



PAR LE DOCTEUR JEAN-PIERRE LAGACÉ
OPTOMÉTRISTE, M.Sc.

ARTICLE 3

.....

Toxicités oculaires, conjugués anticorps-médicaments et myélome multiple

L'importance de coordonner les soins ophtalmologiques et oncologiques



Le myélome multiple (MM), une tumeur maligne hématologique relativement rare et incurable, se caractérise par une prolifération progressive de plasmocytes clonaux dans la moelle osseuse et une surproduction de protéine monoclonale (protéine M). Chez la plupart des patients, la maladie est associée à des douleurs osseuses, une anémie, une maladie rénale et une immunodépression¹⁻³. En 2021, on s'attend à environ 35 000 nouveaux cas de MM et 12 000 décès dus à cette malignité⁴ aux États Unis.

Parmi les médicaments les plus utilisés, on note¹:

- Une combinaison de différents types de médicaments (par exemple, corticoïdes associés à un agent immunomodulateur, tel qu'ethalimomab, lénalidomide ou pomalidomide, et/ou des inhibiteurs du protéasome, tels que bortézomib, carfilzomib, ixazomib, ou l'inhibiteur d'exportation nucléaire sélinexor). En outre, les médicaments de chimiothérapie conventionnels peuvent également être utilisés en association avec ces types de médicaments.
- Anticorps monoclonaux (par exemple, élotuzumab et daratumumab) le plus souvent en association avec des stéroïdes et un agent immunomodulateur ou un inhibiteur du protéasome.

Parfois, greffe de cellules souches

- Parfois, radiothérapie pour traiter la douleur osseuse
- Traitement des complications

Le myélome multiple reste une maladie incurable malgré de récents progrès thérapeutiques remarquables. La prise en charge vise simplement à prévenir ou soulager les symptômes et les complications, en détruisant les plasmocytes pathologiques et en ralentissant la progression de la maladie.

Le traitement ne commence généralement pas avant que des symptômes ou des complications ne se développent, sauf dans le cas où la personne est asymptomatique et ne souffre d'aucune complication évidente, mais présente des caractéristiques de risque accru. Ces caractéristiques de risque accru comprennent une maladie très étendue, les taux sanguins de certaines protéines et des anomalies génétiques spécifiques dans les cellules tumorales.

Plusieurs médicaments sont en général utilisés pour ralentir la progression du myélome multiple en détruisant les plasmocytes anormaux. Les médecins utilisent différentes associations de médicaments en fonction des caractéristiques du myélome et de l'admissibilité des personnes à une greffe de cellules souches.

Le médicament de chimiothérapie conventionnel utilisé est un agent alkylant (tel que melphalan, cyclophosphamide, ou bendamustine) ou une anthracycline (doxorubicine ou sa formulation liposomale pégylée). Comme la chimiothérapie détruit aussi bien les cellules normales que les cellules anormales, il faut surveiller la formule sanguine et ajuster les doses si le nombre de globules blancs et de plaquettes normaux diminue de façon trop importante.

Parfois, les médecins réalisent une greffe de cellules souches chez les personnes en bonne santé par ailleurs et chez qui le myélome a répondu à plusieurs cycles de traitement médicamenteux. Des cellules souches (cellules indifférenciées capables de se transformer en cellules sanguines immatures, pour finalement devenir des globules rouges, des globules blancs ou des plaquettes) sont prélevées dans le sang du patient avant que la chimiothérapie à forte dose ne soit administrée. Ces cellules souches sont ensuite réinjectées (transplantées) au patient à l'issue du traitement à forte dose. En général, cette procédure est réservée aux personnes âgées de moins de 70 ans. Cependant, un grand nombre des associations médicamenteuses les plus récentes étant hautement efficaces, la greffe de cellules souches est à présent utilisée moins souvent.

Pomalyst® • Nouvelle option de traitement du myélome multiple²

Pomalyst® est le premier et le seul médicament approuvé pour le traitement du myélome multiple au stade avancé. Il est indiqué comme traitement de troisième intention chez les patients dont la maladie a progressé pendant au moins deux traitements antérieurs, dont Revlimid® et Velcade®. Comparativement à la dexaméthasone à forte dose, ce médicament à prise orale a entraîné une diminution de 52% du risque de progression de la maladie et une prolongation de la survie (c'est-à-dire 12,7 mois vs 8,1 mois) chez les patients atteints de myélome multiple au stade avancé. Les résultats cliniques favorables, ainsi que le profil d'effets indésirables tolérables, font de Pomalyst® une option thérapeutique précieuse pour les patients atteints de myélome multiple au stade avancé qui ont connu un échec avec Revlimid® et Velcade®. Pomalyst répond à un besoin non comblé dans le traitement du myélome multiple. Encore aujourd'hui, il n'existe aucun traitement permettant de guérir le myélome multiple.

Les options thérapeutiques actuelles comprennent les traitements de première intention, entre autres, l'autogreffe de cellules souches et la chimiothérapie MPT (melphalan, prednisone, thalidomide), ainsi que les traitements de deuxième intention comme la chimiothérapie à base de Revlimid® et de Velcade®. Toutefois, pour les patients dont la maladie a atteint un stade avancé malgré les traitements de deuxième intention, les lignes directrices de traitement sont moins claires. En fait, il n'existe actuellement aucun traitement approuvé au Canada pour les patients atteints de myélome multiple au stade avancé qui ont connu un échec avec Revlimid® et Velcade®. En raison des coûts importants associés à ce médicament (environ 136 500 \$ par année) et afin de s'assurer qu'il est utilisé pour l'indication appropriée, il est recommandé que Pomalyst® soit remboursé en vertu d'une autorisation spéciale.

Le processus d'autorisation spéciale vise à s'assurer que Pomalyst® est utilisé uniquement comme traitement de troisième intention chez les patients atteints de myélome multiple dont la maladie a progressé lors d'un traitement par Revlimid® et Velcade® et qu'il est possible de coordonner les prestations avec les programmes publics provinciaux, s'il y a lieu².

