ibrutinib) est indiqué en association avec le vénétoclax dans le traitement des patients adultes atteints de LLC qui n'a jamais été traitée auparavant, y compris en présence d'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.



UN SEUL POINT DE CONTACT. UN SOUTIEN SUR LEQUEL VOUS POUVEZ COMPTER.

Notre coordonnateur BioAdvance® est votre point de contact unique qui effectuera une analyse complète des options de couverture pour IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax.

Communiquez avec votre coordonnateur BioAdvance® ou envoyez un courriel à l'adresse imbruvica@bioAdvancemail.ca pour aider vos patients à commencer le traitement par IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax.

Renseignements sur l'innocuité¹

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 EI mortels et des EI entraînant l'abandon du traitement sont survenus plus fréquemment chez les patients âgés 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 la dose d'IMBRUVICA® chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Arrythmies 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 véhicules 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 ne faut 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 indications, les effets indésirables, les interactions, 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.

Références : 1. Monographie d'IMBRUVICA®, Janssen Inc., 1^{er} août 2023. 2. Données internes. Janssen Inc., 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. © 2024 Pharmacyclics | © 2024 Janssen Inc., 19 Green Belt Drive, Toronto (Ontario) M3C 1L9 www.janssen.com/canada/fr | CP-446842F



À propos des autrices



Rintu Sharma, M.D.

La D^e Rintu Sharma est une boursière postdoctorale de recherche clinique spécialisée dans le myélome, le lymphome et l'autogreffe de cellules souches. Elle a terminé sa formation en médecine interne et en hématologie en Inde et est maintenant cheffe fellow du programme d'hématologie maligne. Ses domaines d'intérêt couvrent le myélome multiple, l'amyloïdose, les troubles lymphoprolifératifs et les thérapies cellulaires. Elle est particulièrement fascinée par le potentiel des immunothérapies dans le myélome et est impatiente de contribuer à ce domaine passionnant.

Établissement : Boursière postdoctorale clinique (fellow), *Princess Margaret Cancer Center*
Division de l'oncologie médicale et de l'hématologie, département de médecine,
Université de Toronto.



Karla Alexandra Sánchez Hernández, M.D.

La D^e Karla Alexandra Sánchez Hernández est une boursière postdoctorale (fellow) de clinique et de recherche sur le myélome multiple au *Princess Margaret Cancer Centre*. Elle a commencé sa formation médicale à l'Université nationale du Mexique. Elle a ensuite effectué sa médecine interne et sa formation de surspécialité en hématologie à l'Hôpital général de Mexico, à Mexico City. Elle a également fait un fellowship en greffe de cellules souches hématopoïétiques à l'Institut national du cancer de Mexico.

Établissement : *Princess Margaret Cancer Centre*, Toronto, Ontario



Guido Lancman, M.D., M. Sc.

Le D^r Lancman est associé clinique au *Princess Margaret Cancer Centre* et professeur associé adjoint au département de médecine de l'Université de Toronto. Avant son arrivée à Toronto, il a obtenu son doctorat en médecine à la *Icahn School of Medicine at Mount Sinai* à New York, et sa maîtrise en essais cliniques avec distinction à la *University College London* au Royaume-Uni. Il a effectué son internat et sa résidence en médecine interne, ainsi que son stage postdoctoral en hématologie et en oncologie médicale au *Mount Sinai*. Le D^r Lancman s'est impliqué dans la recherche tout au long de sa formation, recevant le prix du *Mount Sinai Summer Research Scholars Award* à l'école de médecine, le prix du *SOHO Young Investigator Travel Award* en résidence et obtenant un financement pour deux études à l'initiative du chercheur au cours de son stage postdoctoral (fellowship). Ses recherches se sont concentrées sur l'optimisation de l'efficacité et de l'innocuité des nouvelles thérapies dans le myélome multiple, avec un intérêt particulier pour les immunothérapies. Il participe au développement d'essais cliniques sur le myélome multiple au *Princess Margaret* et au sein du *Canadian Myeloma Research Group* (CMRG).

Le myélome multiple à haut risque : définitions et traitements

Rintu Sharma, M.D.

Karla Alexandra Sánchez Hernández, M.D.

Guido Lancman, M.D., M. Sc.

Introduction

Le myélome multiple se caractérise par une prolifération clonale de plasmocytes biologiquement hétérogènes, entraînant des présentations cliniques et des résultats variés. Bien que les issues des patients se soient nettement améliorées au cours de la dernière décennie grâce à l'évolution rapide du paradigme de traitement du myélome à risque standard, il reste un sous-ensemble de patients qui répondent mal au traitement et connaissent des rechutes précoces^{1,2}. Ces patients sont considérés comme étant à haut risque et peuvent être identifiés au moment du diagnostic en fonction de plusieurs facteurs et de leur réponse au traitement (**Tableau 1**). Il est donc important de considérer l'évaluation du statut à haut risque comme une évaluation dynamique.

Myélome Multiple à Haut Risque : Définition

A) Au moment du diagnostic :

1. Les facteurs liés à la maladie et au patient :

i) La cytogénétique et la stadification : les patients étaient traditionnellement définis comme étant à haut risque sur la base du stade avancé du système international de stadification (ISS) et, plus tard, de l'ISS révisé (R-ISS), qui intègre la présence d'un taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH) et/ou de certaines anomalies cytogénétiques par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), notamment les t(4;14), t(14;16) et la délétion 17p, afin de mieux délimiter les chances de survie dans ce groupe. La survie globale (SG) à 5 ans d'un stade I R-ISS est estimée à 82 %, contre 40 % pour le stade III^{3,4}. D'autres anomalies génétiques, telles que la t(14;20) et la monosomie 13, ont également été identifiées comme présentant un haut risque, mais elles n'ont pas été incluses dans le R-ISS en raison de leur faible prévalence⁵. Les

classifications R2-ISS et mSMART intègrent le gain/amplification du chromosome 1q dans leur stadification puisque l'identification des altérations du nombre de copies du chromosome 1q ont été identifiées comme marqueur de mauvais pronostic. Ceci permet une meilleure stratification des patients en quatre groupe^{6,7}. La délétion de 1p est une autre caractéristique défavorable, mais elle n'a pas encore été intégrée dans le système R2-ISS actuel⁸. Les patients qui présentent la coexistence de plus d'une anomalie chromosomique à haut risque sont classés dans la catégorie des patients à très haut risque et ont des résultats de survie encore plus médiocres que leurs homologues qui ne présentent aucune ou une seule anomalie cytogénétique à haut risque^{9,10}.

ii) Des tests de profilage de l'expression génique comme SKY92 et GEP 70 utilisent l'expression de l'ARN messager pour identifier des signatures mutationnelles qui sont des marqueurs pronostiques indépendants permettant de prédire les rechutes précoces^{11,12}. De nombreux gènes impliqués dans les voies de réparation des lésions de l'ADN, la glycolyse, le stress oxydatif, la transition épithélio-mésenchymateuse et de nombreux facteurs du micro-environnement tumoral ont été reconnus comme des facteurs de risque de rechute précoce. Une discussion détaillée de ces facteurs dépasse malheureusement le cadre du présent article¹³.

iii) Les patients qui souffrent d'insuffisance rénale ont de moins bons résultats que ceux qui présentent une fonction rénale normale, même si la fonction rénale est restaurée¹⁴. Les plasmocytomes extramédullaires, les atteintes du système nerveux central et la leucémie plasmocytaire primitive (LPC) présentent également une biologie agressive. Ces conditions répondent mal au traitement et ont une survie sans progression (SSP) et une SG plus courtes, et constituent donc

une population à haut risque qui nécessite un traitement agressif^{15,16}.

iv) Les facteurs liés au patient : le groupe de travail international sur le myélome (IMWG) a identifié un impact significatif de l'évaluation gériatrique sur la survie et la prédiction de la toxicité chez les patients âgés atteints de myélome participant à plusieurs essais cliniques. Les patients fragiles avaient une durée de vie plus courte (57 % à 3 ans) que les patients en bon état de santé général (84 % à 3 ans), ce qui peut aider les médecins spécialisés dans le myélome à prendre de meilleures décisions¹⁷.

B) Sur la base de la réponse au traitement :

Le haut risque fonctionnel correspond : aux patients qui ne sont pas identifiés comme étant à haut risque au moment du diagnostic, mais qui progressent dans les 12 à 18 mois suivant le traitement, ou qui sont réfractaires au traitement malgré une thérapie initiale optimale. Ces patients ont une SSP et une SG significativement inférieures^{18,19}. L'incapacité à obtenir une très bonne réponse partielle (TBRP) ou mieux a aussi été signalée comme un facteur indépendant prédisant une rechute précoce dans les 12 mois suivants un traitement par chimiothérapie à haute dose, se traduisant par une SG nettement moins bonne^{20,21}. Ces études ont permis de

Au diagnostic :	
<p>Facteurs liés la maladie</p> <ul style="list-style-type: none"> o Charge tumorale élevée/ présentation clinique agressive o Anomalies cytogénétiques o Systèmes de classification : R-ISS et R2-ISS o Profil d'expression génique <p>Facteurs liés au patient</p> <ul style="list-style-type: none"> o Fragilité 	<p>LDH élevée, maladie extramédullaire, atteinte du système nerveux central, leucémie à plasmocytes primitive, insuffisance rénale</p> <p>Anomalies cytogénétiques primaires : t(4;14), t(14;16), t(14;20); anomalies cytogénétiques secondaires : délétion 17p, gain/amplification 1q, délétion 1p</p> <p>Le R-ISS III : taux de beta 2-microglobuline \geq 5,5 mg/L et soit une LDH élevée et/ou une del(17p), t(4;14) ou t(14;16) par FISH</p> <p>Le R2-ISS : Système de stadification incorporant un ISS II ou III, avec une del17p, une LDH élevée, une t(4;14), ou présence d'un gain/amplification de 1q avec un score additif de 3 à 5</p> <p>La classification mSmart : les anomalies à risque élevé incluent les t(4;14), t(14;16), t(14;20), la del17p, ou la mutation p53, les anomalies du chromosome 1q (gain 1q ou délétion 1p), un profil d'expression génique à risque élevé (Sky 92, UAMS/GEP 70)?</p> <p>Score de fragilité de l'IMWG R-MCI</p>
Après le traitement	
<p>Haut risque fonctionnel</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Patients réfractaires primaires • Patients qui progressent de 12 à 18 mois après avoir débuté la thérapie optimale.

