

A photograph of a forest path with tall, thin trees. The path is covered in a dense layer of glowing pink particles, creating a magical, ethereal atmosphere. The lighting is soft, and the overall color palette is dominated by greens and pinks.

**Kyprolis**<sup>MD</sup>  
carfilzomib pour injection

Lors d'une récurrence du myélome multiple,  
**Envisager KYPROLIS**<sup>MD</sup> (carfilzomib  
pour injection)  
pour la suite du traitement

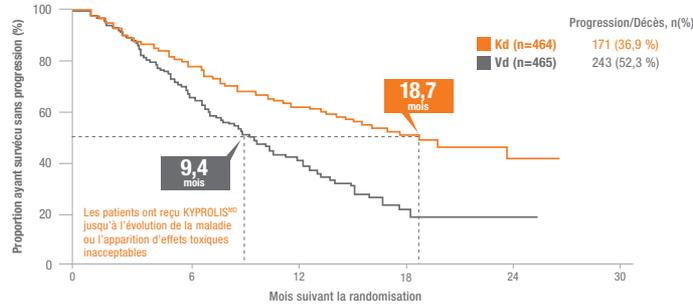
KYPROLIS est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant qui ont reçu de 1 à 3 traitements antérieurs. KYPROLIS est administré dans le cadre d'un traitement d'association avec la dexaméthasone seule (Kd) ou la lenalidomide et la dexaméthasone (KRd) ou le daratumumab et la dexaméthasone (KdD) ou l'isatuximab et la dexaméthasone (IsaKd)<sup>1</sup>.

**AMGEN**

### PRINCIPAL PARAMÈTRE D'ÉVALUATION

Le régime Kd (20/56 mg/m<sup>2</sup>) a significativement amélioré la survie sans progression (PFS) par rapport au régime Vd chez les patients atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire

Une réduction de 47 % du risque de progression de la maladie ou de décès démontrée (HR = 0,53 [95 % CI : 0,44 à 0,65] ; unilatéral  $p < 0,0001$ )<sup>1,2</sup>



Nombre de patients à risque :

	Kd	Vd
464	465	
331	252	
144	81	
41	12	
4	1	
0	0	

D'après Dimopoulos et coll<sup>1</sup> et la monographie de produit KYPROLIS<sup>MD</sup>.

Le bienfait en matière de PFS a été observé de façon soutenue dans tous les sous-groupes, incluant ceux définis en fonction de l'utilisation antérieure de bortézomib, du nombre de régimes thérapeutiques antérieurs, du risque cytogénétique, et de l'âge<sup>1</sup>.

Sous-groupe		Kd	Vd
Aucune exposition antérieure au bortézomib <sup>2</sup>	Médiane PFS (mois)	NE	11,2
	Événements d'évolution ou de décès, n/N	66/214	102/213
	HR = 0,48 [95 % CI : 0,36-0,66]		
Exposition antérieure au bortézomib <sup>2</sup>	Médiane PFS (mois)	15,6	8,1
	Événements d'évolution ou de décès, n/N	105/250	141/252
	HR = 0,56 [95 % CI : 0,44-0,73]		
1 traitement antérieur <sup>3</sup>	Médiane PFS (mois)	22,2	10,1
	Événements d'évolution ou de décès, n/N	70/232	109/232
	HR = 0,45 [95 % CI : 0,33-0,61] ; unilatéral $p < 0,0001$		
≥2 traitements antérieurs <sup>3</sup>	Médiane PFS (mois)	14,9	8,4
	Événements d'évolution ou de décès, n/N	101/232	134/233
	HR = 0,60 [95 % CI : 0,47-0,78] ; unilatéral $p < 0,0001$		
Risque cytogénétique Elevé <sup>4†</sup>	Médiane PFS (mois)	8,8	6,0
	Événements d'évolution ou de décès, n/N	56/97	71/113
	HR = 0,65 [95 % CI : 0,45-0,92] ; unilatéral $p = 0,0075$		
Risque cytogénétique Standard <sup>4†</sup>	Médiane PFS (mois)	NE	10,2
	Événements d'évolution ou de décès, n/N	81/284	142/291
	HR = 0,44 [95 % CI : 0,33-0,58] ; unilatéral $p < 0,0001$		

Étude en mode ouvert; analyse par sous-groupe, prédéfinie selon le protocole; résultats ne sont pas ajustés pour la multiplicité et devraient être interprétés de façon descriptive<sup>3,4</sup>.

CI (confidence interval) = intervalle de confiance ; HR (hazard ratio) = rapport des risques instantanés ; Kd = KYPROLIS + dexaméthasone ; NE (not evaluable) = non évaluable ; Vd = bortézomib + dexaméthasone.

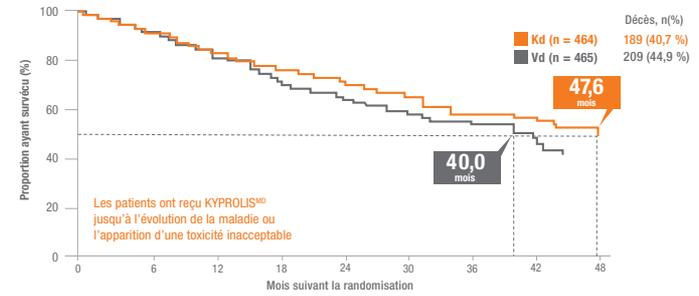
\*ENDEAVOR : étude multicentrique ouverte de phase 3 à répartition aléatoire et menée chez 929 patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire qui avaient reçu de 1 à 3 traitements antérieurs. Les patients ont été randomisés selon un ratio de 1:1 afin de recevoir le régime Kd (n = 464) ou le régime Vd (n = 465). Régime Kd deux fois par semaine : KYPROLIS (IV 30 min) 20/56 mg/m<sup>2</sup> dans des cycles de 28 jours, les jours 1, 2, 8, 9, 15, et 16; la dexaméthasone à 20 mg les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, et 23 ou le régime Vd : le bortézomib à 1,3 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 4, 5, 11 et la dexaméthasone à 20 mg les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, et 12 d'un cycle de 21 jours. Les cycles de traitement ont été répétés jusqu'à la constatation de la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le principal paramètre d'évaluation, la survie sans progression, a été évalué par un comité d'examens indépendant en utilisant des critères de réponse objective standard de l'IMWG/EMT (International Myeloma Working Group/European Blood and Marrow Transplantation). Les patients devaient avoir présenté une réponse partielle documentée à au moins un traitement antérieur (y compris un traitement antérieur par bortézomib ou KYPROLIS), PFS a été définie comme étant le temps entre la répartition aléatoire et le moment de la constatation de progression de la maladie ou le décès, quelle qu'en soit la cause, selon la première éventualité. La survie sans progression a été définie comme étant le temps entre la répartition aléatoire et le moment de la constatation de progression de la maladie ou le décès de toute cause<sup>1,2</sup>.

