

When Multiple Myeloma relapses
RESPOND with the
 power* of Kyprolis®

✓ **Allongement significatif de la médiane de survie globale sous KRd et Kd :**

- 48,3 mois sous KRd vs 40,4 mois sous Rd
- 47,6 mois sous Kd vs 40,0 mois sous Vd¹

✓ **Réponse profonde**

- Taux de réponse complète multiplié par trois (KRd vs Rd) et par deux (Kd vs Vd)^{3,4}

✓ **Longue PFS médiane en traitement de 2^e ligne**

- Les associations KRd et Kd peuvent prolonger d'une année la PFS de vos patients^{5,6}
29,6 mois sous KRd (vs 17,6 sous Rd)⁶ et
22,2 mois sous Kd (vs 10,1 mois sous Vd)⁵

✓ **Bonne tolérance**

- Taux d'interruption du traitement pour cause d'El comparable à celui observé dans le bras de contrôle sous Rd ou Vd^{3,4}
- Significativement moins de neuropathies périphériques (≥ grade 2 : 6 % sous Kd vs 32 % sous Vd)^{4,**}

* Amélioration significative de la médiane de survie sans progression avec les associations KRd et Kd.^{3,4}

** Comparativement à la voie i.v., davantage de neuropathies périphériques se sont déclarées dans le groupe recevant du bortézomib par voie s.c.



AVQ: activités de la vie quotidienne; **BNP:** peptide natriurétique de type B; **CR:** réponse complète (complete response); **i.v.:** voie intraveineuse; **KRd:** Kyprolis® à la dose de 27 mg/m² + lénalidomide + dexaméthasone; **Kd:** Kyprolis® à la dose de 56 mg/m² + dexaméthasone; **MedDRA:** Medical Dictionary for Regulatory Activities; **NYHA:** New York Heart Association; **SG:** survie globale; **PFS:** survie sans progression; **El:** événement indésirable; **Vd:** bortézomib + dexaméthasone; **2L:** deuxième ligne

1 Information professionnelle de Kyprolis® (carfilzomib), www.swissmedicinfo.ch **2** Mikhael J. Management of Carfilzomib-Associated Cardiac Adverse Events. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;16(5):241–245. **3** Stewart AK et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. N Engl J Med 2015;372:142–152. **4** Dimopoulos MA 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. Lancet Oncol 2016;17:27–38. **5** Moreau P et al. 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 2017;31(1):115–122. **6** Dimopoulos MA et al. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. Blood Cancer J. 2017;7(4):e554. **7** Siegel D.S. et al., Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. JCO 2018;36:1–10, DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.5032. **8** DKFZ Heidelberg. CTCAE Version 4.03 – Deutsche Version Juni 2016. **9** American Heart Association. Get With The Guidelines® Heart Failure. Juni 2011. **10** American Heart Association. Self Check Plan for Heart Failure Management. 2015. **11** McMurray JJ et al. ESC Guidelines Heart Failure. Eur Heart J. 2012 Jul;33(14):1787–847.

