

Myélome multiple

Traitement par carfilzomib chez les patients inéligibles au lénalidomide

D'après la Prof. Dr Katja Weisel de l'hôpital universitaire de Hamburg-Eppendorf et le Dr Tilman Steinmetz du centre de soins oncologiques et hématologiques de Cologne, chaque patient traité dans le cadre d'un myélome multiple devrait recevoir un inhibiteur du protéasome^{1,2}. Au vu de l'administration systématique de lénalidomide en première ligne de traitement, le traitement ciblé par inhibiteurs du protéasome est particulièrement pertinent chez les patients réfractaires ou inéligibles au lénalidomide. Dans les études de phase III ASPIRE (KRd27 vs Rd) et ENDEAVOR (Kd56 vs Vd), le carfilzomib (Krypolis®), en tant qu'inhibiteur du protéasome de nouvelle génération, a prolongé la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) de manière significative^{3,4}.

Le lénalidomide est désormais utilisé de manière systématique en première ligne de traitement du myélome multiple, ce qui augmente le nombre de patients réfractaires à cette molécule. En outre, lors du 24^e congrès de l'Association européenne d'hématologie (EHA) qui s'est tenu à Amsterdam, la Prof. Weisel a déclaré que certains patients ne toléraient pas bien le lénalidomide¹. Pour ces populations de patients qui gagnent en importance, le carfilzomib s'est révélé très intéressant et a montré une efficacité comparable à celle des patients non réfractaires au LEN. Le Dr Steinmetz a ajouté que ce groupe de patients comprend également de nombreux patients âgés, souffrant souvent d'insuffisance rénale². Les données de l'étude ENDEAVOR montrent l'avantage du carfilzomib par rapport au bortézomib dans la population de patients inéligibles au lénalidomide.

Le carfilzomib est supérieur au bortézomib en termes d'efficacité et de tolérance

L'étude de phase III ENDEAVOR Kd 56 vs Vd a été menée sur 929 patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire. La PFS médiane (critère d'évaluation principal) pour l'ensemble de la population étudiée était de 18,7 mois sous Kd contre 9,4 mois sous Vd (HR=0,53; IC à 95 % 0,44-0,65; p<0,0001)⁴. Les taux de réponse respectifs étaient de 67 % contre 35 %. La cohorte de patients réfractaires au lénalidomide dans l'étude ENDEAVOR a elle aussi davantage bénéficié du carfilzomib que du bortézomib. En termes de survie globale par exemple, l'avantage de survie médian était de 7,8 mois (fig. 1)⁵.

L'insuffisance rénale est une complication fréquente du myélome multiple, associée à un mauvais pronostic. Les évaluations des

sous-groupes de l'étude ENDEAVOR, avec différents degrés d'insuffisance rénale, ont confirmé la supériorité du carfilzomib sur le bortézomib en termes de PFS et d'OS, et ce, indépendamment de la fonction rénale⁶.

Dans une étude d'Orlowski et al., la PFS et l'OS étaient plus élevées sous carfilzomib que sous bortézomib, quel que soit l'âge des patients (fig. 2)^{7,5}.

Incidence des neuropathies significativement plus faible sous carfilzomib

La comparaison des deux inhibiteurs du protéasome, le carfilzomib et le bortézomib, fait apparaître des différences importantes concernant l'apparition de neuropathies périphériques douloureuses. Dans l'étude ENDEAVOR Kd56, des neuropathies périphériques (PNP), tous grades confondus, ont été observées chez 21,0 % des patients du groupe carfilzomib contre 54,6 % dans le groupe bortézomib. Les PNP de grade ≥3 concernaient 2,4 % contre 9,6 % des patients⁵. En ce qui concerne les PNP pertinentes pour les patients, c.-à-d. les PNP de grade ≥2, une incidence cinq fois plus faible a été signalée avec le carfilzomib, comparé au bortézomib (fig. 3)⁷. L'incidence plus élevée sous bortézomib est probablement due à un mécanisme de neurodégénérescence indépendant du protéasome⁸. Des essais in vitro et in vivo ont révélé que le bortézomib inhibe plusieurs structures non-protéasomiques; il s'agit d'effets « off-target » ou hors cible.

