

Des résultats décevants pour l'association carfilzomib-melphalan-prednisone en première ligne du myélome des sujets âgés

Zoé Van de Wyngaert

L'association velcade, melphalan et prednisone (VMP) est un traitement standard du myélome multiple des sujets non éligibles à une intensification thérapeutique. Dans l'étude VISTA, pour les patients traités par VMP, le délai jusqu'à progression était de vingt-quatre mois, avec obtention d'au moins une très bonne réponse partielle (TBRP) dans 71 % des cas [1]. Le carfilzomib est un inhibiteur irréversible du protéasome, récemment approuvé dans le traitement du myélome multiple en rechute. L'essai ENDEAVOR a montré que l'association carfilzomib (20/56 mg/m², schéma bihebdomadaire) et dexaméthasone est associée à une survie sans progression (SSP) supérieure à l'association velcade-dexaméthasone : de 18,7 *versus* 9,4 mois ($p < 0,0001$) [2].

L'essai CLARION compare l'association carfilzomib-melphalan-prednisone (KMP) au VMP, chez des sujets atteints de myélome multiple non éligibles à une intensification thérapeutique [3]. Dans cet essai de phase III randomisé en ouvert, le carfilzomib était administré à J1-2, J8-9, J22-23 et J29-30, à la dose de 20 puis 36 mg/m² ; le velcade était administré selon le schéma VISTA [1] ; le melphalan (9 mg/m²) et la prednisone (60 mg/m²) étaient administrés de J1 à J4 dans les deux groupes. Les patients

recevaient neuf cycles de quarante-deux jours. Neuf cent cinquante-cinq (955) patients ont été inclus, 478 dans le groupe KMP et 477 dans le groupe VMP. L'âge médian était de 72 ans. La SSP médiane était de 22,4 *versus* 22,1 mois, respectivement ($p = 0,159$). La survie globale (SG) était de 77,6 et 80,1 % à 27 mois, sans différence entre les deux groupes ; la survie médiane n'était pas atteinte. Le taux de patients obtenant au moins une TBRP était de 61,3 % dans le groupe KMP *versus* 49,3 % dans le groupe VMP. La durée de réponse médiane était de 25,2 *versus* 22,8 mois, respectivement. Dans la population globale, 15,6 % des patients avaient une maladie résiduelle indétectable, sans différence significative entre les deux groupes. La fréquence des effets secondaires de grade ≥ 3 était similaire dans les deux groupes, de 74,7 *versus* 76,2 %, respectivement. En revanche, le profil de toxicité était différent, avec plus d'hypertension artérielle (21,9 %), d'insuffisance cardiaque (6,5 %) et d'insuffisance rénale aiguë (6,1 %) dans le groupe KMP, et des neuropathies périphériques plus fréquentes avec le VMP (13,6 %) ; 49,6 % des patients du groupe KMP ont présenté des effets indésirables graves (grade ≥ 4) *versus* 42,1 % dans le groupe VMP.

L'association KMP ne semble donc pas apporter de gain de SSP ni

de SG par rapport au schéma de référence VMP. Le profil de toxicité est différent, mais la fréquence d'effets indésirables graves semble plus grande avec le KMP. Ceci est préoccupant chez des sujets âgés, chez qui la tolérance du traitement est un aspect majeur dans le choix thérapeutique.

Le schéma KMP, tel que rapporté ici, semble donc être une association trop toxique chez les sujets âgés, et ne s'accompagne pas de bénéfice en termes de SG ou de SSP. Une administration hebdomadaire du carfilzomib [4], ou des doses diminuées, pourrait peut-être améliorer la tolérance de ce traitement chez les sujets non éligibles à une intensification thérapeutique.]

Références

[1] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *The New England journal of medicine* 2008 ; 359 : 906-17.

[2] Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, 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. *The Lancet Oncology* 2016 ; 17 : 27-38.

[3] Facon T, Lee JH, Moreau P, et al. Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2019 ; 133 : 1953-63.

[4] Richez V, Gruchet C, Guidez S, et al. Carfilzomib weekly 20/56 mg/m², lenalidomide and dexamethasone for early relapsed refractory multiple myeloma. *Am J Hematol* 2019 ; 94 : E17-20.