Tableau 1 : Définition du myélome multiple à haut risque; avec l'aimable autorisation de Guido Lancman, M.D., M. Sc., Rintu Sharma, M.D. et Karla Alexandra Sánchez Hernández, M.D.

Abbréviations : FISH : fluorescence in situ hybridization (hybridation in situ fluorescente); IMWG : international myeloma working group; LDH : lactate déshydrogénase; mSMART : Mayo stratification for myeloma and risk-adapted therapy; R-ISS : revised international staging system; R-MCI : revised myeloma comorbidity index.

constater que près de 25 à 50 % des patients à haut risque fonctionnel ont été identifiés, à tort, comme étant à risque standard parce qu'ils appartenaient aux sous-groupes ISS de stade I ou II avec une cytogénétique de risque standard. Différents systèmes de classification ont été mis au point pour identifier les rechutes précoces et le haut risque fonctionnel. Ils intègrent différentes combinaisons de caractéristiques dont l'âge, l'état de performance, des marqueurs de charge tumorale élevée (taux élevé de LDH, d'albumine, de plasmocytes dans la moelle osseuse), de stades ISS et d'état de la maladie au moment de l'autogreffe de cellules souches (AGCS), et qui pourraient être intégrés dans la pratique clinique quotidienne²²⁻²⁴.

Une négativité soutenue de la maladie résiduelle minimale (MRM) est un meilleur marqueur pronostique que le taux de TBRP. Son utilisation systématique dans la pratique clinique reste cependant à être établie²⁵. Ainsi, la définition des patients à haut risque nécessite une évaluation initiale complète avec un suivi longitudinal de la réponse. Il s'agit donc d'un processus dynamique qui ne doit pas se limiter au classement R-ISS et aux anomalies cytogénétiques initiales.

Que fait-on aujourd'hui pour traiter le myélome multiple à risque élevé?

Au Canada, le traitement standard actuel pour les patients nouvellement diagnostiqués avec un myélome multiple (MM) admissible à une greffe est le schéma VRd (bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone), indépendamment de la présence de caractéristiques à risque élevé au moment du diagnostic. L'essai DETERMINATION a montré que le traitement d'induction par VRd, suivi d'une AGCS, d'un traitement de consolidation par VRd et d'un traitement d'entretien à la lénalidomide, a permis d'obtenir une SSP médiane de 67,5 mois. En revanche, la SSP est tombée à 55,5 mois dans le sous-groupe de patients présentant au moins une anomalie cytogénétique à haut risque (HR), et à 35,9 mois pour les patients présentant un ISS III au moment du diagnostic²⁶.

Dans d'autres pays, les quadrithérapies sont désormais utilisées comme première ligne de traitement pour le MM nouvellement diagnostiqué, avec l'ajout d'anticorps monoclonaux anti-CD38 à la thérapie VRd. Dans l'essai de phase 3 PERSEUS, le daratumumab en sous-cutané a été ajouté au traitement VRd (D-VRd) pendant l'induction, la consolidation et l'entretien chez les patients admissibles à une greffe. Après un suivi médian de

47,5 mois, la SSP a été significativement améliorée à 84,3 % avec le D-VRd contre 67,7 % pour le VRd²⁷.

Bien que le traitement par quadruplet ait montré des avantages constants pour la population à haut risque par rapport au bras VRd, la comparaison des résultats entre les patients avec un ISS III ou une cytogénétique à HR par rapport à des ISS I et II ou une cytogénétique à risque standard a montré des résultats légèrement inférieurs dans le groupe D-VRd. Les patients avec un ISS III ont obtenu un taux de rémission complète (RC) ou mieux de 80 %, tandis que les groupes avec des ISS I et II ont obtenu un taux de 89,8 % et 88,6 %, respectivement. De même, les patients avec une cytogénétique de HR ont obtenu un taux de RC ou mieux de 82,9 %, tandis que les patients avec une cytogénétique de risque standard ont obtenu un taux de 88,6 %. Il faudra attendre le suivi prolongé pour déterminer la SSP obtenue avec ce schéma thérapeutique dans ces groupes de patients²⁸. Pour l'instant, l'ajout du daratumumab au VRd est recommandé pour les patients canadiens à haut risque qui peuvent y avoir accès par le biais d'une assurance privée, car il n'est pas encore financé par les provinces.

Le melphalan à haute dose associé à une AGCS améliore les résultats chez les patients atteints de MM. L'AGCS reste donc la norme de soins chez tous les patients dont l'état de performance permet de subir cette approche. Les patients qui reçoivent le RVd seul ont un risque de 53 % plus élevé de subir des événements tels que la progression de la maladie ou le décès, par rapport à ceux qui subissent une AGCS après une induction du RVd²⁶.

L'efficacité des greffes en tandem, en revanche, n'est pas encore totalement établie. Dans l'étude EMN02/HO95, les greffes en tandem ont donné de meilleurs résultats en termes de prolongation de la SSP et de la SG, tant dans la population générale de patients que dans les sous-groupes à mauvais pronostic²⁸. L'étude STaMINA n'a pas montré de différence entre une seule greffe et les greffes en tandem dans la population générale, mais il semble que la SSP soit significativement plus longue chez les patients à haut risque recevant des greffes en tandem par rapport à une seule greffe²⁹.

La transplantation en tandem demeure une option appropriée pour traiter les patients à haut risque, bien qu'elle ne soit pas universellement adoptée. Notre centre (le *Princess Margaret Cancer Centre* à Toronto) a mené une étude

rétrospective qui a révélé que les patients atteints d'une maladie à haut risque qui ont subi des greffes en tandem ont bénéficié d'une amélioration significative de la SSP et de la SG par rapport à ceux qui ont reçu une seule AGCS³⁰. La SSP médiane pour les patients qui ont subi l'approche en tandem était de 45 mois et la SG médiane était de 68,5 mois. Par contre, les patients ayant reçu une seule AGCS ont eu une SSP médiane de 24,9 mois et une SG médiane de 29,3 mois. Il convient de noter que cette analyse a été réalisée avant que le VRd ou le D-VRd ne soient établis comme schémas d'induction. On ne peut donc pas évaluer pleinement les résultats des greffes en tandem en association avec le VRd ou les thérapies par quadruplets.

Le traitement d'entretien joue un rôle crucial dans le traitement des patients atteints de MM, en particulier chez les patients à haut risque qui peuvent obtenir des réponses profondes, mais non durables. L'essai clinique Total Therapy 3 (TT3) mené en 2007 a été pionnier dans le fait de combiner un inhibiteur du protéasome (IP), le bortézomib, à un agent immunomodulateur (IMiD), la thalidomide, dans le cadre d'un traitement d'entretien. Les patients âgés de moins de 65 ans et ceux présentant un MM à haut risque défini par le profil d'expression génique (PEG) ont montré une amélioration significative de la survie sans événement (SSE) et de la SG à 2 ans avec l'ajout du bortézomib, lorsque comparé aux résultats de l'essai Total Therapy 2 (TT2). Le groupe TT3 avait une SSE à 2 ans de 68 % et une SG de 75 %, tandis que le groupe TT2 avait une SSE à 2 ans de 30 % et une SG de 50 %³¹. L'utilisation d'un double entretien (IP/IMiD) est maintenant une pratique standard dans le traitement du MM à haut risque. Un essai randomisé de phase 3 n'a cependant démontré aucun avantage à ajouter l'ixazomib à la lénalidomide en traitement d'entretien, y compris dans le sous-groupe des patients à haut risque³².

Plusieurs essais cliniques menés chez des patients atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué ont ajouté des anticorps monoclonaux anti-CD38 à la lénalidomide pendant le traitement d'entretien. Ces études n'ont pas été spécifiquement conçues pour évaluer l'efficacité de ces anticorps pendant le traitement d'entretien et, bien qu'il s'agisse d'une alternative viable, davantage d'informations sont nécessaires avant qu'elle puisse être incorporée dans la pratique clinique quotidienne.

Qu'est-ce qui est à l'étude pour les patients atteints de MM à haut risque?