La supériorité du carfilzomib sur le bortézomib se reflète également dans la qualité de vie. Dans l'étude ENDEAVOR, la qualité de vie a été évaluée, en tant que critère exploratoire pré-défini, sur la base des questionnaires EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 et du document

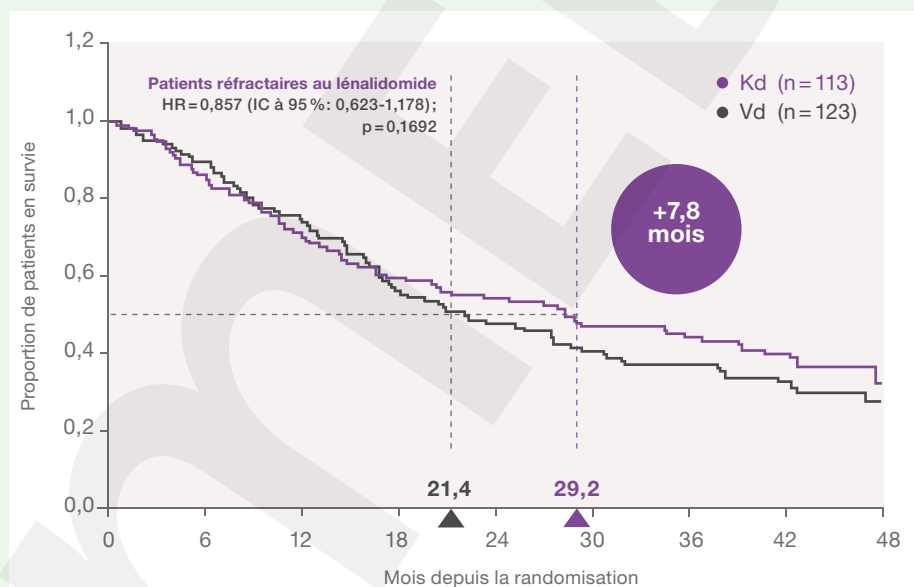


Fig. 1 : Survie globale numériquement plus longue sous Kd que sous Vd, dans la population de l'étude ENDEAVOR réfractaire au lénalidomide (mod. d'après Orlowski RZ et al.⁵)

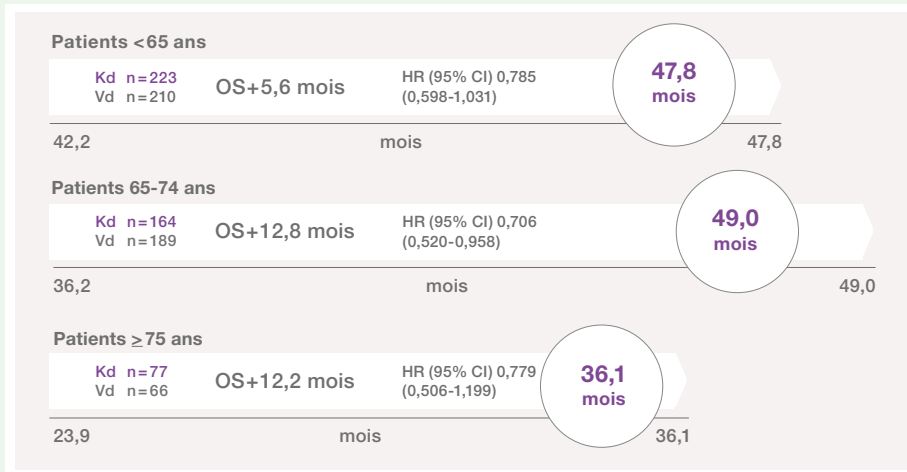


Fig. 2: OS plus longue sous carfilzomib que sous bortézomib – indépendamment de l'âge (mod. d'après Orlowski RZ et al.⁵)

FACT/GOG-Ntx « Additional Concerns » concernant la neurotoxicité⁹. Comparé au traitement par bortézomib, une amélioration significative de la qualité de vie ainsi que de la fatigue, de la douleur, des effets secondaires et du score FACT/GOG-Ntx a pu être observée sous

carfilzomib. Le délai jusqu'à la détérioration de la qualité de vie globale, comprenant également la dégradation des fonctions physiques, les nausées/vomissements, les effets secondaires et la FACT/GOG-Ntx était plus long sous carfilzomib que sous bortézomib.

