

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
24 janvier 2018***Date d'examen par la Commission : 9 novembre 2017**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 22 novembre 2017
a fait l'objet d'une audition le 24 janvier 2018.***carfilzomib****KYPROLIS 10 mg, poudre pour solution pour perfusion**

B/1, flacon (CIP : 34009 550 264 2 6)

KYPROLIS 30 mg, poudre pour solution pour perfusion

B/1, flacon (CIP : 34009 550 264 3 3)

KYPROLIS 60 mg, poudre pour solution pour perfusion

B/1, flacon (CIP : 34009 550 150 1 7)

Laboratoire AMGEN SAS

Code ATC	L01XX45 (antineoplasiques)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	En bithérapie, en association à la dexaméthasone seule dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important en bithérapie, en association à la dexaméthasone seule dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la supériorité de la bithérapie associant KYPROLIS (20 mg/m² à J1 et J2 du cycle 1 puis 56 mg/m² les jours suivants) à la dexaméthasone par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone en termes de survie sans progression (gain absolu de 9,3 mois), - d'une réduction de risque de décès de 21% par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone (HR=0,791 ; IC95 % [0,648 ; 0,964]) ; - de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, - d'un surcroît de toxicité cardiaque de KYPROLIS plus dexaméthasone par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone avec des EI d'intérêt particulier de type insuffisance cardiaque : 8,6 % (5,2 % ≥ grade 3) versus 3,3 % (2,0 % ≥ grade 3) dont des diminutions de fraction d'éjection ventriculaire de 2,4 % versus 0,9 %, <p>la Commission considère que KYPROLIS en association à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bortézomib et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.</p>
ISP	Pas d'ISP.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Considérant les données, KYPROLIS, en bithérapie, en association à la dexaméthasone seule, est un traitement de deuxième ligne chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute.</p> <p><u>Pour rappel, la posologie de KYPROLIS en bithérapie est différente de celle en trithérapie.</u></p> <p>Elle est de 20 mg/m² les jours 1 et 2 du cycle 1 puis de 56 mg/m² les jours suivants des cycles pour la bithérapie et de 20 mg/m² les jours 1 et 2 du cycle 1 puis de 27 mg/m² les jours suivants des cycles pour la trithérapie.</p> <p>Au regard de la toxicité cardiaque observée dans les études, la Commission rappelle qu'un dépistage d'éventuels troubles cardiaques est nécessaire à l'instauration du traitement notamment par échocardiographie et que tous les patients doivent être surveillés au cours du traitement pour détecter des signes de surcharge hydrique, en particulier les patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 19/11/2015 : en trithérapie, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur</p> <p>Extension d'indication : 29/06/2016 (indication faisant l'objet du présent avis)</p> <p><u>Engagements dans le cadre de l'AMM</u> : Plan de gestion des risques européen avec la réalisation de deux études chez les patients avec insuffisance rénale aigüe et chez les patients avec insuffisance hépatique</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament orphelin</p> <p>Médicament réservé à l'usage hospitalier.</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes et services d'hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p>
Classification ATC	<p>2016</p> <p>L Antinéoplasiques et immunomodulateurs</p> <p>L01 Antinéoplasiques</p> <p>L01X Autres antinéoplasiques</p> <p>L01XX Autres antinéoplasiques</p> <p>L01XX45 carfilzomib</p>

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités KYPROLIS sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans une nouvelle indication : en bithérapie, association à la dexaméthasone seule dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

KYPROLIS dispose depuis le 19 novembre 2015 d'une AMM en trithérapie, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone dans la même indication à savoir le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur, mais à une posologie différente. Dans son avis du 25 mai 2016¹, la Commission lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV par rapport à l'association lénalidomide/dexaméthasone sur la base d'une étude comparative (ASPIRE) versus lénalidomide/dexaméthasone qui a démontré un gain en survie sans progression (les données de survie globale n'étaient pas matures à la date de l'évaluation). Cette indication est en cours de réévaluation par la CT suite à la mise à disposition des résultats sur la survie globale (avis en cours).

¹ Avis de la commission de la Transparence du 25 mai 2016 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14858_KYPROLIS_PIC_INS_AvisPostAud_CT14858.pdf [accédé le 01/07/2017]

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Kyprolis en association, soit avec le lénalidomide et la dexaméthasone, **soit avec la dexaméthasone seule**, est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur (voir rubrique 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

« Posologie

La dose est calculée en fonction de la surface corporelle (SC) du patient. Les patients dont la SC est supérieure à 2,2 m² doivent recevoir une dose basée sur une SC de 2,2 m². Des ajustements de dose ne sont pas nécessaires en cas de modifications du poids inférieures ou égales à 20 %.