<sup>†</sup>Le sous-groupe à risque élevé était constitué de patients présentant des sous-types génétiques t(4;14) ou t(14;16) dans > 10 % de leurs cellules plasmateuses évaluées ou une délétion 17p dans > 20 % de leurs cellules plasmateuses évaluées. Le sous-groupe de risque standard était constitué de tous les autres patients présentant au départ un statut cytogénétique connu<sup>4</sup>.

### PARAMÈTRE D'ÉVALUATION SECONDAIRE

Le régime Kd a amélioré de façon significative la Survie Globale (OS) comparativement au régime Vd chez les patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire

Une réduction de 21 % du risque de la mort démontrée (HR = 0,79 [95 % CI : 0,65 à 0,96] ; unilatéral  $p = 0,01$ )<sup>1,5</sup>.



Nombre de patients à risque :

	Kd	Vd
464	465	
423	402	
373	351	
335	293	
308	256	
270	228	
162	140	
66	39	
10	5	

La durée médiane de suivi a été d'environ 37 mois<sup>5,7</sup>. D'après Dimopoulos et coll<sup>6</sup> et la monographie de produit KYPROLIS<sup>MD</sup>.

Dans le cadre de l'étude ENDEAVOR, les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) dans le groupe Kd (n = 463) comprenaient : anémie (42,5 %), diarrhée (36,3 %), infection des voies respiratoires (35,9 %), pyrexie (32,4 %), dyspnée (32,2 %), fatigue (32,2 %), hypertension (32,2 %), thrombocytopénie (31,7 %), toux (30,9 %), insomnie (27,0 %), œdème périphérique (25,1 %), nausées (23,5 %), bronchite (23,3 %), asthénie (23,1 %), dorsalgie (23,1 %), et céphalées (20,5 %)<sup>1</sup>.

# Étude ARROW\*

### PRINCIPAL PARAMÈTRE D'ÉVALUATION

Dans l'étude en mode ouvert ARROW<sup>†</sup> évaluant le régime Kd une fois par semaine (20/70 mg/m<sup>2</sup>) et le régime Kd deux fois par semaine (20/27 mg/m<sup>2</sup>)<sup>‡</sup>, les patients traités à l'aide du régime Kd une fois par semaine (20/70 mg/m<sup>2</sup>) ont eu une PFS médiane de 11,3 mois (IC à 95 % [8,6-13,2 mois])<sup>§</sup>. Le nombre d'événements de progression ou de décès dans le bras Kd une fois par semaine était de 126/240 (52,5 %)<sup>1</sup>.

Dans l'étude ARROW, les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) dans le groupe Kd une fois par semaine (n = 238) comprenaient : l'infection des voies respiratoires (29,4 %), l'anémie (26,9 %), la pyrexie (23,1 %), la thrombocytopénie (22,3 %), l'hypertension (21,4 %), et la fatigue (20,2 %)<sup>1</sup>.

CI (confidence interval) = intervalle de confiance ; HR (hazard ratio) = rapport des risques instantanés ; Kd = KYPROLIS + dexaméthasone ; Vd = bortézomib + dexaméthasone.

\*ARROW : étude de phase 3 multicentrique, à répartition aléatoire et menée en mode ouvert chez 478 patients atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire ayant reçu de deux à trois traitements antérieurs. Les patients ont été randomisés selon un ratio de 1:1 afin de recevoir le régime Kd (n = 240) une fois par semaine ou le régime Kd (n = 238) deux fois par semaine. Régime Kd une fois par semaine : KYPROLIS (IV 30 min) 20/70 mg/m<sup>2</sup> dans des cycles de 28 jours, les jours 1, 8, et 15; la dexaméthasone à 40 mg les jours 1, 8, 15, et 22 pour les cycles 1 à 9 et les jours 1, 8, et 15 pour les cycles 10 et ultérieurs ou pour le régime Kd deux fois par semaine : KYPROLIS (IV 30 min) 20/27 mg/m<sup>2</sup> dans des cycles de 28 jours, les jours 1, 2, 8, 9, 15, et 16; la dexaméthasone à 40 mg les jours 1, 8, 15, et 22 pour les cycles 1 à 9 et les jours 1, 8, et 15 pour les cycles 10 et ultérieurs. Les cycles de traitement ont été répétés jusqu'à la constatation de la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le paramètre d'évaluation principal était la PFS. Les patients devaient avoir présenté une réponse partielle documentée à au moins un traitement antérieur (y compris un traitement antérieur par un inhibiteur de protéasome et un agent immunomodulateur). Le schéma posologique Kd 20/70 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine n'a pas été comparé dans le cadre d'un essai clinique au schéma posologique Kd 20/56 mg/m<sup>2</sup> deux fois par semaine<sup>1,6</sup>.

<sup>†</sup>L'innocuité et l'efficacité du schéma posologique Kd une fois par semaine (20/70 mg/m<sup>2</sup>) ont été évaluées chez les patients atteints d'un myélome multiple récidivant ET réfractaire qui avaient reçu de deux à trois traitements antérieurs<sup>1</sup>. L'innocuité et l'efficacité du schéma posologique Kd deux fois par semaine (20/56 mg/m<sup>2</sup>) ont été évaluées chez les patients atteints d'un myélome multiple récidivant OU réfractaire qui avaient reçu d'un à trois traitements antérieurs<sup>6</sup>.

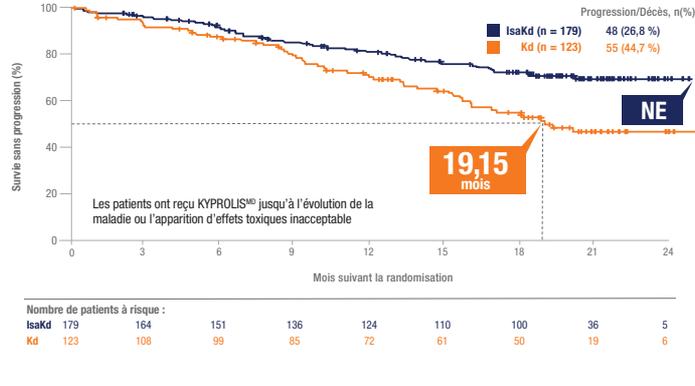
<sup>‡</sup>Le schéma posologique Kd 20/27 mg/m<sup>2</sup> deux fois par semaine n'est pas un traitement autorisé<sup>7</sup>.

