

Nouveautés thérapeutiques pour le traitement du myélome multiple

Pierre Lemieux¹, B.Pharm., M.Sc.

¹Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Centre hospitalier affilié universitaire régional, Trois-Rivières (Québec) Canada

Reçu le 25 septembre 2017; Accepté après révision par les pairs le 7 mars 2018

Résumé

Objectif : Le domaine de l'oncologie a été marqué en 2016 par l'arrivée sur le marché canadien de plusieurs nouveaux agents thérapeutiques pour le traitement du myélome multiple. Cet article vise à présenter le mécanisme d'action de ces agents, les données d'efficacité et d'innocuité rapportées dans les études pivots qui les ont évalués en plus de discuter de leur place dans la thérapie du myélome multiple en récidivant ou réfractaire.

Sources des données et sélection des études : Une revue de la documentation scientifique a permis de mettre en évidence les études de phases III évaluant les nouveaux agents utilisés pour le traitement du myélome multiple, soit le carfilzomib, l'élotuzumab, le daratumumab, l'ixazomib et le panobinostat.

Revue du sujet traité : Toutes les molécules présentées ont provoqué une amélioration de la survie sans progression avec des rapports de risque allant de 0,37 à 0,74. À l'exception du panobinostat, l'ensemble des nouvelles molécules a permis d'améliorer les taux de réponse globaux par rapport aux comparateurs. Enfin, seule l'étude portant sur le panobinostat possède des données suffisamment matures pour permettre l'évaluation de l'effet sur la survie globale, qui, dans son cas, n'a pas entraîné d'amélioration significative par rapport au groupe témoin.

Conclusion : Ces nouvelles options thérapeutiques offrent la possibilité d'une survie sans progression plus longue aux patients atteints de myélome multiple. Le choix entre l'un ou l'autre de ces agents doit toutefois être individualisé à chaque patient en raison notamment de leur profil d'effets indésirables particulier.

Mots clés : Carfilzomib, daratumumab, élotuzumab, ixazomib, myélome multiple, panobinostat

Introduction

Le myélome multiple consiste en une prolifération et une accumulation de plasmocytes anormaux généralement dans la moelle osseuse bien que des atteintes extramédullaires puissent être observées au cours de l'évolution de la maladie¹. Les manifestations du myélome consistent le plus souvent en une anémie (73 %), des douleurs liées aux atteintes osseuses (58 %), de l'insuffisance rénale (20 à 40 %) ainsi que de l'hypercalcémie (13 %)^{2,3}. L'âge médian au moment du diagnostic est de 70 ans alors que 37 % ont moins de 65 ans, 26 % sont âgés de 65 à 74 et 37 % ont plus de 75 ans³.

Les statistiques de 2016 sur le cancer démontrent que le myélome multiple affecte environ 7455 Canadiens et que près de 1450 décès y ont été associés, soit environ 1,8 % des décès causés par le cancer⁴. Les 2750 nouveaux diagnostics de myélomes multiples durant l'année 2016 représentent environ 1,4 % de tous les nouveaux cas de cancer au Canada. Sur une note plus positive, on constate qu'il a eu une amélioration substantielle de la survie nette à cinq ans normalisée selon l'âge en 2006-2008 par rapport à la période 1992-1994. Elle est effectivement passée de 28 à 42 % entre ces périodes, ce qui la place au troisième rang

des grandes améliorations derrière les lymphomes non hodgkiniens et les leucémies⁴.

L'avènement de l'autogreffe de moelle osseuse (AGMO) ainsi que de nouveaux agents thérapeutiques, tels que la thalidomide, le bortézomib ainsi que la lénalidomide sont grandement responsables de l'amélioration de la survie des patients au cours des deux dernières décennies⁵. Les gains observés en termes de survie sont d'ailleurs particulièrement marqués chez les patients âgés de moins de 65 ans au moment du diagnostic⁵.

Malgré le développement de nouvelles avenues thérapeutiques, le myélome multiple demeure une néoplasie incurable. L'évolution de la maladie se caractérise typiquement par une période de rémission, plus ou moins longue selon la réalisation ou non d'une AGMO à la suite d'une première ligne de traitement. Bien que l'autogreffe permette d'obtenir une réponse prolongée de grande qualité, il faut s'attendre à ce que toutes les personnes atteintes de myélome fassent une rechute un jour². Il s'ensuit alors une série de rechutes et de thérapies de sauvetage entrecoupées de périodes de rémission de plus en plus courtes au fur et à mesure que le nombre de lignes de traitements augmente⁶. Le présent article

Pour toute correspondance : Pierre Lemieux, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Centre hospitalier affilié universitaire régional, 1991, boulevard du Carmel, Trois-Rivières (Québec) G8Z 3R9, CANADA; Téléphone : 819-697-3333, p. 69860; Télécopieur : 819-372-3590; Courriel : pierre.lemieux@sss.gouv.qc.ca

visé à exposer les résultats des principales études concernant l'efficacité et l'innocuité des agents développés pour répondre à ce besoin thérapeutique.

Sources des données et sélection des études

Une revue de la documentation scientifique a été réalisée afin de mettre en évidence les études de phase III évaluant les nouveaux agents utilisés pour le traitement du myélome multiple, soit le carfilzomib, l'élotuzumab, le daratumumab, l'ixazomib et le panobinostat. Il est à noter que ce dernier a été pris en compte malgré le fait que son utilisation ne soit pas encore approuvée au Canada, étant donné l'intérêt que lui confère son mécanisme d'action différent des autres agents ainsi que son utilisation aux États-Unis.

Revue du sujet traité

Carfilzomib

Le carfilzomib est un inhibiteur du protéasome de deuxième génération. L'action du carfilzomib se distingue de celle du bortézomib par une inhibition plus soutenue du protéasome ainsi qu'une plus grande sélectivité de celui-ci, ce qui pourrait notamment expliquer sa plus faible neurotoxicité⁷⁻⁸.

Le carfilzomib a été étudié dans deux études de phase III, soit ASPIRE et ENDEAVOR^{9,10}. La première étude publiée, ASPIRE, a comparé l'efficacité et l'innocuité du triplet carfilzomib, lénalidomide et dexaméthasone à celle du doublet lénalidomide et dexaméthasone pour les patients atteints d'un myélome multiple récidivant après une à trois lignes de traitements. Pour être inclus dans l'étude, les participants ne devaient pas connaître de progression de la maladie durant leur traitement au bortézomib s'ils en avaient reçu précédemment. De plus, si la lénalidomide avait été utilisée lors des traitements précédents, elle ne devait pas avoir été retirée pour cause de toxicité ou de progression durant les trois premiers mois de traitement ni durant les traitements s'il s'agissait du traitement le plus récent. L'intolérance au bortézomib ne constituait pas un critère d'exclusion. La dose de carfilzomib utilisée dans cette étude était de 27 mg/m² selon le schéma posologique présenté au tableau I. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression (SSP). Cette dernière s'est significativement améliorée dans le groupe attribué au triplet carfilzomib, lénalidomide et dexaméthasone comparativement au doublet lénalidomide et dexaméthasone. L'avantage sur la SSP a d'ailleurs été observé dans l'ensemble des sous-groupes étudiés bien que les améliorations semblent moins importantes chez les participants présentant des neuropathies périphériques au départ. Du côté des objectifs secondaires, on a observé une tendance à une amélioration de la survie globale (SG) en présence du carfilzomib malgré le fait qu'aucun groupe n'ait atteint la médiane de SG. Le taux de réponse global (TRG) ainsi que la qualité de vie se sont également améliorés significativement dans le groupe à l'étude.