Donc, au cours des dernières décennies, la prise en charge du MM a fait des progrès remarquables, avec des percées telles que les thérapies ciblées (notamment les inhibiteurs du protéasome), les agents immunomodulateurs (IMiD), les anticorps monoclonaux (mAbs) qui ciblent les protéines de surface des cellules du myélome (par exemple, CD38 et SLAMF7) et les inhibiteurs de l'exportine (XPO1). Le déploiement de ces thérapies, ainsi que l'autogreffe de cellules souches, a permis de doubler les taux de survie à 5 ans des patients atteints de MM⁵.

Une autre avancée significative est le bélantamab mafodotine, le premier conjugué anticorps-médicament (ADC) de sa catégorie³, un AcM ciblé conjugué à une charge utile cytotoxique via un lien chimique, qui a récemment été approuvé par la FDA pour les patients atteints de MM réfractaire ou récidivant. Le bélantamab mafodotine cible l'antigène de maturation des cellules B (BCMA), une protéine exprimée principalement sur les cellules du MM. Une fois internalisé dans la cellule tumorale, le bélantamab mafodotine déploie la monométhylauristatine F (MMAF) pour perturber les réseaux microtubulaires intracellulaires, ce qui entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose^{4,7}.

Pour les patients réfractaires à plusieurs lignes de traitement standard, les ADC offrent la possibilité d'améliorer les résultats grâce à une thérapie hautement ciblée, avec une toxicité systémique potentiellement faible⁸. Les données cliniques montrent que chez les patients atteints de MM récidivant/réfractaire traités par quatre thérapies antérieures comprenant un IMiD, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, le bélantamab mafodotine a induit une réponse globale de 32%^{3,6}. Cependant, la charge utile cytotoxique (c'est-à-dire le MMAF) du bélantamab mafodotine est associée à un risque accru de kératopathie⁹. Et en raison du potentiel de toxicité oculaire du bélantamab mafodotine, les ophtalmologistes et les optométristes jouent un rôle essentiel de collaboration avec les oncologues dans le dépistage, la surveillance et la prise en charge des patients atteints de MM recevant un traitement par bélantamab mafodotine.

Toxicité oculaire et ADC

En tant que classe, les ADC ont été associés à divers effets indésirables (EI) oculaires, le plus souvent caractérisés par une kératopathie épithéliale ponctuée et des modifications épithéliales de type microkyste (MEC). Ces effets indésirables sont ressentis par les patients sous la forme d'une vision trouble ou de symptômes d'œil sec⁹. Les CME sont le plus souvent associés aux CDA contenant du MMAF. La pathogenèse de ces anomalies oculaires reste cependant mal comprise. Les chercheurs ont émis l'hypothèse que les toxicités oculaires liées aux ADC pouvaient refléter des effets à la fois sur la cible et hors cible. Par exemple, le bélantamab mafodotine peut pénétrer dans la cornée par les larmes ou par le limbe, être internalisé dans l'épithélium cornéen basal par macropinocytose et, à son tour, déclencher l'apoptose de l'épithélium cornéen et la dégradation visuelle^{5,10}.

L'approbation du bélantamab mafodotine par la FDA reposait en grande partie sur les résultats de l'étude DREAMM-2, une étude ouverte à deux doses (2,5 mg/kg ou 3,4 mg/kg) menée auprès d'environ 200 patients atteints de MM en rechute et lourdement traités précédemment. Cette étude a démontré que, dans cette population de MM difficile à traiter, la perfusion de bélantamab mafodotine toutes les 3 semaines a apporté des améliorations cliniquement significatives et à long terme, avec une réponse globale pour plus d'un tiers des patients dans les deux cohortes de dosage¹⁰. À la dose approuvée de 2,5 mg/kg administrée une fois toutes les 3 semaines, la durée médiane de la réponse était de 11 mois et la survie globale médiane était de 13,7 mois⁸. Les données de suivi à long terme ne suggèrent aucune toxicité cumulative ni risque imprévu avec le bélantamab mafodotine.

Conformément au protocole de l'étude, des examens ophtalmologiques ont été effectués au début de l'étude et avant chaque dose afin de surveiller la toxicité oculaire^{8,10}. Comme pour les autres ADC contenant du MMAF, les événements oculaires étaient fréquents, touchant 72% des sujets qui ont reçu la dose de 2,5 mg/kg actuellement recommandée^{5,8}. De plus, la kératopathie était la raison la plus fréquente des retards de traitement, des réductions de dose et des interruptions de traitement, bien que ces dernières soient peu fréquentes (1% des patients dans le groupe de 2,5 mg/kg). La plupart des EI oculaires détectés étaient légers ou modérés (tableau 1).

Tableau 1. EI visuels dans DREAMM-2 pour les patients ayant reçu la dose recommandée de bélantamab mafodotine à 2,5 mg/kg une fois toutes les 3 semaines⁸

	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg group (n=95)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Kératopathie ou changements de l'épithélium cornéen. * n (%)	41 (43)	26 (27)	0	0
Vision brouillée. † n (%)	17 (18)	4 (4)	0	0
Yeux secs. ‡ n (%)	12 (13)	1 (1)	0	0

* Tel qu'observé lors d'un examen oculovisuel.

† Vision embrouillée inclut vision embrouillée, diplopie, diminution acuité visuelle, problème visuel.

‡ Yeux secs inclut yeux secs, inconfort oculaire, prunus et sensation de corps étranger.



Dans l'essai DREAMM-2, les MEC ont été décrites comme des lésions bilatérales et diffuses sur des images microscopiques à lampe à fente.

Les MEC, généralement observées au début du traitement, se manifestaient souvent par une vision floue, une sécheresse oculaire subjective et une baisse de l'acuité visuelle. Grâce à des modifications de la dose, les MEC se sont résorbées après la fin du traitement (aucun cas de perte de vision permanente)⁵.

