

Myélome multiple

Le carfilzomib dans le traitement du myélome agressif

Le carfilzomib est un inhibiteur sélectif du protéasome considéré comme un traitement ciblé et bien établi des patients atteints de myélome multiple. Il induit une réponse rapide et profonde tout en étant généralement bien toléré (1, 2). Les patients présentant un risque cytogénétique élevé, une rechute précoce et/ou un tableau clinique avancé ont particulièrement besoin d'un traitement rapide offrant une réponse profonde en première rechute. Un schéma thérapeutique contenant du carfilzomib leur permet de bénéficier d'un délai d'action rapide combiné à un effet puissant.

Dans les études de phase III ASPIRE (KRd27 vs Rd) et ENDEAVOR (Kd56 vs Vd), le carfilzomib (Kyprolis®), en tant qu'inhibiteur du protéasome de nouvelle génération, a prolongé la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) de manière significative (1, 2). Une réponse a déjà pu être observée après une durée médiane d'1,0 mois avec la triple association carfilzomib/lénalidomide/dexaméthasone (1).

L'étude ASPIRE de phase III a examiné le carfilzomib en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, comparé au traitement Rd seul (KRd27 vs Rd), chez 792 patients atteints d'un myélome en rechute ou réfractaire (1). L'association contenant du carfilzomib était significativement supérieure à Rd en termes de PFS (critère d'évaluation principal de l'étude) avec 26,3 contre 17,6 mois (HR=0,69; IC à 95% 0,57-0,83; p=0,0001). Une réponse a été obtenue chez 87,1% des patients sous KRd27 vs 66,7% sous Rd (p<0,001), avec

une rémission complète pour 31,8% patients vs 9,3%. La réponse au traitement s'est renforcée plus souvent dans le bras KRd27 que dans le bras Rd (3). L'obtention d'une rémission profonde sous KRd27 était positivement corrélée à la durée de survie sans progression et le taux de réponse continuait d'augmenter à mesure que le traitement (fig. 1) se poursuivait.

Réponse précoce et rémissions profondes sous carfilzomib

Au cours du 24e congrès de l'Association européenne d'hématologie (EHA) à Amsterdam, la Prof. Dr Katja Weisel, de l'hôpital universitaire de Tubingue, a expliqué que le carfilzomib avait la faculté d'induire une réponse très rapide (4). «Les études nous ont permis d'observer à plusieurs reprises qu'une réponse était obtenue après une période médiane d'un mois», a déclaré la professeure. Cela permet d'atteindre très

rapidement une amélioration en termes de douleur, d'anémie et de qualité de vie.

Le Dr Tilman Steinmetz, du Centre de soins oncologiques et hématologiques de Cologne, partage l'observation de la Prof. Weisel selon laquelle le traitement par carfilzomib offre un délai d'action rapide et des rémissions profondes (5). Le Prof. Dr Christoph Driessen, de l'hôpital cantonal de Saint-Gall, a également expliqué que les inhibiteurs du protéasome représentent le traitement le plus efficace pour une réduction tumorale rapide des cellules myélomateuses (6).

Une analyse post-hoc des études ASPIRE et ENDEAVOR a confirmé encore une fois que l'obtention d'une rémission plus profonde est associée à une PFS et à une OS prolongées (7). Cette évaluation provient de 126 patients du bras KRd27 en rémission complète (≥CR) et 219 patients en rémission partielle normale à très bonne (PR/VGPR), identifiés à partir des données de l'étude ASPIRE. Les patients en CR ou mieux sous KRd27 vivaient en moyenne 50,4 mois et ceux en PR/VGPR 22,1 mois sans progression. La durée médiane de survie globale de ces patients était de 67,0 et 44,2 mois respectivement.

Une autre analyse des données ASPIRE portant sur l'influence des lignes de traitement antérieures a révélé que le taux de CR était multiplié par cinq dans le bras KRd27 par rapport au bras Rd chez les patients n'ayant reçu qu'une seule ligne antérieure (8).