L'étude ENDEAVOR a quant à elle comparé directement la deuxième génération d'inhibiteurs du protéasome,

le carfilzomib, avec la première, le bortézomib, en confrontant l'efficacité et l'innocuité de l'association carfilzomib-dexaméthasone à l'association bortézomib-dexaméthasone pour les patients touchés par un myélome réfractaire ou sujets à une rechute, ayant reçu un à trois traitements. Les participants admissibles devaient avoir présenté au minimum une réponse partielle à un traitement précédent. L'usage antérieur d'un inhibiteur du protéasome était permis, mais celui-ci devait avoir généré au minimum une réponse partielle et ne pas avoir été utilisé dans les six mois précédant l'inclusion. Il est à noter que la dose de carfilzomib était plus élevée dans l'étude ENDEAVOR que dans la précédente, soit 56 mg/m², selon le schéma posologique présenté au tableau II. La SSP, qui constituait également l'objectif principal de cette étude, s'était significativement améliorée dans le groupe recevant le carfilzomib, ce qui correspond à une réduction du risque de progression ou de décès de 47 %. L'avantage du nouvel inhibiteur du protéasome semble toutefois moins marqué pour les participants réfractaires à la lénalidomide contrairement aux autres sous-groupes qui ont subi une évaluation de la SSP. Le TRG s'est aussi significativement amélioré alors que la SG n'a pu être analysée étant donné l'imaturité des résultats. Il est à noter que le carfilzomib a entraîné moins de neuropathie périphérique tous grades confondus (19 % vs 52 %) et de grade ≥ 3 (2 % vs 8 %). Cette différence ne peut s'expliquer par le fait que le bortézomib ait été administré par voie intraveineuse à 21 % des participants à l'étude. Les auteurs soulignent en effet que la fréquence de cet effet indésirable a été plus grande avec l'administration sous-cutanée du bortézomib par rapport à l'administration intraveineuse. L'hypothèse la plus plausible pour expliquer ce phénomène veut que la voie sous-cutanée ait été préférée pour les participants ayant des antécédents de neuropathies périphériques.

Les effets indésirables signalés le plus souvent (> 20 %) selon les résultats regroupés des études cliniques sont l'anémie, les thrombocytopénies, la diarrhée, les nausées, la fatigue, la pyrexie, l'œdème périphérique, les infections des voies respiratoires, la dyspnée et la toux¹¹. Les données d'innocuité rapportent une incidence de 43,2 % d'événements indésirables possiblement associés à une réaction à la perfusion. Toutefois, la monographie du produit stipule que, dans les études de phases III, les réactions à la perfusion étaient de faible grade et n'étaient pas sévères dans le contexte où des stratégies de prise en charge, qui comprenaient une prémédication de dexaméthasone, ont été mises en place. Ce qui demeure préoccupant au sujet du carfilzomib est la fréquence des effets indésirables cardiovasculaires. Au cours des études ASPIRE et ENDEAVOR, l'incidence de l'hypertension de grade ≥ 3 était respectivement de 4,3 % à 9 %, par rapport à 1,8 % et 3 % dans les groupes témoins. Des cas d'insuffisance cardiaque tous grades confondus ont également été rapportés chez 6,4 % et 8,2 % des patients comparativement à 4,1 % et 2,9 % au sein des groupes comparateurs. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue des événements cardiovasculaires ne sont pas encore élucidés bien que des hypothèses soient émises quant au rôle du carfilzomib dans la dysfonction endothéliale¹². Malheureusement, le dépistage par échocardiographie ou par dosages en séries du *N-Terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) ne semble pas être une stratégie de prévention efficace. L'étude ENDEAVOR n'a pas permis de

Tableau I. Caractéristiques des études cliniques de phase 3 portant sur un triplet en combinaison avec la lénalidomide

Caractéristiques	ASPIRE ⁹	POLLUX ¹⁸	ELOQUENT-2 ¹⁵	TOURMALINE-MM1 ²⁰
Molécule à l'étude	Carfilzomib	Daratumumab	Elotuzumab	Ixazomib
Design	Phase 3 ouverte randomisée multicentrique	Phase 3 ouverte randomisée multicentrique	Phase 3 ouverte randomisée multicentrique	Phase 3 contrôlée par placebo à double insu randomisée multicentrique
N	792	569	646	722
Population à l'étude	MM récidivant ou récidivant et réfractaire (1 à 3 tx antérieurs)	MM récidivant ou récidivant et réfractaire (≥1 tx antérieur)	MM récidivant ou réfractaire (1 à 3 tx antérieurs)	MM récidivant, réfractaire ou récidivant et réfractaire (1 à 3 tx antérieurs)
Posologie				
Molécule à l'étude	<u>Cycle 1 (q 28 jrs)</u> 20 mg/m ² IV jrs 1 et 2 27 mg/m ² IV jrs 8, 9, 15, 16 <u>Cycles 2 à 12 (q 28 jrs)</u> 27 mg/m ² IV jrs 1, 2, 8, 9, 15, 16 <u>Cycles 13 à 18 (q 28 jrs)</u> 27 mg/m ² IV jrs 1, 2, 15, 16 <u>Cycle 19 et suivants</u> Carfilzomib retiré	<u>Cycles 1 et 2 (q 28 jrs)</u> 16 mg/kg jrs 1, 8, 15, 22 <u>Cycles 3 à 6 (q 28 jrs)</u> 16 mg/kg jrs 1 et 15 <u>Cycle 7 et suivants (q 28 jrs)</u> 16 mg/kg jr 1	<u>Cycles 1 et 2 (q 28 jrs)</u> 10 mg/kg jrs 1, 8, 15, 22 <u>Cycle 3 et suivants (q 28 jrs)</u> 10 mg/kg jrs 1 et 15	4 mg PO jrs 1, 8, 15
Lénalidomide	25 mg PO jrs 1 à 21	25 mg PO jrs 1 à 21	25 mg PO jrs 1 à 21	25 mg PO jrs 1 à 21
Dexaméthasone	40 mg PO jrs 1, 8, 15, 22 (Si carf : 30 min à 4 h avant carfilzomib)	40 mg PO jrs 1, 8, 15, 22 (Si dara : divisé sur 2 jours avec 20 mg pré-daratumumab)	40 mg PO jrs 1, 8, 15, 22 (Si elotu : 8 mg IV + 28 mg PO)	40 mg PO jrs 1, 8, 15, 22
Résultats principaux				
SSP médiane	Carf-Len-Dex : 26,3 mois Len-Dex : 17,6 mois RR = 0,69; <i>p</i> = 0,001	Dara-Len-Dex : ND Len-Dex : 18,4 mois RR = 0,37; <i>p</i> < 0,001	Elotu-Len-Dex : 19,4 mois Len-Dex : 14,9 mois RR = 0,70; <i>p</i> < 0,001	Ixa-Len-Dex : 20,6 mois Placebo-Len-Dex : 14,7 mois RR = 0,74; <i>p</i> = 0,01
TRG	Carf-Len-Dex : 87,1 % Len-Dex : 66,7 % <i>p</i> < 0,001	Dara-Len-Dex : 92,9 % Len-Dex : 76,4 % <i>p</i> < 0,001	Elotu-Len-Dex : 79 % Len-Dex : 66 % <i>p</i> < 0,001	Ixa-Len-Dex : 78,3 % Placebo-Len-Dex : 71,5 % <i>p</i> = 0,04
SG médiane	Carf-Len-Dex : 73,3 % ^a Len-Dex : 65,0 % ^a RR = 0,79; <i>p</i> = 0,04	ND	ND	ND

