



Élotuzumab-lénalidomide-dexaméthasone, le tiercé gagnant !

■ Auteurs

Benjamin HEBRAUD,
Toulouse.

Christophe ZEMMOUR,
Marseille.

Mise à jour de la phase III internationale multicentrique randomisée ouverte nommée Eloquent-2 évaluant la combinaison élotuzumab-revlimid-dexaméthasone *versus* lénalidomide-dexaméthasone chez des patients atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaires ; données à 3 ans de suivi vis-à-vis de l'efficacité et de la sécurité d'emploi.

Eloquent-2 Update: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Elotuzumab in Combination with Lenalidomide/Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - 3-Year Safety and Efficacy Follow-up.

Richardson P et coll.

Contexte de l'étude

L'année 2015 a été l'occasion d'aprouver 3 grandes nouvelles drogues dans le contexte du myélome multiple : le carfilzomib, le daratumumab et l'élotuzumab. Si le premier fait partie d'une famille de molécules dont l'usage est devenu classique dans le contexte du myélome multiple : les inhibiteurs du protéasome, les deux premiers sont

des anticorps monoclonaux, une classe thérapeutique en pleine extension dont les anticorps anti-SLAMF7 ont été les précurseurs. Si les débuts de la molécule ont été difficiles avec notamment une inefficacité en monothérapie en phase I⁽¹⁾ ; la mécanistique et l'emploi concomitant d'immunomodulateurs de la famille des Imids (lénalidomide) a mis en évidence un effet synergique des 2 molécules conduisant à la publication

Figure 1 :
Données de PFS actualisées à 3 ans.
D'après Richardson P et coll. Abstract 28, ASH 2015.

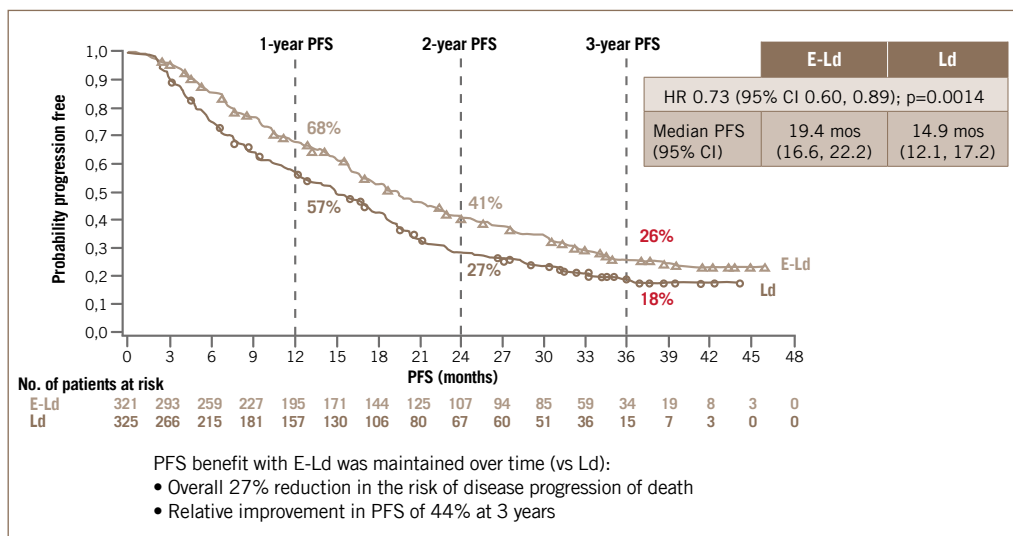
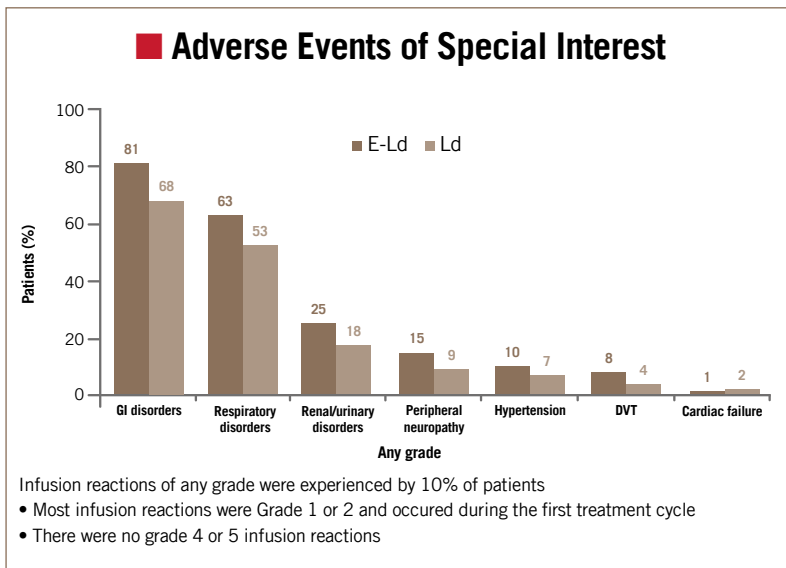