Les résultats concernant la réponse au traitement ont permis aux docteurs Weisel et Steinmetz de conclure que les patients en rechute précoce et/ou avec une charge tumorale élevée pouvaient bénéficier encore davantage du carfilzomib après une première rechute (5, 6). Ces observations concernent également les patients à haut risque cytogénétique qui dépendent particulièrement

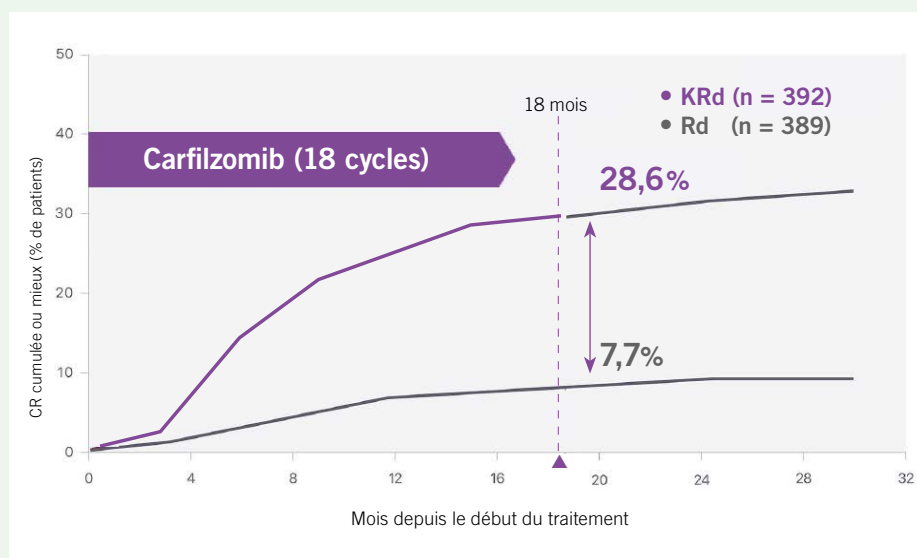


Fig. 1: Réponse complète cumulée (≥ CR) au cours du traitement KRd vs Rd (modifié d'après Dimopoulos MA et al. 2018 (3))

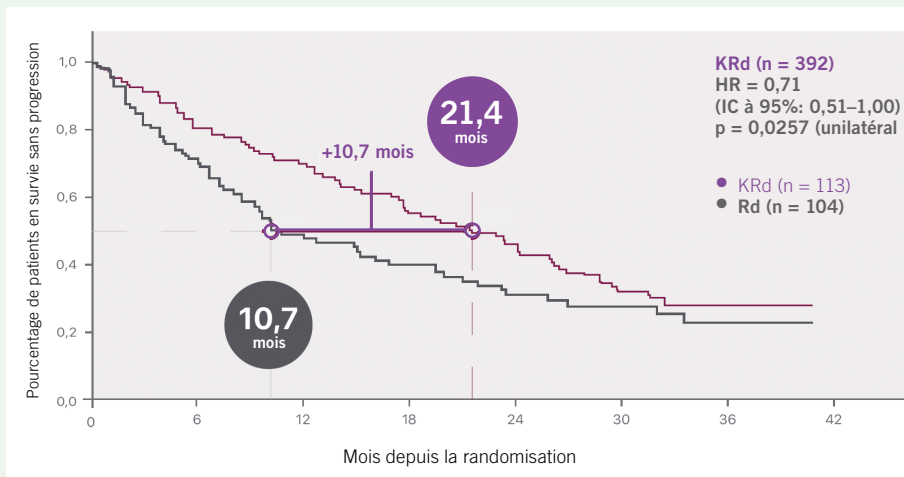


Fig. 2: Survie sans progression des patients en rechute précoce sous KRd27 versus Rd (modifié d'après Mateos MV et al. 2018 (9))

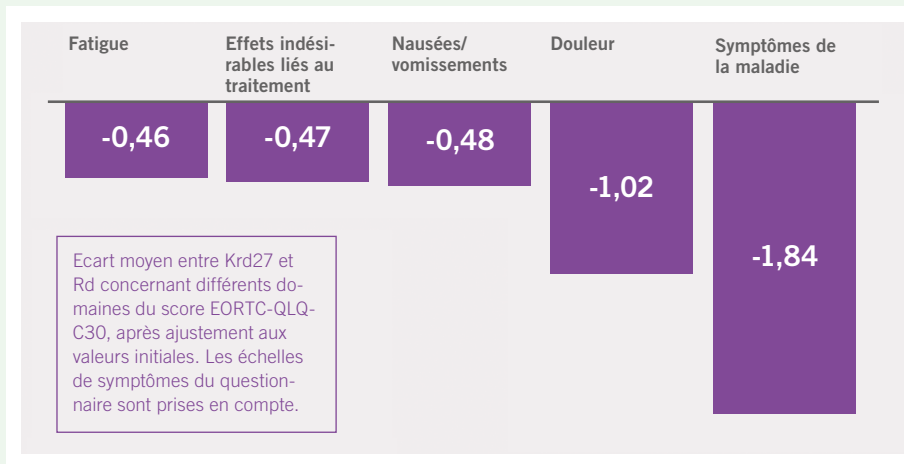


Fig. 3: Les données des patients rapportent une réduction notable des symptômes sous KRd (modifié d'après Stewart AK et al. 2016 (10))