Abréviations : Carf : carfilzomib; Dara : daratumumab; Dex : dexaméthasone; Elotu : elotuzumab; h : heures; IV : intraveineux; Ixa : ixazomib; jrs : jours; kg : kilogramme; Len : lénalidomide; m2 : mètres carrés; mg : milligrammes; min : minutes MM : myélome multiple; ND : non disponible; PO : per os; RR : rapport de risque; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRG : taux de réponse global; tx : traitement

^aSurvie globale à 24 mois

déterminer les facteurs associés à un risque cardiovasculaire accru. Il est pertinent de souligner que les participants atteints d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la New York Heart Association (NYHA), d'infarctus du myocarde récent, de trouble de la conduction, d'angine de poitrine ou d'arythmie non maîtrisée par un médicament étaient exclus des études. Une attention particulière devrait être portée au contrôle de la tension artérielle avant d'entreprendre un traitement au carfilzomib ainsi qu'au volume d'hydratation nécessaire pour la prévention du syndrome de lyse tumorale et de toxicité rénale, particulièrement chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires. Tous les patients recevant le carfilzomib devraient être soumis à une surveillance étroite des symptômes de surcharges liquidiennes, étant donné que les événements cardiaques peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement¹¹.

Élotuzumab

L'élotuzumab constitue le premier anticorps monoclonal destiné au traitement du myélome multiple à être homologué au Canada. Cet anticorps est dirigé vers la glycoprotéine *Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family*

member 7 (SLAMF7), exprimée à la surface des cellules myélomateuses¹⁵. La liaison de l'anticorps à la glycoprotéine provoque la mort des cellules touchées par l'intermédiaire de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (CCDA), qui implique les cellules tueuses naturelles (*natural killers* [NK]). SLAMF7 est également exprimé sur les cellules NK. L'élotuzumab stimule ainsi directement les cellules NK et provoque une activité cytotoxique accrue par l'augmentation de la production de cytokines et la libération de granules cytotoxiques. Bref, le mécanisme d'action de l'élotuzumab est médié par les cellules NK qui se trouvent activées de façon directe et indirecte afin d'arriver à l'extermination des cellules du myélome.

L'étude ELOQUENT-2 a comparé l'ajout de l'élotuzumab à la combinaison lénalidomide et dexaméthasone par rapport à la combinaison seule chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire ayant reçu une à trois lignes de traitements¹⁵. Les patients ayant été traités à la lénalidomide étaient admissibles à condition qu'ils aient présenté au moins une réponse partielle, qu'ils n'aient pas cessé le traitement en raison d'effets indésirables, que la maladie n'ait pas progressé durant les traitements ou dans les

Tableau II. Caractéristiques des études cliniques de phase 3 portant sur un doublet ou un triplet en combinaison avec le bortézomib

Caractéristiques	ENDEAVOR ¹⁰	CASTOR ¹⁷	PANORAMA-1 ²⁴
Molécule à l'étude	Carfilzomib	Daratumumab	Panobinostat
Design	Phase 3 ouverte randomisée multicentrique	Phase 3 ouverte randomisée multicentrique	Phase 3 contrôlée par placebo à double insu randomisée multicentrique
N	929	498	768
Population à l'étude	MM récidivant ou récidivant et réfractaire (1 à 3 tx antérieurs)	MM récidivant ou récidivant et réfractaire (≥ 1 tx antérieur)	MM récidivant ou récidivant et réfractaire (1 à 3 tx antérieurs)
Posologie			
Molécule à l'étude	<u>Cycle 1 (q 28 jours)</u> 20 mg/m ² IV jrs 1 et 2 56 mg/m ² IV jrs 8, 9, 15, 16 <u>Cycle 2 et suivants</u> 56 mg/m ² IV jrs 1, 2, 8, 9, 15, 16	<u>Cycles 1 à 3 (q 21 jrs)</u> 16 mg/kg jrs 1, 8, 15 <u>Cycles 4 à 8 (q 21 jrs)</u> 16 mg/kg jour 1 <u>Cycle 9 et suivants (q 28 jrs)</u> 16 mg/kg jour 1	<u>Cycles 1 à 8 (q 21 jours)</u> 20 mg PO jrs 1, 3, 5, 8, 10, 12 <u>Cycles 9 à 12 (q 42 jours)</u> 20 mg PO jrs 1, 3, 5, 8, 10, 12, 22, 24, 26, 29, 31, 33
Bortézomib	1,3 mg/m ² SC ou IV jrs 1, 4, 8, 11 (q 21 jours)	<u>Cycles 1 à 8 (q 21 jours)</u> 1,3 mg/m ² SC jours 1, 4, 8, 11	<u>Cycles 1 à 8 (q 21 jours)</u> 1,3 mg/m ² IV jrs 1, 4, 8, 11 <u>Cycles 9 à 12 (q 42 jours)</u> 1,3 mg/m ² IV jrs 1, 8, 22, 29
Dexaméthasone	<u>Avec carfilzomib</u> 20 mg PO ou IV jrs 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 <u>Avec bortézomib</u> 20 mg PO ou IV jrs 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12	20 mg PO ou IV jrs 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12	<u>Cycles 1 à 8 (q 21 jours)</u> 20 mg PO jrs 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 <u>Cycles 9 à 12 (q 42 jours)</u> 20 mg PO jrs 1, 2, 8, 9, 22, 23, 29, 30
Résultats principaux			
SSP médiane	Carf-Dex : 18,7 mois Bor-Dex : 9,4 mois RR = 0,53; <i>p</i> < 0,0001	Dara-Bor-Dex : ND Bor-Dex : 7,2 mois RR = 0,39; <i>p</i> < 0,001	Pano-Bor-Dex : 12,0 mois Placebo- Bor-Dex : 8,1 mois RR = 0,63; <i>p</i> < 0,0001
TRG	Carf-Dex : 76,7 % Bor-Dex : 63,2 % <i>p</i> < 0,0001	Dara-Bor-Dex : 82,9 % Bor-Dex : 63,2 % <i>p</i> < 0,001	Pano-Bor-Dex : 60,7 % Placebo-Bor-Dex : 54,6 % <i>p</i> = 0,09
SG médiane	ND	ND	Pano-Bor-Dex : 40.3 mois Placebo- Bor-Dex : 35.8 mois RR = 0,94; <i>p</i> = 0,54 ^a

Abréviations : Bor : bortézomib; Carf : carfilzomib; Dara : daratumumab; Dex : dexaméthasone; h : heures; IV : intraveineux; jrs : jours; kg : kilogramme; m2 : mètres carrés; mg : milligrammes; min : minutes MM : myélome multiple; ND : non disponible; Pano : panobinostat PO : per os; RR : rapport de risque; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRG : taux de réponse global; tx : traitement

^aRésultats finaux²⁵

neuf mois qui ont suivi la dernière dose et que son utilisation ait été limitée à un maximum de neuf cycles. La dose d'élotuzumab était de 10 mg/kg selon le schéma posologique présenté au tableau I. Une amélioration de 4,5 mois par rapport à la SSP médiane, qui était l'objectif principal, a été observée dans le groupe recevant l'élotuzumab, et cette amélioration est demeurée présente dans l'ensemble des sous-groupes analysés, y compris les patients ayant présenté de la résistance au plus récent traitement antimitotique. Le TRG s'est aussi significativement amélioré, bien que le taux de réponse complète ait été plus faible dans le groupe expérimental. Ceci pourrait s'expliquer par l'interférence que l'élotuzumab cause sur la mesure des protéines sériques. Les données sont encore immatures pour mener à une évaluation statistique de la SG.