Figure 2 : Description des principaux effets secondaires. D'après Richardson P et coll. Abstract 28, ASH 2015.



des résultats de l'étude Eloquent-2 et la toute récente autorisation de mise sur le marché américain de l'élotuzumab pour les patients en rechute et/ou réfractaires de leur myélome multiple. Le mécanisme d'action proposé est une synergie au niveau des effets immunomodulateurs : le lénalidomide préparerait les cellules NK et lymphoïdes T en changeant la conformation de leur cytosquelette en faveur de la reconnaissance des cibles et l'élotuzumab rendrait la conformation des plasmocytes plus apte à être ciblée par les cellules du système immunitaire.

Résultats de l'étude

L'étude de phase III internationale randomisée Eloquent-2 basée sur 646 patients en rechute et/ou réfractaires peu avancés dans leur maladie compare le bras de référence revlimid-dexaméthasone (RD) à revlimid-dexaméthasone et élotuzumab (ERD). Il s'agit d'une mise à jour à 3 ans de PFS d'une étude déjà présentée à plusieurs congrès et publiée dans le *NEJM* (Lionel et coll. 2015)⁽²⁾ avec

déjà d'excellents résultats avec le risque de progression et de décès abaissé de 30 % dans le bras de référence. Les objectifs primaires en étaient la survie sans progression (PFS) le taux de réponse globale (ORR) et les critères secondaires la survie globale (OS) et la sécurité d'emploi.

Les résultats de survie demeurent positifs à 3 ans de suivi avec une PFS de 19,4 mois *versus* 14,9 (HR 0,73, $p = 0,0014$ se traduisant par une réduction du risque de rechute de 27 %. Point intéressant, cet avantage de PFS évalué à 1 an est très nettement augmenté à 2 ans puisqu'à 52 % et se maintient dans le temps car évalué à 44 % à 3 ans. En termes de délais à initiation d'un nouveau traitement celui-ci est décalé de pratiquement 1 an (33 mois pour le bras ERD *versus* 21 mois pour RD). Concernant la survie globale on note une augmentation significative de 39,6 mois à 43,7 mois $p(0,0257)$. Ces datas étaient valables chez la plupart des groupes de patients à l'exception des patients préalablement exposés aux Imids ou les hauts risques cytogénétiques pour l'OS.



Ces bons résultats sur les données de survie étaient plus mitigés vis-à-vis des taux de réponse avec des taux de réponse globales (ERD *versus* RD) : de 79 % *versus* 66 %, pour les VGPR 29 % *versus* 20 % et 45 % *versus* 37 % dans les réponses partielles. Il y avait même plus de réponses complètes dans le groupe RD 9 % *versus* 5 % argumentant certainement dans une modalité d'action plutôt immunologique.

Concernant la tolérance du traitement même si certaines toxicités (principalement digestives 81 % *versus* 68 %, respiratoires (63 *versus* 53 %) ou rénales semblent majorées, elle est considérée comme acceptable à la vue du bénéfice apporté aux patients. Les réactions liées à la première administration de la drogue ont été rapportées chez 10 % des patients sans dépasser un grade 3.

En conclusion, il apparaît que la combinaison élo-revdex *versus* rev-dex avec un suivi médian de 3 ans offre aux patients un avantage de PFS et d'OS au prix d'une toxicité peu majorée.

Cette communication s'effectue dans un environnement favorable pour l'élotuzumab dans le sens où la FDA a donné son approbation dans cette indication

Quel impact sur les connaissances et les pratiques cliniques ?

Même si les résultats de cette étude étaient déjà connus⁽²⁾, la *relevance* de cette association est renforcée par cette publication mais également par l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché par la FDA. Il s'agit donc d'une association que nous aurons vraisemblablement prochainement à notre disposition comme solution de recours chez certains de nos patients en rechute et/ou réfractaires. Un des intérêts de cette étude est de montrer la persistance dans le temps de l'efficacité de la combinaison avec les résultats à 3 ans demeurant excellents. Néanmoins une limite que l'on peut mettre à cette étude est au niveau de l'analyse de sous-groupes où l'on remarque que les patients préalablement exposés aux Imids (à l'exception du thalidomide) ne bénéficiaient pas de ces gains de survie. Par conséquent il faudra donc placer cet anticorps assez précocement dans les différentes lignées thérapeutiques s'il doit devenir un standard de traitement du fait de sa dépendance aux Imids et de l'efficacité conservée des Imids.