Information professionnelle abrégée: Kyprolis® (carfilzomib): Inhibiteur irréversible du protéasome. **Indication:** Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou avec la dexaméthasone seule est indiqué dans le traitement du myélome multiple en rechute chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur. **Posologie/mode d'emploi:** En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone: Kyprolis est administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes, pendant deux jours consécutifs chaque semaine pendant 3 semaines (jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16), suivies d'une période de repos de 12 jours (jours 17 à 28). Chaque période de 28 jours est considérée comme un cycle de traitement. La dose initiale est de 20 mg/m² (max. 44 mg) les jours 1 et 2 du cycle 1. La dose sera augmentée à 27 mg/m² (max. 60 mg) le jour 8 du cycle 1. A partir du cycle 13, les doses de Kyprolis sont supprimées les jours 8 et 9. En association avec Kyprolis, le lénalidomide est administré à la dose de 25 mg les jours 1 à 21 et la dexaméthasone à la dose de 40 mg les jours 1, 8, 15 et 22. **En association avec la dexaméthasone seule:** Kyprolis est administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes, pendant deux jours consécutifs chaque semaine pendant 3 semaines (jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16), suivies d'une période de repos de 12 jours (jours 17 à 28). Chaque période de 28 jours est considérée comme un cycle de traitement. La dose initiale est de 20 mg/m² (max. 44 mg) les jours 1 et 2 du cycle 1. La dose sera augmentée à 56 mg/m² (max. 123 mg) le jour 8 du cycle 1. En association avec Kyprolis, la dexaméthasone est administrée à la dose de 20 mg les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23. **Contre-indications:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Mises en garde et précautions:** Après l'administration de Kyprolis, ont été observés: toxicité pulmonaire (détresse respiratoire aiguë, insuffisance respiratoire aiguë, maladies pulmonaires infiltratives diffuses aiguës), affections cardiaques (insuffisance cardiaque, ischémie myocardique, infarctus du myocarde), hypertension pulmonaire, dyspnée, hypertension (notamment crises et urgences hypertensives), insuffisance rénale aiguë, syndrome de lyse tumorale, réactions liées à la perfusion, thrombose veineuse (une thromboprophylaxie est recommandée), hémorragie, thrombocytopenie, insuffisance hépatique, microangiopathie thrombotique (notamment purpura thrombotique thrombocytopenique et syndrome hémolytique et urémique (PTT/SHU)) et syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible. **Interactions:** La prudence est recommandée en association avec des substrats du CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 ou 2B6 (p.ex. contraceptifs oraux). **Grossesse/allaitement:** Kyprolis n'est pas recommandé chez la femme enceinte et chez les femmes et les hommes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace. On ignore si le carfilzomib est excrété dans le lait maternel. **Effets indésirables:** Les plus fréquents (>20%): anémie, fatigue, thrombocytopenie, nausées, diarrhée, pyrexie, dyspnée, infection des voies respiratoires, toux, neutropénie. Les plus graves: insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, ischémie myocardique, syndrome interstitiel pulmonaire, pneumopathie, syndrome de détresse respiratoire aiguë, insuffisance respiratoire aiguë, hypertension pulmonaire, dyspnée, hypertension incluant des crises hypertensives, atteinte rénale aiguë, syndrome de lyse tumorale, réactions liées à la perfusion, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie intracrânienne, hémorragie pulmonaire, thrombocytopenie, hépatotoxicité avec insuffisance hépatique, SEPR, microangiopathie thrombotique, PTP/SHU. **Présentations:** 1 flacon avec 10 mg, 30 mg ou 60 mg de carfilzomib. Pour de plus amples informations, veuillez consulter l'information professionnelle sur www.swissmedicinfo.ch. **Catégorie de vente:** A. **Titulaire de l'autorisation:** Amgen Switzerland AG, Risch; Domicile: 6343 Rotkreuz. CH-P-CARF-0518-065058

CH-P-CARF-0317-046705(1)



Kyprolis® dans le traitement du myélome multiple*

Gestion du risque cardiaque sous Kyprolis®*

Gestion du risque cardiaque sous Kyprolis®

Cette brochure fournit des informations utiles concernant la gestion du risque cardiovasculaire chez vos patients sous Kyprolis®, afin qu'ils puissent tirer le meilleur bénéfice possible de ce traitement.^{1,2}

Insuffisance cardiaque[#] ≥ grade 3 sous Kyprolis® (carfilzomib) lors de myélome multiple en rechute / réfractaire

ASPIRE ³		ENDEAVOR ⁴	
KRd27	Rd	Kd56	Vd
3,8 %	1,8 %	4,8 %	1,8 %

Ce terme recouvre un groupe d'affections cardiaques selon les termes privilégiés par le MedDRA, comme p. ex. l'insuffisance cardiaque congestive, l'œdème pulmonaire et la diminution de la fraction d'éjection.