Il a été démontré que les MEC liées au bélantamab mafodotine apparaissent initialement dans la cornée périphérique et progressent vers le centre avec le temps. L'arrêt du traitement entraîne généralement une régression des MEC qui commence en périphérie puis progresse vers le centre^{13,11}. Toutefois, lors d'un traitement à long terme au bélantamab mafodotine, certains patients peuvent développer un piqueté cornéen indiquant un dysfonctionnement des cellules souches limbiques¹³. Les MEC observées au cours du traitement au bélantamab mafodotine semblent cliniquement distinctes des autres pathologies cornéennes et comprennent⁵:

- Œdème microcystique (ECM): Généralement observé tardivement chez les patients présentant un dysfonctionnement endothélial sous-jacent, l'ECM suit généralement un œdème stromal important. L'ECM peut également être observé chez les patients présentant des pressions intraoculaires très élevées, ce qui reflète là encore un dysfonctionnement endothélial sous-jacent dû à une augmentation soudaine de la pression. Contrairement aux MEC, qui sont une découverte précoce, et si aucune modification du médicament n'est effectuée, les MEC sont suivies d'un voile sous-épithélial sous-jacent et d'un œdème cornéen (kératopathie de grade 3 ou 4).
- La dystrophie microcystique de Cogan, également connue sous le nom de dystrophie de la membrane basale antérieure ou dystrophie à points et empreintes digitales: Ces «points» ou microkystes se situent au niveau de la membrane basale et varient en forme, alors que les MEC associées au bélantamab mafodotine se trouvent à l'intérieur de l'épithélium et semblent assez uniformes.
- Kératopathie en bande: les opacités kystiques de cette affection sont caractérisées par un dépôt de calcium impliquant la couche de Bowman, qui se traduit généralement par une «bande» opaque et confluyente, distincte des MEC associées au bélantamab mafodotine.

Bien que les MEC aient été fréquemment observées lors des examens oculaires, un suivi à plus long terme de l'étude DREAMM-2 a montré que la majorité des patients n'ont pas subi de perte d'acuité visuelle cliniquement significative et que les événements oculaires ont rarement conduit à l'arrêt du traitement^{12,13}.

MEC, symptômes, modifications de la BCVA et abandons dus aux EI oculaires du bélantamab mafodotine dans l'étude DREAMM-2^{12,13}:

Kératopathies (MEC): 68/95 (72%);

Symptômes (vision brouillée, yeux secs, et/ou diminution ≥ 2 lignes MAV): 53/95 (56%);

Changement acuité visuelle à 20/50 ou pire: 17/95 (18%);

Abandon à cause d'un problème de cornée: 3/95 (3%);

Parmi les patients ayant nécessité une retenue de dose en raison d'événements oculaires, la grande majorité (88%) a maintenu sa réponse thérapeutique au traitement par le bélantamab mafodotine⁴ à 2,5 mg/kg, et une majorité (77%) s'est rétablie de sa première apparition d'EI oculaires de grade ≥ 2 tout en restant sous traitement au bélantamab mafodotine¹³.

Gestion et surveillance de la toxicité oculaire du bélantamab mafodotine

L'approbation du bélantamab mafodotine par la FDA était accompagnée d'une stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques (REMS) visant à informer les cliniciens et les patients du risque de toxicité oculaire et à assurer la surveillance ophtalmologique systématique des patients tout au long du traitement¹⁴. Une REMS est imposée par la FDA pour atténuer le risque de certains effets secondaires potentiellement graves d'un produit et pour s'assurer que les avantages du produit l'emportent sur ses risques¹⁵. En général, les CME liées au bélantamab mafodotine semblent réversibles et l'acuité visuelle peut revenir au niveau de base pour les patients, selon les directives du REMS^{7,10,13,16}. De plus, chaque patient sous traitement au bélantamab mafodotine doit recevoir une lubrification cornéenne avec des gouttes oculaires lubrifiantes sans conservateur au moins quatre fois par jour afin de réduire au minimum le risque de kératopathie^{5,8,9,16}.

Afin d'atteindre et de maintenir une utilisation optimale et sûre du bélantamab mafodotine, le REMS stipule que les cliniciens prescrivant le bélantamab mafodotine, les hématologues et les oncologues, par exemple, doivent être certifiés en suivant un programme éducatif spécifique et que les patients doivent être informés des risques associés au traitement¹⁶.

Pour la surveillance ophtalmologique, le REMS exige que les professionnels de l'ophtalmologie effectuent régulièrement des examens des patients, selon le calendrier suivant:

- Ligne de base (dans les 3 semaines précédant la première dose);
- Avant chaque perfusion du traitement (au moins 1 semaine après la dose précédente et dans les 2 semaines précédant la dose suivante);
 - Meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA)
 - Présence ou absence de CME
 - Présence et gravité de la kératopathie ponctuelle
- Immédiatement si la vision s'aggrave pendant le traitement.

Ces examens doivent comprendre une évaluation de l'acuité visuelle et une évaluation à la lampe à fente¹⁶. Si des signes cornéens tels qu'une kératopathie modérée à sévère (principalement des MEC) sont détectés, le panel de la Society for Immunotherapy of Cancer recommande aux prescripteurs d'arrêter le traitement jusqu'à ce qu'il y ait une amélioration au grade 1 ou moins^{5,14,16}.

Les modifications posologiques recommandées pour les effets indésirables cornéens, basées à la fois sur les résultats de l'examen de la cornée et sur les modifications de la BCVA, sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Modifications de la posologie du bélantamab mafodotine en cas d'effets indésirables cornéens selon l'échelle de kératopathie et d'acuité visuelle^{5,14,16}:

Grade 1:
Kératopathie superficielle légère Diminution acuité visuelle d'une ligne Continuer traitement même dose
Grade 2:
Kératopathie superficielle modérée Diminution acuité visuelle de 2-3 lignes (pas pire que 6/60) Cesser traitement jusqu'au retour au Grade 1
Grade 3:
Kératopathie superficielle sévère (microkystes, œdème, opacité stromale centrale) Diminution acuité visuelle de plus de lignes (pas pire que 6/60) Cesser traitement jusqu'au retour au Grade 1 et reprendre Tx à plus faible dose
Grade 4:
Défaut épithélial cornéen (ulcère cornéen) Considérer arrêt permanent de traitement ou cesser traitement jusqu'au retour au Grade 1 et reprendre Tx à plus faible dose

Identifiant ClinicalTrials.gov: NCT03525678

Étude visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de deux doses de GSK2857916 chez des participants atteints de myélome multiple et n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par un anticorps anti-CD38²⁰.