Le traitement du myélome est en constante évolution, ce qui permet d'améliorer les résultats pour les patients dans tous les sous-groupes. Malheureusement, il subsiste une différence entre les patients présentant un haut risque et ceux présentant un risque standard. C'est pourquoi diverses initiatives visent à surmonter ces différences.

Le carfilzomib et le bortézomib sont tous deux des IP. En dépit de leurs similitudes, il existe des différences subtiles dans leurs mécanismes d'action. Le carfilzomib est un inhibiteur irréversible du complexe protéasome 26S, tandis que le bortézomib est un inhibiteur réversible. Une comparaison directe de ces médicaments a notamment démontré une amélioration significative de la SG avec le carfilzomib par rapport au bortézomib chez les patients atteints de MM en rechute ou réfractaire (MMRR)³³.

Ce constat a conduit à l'inclusion du carfilzomib comme traitement de première intention pour les patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué à haut risque. L'efficacité du D-KRd (carfilzomib, lénalidomide, dexaméthasone et daratumumab) pour le traitement d'induction/de consolidation a été étudiée dans divers essais cliniques de phase 2, tels que les études MASTER et IFM 2018-04, qui ont démontré une amélioration des résultats et la faisabilité au sein de cette population de patients^{34,35}. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer son utilisation en dehors du cadre des essais cliniques.

Des traitements par quintuplet (5 agents) en première intention ont également été étudiés en tant qu'approche alternative pour les patients atteints de MM à très haut risque. Le protocole de traitement de l'essai de phase 2 OPTIMUM comprenait une induction au D-CVRd (cyclophosphamide, bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone, daratumumab), une AGCS augmentée de V, une consolidation étendue par D-VRd, et finalement, un entretien au daratumumab-lénalidomide (D-R). Cet essai a utilisé les patients à très haut risque de l'essai Myéloma XI comme groupe comparateur externe. Les résultats ont montré une amélioration significative de la SSP et de la SG, avec une SSP de 77 % contre 39 % et une SG de 83,5 % contre 73,5 % à 30 mois de suivi, pour les patients traités

avec ce schéma thérapeutique par rapport aux patients de l'essai Myéloma XI, respectivement³⁶.

Les immunothérapies, telles que les cellules CAR-T anti-BCMA (*anti-B cell maturation antigen* - antigène de maturation des lymphocytes B) et les anticorps bispécifiques, ont montré une efficacité impressionnante chez les patients lourdement prétraités atteints de MMRR. Les sous-groupes à haut risque restent cependant un défi. Dans le suivi à 2 ans de l'étude de phase 1b/2 CARTITUDE-1 sur le cilta-cel (CAR-T anti-BCMA), la SSP était plus courte chez les patients présentant un ISS III, une cytogénétique à haut risque, des plasmocytomes et une charge tumorale élevée par rapport à l'ensemble de la population de l'étude³⁷. On a également observé une efficacité moindre avec des anticorps bispécifiques dans ces sous-groupes^{38,39}. Il reste à voir si l'utilisation de ces thérapies plus tôt dans l'évolution de la maladie peut annuler ou atténuer certaines caractéristiques à haut risque. Dans le cadre de l'étude de phase 3 CARTITUDE-4, le cilta-cel est apparu supérieur au standard de traitement pour tous les sous-groupes à haut risque, mais des données supplémentaires sont nécessaires pour comprendre la durabilité de cette réponse par rapport aux patients à risque standard⁴⁰.

Conclusions

Lors du traitement des patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué, la détection précoce des caractéristiques à haut risque est cruciale pour fournir des traitements qui peuvent entraîner des rémissions profondes et durables. Il reste encore à développer une méthode uniforme pour définir les patients atteints de MM à haut risque, car il existe une hétérogénéité significative au sein de ce groupe. Il est évident que l'identification adéquate de cette population nécessite l'évaluation d'autres facteurs que la cytogénétique, et que la maladie à haut risque est une entité dynamique qui ne peut être déterminée seulement au moment du diagnostic.

Lors du choix d'un traitement, il est important de prendre en compte non seulement l'efficacité, mais aussi les effets secondaires potentiels du régime choisi. Il faudra aussi examiner attentivement les caractéristiques et les préférences du patient, la biologie de la maladie, les comorbidités, les traitements disponibles et les traitements de soutien. Ces facteurs sont essentiels pour déterminer le traitement le plus approprié dans chaque cas. Les patients à haut risque devraient, si possible, être orientés vers des études cliniques.

Recommandation finale :

- La maladie à haut risque est un concept dynamique. L'identification des caractéristiques à haut risque au moment du diagnostic et tout au long de l'évolution de la maladie est cruciale pour une prise en charge appropriée.
- La charge tumorale, les anomalies cytogénétiques, la stadification de l'ISS, le profil d'expression génétique, la réponse sous-optimale au traitement et la fragilité sont autant de composantes de la maladie à haut risque.
- Les régimes d'induction à base d'un quadruplet sont préférés aux triplets lorsqu'ils sont accessibles.
- L'AGCS reste essentielle dans le traitement des patients atteints de MM et les greffes en tandem peuvent potentiellement offrir de meilleurs résultats par rapport à l'AGCS simple.
- De nouvelles approches pour le traitement d'entretien sont à l'étude, notamment les anticorps anti-CD38 et les approches immunothérapeutiques (les cellules CAR-T et les mobilisateurs bispécifiques de cellules T).
- De nouvelles immunothérapies, tel que les cellules CAR-T anti-BCMA et les mobilisateurs de cellules T bispécifiques, ont montré des résultats positifs dans le traitement des patients atteints de MM à haut risque. Elles ne sont actuellement utilisées que pour les cas de maladie en récurrence ou réfractaire. L'avènement de ces thérapies en première intention de traitement pourrait aider à surmonter le mauvais pronostic de ce groupe de patients.

Auteur correspondant :

Guido Lancman, M.D, MSc

Courriel : guido.lancman@uhn.ca

Divulgations des liens financiers :

G.L.: Aucune.

R.S.: Aucune.

K.A.S.H.: Aucune.

Références :

1. Moore, K.L.F., Turesson, I., Genell, A., Klausen, T.W., Knut-Bojanowska, D., Redder, L., et al. (2022). Improved survival in myeloma patients—a nationwide registry study of 4,647 patients ≥75 years treated in Denmark and Sweden. *Haematologica*, 108(6), 1640–1651. doi: 10.3324/haematol.2021.282251.
2. Kazmi, S.M., Nusrat, M., Gunaydin, H., Cornelison, A.M., Shah, N., Kebriaei, P., et al. (2015). Outcomes Among High-Risk and Standard-Risk Multiple Myeloma Patients Treated with High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Lymphoma Myeloma Leukemia*, 15(11), 687–693.

