

## Myélome multiple

# Extension d'indication: Association de carfilzomib, dexaméthasone et daratumumab hautement efficace en cas de rechute

Jusqu'ici, le carfilzomib n'était autorisé que pour traiter le myélome multiple en rechute / réfractaire, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (Krd) ou avec la dexaméthasone seule (Kd) (1). Le carfilzomib est désormais autorisé en association avec l'anticorps daratumumab dirigé contre le CD-38 et la dexaméthasone (KdD), sur la base des résultats de l'étude CANDOR, un essai de phase III, ouvert, multicentrique et randomisé. Les nouvelles données de l'étude CANDOR (2) ont été présentées lors du congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH) 2020 (3).

Dans l'étude CANDOR, 466 patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire ont été randomisés avec un ratio de 2:1 dans les bras de traitement carfilzomib, dexaméthasone et daratumumab (KdD) ou carfilzomib et dexaméthasone (Kd) (2). Les critères d'inclusion étaient: 1 à 3 lignes thérapeutiques antérieures et au moins une réponse partielle à l'une d'entre elles. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (PFS).

## Allongement significatif de la survie sans progression à 28,6 mois

Les patients ont été recrutés entre le 13 juin 2017 et le 25 juin 2018. L'âge médian des patients était de 64 ans, avec la moitié des patients âgés de 65 ans et 9 % (KdD) voire 14 % (Kd) des patients âgés de 75 ans. 95 % des patients se trouvaient en bon, voire très

bon état général (ECOG PS 0-1) et 5 % en moins bon état général (ECOG PS 2). Environ la moitié des patients des deux bras de traitement présentaient un risque cytogénétique bien identifié, considéré comme standard pour les deux tiers et élevé pour le tiers restant (t(4;14), t(14;16), ou del (17p)). Les patients avaient suivi 2 lignes thérapeutiques antérieures (valeur médiane). 63 % des patients du bras KdD avaient déjà bénéficié d'une transplantation de cellules souches, contre 49 % dans le bras Kd. Dans l'ensemble, 42 % des patients inclus avaient déjà suivi un traitement par lénalidomide et 33 % des patients y étaient réfractaires. 90 % avaient été traités par bortézomib et 29 % y étaient réfractaires.

Une période d'observation médiane de 27 mois a permis de confirmer un bénéfice significatif de plus d'un an en termes

de PFS pour les patients sous KdD par rapport à Kd (HR=0,59 ; IC à 95 % 0,45-0,78) dans le cadre de la mise à jour des données au congrès de l'ASH 2020 (fig. 1) (3). La PFS médiane était de 28,6 mois sous KdD contre 15,2 mois sous Kd. Les analyses montrent que tous les sous-groupes profitent du traitement par KdD, comme l'explique Meletios A. Dimopoulos. Les patients ayant suivi un traitement antérieur par lénalidomide (HR=0,49 ; IC à 95 % 0,33-0,74), mais aussi les patients réfractaires à cette substance (HR= 0,46; IC à 95 % 0,28-0,73) bénéficient particulièrement du schéma thérapeutique de KdD (fig. 2) (3).

## Rémissions profondes sous carfilzomib-daratumumab

L'analyse primaire a déjà permis d'identifier une meilleure réponse avec l'association KdD qu'avec Kd (ORR 84 % vs 75 %) (2). 29 % des patients ont obtenu une réponse complète contre 10 % dans l'autre groupe, et 69 % au moins une bonne rémission partielle contre 49 %. L'association de daratumumab, de carfilzomib et dexaméthasone a abouti à des rémissions plus profondes, ainsi que l'ont démontré Ola Landgren et al. lors du congrès de l'ASH 2020, en mettant l'accent sur la MRD négative. **Sous KdD, 22,8 % des patients n'avaient plus aucune maladie résiduelle détectable (contre 5,8 % des patients sous Kd seul).** 13,5 % des patients ont présenté une CR et une MRD négative sous KdD contre 3,2 % sous Kd (OR=0,95; p<0,0001). Après seulement 12 mois de traitement, 17,6 % des patients avaient déjà une MRD négative (contre 3,9 % dans l'autre groupe), et