Résumé:

Le myélome multiple (MM) est une tumeur maligne incurable qui représente un pourcent (1%) de tous les cancers et 10% de toutes les hémopathies malignes. Les participants atteints de myélome multiple récidivant/réfractaire (RRMM) seront inclus dans cette étude, afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du bélantamab mafodotine (GSK2857916) en monothérapie. Les participants seront traités avec le bélantamab mafodotine en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie (PD) ou une toxicité inacceptable et seront suivis pour la survie sans progression et la survie globale. Les participants seront randomisés pour recevoir soit le bélantamab mafodotine congelé à la dose de 2,5 milligrammes par kilogramme (mg/kg) ou de 3,4 mg/kg administré par voie intraveineuse (IV). Il y aura une cohorte indépendante de participants qui recevront une configuration lyophilisée de bélantamab mafodotine. Pour les participants qui ont abandonné l'étude pour des raisons autres que la maladie progressive (MP), l'évaluation de la maladie se poursuivra à intervalles de 3 semaines jusqu'à la confirmation de la MP, le décès, le début d'un nouveau traitement anticancéreux, le retrait du consentement ou la fin de l'étude, selon la première éventualité.

221 participants

Titre officiel:

Étude de phase II, ouverte, randomisée, à deux groupes, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de deux doses du conjugué anticorps-médicament GSK2857916 chez des participants atteints de myélome multiple ayant reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, réfractaires à un inhibiteur du protéasome et à un agent immunomodulateur et n'ayant pas reçu d'anticorps anti-CD38 (DREAMM 2).

Date réelle de début de l'étude: 18 juin 2018

Date réelle de fin de l'étude primaire: 21 juin 2019

Date estimée de fin de l'étude: 31 janvier 2023

Bélantamab mafodotine en monothérapie dans le traitement du myélome multiple récidivant/réfractaire: analyse de la cohorte de présentation lyophilisée de l'étude pivot DREAMM-2

DREAMM-2 (NCT03525678)²¹ est une étude mondiale de phase 2 ouverte en cours sur le bélantamab mafodotine (belamaf; GSK2857916) en monothérapie, un conjugué anticorps-médicament ciblant l'antigène de maturation des cellules B, dans une présentation liquide congelée chez des patients atteints de myélome multiple récidivant/réfractaire (RRMM). Parallèlement à l'étude principale, suivant des critères d'inclusion/exclusion identiques, une cohorte distincte de patients a été recrutée pour recevoir belamaf dans une présentation lyophilisée (3,4 mg/kg, toutes les 3 semaines) jusqu'à progression de la maladie/toxicité inacceptable.

Le résultat primaire était le taux de réponse globale (ORR) évalué par un comité d'examen indépendant. Vingt-cinq patients ont été recrutés; 24 ont reçu ≥ 1 dose de belamaf. Au 31 janvier 2020, l'ORR était de 52% (IC 95%: 31,3-72,2); 24% des patients ont obtenu une très bonne réponse partielle. La durée médiane de la réponse était de 9,0 mois (2,8— non atteinte [NR]); la survie médiane sans progression était de 5,7 mois (2,2-9,7); la survie médiane globale n'était pas atteinte (8,7 mois-NR). Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents étaient les suivants: kératopathie (modifications de l'épithélium cornéen ressemblant à des microkystes, une découverte pathologique observée à l'examen des yeux [75%]), thrombocytopénie (21%), anémie (17%), hypercalcémie et hypophosphatémie (13% chacune), neutropénie et vision trouble (8% chacune). La pharmacocinétique a confirmé la comparabilité des présentations liquide congelée et lyophilisée. Le belamafen monothérapie dans une présentation lyophilisée (destinée à une utilisation future) a montré une réponse clinique profonde et durable et un profil de sécurité acceptable chez les patients atteints de RRMM lourdement prétraités.

Bélantamab mafodotine pour le myélome multiple récidivant ou réfractaire (DREAMM-2): étude de phase 2 à deux bras, randomisée, ouverte

Contexte:

Le bélantamab mafodotine (GSK2857916), un immunoconjugué ciblant l'antigène de maturation des cellules B, a montré une activité en monothérapie dans l'étude de phase 1 DREAMM-1 chez des patients lourdement prétraités atteints de myélome multiple récidivant ou réfractaire. Nous avons ensuite étudié la sécurité et l'activité du bélantamab mafodotine dans l'étude DREAMM-2²².

Méthodes:

DREAMM-2 est une étude de phase 2 ouverte, à deux bras, réalisée dans 58 centres spécialisés dans le myélome multiple dans huit pays. Des patients (âgés de ≥ 18 ans) atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire, dont la maladie a progressé après trois lignes de traitement ou plus et qui étaient réfractaires aux médicaments immunomodulateurs et aux inhibiteurs du protéasome, et réfractaires ou intolérants (ou les deux) à un anticorps monoclonal anti-CD38 avec un statut de performance de 0-2 de l'Eastern Cooperative Oncology Group, ont été recrutés, assignés de manière aléatoire au niveau central (1: 1) par blocs permutés (taille des blocs 4), et stratifiés en fonction des lignes de traitement précédentes (≤ 4 vs > 4) et des caractéristiques cytogénétiques pour recevoir 2-5 mg/kg ou 3-4 mg/kg de bélantamab mafodotine par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines au jour 1 de chaque cycle jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. La population en intention de traiter comprenait tous les patients randomisés, indépendamment de l'administration du traitement. La population de sécurité comprenait tous les patients ayant reçu au moins une dose de bélantamab mafodotine. Le résultat principal était la proportion de patients randomisés dans la population en intention de traiter qui ont obtenu une réponse globale, telle qu'évaluée par un comité de révision indépendant. Cette étude est enregistrée auprès de ClinicalTrials.gov, NCT03525678, et est en cours.