Adjonction de busulfan au melphalan en conditionnement de l'autogreffe de cellules souches dans le myélome multiple

Nicolas Stocker

Les progrès thérapeutiques récents, tels que le développement des agents immunomodulateurs,

des inhibiteurs du protéasome ou des anticorps monoclonaux, ont significativement amélioré la survie des patients atteints de myélome multiple [1]. Cependant, l'intensification

thérapeutique suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (auto-CSH) reste un standard thérapeutique du myélome multiple nouvellement diagnostiqué (MMND)

depuis plus de vingt ans [2]. Alors que les rechutes restent fréquentes au décours de cette procédure, les auteurs ont mené un essai randomisé de phase III, évaluant l'adjonction du busulfan intraveineux au melphalan lors du conditionnement de l'auto-CSH de patients atteints de MMND [3]. Entre octobre 2011 et mars 2017, 205 patients atteints de MMND ont été inclus dans cette étude. Après randomisation, seulement 202 patients reçurent les traitements protocolaires : 104 patients dans le groupe busulfan-melphalan (Bu-Mel) et quatre-vingt-dix-huit dans le groupe melphalan (Mel). À quatre-vingt-dix jours de l'auto-CSH, 98 % (n = 102) des patients du groupe Bu-Mel et 97 % (n = 95) du groupe Mel étaient en réponse partielle ou complète. Avec des suivis médians de vingt-trois mois (interquartile range [IQR] 15-47) dans le groupe Bu-Mel et de vingt mois (IQR 9-47) dans le groupe Mel, la médiane de survie sans progression (SSP) dans le groupe Bu-Mel était de soixante-cinq mois (95%CI : 45-65) contre quarante-quatre (95%CI : 26-NE) dans le groupe Mel (HR : 0,53, 95%CI : 0,30-0,91 ; P = 0,022). La médiane de SSP chez les patients de haut risque

cytogénétique du groupe Bu-Mel était significativement supérieure (non atteinte) à celle du groupe Mel (vingt-cinq mois (95%CI : 17-27), HR : 0,23, 95%CI : 0,08-0,69 ; P = 0,0087). Les médianes de survie globale étaient comparables entre les différents groupes (respectivement : 91 % (95%CI : 80-96) et 89 % (95%CI : 75-95)). Sur le plan de la tolérance, quatre-vingt-sept (84 %) patients du groupe Bu-Mel et trente-deux (33 %) du groupe Mel ont présenté des effets indésirables de grade 3-4 (P < 0,0001). Ces effets indésirables, communs aux deux groupes, étaient principalement des neutropénies fébriles, de la mucite, de la diarrhée et des élévations des taux sanguins des transaminases. Les patients du groupe Bu-Mel présentaient significativement plus de neutropénies fébriles (71 *versus* 30 %, P < 0,0001), de mucite (96 *versus* 49 %, P < 0,0001) et d'élévation du taux sanguin des alanine transaminases (33 *versus* 1 %, P < 0,0001) que les patients du groupe Mel. Aucun patient du groupe Bu-Mel n'a présenté de mucite de grade 4 tandis que la mortalité liée aux effets indésirables était nulle dans chaque

groupe à J100 après la chimiothérapie intensive.

En conclusion, cette étude démontre un gain significatif de SSP suite à l'adjonction de busulfan intraveineux au Mel avant auto-CSH chez des patients atteints de MMND. Les bénéfices observés sont réalisés au prix d'une augmentation significative des effets indésirables graves (notamment digestifs) sans mortalité associée cependant. Cette stratégie de chimiothérapie intensive doit désormais être discutée comme stratégie de remplacement du Mel seul avant autogreffe de cellules souches hématopoïétiques des patients atteints de MMND.]

Références

- [1] Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, *et al.* Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014 ; 28 : 1122-8.
- [2] Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, *et al.* Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018 ; 4 : 343-50.
- [3] Bashir Q, Thall PF, Milton DR, *et al.* Conditioning with busulfan plus melphalan versus melphalan alone before autologous haemopoietic cell transplantation for multiple myeloma: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2019 ; 6 : e266-75.