

INTERFÉRENCES NOTAMMENT DES ANTICORPS THÉRAPEUTIQUES DANS L'EXPLORATION DES DYSGLOBULINÉMIES

Hélène CAILLON

Laboratoire de Biochimie Spécialisée – CHU de Nantes

CNBH Journée Régionale Ouest – 15 novembre 2022



COLLÈGE NATIONAL DE BIOCHIMIE DES HÔPITAUX

Organisme de formation continue n°82 07 00551 07

www.cnbh.fr

Journée Régionale Région Ouest 2022 – 15/11/2022

**DECLARATION D'INTERET
DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION
RÉALISÉES POUR LE CNBH**

Dr Hélène CAILLON

Exerçant au Laboratoire de Biochimie du CHU de Nantes

déclare sur l'honneur

Ne pas avoir d'intérêt, direct ou indirect (financier), avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le sujet et les DMDIV présentés.**

INTERFÉRENCES ?

- Les interférences : rapide tour d'horizon des
 - « historiques »
 - et des nouveautés

- Le boom des interférences à l'heure des immunothérapies ?
 - focus sur le myélome multiple
 - ✓ anti-CD38
 - ✓ bispécifiques



Review

Recognition and management of common, rare, and novel serum protein electrophoresis and immunofixation interferences

Christopher R. McCudden^{a,*}, Joannes F.M. Jacobs^b, David Keren^c, Hélène Caillon^d, Thomas Dejoie^d, Kristian Andersen^e

^a Dept. of Pathology & Lab. Medicine, Division of Biochemistry, University of Ottawa, Canada

^b Department of Laboratory Medicine, Radboud University Medical Center, Laboratory Medical Immunology, Nijmegen, The Netherlands

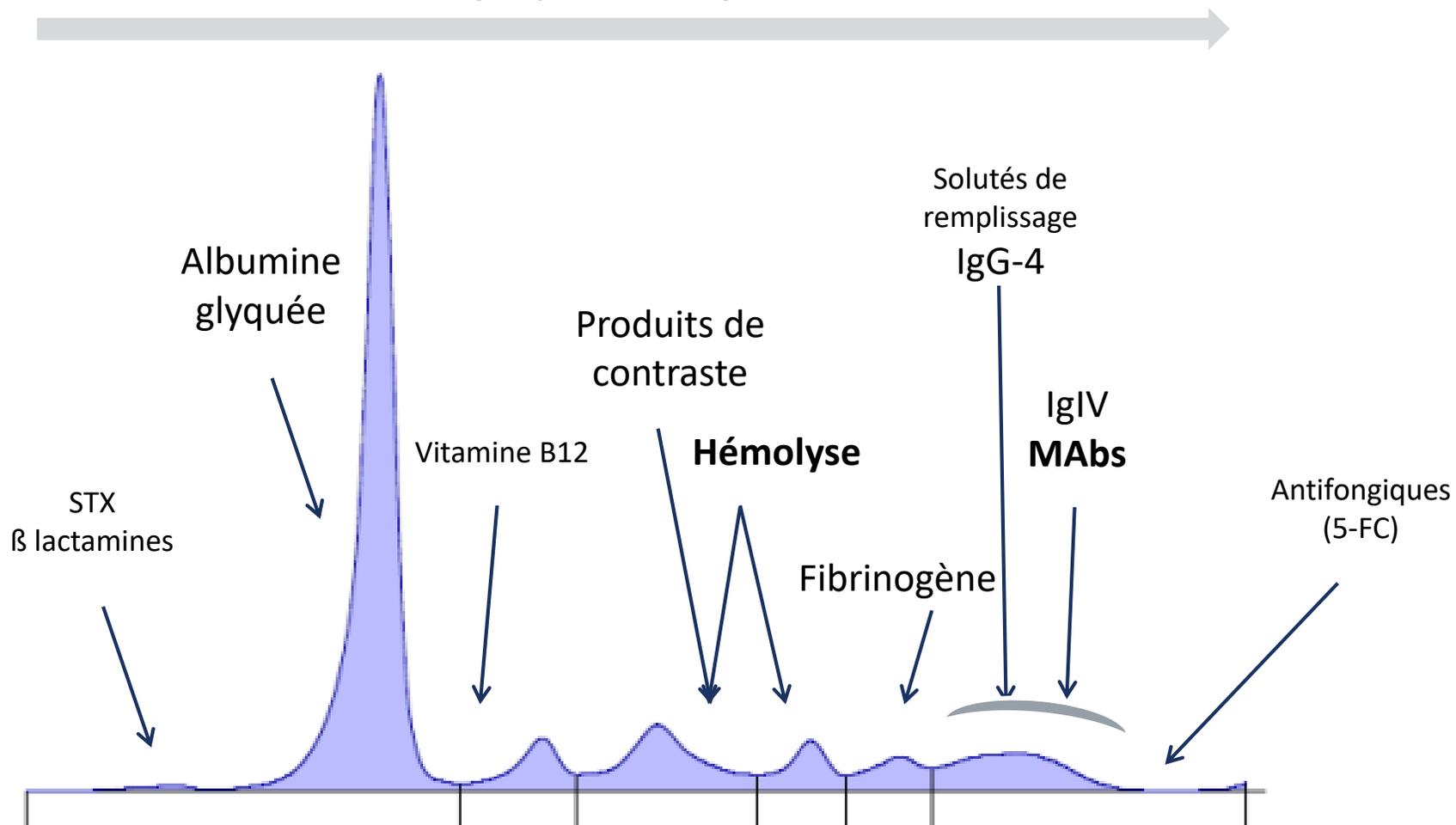
^c Division of Clinical Pathology, Department of Pathology, The University of Michigan Hospital and Health Systems, United States

^d Laboratoire de Biochimie, Institut de Biologie, Hôtel Dieu, CHU de Nantes, France

^e Department of Hematology, Odense University Hospital, Odense, Denmark

INTERFÉRENCES ?

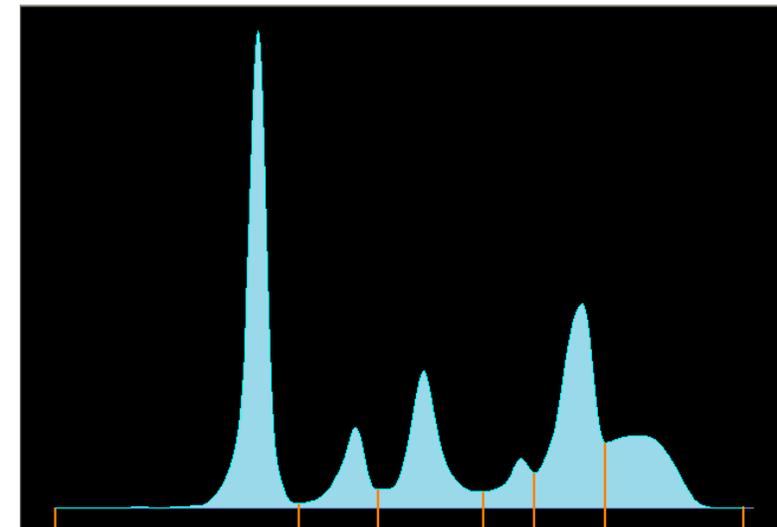
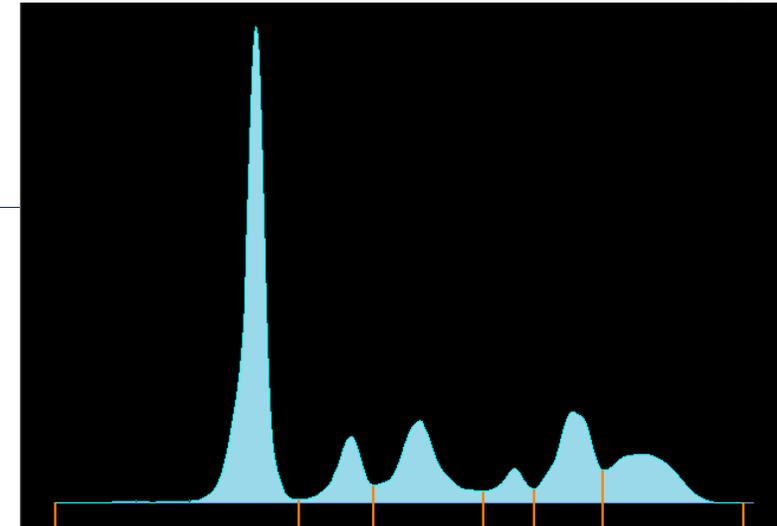
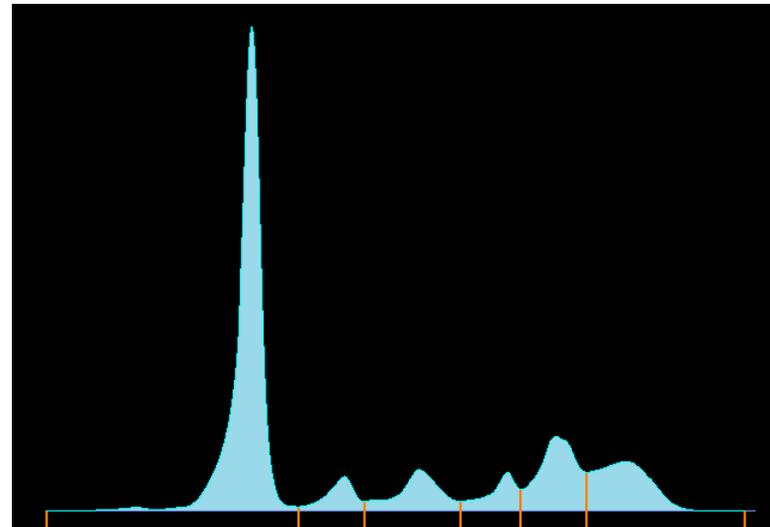
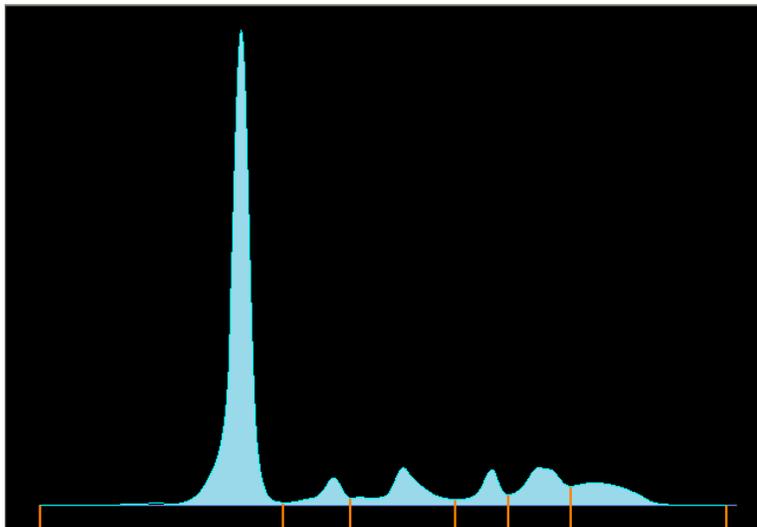
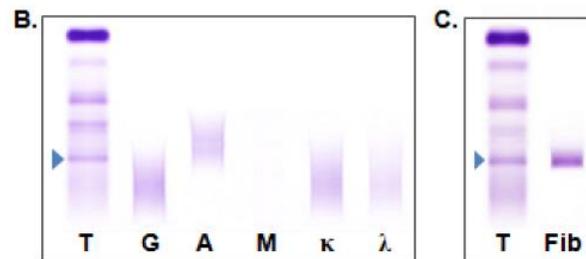
De la moins impactante à plus impactante
De la moins fréquente à la plus fréquente



INTERFÉRENCES ENDOGÈNES

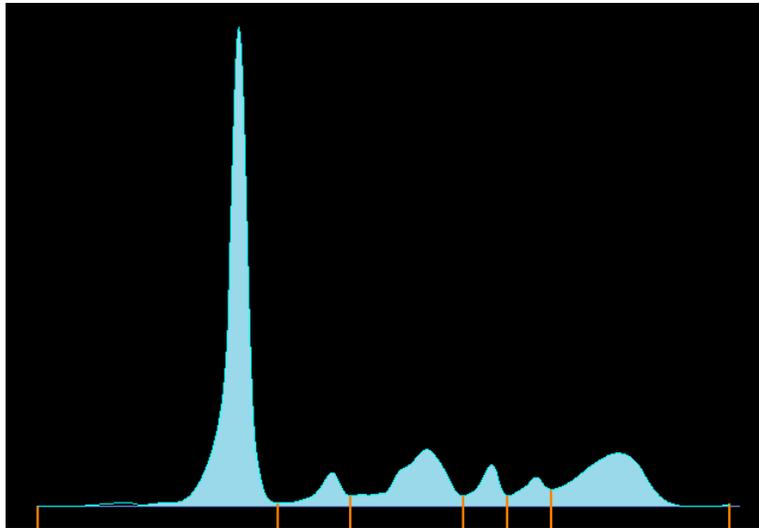
➤ Fibrinogène

- Une interférence à la présentation variée ...

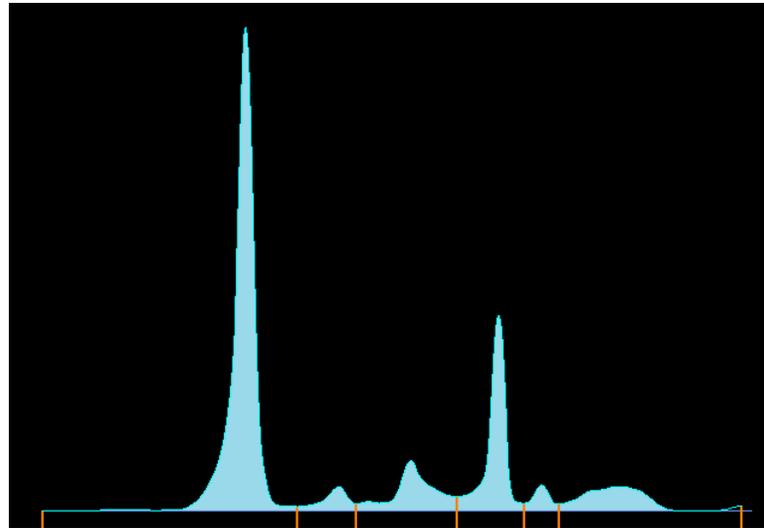


INTERFÉRENCES ENDOGÈNES

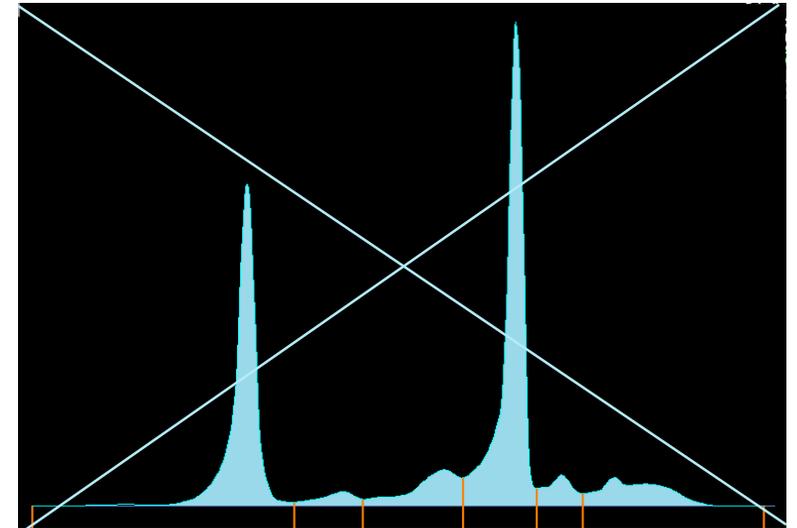
➤ De la légère hémolyse à l'échantillon laqué



Sérum hémolysé



Sérum très hémolysé



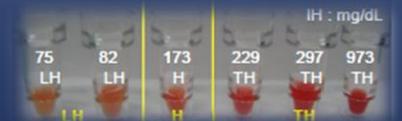
Ininterprétable !