Résultats:

Entre le 18 juin 2018 et le 2 janvier 2019, 293 patients ont été examinés et 196 ont été inclus dans la population en intention de traiter (97 dans la cohorte 2-5 mg/kg et 99 dans la cohorte 3-4 mg/kg). Au 21 juin 2019 (date limite des données de l'analyse primaire), 30 (31%; IC 97-5% 20-8-42-6) des 97 patients de la cohorte 2-5 mg/kg et 34 (34%; 23-9-46-0) des 99 patients de la cohorte 3-4 mg/kg ont obtenu une réponse globale. Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents dans la population de sécurité étaient la kératopathie (chez 26 [27%] des 95 patients de la cohorte 2-5 mg/kg et 21 [21%] des 99 patients de la cohorte 3-4 mg/kg), la thrombocytopénie (19 [20%] et 33 [33%]) et l'anémie (19 [20%] et 25 [25%]); 38 (40%) des 95 patients de la cohorte 2-5 mg/kg et 47 (47%) des 99 patients de la cohorte 3-4 mg/kg ont signalé des effets indésirables graves. Deux décès étaient potentiellement liés au traitement (un cas de septicémie dans la cohorte 2-5 mg/kg et un cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire dans la cohorte 3-4 mg/kg).

Interprétation:

Le bélantamab mafodotine en monothérapie montre une activité anti-myélome avec un profil de sécurité gérable chez les patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire.



Résultats à plus long terme avec le bélantamab mafodotine en monothérapie chez les patients atteints de myélome multiple récidivant ou réfractaire: suivi à 13 mois de l'étude pivot DREAMM-2

Contexte:

Sur la base de l'étude DREAMM-2 (identifiant NCT03525678 de ClinicalTrials.gov), le bélantamab mafodotine (belamaf) en monothérapie a été approuvé pour les patients atteints de myélome multiple récidivant ou réfractaire (RRMM) ayant reçu ≥ 4 traitements antérieurs, y compris un traitement anti-CD38. Les auteurs ont étudié les résultats d'efficacité et de sécurité à plus long terme dans DREAMM-2 après 13 mois de suivi chez les patients ayant reçu belamaf 2,5 mg/kg²³.

Méthodes:

DREAMM-2 est une étude en cours, de phase 2, ouverte, à 2 bras, portant sur le belamaf (2,5 ou 3,4 mg/kg) chez des patients atteints de RRMM dont la maladie a progressé après ≥ 3 lignes de traitement et qui étaient réfractaires aux médicaments immunomodulateurs et aux inhibiteurs du protéasome et réfractaires et/ou intolérants à un traitement anti-CD38. Le résultat primaire était la proportion de patients ayant obtenu une réponse globale, évaluée par un comité d'examen indépendant.

Résultats:

Au 31 janvier 2020, 10% des patients recevaient encore du belamaf 2,5 mg/kg. Trente et un des 97 patients (32%; intervalle de confiance [IC] à 97,5%, 21,7%-43,6%) ont obtenu une réponse globale, et 18 répondeurs ont obtenu une très bonne réponse partielle ou mieux. La durée médiane estimée de la réponse, la survie globale et la survie sans progression étaient respectivement de 11,0 mois (IC 95%, 4,2 mois à non atteint), 13,7 mois (IC 95%, 9,9 mois à non atteint) et 2,8 mois (IC 95%, 1,6-3,6 mois). Les résultats en matière de réponse et de survie chez les patients présentant une cytogénétique à haut risque ou une insuffisance rénale étaient conformes aux résultats obtenus dans la population globale. Les résultats étaient moins bons chez les patients présentant une maladie extramédullaire. Chez les patients qui ont eu une réponse clinique et des retards de dose prolongés (> 63 jours; principalement en raison d'événements cornéens), 88% ont maintenu ou approfondi leurs réponses lors de leur premier retard de dose prolongé. Globalement, il n'y a pas eu de nouveaux signaux de sécurité au cours de ce suivi.

Conclusions:

Le suivi prolongé confirme une activité clinique soutenue sans nouveaux signaux de sécurité avec belamaf dans cette population de patients lourdement prétraités atteints de RRMM.

Des combinaisons avec le bélantamab mafodotine: les essais DREAMM

Mise à jour des données de DREAMM-2²⁴

Le bélantamab mafodotine est un anticorps ciblant le BCMA conjugué au MMAF. DREAMM-2 est une étude de phase II ayant inclus 196 patients en R/R après au moins 3 lignes de traitement antérieures et évaluant l'efficacité du bélantamab mafodotine aux doses de 2,5 mg/kg et de 3,4 mg/kg. Les taux de RG de 32 et 35%, ainsi que les durées de SSP de 2,9 et 4,9 mois, respectivement, ont été rapportés à l'ASH 2019 et publiés dans *le Lancet Oncology*. Une mise à jour des données, notamment de durée de réponse et de SG, a été présentée à l'ASCO[®] 2020 (*Lee HC et al., abstr. 8519*), avec un suivi médian de 13 mois. La médiane de durée de réponse était de 11 mois pour la dose de 2,5 mg/kg et 6,2 mois pour la dose de 3,4 mg/kg. Les taux de SG étaient de 13,7 et 13,8 mois respectivement. La problématique des kératopathies représente le premier effet indésirable de grade ≥ 3 en termes de fréquence, avec 46% et 42% des patients dans les bras 2,5 et 3,4 mg/kg, respectivement.

Bélantamab mafodotine en combinaison: l'essai DREAMM-6

Il s'agit d'un essai de phase I/II d'escalade de doses évaluant l'association du bélantamab mafodotine au bortézomib + dexaméthasone (Vd) ou au lénalidomide + dexaméthasone chez des patients ayant reçu une ligne de traitement antérieure. Les résultats préliminaires du groupe B associant bélantamab mafodotine 2,5 mg/kg à J1 au Vd schéma court ont été rapportés à l'ASCO® 2020 (Nooka A et al., abstr. 8502). Les données sont disponibles pour 18 patients qui ont un taux de RG de 78%, dont 50% de TBRP ou plus. Les principaux effets indésirables étaient représentés par une kératopathie chez 100% des patients, dont 56% de grade 3, et une thrombopénie chez 66% des patients, dont 61% de grade 3 ou 4. Les données de durée de réponse ne sont pas encore matures.

