

Carfilzomib/dexaméthasone versus bortézomib/dexaméthasone en deuxième ligne de traitement

Avantage significatif en termes de survie sans progression et survie globale prolongées lors de myélome multiple en rechute/réfractaire

Au cours de l'étude de phase 3 (randomisée et ouverte) ENDEAVOR, l'efficacité et la sécurité d'emploi du carfilzomib associé à la dexaméthasone ont été comparées à l'ancien traitement standard associant le bortézomib à la dexaméthasone (1, 6). En se basant sur les données de cette étude, Swissmedic a étendu en février 2017 l'autorisation du carfilzomib dans le myélome multiple en rechute/réfractaire à l'association carfilzomib/dexaméthasone à partir de la deuxième ligne de traitement (2).

PFS médiane doublée sous Kd par rapport à Vd

Dans le cadre de l'étude ENDEAVOR, 929 patients atteints d'un myélome multiple en rechute/réfractaire et qui avaient suivi entre un et trois traitements antérieurs ont été randomisés pour recevoir un traitement par carfilzomib/dexaméthasone (Kd, N=464) ou bortézomib/dexaméthasone (Vd, N=465). **La survie médiane sans progression (PFS) a été nettement prolongée dans le groupe Kd; 18,7 mois contre 9,4 mois sous Vd (tab. 1) (1).** Le taux de réponse global (ORR) s'élevait à 77% sous Kd et la durée

médiane de la réponse (DOR) était de 21,3 mois. 13% des patients du groupe carfilzomib ont atteint une réponse complète (vs 6% sous Vd, $p=0,0010$) et 54% ont obtenu une très bonne réponse partielle (vs 29% sous Vd, $p<0,0001$). **Par ailleurs, la durée de survie globale médiane sous Kd a augmenté de 7,6 mois sous Kd (47,6 mois) par rapport à Vd (fig. 1) (6).** L'anémie (Kd 14% vs Vd 10%), l'hypertension artérielle (9% vs 3%), la thrombopénie (8% vs 9%) et la pneumonie (7% vs 8%) comptaient parmi les effets indésirables ≥ 3 e grade les plus fréquents.

Analyse de sous-groupe: influence des traitements antérieurs

De nombreux facteurs comme l'âge des patients, les comorbidités, la durée de rémission ou encore le nombre et le type de traitements antérieurs influencent la décision thérapeutique lors d'une rechute (4). Une analyse de sous-groupe réalisée dans le cadre de l'étude ENDEAVOR a évalué l'influence du nombre et du type de traitements antérieurs sur le traitement par Kd (3). Quel que soit le nombre de lignes thérapeutiques antérieures (une, deux ou trois), une PFS, un ORR et une DOR médians nettement prolongés ont été observés sous Kd par rapport à Vd (tab.1). Dans le groupe sous Kd, la PFS médiane était de 22,2 mois après un traitement antérieur (vs 10,1 mois sous Vd) et de 14,9 mois après deux/trois traitements antérieurs (vs 8,4 mois sous Vd). La PFS sous Kd s'élevait à 81,9% après un traitement antérieur et à 72,0% après deux/trois traitements antérieurs (tab.1). Les patients sous Kd étaient plus nombreux à atteindre une réponse complète et la DOR était estimée à 21,3 mois après une ligne de traitement antérieure. En revanche, il n'a pas été possible d'évaluer la DOR après deux/trois traitements antérieurs (tab.1) (3). Le bénéfice de survie observé sous Kd ne dépendait pas non

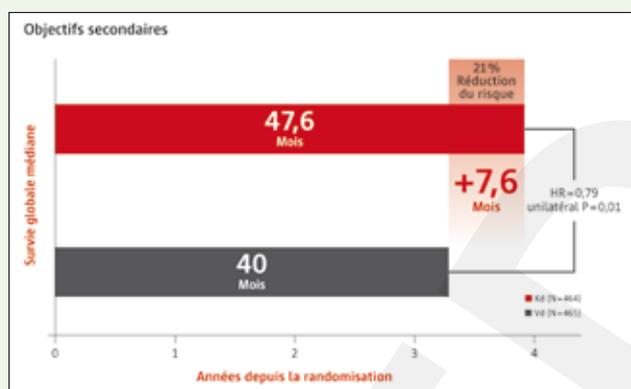


Fig. 1 : Dans le groupe sous Kd, la durée de la survie globale a été significativement augmentée.

Kd: carfilzomib/dexaméthasone, Vd: bortézomib/dexaméthasone, HR: hazard ratio.