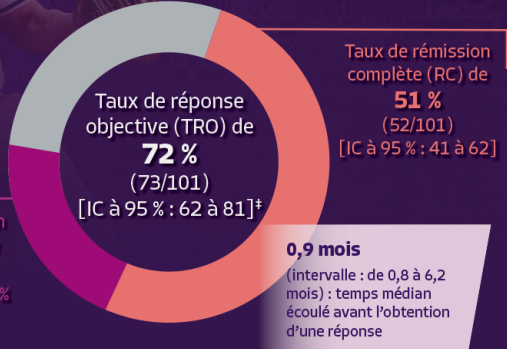
- Greipp, P.R., San Miguel, J., Durie, B.G.M., Crowley, J.J., Barlogie, B., Bladé, J., et al. (2005). International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 23(15), 3412–3420.
- Palumbo, A., Avet-Loiseau, H., Oliva, S., Lokhorst, H.M., Goldschmidt, H., Rosinol, L., et al. (2015). Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*, 33(26), 2863–2869.
- Stewart, A.K., Bergsagel, P.L., Greipp, P.R., Dispenzieri, A., Gertz, M.A., Hayman, S.R., et al. (2007). A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia*, 21(3), 529–534.
- D'Agostino, M., Cairns, D.A., Lahuerta, J.J., Wester, R., Bertsch, U., Waage, A., et al. (2022). Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *Journal of Clinical Oncology*, 40(29), 3406–3418.
- mSMART [Internet]. [cited 2024 Apr 17]. mSMART. Available from: <https://www.msmaart.org>
- Schavougulidze, A., Talbot, A., Perrot, A., Cazaubiel, T., Leleu, X., Manier, S., et al. (2023). Biallelic deletion of 1p32 defines ultra-high-risk myeloma, but monoallelic del(1p32) remains a strong prognostic factor. *Blood*, 141(11), 1308–1315.
- Costa, L.J., Chhabra, S., Medvedova, E., Dholaria, B.R., Schmidt, T.M., Godby, K.N., et al. (2022). Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone With Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 40(25), 2901–2912.
- Kaiser, M.F., Sonneveld, P., Cairns, D., Raab, M.S., Larocca, A., Brown, S.R., et al. (2022). Co-Occurrence of High-Risk Lesions Is a Consistent Predictor of Ultra-High Risk Multiple Myeloma in Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Patients - Meta-Analysis of 5,808 Trial Patients. *Blood*, 140(Supplement 1), 1556–1558.
- Kuiper, R., Zweegman, S., van Duin, M., van Vliet, M.H., van Beers, E.H., Dumee, B., et al. (2020). Prognostic and predictive performance of R-ISS with SKY92 in older patients with multiple myeloma: the HOVON-87/NMSG-18 trial. *Blood Advances*, 4(24), 6298–6309.
- Shah, V., Sherborne, A.L., Johnson, D.C., Ellis, S., Price, A., Chowdhury, F., et al. (2020). Predicting ultrahigh risk multiple myeloma by molecular profiling: an analysis of newly diagnosed transplant eligible myeloma XI trial patients. *Leukemia*, 34(11), 3091–3096.
- Banerjee, R., Cicero, K.I., Lee, S.S., Cowan, A.J. (2023). Definers and drivers of functional high-risk multiple myeloma: insights from genomic, transcriptomic, and immune profiling. *Frontiers in Oncology*, 13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2023.1240966/full>
- Gonsalves, W.I., Leung, N., Rajkumar, S.V., Dispenzieri, A., Lacy, M.Q., Hayman, S.R., et al. (2015). Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*, 5(3), e296.
- Bladé, J., Beksac, M., Caers, J., Jurczyszyn, A., von Lilienfeld-Toal, M., Moreau, P., et al. (2022). Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review. *Blood Cancer Journal*, 12(3), 1–10.
- Mina, R., Joseph, N.S., Kaufman, J.L., Gupta, V.A., Heffner, L.T., Hofmeister, C.C., et al. (2019). Survival outcomes of patients with primary plasma cell leukemia (pPCL) treated with novel agents. *Cancer*, 125(3), 416–423.
- Palumbo, A., Bringhen, S., Mateos, M.V., Larocca, A., Facon, T., Kumar, S.K., et al. (2015). Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*, 125(13), 2068–2074.
- Bygrave, C., Pawlyn, C., Davies, F., Craig, Z., Cairns, D., Hockaday, A., et al. (2021). Early relapse after high-dose melphalan autologous stem cell transplant predicts inferior survival and is associated with high disease burden and genetically high-risk disease in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 193(3), 551–555.
- Kumar, S.K., Dispenzieri, A., Fraser, R., Mingwei, F., Akpek, G., Cornell, R., et al. (2018). Early relapse after autologous hematopoietic cell transplantation remains a poor prognostic factor in multiple myeloma but outcomes have improved over time. *Leukemia*, 32(4), 986–995.
- Corre, J., Montes, L., Martin, E., Perrot, A., Caillot, D., Leleu, X., et al. (2020). Early relapse after autologous transplant for myeloma is associated with poor survival regardless of cytogenetic risk. *Haematologica*, 105(9), e480–e483.
- D'Agostino, M., Zaccaria, G.M., Ziccheddu, B., Rustad, E.H., Genuardi, E., Capra, A., et al. (2020). Novel Relapse Risk in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Characterized by Next-generation Sequencing. *Clinical Cancer Research*, 26(18), 4832–4841.
- Dhakal, B., D'Souza, A., Callander, N., Chhabra, S., Fraser, R., Davila, O., et al. (2020). Novel Prognostic Scoring System for Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *British Journal of Haematology*, 191(3), 442–452.
- Zaccaria, G.M., Bertamini, L., Petrucci, M.T., Offidani, M., Corradini, P., Capra, A., et al. (2021). Development and Validation of a Simplified Score to Predict Early Relapse in Newly Diagnosed Multiple Myeloma in a Pooled Dataset of 2,190 Patients. *Clinical Cancer Research*, 27(13), 3695–3703.
- Beksac, M., Iacobelli, S., Koster, L., Cornelissen, J., Griskevicius, L., Rabin, N.K., et al. (2023). An early post-transplant relapse prediction score in multiple myeloma: a large cohort study from the chronic malignancies working party of EBMT. *Bone Marrow Transplantation*, 58(8), 916–923.
- Munshi, N.C., Avet-Loiseau, H., Anderson, K.C., Neri, P., Paiva, B., Samur, M., et al. (2020). A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Advances*, 4(23), 5988–5999.
- Richardson, P.G., Jacobus, S.J., Weller, E.A., Hassoun, H., Lonial, S., Raju, N.S., Medvedova, E., McCarthy, P.L., Libby, E.N., Voorhees, P.M., Orlowski, R.Z., Anderson, L.D. Jr, Zonder, J.A., Milner, C.P., Gasparetto, C., Agha, M.E., Khan, A.M., Hurd, D.D., et al.; DETERMINATION Investigators. (2022). Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 387(2), 132–147. doi: 10.1056/
- Sonneveld, P., Dimopoulos, M.A., Boccadoro, M., Quach, H., Ho, P.J., Beksac, M., et al.; PERSEUS Trial Investigators. (2024). Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 390(4), 301–313. doi: 10.1056/NEJMoa2312054.
- Cavo, M., Gay, F., Beksac, M., Pantani, L., Petrucci, M.T., Dimopoulos, M.A., et al. (2020). Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation

- therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Haematology*, 7(6), e456–e468. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30099-5.
29. Hari, P., et al. (2020). Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM). *Journal of Clinical Oncology*, 38, 8506–8506. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8506
 30. De La Torre, A., Atenafu, E.G., Smith, A.C., Kukreti, V., Prica, A., Bhella, S., et al. (2021). Myeloma Patients with Deletion of 17p: Impact of Tandem Transplant and Clone Size. *Blood*, 138(Supplement 1), 460. doi:10.1182/blood-2021-153011.
 31. Barlogie B, Anaissie E, Van Rhee F, Haessler J, Hollmig K, Pineda-Roman M, Cottler-Fox M, Mohiuddin A, Alsayed Y, Tricot G, Bolejack V, Zangari M, Epstein J, Petty N, Steward D, Jenkins B, Gurley J, Sullivan E, Crowley J, Shaughnessy JD Jr. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. *Br J Haematol*. 2007 Jul;138(2):176-185. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06639.x
 32. Rosiñol L, Oriol A, Ríos R, et al. Lenalidomide and dexamethasone maintenance with or without ixazomib, tailored by residual disease status in myeloma. *Blood* 2023; 142 (18): 1518–1528.
 33. Dimopoulos, M.A., Moreau, P., Palumbo, A., Joshua, D., Pour, L., Hájek, R., et al. (2016). Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology*, 17(1), 27–38. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7.
 34. Costa, L.J., Chhabra, S., Medvedova, E., Dholaria, B.R., Schmidt, T.M., Godby, K.N., et al. (2023). Minimal residual disease response-adapted therapy in newly diagnosed multiple myeloma (MASTER): final report of the multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Haematology*, 10(11), e890–e901. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00236-3.
 35. Touzeau, C., Perrot, A., Hulin, C., Manier, S., Macro, M., Chretien, M.-L., et al. (2023). Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Induction and Consolidation with Tandem Transplant in High-Risk Newly Diagnosed Myeloma Patients: Final Results of the Phase 2 Study IFM 2018-04. *Blood*, 142(Supplement 1), 207. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-174044>
 36. Kaiser, M.F., Hall, A., Walker, K., Sherborne, A., De Tute, R.M., Newnham, N., et al. (2023). Daratumumab, Cyclophosphamide, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone as Induction and Extended Consolidation Improves Outcome in Ultra-High-Risk Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 41(23), 3945–3955. doi: 10.1200/JCO.22.02567.
 37. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, 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. 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. *Lancet*. 2021 Jul 24;398(10297):314-324. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8. Epub 2021 Jun 24. Erratum in: *Lancet*. 2021 Oct 2;398(10307):1216. PMID: 34175021.
 38. Moreau, P., Garfall, A.L., van de Donk, N.W.C.J., Nahi, H., San-Miguel, J.F., Oriol, A., et al. (2022). Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 387(6), 495–505. doi: 10.1056/NEJMoa2203478.
 39. Lesokhin, A.M., Tomasson, M.H., Arnulf, B. et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med* 29, 2259–2267 (2023).
 40. San-Miguel, J., et al. (2023). Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 389(4), 335–347. doi: 10.1056/NEJMoa2303379.

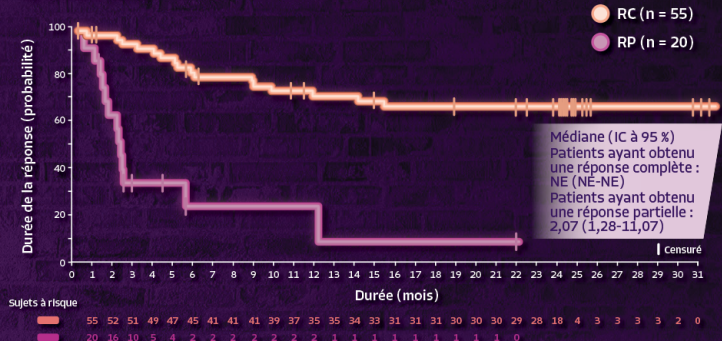
AVEZ-VOUS CONSIDÉRÉ YESCARTA DANS LE CONTEXTE DE LEUR HISTOIRE?



Chez les adultes atteints d'un LGCB réfractaire* ou récidivant après au moins deux traitements systémiques, plus de 7 patients sur 10 ont obtenu une réponse objective au traitement par YESCARTA, d'après l'analyse de 12 mois (révision centralisée indépendant) effectuée dans le cadre de l'essai ouvert mené auprès d'un seul groupe†



Selon l'analyse effectuée durant le suivi de 24 mois dans le cadre de l'essai ZUMA-1 mené auprès d'un seul groupe, la DR était plus longue chez les patients ayant obtenu une RC que chez ceux ayant obtenu une réponse optimale de RP⁵



Taux de rémission partielle (RP) de 21 % (21/101) [IC à 95 % : 13 à 30]

YESCARTA, indiqué pour :

- le traitement des adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) récidivant ou réfractaire de grade 1, 2 ou 3a après au moins deux traitements systémiques

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation.