Veillez vous référer à l'information professionnelle de Kyprolis® pour un aperçu complet sur la gestion du risque cardiaque.¹




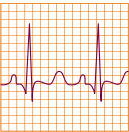

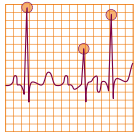


* Kyprolis® en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou avec la dexaméthasone seule est indiqué dans le traitement du myélome multiple en rechute chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

1 Avant le traitement

Ce à quoi vous devez faire attention avant d'initier le traitement





Identifiez les patients avec un risque ou des antécédents cardiaques :¹

 <p>Patients âgés ≥ 75 ans</p>	 <p>Insuffisance cardiaque de stade (NYHA III ou IV préexistante)</p>	 <p>Antécédents récents d'infarctus du myocarde (au cours des 4 derniers mois)</p>
 <p>Arrythmies non contrôlées</p>	 <p>Angine de poitrine non contrôlée</p>	 <p>Troubles de la conduction cardiaque non maîtrisés par voie médicamenteuse</p>

Minimisez le risque en amont :²

- Optimisez le traitement médicamenteux d'une hypertension préexistante ou d'une insuffisance cardiaque active.
- Envisagez de consulter un confrère cardiologue avant de débiter le traitement par Kyprolis®.

Planifiez la gestion de l'hydratation :

 <p>Déterminer le poids de votre patient au début du traitement⁹</p>	 <p>Per os : 30 ml/kg/jour de liquides pendant 48 heures avant le jour 1 du cycle^{1,2}</p>	 <p>Voie i.v. : 250 à 500 ml de soluté intraveineux avant l'administration de chaque dose pendant le cycle^{1,2}</p>	 <p>Envisagez de réduire le volume total de liquides chez vos patients à risque^{1,2}</p>
---	--	---	--

Veillez vous référer à l'information professionnelle de Kyprolis® pour un aperçu complet sur la gestion du risque cardiaque.¹

2 Pendant le traitement

Ce à quoi vous devez faire attention pendant le traitement

Contrôlez l'équilibre hydrique de vos patients :



Surveillez tous les patients, en particulier ceux qui présentent un risque d'insuffisance cardiaque, afin de détecter des signes de surcharge hydrique. Le volume total de liquides peut être ajusté en cas d'indication clinique chez les patients présentant une insuffisance cardiaque préexistante ou un risque d'insuffisance cardiaque.^{1,9} Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière de l'hypertension et, si nécessaire, être traités. Si l'hypertension ne peut être maîtrisée, la dose de Kyprolis® doit être réduite (voir aussi point 3).¹

Examinez vos patients à la recherche de signes ou de symptômes d'événements cardiaques :

Les patients présentant une insuffisance cardiaque ou d'autres affections cardiaques doivent faire l'objet d'une évaluation médicale complète avant de débiter le traitement par Kyprolis®; par la suite, ces patients doivent rester sous surveillance étroite.¹

Signes potentiels de maladies cardiaques :^{9,10}

- Dyspnée au repos ou lors d'une activité minime
- Vertiges/confusion/problèmes de concentration
- Toux/respiration sifflante
- Gonflement des pieds ou des jambes
- Changement de poids soudain
- Hypertension
- Pression artérielle systolique ≥ 180 mmHg OU pression artérielle diastolique ≥ 110 mmHg après des mesures répétées
- Douleur thoracique
- Fatigue/état de faiblesse générale
- Nausées/perde d'appétit
- Tachycardie

Maintenez le dialogue avec vos patients :

Instruisez les patients sur les risques et les signes cardiaques à surveiller et prenez le temps d'écouter leurs questions – aussi bien avant que pendant le traitement.

A titre de médecin traitant, invitez vos patients à vous informer sur le champ s'ils relèvent des signes évoquant des problèmes cardiaques.¹

3 Agir

Ce que vous devez faire si un événement cardiaque survient malgré tout

RÉDUISEZ la dose de Kyprolis® dans les cas suivants :¹

- Hypertension non contrôlée

Tableau récapitulatif de la diminution posologique de Kyprolis® :

La posologie doit être adaptée en fonction de la toxicité de Kyprolis®.