Sérum laqué

Recommandations :

- ✓ Mesure de l'indice d'hémolyse
- ✓ Commentaire précisant les limites :

Profil d'allure normale, en dehors de la présence d'Hb en zone α_2 (+/- β_1) liée à l'hémolyse limitant l'interprétation sur ces fractions. analyse à renouveler en fonction de l'indication de l'électrophorèse



LES NOUVEAUTÉS

➤ Blocs $\beta\gamma$ à IgG-4

- Aspect de bloc \pm typique
- Sans augmentation des IgA

Mme G. 44 ans

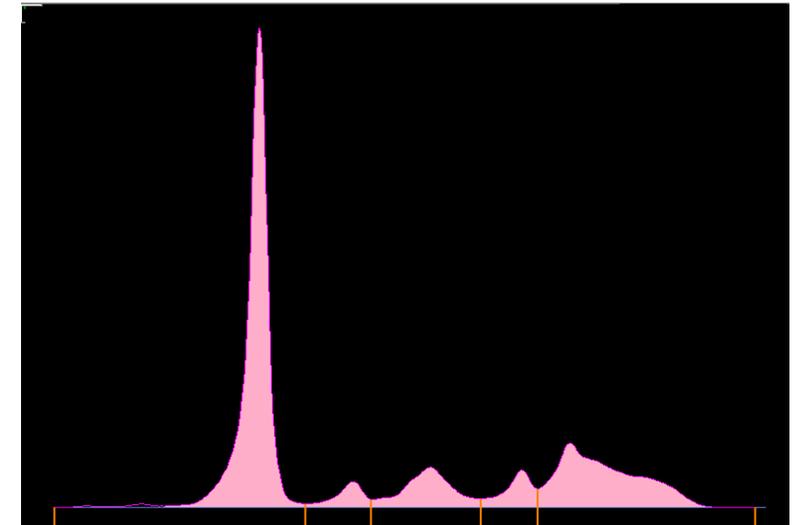
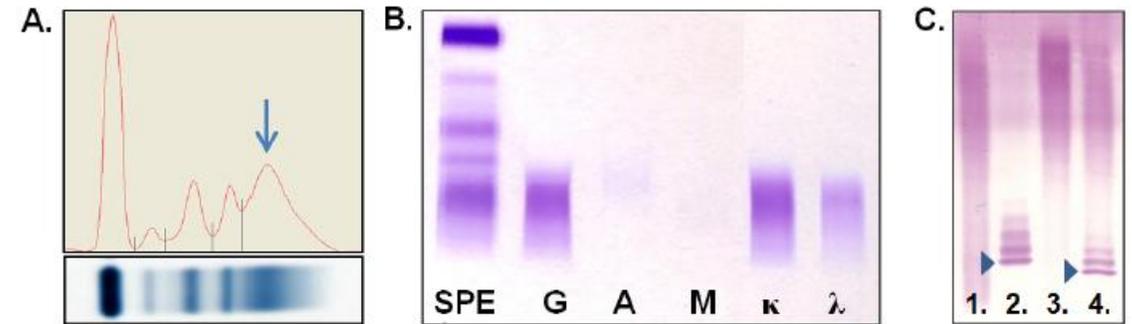
Suivie pour syndrome de Churg et Strauss

IgG = 12,2 g/L

IgA = 1,4 g/L

IgM = 0,9 g/L

IgG-4 = 4,410 g/L (0,039 – 0,864)

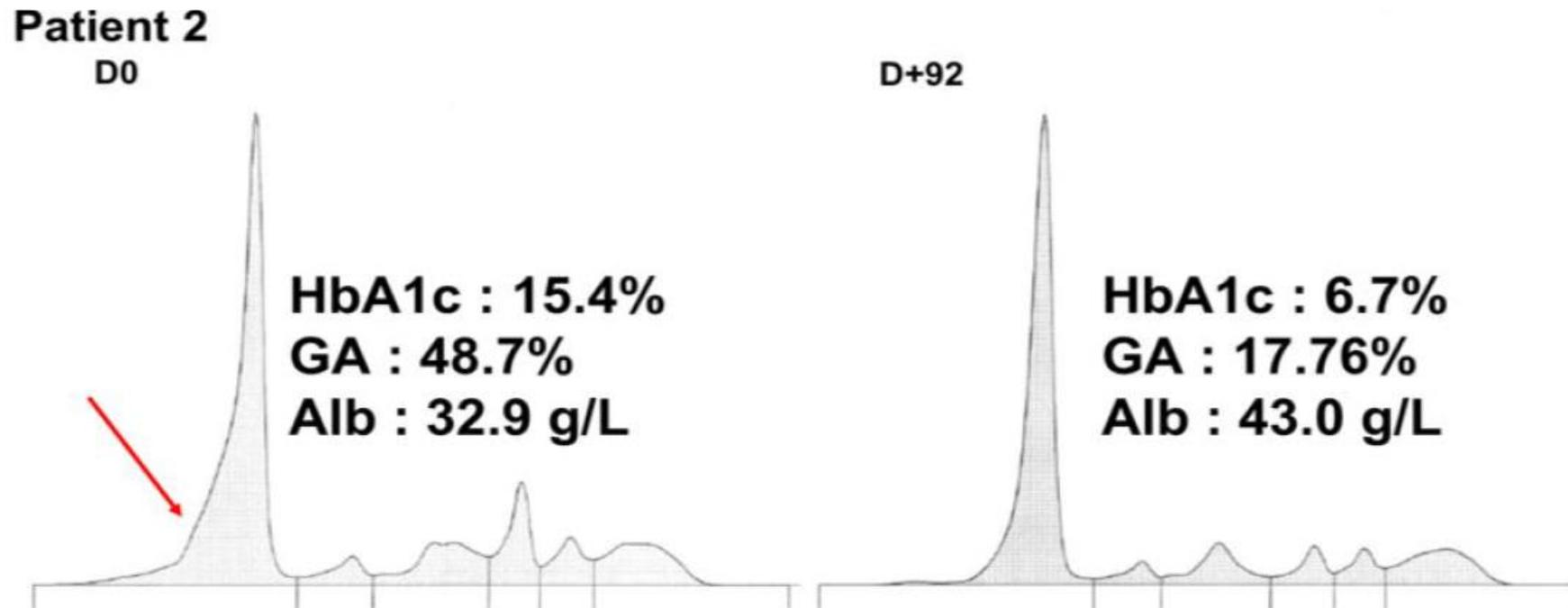


Recommandations :

Penser aux IgG-4 devant des blocs sans augmentation des IgA

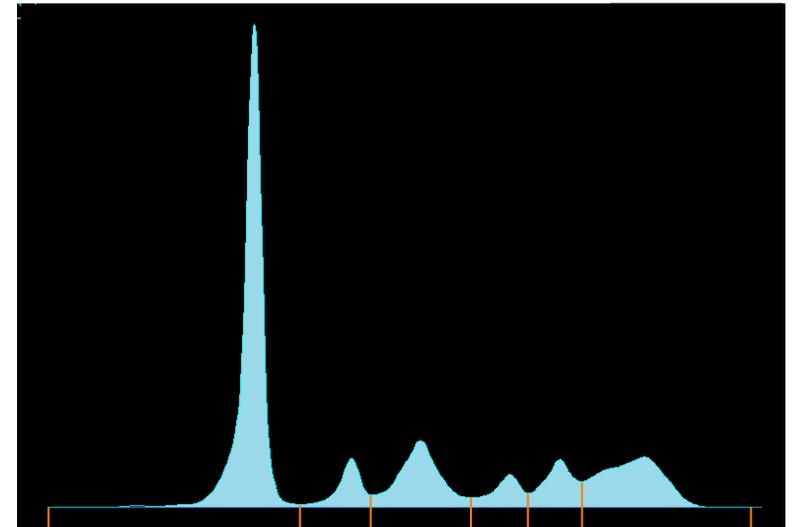
LES NOUVEAUTÉS

➤ Albumine glyquée



ET LES HAAAs / ANTICORPS HÉTÉROPHILES ?

- HAAAs Human Anti-Animal Antibodies (HAMAs)
- Anticorps hétérophiles
 - Le plus souvent des anticorps transitoires d'isotype IgM



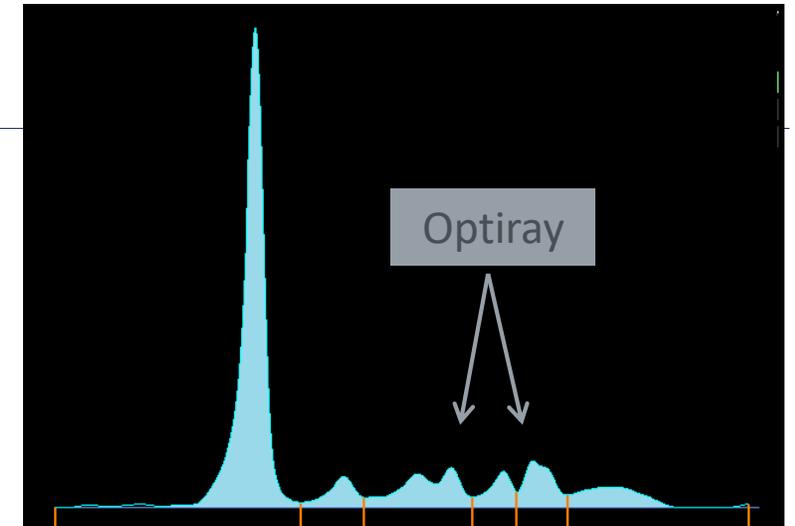
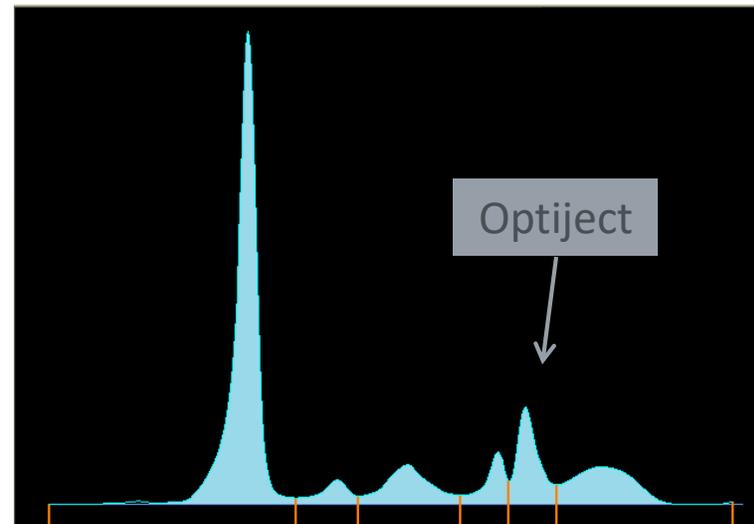
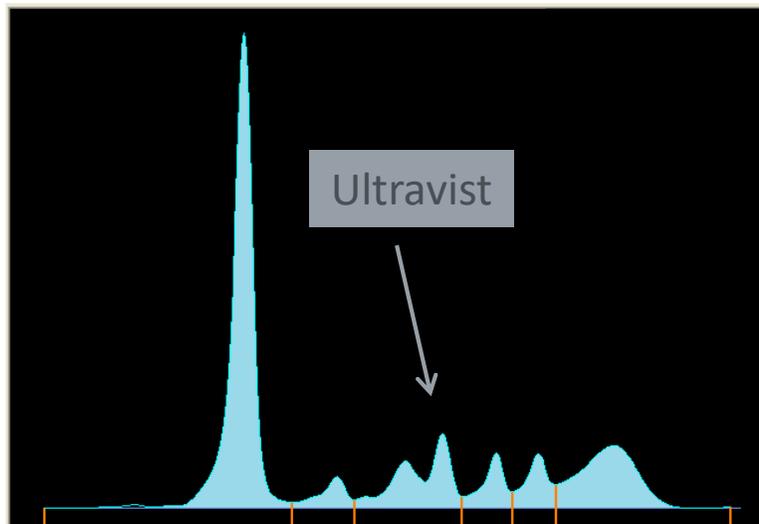
Interférence +++ sur les immunodosages
Problématique moins franche en SPE/IFE :
anomalies monoclonales transitoires

Recommandations :

- ✓ Temporiser sur les anomalies modérées en zone γ
- ✓ Surtout en l'absence d'éléments cliniques
- ✓ À contrôler à distance \pm du syndrome inflammatoire

INTERFÉRENCES EXOGÈNES

➤ Produits de contraste iodés



Recommandations :

✓ Réalisation du bilan sanguin avant l'imagerie

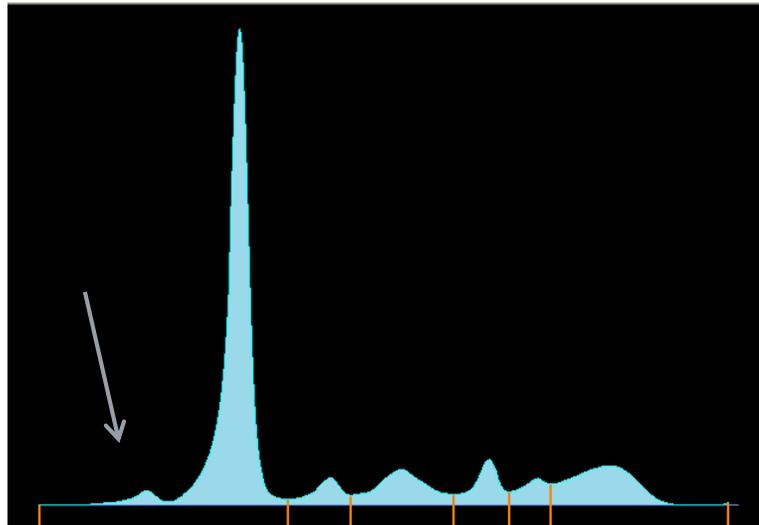
+++ HDJ Hémato



INTERFÉRENCES EXOGÈNES

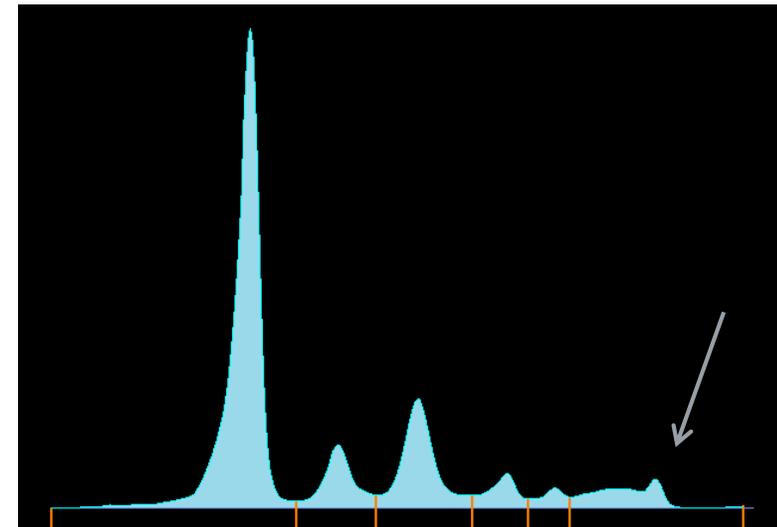
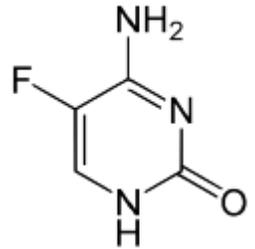
➤ Antibiotiques :

- β lactamines
- sulfaméthoxazole



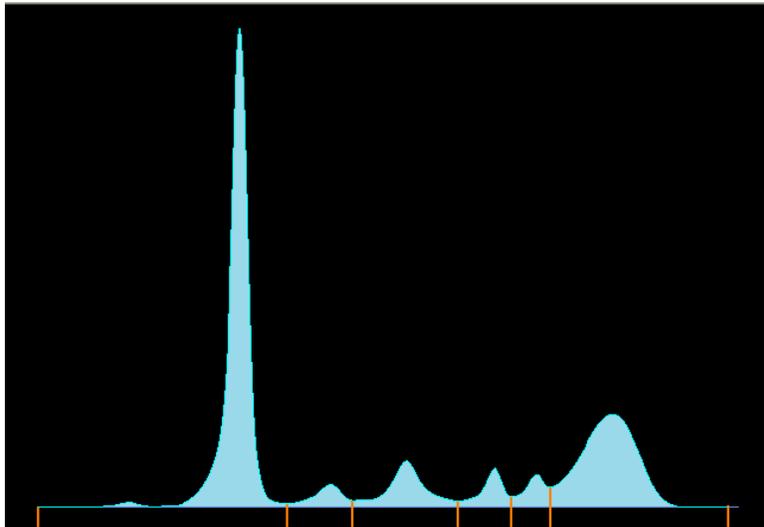
➤ Antifongiques :

- 5 FC

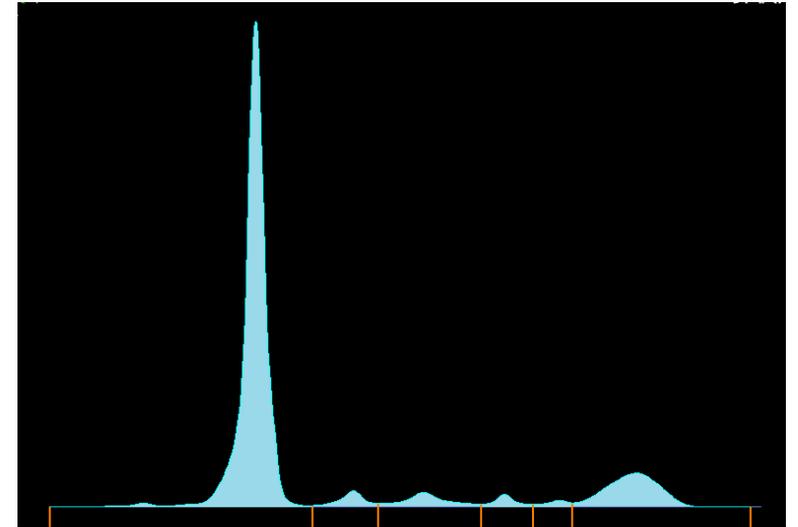


INTERFÉRENCES EXOGÈNES

➤ IgIV



➤ Per- ou post-échanges plasmatiques

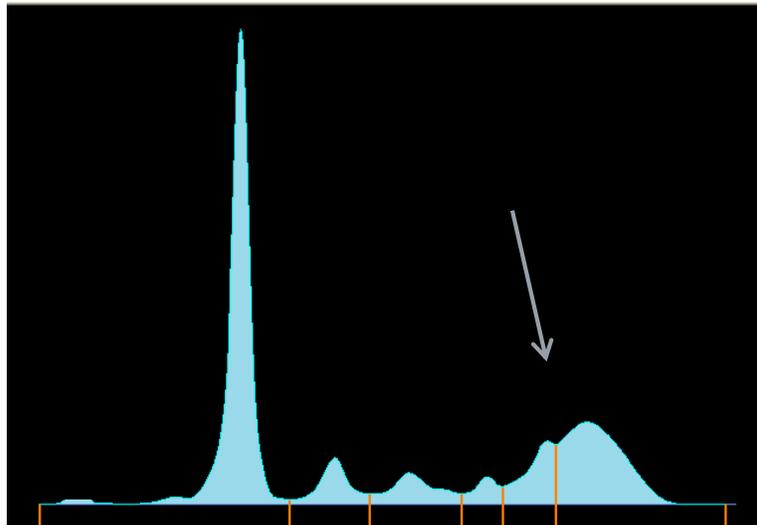


*Post-échange immédiat + IgIV
(rejet de greffe rénale)*

LES INTERFÉRENCES DE RÉANIMATION

➤ Solutés de remplissage :