- L'axicabtagène ciloleuce est considéré comme une option pour les patients atteints de LDGCB :
- en deuxième intention en cas de récurrence dans les 12 mois ou de maladie primitive réfractaire
- en troisième intention et plus, à titre d'option thérapeutique axée sur l'engagement des cellules T (le traitement par cellules CAR-T est privilégié s'il n'a pas déjà été administré)
- Pour obtenir toutes les recommandations, veuillez consulter les lignes directrices de pratique clinique du NCCN.

YESCARTA (axicabtagène ciloleuce), une immunothérapie par cellules T autologues génétiquement modifiées dirigées contre l'antigène CD19, est indiqué pour le traitement des adultes atteints :

- d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou d'un lymphome à cellules B de haut grade qui est réfractaire à une immunochimiothérapie de première intention ou qui récidive au cours des 12 mois suivant ce traitement;
- d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire après au moins deux traitements systémiques (un traitement de première intention et un traitement de deuxième intention), y compris des cas de LDGCB sans autre indication, de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), de lymphome à cellules B de haut grade et de LDGCB issu d'un lymphome folliculaire.

Mises en garde et précautions les plus importantes :
Des cas de **syndrome de libération de cytokines (SLC)**, y compris des réactions potentiellement mortelles ou mortelles, ont été signalés chez des patients recevant YESCARTA. Le traitement par YESCARTA doit être retardé chez un patient présentant une infection évolutive non jugulée ou une pathologie inflammatoire, une réaction du greffon contre l'hôte (RGCH) évolutive ou des effets indésirables graves non résorbés découlant de traitements antérieurs. Il faut surveiller les signes de SLC après le traitement par YESCARTA. Administrer des soins de soutien, du tocilizumab ou du tocilizumab en association avec des corticostéroïdes, au besoin.

Des **effets indésirables neurologiques**, y compris des réactions potentiellement mortelles ou mortelles, ont été signalés chez des patients recevant YESCARTA, notamment en concomitance avec le SLC ou indépendamment du SLC. Un suivi s'impose pour déceler l'apparition d'effets indésirables neurologiques après un traitement par YESCARTA. Administrer des soins de soutien, du tocilizumab (en présence d'un SLC concomitant) ou des corticostéroïdes, au besoin.

Administration : YESCARTA doit être administré par un professionnel de la santé expérimenté dans un centre de traitement spécialisé.

- Le perfusion de YESCARTA peut causer des réactions allergiques. De graves réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, pourraient être attribuables au diméthylsulfoxyde (DMSO) ou à la gentamicine résiduelle contenue dans YESCARTA.
- Risque de cytopénies prolongées.
- Risque d'infections graves ou potentiellement mortelles. Ne doit pas être administré aux patients présentant des infections évolutives importantes sur le plan clinique.
- Risque de neutropénie fébrile.
- Risque de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), du polyomavirus humain de type 2 (virus JC, qui cause la leucoencéphalopathie multifocale progressive [LEMP]) et du virus herpétique humain de type 6 (VHH6).
- Il faut surveiller les patients au moins une fois par jour pendant 7 jours à l'établissement de santé/la clinique spécialisé(e) après la perfusion pour déceler tout signe ou symptôme du SLC et tout effet neurologique indésirable.
- Le SLC et les effets indésirables neurologiques peuvent survenir plus de 7 jours après la perfusion. Demander aux patients de demeurer à proximité de l'établissement de soins de santé/la clinique spécialisé(e) pendant au moins 4 semaines après la perfusion. Informer les patients et leurs soignants au sujet des signes et symptômes du SLC et des effets indésirables neurologiques. Aviser les patients et leurs soignants de communiquer immédiatement avec le professionnel de la santé désigné si la présence d'un SLC ou d'effets indésirables neurologiques est soupçonnée.
- YESCARTA n'est pas recommandé aux femmes enceintes, et la grossesse après la perfusion de YESCARTA doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant. Les femmes aptes à procréer qui sont sexuellement actives doivent subir un test de grossesse avant d'amorcer le traitement et elles doivent utiliser une méthode de contraception efficace (c'est-à-dire associée à un taux de grossesse inférieur à 1 %) après l'administration de YESCARTA. Les hommes qui ont reçu YESCARTA et qui sont sexuellement actifs doivent utiliser un préservatif lorsqu'ils ont des relations sexuelles avec une femme apte à procréer ou une femme enceinte. Consulter les monographies de la fludaurabine et de la cyclophosphamide pour obtenir de plus amples renseignements sur la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie de lymphodéplétion. Il n'existe pas suffisamment de données pour formuler une recommandation quant à la durée de la méthode de contraception à respecter après le traitement par YESCARTA.
- Il convient de prendre des précautions au moment d'administrer YESCARTA à une femme qui allaite.
- Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur les patients de moins de 18 ans; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Pour obtenir de plus amples renseignements :
Veuillez consulter la monographie de produit à l'adresse https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00074452.PDF pour obtenir des renseignements importants sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie, lesquels n'ont pas été abordés dans le présent document. Vous pouvez aussi obtenir la monographie de produit en communiquant avec Gilead Sciences Canada, Inc. au 1 866 207-4267.

* Les cas de LGCB réfractaires incluaient des patients présentant une maladie évolutive ou stable (meilleure réponse observée) en dépit des plus récentes chimiothérapies, ou qui avaient connu une évolution de leur maladie ou une récurrence dans les 12 mois ayant suivi une autogreffe de cellules souches.

† ZUMA-1 était un essai de phase II multicentrique et ouvert mené auprès d'un seul groupe visant à évaluer l'efficacité de YESCARTA chez 111 adultes atteints d'un LDGCB, d'un LMPGCB ou d'un LFT récidivant ou réfractaire après deux traitements systémiques ou plus. Les patients admissibles n'avaient pas répondu aux plus récents traitements ou avaient connu une récurrence dans l'année ayant suivi leur GCSH autologue. Les traitements antérieurs comprenaient un traitement par anticorps anti-CD20 et un schéma thérapeutique à base d'anthracycline. À la suite d'une chimiothérapie de lymphodéplétion, YESCARTA a été administré en perfusion IV unique à une dose cible de 2×10^6 cellules CAR-T positives et viables/kg (dose maximale autorisée : 2×10^6 cellules). Le paramètre d'évaluation principal était le TRO, calculé en additionnant les taux de RC et de RP.

‡ Évalué selon les critères de réponse révisés de l'International Working Group.

§ La durée de la réponse (DR) a été mesurée entre la date de la première réponse objective et la date de la récurrence ou du décès attribuable à la récurrence ou aux effets toxiques. La DR a été censurée pour 59 % des patients qui ont obtenu une réponse complète ou une réponse partielle, y compris ceux qui ont reçu un nouveau traitement, qui ont subi une greffe de cellules souches (GCS) ou qui ont maintenu une réponse soutenue. La DR a été censurée au moment de la GCS pour les patients qui ont subi la greffe alors qu'ils répondaient au traitement⁴.
IC : intervalle de confiance; LGCB : lymphome à grandes cellules B; NE : non estimable

D'après des données internes et la monographie de YESCARTA^{1,2}.

References :
1. Monographie de YESCARTA[®]. Gilead Sciences Canada, Inc. 9 janvier 2024.
2. Données Internes, Gilead Sciences Canada, Inc.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-Cell Lymphomas. Version 1.2024 - 18 janvier 2024.



YESCARTA et le logo de YESCARTA sont des marques déposées de Kite Pharma, Inc. utilisées sous licence par Gilead Sciences Canada, Inc. 2024, Kite Pharma, Inc.

À propos de l'autrice



Sue Robinson, M.D., FRCPC

La D^{re} Robinson est hématologue au *QEII Health Sciences Centre* à Halifax, en Nouvelle-Écosse. Elle est également professeur à l'Université Dalhousie et enseigne aux programmes de premier et de deuxième cycles. Elle a été directrice du programme de résidence en hématologie et cheffe de l'unité d'hématologie pour le premier cycle de médecine. Elle a une large pratique clinique, comprenant de nombreux patients atteints de LLC. Elle dirige la clinique provinciale des troubles de la coagulation et est chercheuse principale locale pour un certain nombre d'essais sur la LLC. Elle a mis en place un registre de la LLC à l'échelle de la province.