Au cours de l'étude ELOQUENT-2, l'élotuzumab a été associé à une augmentation des effets indésirables, dont les principaux sont les thrombocytopenies (84 %), la fatigue (47 %), la diarrhée (47 %), la fièvre (37 %), la constipation (36 %), la toux (31 %) et la nasopharyngite (25 %) ¹⁵. Notons toutefois que l'ajout de l'élotuzumab se fait essentiellement

sentir sur les effets indésirables de grade 1 et 2 de sorte que les données sur la qualité de vie ne démontrent aucun impact significatif et que les experts s'entendent pour dire que l'élotuzumab est une molécule très bien tolérée par les patients ¹⁶. Bien que l'élotuzumab doive être administré après une prémédication constituée de diphenhydramine, de ranitidine et d'acétaminophène ou leur équivalent, environ 10 % des participants à l'étude ont présenté des symptômes de réaction à la perfusion, généralement de la fièvre, des frissons et de l'hypertension. Toutefois, la grande majorité de ces réactions étaient de grade 1 ou 2 alors que 1 % était de grade 3 et qu'aucune réaction de grades 4 ou 5 n'a eu lieu. Il faut noter également que seul 1 % des participants ont abandonné le traitement en raison de réactions à la perfusion. Enfin, les auteurs de l'étude ELOQUENT-2 soulignent que le taux d'infection est comparable entre les deux groupes lorsqu'il est ajusté en fonction de la durée d'exposition aux médicaments à l'exception des infections à herpes zoster. Par contre, la prophylaxie antivirale était permise dans cette étude sans être obligatoire, contrairement à ce qui a été fait au sein des études ASPIRE et ENDEAVOR, où une prophylaxie antivirale était requise ^{9,10}.

Daratumumab

Le second anticorps monoclonal approuvé au Canada pour le traitement du myélome multiple est le daratumumab, qui a tout d'abord été homologué en monothérapie à la suite d'une étude de phase II. Le mécanisme d'action de cet anticorps dirigé contre la protéine CD38 est multifactoriel et implique une composante de cytotoxicité médiée par les anticorps et une autre liée à son activité immunomodulatrice¹⁷. Une fois l'anticorps lié à la cellule myélomateuse, l'activation du système du complément, l'activation de cellules NK, la phagocytose dépendante des anticorps et l'apoptose par réticulation provoquent la lyse tumorale. La protéine CD38 s'exprime également à la surface de cellules B et T régulatrices de sorte que l'administration du daratumumab entraîne une augmentation du nombre de lymphocytes T cytotoxiques CD8+ et de lymphocytes T auxiliaires CD4+.

Deux études de phase III, CASTOR et POLLUX, ont étudié son utilisation à plus large échelle pour le traitement du myélome multiple^{18,19}. La comparaison de la combinaison daratumumab, bortézomib et dexaméthasone au doublet bortézomib et dexaméthasone a fait l'objet de l'étude CASTOR. Dans cette étude, les participants devaient avoir reçu au moins une ligne de traitement et présenté au moins une réponse partielle à l'une d'entre elles. S'ils avaient été traités avec du bortézomib ou un autre inhibiteur du protéasome, les participants ne devaient pas être réfractaires à celui-ci ni avoir présenté d'effets indésirables inacceptables ou avoir des neuropathies périphériques de grade égal ou supérieur à 2. La dose de daratumumab était de 16 mg/kg selon le schéma d'administration présenté au tableau II. La SSP était l'objectif principal de l'étude et a été significativement améliorée par l'ajout du daratumumab, malgré le fait que la médiane n'ait pas été atteinte dans le groupe daratumumab au moment de la publication des résultats. Ces résultats préliminaires publiés après un suivi médian de 7,4 mois ne permettent pas de statuer sur la présence d'avantages pour la survie globale alors que le TRG s'est amélioré par l'ajout du daratumumab à la combinaison bortézomib-dexaméthasone.

L'étude POLLUX quant à elle évaluait l'ajout du daratumumab à la combinaison lénalidomide et dexaméthasone comparativement à la combinaison seule¹⁹. Comme dans l'étude CASTOR, les sujets devaient avoir reçu précédemment au moins une ligne de traitement et y avoir répondu. Les sujets avec une maladie réfractaire à la lénalidomide ou ayant présenté des effets indésirables inacceptables associés à la lénalidomide étaient exclus de l'étude. Au cours de l'étude POLLUX, la dose de daratumumab était de 16 mg/kg, mais elle était administrée sur un cycle de 28 jours pour l'ajuster à l'administration de la lénalidomide (tableau I). Encore une fois, la SSP médiane n'était pas encore atteinte dans le groupe daratumumab au moment de la publication des résultats de l'analyse provisoire, mais la SSP s'est tout de même trouvée significativement améliorée par l'ajout du daratumumab. En ce qui a trait au TRG, il s'est significativement amélioré par l'ajout de l'anticorps anti-CD38, alors que les résultats portant sur la SG sont encore immatures à ce jour.

Un des effets indésirables le plus redouté du daratumumab est sans contredit les réactions à la perfusion. Plusieurs précautions doivent être prises afin de réduire le risque de réaction, notamment en ce qui a trait à la pré- et postmédication, la vitesse d'administration et la surveillance des patients recevant

le daratumumab. Les réactions à la perfusion sont survenues respectivement chez 45,3 % et 47,7 % des participants au cours des études CASTOR et POLLUX, malgré la prémédication prévue au protocole. La majorité de ces réactions étaient de grade 1 ou 2 alors que 8,6 % et 5,3 % des participants ont présenté une réaction de grade 3 et 96 % d'entre elles ont eu lieu lors de la première perfusion¹⁷. Aucune réaction de grade 4 n'a été observée. Les manifestations des réactions à la perfusion consistaient généralement en une congestion nasale, des frissons, de la toux, une irritation de la gorge, un bronchospasme et de la dyspnée.