<sup>§</sup>L'analyse PFS a été réalisée après la survenue de 126 événements (progression de la maladie ou décès) dans le groupe Kd une fois par semaine<sup>1</sup>.

### PARAMÈTRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL

IsaKd a significativement amélioré le PFS vs Kd chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire<sup>1,2</sup>

Une réduction de risk de la progression de la maladie ou de décès de 46,9 % démontrée (HR 0,53 [95 % CI : 0,318-0,889] ; p = 0.0013 ; test de Mantel-Haenszel stratifié)<sup>1,11</sup>



D'après la monographie de produit KYPROLIS<sup>®</sup>.

Les analyses des sous-groupes basées sur le RRI pour la PFS étaient constants pour l'ensemble des sous-groupes prédéfinis, y compris chez les patients du sous-groupe génétique présentant un risque élevé, les patients de 65 ans ou plus, les patients ayant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (formule MDRD) au début de l'étude, les patients ayant reçu plus de 1 traitement antérieur et les patients ayant une atteinte de stade III selon la classification ISS au moment de leur admission à l'étude.

Sous-groupe <sup>1,2</sup>		IsaKd	Kd
Risque cytogénétique élevé <sup>1</sup>	Médiane PFS (mois)	NC	18,2
	Évènements d'évolution ou de décès, n/N	17/42	15/31
	HR = 0,72 [95 % CI : 0,36-1,45]		
≥ 65 ans	Médiane PFS (mois)	NC	17,2
	Évènements d'évolution ou de décès, n/N	23/91	29/57
	HR = 0,43 [95 % CI : 0,25-0,74]		
DFGe (MDRD) < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> au début de l'étude	Médiane PFS (mois)	NC	13,4
	Évènements d'évolution ou de décès, n/N	10/43	10/18
	HR = 0,27 [95 % CI : 0,11-0,66]		
>1 traitement antérieur	Médiane PFS (mois)	NC	16,2
	Évènements d'évolution ou de décès, n/N	30/99	36/68
	HR = 0,48 [95 % CI : 0,29-0,78]		
ISS Stade III au moment de l'admission à l'étude <sup>1,2</sup>	Médiane PFS (mois)	12,88	9,36
	Évènements d'évolution ou de décès, n/N	11/26	14/20
	HR = 0,65 [95 % CI : 0,30-1,43]		

### L'analyse des sous-groupes prédéfinis

CI (confidence interval) = intervalle de confiance ; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé; MDRD = modification du régime alimentaire dans la formule pour les maladies rénales; HR (hazard ratio) = rapport des risques instantanés; IsaKd = isatuximab + KYPROLIS + dexaméthasone ; Kd = KYPROLIS + dexaméthasone ; NC = non-calculé; PFS (progression-free survival) = survie sans progression.

\*IKEMA : étude de phase 3 multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire et menée chez 302 patients atteints de myélome multiple récidivant ou réfractaire ayant reçu de 1 à 3 traitements antérieurs. Les patients étaient randomisés 2:2 et ont reçu IsaKd (n = 179) ou Kd (n = 123) administré en cycles de 28 jours jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. KYPROLIS (IV) était administré à la dose de 20 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 2 du premier cycle, 56 mg/m<sup>2</sup> les jours 8, 9, 15, et 16 du premier cycle, puis à la dose de 56 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 2, 8, 9, 15, et 16 des cycles suivants. La dexaméthasone 20 mg était administrée les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, et 23 de chaque cycle de 28 jours (par voie IV les jours des perfusions d'isatuximab ou de KYPROLIS, et par voie orale les autres jours). L'isatuximab 10 mg/kg était administré par perfusion IV chaque semaine au cours du premier cycle, puis toutes les deux semaines. L'efficacité était déterminée selon la PFS. Les résultats relatifs à la PFS ont fait l'objet d'une évaluation de la part d'un Comité indépendant d'évaluation de la réponse, qui a examiné les données du laboratoire central concernant le taux de protéine M et réalisé une évaluation centrale des examens radiologiques en fonction des critères de l'IMWG. Les patients étaient exclus de l'étude s'ils présentaient une atteinte initiale réfractaire ou une résistance à un traitement antérieur par anticorps monoclonal anti-CD38<sup>1,2</sup>.

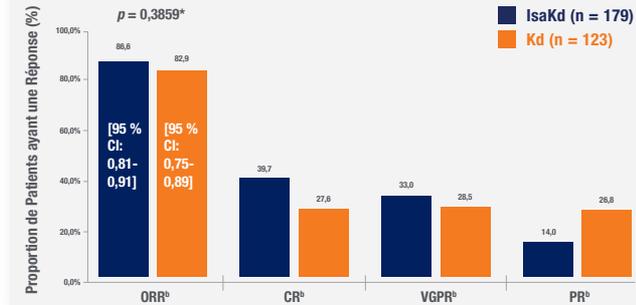
<sup>1</sup>Le sous-groupe à risque élevé était constitué de patients présentant au moins une des sous-types génétiques del(17q) ou une translocation t(4;14) ou translocation t(14;16).

### PARAMÈTRE SECONDAIRE

Le taux de réponse globale (ORR) démontré chez les patients traités à l'aide d'IsaKd vs Kd

Le ORR était de 86,6 % dans le groupe IsaKd et de 82,9 % dans le groupe Kd. Rapport des cotes (IC à 95% : 0,81-0,91, 0,75-0,89, respectivement; p = 0.3859<sup>a</sup>; test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié)

### Paramètres d'évaluation secondaires : Réponse au traitement



Dans le cadre de l'étude IKEMA, les effets indésirables signalés le plus souvent (chez ≥ 20 % des patients ayant reçu l'association IsaKd) étaient l'infection des voies respiratoires supérieures (66,7 %), les réactions liées à la perfusion (45,8 %), la fatigue (41,8 %), l'hypertension (37,3%), la pneumonie (36,2 %), la diarrhée (36,2 %), la dyspnée (28,8 %), l'insomnie (23,7%), la bronchite (23,7 %) et la dorsalgie (22,0 %)<sup>1</sup>.