Établissement : Département de médecine, Université Dalhousie, *Queen Elizabeth II Health Sciences Centre*, Halifax, Nouvelle-Écosse

Le traitement de la leucémie lymphoïde chronique récidivante ou réfractaire après un échec aux inhibiteurs de la BTK et/ou aux inhibiteurs de BCL-2

Sue Robinson, M.D., FRCPC

Introduction

Le paysage thérapeutique de la leucémie lymphocytaire chronique (LLC) et du lymphome à petits lymphocytes (LPL) de première intention et en rechute/réfractaire (R/R) a énormément progressé avec l'introduction des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) et des inhibiteurs de la protéine du lymphome à cellules B 2 (BCL-2). Dans cette nouvelle ère de thérapies ciblées pour la LLC, il n'y a malheureusement pas encore de preuves pour guider la séquence optimale de ces agents. Nous ne savons toujours pas si le fait de traiter une LLC en première intention avec un inhibiteur de la BTK et la rechute avec un inhibiteur de BCL-2, ou l'inverse, utiliser l'inhibiteur de BCL-2 en première intention, suivi d'un inhibiteur de la BTK en rechute, entraîne une différence en termes de survie globale (SG). L'ibrutinib (inhibiteur de BTK) a été introduit pour la première fois en 2014 et le vénétoclax (inhibiteur

de BCL-2) en 2016. Actuellement, il existe peu de données prospectives et d'options thérapeutiques pour les patients qui ont rechuté après l'une ou l'autre des thérapies ciblées ou les deux. Cet article donne un aperçu de l'approche thérapeutique pour les patients atteints de LLC/LPL lorsque le traitement par inhibiteur de BTK et/ou de BCL-2 a échoué.

Il convient de noter, avant d'aborder le traitement de la LLC R/R, que les lignes directrices pour l'évaluation du risque de la LLC recommandent de déterminer une fois le statut mutationnel du gène de la partie variable des chaînes lourdes de l'immunoglobuline (*IGHV*), généralement avant le premier traitement, et de procéder à une hybridation *in situ* fluorescente (FISH) pour la del(17p) et à un séquençage de nouvelle génération (SNG) avant chaque traitement¹. Les mutations détectées par SNG ne sont pas systématiquement prises en compte lors

du choix d'une thérapie, à l'exception de la TP53, mais elles peuvent aider à prédire la durée de la rémission et pourraient devenir la norme de soins à l'avenir.

Le traitement de la LLC R/R après la chimio-immunothérapie

Un grand nombre de nos patients canadiens atteints de LLC en rechute ont été traités par chimio-immunothérapie préalablement. L'essai RESONATE a été le premier essai publié portant sur une thérapie ciblée dans la maladie en rechute, et dont l'ensemble de la population avait reçu une chimio-immunothérapie en première intention^{2,3}. La survie sans progression (SSP) médiane pour l'ibrutinib après six ans de suivi était de 44,1 mois. L'ofatumumab, qui constituait l'autre bras de cette étude randomisée, a donné des résultats inférieurs avec une SSP de 8,1 mois. Cette dernière option thérapeutique n'a donc pas été retenue pour de futures études sur la LLC R/R.

L'étude HELIOS a réparti aléatoirement les patients atteints de LLC R/R entre l'ibrutinib seul contre l'ibrutinib associé à la bendamustine et au rituximab⁴. L'étude a montré des résultats similaires en termes de SSP dans les deux groupes, suggérant qu'il n'y avait pas d'avantage à ajouter une chimio-immunothérapie à l'inhibiteur de la BTK, ibrutinib.

L'acalabrutinib a été le premier des inhibiteurs de deuxième génération à être étudié dans la LLC R/R. Il a été examiné dans l'étude ASCEND chez des patients ayant reçu une chimio-immunothérapie en première intention⁵. La SSP médiane pour l'acalabrutinib n'était pas atteinte à 46 mois. Le groupe comparateur était composé soit de l'idéalisisib et du rituximab, soit de la bendamustine et du rituximab (au choix de l'investigateur). La SSP médiane s'est révélée inférieure avec seulement 16,2 mois. Cette étude a confirmé la supériorité en termes d'efficacité et d'innocuité de l'acalabrutinib par rapport au groupe comparateur.

L'étude ELEVATE-RR était une comparaison directe entre l'acalabrutinib et l'ibrutinib chez des patients ayant reçu en moyenne deux traitements antérieurs⁶. La SSP médiane était de 38,4 mois pour les deux inhibiteurs de la BTK, avec un suivi médian de 40,9 mois. Les effets indésirables, en particulier la fibrillation auriculaire, l'hypertension et la diarrhée, ont été moins fréquents avec l'inhibiteur de la BTK de 2^e génération, acalabrutinib.

Le zanubrutinib fut le deuxième inhibiteur de BTK de 2^e génération à être développé. L'étude ALPINE a comparé le zanubrutinib à l'ibrutinib chez des patients ayant reçu en moyenne un traitement antérieur⁷. La SSP dans le groupe zanubrutinib était supérieure à l'ibrutinib, avec 78,4 % contre 65,9 %, après un suivi médian de 29,6 mois et de respectivement 65,8 % contre 54,3 % lors du suivi médian de 36,3 mois⁸. Là encore, le profil de toxicité, en particulier la fibrillation auriculaire, était plus favorable avec le zanubrutinib. Notons toutefois que les taux d'hypertension étaient similaires. Depuis la publication de ces deux études comparatives directes, les inhibiteurs de la BTK de deuxième génération sont préférés à la première génération, principalement en raison de la supériorité de leurs résultats en matière d'effets indésirables.

Il n'existe aucune preuve que l'ajout d'un anticorps monoclonal anti-CD20 à l'ibrutinib améliore les résultats, qu'il s'agisse du taux de réponse objective (TRO) ou de la SSP. Il existe en revanche des preuves que l'ajout de l'obinutuzumab à l'acalabrutinib améliore la SSP. Cette association n'est toutefois pas approuvée dans la majorité du Canada.

La classe suivante d'agents ciblés ayant été étudiée dans la LLC R/R a été celle de l'inhibiteur de la sous-unité catalytique delta de la phosphatidylinositol-4,5-biphosphate 3-kinase (PI3K). L'idéalisisib, un inhibiteur de PI3K, a d'abord été étudié en association avec le rituximab, comparativement au rituximab avec un placebo. La SSP médiane était de 20,3 mois dans le bras de l'inhibiteur de la PI3K contre 5,5 mois dans le bras R + placebo. L'étude a également montré un avantage de 6 mois en termes de SG pour le bras idéalisisib. Bien que les premiers résultats aient été très prometteurs, la toxicité a s'est révélée élevée. L'idéalisisib est disponible au Canada pour un traitement en association avec le rituximab, mais il n'est généralement pas considéré comme une option, en raison des effets indésirables et des meilleures alternatives disponibles.

Le vénétoclax, le premier inhibiteur de BCL-2, a été étudié pour la première fois en 2016 en tant que monothérapie administrée en continu, comme les inhibiteurs de la BTK. Diverses études ont rapporté des TRO de 70 à 79 % pour cet agent. Il a été suggéré que le vénétoclax puisse être administré pendant une durée déterminée (fixe), sans qu'un traitement continu ne soit nécessaire, compte tenu des taux élevés de maladie résiduelle minimale (MRM) indétectable qu'il procure. Il a

été démontré que l'ajout de rituximab réduisait l'apparition de clones résistants au vénétoclax⁹, ce qui a permis d'obtenir des réponses plus profondes avec des taux de rémission complète (RC) plus élevés¹⁰ avec cette association. L'étude de phase 3 MURANO a comparé le vénétoclax et le rituximab (VEN-R) à un protocole de durée fixe de deux ans de bendamustine et de rituximab (BR)¹¹. Après un suivi de 5 ans, la SSP médiane était de 53,6 mois pour le VEN-R et de 17 mois pour le BR, confirmant que cette thérapie ciblée d'association était supérieure à la chimio-immunothérapie dans la LLC R/R¹².

Traitement de la LLC R/R préalablement traitée avec un inhibiteur de la BTK

Les patients qui rechutent sous un inhibiteur de la BTK reçoivent le plus souvent par la suite, le vénétoclax associé au rituximab (VEN-R), ou moins souvent, le vénétoclax en monothérapie, bien que les données publiées sur les essais cliniques soient limitées en raison de la petite taille des échantillons. Dans quatre études de phase précoce sur le vénétoclax dans la LLC R/R, environ la moitié des patients recevant la dose standard de 400 mg avaient déjà reçu un inhibiteur de la BTK¹³. Les facteurs défavorables à l'obtention d'une rémission complète et de réponses durables étaient d'avoir un statut réfractaire à un inhibiteur de la BTK, avoir reçu > 3 traitements antérieurs et présenter des adénopathies volumineuses. Le statut mutationnel *TP53*, la *del(17p)* et le *IGHV* non muté n'ont pas affecté la réponse, mais ont été associés à une SSP plus courte.

Le passage à un autre inhibiteur de la BTK n'est pas recommandé dans la LLC R/R, car environ 85 % des patients développeront une résistance par l'acquisition de mutations, le plus souvent en position C481 dans le domaine kinase BTK et moins souvent dans *PLCG2*¹⁴. On peut opter pour le pirtobrutinib¹⁵, un inhibiteur non covalent (réversible) hautement sélectif de la BTK. Il a été montré que le TRO était similaire pour les patients précédemment traités par ibrutinib, avec ou sans mutation BTK C481.

Dans le cas où un patient a arrêté un inhibiteur de la BTK en raison d'une toxicité, puis a rechuté sans traitement, un second inhibiteur de la BTK pourrait être envisagé si la toxicité initiale n'est pas commune à celle de tous les inhibiteurs de BTK, comme la fibrillation auriculaire ou les saignements.