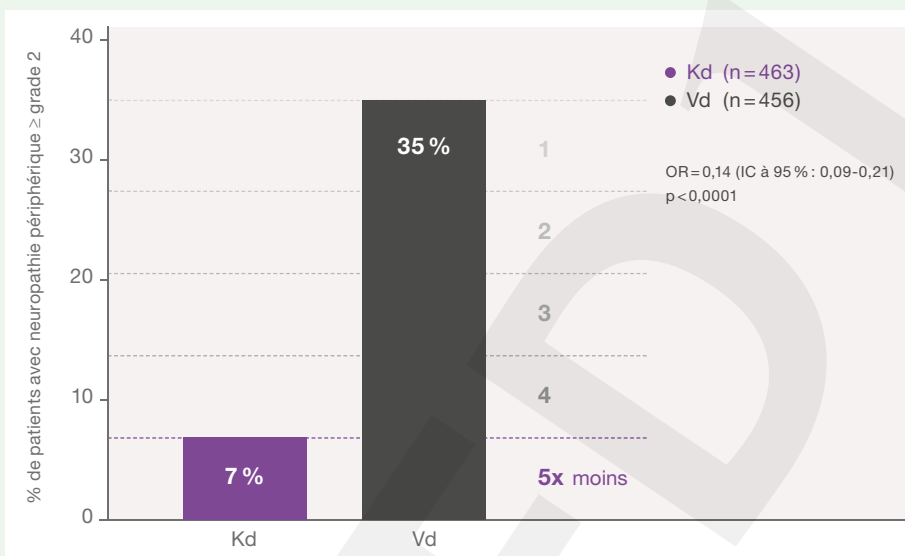


Fig. 3: Faible incidence des neuropathies périphériques (PNP) de grade ≥2 sous carfilzomib (mod. d'après Dimopoulos MA et al.⁷)

Références:

- <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/kongresse/eha-icml/eha-2019/multiples-mylom-vorteile-der-therapie-mit-einem-proteasom-inhibitor.html>
- <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/kongresse/eha-icml/eha-2019/multiples-mylom-profitierende-patienten-gruppen.html>
- Stewart AK et al.: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 372: 142-152
- 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
- Orlowski RZ et al.: Carfilzomib-dexamethasone versus bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Updated overall survival, safety, and subgroups. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2019; 19: 522-530
- Dimopoulos MA et al.: Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: A subgroup analysis of ENDEAVOR. Blood 2019; 133: 147-155
- Dimopoulos MA et al.: Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): An interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1327-1337
- Arastu-Kapur S et al.: Nonproteasomal targets of the proteasome inhibitors bortezomib and carfilzomib: A link to clinical adverse events. Clin Cancer Res 2011; 17: 2734-2743
- Ludwig H et al.: Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood Cancer J 2019; 9: 23
- <https://compendium.ch/product/1346374-kyprolis-trockensub-10-mg>

Conclusions pour la pratique

Comme le soulignent les experts du myélome, chaque patient atteint de myélome devrait en principe recevoir un inhibiteur du protéasome à un moment ou à un autre de la maladie. Selon les analyses de sous-groupes, tous les patients peuvent tirer avantage d'un traitement par carfilzomib, indépendamment de l'âge et des facteurs de risque. Néanmoins, il est possible de définir certains groupes de patients chez lesquels le traitement par carfilzomib est particulièrement utile. Parmi eux, on trouve les patients réfractaires au lénelidomide, qui ont besoin d'un traitement sans lénelidomide après la première rechute, ainsi que les patients pour lesquels le traitement par lénelidomide n'est pas adapté, par exemple, en raison de l'âge et/ou de limitations de la fonction rénale.

Autorisé en Suisse pour une administration hebdomadaire

En Suisse, l'association Kd est autorisée depuis 2017 à raison de 56mg/m² deux fois par semaine, conformément à l'étude ENDEAVOR, ainsi qu'à une dose de 70mg/m² une fois par semaine, conformément à l'étude A.R.R.O.W.¹⁰. **La prise une fois par semaine rend désormais possible le traitement par Kd de patients chez lesquels une perfusion deux fois par semaine était auparavant hors de question – par exemple, en raison d'un trajet trop long ou de circonstances aggravantes.** Le traitement par Kd, à la fois efficace et exempt de lénelidomide, devient par conséquent une option envisageable pour une cohorte de patients plus étendue.