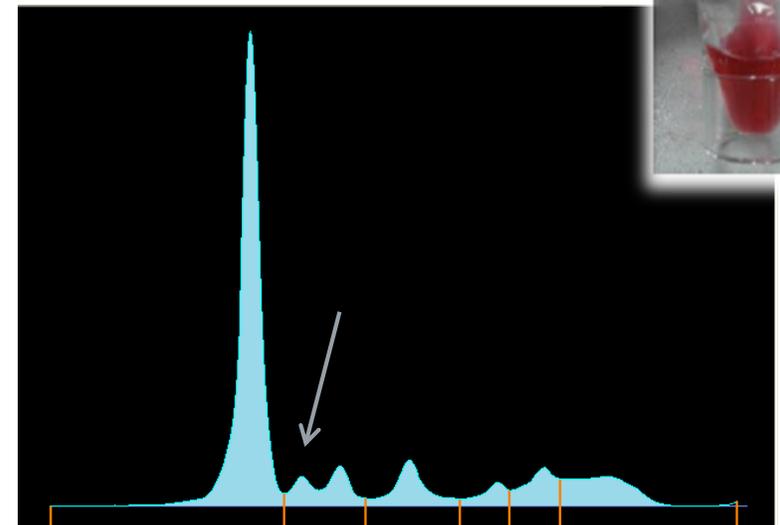
- gélatines fluides



Recommandations :

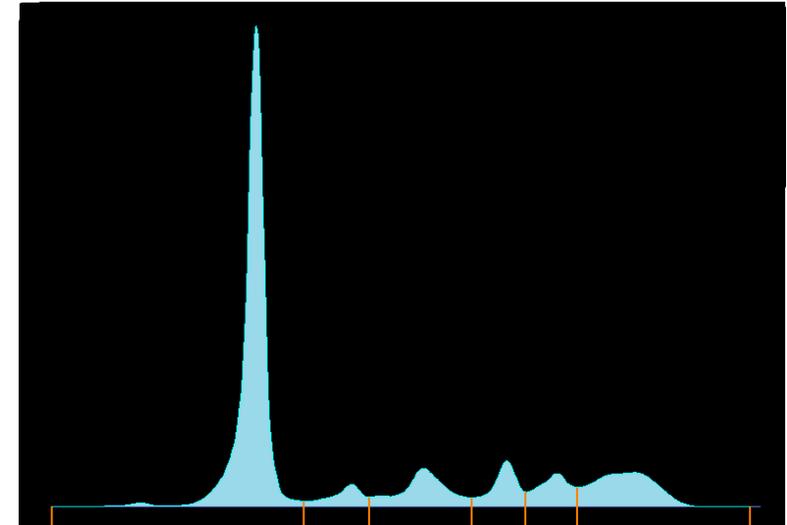
- ✓ Ajouter les dosages IgG, A, M
- ⇒ discordance

➤ Vitamine B12



INTERFÉRENCES EXOGÈNES

- Dilution par perfusion
 - Profil qualitativement cohérent
 - Seule la protidémie nous met sur la voie ...

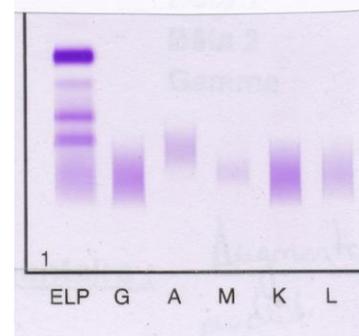
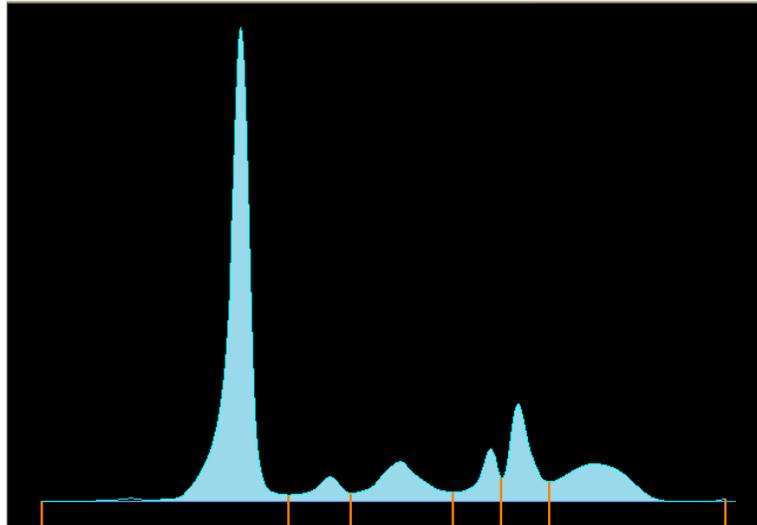


Protéines totales = 45 g/L
Antériorité normale, mais 6 mois auparavant

Rajout de la protidémie sur le iono
concomitant \Rightarrow 70 g/L

JUSQU'ICI TOUT VA BIEN ... OU PRESQUE !

- L'immunofixation permet d'écarter un composant monoclonal



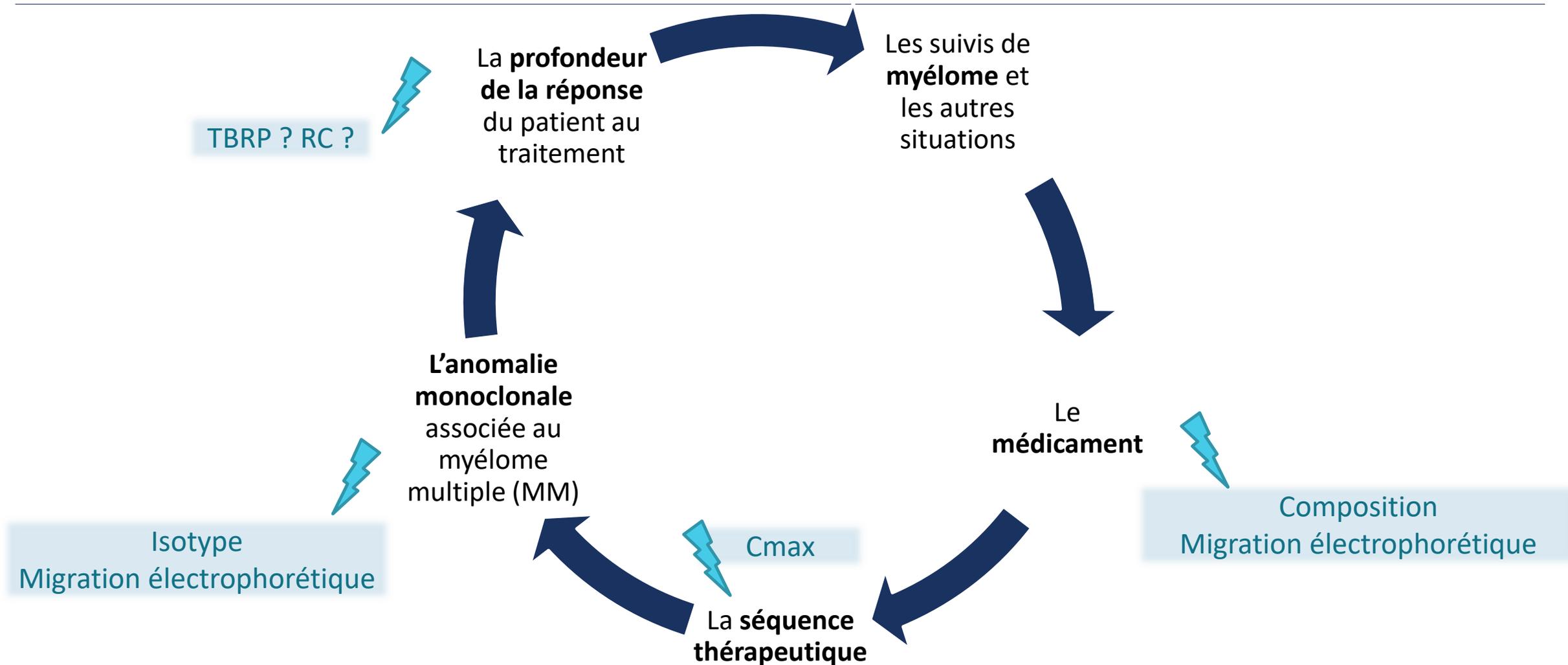
- Le plus souvent, il s'agit d'indication « tout venant », hors suivi de gammopathie
 - Difficulté lors du suivi MM pour la quantification du composant monoclonal
- Situation \pm chronophage pour retrouver l'interférence potentielle
- Le joker : « merci de nous adresser un prélèvement de contrôle »



ÇA SE COMPLIQUE ...

... Avec les anticorps thérapeutiques

ÉVALUER LE RISQUE D'INTERFÉRENCE



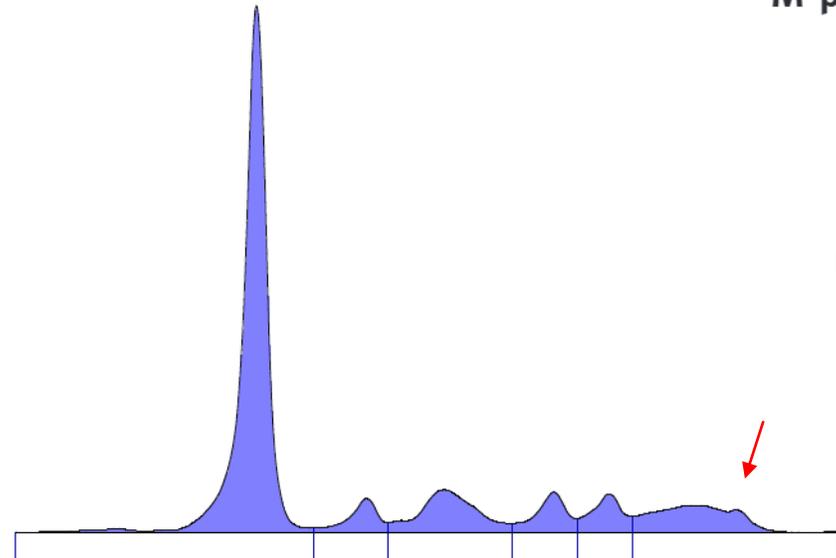
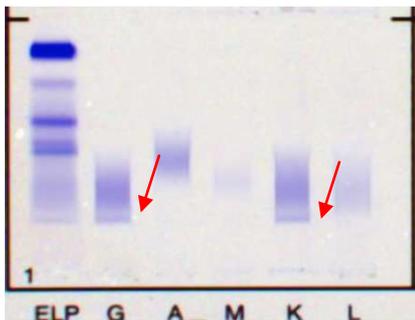
LES ANTICORPS THÉRAPEUTIQUES

DE GRUYTER

Clin Chem Lab Med 2014; 52(11): e235–e237

➤ *En général*

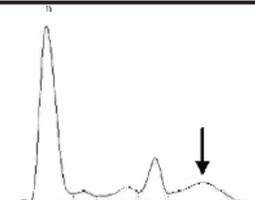
- Une offre pléthorique !
- Réelles interférences
 - Rituximab
 - (Bevacizumab)



Letter to the Editor

Janneke Ruinemans-Koerts*, Cyriel Verkroost, Yvonne Schmidt-Hieltjes, Cees Wiegers, Joyce Curvers, Marc Thelen and Matthijs van Luin

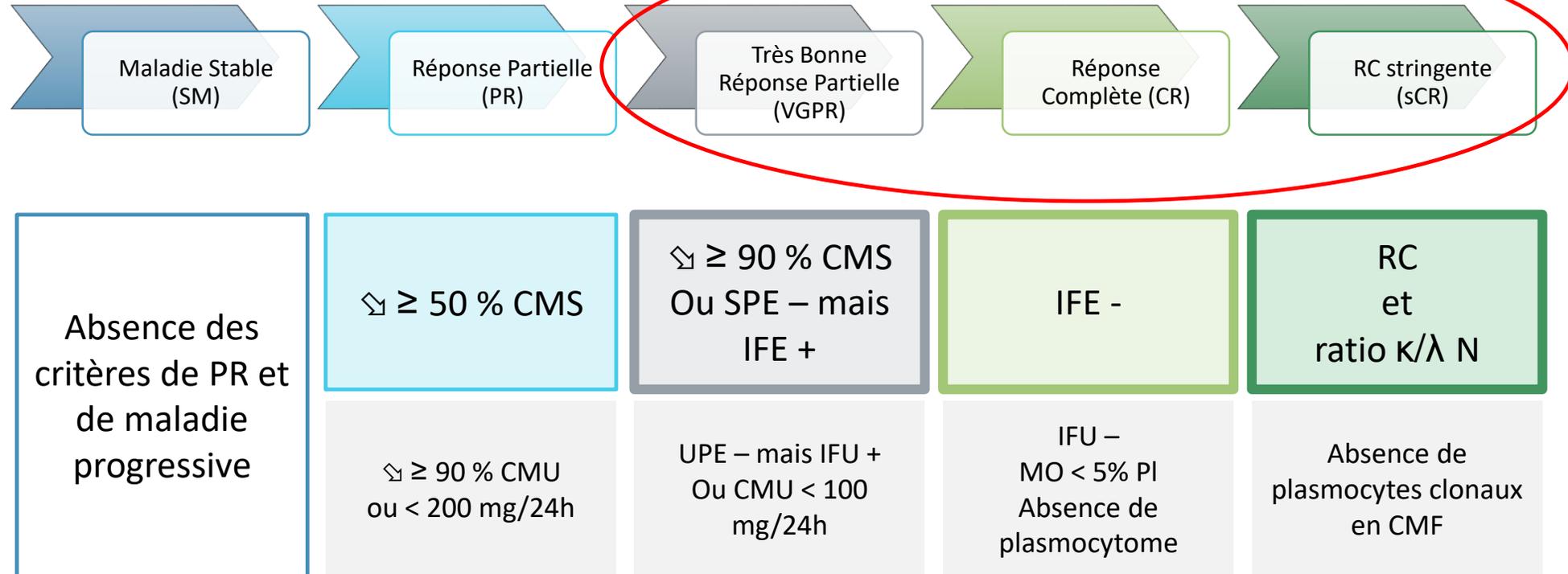
Interference of therapeutic monoclonal immunoglobulins in the investigation of M-proteins

Biologic drug	Tested concentration in serum, mg/L	Location in the electrophoresis pattern
Bevacizumab (Avastin®)	200	

➤ *Et en particulier*, le myélome multiple

DANS LA PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME MULTIPLE ...

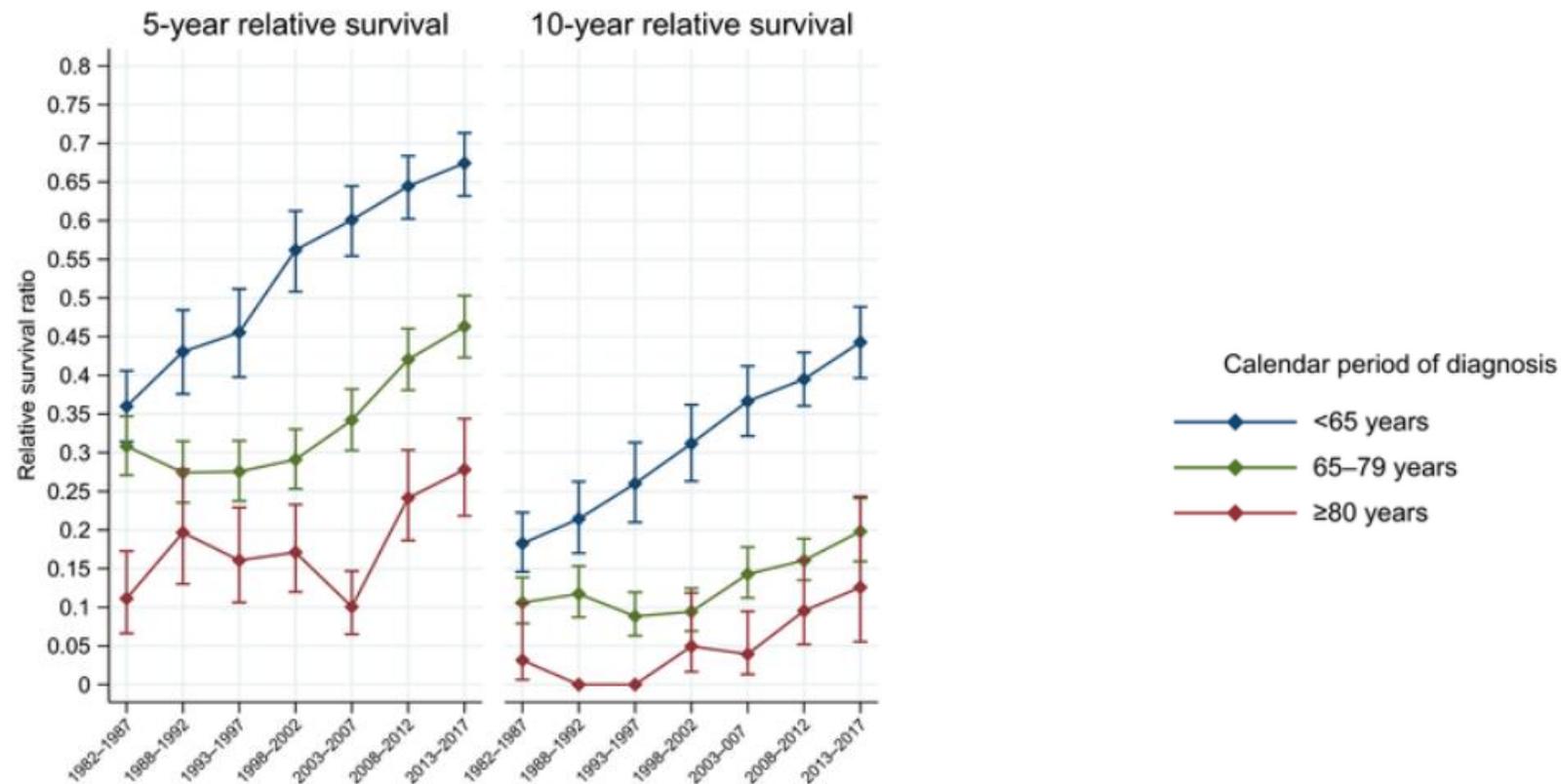
➤ ... des réponses de plus en plus profondes



DANS LA PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME MULTIPLE ...