Traitement de la LLC R/R préalablement traitée avec un inhibiteur de BCL-2

Les patients ayant déjà été traités par vénétoclax sont généralement mis sous inhibiteur de la BTK dans la maladie en rechute ou réfractaire. Quatre petites séries de cas initiales ont illustré l'efficacité des inhibiteurs de la BTK pour la LLC R/R, après un traitement au vénétoclax, dans lequel la majorité des patients étaient sous vénétoclax en continu. Les patients étaient lourdement prétraités, avec une médiane de quatre traitements antérieurs, et 76 % d'entre eux présentaient une mutation *TP53*. La plupart des patients ont obtenu une réponse partielle avec l'inhibiteur de la BTK, et la SSP médiane était de 34 mois. Une SSP plus longue était associée à une durée de rémission antérieure > 24 mois et à l'obtention d'une RC¹⁶⁻¹⁹. Dans une étude rétrospective plus large, 326 patients traités antérieurement par vénétoclax ont reçu une autre thérapie ciblée, y compris des inhibiteurs de BTK et de PI3Ki²⁰. La plupart de ces patients avaient reçu le vénétoclax dans le cadre d'un traitement R/R et avaient reçu une médiane de trois thérapies avant le vénétoclax. Le TRO des patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de la BTK était de 84 % contre 54 % chez les patients ayant déjà été exposés à cette classe. La SSP médiane a été de 32 mois chez les patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de la BTK, tandis qu'elle n'a pas été atteinte chez ceux qui avaient déjà été traités par inhibiteurs de BTK, mais qui y étaient intolérants, et de 4 mois chez ceux qui avaient déjà été traités par inhibiteur de BTK, et qui y étaient résistants. Dans un sous-groupe de patients naïfs aux inhibiteurs de BTK et qui avait arrêté le vénétoclax en raison d'une maladie progressive, la SSP la médiane estimée avec l'inhibiteur de BTK (après le vénétoclax) n'a pas été atteinte. Le TRO était de 46,9 % et la SSP médiane était de 5 mois lorsque l'inhibiteur de PI3K a été utilisé après vénétoclax.

Les études sur le vénétoclax ont montré que les mécanismes expliquant la résistance à cet agent ne recourent pas ceux expliquant la résistance aux inhibiteurs de la BTK. Ceci nous confirme l'efficacité de ces derniers dans la LLC R/R, après le vénétoclax. Une mutation récurrente, la Gly101Val dans BCL-2, a été identifiée chez les patients progressant sous vénétoclax. La résistance au vénétoclax tend à se manifester tardivement (après 19 à 42 mois). C'est pourquoi un retraitement au vénétoclax chez les patients en rechute, après un traitement au vénétoclax à

durée déterminée, ne semble pas pertinent²¹. Dans une petite étude, des patients précédemment traités par vénétoclax et ayant acquis la mutation Gly101Val ont répondu efficacement à un inhibiteur de BTK en rechute. La SSP n'a pas été atteinte après un suivi médian de 33 mois²².

Un retraitement au vénétoclax est également possible si la rechute de la LLC survient après l'arrêt du vénétoclax. Le suivi à 5 ans d'une phase 1b examinant le vénétoclax et le rituximab, en continu ou à durée limitée, a inclus 3 patients préalablement traités par vénétoclax. De ces patients, 100 % ont obtenu une rémission partielle et la durée de la réponse allait de 18,7 mois à 40,3 mois²³. L'étude MURANO a inclus 18 patients qui ont été reçu un retraitement par vénétoclax. Le TRO pour ces patients a été de 72,2 %, avec une durée médiane de traitement de 11,4 mois (allant de 0,7 à 27,6 mois)²⁴. Une étude rétrospective s'est penchée sur 46 patients ayant reçu un retraitement au vénétoclax, la plupart du temps en monothérapie (45,7 %), mais également en association avec le rituximab (28,2 %), l'obinutuzumab (10,9 %) et l'ibrutinib (4,4 %) pour une maladie R/R. Dans la plupart des cas, le traitement initial par vénétoclax avait été utilisé pour traiter une maladie R/R et le nombre médian de traitements antérieurs était de deux. Un délai médian de 16 mois s'est écoulé entre la fin du premier traitement au vénétoclax et le début du second (intervalle de 3 à 52 mois). Le TRO a été de 79,5 % avec un taux de RC de 33,3 % et une SSP médiane de 25 mois²⁵. On ignore actuellement si la réponse au retraitement par vénétoclax est influencée par la durée ou l'intensité de la réponse au traitement initial. Des réponses réduites au vénétoclax ont été associées à ≥ 3 lignes de traitement antérieures, à une lymphadénopathie volumineuse et à des résultats moléculaires à haut risque telles qu'une *del(17p)*, des mutations *TP53* et *NOTCH1*, ainsi qu'un statut de IGHV non muté¹³.

Traitement de la LLC R/R préalablement traitée avec un inhibiteur de la BTK et un inhibiteur de BCL-2

Une revue récente a examiné des patients qui avaient reçu un inhibiteur de la BTK et dont une partie avait également été exposée à un inhibiteur de BCL-2, et qui ont par la suite été traités avec le pirtobrutinib. Le taux de réponse objective pour tous les patients était d'environ 82 %, qu'ils aient reçu ou non un inhibiteur de BCL-2 antérieur. Lors du suivi médian de 27,5 mois, les patients naïfs aux

inhibiteurs de BCL-2 ont eu une SSP plus longue (23 mois) que ceux ayant déjà été exposés à un tel inhibiteur (16 mois). Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que le groupe exposé à l'inhibiteur de BCL-2 a été plus lourdement traité (la médiane des traitements antérieurs était de 5 pour le groupe exposé et de 3 pour le groupe naïf)^{15,26}. Le pirtobrutinib a d'ailleurs été bien toléré, avec 3,9 % des patients ayant subi une réduction de la dose et 2,5 % des patients ayant dû mettre fin au traitement. Certains centres canadiens ont participé aux essais cliniques du pirtobrutinib, mais ce traitement n'a pas encore été approuvé par Santé Canada pour une utilisation standard.

Au Canada, l'expérience des patients avec l'association ibrutinib et vénétoclax, en première intention de traitement, est limitée et il est probable qu'il n'y ait aucune expérience de patients ayant rechuté après ce protocole. Ce protocole a été approuvé par Santé Canada et est actuellement disponible auprès des patients qui bénéficient d'une assurance privée ou dans le cadre d'un essai clinique disponible dans certains centres. Le suivi à 5 ans de l'étude de phase 2 Captivate, examinant des patients qui ont reçu une durée fixe d'ibrutinib et de vénétoclax pour 12 cycles, débuté après 3 cycles d'ibrutinib; a montré que 25 % des patients ont eu une maladie progressive et ont été traités à nouveau avec l'ibrutinib. Le taux de réponse objective a été de 86 %²⁷.

La population de patients atteints de LLC doublement réfractaire constitue une population de plus en plus nombreuse, et les options thérapeutiques efficaces pour ce groupe constituent un besoin non satisfait. Le pronostic des patients atteints d'une LLC doublement réfractaire et déjà traités par immunochimiothérapie est mauvais, bien qu'on ne connaisse pas encore les résultats des patients ayant été traités uniquement avec ces deux thérapies ciblées (inhibiteurs de BTK et de BCL-2). Une petite analyse rétrospective portant sur 17 patients atteints d'une maladie progressive doublement réfractaire a révélé que la SG était de 3,6 mois²⁸. Ces patients présentaient des caractéristiques à haut risque et avaient été lourdement traités avant de recevoir les inhibiteurs de BTK et de BCL-2. Dans une autre étude du monde réel, les chercheurs ont examiné un sous-groupe de patients, à partir leur base de données, qui avait reçu à la fois un inhibiteur de BTK et un inhibiteur de BCL-2 (la plupart n'étant pas en continu). Un petit nombre de

patients ayant reçu une immunochimiothérapie antérieure jusqu'en 2021²⁹. La majorité des 581 patients avaient reçu l'une des thérapies ciblées en première intention et, dans 83 % des cas, l'inhibiteur de BTK était le premier traitement. Le traitement le plus courant, après les deux agents ciblés, comprenait un inhibiteur de BCL-2 avec ou sans autres traitements. Le délai médian avant l'arrêt du traitement ou le décès était de 5,6 mois. Ces résultats soulignent la progression de l'état réfractaire et le mauvais pronostic de la LLC avec des lignes de traitement de plus en plus nombreuses et la nécessité de traitements efficaces après les deux agents ciblés.

La greffe de cellules souches allogéniques n'est envisageable que pour les patients jeunes ayant un bon état de santé global (« fit ») qui sont doublement réfractaires. Des rémissions de longue durée peuvent survenir chez 30 à 50 % des patients atteints de LLC qui ont subi une allogreffe³⁰. La thérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T)³¹, sera probablement une option future dans les essais cliniques canadiens. Les anticorps bispécifiques³², les mobilisateurs de cellules T bispécifiques³³ et les dégradeurs de BTK³⁴ ont également montré des résultats favorables précoces et ces types de traitement seront, nous l'espérons, disponibles dans des essais cliniques au Canada dans un avenir proche.

Pour les patients qui connaissent une rechute de la maladie et qui ont besoin d'une transition (pont) vers un traitement plus définitif, comme une allogreffe, ou qui attendent un essai clinique imminent, une chimio-immunothérapie avec la bendamustine et le rituximab, la fludarabine, le chlorambucil ou l'alemtuzumab pourrait être envisagée comme traitement à court terme.