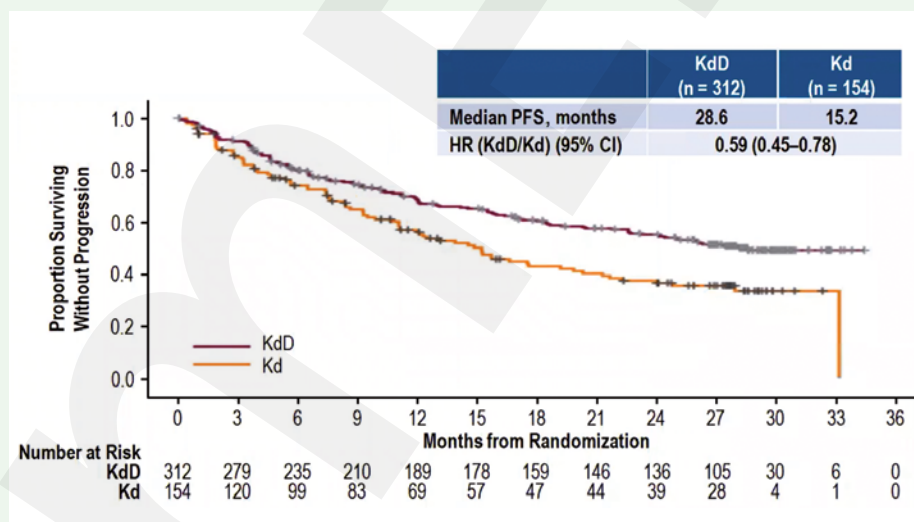


Abb. 1: Survie sans progression (PFS) sous KdD vs Kd dans l'étude CANDOR (mod. d'après (3))

## Bonne tolérance cohérente de la nouvelle association

L'ajout de daratumumab au carfilzomib et à la dexaméthasone a entraîné une légère augmentation de la fréquence des effets indésirables de grade  $\geq 3$  (87,0% versus 75,8%) et des effets indésirables fatals (8,8% versus 4,6%) (3). Toutefois, en procédant à un ajustement pour tenir compte de la durée d'exposition, la différence pour 100 patients-années n'est que minime, tant pour les effets indésirables de grade  $\geq 3$  (171,2 versus 151,9) que pour les événements fatals (6,9 versus 5,6). Les effets indésirables associés au traitement présentant un intérêt particulier (grade  $\geq 3$ ) ont été plus fréquents dans le bras KdD pour les infections respiratoires (33,8% vs 16,3%), les réactions sur le site d'injection (14,3% vs 5,2%), les neuropathies (1,9% vs 0) et les neutropénies (9,4% vs 6,5%). À l'inverse, avec l'ajout du daratumumab, les insuffisances cardiaques (grade  $\geq 3$ : 3,9% vs 8,5%) et les insuffisances rénales aiguës (grade 3: 3,2% vs 6,5%) ont diminué.

## Conclusion

L'association de carfilzomib, dexaméthasone et daratumumab constitue une option thérapeutique efficace chez les patients atteints de myélome réfractaire ou en rechute. Dans l'étude CANDOR, le schéma thérapeutique de KdD a permis d'obtenir un allongement significatif de la survie ainsi que des rémissions plus profondes. Ces avancées concernent tout particulièrement les patients déjà traités par lénalidomide ou réfractaires à cette substance.

- \* Est considérée comme précoce toute rechute <12 mois à compter de l'instauration de la ligne thérapeutique précédente.
- \* Les rechutes tardives sont celles qui surviennent plus de 12 mois à compter de l'instauration de la ligne thérapeutique précédente (à l'exception du sous-groupe de patients qui n'ont reçu qu'une seule ligne thérapeutique antérieure, auxquels s'appliquait un seuil de 18 mois pour distinguer une rechute précoce d'une rechute tardive)

## IMPRESSUM

**Rapport:** Dr Ine Schmale

**Rédaction:** lic. phil. Regula Patscheider

**Source:** 62nd ASH Annual Meeting and Exposition, 5-8 décembre 2020

Contenu sous la responsabilité et financé par **AMGEN Suisse SA**, Rotkreuz

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach

| Subgroup                                | KdD (n = 312)       |                       | Kd (n = 154)        |                       | KdD better | Kd better | Hazard ratio for KdD vs Kd (95% CI) |
|-----------------------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|------------|-----------|-------------------------------------|
|                                         | Events/<br>Patients | Median PFS,<br>months | Events/<br>Patients | Median PFS,<br>months |            |           |                                     |
| <b>Number of prior lines of therapy</b> |                     |                       |                     |                       |            |           |                                     |
| 1                                       | 52/133              | NE                    | 30/67               | 21.3                  |            |           | 0.66 (0.42, 1.04)                   |
| $\geq 2$                                | 88/179              | 24.2                  | 55/87               | 12.5                  |            |           | 0.55 (0.39, 0.78)                   |
| <b>Refractory to PI</b>                 |                     |                       |                     |                       |            |           |                                     |
| No                                      | 86/212              | NE                    | 50/99               | 16.6                  |            |           | 0.58 (0.40, 0.82)                   |
| Yes                                     | 54/100              | 13.1                  | 35/55               | 8.7                   |            |           | 0.65 (0.42, 1.00)                   |
| <b>Prior lenalidomide exposure</b>      |                     |                       |                     |                       |            |           |                                     |
| No                                      | 83/189              | NE                    | 38/80               | 21.3                  |            |           | 0.64 (0.43, 0.95)                   |
| Yes                                     | 57/123              | 25.9                  | 47/74               | 11.1                  |            |           | 0.49 (0.33, 0.74)                   |
| <b>Refractory to lenalidomide</b>       |                     |                       |                     |                       |            |           |                                     |
| No                                      | 94/213              | 28.6                  | 50/99               | 19.9                  |            |           | 0.63 (0.44, 0.90)                   |
| Yes                                     | 46/99               | 28.1                  | 35/55               | 11.1                  |            |           | 0.46 (0.28, 0.73)                   |

CI, confidence interval; NE, not estimable; PFS, progression-free survival; PI, proteasome inhibitor.

Abb. 2: Analyse de sous-groupes pour certains paramètres de l'étude CANDOR (mod. d'après (3))

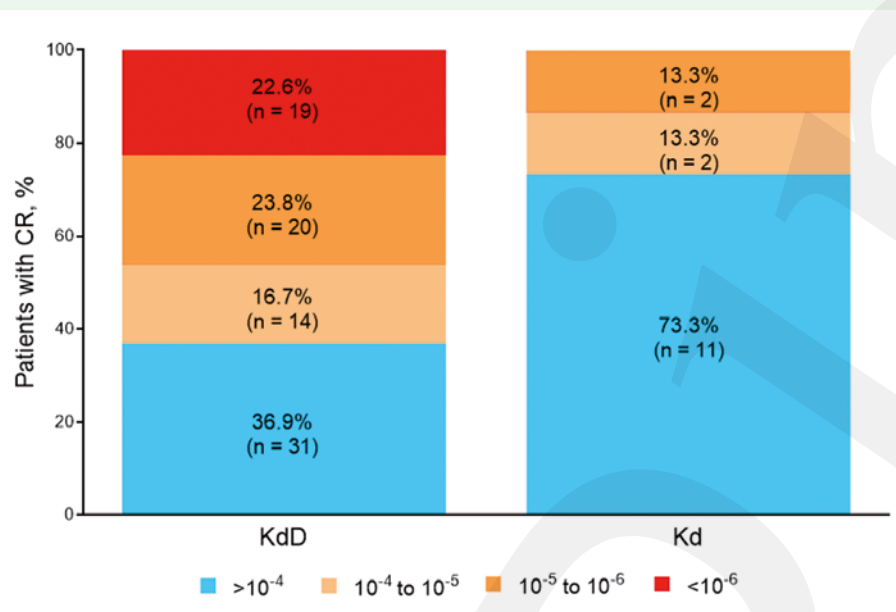


Abb. 3: Importance de la réponse MRD chez les patients avec rémission complète sous KdD vs Kd (mod. d'après (4))

12,5% présentaient à la fois une MRD négative et une rémission complète (contre 1,3%). Dans le groupe de patients avec une réponse complète à 12 mois, les rémissions MRD ont été plus profondes et plus fréquentes sous KdD que sous Kd (fig.3) (4). Ce bénéfice apporté par KdD en termes de rémission profonde a été constaté dans tous les sous-groupes pertinents au plan clinique.

Une nouvelle évaluation de l'étude CANDOR présentée au congrès de l'ASH 2020 par Katja Weisel a confirmé la meilleure efficacité du schéma thérapeutique de KdD par rapport à Kd, que ce soit chez les patients en rechute précoce ou chez ceux en rechute plus tardive\*, y compris dans les populations ayant suivi seulement une, voire deux lignes thérapeutiques antérieures (5).

## Références:

- https://compendium.ch - Kyprolis
- Dimopoulos M et al.: Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): Results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2020; 396: 186-197
- Dimopoulos M et al.: Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Updated efficacy and safety results of the phase 3 CANDOR study. ASH 2020, Abstr. #2325
- Landgren O et al.: Evaluation of minimal residual disease (MRD) negativity in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated in the CANDOR study. ASH 2020, Abstr. #2282
- Weisel K et al.: Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Subgroup analysis of the phase 3 CANDOR study in patients with early or late relapse. ASH 2020, Abstr. #2287