➤ ... des réponses de plus en plus profondes

... qui se traduisent sur la survie des patients



LES ANTICORPS THÉRAPEUTIQUES

➤ Dans le myélome multiple

- Une classe thérapeutique en plein essor
- Dominée par les anti-CD38
- Et désormais les bispécifiques

Siltuximab

Rituximab

2000

Elotuzumab

Daratumumab

2015

Isatuximab

Bispécifiques

2021

Talquétamab

Téclistamab,

Cévostamab

... ..

To be continued ...



LES ANTI-CD38

Daratumumab, Isatuximab

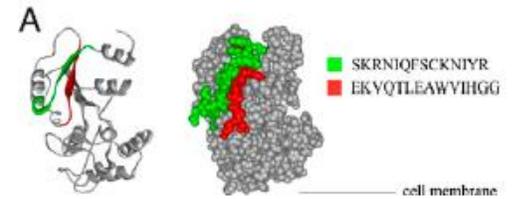


LE DARATUMUMAB

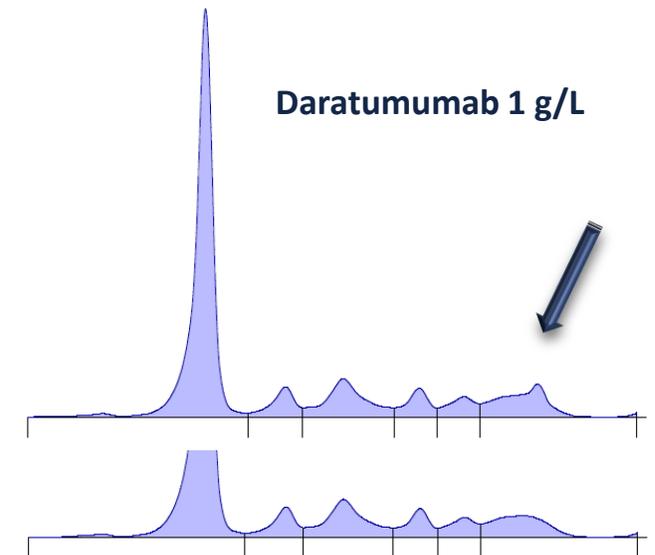
➤ Composition : IgG-1 Kappa

➤ Accès thérapeutique

- 1^{ère} ligne sujets jeunes
Dara-VTD
- 1^{ère} ligne sujets âgés :
Dara-RD
- Rechute :
Dara-VD ...
- Essais cliniques



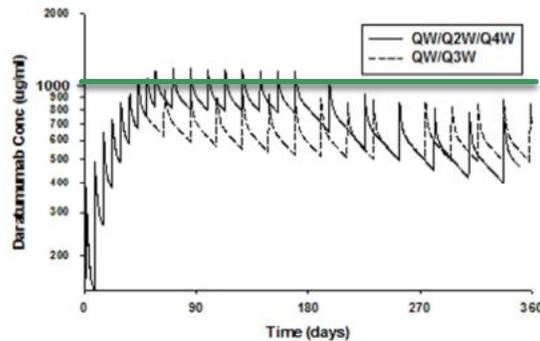
➤ Détection biochimique



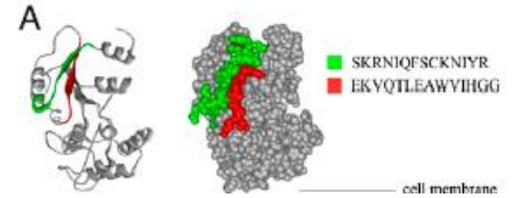
LE DARATUMUMAB

- Concentration thérapeutique
 - Dose administrée : 16 mg/kg

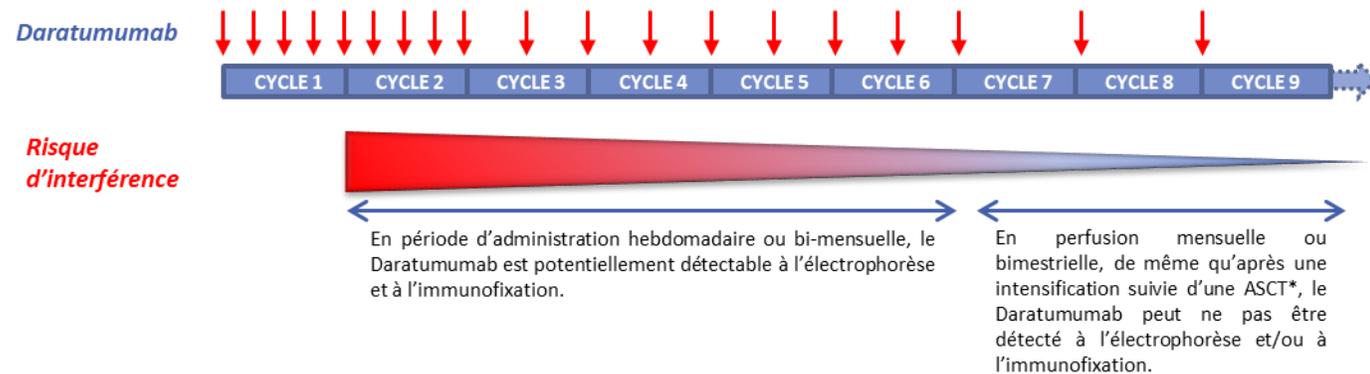
PK Simulation-Schedule Comparison



Source: Simulation based on PK modeling from GEN501 and GEN505 (MMY2002).



- Risque de détection



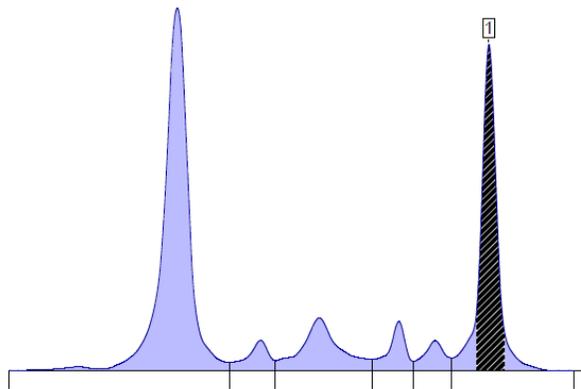
Risque d'interférence !?!

Recommandations de l'IFM pour la prise en charge de l'interférence du Daratumumab avec l'évaluation de la réponse biochimique au cours du myélome multiple - 2017

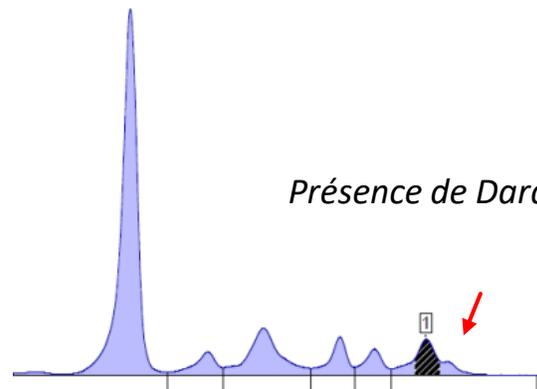
LE DARATUMUMAB

➤ Quelques exemples

- Myélome IgG Lambda



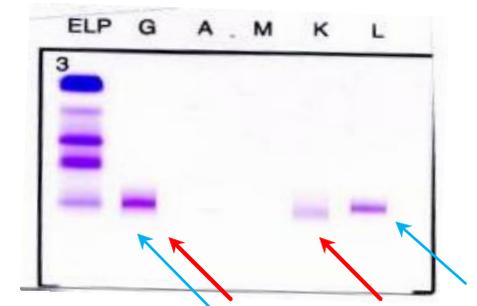
Au diagnostic



Au cours du traitement par Daratumumab

Estimation du pic = 3,5 g/L vs 23,8 g/L au diagnostic
(↘ 85% du composant monoclonal)

⇒ patient en RP



→ Présence de Daratumumab
→ Présence de l'IgG Lambda initiale

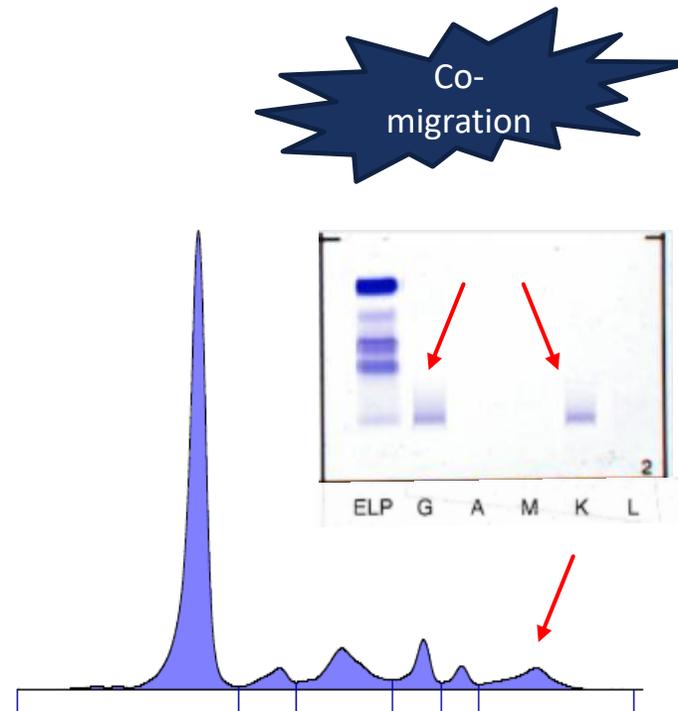
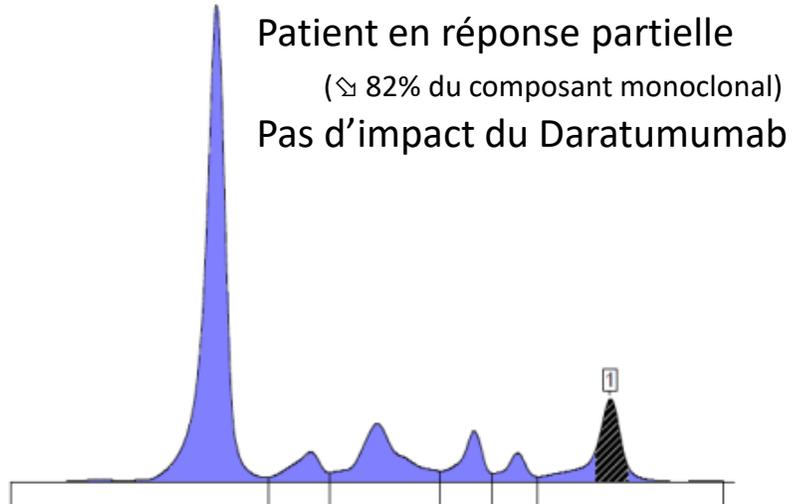
⇒ patient en TBRP

Recommandations de l'IFM pour la prise en charge de l'interférence du Daratumumab avec l'évaluation de la réponse biochimique au cours du myélome multiple - 2017

LE DARATUMUMAB

➤ Quelques exemples

- Myélome IgG Kappa



✓ Daratumumab seul ?

⇒ patient en RC

✓ Anomalie initiale seule ?

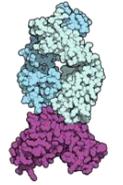
⇒ patient en TBRP

✓ Les 2 ?

⇒ patient en TBRP

L'immunofixation ne permet pas de statuer.

L'ISATUXIMAB



➤ Composition : IgG-1 Kappa

➤ Accès thérapeutique

- En rechute

IsaPomDex, IsaKD

- Essais cliniques

1^{ère} ligne MIDAS Isa-KRD

... ..

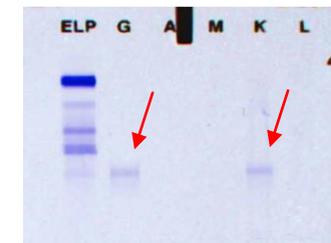
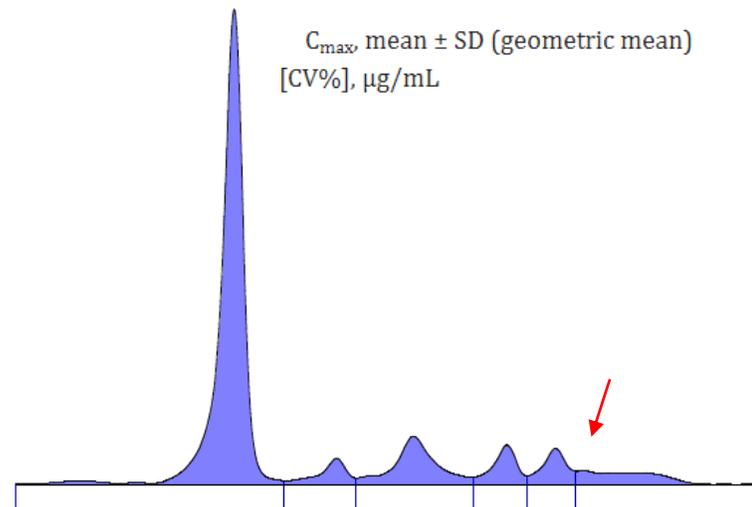
➤ Concentration thérapeutique

- Dose administrée 10 mg/kg

1 fois/sem (1 mois) puis 1 fois/2 sem

➤ Détection biochimique

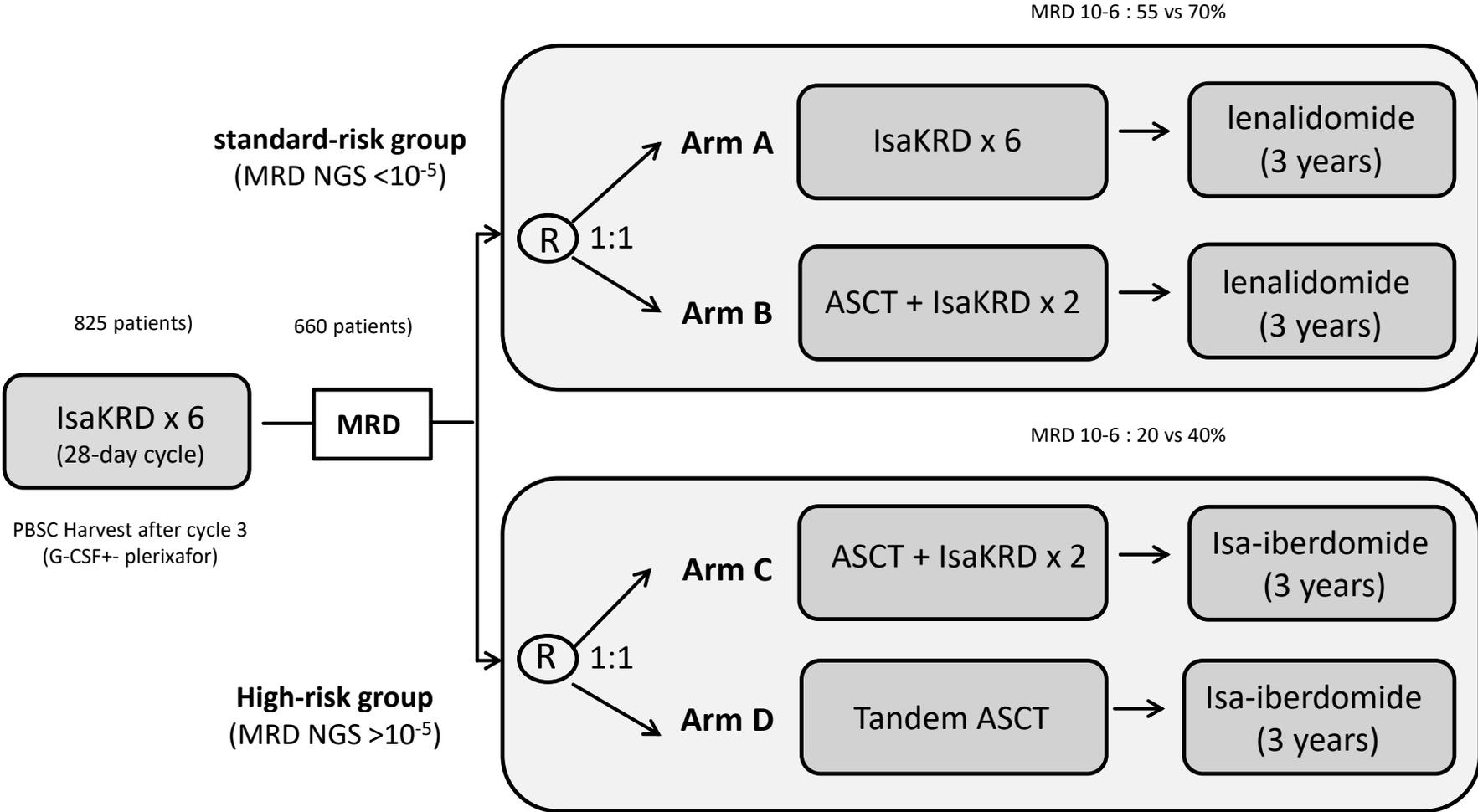
	Isatuximab (plasma)	
	5 mg/kg QW/Q2W	10 mg/kg QW/Q2W
Cycle 1		
n	5	18
C _{max} , mean ± SD (geometric mean) [CV%], µg/mL	91.3 ± 19.8 (89.7) [21.7]	141 ± 18.8 (140) [13.3]
Cycle 3		
n	6	24
C _{max} , mean ± SD (geometric mean) [CV%], µg/mL	167 ± 34.5 (164) [20.6]	403 ± 163 (375) [40.4]



ESSAI MIDAS : Plus de 700 patients inclus tous traités par Isatuximab...