La réduction de la dose d'un palier est définie comme suit :

Régime	Dose de Kyprolis®	1 ^{re} diminution de la dose de Kyprolis® à	2 ^e diminution de la dose de Kyprolis® à	3 ^e diminution de la dose de Kyprolis® à
KRd27	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ²	–
Kd56	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ²

- Sur la base du rapport bénéfice/risque, envisagez de poursuivre le prochain traitement avec une dose réduite d'un palier.^{1,2}
- Envisagez de consulter un confrère cardiologue.²

STOPPEZ ou SUSPENDEZ le traitement par Kyprolis® dans les cas suivants :^{1,2}

- Événements cardiaques de grade 3 ou 4, jusqu'à récupération
- Hypertension pulmonaire, jusqu'à résolution ou retour aux valeurs initiales
- Crises hypertensives, jusqu'à résolution ou retour aux valeurs initiales

Après évaluation du rapport bénéfice/risque, il vous revient de décider de la reprise ou non du traitement par Kyprolis® (dose réduite d'un palier en cas d'événements cardiaques de grade 3/4).

Remarque : La durée de perfusion de Kyprolis® reste inchangée pendant la ou les réductions de dose successives. En d'autres termes, l'association KRd est administrée en **perfusion intraveineuse de 10 minutes** et l'association Kd en **perfusion intraveineuse de 30 minutes**. Si les symptômes persistent, le traitement par Kyprolis® doit être interrompu.¹

Les principales classifications en un clin d'œil

Critères fonctionnels de l'insuffisance cardiaque selon la New York Heart Association¹¹

Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Pas de limitation de l'activité physique. L'activité physique ordinaire n'engendre pas de fatigue anormale, de palpitations ou de dyspnée (essoufflement)	Légère limitation de l'activité physique. A l'aise au repos, mais l'activité physique ordinaire entraîne une fatigue, des palpitations ou une dyspnée (essoufflement)	Limitation marquée de l'activité physique. A l'aise au repos, mais des efforts physiques même modestes entraînent une fatigue, des palpitations ou une dyspnée (essoufflement)	Impossibilité de poursuivre une activité physique sans gêne. Les symptômes de l'insuffisance cardiaque peuvent être présents au repos. La moindre activité physique accroît ces symptômes.

NCI-CTCAE v4.03 : Hypertension, dyspnée et insuffisance cardiaque⁸

EI	Hypertension artérielle	Dyspnée	Insuffisance cardiaque
Grade 1	Pré-hypertension	Dyspnée lors d'efforts modérés	Asymptomatique, mais anomalies dans le cadre des examens (p. ex. BNP) ou de l'imagerie cardiaque
Grade 2	Hypertension stade 1 : intervention médicale indiquée; récurrente ou persistante (≥ 24 h); augmentation symptomatique de > 20 mmHg (PA diastolique) ou jusqu'à 140/90 mmHg si en-dessous du seuil normal auparavant; monothérapie indiquée	Dyspnée au moindre effort; limitation des AVQ instrumentales	Apparition des symptômes lors d'activités ou d'efforts modestes à modérés
Grade 3	Hypertension stade 2 : intervention médicale indiquée; association médicamenteuse ou traitement plus intensif indiqué	Dyspnée au repos; limitation des AVQ fondamentales	Symptômes sévères au repos ou lors d'activités ou d'efforts minimes; intervention indiquée
Grade 4	Conséquences menaçant le pronostic vital (p. ex. hypertension maligne, déficits neurologiques transitoires ou permanents, crise hypertensive); nécessité d'une intervention urgente	Conséquences menaçant le pronostic vital; nécessité d'une intervention urgente	Conséquences menaçant le pronostic vital; mesure urgente indiquée (p. ex. traitement i.v. continu ou soutien hémodynamique)
Grade 5	Décès	Décès	Décès