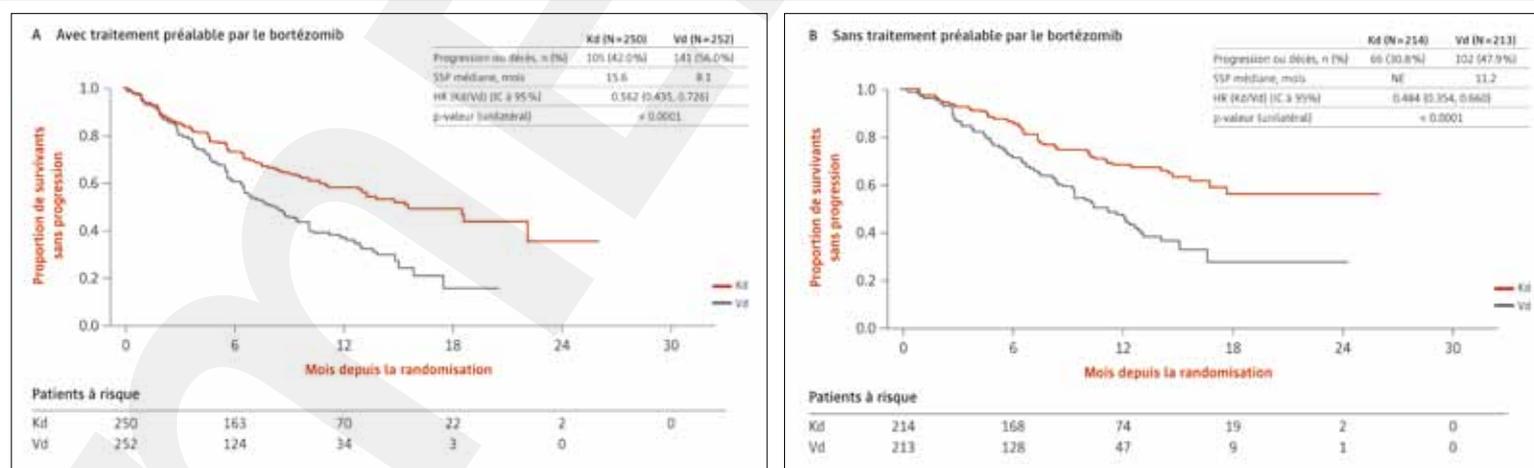


Fig. 2 : Influence du traitement antérieur par le bortézomib sur la PFS médiane sous carfilzomib/dexaméthasone ou bortézomib/dexaméthasone. A) Patients précédemment traités par le bortézomib B) Patients sans traitement précédent par le bortézomib (3).

Kd: carfilzomib/dexaméthasone, Vd: bortézomib/dexaméthasone, PFS: survie sans progression, HR: hazard ratio

plus du nombre de traitements antérieurs (HR 0,83 après un précédent traitement; HR 0,76 après deux/trois traitements antérieurs) (6). Chez les patients prétraités par bortézomib, la PFS médiane était de 15,6 mois sous Kd et de 8,1 mois sous Vd (fig. 2A, tab. 1). Sans prétraitement par bortézomib, il n'a en revanche pas été possible d'évaluer la PFS médiane dans le groupe Kd (fig. 2B, tab. 1). Chez les patients prétraités par bortézomib, l'ORR s'élevait à 71,2% sous Kd et à 83,6% sans prétraitement par bortézomib (tab. 1). Concernant le bénéfice de survie observé sous Kd, aucune influence de la part d'un prétraitement par bortézomib n'a pu être constatée (HR 0,75 pour Kd vs Vd sans prétraitement par bortézomib; HR 0,84 pour Kd vs Vd avec prétraitement par bortézomib) (6). Avec, mais aussi sans prétraitement par lénalidomide, une amélioration significative de la PFS médiane et de l'ORR a été démontrée sous Kd par rapport à Vd (tab. 1) (3). Les résultats concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi de Vd dans l'analyse de sous-groupe coïncident avec ceux de la population totale ENDEAVOR (1, 3).

Neuropathies périphériques nettement plus fréquentes sous bortézomib

La neuropathie périphérique est un effet secondaire fréquent et souvent difficile à contrôler, qui peut survenir suite à un myélome (20%) ou un traitement (75%). La qualité de vie des patients en est grandement affectée et une réduction de la dose thérapeutique s'avère souvent nécessaire (5). **Dans l'étude ENDEAVOR, l'incidence de neuropathie périphérique (≥ 2^e grade) était nettement inférieure sous Kd que sous Vd.** 32% des patients dans le groupe Vd ont souffert de cet effet indésirable. A contrario, le taux de neuropathies périphériques dans le groupe Kd n'était que de 6% (Odds Ratio 0,14, p<0,0001) (1). Chez 2% des patients sous Vd, l'étude a dû être interrompue à cause d'une neuropathie périphérique (vs 0% sous Kd). 62% de toutes les réductions de dose de Vd étaient dues à une neuropathie périphérique (vs 7% sous Kd) (1). L'analyse de sous-groupe portant sur l'influence de traitements antérieurs a démontré un effet plus cohérent (3). Le profil de sécurité d'emploi du carfilzomib décrit dans cette analyse de sous-groupe était globalement similaire à celui de l'étude ENDEAVOR (3).