Induction and PBSC harvest

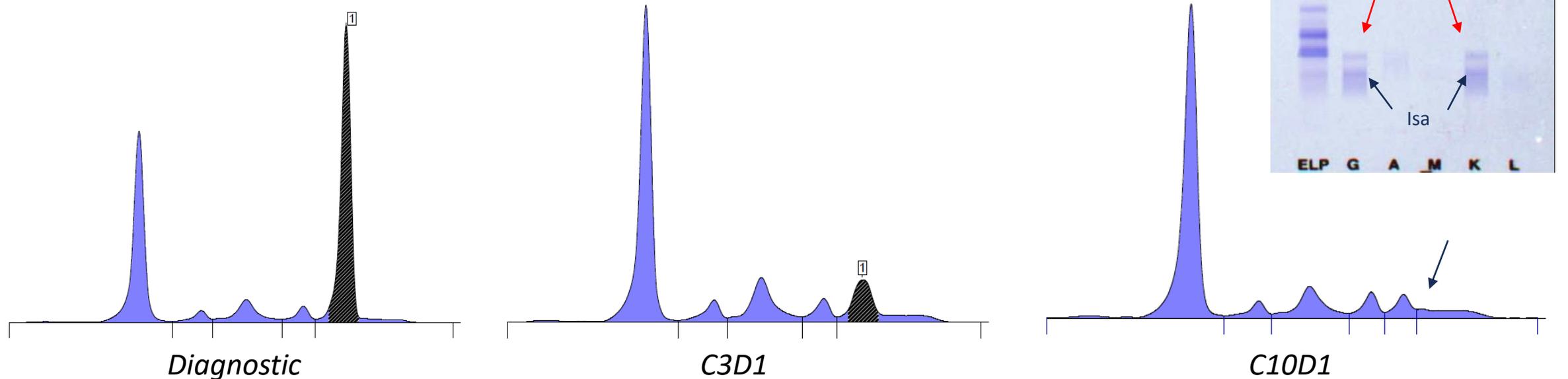
Risk-adapted consolidation and maintenance



L'ISATUXIMAB

➤ Quelques exemples :

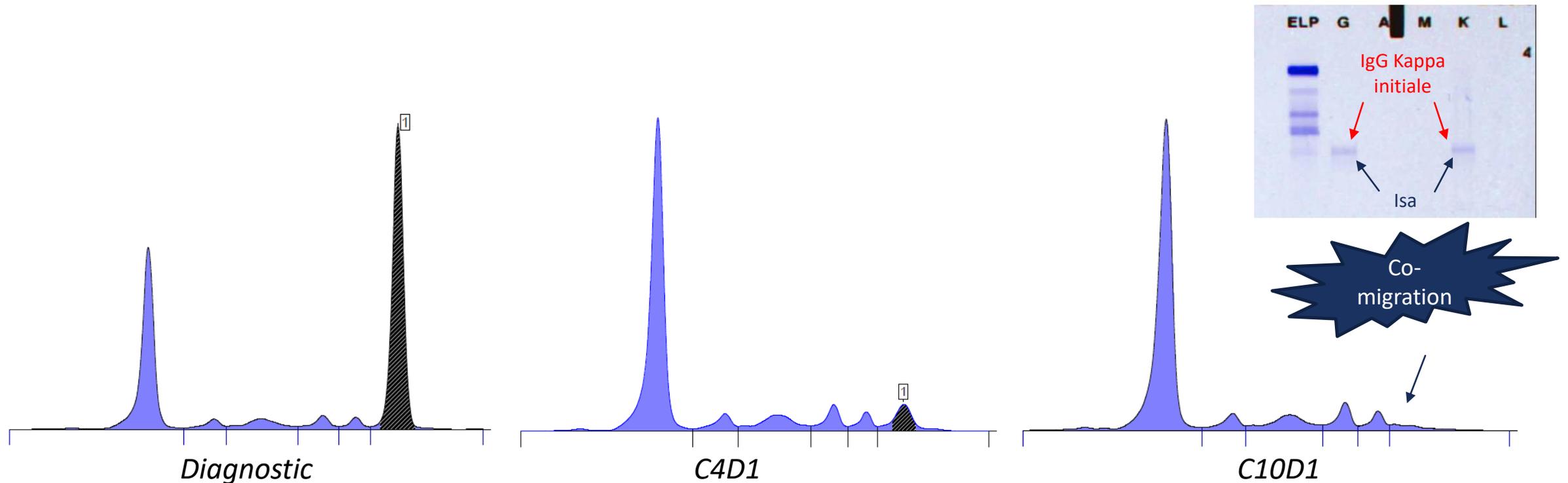
- Mr M. 71 ans
- 1^{ère} ligne d'un MM à IgG Kappa traité dans l'essai Bénéfit bras Isa-RD



L'ISATUXIMAB

➤ Quelques exemples :

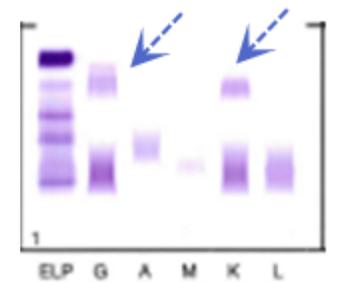
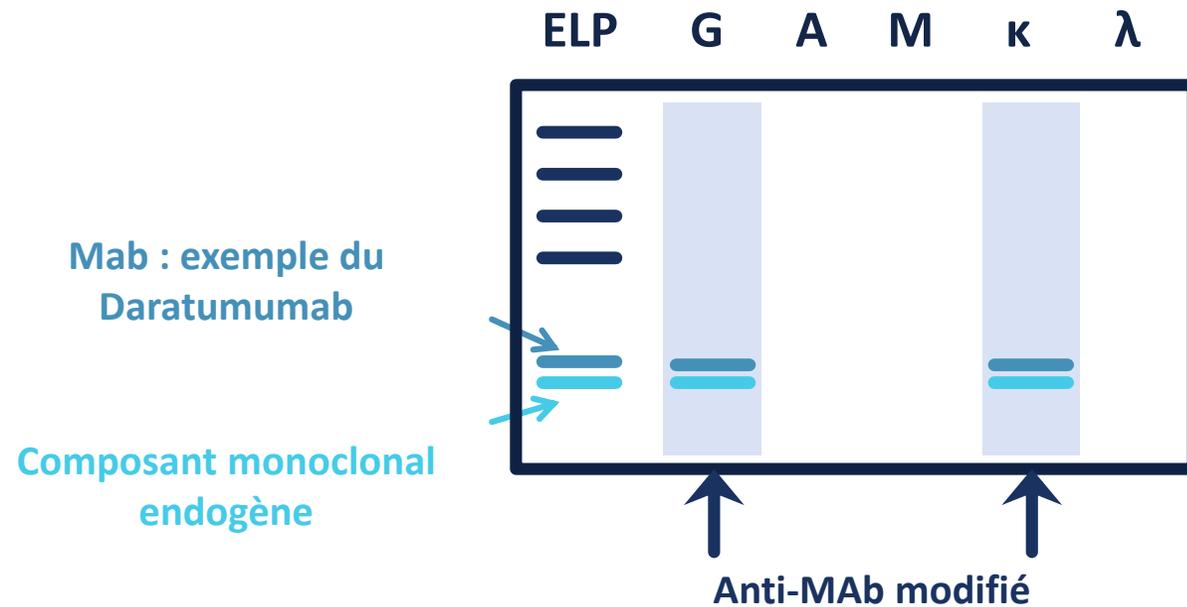
- Mme C. 65 ans
- 1^{ère} ligne d'un MM IgG Kappa traité dans l'essai MIDAS (Isa-KRD)



LES SHIFTS

➤ Principe

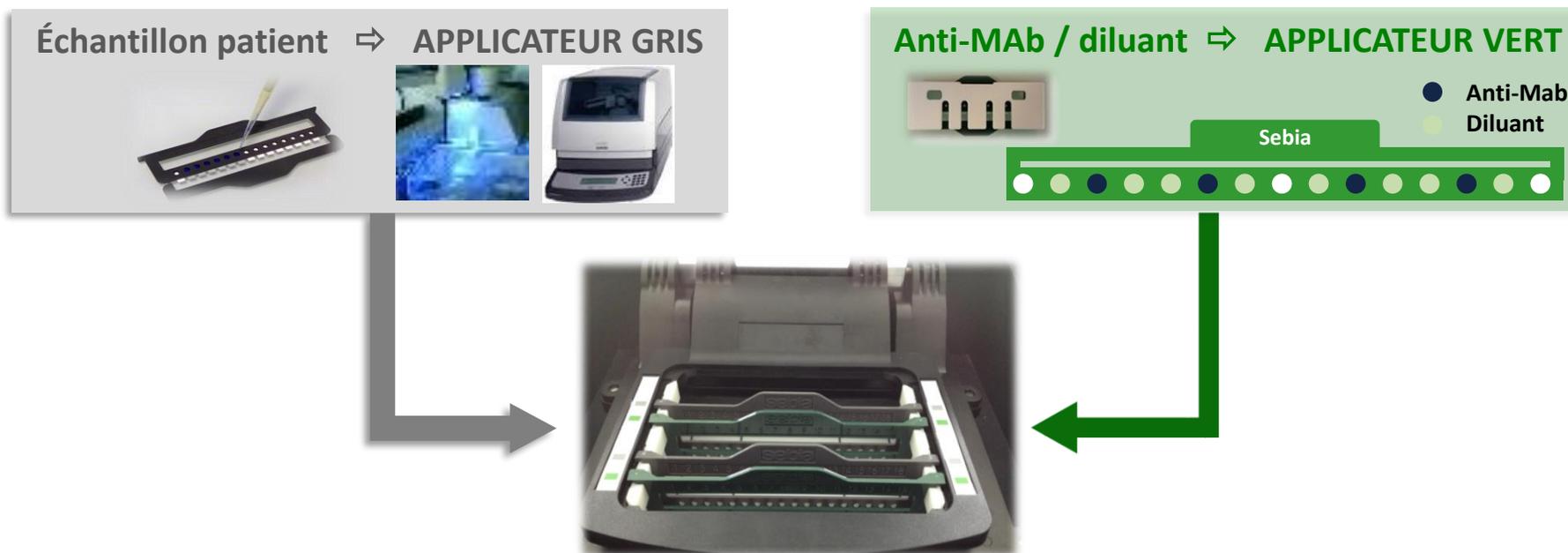
- Immunofixation avec dépôt d'un antisérum anti-MAb



LES SHIFTS

➤ Réactifs spécifiques

- solution d'anti-Mab
- applicateurs spécifiques pour l'anti-Dara



Programmes de migration et de coloration identiques aux IF « classiques »

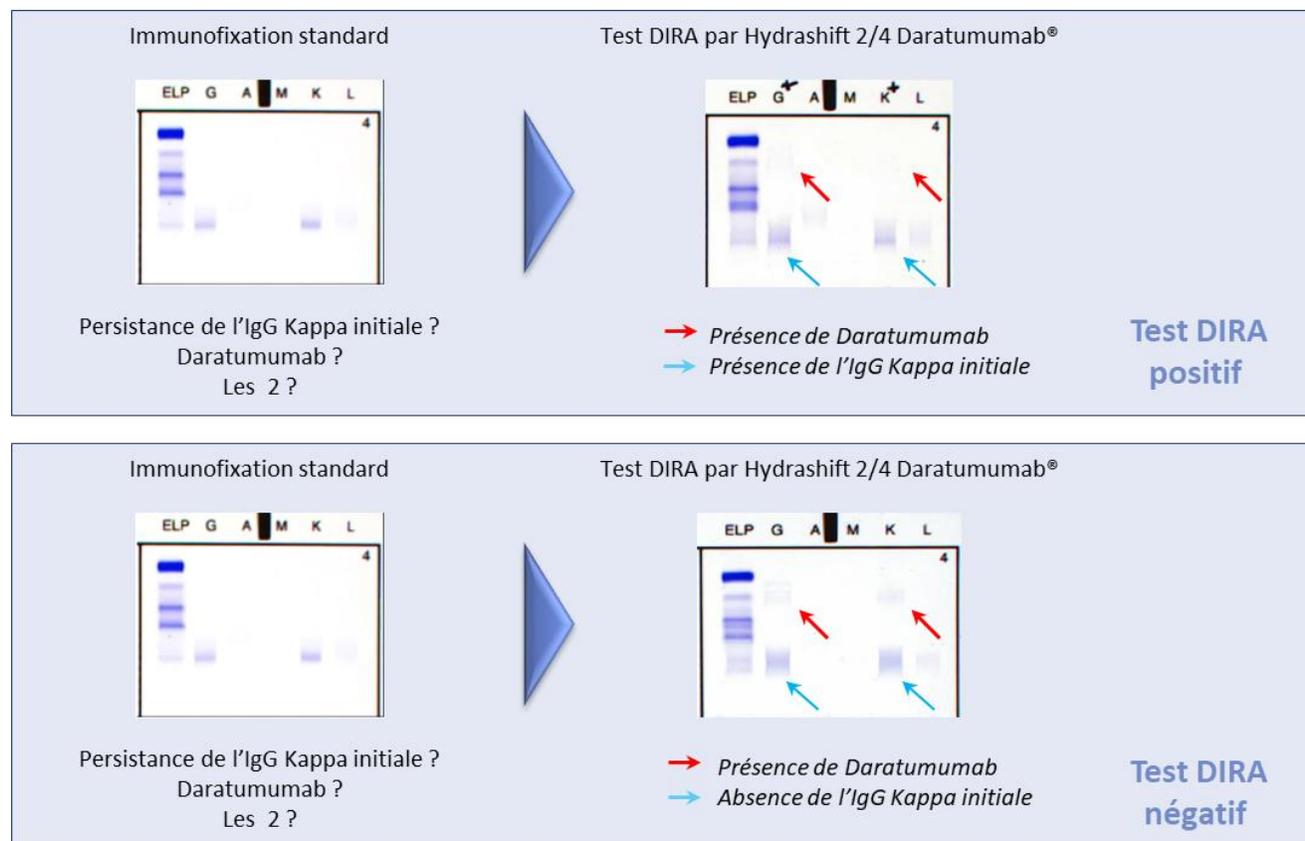
LES SHIFTS

HYDRASHIFT daratumumab

en collaboration avec



■ Hydrashift 2/4 Daratumumab®



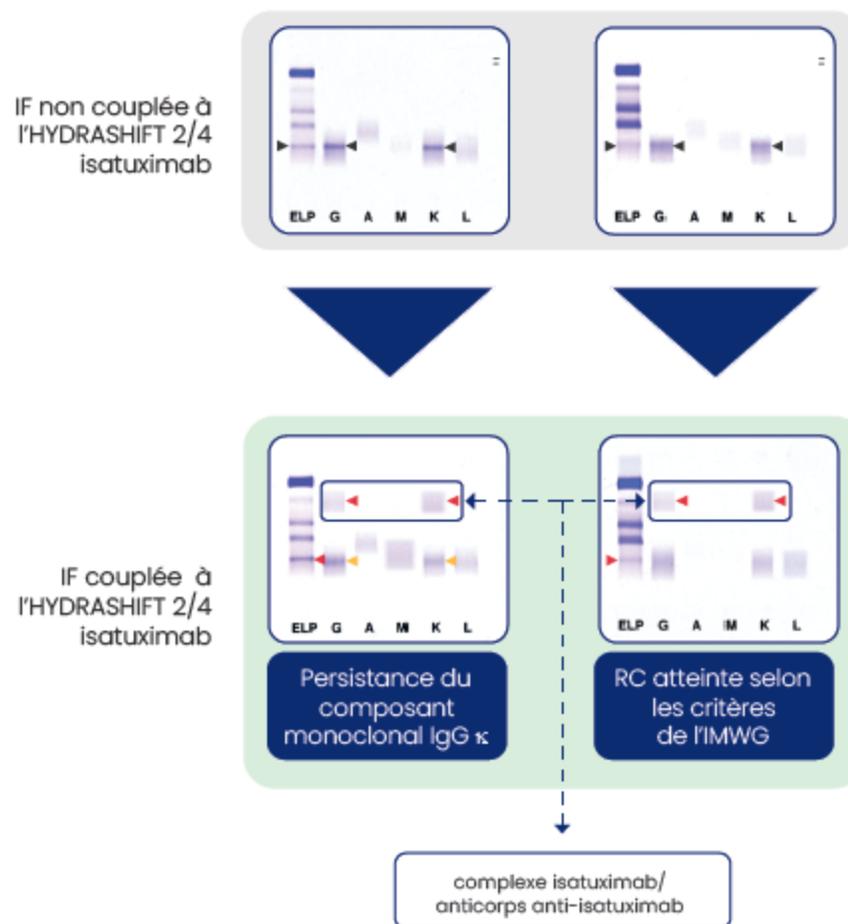
LES SHIFTS

HYDRASHIFT isatuximab

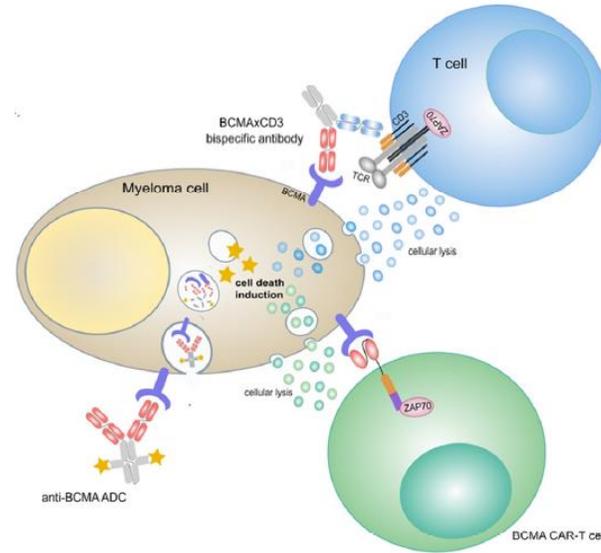
en collaboration
avec



■ Hydrashift 2/4 Isatuximab®



- ▶ Origine inconnue de la bande monoclonale (isatuximab et/ou composant monoclonal résiduel du patient)
- ▶ Composant monoclonal du patient
- ▶ isatuximab