de l'inhibition du protéasome, a expliqué le Docteur Weisel (5). Par ailleurs, le Professeur Driessen a noté que les périodes sans rechute se raccourcissent à mesure que les lignes de traitement augmentent. Il est donc important d'obtenir un intervalle sans traite-

ment le plus long possible pendant les premières lignes de traitement (7).

Une évaluation complémentaire des études ASPIRE et ENDEAVOR analysant les sous-groupes de patients en récurrence précoce ou tardive après un traitement antérieur, a éga-

lement permis de montrer que les patients en rechute précoce profitaient plus spécialement d'un schéma thérapeutique contenant du carfilzomib (9). Ces patients ont vécu 21,4 mois sans progression sous KRd27 contre 10,7 mois sous Rd (HR=0,71; IC à 95% 0,51-1,00) (fig. 2).

Bien entendu, le maintien de la qualité de vie pendant le traitement s'est également avéré essentiel. Dans l'étude ASPIRE, la qualité de vie générale, liée à la santé, observée sur 18 cycles de traitement était plus élevée sous KRd que sous Rd ($p < 0,001$), d'après les réponses au questionnaire EORTC QLQ-C30 (10). En outre, l'analyse de sous-échelles déterminantes telles que la fatigue et la douleur ont permis de constater une réduction du fardeau de la maladie et de l'importance des symptômes sous KRd (fig. 3).

Conclusions pour la pratique

Comme le soulignent les experts, tout patient atteint de myélome devrait en principe être traité avec un inhibiteur du protéasome à un moment de sa maladie. Selon les analyses de sous-groupes, tous les patients bénéficient du traitement, indépendamment p. ex. de l'âge et des facteurs de risque. Néanmoins, il est possible de déterminer des groupes de patients chez lesquels le traitement par carfilzomib est particulièrement utile. Il s'agit, entre autres, de patients avec une rechute précoce et/ou un tableau clinique avancé dont les chances d'obtenir une réponse rapide après un mois, une amélioration de la médiane de survie sans progression et une réduction notable des symptômes augmentent avec un régime contenant du carfilzomib tel que KRd. Le Prof. Dr Christoph Driessen a souligné que les inhibiteurs du protéasome sont les meilleures substances disponibles pour une réduction tumorale efficace des cellules de myélomateuses.

Références :

1. Stewart AK et al.: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 372: 142-152
2. Dimopoulos MA et al.: 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
3. Dimopoulos et al.: Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in phase III ASPIRE study. J Hematol Oncol 2018; 11: 49
4. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/kongresse/eha-icml/eha-2019/multiples-myelom-vorteile-der-therapie-mit-einem-protasominhibitor.html>
5. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/kongresse/eha-icml/eha-2019/multiples-myelom-profitierende-patientengruppen.html>
6. Article "Opinion d'expert" du Prof. Driessen tiré du healthbook TIMES Oncology Hematology 1/2019 : Driessen C. Treatment of Multiple Myeloma with Proteasome Inhibitors. hb TIMES Onco Hema. 2019 Sep; 1 (1): 36-7.
7. Weisel K et al.: Association between patient profile and outcomes of best responders to carfilzomib: A post-hoc sub-group analysis of ASPIRE and ENDEAVOR. ASH 2018; Abstr. #3299
8. Dimopoulos MA et al.: Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. Blood Cancer J 2017; 7: e554
9. Mateos MV et al.: Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A sub-group analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials. Hematol Oncol 2018; 36: 463-470
10. Stewart AK et al.: Health-related quality-of-life results from the open-label, randomized, phase III ASPIRE trial evaluating carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma. J Clin Oncol 2016; 34: 3921-3930

IMPRESSUM

Elaboration du rapport: Dr Ine Schmale

Rédaction: Regula Patscheider, lic. phil.

Contenu validé et financé par

AMGEN Switzerland SA, Rotkreuz

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach