

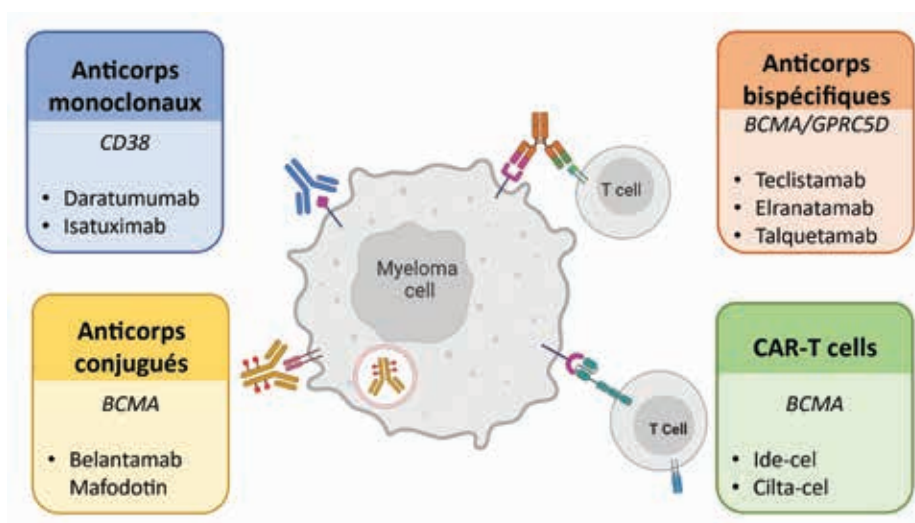
SÉSSION MYÉLOME DE LA SFH

IMMUNOTHÉRAPIES ET ESSAIS CLINIQUES MARQUANTS DANS LE MYELOME MULTIPLE

L'arrivée des immunothérapies a révolutionné la prise en charge ainsi que le pronostic des patients atteints de myélome multiple (MM).



Elise CELLERIN
Interne en Hématologie
CHU de Tours



L'ajout des anticorps monoclonaux anti CD38 (Daratumumab, Isatuximab) à une association d'immunomodulateurs (IMiD), inhibiteurs du protéasome (IP) et de dexaméthasone dès la première ligne, chez les patients éligibles^{1,2} ou non^{3,4} à une autogreffe de cellules souches, mais également à la rechute chez des patients sélectionnés⁵⁻⁸, a montré une nette amélioration de la survie sans progression et fait désormais partie des recommandations.



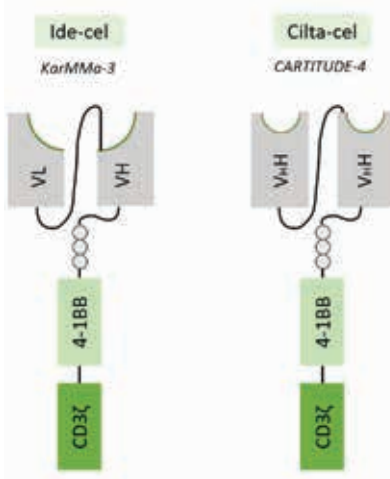
Le Belantamab Mafodotin, un anticorps conjugué à un inhibiteur des microtubules et ciblant le BCMA, récepteur surexprimé par les plasmocytes tumoraux⁹, est disponible pour le traitement des patients atteints de MM. Malgré une AMM en 4^{ème} ligne il est peu utilisé en raison d'une toxicité oculaire importante et d'une efficacité modérée face aux nouvelles immunothérapies¹⁰. Sa place dans la prise en charge des rechutes sera possiblement re-

définie par les résultats des essais DREAMM-7 et 8, qui évaluent son efficacité en association à un IMiD ou à un IP.

Récemment, les CAR-T cells et les anticorps bispécifiques (AcBs), ont bousculé les standards de traitement chez les patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire (MMRR).



Deux CAR-T cells ciblant le BCMA ont été développés, d'une part l'Ide-cel, qui possède une autorisation d'accès précoce (AAP) en 4^{ème} ligne chez des patients triple exposés et d'autre part le Cilta-cel, en attente d'AAP.



L'essai KarMMa-3 compare les résultats de l'Ide-cel avec le traitement standard (DPd, Kd, EPd, IRd, DVd) chez des patients triple exposés (i.e à au moins un anti-CD38, un IMiD et un IP) dont 65 % étaient triple réfractaires (médiane de 3 lignes antérieures). Le traitement par Ide-cel permet d'obtenir de meilleurs taux de réponse (71 % vs 42 % ; $p < 0,01$) avec une nette amélioration de la médiane de survie sans progression (mPFS) (13,3 mois vs 4,4 mois ; HR=0,49 ; $p < 0,01$)¹¹.

Les résultats du Cilta-cel comparé au bras standard (DPd, PVd) ont été rapportés par l'étude CARTITUDE-4 dans une population ayant reçu 1 à 3 lignes antérieures (médiane de 2) avec 15 % de patients triple réfractaires.

Les taux de réponses étaient plus importants chez les patients traités par Cilta cel (84 % vs 67 % ; $p < 0,001$) avec une mPFS non atteinte alors qu'elle était de 11,8 mois dans le groupe traitement standard (HR 0,25, $p < 0,001$)¹².