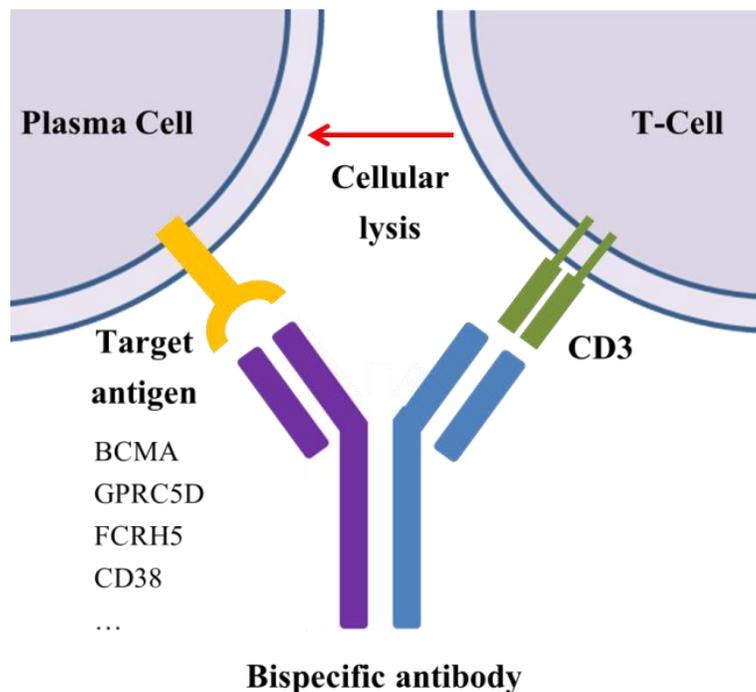


LES BISPÉCIFIQUES

Téclistamab, Talquetamab

LES BISPÉCIFIQUES

Nombreux essais cliniques en cours



Cible	Bispécifique	Administration	ORR/CR
BCMA	Teclistamab	SC	62%/28%
	Elranatamab	SC	60%/ND
	REGN5458	IV	75%/16%
GPRC5D	Talquetamab	SC	70%/30%
	RG6234	SC	71%/20%
FCRH5	Cevostamab	SC	56%/8%

TÉCLISATAMAB

➤ Développement clinique – Accès thérapeutique

- Patients très avancés
 - Accès précoce depuis la fin d'été 2022
 - En monothérapie
 - Pour les patients réfractaires IP/IMiDs/anti-CD38, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées et sur l'avis d'une RCP
 - Essais cliniques avec Tec en combinaison en cours de recrutement
- 1^{ère} ligne et 1-3 lignes antérieures
 - En cours de recrutement ou ouverture imminente

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

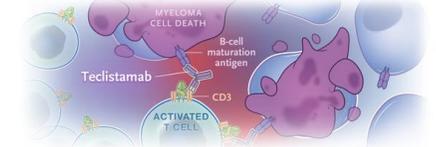
RESEARCH SUMMARY

Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

Moreau P et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2203478

CLINICAL PROBLEM

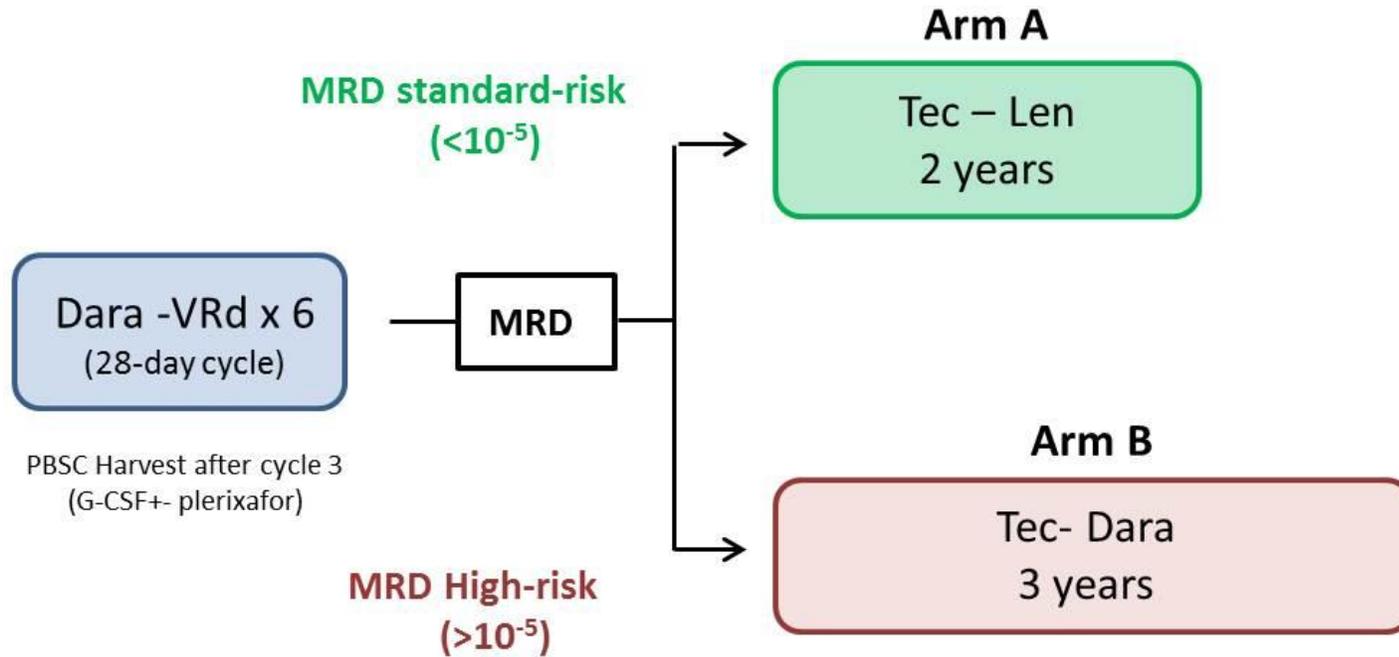
Effective therapies are lacking for relapsed or refractory multiple myeloma after standard treatment with immunomodulatory agents, proteasome inhibitors, and anti-CD38 antibodies. Teclistamab — a bispecific antibody that targets both CD3 expressed on the surface of T cells and B-cell maturation antigen expressed on myeloma cells — showed promising efficacy in a phase 1 dose-defining portion of the study.



EXEMPLE D'ESSAI IFM EN COURS DE MISE EN PLACE

Induction and PBSC harvest

MRD-adapted strategy



- NDMM <66
- TE patients
- ECOG 0-2

Primary objective :

- Arm A : sustained MRD (-) at 1 yr
- Arm B : MRD conversion at 1 yr

Secondary objectives :

- ORR, CR
- DOR, PFS, OS
- Safety
- Biomarkers

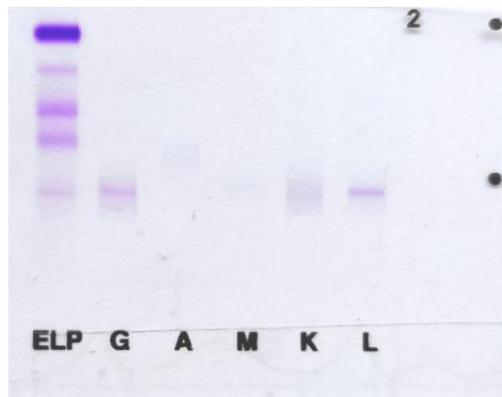
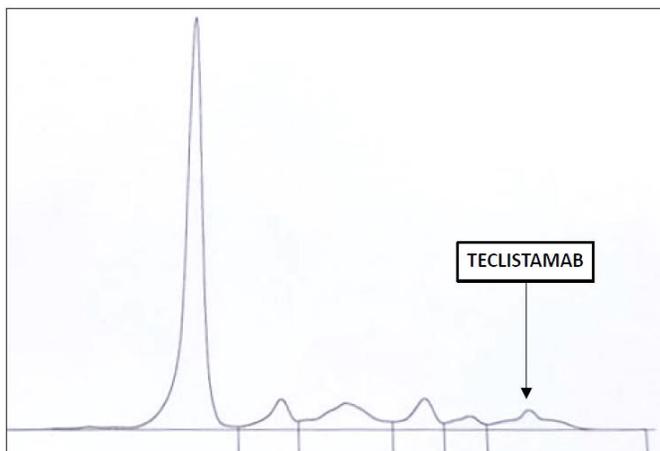


Etude IFM de phase II, ouverte, interventionnelle, multicentrique
1^{ère} ligne sujets jeunes



TÉCLISTAMAB

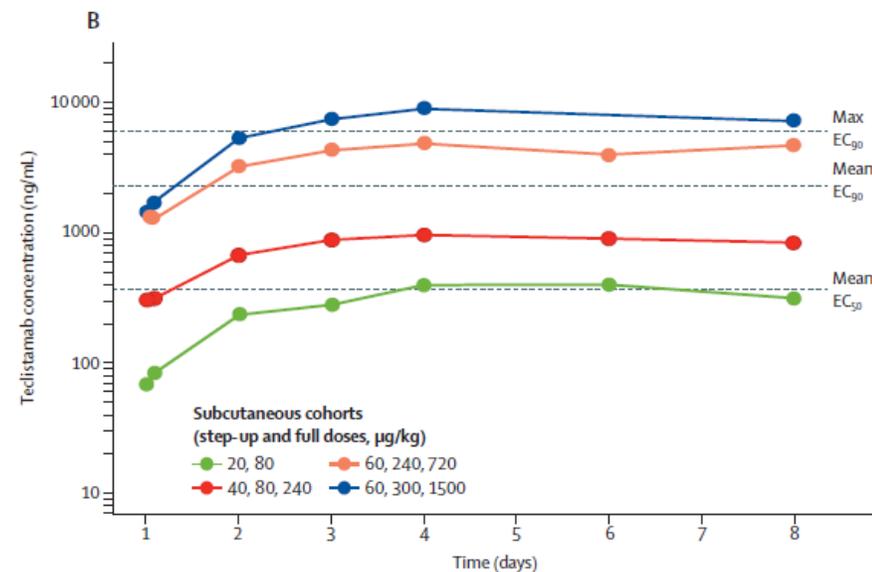
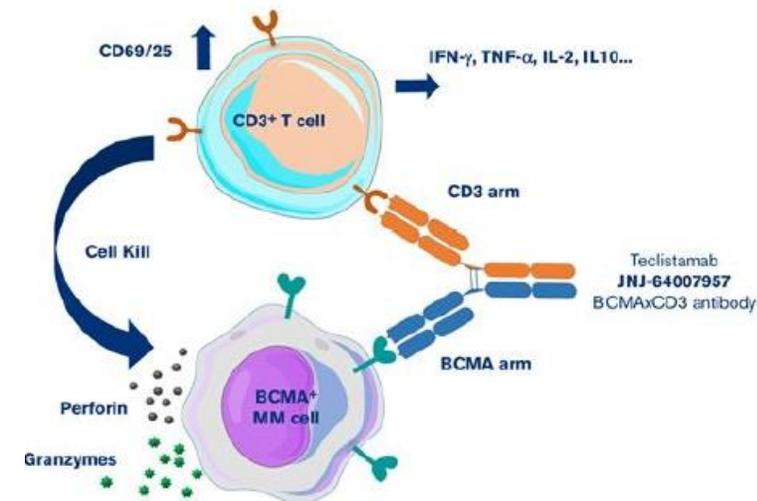
- Bispécifique CD3-BCMA
- IgG-4 Lambda migrant en milieu de zone γ



- Pharmacocinétique (MAJESTEC-1)

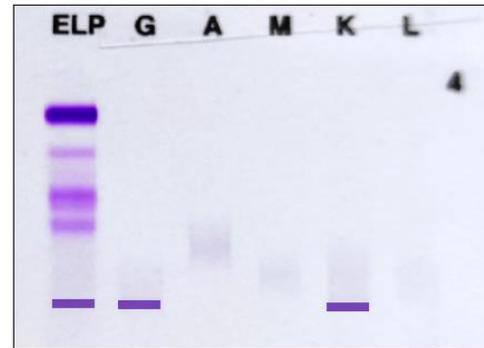
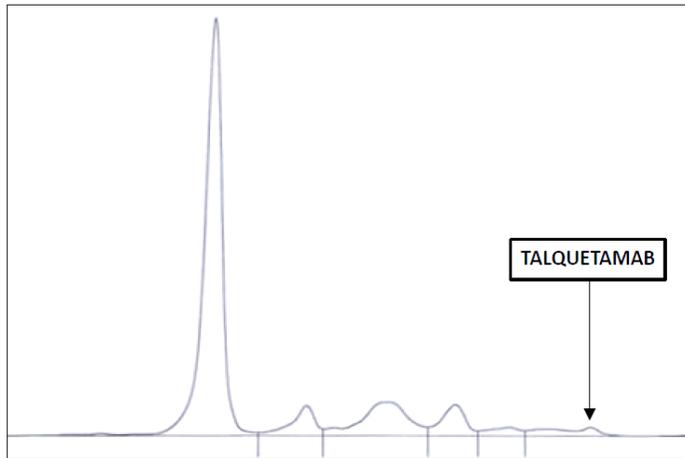
- Dose recommandée : 1 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 1fois/sem après un step-up
- C_{max} = 10 mg/L

⇒ indétectable à l'EPS et à l'IF pour des concentrations thérapeutiques



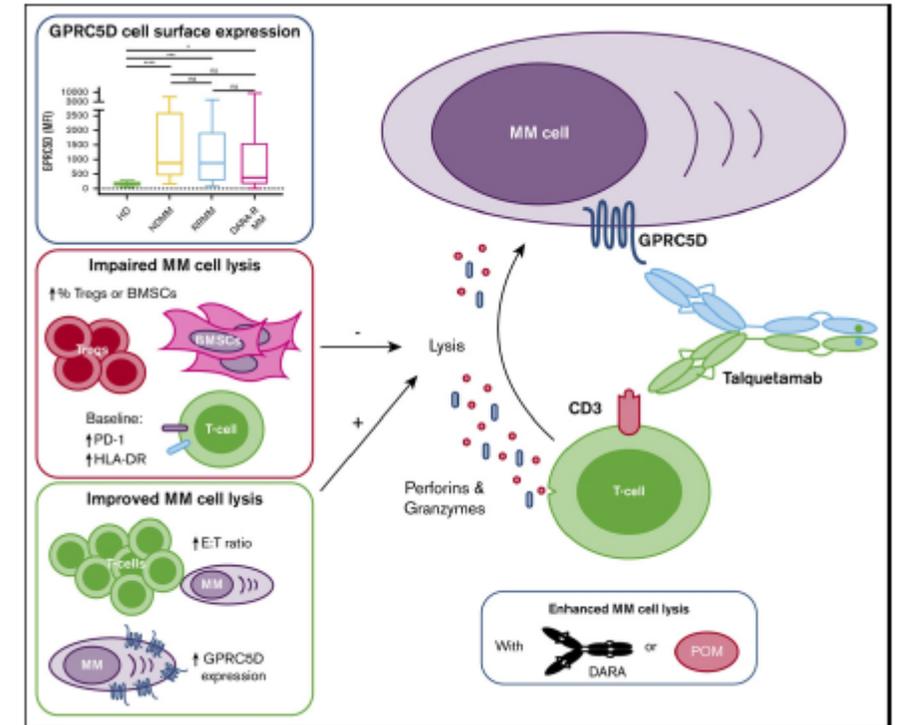
TALQUÉTAMAB

- Bispécifique CD3-GPRC5D
- IgG-4 Kappa migrant en fin de zone γ



➤ Pharmacocinétique

- Dose recommandée : 405 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 1fois/sem après un step-up
- Faible probabilité d'interférence analytique



BISPÉCIFIQUES : AU-DELÀ DU RISQUE D'INTERFÉRENCE

➤ Efficacité +++ mais management des toxicités

- Cytopénies
- Toxicité neurologique
- Toxicité cutanéomuqueuse
(bispé CD3-GPRC5D)
- **Infections**

CAR-T <<< Bispé

	KARMMA ¹ n= 128	CARTITUDE-1 ² n= 97	MAJESTEC-1 ³ n= 165
Infections (tout grade)	69%	58%	76%
Infections (gr 3-4)	22%	20%	45%
Infections d'intérêt	1 aspergillose 1 Pn CMV		29 COVID (20 gr 3-4) 1 LEMP 1 Pn adéno
Décès	1 Pn CMV	2 décès choc septique	2 COVID, 1 Pn

¹ Munshi et al. NEJM 2020 ; ² Berdeja et al. Lancet 2021 ; ³ Moreau et al. NEJM 2022