■ Références

1. Zonder JA et coll. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood*. 2012; 120(3):552-9.
2. Lonial S et coll. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Eng J Med*. 2015 ;373(7) :621-31.

■ Critique méthodologique

Le critère principal de jugement de cet essai est combiné : la survie sans progression (PFS) et le taux de réponse globale (ORR). Une analyse intermédiaire sur le critère principal de jugement était prévue à 3 ans. D'un point de vue statistique, il faut être vigilant en présence d'analyse(s) intermédiaire(s) à la dépense du risque α de première

espèce de conclure à tort à une différence entre les traitements alors qu'elle n'existe pas en réalité. La répétition des analyses entraîne une inflation du risque α global. Pour le préserver, il faut gérer la dépense du risque α global. Dans cet essai, afin de préserver un risque α global de 0,05, le risque pour l'analyse intermédiaire était

pertinemment fixé à 0,014 et la dépense à ce *timepoint*, prévue. Les écarts de PFS se réduisent en valeur absolue avec le temps (11 % à 1 an, 14 % à 2 ans et 8 % à 3 ans), mais le HR global reste très significativement différent de 1 (0,73 [0,60-0,89], $p = 0,0014$) et ce critère reste la meilleure mesure globale de comparaison de survie (*cf.* Focus statistique page 83).

C'est sur la PFS que le calcul du nombre de sujets nécessaire et la dépense du risque α ont été entrepris, le co-critère d'ORR ayant été présenté de manière descriptive et complémentaire. Les résultats vont d'ailleurs dans le même sens que la PFS, avec 79 % de taux de réponse globale dans le bras ERD contre 66 % dans le bras RD. Dans le détail, il n'y a que pour le taux de réponse complète que le bras RD est plus efficace. Ces résultats seront à investiguer plus avant lors de l'analyse finale et devront servir d'éléments primordiaux pour l'évaluation globale de l'essai. Plus globalement, se pose également la question de l'éventualité et de la pertinence d'une analyse alternative de type « risque compétitif » au lieu d'une PFS classique. En effet, avec une telle méthode, l'essai pourrait se concentrer sur l'estimation de l'incidence des seuls événements liés à la progression (rechutes, décès

liés à la maladie), tout en considérant comme un événement compétitif (décès iatrogène), *i.e.* empêchant de fait la survenue de l'événement d'intérêt (progression ou décès lié à la maladie), et en censurant par exemple à la date de reprise du traitement, comme cela se fait avec les allo-greffes dans l'étude des leucémies aiguës. À ce sujet, une analyse complémentaire de survie de type « *Time to next treatment* » a ici été proposée et présentée lors de l'ASH.

Le tirage au sort garantit l'équilibre en moyenne des groupes sur les facteurs pronostiques et permet de comparer les deux traitements et de mesurer l'effet global du traitement. Les analyses exploratoires en sous-groupes permettent d'explorer si l'effet du traitement diffère selon certains facteurs qui pourraient être des facteurs prédictifs de l'effet du traitement (*cf.* Focus statistique page 90). Ces analyses en sous-groupes (en fonction de l'âge, stage ISS, réponse à la dernière ligne de thérapie, nombre de lignes, thérapie IMiD, bortézomib, transplantation cellulaire, del(17p) et t(4;14)) qui visent à identifier les patients qui bénéficieraient ou non du traitement doivent être prévues dans le protocole et demeurent exploratoires. Les résultats doivent être interprétés avec prudence.

	Points forts	Points faibles
Cliniques	<ul style="list-style-type: none"> Étude phase 3 randomisée. Nombre de patients. Résultats de PFS et d'OS. Persistance dans le temps des résultats. Tolérance. 	<ul style="list-style-type: none"> Dépendance aux ImiDs et à leur efficacité de la molécule.
Statistiques	<ul style="list-style-type: none"> Design avec analyse intermédiaire prévoyant la dépense du risque de première espèce et donc le niveau de significativité à 3 ans. 	<ul style="list-style-type: none"> Utilité d'une analyse alternative de type « risque compétitif » avec censure à la reprise du traitement plutôt qu'une analyse « <i>Time to next treatment</i> ». Interpréter les tests univariés sur la PFS avec prudence.