CR (complete response) = réponse complète ; IsaKd = isatuximab + KYPROLIS + dexaméthasone ; Kd = KYPROLIS + dexaméthasone ; ORR (overall response rate) = taux de réponse objective ; PR (partial response) = réponse partielle ; sCR (stringent complete response) = réponse complète stricte ; VGPR (very good partial response) = très bonne réponse partielle.

<sup>a</sup>Stratification en fonction du nombre de traitements antérieurs (1 ou > 1) et du stade ISS (stade I ou II, stade III ou stade indéterminé) établi au moyen d'une technologie IRT.

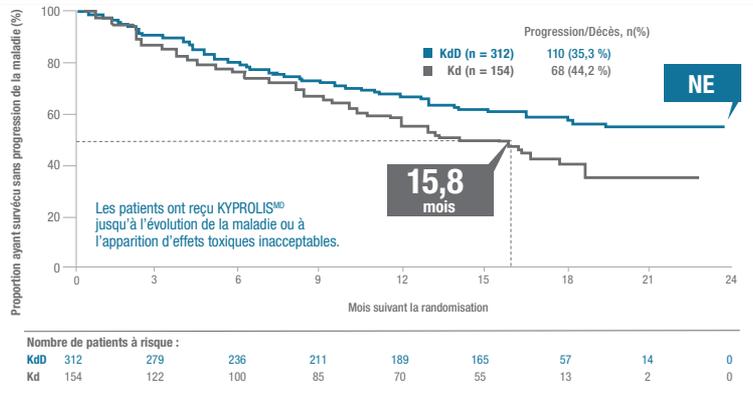
<sup>b</sup>CR, CR, VGPR, and PR selon l'évaluation du CIER en fonction des critères de réponse de l'IMWG.

<sup>c</sup>IKEMA : étude de phase 3 multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire et menée chez 302 patients atteints de myélome multiple récidivant ou réfractaire ayant reçu de 1 à 3 traitements antérieurs. Les patients étaient randomisés 2:2 et ont reçu IsaKd (n = 179) ou Kd (n = 123) administré en cycles de 28 jours jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. KYPROLIS (IV) était administré à la dose de 20 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 2 du premier cycle, 56 mg/m<sup>2</sup> les jours 8, 9, 15, et 16 du premier cycle, puis à la dose de 56 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 2, 8, 9, 15, et 16 des cycles suivants. La dexaméthasone 20 mg était administrée les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, et 23 de chaque cycle de 28 jours (par voie IV les jours des perfusions d'isatuximab ou de KYPROLIS, et par voie orale les autres jours). L'isatuximab 10 mg/kg était administré par perfusion IV chaque semaine au cours du premier cycle, puis toutes les deux semaines. L'efficacité était déterminée selon la PFS. Les résultats relatifs à la PFS ont fait l'objet d'une évaluation de la part d'un CER, qui a examiné les données du laboratoire central concernant le taux de protéine M et réalisé une évaluation centrale des examens radiologiques en fonction des critères de l'IMWG. Les patients étaient exclus de l'étude s'ils présentaient une atteinte initiale réfractaire ou une résistance à un traitement antérieur par anticorps monoclonal anti-CD38<sup>1,2</sup>.

### PRINCIPAL PARAMÈTRE D'ÉVALUATION

**Le schéma KdD a significativement amélioré la survie sans progression (PFS) par rapport au schéma Kd chez les patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire**

Une diminution de 37 % du risque de progression de la maladie ou de décès démontrée (HR = 0,63 [95 % CI : 0,464-0,854] ; p = 0,0014; unilatéral)<sup>1,11</sup>



D'après la monographie de KYPROLIS<sup>®</sup> et Dimopoulos et coll<sup>11</sup>.

### PARAMÈTRE D'ÉVALUATION SECONDAIRE

**Le schéma KdD a amélioré ORR comparativement au schéma Kd chez les patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire**

Le ORR était de 84,3 % dans le groupe KdD et de 74,7 % dans le groupe Kd. Rapport des cotes : (IC à 95 %) 1,925 (1,18-3,13) ; valeur de p unilatérale 0,0040<sup>1,11</sup>.



Dans l'étude CANDOR, les effets indésirables signalés le plus souvent (> 20 %) dans le groupe KdD (n = 308) comprenaient : l'infection des voies respiratoires (40,3 %), la thrombocytopénie (37,3 %), l'anémie (32,8 %), la diarrhée (31,5 %), l'hypertension (30,5 %), la fatigue (24,4 %), et la toux (20,5 %)<sup>1,11</sup>.

**Le groupe KdD présentait un taux de MRM [-] CR à 12 mois plus élevé que le groupe Kd :**

Le taux de MRM [-] CR à 12 mois était de 12,5 % dans le groupe KdD et de 1,3 % dans le groupe Kd. Rapport des cotes : (IC à 95 %) 11,329 (2,70, 47,48) ; valeur de p unilatérale < 0,0001<sup>1,11</sup>.

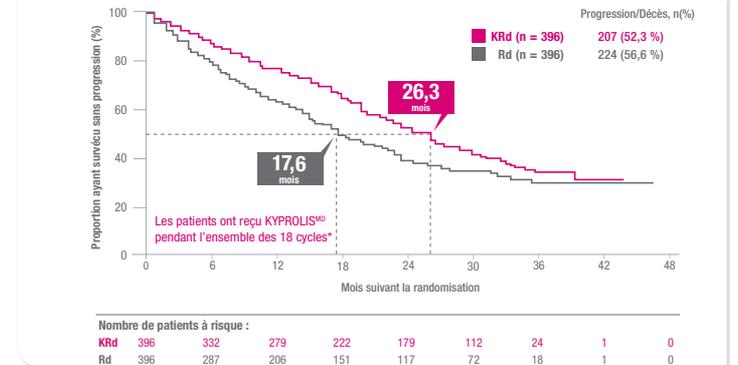
CI (confidence interval) = intervalle de confiance; Kd = KYPROLIS + dexaméthasone; KdD = KYPROLIS + dexaméthasone + daratumumab; CR (complete response) = réponse complète; MRM [-] CR (minimal residual disease negative-complete response) = taux de réponse complète sans maladie résiduelle minimale; ORR (overall response rate) = taux de réponse globale; PR (partial response) = réponse partielle; VGPR (very good partial response) = très bonne réponse partielle.