Avis d'expert

Le bélantamab mafodotine continue son développement en association et à des lignes de traitement plus précoces. Les données de réponse, certes précoces, sont intéressantes en association avec le Vd, avec 78% de RG. Le parallèle peut être fait avec l'essai CASTOR qui évaluait l'association daratumumab à Vd, dès la première rechute, comme ci-dessus. Dans CASTOR, les taux de RG étaient de 79% pour le bras DVd et de 60% pour le bras Vd à 7,4 mois de suivi médian. La problématique du bélantamab reste le taux important de survenue de kératopathies, qui empêchent parfois de poursuivre le traitement (86% d'interruption ou de décalage des doses dans DREAMM-6). Ce médicament est actuellement accessible en France dans le cadre d'une ATU de cohorte et fait l'objet d'une utilisation assez répandue, étant le seul anti-BCMA accessible hors essai clinique.

Nouvelle étude de phase I pour un bispécifique ciblant BCMA, le teclistamab

Essai de phase I évaluant le teclistamab²⁴

Un nouvel anticorps bispécifique a été rapporté dans le myélome au congrès de l'ASCO® 2020 (Usmani SZ et al., abstr. 100). Le teclistamab est un DuoBody® ciblant BCMA et le CD3, humanisé. Cette étude de phase I (*first-in-human*) d'escalade de doses avait pour objectif de déterminer la dose maximale tolérée et la sécurité d'emploi du teclistamab. Son administration se fait par voie intraveineuse à raison de 1 à 3 injections la première semaine, puis de façon hebdomadaire par la suite. 78 patients enR/R après une médiane de 6 lignes de traitement antérieures ont été inclus. 62% des patients ont développé un SRC, sans grade 3 ou plus jusqu'à la dose de 720 µg/kg. Il faut noter toutefois la survenue de 6 événements neurotoxiques, de grade 1 ou 2 pour 4 d'entre eux et de grade 3 et 4 pour 2 d'entre eux. Le taux de RG était de 67% pour la dose de 270 µg/kg, dont 50% de patients atteignant une TBRP ou mieux. Les données d'efficacité n'étaient pas matures pour la dose de 720 µg/kg et la dose limitante toxique n'était pas atteinte. Ces données préliminaires sont intéressantes au vu des taux de réponse importants à une dose probablement encore sous-optimale.

Avis d'expert

Les données du teclistamab sont à mettre en perspective avec celles des 2 autres essais concernant des anticorps bispécifiques ciblant BCMA rapportés dans le myélome multiple. Il s'agit de l'AMG-420 et du CC-93269. L'AMG-420 est un fragment d'anticorps bispécifique associant 2 scFv ciblant CD3 et BCMA. Il s'agit donc d'une petite molécule dont le temps de demi-vie est très court et qui nécessite de ce fait une administration continue, raison pour laquelle son développement a été interrompu. Le taux de RG de l'AMG-420 était de 70% à la dose de 420 µg/kg avec 50% de RC et une durée de réponse de 9 mois. Le CC-93269 est une immunoglobuline complète humanisée ayant 2 domaines de fixation au BCMA et un domaine au CD3 (dits «2 + 1»). Le taux de RG à la dose de 10 mg est de 89%, dont 44% de RC. À cette dose cible de 10 mg par semaine, 100% des patients développaient un SRC de grade 1 ou 2 dans la majorité des cas, ce qui incite à la réalisation d'un split de dose pour la première injection. Ces résultats sont certes préliminaires, mais les taux de réponse sont particulièrement intéressants pour des patients lourdement prétraités. Les anticorps bispécifiques ont en plus l'intérêt d'être facilement accessibles. Ils feront, à coup sûr, partie de l'arsenal thérapeutique du myélome dans les années à venir.

Coordination des soins ophtalmologiques et oncologie avec le bélantamab mafodotine

La coordination des soins entre les professionnels de la santé en oncologie et en soins ophtalmologiques, ainsi que la coopération et la participation du patient atteint de MM, peuvent constituer la base de la communication nécessaire pour gérer avec succès les EI oculaires liés au traitement par le bélantamab mafodotine, une étape essentielle pour optimiser les résultats thérapeutiques. Il faut conseiller aux patients d'accroître leur sensibilité aux toxicités oculaires potentielles liées au traitement et de signaler ces changements à leur médecin traitant dès qu'ils se produisent.

Avant de recevoir le traitement par le bélantamab mafodotine, les patients doivent s'inscrire au programme REMS du bélantamab mafodotine, qui exige une surveillance continue par le biais d'examen ophtalmologiques¹⁶. Cette stipulation réglementaire exige que les évaluations des patients soient cogérées par des spécialistes des yeux (ophtalmologistes ou optométristes) et des oncologues. Au cours des examens ophtalmologiques, le classement des toxicités oculaires doit être effectué pour permettre aux oncologues de déterminer le schéma posologique le plus approprié ou si le traitement est approprié pour un patient particulier. L'examen oculaire initial a pour but d'évaluer la santé oculaire de base du patient avant de recevoir le traitement par bélantamab mafodotine et de déterminer s'il existe une pathologie cornéenne préexistante, telle qu'une sécheresse oculaire sévère ou un œdème cornéen, qui pourrait dissuader l'oncologue prescripteur de poursuivre cette forme de traitement. Cependant, la plupart des patients recevront ce médicament, car il n'y a pas de contre-indications explicites dans l'étiquetage approuvé¹⁸. Un objectif clé de ce processus coordonné est d'identifier les EI oculaires à un stade précoce, c'est-à-dire avant que le patient ne développe une toxicité oculaire de haut niveau.