Conclusion

Avec l'utilisation accrue des inhibiteurs de BTK et de BCL-2 dans le traitement de la LLC, on peut se demander quelle est la séquence optimale de ces thérapies, et quelles thérapies sont les plus appropriées pour la maladie en rechute et réfractaire. Nous avons présenté les options les plus probantes pour le traitement après la chimio-immunothérapie de première ligne, l'inhibiteur de la BTK, l'inhibiteur de BCL-2 ou l'association des deux, bien que la recherche reste limitée. Il est justifié de poursuivre les recherches sur les options de traitement de deuxième ligne et de lignes plus tardives, en particulier pour les patients

qui progressent après l'utilisation combinée des inhibiteurs de BTK et de BCL-2.

Autrice correspondante :

Sue Robinson, M.D., FRCPC

Courriel : sue.robinson@nshealth.ca

Divulgations des liens financiers :

Comités consultatifs/Honoraires : AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, Celgene, Kite-Gilead, Janssen, Roche;

Subventions/Soutien à la recherche : AstraZeneca

Références :

- Owen C, Eisinga S, Banerji V, Johnson N, Gerrie AS, Aw A, et al. Canadian evidence-based guideline for treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res.* 2023;133:107372.
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(3):213-23.
- Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol.* 2019;94(12):1353-63.
- Fraser G, Cramer P, Demirkan F, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia.* 2019;33(4):969-80.
- Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2849-61.
- Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(31):3441-52.
- Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kazmierczak M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023;388(4):319-32.
- Brown JR, Eichhorst BF, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, et al. Extended Follow-up of ALPINE Randomized Phase 3 Study Confirms Sustained Superior Progression-Free Survival of Zanubrutinib Versus Ibrutinib for Treatment of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma (R/R CLL/SLL). *Blood.* 2023;142(Supplement 1):202-.
- Thijssen R, Slinger E, Weller K, Geest CR, Beaumont T, van Oers MH, et al. Resistance to ABT-199 induced by microenvironmental signals in chronic lymphocytic leukemia can be counteracted by CD20 antibodies or kinase inhibitors. *Haematologica.* 2015;100(8):e302-6.
- Seymour JF, Ma S, Brander DM, Choi MY, Barrientos J, Davids MS, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):230-40.
- Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.*

- 2018;378(12):1107-20.
12. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, D'Rozario J, Owen CJ, Assouline S, et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood*. 2022;140(8):839-50.
 13. Roberts AW, Ma S, Kipps TJ, Coutre SE, Davids MS, Eichhorst B, et al. Efficacy of venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia is influenced by disease and response variables. *Blood*. 2019;134(2):111-22.
 14. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, Lehman A, Blachly JS, Lozanski S, et al. BTK(C481S)-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(13):1437-43.
 15. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, Cheah CY, Pagel JM, Woyach JA, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet*. 2021;397(10277):892-901.
 16. Anderson MA, Tam C, Lew TE, Juneja S, Juneja M, Westerman D, et al. Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax. *Blood*. 2017;129(25):3362-70.
 17. Brown JR, Davids MS, Chang J, Ma S, Biondo J, Mobasher M, et al. Outcomes of Ibrutinib Therapy Given after Prior Venetoclax Therapy in Ibrutinib-Naïve Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood*. 2018;132(Supplement 1):5556-.
 18. Brown JR, Davids MS, Chang JE, Ma S, Biondo JML, Mun Y, et al. Outcomes of Ibrutinib (Ibr) Therapy in Ibr-Naïve Patients (pts) with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Progressing after Venetoclax (Ven). *Blood*. 2019;134(Supplement_1):4320-.
 19. Greil R, Fraser G, Leber B, Marks R, Quaresmini G, Middeke JM, et al. PS1161 EFFICACY AND SAFETY OF IBRUTINIB IN RELAPSED/REFRACTORY CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH VENETOCLAX IN THE MURANO STUDY. *HemaSphere*. 2019;3(S1):527.
 20. Mato AR, Roeker LE, Jacobs R, Hill BT, Lamanna N, Brander D, et al. Assessment of the Efficacy of Therapies Following Venetoclax Discontinuation in CLL Reveals BTK Inhibition as an Effective Strategy. *Clin Cancer Res*. 2020;26(14):3589-96.
 21. Kittai AS, Woyach JA. Resistance Mechanisms to Targeted Agents in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer J*. 2019;25(6):428-35.
 22. Lin VS, Lew TE, Handunnetti SM, Blombery P, Nguyen T, Westerman DA, et al. BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. *Blood*. 2020;135(25):2266-70.
 23. Ma S, Seymour JF, Brander DM, Kipps TJ, Choi MY, Anderson MA, et al. Efficacy of venetoclax plus rituximab for relapsed CLL: 5-year follow-up of continuous or limited- duration therapy. *Blood*. 2021;138(10):836-46.
 24. Harrup RA, Owen C, D'Rozario J, Robak T, Kater AP, Montillo M, et al. Efficacy of Subsequent Novel Targeted Therapies, Including Repeated Venetoclax-Rituximab (VenR), in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Previously Treated with Fixed-Duration Venr in the Murano Study. *Blood*. 2020;136:44-5.
 25. Thompson MC, Harrup RA, Coombs CC, Roeker LE, Pu JJ, Choi MY, et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. *Blood Adv*. 2022;6(15):4553-7.
 26. Woyach JA, Brown JR, Ghia P, Roeker LE, Patel K, Eyre TA, et al. Pirtobrutinib in Post-cBTKi CLL/SLL: ~30 Months Follow-up and Subgroup Analysis With/Without Prior BCL2i from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):325-.
 27. Ghia P, Wierda WG, Barr PM, Kipps TJ, Siddiqi T, Allan JN, et al. Relapse after First-Line Fixed Duration Ibrutinib + Venetoclax: High Response Rates to Ibrutinib Retreatment and Absence of BTK Mutations in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) with up to 5 Years of Follow-up in the Phase 2 Captivate Study. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):633-.
 28. Lew TE, Lin VS, Cliff ER, Blombery P, Thompson ER, Handunnetti SM, et al. Outcomes of patients with CLL sequentially resistant to both BCL2 and BTK inhibition. *Blood Adv*. 2021;5(20):4054-8.
 29. Mato AR, Hess LM, Chen Y, Abada PB, König H, Pagel JM, et al. Outcomes for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Previously Treated With Both a Covalent BTK and BCL2 Inhibitor in the United States: A Real-World Database Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23(1):57-67.
 30. Puckrin R, Shafey M, Storek J. The role of allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: A review. *Front Oncol*. 2022;12:1105779.
 31. Siddiqi T, Maloney DG, Kenderian SS, Brander DM, Dorritie K, Soumerai J, et al. Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 study. *Lancet*. 2023;402(10402):641-54.
 32. Robinson HR, Qi J, Cook EM, Nichols C, Dadashian EL, Underbayev C, et al. A CD19/CD3 bispecific antibody for effective immunotherapy of chronic lymphocytic leukemia in the ibrutinib era. *Blood*. 2018;132(5):521-32.
 33. Townsend W, Leong S, Shah M, Batten T, Tucker D, Pottinger B, et al. Time Limited Exposure to a ROR1 Targeting Bispecific T Cell Engager (NVG-111) Leads to Durable Responses in Subjects with Relapsed Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Mantle Cell Lymphoma (MCL). *Blood*. 2023;142(Supplement 1):329-.
 34. Zhang D, Harris HM, Chen J, Judy J, James G, Kelly A, et al. NRX-0492 degrades wild-type and C481 mutant BTK and demonstrates in vivo activity in CLL patient-derived xenografts. *Blood*. 2023;141(13):1584-96.

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.


CALQUENCE[®]
comprimés d'acalabrutinib 100 mg

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

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 ceux qui avaient reçu l'association obinutuzumab + 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 avaient 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 : Éviter l'utilisation concomitante de CALQUENCE et d'un puissant inhibiteur du CYP3A.

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.
- Deuxièmes cancers primitifs, y compris les tumeurs cutanées et d'autres tumeurs solides.

- Cytopénies : surveiller la numération sanguine régulièrement.
- Hémorragie : surveiller tous les patients pour déceler tout signe de saignement.
- Infections causées par la réactivation du virus de l'hépatite B et leucoencéphalopathie multifocale progressive; surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme d'infection 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 :

Veillez consulter la monographie de CALQUENCE à calquence-tablet-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 (comprimé d'acalabrutinib). AstraZeneca Canada Inc. 24 février 2023.

CALQUENCE[®] et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc. © AstraZeneca 2023

 AstraZeneca

CA-7486F
2023




CALQUENCE[®]
comprimés d'acalabrutinib 100 mg

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. Notre catalogue ne cesse de s'agrandir avec de nouveaux titres prévus pour 2025.





Canadian Hematology Today
Science pour le monde réel

canadianhematologytoday.com

Canadian Hematology Today est publiée trois fois par année en français et en anglais sous les termes de la licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) par Catalytic Health à Toronto, Ontario, Canada.

© 2024 Actualité hématologique au Canada

**VOL. 3
NUMÉRO 2
ÉTÉ 2024**

**Inscrivez-vous aux prochains numéros numériques
ou imprimés à catalytichealth.com/cht**

**En cherchez-vous plus? Tous les numéros de
l'Actualité hématologique au Canada sont disponibles en
ligne à canadianhematologytoday.com**