\*CANDOR : étude de phase 3 multicentrique, à répartition aléatoire et menée en mode ouvert chez 466 patients atteints d'un myélome multiple récidivant qui avaient reçu de 1 à 3 traitements antérieurs. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 pour recevoir KdD deux fois par semaine (20/56 mg/m<sup>2</sup>; n = 312) ou Kd deux fois par semaine (20/56 mg/m<sup>2</sup>; n = 154) selon un cycle de 28 jours. Dexaméthasone est administré à 20/40 mg une fois par semaine et daratumumab une fois par semaine à 8/16 mg/kg. Tous les patients ont continué à recevoir KYPROLIS jusqu'à l'évolution de la maladie ou à l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Le paramètre d'évaluation principal, SSP, a été déterminé par un Comité d'examen indépendant à l'insu selon les critères de réponse uniformes de l'IMWG. Les patients étaient exclus de l'étude s'ils avaient des antécédents avérés d'asthme persistant modéré ou grave au cours des deux années précédentes, une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) avérée avec un VEMS < 50 % de la valeur théorique normale et une insuffisance cardiaque congestive évaluée<sup>11</sup>.

### PRINCIPAL PARAMÈTRE D'ÉVALUATION

**Le régime KRd (20/27 mg/m<sup>2</sup>) a significativement prolongé la survie sans progression (PFS) par rapport à Rd chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire**

Une réduction de 31 % du risque de progression de la maladie ou de décès (HR = 0,69 [95 % CI : 0,57 à 0,83] ; unilatéral p < 0,0001)<sup>\*1,7</sup>



D'après Stewart et coll<sup>7</sup> et la monographie de produit KYPROLIS<sup>®</sup>.

Le bienfait en matière de PFS a été observé de façon soutenue dans tous les sous-groupes, incluant ceux définis en fonction du nombre de régimes thérapeutiques antérieurs, du risque cytogénétique, et de l'âge<sup>1</sup>.

Sous-groupe	KRd	Rd	
1 traitement antérieur <sup>9</sup>	Médiane PFS (mois)	29,6	17,6
	Événements d'évolution ou de décès, n/N	91/184	88/157
	HR = 0,71 [95 % CI : 0,53-0,96] ; unilatéral p = 0,0118		
≥ 2 traitements antérieurs <sup>9</sup>	Médiane PFS (mois)	25,8	16,7
	Événements d'évolution ou de décès, n/N	116/212	136/239
	HR = 0,72 [95 % CI : 0,56-0,92] ; unilatéral p = 0,0046		
Risque cytogénétique élevé <sup>9†</sup>	Médiane PFS (mois)	23,1	13,9
	Événements d'évolution ou de décès, n/N	31/48	32/52
	HR = 0,70 [95 % CI : 0,43-1,16] ; unilatéral p = 0,0829		
Risque cytogénétique standard <sup>9†</sup>	Médiane PFS (mois)	29,6	19,5
	Événements d'évolution ou de décès, n/N	58/147	94/170
	HR = 0,66 [95 % CI : 0,48-0,90] ; unilatéral p = 0,0039		

Étude en mode ouvert; analyse par sous-groupe, pré-définie selon le protocole; résultats ne sont pas ajustés pour la multiplicité et devraient être interprétés de façon descriptive<sup>8,9</sup>

Dans l'étude ASPIRE, les effets indésirables les plus fréquemment signalés (> 20 %) dans le groupe KRd (n = 392) comprenaient : infection des voies respiratoires (49,7 %), la diarrhée (44,4 %), l'anémie (44,1 %), la neutropénie (43,4 %), la fatigue (33,4 %), la thrombocytopénie (32,7 %), la toux (32,7 %), la pyrexie (29,8 %), l'hypokaliémie (29,6 %), les spasmes musculaires (27,0 %), la pneumonie (23,2 %), la nausée (20,9 %), l'insomnie (20,7 %), la constipation (20,7 %) et la bronchite (20,2 %)<sup>1</sup>.

CI (confidence interval) = intervalle de confiance; HR (hazard ratio) = rapport des risques instantanés; KRd = KYPROLIS + lénilalomidé + dexaméthasone; PFS (progression-free survival) = survie sans progression; Rd = lénilalomidé + dexaméthasone.

\*ASPIRE : étude de phase 3 multicentrique, à répartition aléatoire et menée en mode ouvert chez 792 patients atteints d'un myélome multiple récidivant qui avaient reçu de 1 à 3 traitements antérieurs. Les patients ont été répartis selon un ratio de 1:1 afin de recevoir le régime KRd (n = 396) ou le régime Rd (n = 396). KRd : KYPROLIS (10 mg) 20/27 mg/m<sup>2</sup> dans des cycles de 28 jours pour un maximum de 12 cycles, puis les jours 1, 2, 15, et 16 dans les cycles 13 à 18 pour un maximum de 18 cycles ou jusqu'à l'évolution de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable; la lénilalomidé à 25 mg les jours 1 à 21; la dexaméthasone à 40 mg les jours 1, 8, 15, et 22 ou le régime Rd : la lénilalomidé à 25 mg les jours 1 à 21; la dexaméthasone à 40 mg aux jours 1, 8, 15, et 22, jusqu'à l'évolution de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le principal paramètre d'évaluation, la PFS, a été déterminé par un comité d'examen indépendant qui s'est fondé sur les critères de réponse objective standard de l'IMWG/EBMT (International Myeloma Working Group/European Blood and Marrow Transplantation). Les critères d'exclusion importants comprenaient la clairance de la créatinine < 50 mL/min, la progression de la maladie pendant un traitement comportant du bortézomib, la progression de la maladie pendant les 3 premiers mois du traitement Rd ou la progression de la maladie à n'importe quel moment pendant le traitement par Rd si ce régime était le plus récent traitement administré au patient<sup>1</sup>. PFS a été définie comme étant le temps entre la répartition aléatoire et le moment de la constatation de progression de la maladie ou le décès, quelle qu'en soit la cause, selon la première éventualité. La survie globale a été définie comme étant le temps entre le moment de la répartition aléatoire et la date du décès de toute cause<sup>1,7,8</sup>.

<sup>†</sup>Le sous-groupe à risque élevé était constitué de patients présentant des sous-types génétiques t(4;14), t(14;16), ou del(17) d'au moins 80 % des cellules plasmatiques. Le sous-groupe de risque standard était constitué de tous les autres patients présentant au départ un statut cytogénétique connu<sup>1</sup>.

<sup>9</sup>Infection des voies respiratoires comprend les termes pharyngite (PT), infection des voies respiratoires, infection des voies respiratoires inférieures, infection des voies respiratoires supérieures et infection virale des voies respiratoires supérieures<sup>9</sup>.