Études de cas sur les soins oculovisuels des patients atteints de myélome sous bélantamab mafodotine

Les études de cas suivantes mettent en évidence la coordination entre l'ophtalmologie/optométrie et l'oncologie qui est la condition sine qua non de l'utilisation efficace et sûre du bélantamab mafodotine dans le traitement du MM réfractaire. Le cas 1 fournit un exemple de dépistage oculaire de routine chez le patient type recevant le bélantamab mafodotine et montre comment la toxicité oculaire peut se développer au fil du temps. Le cas 2 souligne comment les changements de l'acuité visuelle du patient pendant le traitement par le bélantamab mafodotine peuvent entraîner des ajustements de la posologie.

Cas 1

Un homme de 86 ans a reçu un diagnostic de MM IgA kappa en 1999. Au fil du temps, le patient a progressé sous l'effet de multiples thérapies, notamment des IMiD, un inhibiteur du protéasome et un AcM CD38. Les antécédents oculaires étaient significatifs: extraction de cataracte avec implant de lentille intraoculaire (CEIOL) et léger syndrome de l'œil sec (DES).

L'examen de base était le suivant:

- BCVA 20/20
- Légère coloration ponctuée inférieure
- Pseudophakie

L'examen était par ailleurs normal et le patient a commencé à suivre le schéma de perfusion recommandé pour la bélantamab mafodotine (c'est-à-dire 2,5 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines)¹⁸. Il s'est présenté avant les deuxième et troisième perfusions de bélantamab mafodotine sans changement significatif de l'état oculaire, mais avec de légères érosions épithéliales ponctuées persistantes. Lors de la visite précédant sa quatrième perfusion, le patient a présenté des microkystes périphériques focaux, mais sa BCVA est restée de 20/20, avec une légère coloration ponctuée. Ce cas illustre l'apparition typique de symptômes oculaires avec le bélantamab mafodotine, qui survient généralement après la deuxième ou la troisième perfusion.

Cas 2

Une femme de 63 ans atteinte d'un MM récidiviste/réfractaire à IgG kappa présentait un examen oculaire de base normal (figure 5a) avec les résultats suivants:

Examen 1: base de référence

- BCVA 20/40 OD, 20/20 OS
- Examen cornéen normal
- 2+NS/2+ PSC OD
- 2+ NSC/tr PSC OS

Toutes les 3 semaines (avant chaque perfusion de bélantamab mafodotine), ses examens oculaires ont été notés:

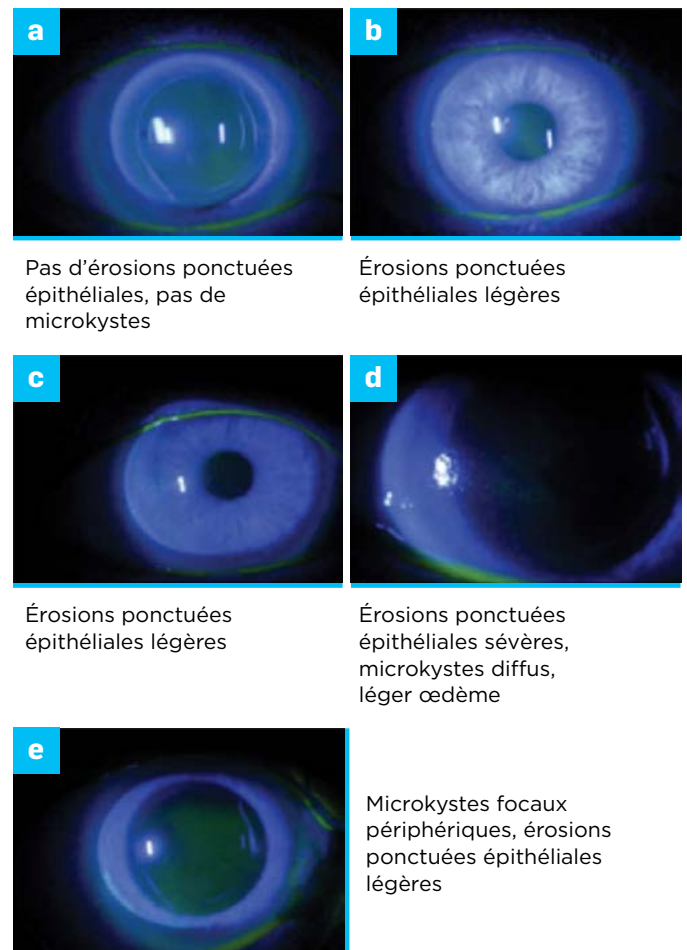
Examen 2: vision stable, légère coloration ponctuée, microkystes périphériques focaux sans œdème (figure 5b).

Examen 3: légère coloration ponctuée, avec maintenant des microkystes périphériques diffus (figure 5c). La BCVA a chuté à 20/40 OD et 20/50 OS. En raison de ces changements, l'oncologue a décidé de suspendre le dosage du bélantamab mafodotine.

Examen 4: microkystes centraux diffus avec œdème et baisse stable de la BCVA (figure 5d). L'administration de la dose a été maintenue.

Examen 5: retour à des microkystes périphériques focaux, légères érosions épithéliales ponctuées (figure 5e), et BCVA qui s'est améliorée jusqu'au niveau de base. En conséquence, sa dose de bélantamab mafodotine a été reprise mais la fréquence des doses a été réduite. Dans ce cas, le traitement avait été interrompu pendant deux cycles au total.

Figure 5. Changements représentatifs de l'acuité visuelle d'un patient au cours du traitement par le bélantamab mafodotine.



Pas d'érosions ponctuées épithéliales, pas de microkystes

Érosions ponctuées épithéliales légères

Érosions ponctuées épithéliales légères

Érosions ponctuées épithéliales sévères, microkystes diffus, léger œdème


Microkystes focaux périphériques, érosions ponctuées épithéliales légères

Images: courtoisie de Soroosh Behshad, MD; Joung Kim, MD et Ping Moore, OD

Le patient a continué avec un cycle répétitif de 3 semaines comprenant deux perfusions et deux à trois mises en attente de doses.