Les effets secondaires, dont l'incidence est plus grande en présence du daratumumab dans les études CASTOR et POLLUX, sont : neutropénie (respectivement 18 % et 59 %), diarrhée (32 % et 43 %), infection des voies respiratoires supérieures (25 % et 32 %), toux (24 % et 29 %), constipation (20 % et 29 %), dyspnée (19 % et 18 %) et fièvre (16 % et 20 %). Certaines réactions indésirables liées au daratumumab étaient toutefois spécifiques lorsqu'il était combiné au bortézomib et à la dexaméthasone, soit la thrombocytopénie (59 %) et les neuropathies périphériques (47 %). En combinaison avec la lénalidomide et la dexaméthasone, il provoquait surtout de la fatigue (35 %), des spasmes musculaires (26 %) de la nasopharyngite (24 %) et des nausées (24 %).

Ixazomib

L'ixazomib est le premier inhibiteur du protéasome administré par voie orale. Il s'agit d'un promédicament qui s'hydrolyse en milieu aqueux en libérant le métabolite actif²⁰. Sa structure chimique contenant une partie d'acide boronique s'apparente davantage au bortézomib et agira de façon similaire en inhibant de manière réversible la sous-unité 20S du protéasome.

L'étude TOURMALINE-MM1 a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'ixazomib dans le traitement du myélome multiple récidivant, réfractaire ou récidivant et réfractaire²¹. Elle comparait l'association ixazomib, lénalidomide et dexaméthasone à l'association placebo, lénalidomide et dexaméthasone pour des participants ayant reçu une à trois lignes de traitement, tel que le présente le tableau I. Cette combinaison offre l'avantage d'être le premier triplet administré en totalité par voie orale. Les participants présentant une neuropathie de grade 1 accompagnée de douleurs ou une maladie de grade 2 ou encore une maladie réfractaire à un inhibiteur du protéasome ou à la lénalidomide étaient exclus de l'étude. Les participants ayant une maladie réfractaire primaire avaient toutefois la possibilité de participer à l'étude. L'ajout de l'inhibiteur du protéasome a permis d'obtenir un avantage statistiquement significatif de près de six mois sur la SSP médiane. Cet avantage n'était pas observable sur la SG dans le contexte de l'analyse provisoire puisque les données sur la SG étaient encore immatures, la valeur médiane n'étant pas encore atteinte dans les deux groupes. Le TRG quant à lui s'est amélioré significativement de près de 7 % dans le groupe ayant reçu l'ixazomib.

En ce qui concerne l'innocuité, l'ixazomib a été bien toléré, puisque la majorité des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquents avec l'association ixazomib, lénalidomide et dexaméthasone sont la diarrhée (45 %), l'érythème cutané (36 %), la constipation (35 %), les thrombocytopénies (31 %), les nausées (29 %),

l'œdème périphérique (28 %), les neuropathies périphériques (27 %), les douleurs dorsales (24 %) et les vomissements (23 %). Il faut rappeler encore une fois que ces réactions indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée et que les réactions de grade 3 les plus fréquentes à la combinaison placebo, lénalidomide et dexaméthasone étaient les thrombocytopénies (19 % vs 9 %), les diarrhées (6 % vs 3 %) et les éruptions cutanées (5 % vs 2 %).

Panobinostat

Au moment d'écrire ces lignes, le panobinostat n'est pas disponible sur le marché canadien. La compagnie le fabricant a déposé une demande d'approbation de drogue nouvelle à Santé Canada pour ensuite la retirer en juin 2016²². Le panobinostat est un paninhibiteur des histones déacétylases (HDAC), dont notamment HDAC6²³. Cette dernière facilite le transport des agrégats de protéines mal repliées, les aggresomes, vers le lysosome où ils sont dégradés. La voie métabolique impliquant la dégradation des aggresomes par le lysosome est particulièrement sollicitée lors de l'inhibition de l'activité du protéasome. De cette façon, le panobinostat pourrait agir en synergie avec les inhibiteurs du protéasome afin d'augmenter le stress cellulaire et l'apoptose des cellules myélomateuses par l'accumulation de protéines mal repliées. Un autre paninhibiteur des HDAC, le vorinostat, a d'ailleurs démontré des avantages sur la SSP quand il est ajouté au bortézomib, sans que cet avantage soit considéré comme cliniquement significatif²⁴. Selon les données in vitro, le panobinostat aurait une activité inhibitrice au moins dix fois supérieure à celle du vorinostat²⁵.

Une étude de phase III menée par San-Miguel et coll. a évalué l'efficacité et l'innocuité du panobinostat en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone comparativement à la combinaison placebo, bortézomib et dexaméthasone²⁶. Cette étude, nommée PANORAMA-1, portait sur des participants atteints de myélome multiple récidivant ou récidivant et réfractaire. Étaient exclus les participants atteints d'une maladie réfractaire au bortézomib et ceux avec une maladie réfractaire primaire, c'est-à-dire avec une maladie qui était réfractaire à toutes les lignes de traitement antérieures. La dose de 20 mg de panobinostat était à prendre par voie orale selon la séquence présentée au tableau II. La combinaison avec le panobinostat s'est démontrée supérieure à la combinaison avec le placebo sur le plan de la SSP alors que le TRG ne s'était pas amélioré de façon statistiquement significative. Les résultats finaux concernant la mortalité ont démontré que les avantages de la SSP ne se sont pas traduits par une amélioration de la SG²⁷.

Les effets indésirables les plus fréquents avec la combinaison panobinostat, bortézomib et dexaméthasone par rapport à la même combinaison avec le placebo sont les thrombocytopénies (98 %), les neutropénies (75 %), la diarrhée (68 %), la fatigue (57 %), les nausées (36 %), l'œdème périphérique (29 %), la diminution de l'appétit (28 %), la fièvre (26 %), les vomissements (26 %)²⁵. Il faut noter que les diarrhées sévères de grade 3 ou 4 sont survenues le plus souvent en présence du panobinostat comparativement au placebo (25 % vs 8 %) et qu'elles représentent le principal effet indésirable non hématologique. Les effets indésirables cardiovasculaires constituent également une source de préoccupations en raison de l'augmentation d'arythmies (12 % vs 5 %) et d'événements cardiaques ischémiques

(4 % vs 1 %) observés avec la combinaison comportant le panobinostat par rapport au placebo²⁸.

Discussion

Le choix de traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire se complique grandement avec l'arrivée de quatre, voire cinq, nouvelles molécules sur le marché canadien. Une comparaison des avantages et des inconvénients de chacune de ces molécules devient donc essentielle dans le contexte où elles se font concurrence pour occuper la même place dans l'arsenal thérapeutique. Puisqu'il n'existe aucune comparaison directe entre ces nouveaux agents, l'analyse doit prendre en considération les différences, parfois subtiles, entre les populations ciblées dans les études pivots mentionnées précédemment.