BISPÉCIFIQUES : AU-DELÀ DU RISQUE D'INTERFÉRENCE

- ... de la profondeur des **hypo γ globuliémies**

- Exemple de l'étude Majestec-2

- Phase 1b
- Étude multi-bras portant sur le Teclistamab

en association avec d'autres traitements
chez des patients atteints de MM

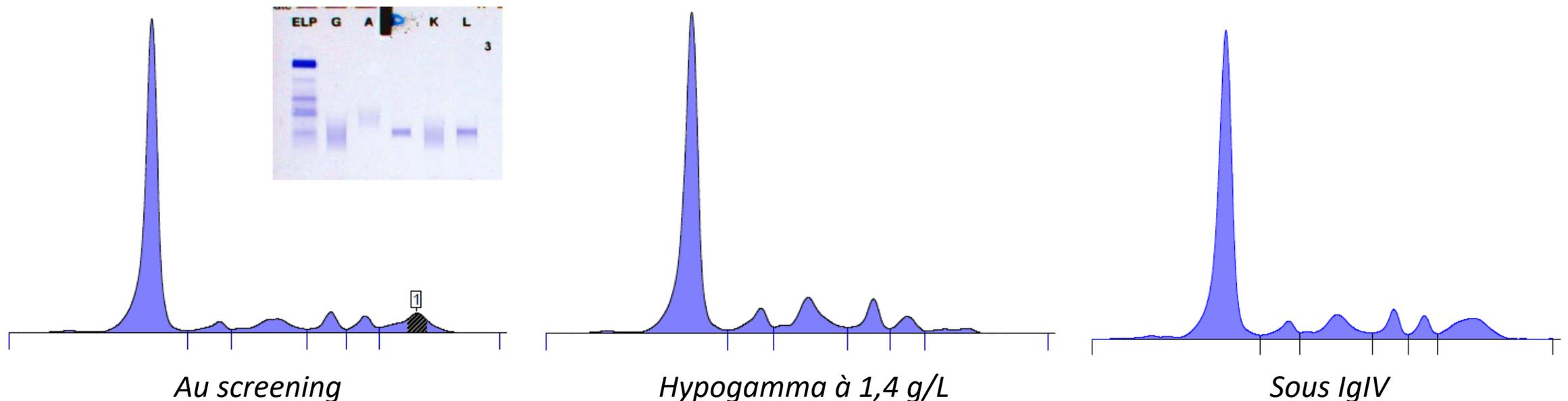
- 6 patients au CHU de Nantes

	Hypo γ <i>(au maximum, en g/L)</i>	IgIV	
Patient 1	1,4	Oui, pour infections	
Patient 2	0,8	Non mais ...	EOT <i>(diag K neuroendocrine)</i>
Patient 3	ND	Oui, pour infections	
Patient 4	ND	Oui, pour infections	
Patient 5	1,2	Non	Décès COVID-19
Patient 6	1,3	Non	

BISPÉCIFIQUES : AU-DELÀ DU RISQUE D'INTERFÉRENCE

➤ Exemple Patient 1

- Mr B. 59 ans en 2^{ème} ligne de traitement dans l'étude Majestec-2 (Tec-Dara-Rev) pour un MM à IgD Lambda



BISPÉCIFIQUES : POUR RÉSUMER

- Peu de risque d'interférence jusqu'ici
- **Hypo γ globuliémies profondes et prolongées**
 - Prophylaxies habituelles
 - Information/antibiothérapie si neutropénie fébrile
 - Information/CAT infection COVID (Evusheld, Paxlovid ...)
 - Supplémentation Ig IV +++

Management du suivi du composant monoclonal pendant les IgIV

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

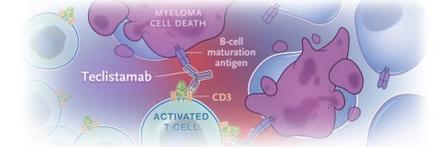
RESEARCH SUMMARY

Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

Moreau P et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2203478

CLINICAL PROBLEM

Effective therapies are lacking for relapsed or refractory multiple myeloma after standard treatment with immunomodulatory agents, proteasome inhibitors, and anti-CD38 antibodies. Teclistamab — a bispecific antibody that targets both CD3 expressed on the surface of T cells and B-cell maturation antigen expressed on myeloma cells — showed promising efficacy in a phase 1 dose-defining portion of the study.

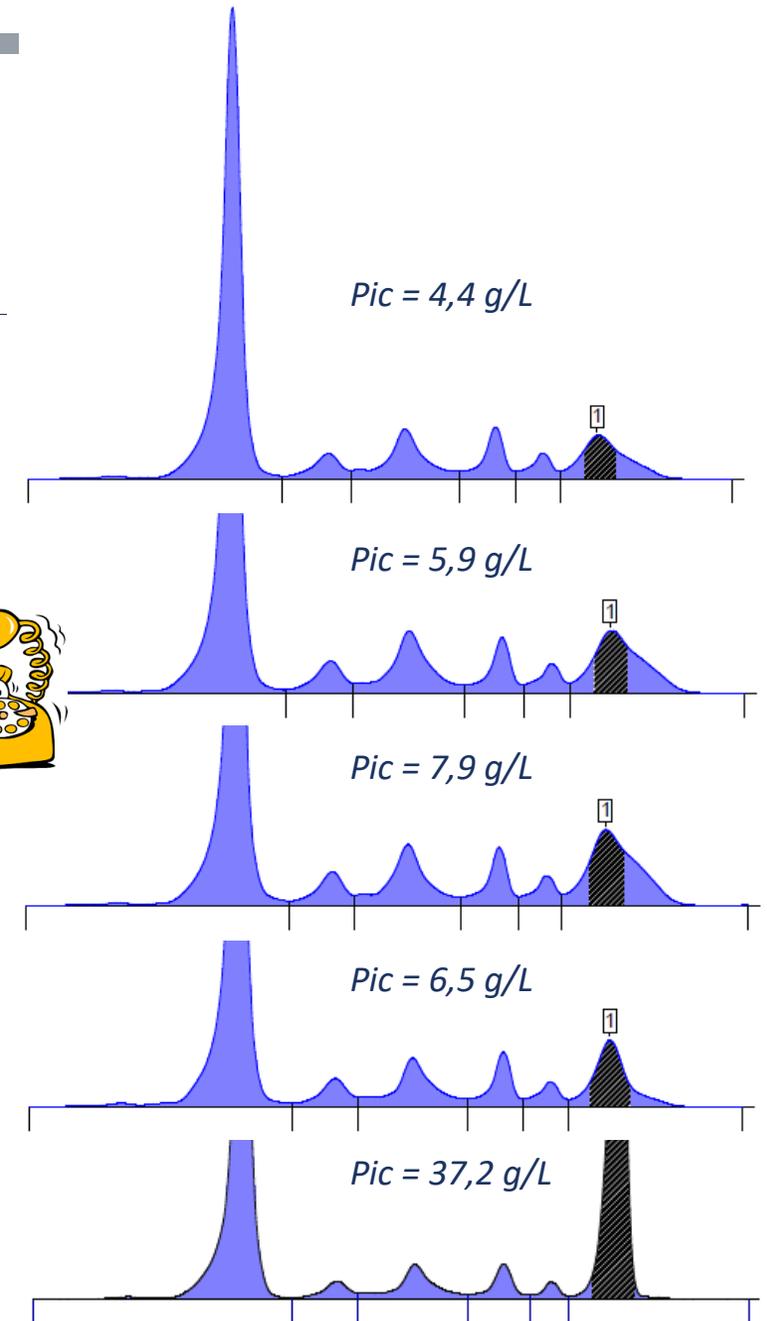
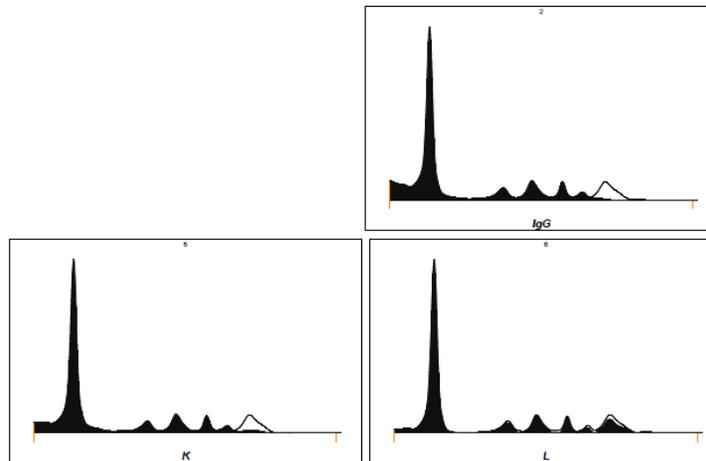


MAJESTEC-3

- ✓ 74,5% des patients en hypogamma (sur EIG et/ou IgG < 5g/L)
- ✓ Parmi eux, 53% sous IgIV

EXEMPLE

- Mme V. 66 ans suivie pour un MM IgG Kappa et un PTI
 - En 6^{ème} ligne de traitement dans l'essai MagnetisMM-3 (Elranatanab)
 - Sous IgIV pour son PTI
 - Progression ???
 - De la difficulté pour suivre le composant monoclonal sans faire suspecter une progression liée au fond polyclonal





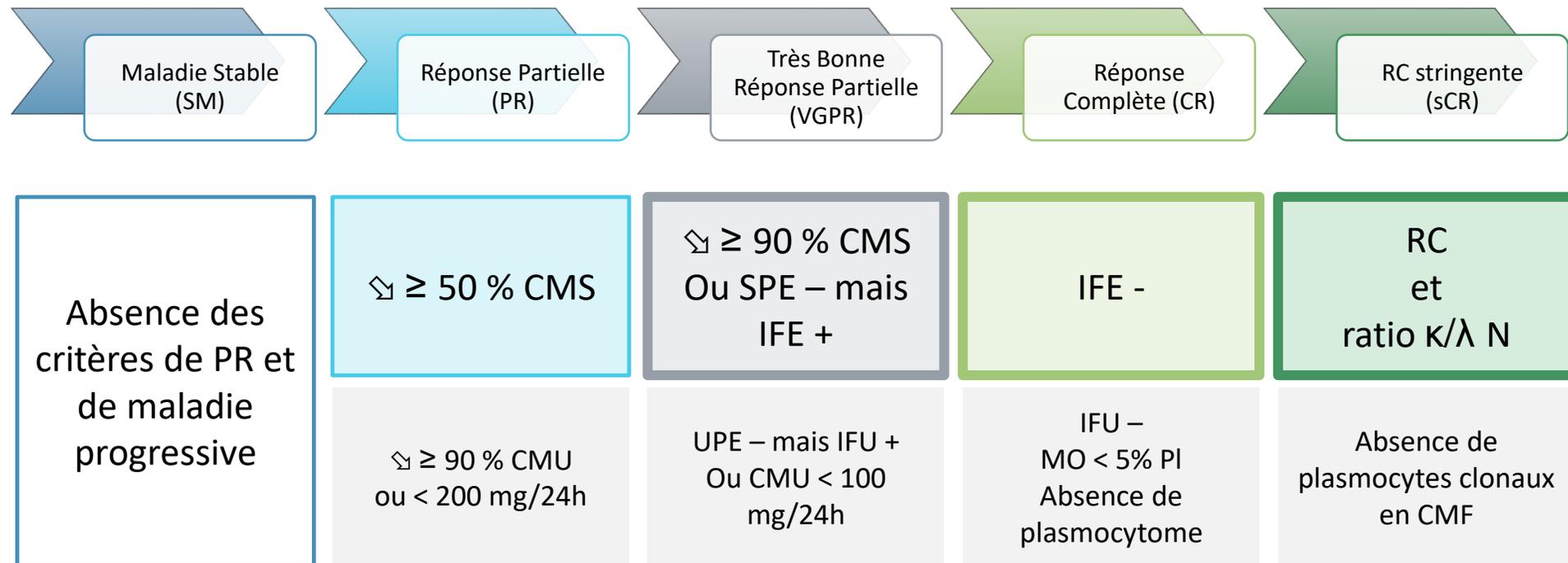
RECOMMANDATIONS

Comment manager ce risque d'interférence ?



RAPPELS SUR LA RÉPONSE

- Le commentaire de l'électrophorèse et/ou de l'immunofixation doit permettre de caractériser la réponse au traitement



RAPPELS SUR LA RÉPONSE

- Le commentaire de l'électrophorèse et/ou de l'immunofixation doit répondre à la question posée
 - Persistance ou non du composant monoclonal caractérisé au diagnostic ?
 - ⇒ Objectif : caractériser la réponse au traitement

Clarification of the definition of complete response in multiple myeloma

Leukemia (2015) **29**, 2416–2417; doi:10.1038/leu.2015.290

<i>Response subcategory</i>	<i>Response criteria^a</i>
Complete response (CR)	No evidence of <u>initial monoclonal protein isotype(s)</u> on immunofixation of the serum and urine ^b Disappearance of any soft tissue plasmacytomas ≤ 5% plasma cells in bone marrow

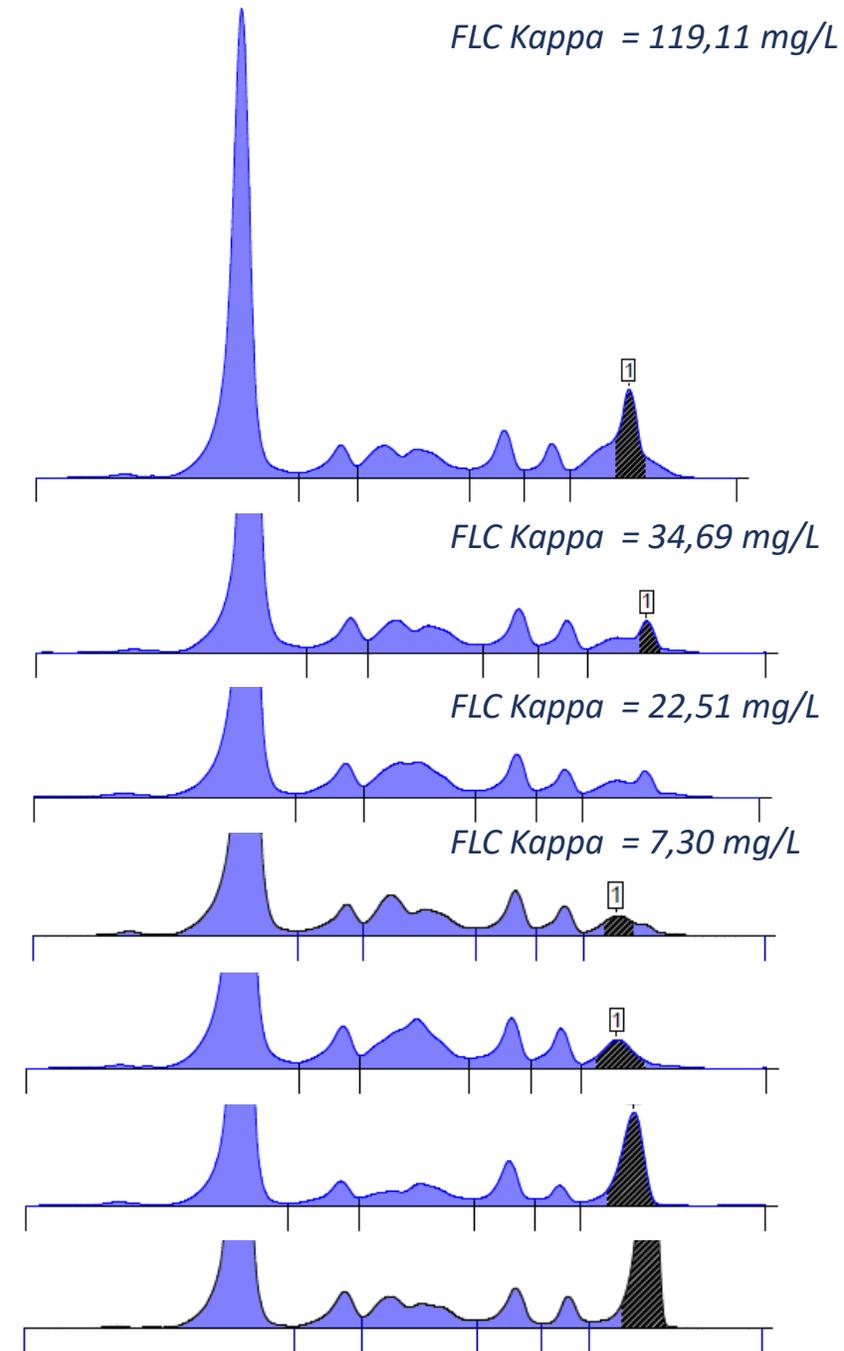
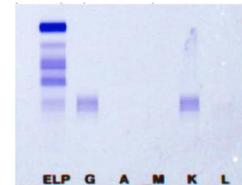
QUELQUES RECOMMANDATIONS

- Le commentaire de l'électrophorèse et/ou de l'immunofixation doit répondre à la question posée
 - Persistance ou non du composant monoclonal caractérisé au diagnostic ?
 - Ne pas avoir peur de douter !
 - Co-migration des Ac thérapeutiques
 - Profils oligoclonaux
 - Migration parfois légèrement différente par rapport au diagnostic
 - Signaler les observations
 - Anticorps thérapeutiques
 - Émergence d'autres anomalies
 - Rester en alerte devant des rechutes pauci-sécrétantes et/ou extra-médullaires