Résumé

De nombreux médicaments systémiques et topiques, y compris les nouveaux agents antinéoplasiques tels que les CDA, peuvent entraîner une kératopathie épithéliale cornéenne²⁵. Le nombre croissant de CDA dont l'utilisation a été approuvée ou qui sont en phase avancée de développement pour le traitement du cancer exige que les professionnels de la santé se tiennent au courant de ces nouvelles thérapies et des risques qui y sont associés²⁶. Pour améliorer les résultats de l'utilisation des CDA dans le traitement des tumeurs malignes telles que le MM, une approche collaborative est nécessaire entre les prescripteurs, comme les oncologues/hématologues, et les spécialistes des yeux, comme les ophtalmologistes et les optométristes.

Il est essentiel que les ophtalmologistes et les optométristes soient conscients des effets cornéens potentiels résultant de l'utilisation des CDA et des stratégies requises pour surveiller et gérer ces effets indésirables. L'éducation des patients joue également un rôle essentiel pour favoriser l'identification et le signalement précoces des toxicités oculaires. Le programme REMS requis pour le belantamab mafodotiné est un excellent exemple de la façon dont l'ophtalmologie et l'oncologie peuvent travailler ensemble pour identifier et gérer efficacement la toxicité oculaire liée aux ADC qui peut limiter le traitement, contribuant ainsi à offrir aux patients atteints de MM difficile à traiter une alternative thérapeutique viable. 



1. <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/accueil/troubles-du-sang/maladies-des-plasmocytes/my%C3%A9lome-multiple>
2. https://www.claimsecure.com/content/pdfs/fr-CA/DrugReviews/DrugReview_Vol13_Issue2_fr.pdf
3. Abramson HN. B-cell maturation antigen (BCMA) as a target for new drug development in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5192.
4. Donaghy H. Effects of antibody, drug and linker on the preclinical and clinical toxicities of antibody-drug conjugates. *MAbs.* 2016;8(4):659-671.
5. Farooq AV, DegliEsposti S, Popat R, et al. Corneal epithelial findings in patients with multiple myeloma treated with antibody-drug conjugate belantamabmafodotin in the pivotal, randomized, DREAMM-2 study. *OphthalmolTher.* 2020;9(4):889-911.
6. Tai YT, Anderson KC. Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma. *Immunotherapy.* 2015;7(11):1187-1199.
7. Bruins WSC, Zweegman S, Mutis T, et al. Targeted therapy with immunoconjugates for multiple myeloma. *Front Immunol.* 2020;11:1155.
8. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):207-221.
9. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, Abdallah AO, Callander N, Sborov D, Suvannasankha A, Weisel K, Voorhees PM, Womersley L, Baron J, Piontek T, Lewis E, Opalinska J, Gupta I, Cohen AD. Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. *Cancer.* 2021 Nov 15;127(22):4198-4212. doi: 10.1002/cncr.33809. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34314018; PMCID: PMC8597112.
10. Becnel MR, Lee HC. The role of belantamab mafodotin for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:2040620720979813.
11. Bausell RB, Soleimani A, Vinnett A, et al. Corneal changes after belantamab mafodotin in multiple myeloma patients. *Eye Contact Lens.* 2021;47(6):362-365.
12. Lonial S, Nooka AK, Thulasi P, et al. Recovery of ocular events with longer-term follow-up in the DREAMM-2 study of single-agent belantamab mafodotin (Belamaf) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood.* 2020;136: Abstract 3224.
13. Lonial S, Nooka AK, Thulasi P, et al. Management of belantamab mafodotin-associated corneal events in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood Cancer J.* 2021;11(5):103.
14. US Food and Drug Administration. Approved risk evaluation and mitigation strategies (REMS). Blenrep (belantamab mafodotin). [Accessdata.fda.gov](https://www.accessdata.fda.gov). Updated November 20, 2020. Accessed June 18, 2021. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm?event=IndvRemsDetails.page&REMS=403>.
15. U.S. Food and Drug Administration. Risk Evaluation and Mitigation Strategies | REMS. August 8, 2019. Accessed June 18, 2021. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/>
16. Belantamab mafodotin [package insert]. GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC. August 2020.
17. Shah N, Aiello J, Avigan DE, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of multiple myeloma. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e000734.
18. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525678>
19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33097687/>
20. Richardson PG, Lee HC, Abdallah AO, Cohen AD, Kapoor P, Voorhees PM, Hoos A, Wang K, Baron J, Piontek T, Byrne J, Richmond S, Jewell RC, Opalinska J, Gupta I, Lonial S. Single-agent belantamab mafodotin for relapsed/refractory multiple myeloma: analysis of the lyophilised presentation cohort from the pivotal DREAMM-2 study. *Blood Cancer J.* 2020 Oct 23;10(10):106. doi: 10.1038/s41408-020-00369-0. PMID: 33097687; PMCID: PMC7584571.
21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31859245/>
22. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, Abdallah AO, Callander N, Lendvai N, Sborov D, Suvannasankha A, Weisel K, Karlin L, Libby E, Arnulf B, Facon T, Hulin C, Kortüm KM, Rodríguez-Otero P, Usmani SZ, Hari P, Baz R, Quach H, Moreau P, Voorhees PM, Gupta I, Hoos A, Zhi E, Baron J, Piontek T, Lewis E, Jewell RC, Dettman EJ, Popat R, Esposti SD, Opalinska J, Richardson P, Cohen AD. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):207-221. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30788-0. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31859245.
23. <https://www.edimark.fr/correspondances-onco-hematologie/immunotherapies-nouveautes-myelome-multiple>
24. Raizman MB, Hamrah P, Holland EJ, et al. Drug-induced corneal epithelial changes. *Surv Ophthalmol.* 2017;62(3):286-301.
25. Joubert N, Beck A, Dumontet C, et al. Antibody-drug conjugates: the last decade. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(9):245.
26. <https://fr.finance.yahoo.com/actualites/donn%C3%A9es-mises-%C3%A0-jour-teclistamab-13350040.html>
27. <https://www.canadiancancertrials.ca/trial/Default.aspx?TrialId=NCT04091126&lang=fr>
28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7924384/>