Le tableau III présente quelques-unes des différences entre les études de phase III portant sur les molécules mentionnées précédemment. Soulignons la limite de clairance de la créatine plus grande dans les études PANORAMA-1 et ASPIRE. De plus, le pourcentage de participants avec une cytogénétique dénotant un risque accru est plus élevé dans l'étude ELOQUENT-1. Par contre, il est important de souligner que, dans cette étude, le seuil de cellules positives pour la délétion 17p utilisé pour identifier la présence d'un myélome avec cette anomalie chromosomique était faible (< 1 %). Si un seuil de 60 % avait été utilisé, comme dans l'étude ASPIRE, la proportion de patients avec une anomalie chromosomique défavorable s'élèverait plutôt à 30 % dans leur population¹⁵. La proportion de participants avec un score de l'*International Stratification System* (ISS) égal à un (1) ainsi que celle des participants ayant reçu une seule ligne de traitement antérieure sont supérieures dans l'étude TOURMALINE-MM1, ce qui révèle une population moins affectée par la maladie et aussi moins lourdement traitée. Cette étude est par ailleurs la seule à avoir inclus des participants souffrant d'une maladie réfractaire primaire. L'exclusion des sujets réfractaires à un inhibiteur du protéasome ou à la lénalidomide soulève toutefois la question à savoir quelles thérapies avaient alors été utilisées pour ces patients atteints d'une maladie réfractaire primaire. Au sujet des maladies réfractaires, notons la grande variabilité entre les études dans les proportions de maladies réfractaires à un inhibiteur du protéasome ou à un immunomodulateur. Enfin, il semble pertinent de souligner qu'aucune étude évaluant un triplet en combinaison avec la lénalidomide n'a utilisé les mêmes ajustements posologiques de cet agent selon la fonction rénale et que seule l'étude ELOQUENT-2 a respecté les recommandations de la monographie.

Les différences entre les études se remarquent notamment dans les résultats des groupes comparateurs. En effet, bien que les régimes utilisés dans les groupes comparateurs soient les mêmes dans les différentes études, la SSP va de 14,7 à 18,4 mois dans les études utilisant la combinaison lénalidomide et dexaméthasone et de 7,2 à 9,4 mois dans les études la comparant au bortézomib. Il est alors difficile de comparer les valeurs absolues de survie sans progression. C'est pourquoi plusieurs experts se basent sur la valeur du RR pour comparer l'efficacité des nouveaux agents thérapeutiques dans le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire^{29,30}. Selon cette ligne de pensée, les

Tableau III. Principales différences dans les populations à l'étude au sein des études de phase 3

Caractéristiques	Doublet			Triplet en combinaison avec la lénalidomide			
	ENDEAVOR	CASTOR	PANORAMA-1	ASPIRE	POLLUX	ELOQUENT-2	TOURMALINE-MM1
Molécule à l'étude	Carfilzomib	Daratumumab	Panobistat	Carfilzomib	Daratumumab	Elotuzumab	Ixazomib
Temps depuis diagnostic (années)	ND	3,8	ND	3,1	3,6	3,5	3,6
ClCr limite (mL/min)	15	20 ^a	60	50	30	30	30 ^a
Haut risque cytogénétique (%)	23	22 (n = 355)	18 (n = 204)	13	16 (n = 439)	41 del(17p): 32 % ^b	19
Score ISS = 1 (%)	44	39	40	17	49	43	64
1 tx antérieur (%)	50	47	51	43	N/D	48	61
Réfractaire primaire	exclu	exclu	exclu	exclu	exclu	ND	inclus (6 %)
Réfractaire à un IP	Bor : 1,8 %	exclu	exclu	Bor : 14,9 % ^c	IP : 18,1 %	Bor : 22 %	IP : 2 %
Réfractaire à un Imid	Len : 15,3 %	Imid : 32,9 %	ND	Imid : 21,8 % Len : 7,2 %	Imid : 3,7 %	Thal : 10 % Len : exclu	Thal : 23 % Len : exclu ^d

Abréviations : Bor : bortezomib; ClCr : clairance de la créatinine; del(17p) : délétion 17p; Imid : immunomodulateur; IP : inhibiteur du protéasome; ISS : international stadification system; min : minutes; ND : non disponible; Thal : thalidomide

^amL/min/1,73m²

^bIl n'y avait pas de seuil de cellules positives pour la del(17p), si une cellule de l'échantillon analysé était positive pour la mutation, le patient était considéré comme ayant une del(17p) positif

^cDéfini comme une non-réponse au bortezomib

^dUn sujet a été identifié comme étant réfractaire à la lénalidomide après son inclusion selon une révision par le commanditaire de l'étude

RR observés avec les combinaisons incluant le daratumumab dans les études CASTOR et POLLUX se distinguent par rapport à ceux des autres molécules. Par ailleurs, l'ixazomib représente la molécule produisant les effets les plus modestes, d'autant plus que la population étudiée était moins affectée par la maladie et qu'environ neuf mois ont été nécessaires pour que les avantages sur la SSP apparaissent.

Plusieurs facteurs doivent être pris en considération dans l'évaluation des traitements à favoriser dans le contexte d'un myélome en progression. Parmi ces facteurs, on retrouve les caractéristiques des thérapies antérieures (durée de la réponse, progression durant la thérapie et effets indésirables), les caractéristiques de la maladie (présence d'anomalies chromosomiques, de dysfonction d'organe ou de maladie extramédullaire) ainsi que les caractéristiques du patient (statut de performance, présence de comorbidités, préférence du mode d'administration et objectifs du traitement)¹. Les dernières lignes directrices de l'International Myeloma Working Group (IMWG) portant sur le myélome multiple récidivant, publiées en 2016, proposent que les patients ayant une maladie présentant un mauvais pronostic soient pris en considération pour recevoir un régime thérapeutique composé de trois ou quatre agents alors que les patients avec des caractéristiques de maladies indolentes soient pris en compte pour subir une thérapie à un ou deux agents, tout en soulignant que des études sont nécessaires pour valider ces recommandations¹. Il est aussi important de noter que ces recommandations ont été élaborées alors que les données concernant les études ELOQUENT-2 et TOURMALINE-MM1, n'étaient pas disponibles. Le profil d'effets indésirables des triplets évalués dans ces études fait en sorte que des triplets comportant l'élotuzumab ou l'ixazomib sont envisageables même pour des patients frères³¹.

En ce qui a trait aux patients dont la cytogénétique démontre qu'il existe un risque élevé, la variabilité dans la définition

du seuil de délétion 17p [del(17p)] pour que cette anomalie chromosomique soit considérée présente et l'absence d'étude spécifique sur le sujet font en sorte qu'il devient difficile de statuer si un agent possède ou non un avantage particulier. Certains auteurs soulignent que l'élotuzumab et l'ixazomib semblent démontrer une efficacité intéressante pour cette population bien que le seuil pour la del(17p) dans les études était respectivement < 1 % et 5 %¹⁶. Il n'existe présentement pas de seuils reconnus officiellement, mais ceux-ci sont inférieurs à celui de 10 % utilisé dans d'autres études et loin derrière les seuils de 50 et 60 % que certains ont démontré comme ayant le plus grand impact sur la survie sans événement et la survie globale³²⁻³⁷. Deux analyses de sous-groupes ont par ailleurs été publiées sur l'efficacité du carfilzomib et de l'ixazomib pour les patients présentant des anomalies chromosomiques les exposant à un risque élevé. Le carfilzomib en combinaison avec la lénalidomide et la dexaméthasone a démontré un RR pour la SSP de 0,70 ($p = 0,0829$) par rapport au groupe témoin pour les patients avec une translocation t(4:14), t(14:16) ou del(17p) faisant partie de la population à l'étude dans ASPIRE³⁸. Dans cette étude, le seuil de la del(17p) était situé à 60 %. Les données des patients ayant les mêmes anomalies chromosomiques retrouvées dans l'étude TOURMALINE-MM1 démontrent que l'ixazomib en combinaison avec la lénalidomide et la dexaméthasone diminue significativement le risque de progression par rapport au groupe témoin (RR = 0,543, $p = 0,021$)³⁹. Malgré le fait que le seuil de la del(17p) était situé à 5 % dans ce cas-ci, l'analyse en fonction de différents seuils de présence de la del(17p) (5, 20 et 60 %) a tout de même permis de constater que l'ajout d'ixazomib était bénéfique à la SSP dans tous les cas. Les lignes directrices de l'IMWG sur le traitement du myélome multiple d'un patient dont la cytogénétique révèle qu'il est exposé à un risque élevé, publiées en 2016, soulignent qu'il n'existe pas de consensus présentement sur le pourcentage du seuil de

cellules présentant la del(17p) et mentionnent que des seuils de 20 et 60 % ont été proposés par des experts⁴⁰. De plus, ces lignes directrices mettent en valeur la capacité du bortézomib à surmonter partiellement les effets négatifs de t(4;14) et del(17p) sur la SSP et la SG et celle de la lénalidomide à améliorer la SSP des patients avec t(4;14) et del(17p). Elles mentionnent aussi l'avantage sur la SSP observé chez les patients dont la cytogénétique révélait un risque élevé dans les études ASPIRE et TOURMALINE-MM1. Enfin, l'IMWG conseille d'utiliser une combinaison d'inhibiteur de protéasome avec la lénalidomide ou la pomalidomide et la dexaméthasone pour les patients dont la cytogénétique a nouvellement révélé un risque élevé.

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a recommandé de ne pas inscrire aux listes des médicaments le carfilzomib en doublet ou en triplet, le daratumumab en association avec la lénalidomide ou le bortézomib, ainsi que l'ixazomib⁴¹. De son côté, le ministre a décidé de refuser l'inscription de l'ixazomib et du carfilzomib en triplet tandis qu'un avis de sursoir à la décision a été émis pour le daratumumab et pour le carfilzomib en doublet⁴¹. Le *Pan-canadian oncology drug review* (PCODR) a de son côté émis une recommandation de remboursement à condition que le prix soit ajusté afin que le ratio coût-efficacité soit acceptable pour les deux combinaisons comportant le carfilzomib et le daratumumab⁴²⁻⁴⁴. Une mention a aussi été ajoutée à propos du daratumumab à l'effet qu'une évaluation de faisabilité doit aussi être effectuée en raison de préoccupations face à une augmentation des ressources nécessaires pour son administration intraveineuse et la prise en charge des réactions à la perfusion. Cet organisme canadien a également émis un avis affirmant qu'il ne recommandait pas le remboursement de l'ixazomib pour l'indication soumise par le fabricant, soit pour le traitement des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure et dont la cytogénétique a révélé un risque élevé ou ceux ayant reçu au moins deux lignes de traitements antérieures⁴⁵. Aucune évaluation n'a été effectuée concernant l'élotuzumab ou le panobinostat, tant au niveau provincial que national.

Conclusion

D'importants gains sur la survie et la qualité de vie des patients atteints de myélome multiple ont été réalisés avec l'arrivée de nouveaux agents thérapeutiques. Les avantages du point de vue de la SSP varient de façon importante selon les agents utilisés avec des rapports de risque allant de 0,37 à 0,74 et il sera nécessaire d'attendre des données plus matures pour connaître l'impact de ces agents sur la survie globale. Leurs différents profils d'effets indésirables constituent une

occasion de mettre en lumière le rôle du pharmacien dans le choix et le suivi de la thérapie, particulièrement dans le contexte de triplets qui, parfois, peuvent être sujets à des effets indésirables supplémentaires par rapport aux doublets couramment utilisés. Plusieurs études sont d'ailleurs en cours afin d'évaluer différentes combinaisons de triplets possibles incluant les molécules citées précédemment et d'autres plus anciennes, notamment la pomalidomide⁴⁶. Des efforts devront être portés sur la séquence optimale à utiliser avec ces nouveaux agents étant donné la possibilité d'une modification de la biologie cellulaire en présence d'une maladie réfractaire. D'autre part, le développement des connaissances sur la cytogénétique de la maladie et le développement de thérapies adaptées sera particulièrement intéressante à suivre.

Plusieurs nouveaux agents thérapeutiques sont en développement pour le traitement du myélome multiple, dont de nouvelles classes thérapeutiques, comme les inhibiteurs sélectifs des exportations nucléaires (sélinexor)⁴⁷. Les études cliniques portant sur le pembrolizumab en combinaison avec la lénalidomide (KEYNOTE-185) ou la pomalidomide (KEYNOTE-185) ont toutefois démontré des résultats décevants, puisqu'une augmentation du nombre de décès a été observée dans le groupe expérimental par rapport au groupe témoin⁴⁸. Ces résultats ont incité la Food and Drug Administration (FDA) à suspendre, le 20 septembre 2017, toutes les études portant sur une association d'inhibiteur du *programmed cell death-1/ programmed death-ligand 1* (PD-1/PD-L1) avec un agent immunomodulateur, y compris les études sur le nivolumab et le durvalumab⁴⁸⁻⁵⁰. Beaucoup d'espoirs sont portés sur la thérapie par les cellules T exprimant un récepteur chimérique (*CAR-T cells*) bien que les données à ce sujet demeurent très préliminaires⁵¹.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par l'auteur.

Conflits d'intérêts

L'auteur a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. L'auteur a donné des conférences pour Janssen et pour Pfizer dans le domaine de l'oncologie.

Remerciements

L'auteur tient à remercier Mme Mélanie Masse pour la révision du présent article. Une autorisation écrite a été obtenue de cette personne.

Références

1. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O et coll. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016;30:1005-17.
2. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A et coll. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
3. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046-60.
4. Comité directeur des statistiques sur le cancer de la Société canadienne du cancer : Statistiques canadiennes sur le cancer 2016. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2016. [en ligne] cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2016-FR.pdf (site visité le 1er mai 2017).
5. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK et coll. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516-20.
6. Borrello I. Can we change the disease biology of multiple myeloma? *Leuk Res* 2012;36 (suppl. 1):S3-12.
7. Demo SD, Kirk CJ, Aujay MA, Buchholz TJ, Dajee M, Ho MN et coll. Antitumor activity of PR-171,