# KYPROLIS<sup>MD</sup> (carfilzomib pour injection)

## Options Posologiques (Kd)

	Option posologique une fois par semaine <sup>1</sup> <b>Kd 20/70 mg/m<sup>2</sup></b>	Option posologique deux fois par semaine <sup>1</sup> <b>Kd 20/56 mg/m<sup>2</sup></b>
	KYPROLIS + dexaméthasone	KYPROLIS + dexaméthasone
Dose initiale de KYPROLIS	20 mg/m <sup>2</sup> le jour 1 du 1 <sup>er</sup> cycle Si tolérée, poursuivre à la « dose cible »	20 mg/m <sup>2</sup> les jours 1 et 2 du 1 <sup>er</sup> cycle Si tolérée, poursuivre à la « dose cible »
Dose cible de KYPROLIS	70 mg/m <sup>2</sup> à compter du jour 8 du 1 <sup>er</sup> cycle	56 mg/m <sup>2</sup> à compter du jour 8 du 1 <sup>er</sup> cycle
Durée de la perfusion de KYPROLIS	30 minutes	30 minutes
Schéma thérapeutique de KYPROLIS <i>Remarque : Poursuivre le traitement jusqu'à l'évolution de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable</i>	Perfuser KYPROLIS les jours 1, 8, et 15 dans le cadre d'un cycle de traitement de 28 jours.	Perfuser KYPROLIS les jours 1, 2, 8, 9, 15, et 16 dans le cadre d'un cycle de traitement de 28 jours.
Traitement concomitant Posologie*	La dexaméthasone (40 mg par voie orale ou IV) devrait être administrée au moins 30 minutes à 4 heures avant KYPROLIS les jours 1, 8, 15, et 22. La dexaméthasone est omise le jour 22 à partir du 10 <sup>e</sup> cycle.	La dexaméthasone (20 mg par voie orale ou IV) devrait être administrée au moins 30 minutes à 4 heures avant KYPROLIS les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, et 23.

Le schéma posologique Kd (20/70 mg/m<sup>2</sup>) une fois par jour est une option possible pour les patients qui ne peuvent pas respecter le schéma posologique Kd (20/56 mg/m<sup>2</sup>) deux fois par semaine en raison du fardeau de la fréquence des doses<sup>1</sup>.

Le schéma posologique Kd 20/70 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine n'a pas été comparé dans le cadre d'un essai clinique au schéma posologique Kd 20/56 mg/m<sup>2</sup> deux fois par semaine<sup>1</sup>.

Kd = KYPROLIS + dexaméthasone

<sup>1</sup> Veuillez consulter les monographies de produit de la dexaméthasone afin d'obtenir d'autres recommandations posologiques à prendre en considération lors de l'utilisation en association avec KYPROLIS.

# KYPROLIS<sup>MD</sup> (carfilzomib pour injection)

## Options Posologiques (IsaKd, KdD, KRd)

	Option posologique deux fois par semaine <sup>1</sup> <b>IsaKd 20/56 mg/m<sup>2</sup></b>	Option posologique deux fois par semaine <sup>1</sup> <b>KdD 20/56 mg/m<sup>2</sup></b>
	Isatuximab + KYPROLIS + dexaméthasone	KYPROLIS + dexaméthasone + daratumumab
Dose initiale de KYPROLIS	20 mg/m <sup>2</sup> les jours 1 et 2 du 1 <sup>er</sup> cycle Si tolérée, poursuivre à la « dose cible »	20 mg/m <sup>2</sup> les jours 1 et 2 du 1 <sup>er</sup> cycle Si tolérée, poursuivre à la « dose cible »
Dose cible de KYPROLIS	56 mg/m <sup>2</sup> à compter du jour 8 du 1 <sup>er</sup> cycle	56 mg/m <sup>2</sup> à compter du jour 8 du 1 <sup>er</sup> cycle
Durée de la perfusion de KYPROLIS	30 minutes	30 minutes
Schéma thérapeutique de KYPROLIS <i>Remarque : Poursuivre le traitement jusqu'à l'évolution de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable</i>	Perfuser KYPROLIS les jours 1, 2, 8, 9, 15, et 16 dans le cadre d'un cycle de traitement de 28 jours.	Perfuser KYPROLIS les jours 1, 2, 8, 9, 15, et 16 dans le cadre d'un cycle de traitement de 28 jours.
Traitement concomitant Posologie*	Isatuximab (10 mg/kg i.v.) devrait être administré les jours 1, 8, 15, et 22 du 1 <sup>er</sup> cycle. À partir du 2 <sup>ème</sup> cycle, administrez les jours 1 et 15. Dexaméthasone 20 mg (voie orale ou IV) devrait être administré les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, et 23. Les jours où l'isatuximab et KYPROLIS sont tous deux administrés, administrer la dexaméthasone en premier, puis la perfusion d'isatuximab, puis la perfusion de KYPROLIS.	Daratumumab (16 mg/kg de poids corporel) devrait être administré par voie intraveineuse en dose fractionnée de 8 mg/kg les jours 1 et 2 du premier cycle et en dose complète de 16 mg/kg les jours 8, 15, et 22 du premier cycle et les jours 1, 8, 15, et 22 du deuxième cycle et toutes les 2 semaines pour les cycles 3 à 6 et toutes les 4 semaines pour les cycles restants ou jusqu'à la progression de la maladie. La dexaméthasone (20 mg par voie orale ou IV) devrait être administrée au moins 30 minutes à 4 heures avant KYPROLIS les jours 1, 2, 8, 9, 15, et 16, et 40 mg le jour 22 de chaque cycle de 28 jours.

### Option posologique deux fois par semaine<sup>1</sup>

#### **KRd 20/27 mg/m<sup>2</sup>**

	KYPROLIS + lénalidomide + dexaméthasone
Dose initiale de KYPROLIS	20 mg/m <sup>2</sup> les jours 1 et 2 du 1 <sup>er</sup> cycle Si tolérée, poursuivre à la « dose cible »
Dose cible de KYPROLIS	27 mg/m <sup>2</sup> à compter du jour 8 du 1 <sup>er</sup> cycle
Durée de la perfusion de KYPROLIS	10 minutes
Schéma thérapeutique de KYPROLIS <i>Remarque : Poursuivre le traitement jusqu'à l'évolution de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable</i>	Perfuser KYPROLIS les jours 1, 2, 8, 9, 15, et 16 dans le cadre d'un cycle de traitement de 28 jours (du 1 <sup>er</sup> au 12 <sup>e</sup> cycle). À partir du 13 <sup>e</sup> cycle <sup>1</sup> , omettre les perfusions de KYPROLIS les jours 8 et 9.
Traitement concomitant Posologie*	La lénalidomide (25 mg par voie orale) devrait être administrée les jours 1 à 21 <sup>1</sup> . La dexaméthasone (40 mg par voie orale ou IV) devrait être administrée au moins 30 minutes à 4 heures avant KYPROLIS les jours 1, 8, 15, et 22.