Kyprolis en association à la dexaméthasone

Lorsqu'il est associé à la dexaméthasone, Kyprolis est administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes pendant deux jours consécutifs, chaque semaine pendant trois semaines (jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16), suivies d'une période de repos sans traitement de 12 jours (jours 17 à 28) tel qu'indiqué dans le tableau 2. Chaque période de 28 jours constitue un cycle de traitement.

Kyprolis est administré à la dose initiale de 20 mg/m² (dose maximale : 44 mg) les jours 1 et 2 du cycle 1. Si le médicament est bien toléré, la dose doit être augmentée le jour 8 du cycle 1 à une dose de 56 mg/m² (dose maximale : 123 mg).

Le traitement peut être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Lorsque Kyprolis est associé à la dexaméthasone seule, la dexaméthasone est administrée à la dose de 20 mg par voie orale ou intraveineuse les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 du cycle de 28 jours. La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes à 4 heures avant Kyprolis.

Tableau 2. Kyprolis en association avec la dexaméthasone seule^a

	Cycle 1											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jour 23	Jours 24 à 28
Kyprolis (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexaméthasone (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Cycle 2 et suivants											
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4		
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jour 23	Jours 24 à 28
Kyprolis (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexaméthasone (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a La durée de perfusion est de 30 minutes et demeure constante au cours des cycles

Modifications posologiques recommandées

La posologie doit être modifiée en fonction de la toxicité de Kyprolis. Les actions et modifications posologiques recommandées sont présentées dans le tableau 3. Les diminutions de la posologie sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 3. Modifications posologiques pendant le traitement par Kyprolis

Toxicité hématologique	Action recommandée
<ul style="list-style-type: none"> • Polynucléaires neutrophiles < 0,5 x 10⁹/L (voir rubrique 4.4 du RCP) 	<ul style="list-style-type: none"> • suspendre le traitement <ul style="list-style-type: none"> - En cas de récupération à ≥ 0,5 x 10⁹/L, poursuivre le traitement au même palier de dose. • En cas de diminutions ultérieures à < 0,5 x 10⁹/L, suivre les recommandations ci-dessus et envisager de diminuer la dose d'un palier lors de la reprise du traitement par Kyprolis^a.
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie fébrile • Polynucléaires neutrophiles < 0,5 x 10⁹/L et une température orale > 38,5 °C ou deux mesures consécutives > 38,0 °C sur une durée de 2 heures 	<ul style="list-style-type: none"> • suspendre le traitement • Si le nombre de polynucléaires neutrophiles revient au grade initial et si la fièvre se résorbe, reprendre au même palier de dose.
<ul style="list-style-type: none"> • Plaquettes < 10 x 10⁹/L ou signes de saignements avec thrombopénie (voir rubrique 4.4 du RCP) 	<ul style="list-style-type: none"> • suspendre le traitement <ul style="list-style-type: none"> - En cas de récupération à ≥ 10 x 10⁹/L, et/ou de saignement maîtrisé, poursuivre le traitement au même palier de dose. • En cas de diminutions ultérieures à < 10 x 10⁹/L, suivre les recommandations ci-dessus et envisager de diminuer la dose d'un palier lors de la reprise du traitement par Kyprolis^a.
Toxicité non hématologique (rénale)	Action recommandée
<ul style="list-style-type: none"> • Créatininémie ≥ 2 fois la valeur avant le traitement ; ou • Clairance de la créatinine < 15 mL/min (ou diminutions de la clairance de la créatinine à une valeur ≤ 50 % de la valeur avant traitement) ou nécessité de dialyse (voir rubrique 4.4 du RCP) 	<ul style="list-style-type: none"> • suspendre le traitement et continuer à surveiller la fonction rénale (créatininémie ou clairance de la créatinine). <ul style="list-style-type: none"> - Le traitement par Kyprolis doit être repris après récupération de la fonction rénale à une valeur diminuée au maximum de 25 % par rapport à la valeur initiale ; envisager la reprise en diminuant la dose d'un palier^a. • Chez les patients sous dialyse traités par Kyprolis, la dose doit être administrée après la séance de dialyse.
Autres toxicités non hématologiques	Action recommandée
<ul style="list-style-type: none"> • Toutes autres toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.4 du RCP) 	<ul style="list-style-type: none"> • suspendre le traitement jusqu'à la résolution ou le retour au grade initial. • Envisager de reprendre le traitement lors de la prochaine administration planifiée en diminuant la dose d'un palier^a.