MENTIONS LÉGALES

Rapport: Dr Ine Schmale

Rédaction: Regula Patscheider

Responsabilité du contenu et financement:
AMGEN Switzerland AG, Rotkreuz

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach

Kyprolis® (carfilzomib): Inhibiteur irréversible du protéasome. Indication: Kyprolis® en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou avec la dexaméthasone seule est indiqué dans le traitement du myélome multiple en rechute chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Posologie/mode d'emploi: En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone: Kyprolis® est administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes, pendant deux jours consécutifs chaque semaine pendant 3 semaines (jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16), suivies d'une période de repos de 12 jours (jours 17 à 28). Chaque période de 28 jours est considérée comme un cycle de traitement. La dose initiale est de 20 mg/m² (max. 44 mg) les jours 1 et 2 du cycle 1. La dose sera augmentée à 27 mg/m² (max. 60 mg) le jour 8 du cycle 1. A partir du cycle 13, les doses de Kyprolis® sont supprimées les jours 8 et 9. En association avec Kyprolis®, le lénalidomide est administré à la dose de 25 mg les jours 1 à 21 et la dexaméthasone à la dose de 40 mg les jours 1, 8, 15 et 22. En association avec la dexaméthasone seule, deux fois par semaine: Kyprolis® est administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes, pendant deux jours consécutifs chaque semaine pendant 3 semaines (jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16), suivies d'une période de repos de 12 jours (jours 17 à 28). Chaque période de 28 jours est considérée comme un cycle de traitement. La dose initiale est de 20 mg/m² (max. 44 mg) les jours 1 et 2 du cycle 1. La dose sera augmentée à 56 mg/m² (max. 123 mg) le jour 8 du cycle 1. En association avec Kyprolis®, la dexaméthasone est administrée à la dose de 20 mg les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23. En association avec la dexaméthasone seule, une fois par semaine: Kyprolis® est administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes une fois par semaine (jours 1, 8 et 15) durant trois semaines, suivies d'une période de repos de 13 jours (jours 16 à 28). Chaque période de 28 jours est considérée comme un cycle thérapeutique. La dose initiale est de 20 mg/m² (max. 44 mg) le jour 1 du cycle 1. La dose doit être augmentée à 70 mg/m² (max. 154 mg) le jour 8 du cycle 1. 40 mg de dexaméthasone sont administrés les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle et le jour 22 des cycles 1 à 9 uniquement. Contre-indications: Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Mises en garde et précautions: Après l'administration de Kyprolis®, ont été observés: toxicité pulmonaire (détresse respiratoire aiguë, insuffisance respiratoire aiguë, maladies pulmonaires infiltratives diffuses aiguës), affections cardiaques (insuffisance cardiaque, ischémie myocardique, infarctus du myocarde), hypertension pulmonaire, dyspnée, hypertension (notamment crises et urgences hypertensives), insuffisance rénale aiguë, syndrome de lyse tumorale, réactions liées à la perfusion, thrombose veineuse (une thromboprophylaxie est recommandée), hémorragie, thrombocytopénie, insuffisance hépatique, microangiopathie thrombotique (notamment purpura thrombotique thrombocytopénique et syndrome hémolytique et urémique (PTT/SHU)) et syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible. Interactions: La prudence est recommandée en association avec des substrats du CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 ou 2B6 (p.ex. contraceptifs oraux). Grossesse/allaitement: Kyprolis® n'est pas recommandé chez la femme enceinte et chez les femmes et les hommes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace. On ignore si le carfilzomib est excrété dans le lait maternel. Effets indésirables: Les plus fréquents (> 20 %): anémie, fatigue, thrombocytopénie, nausées, diarrhée, pyrexie, dyspnée, infection des voies respiratoires, toux, neutropénie. Les plus graves: insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, ischémie myocardique, syndrome interstitiel pulmonaire, pneumopathie, syndrome de détresse respiratoire aiguë, insuffisance respiratoire aiguë, hypertension pulmonaire, dyspnée, hypertension incluant des crises hypertensives, atteinte rénale aiguë, syndrome de lyse tumorale, réactions liées à la perfusion, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie intracrânienne, hémorragie pulmonaire, thrombocytopénie, hépatotoxicité avec insuffisance hépatique, SEPR, microangiopathie thrombotique, PTT/SHU. Présentations: 1 flacon avec 10 mg, 30 mg ou 60 mg de carfilzomib. Pour de plus amples informations, veuillez consulter l'information professionnelle sur www.swissmedinfo.ch. Catégorie de vente: A. Titulaire de l'autorisation: Amgen Switzerland AG, Risch; Domicile: 6343 Rotkreuz. CH-P-CARF-0719-076650