IsaKd = Isatuximab + KYPROLIS + dexaméthasone; Kd = KYPROLIS + dexaméthasone; KRd = KYPROLIS + lénalidomide + dexaméthasone.

<sup>1</sup> Administrer une prémédication à la dose recommandée de dexaméthasone par voie orale ou intraveineuse au moins 30 minutes, mais pas plus de 4 heures, avant toutes les doses de KYPROLIS afin de réduire la fréquence et la gravité des réactions liées à la perfusion. Lorsque KYPROLIS est administré en association avec le daratumumab ou l'isatuximab, d'autres possibilités de prémédication doivent être envisagées. Veuillez consulter les monographies des produits respectifs pour obtenir plus d'information. Veuillez consulter les monographies de produit de la lénalidomide et de la dexaméthasone afin d'obtenir d'autres recommandations posologiques à prendre en considération lors de l'utilisation de ces agents en association avec KYPROLIS.

<sup>1</sup> KYPROLIS est administré jusqu'au cycle 16; la lénalidomide et la dexaméthasone se poursuivent par la suite<sup>1</sup>.

<sup>11</sup> Il faut envisager une réduction appropriée de la dose initiale de la lénalidomide selon les recommandations de la monographie de produit de la lénalidomide.

# Renseignements sur l'innocuité

## Usage clinique

L'efficacité clinique du régime KRd n'a pas été établie chez les patients atteints d'insuffisance rénale ( $Cl_{cr} < 50$  mL/min). L'efficacité clinique du régime KRd ou du régime Kd n'a pas été établie chez les patients dont la maladie a évolué durant un traitement antérieur par le bortézomib.

Dans l'ensemble, la fréquence de certains événements indésirables (y compris l'insuffisance cardiaque) durant les essais cliniques a été plus élevée chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez ceux de moins de 65 ans.

L'efficacité et l'innocuité de KYPROLIS chez l'enfant n'ont pas été établies.

## Mises en garde et précautions les plus importantes

**Durée de la perfusion :** KYPROLIS à la dose de 56 mg/m<sup>2</sup> et à la dose de 70 mg/m<sup>2</sup> doit être administré au moyen d'une perfusion de 30 minutes; KYPROLIS à la dose de 27 mg/m<sup>2</sup> doit être administré au moyen d'une perfusion d'au moins 10 minutes. Lorsqu'il est administré au moyen d'une courte perfusion sans prémédication par dexaméthasone et sans hydratation adéquate, ou lorsque la dose n'est pas augmentée progressivement, KYPROLIS pourrait être mal toléré.

**Toxicité cardiaque :** nouveaux cas d'insuffisance cardiaque, de cardiomyopathie, et d'ischémie et d'infarctus du myocarde, ou aggravation de ces cas; augmentation du risque de troubles cardiaques (p.ex., insuffisance cardiaque) chez les patients âgés ( $\geq 75$  ans); chez les patients asiatiques; des cas ayant entraîné la mort ont été signalés. Surveiller et ajuster le volume liquidien comme cliniquement indiqué. Interrompre le traitement par KYPROLIS en cas d'événements cardiaques de grade 3 ou 4 jusqu'à ce que la situation soit rétablie.

**Thrombose veineuse :** y compris la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire; des cas ayant entraîné la mort ont été signalés. Surveiller pour détecter les signes et les symptômes. Une thromboprophylaxie est recommandée.

**Hémorragie :** y compris hémorragies gastro-intestinales, intracrâniennes et pulmonaires; des cas ayant entraîné la mort ont été signalés.

**Microangiopathie thrombotique :** y compris le purpura thrombocytopenique (TTP) et le syndrome hémolytique et urémique (HUS); des cas ayant entraîné la mort ont été signalés. Surveiller pour détecter les signes et les symptômes. Interrompre l'administration de KYPROLIS si le diagnostic de TTP/HUS est soupçonné; mettre fin au traitement si le diagnostic est confirmé.

**Insuffisance hépatique :** des cas ayant entraîné la mort ont été signalés. Surveiller les taux sériques d'enzymes hépatiques (ALT, AST) ainsi que de la bilirubine et réduire la dose ou interrompre le traitement selon le cas.

**Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) :** des cas ont été signalés. Interrompre le traitement par KYPROLIS si un diagnostic de PRES est soupçonné; évaluer la situation par examen d'imagerie. Mettre fin au traitement si le diagnostic est confirmé.

**Toxicité pulmonaire :** syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS), insuffisance respiratoire aiguë, maladie pulmonaire infiltrante diffuse aiguë et hypertension pulmonaire; des cas ayant entraîné la mort ont été signalés. Interrompre l'administration de KYPROLIS jusqu'à ce que les événements indésirables se soient résorbés ou le retour aux valeurs initiales.

ALT = alanine aminotransférase ; AST = aspartate aminotransférase ;  $Cl_{cr}$  = clairance de la créatinine ; Kd = KYPROLIS + dexaméthasone ; KRd = KYPROLIS + lenalidomide + dexaméthasone.