Concernant leur tolérance, l'utilisation des CAR-T cells est associée à la survenue de cytopénies qui peuvent être profondes et prolongées. La majorité des patients ont présenté un CRS, 88 % avec l'Ide-cel et 76 % avec le Cilta-cel mais la toxicité neurologique reste rare avec 15 % et 4,5 % d'ICANS respectivement, dont très peu (<5 %) d'évènements de grade ≥ 3 ^{11,12}.



L'étude MAJESTEC-1 et MAGNETISM-3 rapportent les résultats de 2 anticorps bispécifiques (AcBs) ciblant le BCMA et le CD3, le Teclistamab et l'Elranatamab.

Dans des populations très lourdement prétraitées (médiane de 5 lignes antérieures), les taux de réponse hématologique sont de 63 % pour le Teclistamab et 61 % pour l'Elranatamab. La médiane de survie sans progression sont respectivement de 11,3 mois et 17,3 mois^{13,14}.

Ces deux AcBs possèdent une AAP chez les patients ayant reçu ≥ 3 lignes de traitements comprenant un IMiD, un IP et un anti-CD38.

Le Talquetamab, un anticorps bispécifique ciblant le GPRC5D et le CD3 a montré dans l'essai MONUMENTAL des taux de réponses autour de 70 %, également dans une population de patients lourdement prétraitée.

Le GPRC5D est exprimé par les plasmocytes tumoraux ainsi que le tissu kératinisé. Le Talquetamab est de ce fait à l'origine de toxicités spécifiques avec des atteintes cutanées (60 %) et une dysgueusie (56 %) pouvant avoir un réel retentissement sur la qualité de vie¹⁵.

La majorité des patients inclus dans ces 3 études ont présenté un CRS avec 72 %, 57 % et entre 50-70 % des patients pour le Teclistamab, l'Elranatamab et le Talquetamab respectivement. Les taux d'ICANS étaient faibles avec 3 %, 3,4 % et 7 % dont ≤ 1 % de grade ≥ 3 ¹³⁻¹⁵.

L'utilisation de ces AcBs, principalement les anti-BCMA, est associée à un taux important de complications infectieuses précoces et sévères renforçant l'importance des préventions anti-infectieuses dans cette population¹⁶.

Les essais TRIMM-2 (Talquetamab + Daratumumab) et REDIRECTT (Teclistamab + Talquetamab) étudient l'association entre ces nouvelles immunothérapies et ont révélé des taux de réponses encore plus importants avec des mPFS de 19,4 mois et 21 mois mais également une proportion de complications infectieuses majeures^{17,18}.

La séquence optimale entre ces immunothérapies partageant des cibles communes est de privilégier l'utilisation d'un CAR-T cell avant celle des AcBs¹⁹.

Enfin, une proportion de patients reste réfractaire à ces nouvelles thérapies et la compréhension des mécanismes de résistance et d'échappement est cruciale pour améliorer la prise en charge de ces patients.

Références

1. Sonneveld, P. et al. Daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* NEJMoa2312054 (2023) doi:10.1056/NEJMoa2312054.
2. Moreau, P. et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 394, 29–38 (2019).
3. Facon, T. et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAiA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 22, 1582–1596 (2021).
4. Ocio, E. M. et al. Efficacy and safety of isatuximab plus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible/with no immediate intent for autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 37, 1521–1529 (2023).

5. Martin, T. et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized Phase 3 study. *Blood Cancer J.* 13, 72 (2023).
6. Attal, M. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 394, 2096–2107 (2019).
7. Dimopoulos, M. A. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 22, 801–812 (2021).
8. Usmani, S. Z. et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 23, 65–76 (2022).
9. Carpenter, R. O. et al. B-cell Maturation Antigen Is a Promising Target for Adoptive T-cell Therapy of Multiple Myeloma. *Clinical Cancer Research* 19, 2048–2060 (2013).
10. Dimopoulos, M. A. et al. Efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-3): a phase 3, open-label, randomised study. *The Lancet Haematology* 10, e801–e812 (2023).
11. Rodriguez-Otero, P. et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 388, 1002–1014 (2023).
12. San-Miguel, J. et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 389, 335–347 (2023).
13. Moreau, P. et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 387, 495–505 (2022).
14. Lesokhin, A. M. et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med* (2023) doi:10.1038/s41591-023-02528-9.
15. IChari, A. et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 387, 2232–2244 (2022).
16. Jourdes, A et Cellerin, E et al. Characteristics and incidence of infections in patients with multiple myeloma treated by bispecific antibodies: a national retrospective study on the behalf of G2I and Intergroupe Francophone du Myélome. *Clinical Microbiology and Infection* S1198743X24000983 (2024) doi:10.1016/j.cmi.2024.02.023.
17. Mateos, M.-V. et al. S190: FIRST RESULTS FROM THE REDIRECT-1 STUDY WITH TECLISTAMAB (TEC) + TALQUETAMAB (TAL) SIMULTANEOUSLY TARGETING BCMA AND GPRC5D IN PATIENTS (PTS) WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM). *HemaSphere* 7, e15362d7 (2023).
18. Bahlis, N. J. et al. S192: TALQUETAMAB (TAL) + DARATUMUMAB (DARA) IN PATIENTS (PTS) WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM): UPDATED TRIMM-2 RESULTS. *HemaSphere* 7, e90062ca (2023).
19. Cohen, A. D. et al. Efficacy and safety of cilta-cel in patients with progressive multiple myeloma after exposure to other BCMA-targeting agents. *Blood* 141, 219–230 (2023).