Etude ENDEAVOR (1)			
	Carfilzomib / dexaméthasone	Bortézomib / dexaméthasone	
TTNT	26,1 mois	14,5 mois	HR=0,49; p<0,0001)
PFS médiane	18,7 mois	9,4 mois	HR 0,53; p<0,0001
ORR	77%	63%	Odds Ratio 2,03; p<0,0001
DOR médiane	21,3 mois	10,4 mois	
Analyse de sous-groupe (3)			
	Carfilzomib / dexaméthasone	Bortézomib / dexaméthasone	
1 traitement antérieur			
PFS médiane	22,2 mois	10,1 mois	HR 0,45; p<0,0001
ORR	81,9%	65,5%	p<0,0001
DOR médiane	21,3 mois	14,1 mois	
≥ 2 traitements antérieurs			
PFS médiane	14,9 mois	8,4 mois	HR 0,60; p<0,0001
ORR	72,0%	59,7%	p=0,0026
DOR médiane	NE	10,3 mois	
Prétraitement par bortézomib			
PFS médiane	15,6 mois	8,1 mois	HR 0,56; p<0,0001
ORR	71,2%	60,3%	
Prétraitement sans bortézomib			
PFS médiane	NE	11,2 mois	HR 0,48; p<0,0001
ORR	83,6%	65,3%	
Prétraitement par lénalidomide			
PFS médiane	12,9 mois	7,3 mois	HR 0,69; p=0,0052
ORR	70,1%	59,3%	
Prétraitement sans lénalidomide			
PFS médiane	22,2 mois	10,2 mois	HR 0,43; p<0,0001
ORR	81,2%	64,6%	

Tab. 1: Résultats de l'étude ENDEAVOR (1, 3, 7)

PFS: survie sans progression, ORR: taux de réponse globale, DOR: durée de la réponse, CR: réponse complète, PR: réponse partielle, NE: not estimable, HR: hazard ratio (risque relatif)

BILAN

L'étude ENDEAVOR a démontré un allongement significatif de la PFS médiane sous Kd vs Vd chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute/réfractaire à partir de la deuxième ligne de traitement (1). Un allongement de la durée de survie globale a par ailleurs été observé sous Kd (6). Le bénéfice de PFS et l'allongement de la durée de survie globale dans le bras Kd ont été constatés, indépendamment du nombre de traitements antérieurs et d'un prétraitement par bortézomib (3, 6). Les neuropathies périphériques étaient nettement plus rares sous Kd que sous Vd (1). Sur la base des données de l'étude ENDEAVOR, l'indication du carfilzomib a été étendue en février 2017 de l'indication KRd d'ASPIRE à l'association Kd, carfilzomib et dexaméthasone à partir de la deuxième ligne de traitement (2).

Bibliographie:

1. Dimopoulos MA, et al. (2016) 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* 17:27-38
2. Information sur le médicament Kyprolis® (carfilzomib). <http://www.swissmedicinfo.ch/>.
3. Moreau P, et al. (2017) Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 31(1):115-122.
4. Samaras P, et al. (2015) Current status and updated recommendations for diagnosis and treatment of plasma cell myeloma in Switzerland. *Swiss medical weekly* 145:w14100.
5. Terpos E, et al. (2015) European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 100(10):1254-1266.
6. Dimopoulos MA, et al. (2017) Overall survival of patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in the randomized phase 3 ENDEAVOR trial. Presented at: 16th International Myeloma Workshop; March 1-4, Abstract, 2017; New Delhi, India
7. Siegel DS, et al. (2017) Updated Results from ASPIRE and ENDEAVOR, Randomized, Open-Label, Multicenter Phase 3 Studies of Carfilzomib in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Updated Results from ASPIRE and ENDEAVOR, Randomized, Open-Label, Multicenter Phase 3 Studies of Carfilzomib in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Presented at: 16th International Myeloma Workshop; March 1-4, Abstract 335, 2017; New Delhi, India

IMPRESSUM

Rapport: Dr Catherine Haberthür-Müller, IACULIS GmbH, Zurich

Rédaction: Dr Heidrun Ding

Responsable du contenu de cet article:
AMGEN Switzerland SA, Dammstrasse 21, 6301 Zoug,
www.amgen.ch

© Aertzeverlag **medinfo** AG, Erlenbach