## Autres mises en garde et précautions pertinentes suite

- Non indiqué en monothérapie pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire.
- Une réduction de la dose de 25 % est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.
- Non évalué chez les patients ayant une insuffisance cardiaque (classes III ou IV de la NYHA); les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche  $< 40$  % n'étaient pas admissibles à l'étude ENDEAVOR.
- Réactions liées à la perfusion, dont certaines mettant la vie en danger, pouvant se produire immédiatement après l'administration ou jusqu'à 24 heures plus tard; s'assurer que les patients soient adéquatement hydratés et qu'ils reçoivent de la dexaméthasone avant la perfusion.
- Syndrome de lyse tumorale; des cas ayant entraîné la mort ont été signalés. Surveiller les électrolytes sériques, envisager l'emploi d'un médicament servant à réduire le taux d'acide urique chez les patients s'exposant à un risque élevé.
- Des cas d'infections, y compris des cas graves et mortels, ont été signalés. Il faut surveiller l'apparition de signes et symptômes d'infection, et traiter ces infections promptement.
- Allongement de l'intervalle QT.
- Second cancer primitif : plus fréquente chez les patients dont le schéma thérapeutique comprend l'isatuximab.
- Hypertension, y compris crise hypertensive et urgence hypertensive; des cas ayant entraîné la mort ont été signalés. L'hypertension doit être bien maîtrisée avant le début du traitement et faire l'objet d'une évaluation régulière tout au long du traitement; interrompre l'administration de KYPROLIS en cas de crise hypertensive ou d'urgence hypertensive et envisager une réduction de la dose à la reprise du traitement.
- Thrombocytopenie; vérifier fréquemment la numération plaquettaire et réduire la dose ou interrompre l'administration de KYPROLIS selon le cas.
- Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB); évaluer avant d'instaurer le traitement; surveiller les signes et symptômes d'une infection évolutive chez les personnes atteintes du VHB et envisager d'administrer des antiviraux avant le traitement et tout au long de celui-ci, ainsi que pendant au moins six mois après le traitement.
- Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), incluant des cas fatals, ont été signalés chez les patients qui ont reçu un traitement immunosuppresseur antérieur ou en concomitance. Ces cas peuvent être mortels; surveiller l'apparition de nouveaux signes/symptômes ou l'aggravation de signes/symptômes évocateurs d'une LEMP dans le cadre d'un diagnostic

- différentiel de troubles du SNC; interrompre KYPROLIS et orienter les cas soupçonnés vers un spécialiste à des fins d'examen diagnostiques; mettre fin au traitement par KYPROLIS de manière définitive dans les cas confirmés.
- Insuffisance rénale aiguë; des cas ayant entraîné la mort ont été signalés. Surveiller la fonction rénale; réduire la dose de KYPROLIS, interrompre ou mettre fin au traitement selon le cas.
- Les données sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale ( $Cl_{cr} < 50$  mL/min). KYPROLIS devrait être administré après la séance de dialyse, le cas échéant.
- Dyspnée; interrompre le traitement par KYPROLIS jusqu'à ce que la dyspnée de grade 3 ou 4 disparaisse ou le retour aux valeurs initiales.
- Surveiller la tension artérielle, les numérations sanguines, les constantes biochimiques sanguines et les électrolytes, au départ et tout au long du traitement ainsi que les enzymes hépatiques régulièrement, peu importe les valeurs initiales et réduire la dose selon la toxicité.
- Les femmes aptes à procréer devraient employer des méthodes de contraception durant le traitement et les 30 jours qui suivent la fin du traitement.
- Les hommes devraient employer des méthodes de contraception durant le traitement et les 90 jours qui suivent la fin du traitement.
- KYPROLIS ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits possibles pour la mère l'emportent sur les risques éventuels pour le foetus.
- KYPROLIS ne devrait pas être administré aux femmes qui allaitent.

## Pour de plus amples renseignements

Veillez consulter la monographie de produit à [www.amgen.ca/Kyprolis\\_PM\\_Fre.pdf](http://www.amgen.ca/Kyprolis_PM_Fre.pdf) pour obtenir d'autres détails concernant les mises en garde et les précautions ainsi que des renseignements importants concernant les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et les renseignements posologiques dont il n'a pas été discuté dans ce document. Vous pouvez également obtenir la monographie de produit en téléphonant au 1-866-502-6436.

$Cl_{cr}$  = clairance de la créatinine ; Kd = KYPROLIS + dexaméthasone ; KRd = KYPROLIS + lenalidomide + dexaméthasone ; NYHA = New York Heart Association.



## Programme d'aide aux patients traités par **KYPROLIS**<sup>MD</sup>

Le programme **VICTOIRE**<sup>MD</sup> offre les services supplémentaires suivants aux patients traités par **KYPROLIS**<sup>MD</sup>:

- Soutien privé pour la perfusion
- Soutien au transport allant jusqu'à 200\$ par cycle, sur présentation des reçus
- Soutien d'hébergement allant jusqu'à 200\$ par cycle, sur présentation des reçus pour les patients vivant à 100 km ou plus d'un centre de traitement
- Remboursement des tensiomètres prescrits

Le programme **VICTOIRE**<sup>MD</sup> aide vos patients à tirer le meilleur parti des possibilités de remboursement en les aidant à explorer les options offertes par les régimes d'assurance publics et privés, à gérer les recours et à évaluer l'aide au paiement de la quote-part.

Pour plus d'informations, veuillez encourager vos patients à appeler le programme **VICTOIRE**<sup>MD</sup> au 1-888-706-4717, poste 32 or visiter <https://www.victoryassist.ca>.

**Des dizaines de milliers de patients inscrits**  
**Plus de 20 années dédiées à l'aide aux patients**  
**SEULEMENT 1 numéro à composer: 1-888-706-4717**



#### References:

1. KYPROLIS Product Monograph. Amgen Canada Inc. Le 25 juillet 2023.
2. Dimopoulos MA, et al. *Lancet Oncol*. 2016;17:27-38.
3. Moreau, et al. *Leukemia*. 2017;31:115-122
4. Chng W-J, et al. *Leukemia*. 2017;31:1368-1374.
5. Dimopoulos MA, et al. *Lancet Oncol*. 2017;18:1327-1337.
6. Moreau P, et al. *Lancet Oncol*. 2018;19:953-964.
7. Stewart AK, et al. *N Engl J Med*. 2015;372:142-152.
8. Dimopoulos MA, et al. *Blood Cancer J*. 2017;7:e554.
9. Avel-Loiseau H, et al. *Blood*. 2016;138:1174-1180.
10. Supplementary Appendix to Stewart AK, et al. *N Engl J Med*. 2015;372:142-152.
11. Dimopoulos MA, et al. *Lancet Oncol*. 2020;396:186-197.
12. Moreau P, et al. *Lancet*. 2021, publié en ligne juin 4, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00592-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4).

Kyprolis<sup>MD</sup> est une marque de commerce d'Onyx Pharmaceuticals, Inc.  
**VICTOIRE**<sup>MD</sup> est une marque déposée d'Amgen Canada Inc.  
© 2023 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés.  
Amgen Canada Inc. 6775 Financial Drive, bureau 300, Mississauga, ON L5N 0A4.

**Kyprolis**<sup>MD</sup>  
carfilzomib pour injection

**AMGEN**