EXEMPLE

➤ Mme O. 70 ans

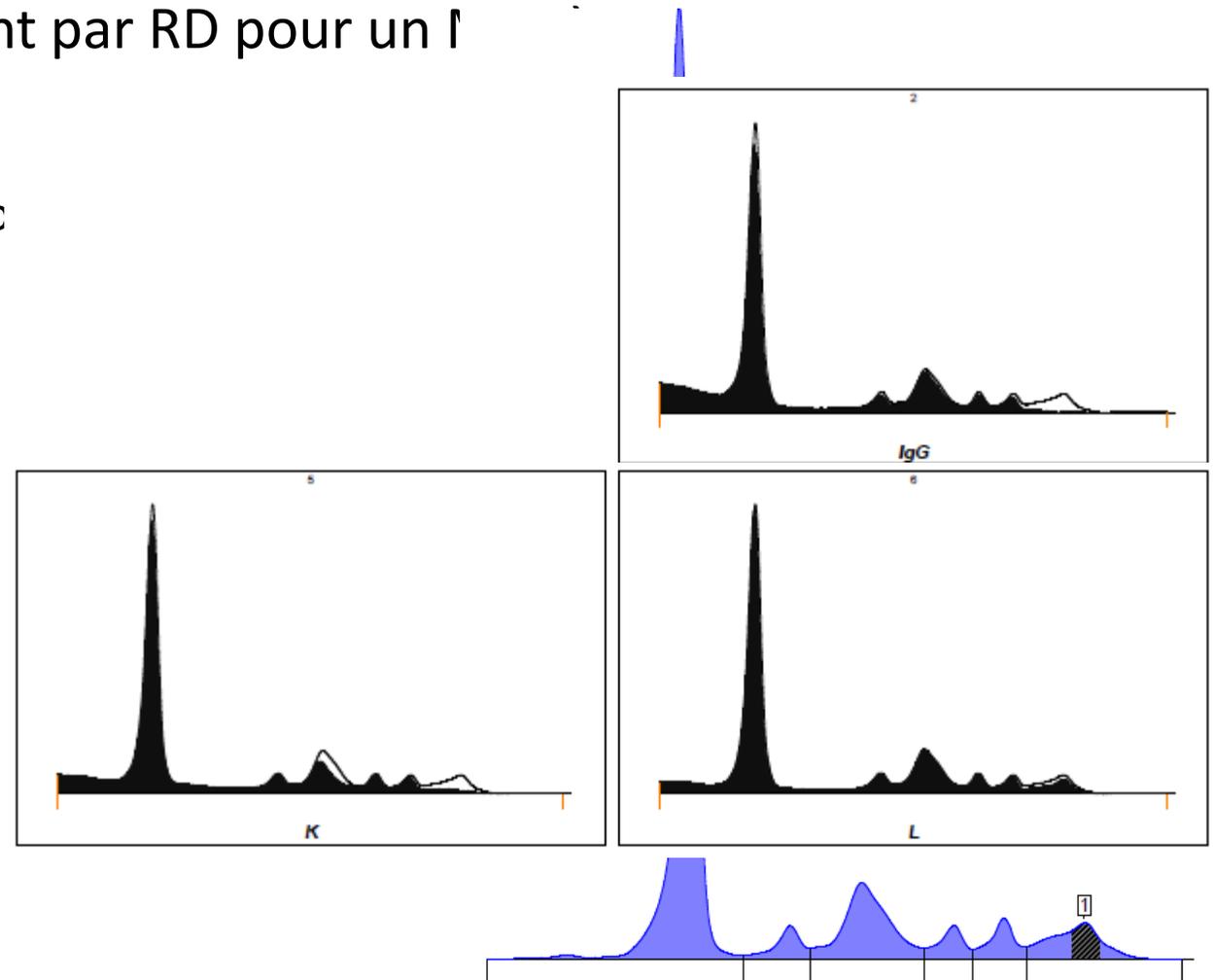
- En 5^{ème} ligne d'un MM IgG Kappa traité dans l'essai MonumentAL (K + Talqué)
- Au 7^{ème} cycle : bronchite et infection SarS-CoV2. IgIV à débiter ?
- 1 mois plus tard :
 - Douleurs costales suspectes
 - TEP en urgence
 - Évolution inquiétante des FLC



LES SITUATIONS ATYPIQUES : LE FLC ESCAPE

➤ Mr V. 58 ans en 2^{ème} ligne de traitement par RD pour un l

- H° pour douleurs osseuses +++
- Pas de ré-évolution du composant monoclonal
- Demande de dosage de FLC
 - Kappa libres = 3 380,91 mg/L !
 - Où migrent-elles ???



L'INTERFÉRENCE DES MAbS

- Comment continuer à évaluer correctement la réponse avec l'apparition d'une IgG Kappa au décours du traitement, qui :
 - peut correspondre à un Ac thérapeutique
 - ne doit pas être interprétée à tort comme une progression
 - peut être confondue avec le composant monoclonal initial
 - risque de sur-évaluation modérée du composant monoclonal
 - surtout, risque de masquage de la clairance du composant monoclonal en IF

LE SHIFT EST-IL INDISPENSABLE ?

➤ La position de l'IFM

En pratique quotidienne, le test de déplacement n'est pas indispensable, à discuter au cas par cas :

⇒ La distinction TBRP/RC n'a aujourd'hui aucune conséquence sur la prise en charge du patient

⇒ Proposition de conclusion à discuter localement :

Le Daratumumab/L'Isatuximab co-migre avec l'IgG Kappa/les CLL Kappa caractérisées au diagnostic. Sans test de déplacement, la réponse complète (RC) ne peut être affirmée chez ce(tte) patient(e).

EXEMPLE DU eCRF MIDAS

ifm

Induction Phase (Cycles 1 to 6)
Cycle 6 - Day 1

Patient ID: 035-07

SERUM DISEASE ASSESSMENT

Serum disease assessment Not done Done **complete table below**

Serum sample date: 15/09/2022 (DD/MM/YYYY)

SERUM PROTEIN ELECTROPHORESIS

Monoclonal peak present Yes quantifiable
 Yes traces
 No

If quantifiable, peak: g/L

Presence of an additional peak Yes quantifiable
 Yes traces
 No

If quantifiable, peak: g/L

SERUM IMMUNOFIXATION

Serum immunofixation Not done Done **complete table below**

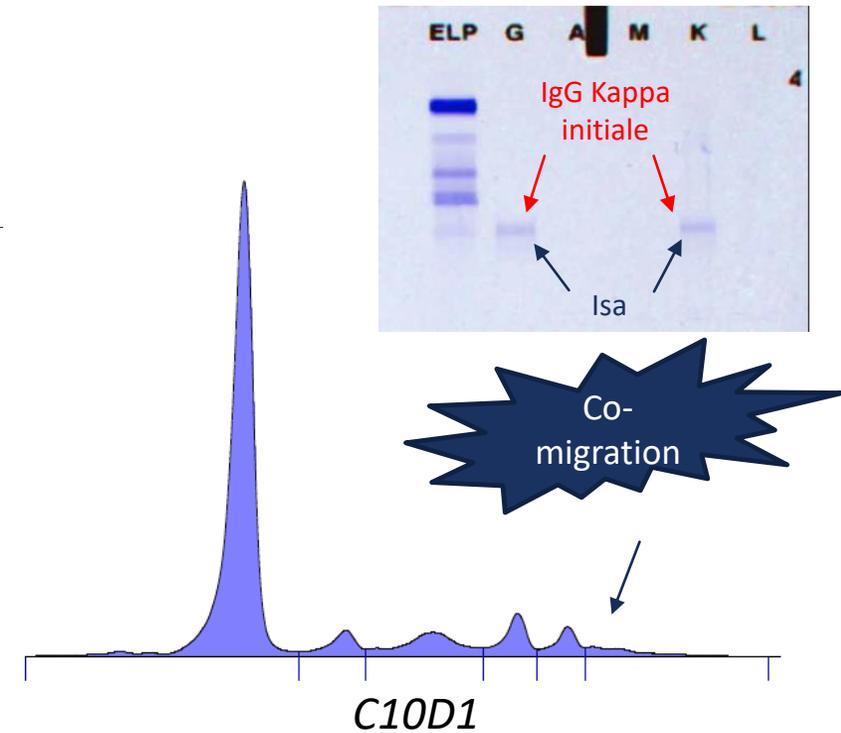
Main peak	Heavy chain	<input type="radio"/> IgA <input type="radio"/> IgG <input type="radio"/> IgM <input type="radio"/> IgD <input type="radio"/> IgE <input type="radio"/> None <input checked="" type="radio"/> Not Evaluable
	Light chain	<input type="radio"/> Kappa <input type="radio"/> Lambda <input type="radio"/> None <input checked="" type="radio"/> Not Evaluable
Additional peak	Heavy chain	<input type="radio"/> IgA <input type="radio"/> IgG <input type="radio"/> IgM <input type="radio"/> IgD <input type="radio"/> IgE <input type="radio"/> None <input checked="" type="radio"/> Not Evaluable
	Light chain	<input type="radio"/> Kappa <input type="radio"/> Lambda <input type="radio"/> None <input checked="" type="radio"/> Not Evaluable

Comment: **CO-MIGRATION ISATUXIMAB WITH IGG KAPPA**

FREE LIGHT CHAIN

Free light chain Not done Done **complete table below**

Method: Freelite® (binding site)



Induction Phase (Cycles 1 to 6)
Cycle 6 - Day 28

Patient ID: 035-07

RESPONSE TO TREATMENT ASSESSMENT - INVESTIGATOR ASSESSMENT

Response assessment Not done Done

Date of response assessment*: 12/10/2022 (DD/MM/YYYY)
* Date of biology assessment supporting response evaluation

Standard IMWG response category**

- Stringent complete response (sCR)
- Complete response (CR)
- Very good partial response (VGPR)
- Partial response (PR)
- Minimal response (MR)
- Stable disease (SD)
- Progressive disease (PD)
- Not evaluable

Page dédiée au shift en projet ...



LES MAbs : 2 CATÉGORIES DE PATIENTS ... IgG OR NOT ...

Selon l'anomalie monoclonale identifiée au diagnostic :	Non IgG Kappa/CLL Kappa <i>Ou</i> IgG Kappa/CLL Kappa non co-migrant	IgG Kappa/CLL Kappa co-migrant ~ 20% des cas
À l'électrophorèse, persistance du composant monoclonal initial > 2 g/L	⇒ Quantification de l'anomalie initiale, si pertinent ⇒ Pas d'exploration complémentaire	⇒ Quantification du pic ⇒ Pas d'exploration complémentaire
À l'électrophorèse, persistance du composant monoclonal initial ≤ 2 g/L	<i>Évoquer la présence d'un reliquat de Daratumumab/Isatuximab devant l'émergence d'une anomalie en zone γ compatible, ne pas la quantifier.</i>	Shift si nécessaire**
Électrophorèse normalisée ou douteuse	Immunofixation	Shift si nécessaire**

** : indispensable dans le cadre d'un essai clinique

Recommandations de l'IFM pour la prise en charge de l'interférence du Daratumumab avec l'évaluation de la réponse biochimique au cours du myélome multiple - 2017

LE SHIFT EST-IL INDISPENSABLE ?

➤ La position de l'IFM

Dans le cadre d'un essai clinique, l'évaluation précise de la profondeur de la réponse est indispensable ...

Exemple de l'étude Eloquent-2

Response	Elotuzumab Group (N=321)	Control Group (N=325)
Overall response rate		
Patients with response — no. (%)†	252 (79)	213 (66)
95% CI — %	74–83	60–71
Best overall response — no. (%)		
Complete response (sCR + CR)	14 (4)‡	24 (7)
Very good partial response	91 (28)	67 (21)
Combined response (sCR + CR + VGPR)	105 (33)	91 (28)
Partial response	147 (46)	122 (38)
Minimal response	22 (7)	33 (10)
Stable disease	30 (9)	54 (17)
Progressive disease	8 (2)	8 (2)
Could not be evaluated	9 (3)	17 (5)

Taux de CR plus faible dans le groupe Elo (4% vs 7%) !

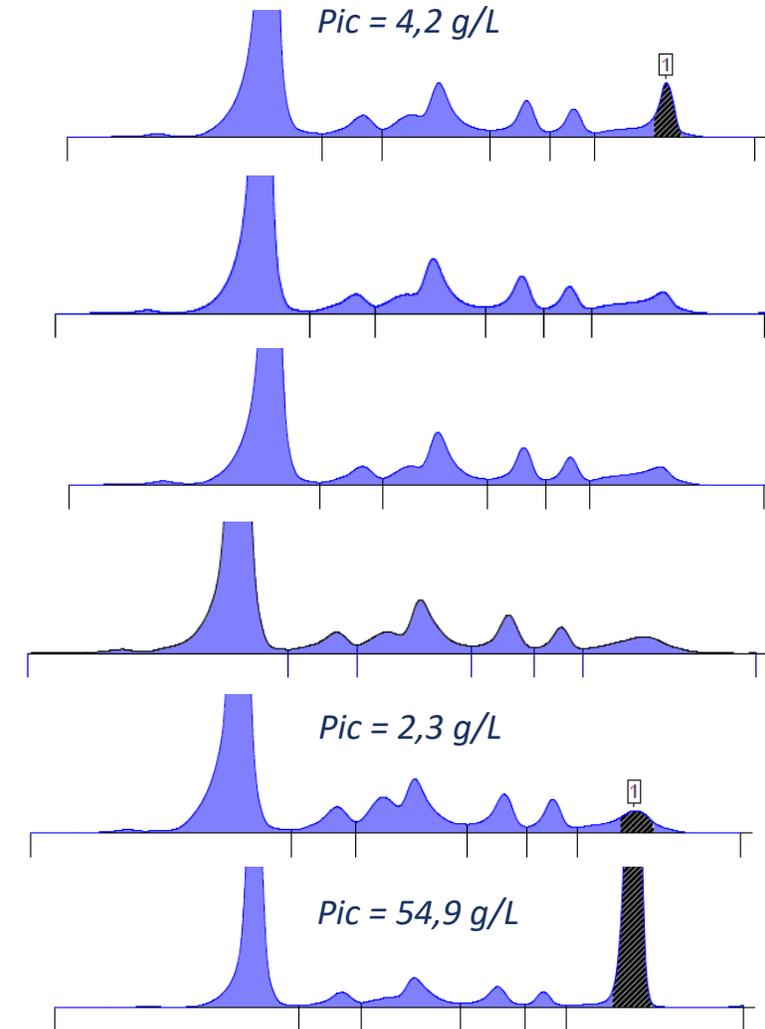
⇒ **Sous-estimation du taux de RC** en raison de l'interférence par l'Ac thérapeutique

Mais, de plus en plus, l'objectif principal des études porte sur la MRD

QUANTIFICATION EN SITUATION DE CO-MIGRATION

➤ Mme C. 87 ans

- En 2^{ème} ligne d'un MM IgG Kappa traité dans l'essai I-Dara (Ixazomib, Daratumumab)

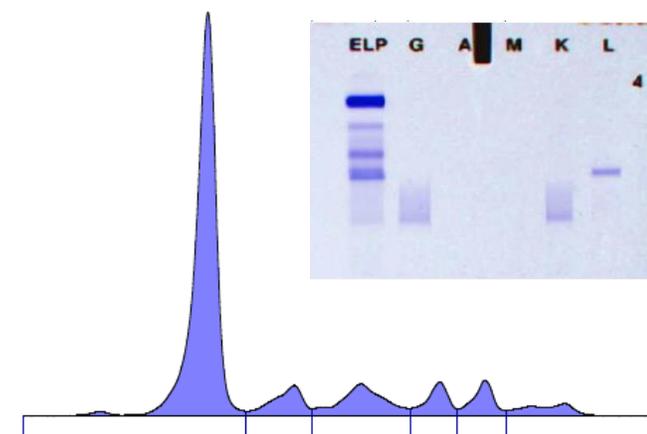


POUR CONCLURE...



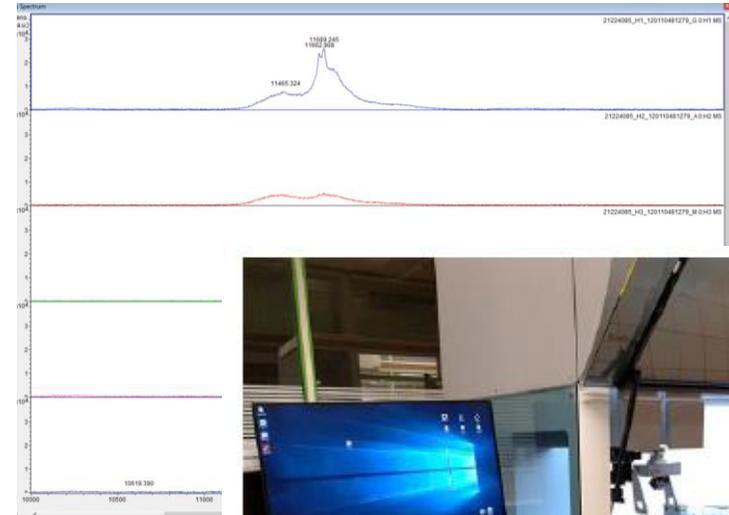
Les examens biologiques seront d'autant mieux réalisés que le laboratoire disposera des renseignements cliniques et biologiques indispensables à l'interprétation de la réponse (*a minima* la notion de traitement par Daratumumab).
L'IFM recommande le suivi des patients dans un même laboratoire, hospitalier, tout au long de la prise en charge.

- Explorations biochimiques par EPS/IF **très challengées** par toutes ces interférences mais
 - **Facilement et rapidement** accessibles
 - **Répondent toujours aux questions essentielles** au suivi des patients MM
 - Nécessité pour les biologistes d'être en **veille** face à l'explosion des immunothérapies et d'être en alerte devant l'évolution des profils des patients
- **Dialogue clinico-biologique** plus que jamais fondamental
 - Voire même le dialogue inter-labos pour le suivi des patients communs !
 - Sans le profil au diagnostic, difficile de conclure ...



POUR CONCLURE...

- Néanmoins, nécessité aujourd'hui de revisiter le standard de définition de la réponse profonde / RC immunochimique
 - Pour les patients en réponse profonde, pour les essais cliniques, pour mieux comprendre la physiopathologie du MM
 - Nombreuses insuffisances EPS/IF
 - Sensibilité analytique modérée
 - Spécificité challengée : profils oligoclonaux, MABs
 - Clairance des Ig vs cellules
 - Aujourd'hui dépassée dans les essais cliniques par la MRD





MERCI POUR VOTRE ATTENTION

Place aux nouvelles générations d'explorations biochimiques !