- a novel irreversible inhibitor of the proteasome. *Cancer Res* 2007;67:6383-91.
8. Arastu-Kapur S, Anderl JL, Kraus M, Parlati F, Shenk KD, Lee SJ et coll. Nonproteasomal targets of the proteasome inhibitors bortezomib and carfilzomib: a link to clinical adverse events. *Clin Cancer Res* 2011;17:2734-43.
 9. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špicka I, Oriol A et coll. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142-52.
 10. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R et coll. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:27-38.
 11. Amgen Canada Inc. Monographie du carfilzomib (Kyprolis). Mississauga, Ontario. Décembre 2016.
 12. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, Psimenou E, Zogas D, Eleutherakis-Papaïakovou E et coll. Cardiac and renal complications of carfilzomib in patients with multiple myeloma. *Blood Adv* 2017;1:449-54.
 13. Franken B, van de Donk NW, Cloos JC, Zweegman S, Lokhorst HM. A clinical update on the role of carfilzomib in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 2016;7:330-44.
 14. Weisel K. Spotlight on elotuzumab in the treatment of multiple myeloma: the evidence to date. *Onco Targets Ther* 2016;9:6037-48.
 15. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Špicka I et coll. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;37:621-31.
 16. Orłowski RZ, Lonial S. Integration of novel agents into the care of patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2016;22:5443-52.
 17. Janssen Inc. Monographie de produit du daratumumab (Darzalex). Toronto, Ontario. Avril 2017.
 18. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M et coll. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754-66.
 19. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ et coll. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:1319-31.
 20. Muz B, Ghazarian RN, Ou M, Luderer MJ, Kusdono HD, Azab AK. Spotlight on ixazomib: potential in the treatment of multiple myeloma. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:217-26.
 21. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L et coll. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374:1621-34.
 22. Santé Canada. Sommaire de décision réglementaire – panobinostat (*Farydak) [en ligne] <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-decision-reglementaire-detailTwo.php?linkID=RDS00176> (site visité le 29 janvier 2018).
 23. Hideshima T, Richardson PG, Anderson KC. Mechanism of action of proteasome inhibitors and deacetylase inhibitors and the biological basis of synergy in multiple myeloma. *Mol Cancer Ther* 2011;10:2034-42.
 24. Dimopoulos M, Siegel DS, Lonial S, Qi J, Hájek R, Facon T et coll. Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol* 2013;14:1129-40.
 25. Atadja P. Development of the pan-DAC inhibitor panobinostat (LBH589): successes and challenges. *Cancer Lett* 2009;280:233-41.
 26. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A et coll. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1195-206.
 27. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A et coll. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e506-e15.
 28. Novartis pharmaceuticals corporation. Monographie de produit américaine du panobinostat (Farydak). East Hanover, New Jersey. Février 2015.
 29. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2017;35:1312-9.
 30. Boudreault JS, Touzeau C, Moreau P. Triplet combinations in relapsed/refractory myeloma: update on recent phase 3 trials. *Expert Rev Hematol* 2017;10:207-15.
 31. Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Buadi FK, Dispenzieri A et coll. Therapy for relapsed multiple myeloma: guidelines from the Mayo stratification for myeloma and risk-adapted therapy. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(4):578-98.
 32. Reece D, Song KW, Fu T, Roland B, Chang H, Horsman DE et coll. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13. *Blood* 2009;114:522-5.
 33. Chang H, Qi C, Yi QL, Reece D, Stewart AK. p53 gene deletion detected by fluorescence in situ hybridization is an adverse prognostic factor for patients with multiple myeloma following autologous stem cell transplantation. *Blood* 2005;105:358-60.
 34. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C et coll. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007;109:3489-95.
 35. Avet-Loiseau H, Lelou X, Roussel M, Moreau P, Guerin-Charbonnel C, Caillot D et coll. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol* 2010;28:4630-4.
 36. Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, Caillot D, Hulin C, Marit G et coll. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. *J Clin Oncol* 2012;30:1949-52.
 37. An G, Li Z, Tai YT, Acharya C, Li Q, Qin X et coll. The impact of clone size on the prognostic value of chromosome aberrations by fluorescence in situ hybridization in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2015;21:2148-56.
 38. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, Dimopoulos MA, Špicka I, Masszi T et coll. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood* 2016;128:1174-80.
 39. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, Masszi T, Viterbo L et coll. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood* 2017;130:2610-8.
 40. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC et coll. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016;127:2955-62.
 41. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Tableau synthèse des recommandations et décisions des médicaments innovateurs. [en ligne] http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Tableau-synthese_rec_decisions_med_novateurs.xlsx (site visité le 3 février 2018).
 42. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final recommendation for carfilzomib for relapse multiple myeloma. [en ligne] https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_carfilzomib_kyprolis_mm_rel_fn_rec.pdf (site visité le 3 février 2018).
 43. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final recommendation for carfilzomib (with lenalidomide) for relapse multiple myeloma. [en ligne] https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_carfilzomib_kyprolis_mm_fn_rec.pdf (site visité le 3 février 2018).
 44. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final recommendation for daratumumab for relapse multiple myeloma. [en ligne] https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_daratumumab_darzalex_mm_2ndln_fn_rec.pdf (site visité le 3 février 2018).
 45. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final recommendation for ixazomib for relapse multiple myeloma. [en ligne] https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ixazomib_ninlaro_mm_fn_rec.pdf (site visité le 3 février 2018).
 46. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Phase 3 study comparing pomalidomide and dexamethasone w/ without daratumumab in subjects with relapsed or refractory MM who received at least one prior line of therapy with both lenalidomide and a proteasome inhibitor. (NCT03180736). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03180736?term=NCT03180736&rank=1> (site visité le 9 septembre 2017).
 47. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). A phase 3 randomized, controlled, open-label study of selinexor, bortezomib, and dexamethasone (SvD) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). (NCT03110562). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03110562?term=NCT03110562&rank=1> (site visité le 9 septembre 2017).
 48. Food and Drug Administration. FDA Alerts Healthcare Professionals and Oncology Clinical Investigators about Two Clinical Trials on Hold Evaluating KEYTRUDA® (pembrolizumab) in Patients with Multiple Myeloma. [en ligne] <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm574305.htm> (site visité le 4 février 2018).
 49. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). A Phase II Trial If Nivolumab, Lenalidomide and Dexamethasone in High Risk Smoldering Myeloma. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02903381?term=nivolumab&cond=Multiple+Myeloma&rank=3> (site visité le 4 février 2018).
 50. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). A Study of Durvalumab in Combination With Lenalidomide With and Without Dexamethasone in Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02685826?term=durvalumab&cond=Multiple+Myeloma&rank=4> (site visité le 4 février 2018).
 51. Fan FX, Zhao W, Zhao J, He A, Chen Y, Cao X et coll. Durable remissions with BCMA specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in patients with refractory/relapsed multiple myeloma. (Abstract LBA3001). Présenté au congrès annuel de l'Association américaine d'oncologie clinique (ASCO). Chicago, IL, 5 juin 2017.

Abstract

Objective: In oncology, 2016 was marked by the arrival on the Canadian market of different novel therapeutic agents for the treatment of multiple myeloma. The purpose of this article is to present their mechanism of action, the efficacy and safety data reported in pivotal studies that have evaluated them, and to discuss their role in the treatment of recurrent and refractory multiple myeloma.

Data sources and study selection: A review of the scientific literature was conducted to identify the phase III studies evaluating the new agents used in the treatment of multiple myeloma, namely, carfilzomib, elotuzumab, daratumumab, ixazomib and panobinostat.

Topic review: All of the drugs presented led to an improvement in progression-free survival, with risk ratios ranging from 0.37 to 0.40. With the exception of panobinostat, all of the new drugs achieved better overall response rates than the comparators. Finally, only the study with panobinostat has enough data for evaluating the effect on overall survival, which, in this case, did not lead to a significant improvement when compared to the control group.

Conclusion: These novel treatment options offer multiple myeloma patients the possibility of longer progression-free survival. The choice between these agents should, however, be individualized for each patient, mainly because of their specific adverse effects profile.

Keywords: Carfilzomib, daratumumab, elotuzumab, ixazomib, multiple myeloma, panobinostat