^a Voir tableau 4 pour les diminutions de la posologie

Tableau 4. Diminutions de la posologie de Kyprolis

Traitement	Dose de Kyprolis	Première diminution de dose de Kyprolis	Seconde diminution de dose de Kyprolis	Troisième diminution de dose de Kyprolis
Kyprolis, lénalidomide, et dexaméthasone	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² ^a	—
Kyprolis et dexaméthasone	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a

Note : Les durées de perfusion de Kyprolis restent identiques lors des diminutions de posologie

^a Si les symptômes ne disparaissent pas, le traitement par Kyprolis doit être interrompu

05 BESOIN MEDICAL

Le myélome multiple est une maladie rare, caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse hématopoïétique qui est à l'origine de la sécrétion en quantité importante de tout ou partie d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang et/ou les urines. Le myélome multiple est précédé par un état prémyélomateux indolent dans 99 % des cas (gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS) ; l'évolution vers un myélome est de l'ordre de 1 % par an. Selon le rapport de l'INCa de 2014, le nombre de cas incidents de myélome multiple/plasmocytome est estimé à environ 4 900 patients en France en 2012, avec en moyenne 2 700 décès par an.

Différentes recommandations ont décrit la stratégie de prise en charge de la maladie, et le myélome multiple a fait l'objet d'un référentiel établi par la Société Française d'Hématologie en 2009.

De nouvelles thérapeutiques sont désormais disponibles, telles que la famille des IMiD (immunomodulateurs : thalidomide, lénalidomide, pomalidomide), les inhibiteurs du protéasome (bortézomib, carfilzomib, ixazomib), les inhibiteurs d'histones désacétylases (panobinostat) ainsi qu'un anticorps monoclonal humain de type IgG1κ (daratumumab).

Au cours de la dernière décennie, les inhibiteurs du protéasome et les immunomodulateurs en association, lorsque c'est possible avec une autogreffe, ont permis un doublement de la survie médiane en retardant les rechutes.

Il n'existe pas aujourd'hui de traitement standard en cas de rechute. A ce jour, les associations à base de lénalidomide ou de bortézomib sont privilégiées, sans que l'on puisse les hiérarchiser.

La décision thérapeutique dépend notamment des traitements antérieurs (IMiD ou bortézomib), de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de cellules souches du sang périphérique, de l'état général et des comorbidités. On estime à 3 ans la médiane de survie globale pour les patients en rechute après une première ligne de traitement².

Au regard des options thérapeutiques disponibles, et de l'arrivée récente de nouvelles molécules, dans le traitement des patients atteints de myélome multiple en 2^{ème} ligne et plus, le besoin est partiellement couvert.

² R Fonseca, S Abouzaid, M Bonafede et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014. *Leukemia* 2017; 31: 1915–21

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Les comparateurs de KYPROLIS sont les médicaments ayant l'AMM à partir de la deuxième ligne de traitement du myélome multiple.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
A partir de la 2^{ème} ligne de traitement						
VELCADE (bortézomib) <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	Velcade, en monothérapie ou en association à la doxorubicine liposomale pégylée ou à la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression, ayant reçu au moins un traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.	02/03/2016 (Rééval.)	Monothérapie ou association à la dexaméthasone : <u>Important</u>	Dans le cadre de la prise en charge du myélome multiple en rechute et au regard : - des données déjà évaluées, non comparatives, en monothérapie, chez des patients en 3ème ligne (naïfs de VELCADE) dont le profil ne correspond plus à celui d'aujourd'hui, - du niveau de preuve faible des données portant sur l'association à la dexaméthasone (analyse post-hoc de 127 paires de patients traités par VELCADE seul ou par VELCADE associé à la dexaméthasone), - de l'absence de donnée comparative versus les alternatives recommandées (dont REVLIMID associé à la dexaméthasone), la Commission considère que VELCADE, en monothérapie ou en association à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la stratégie thérapeutique actuelle, comprenant REVLIMID associé à la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.	Oui
				Association à la doxorubicine liposomale pégylée : <u>Insuffisant</u>		Non

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
REVLIMID (légalidomide) <i>Celgene</i>	Non	Revlimid est indiqué, en association à la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.	06/06/2012 (Rééval.)	Important	En prenant en compte à la fois : - d'un sur-risque de seconds cancers primitifs constitués de cancers invasifs et non invasifs (carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes) observé sous REVLIMID par rapport au placebo, - mais d'un apport thérapeutique en termes de survie sans progression et de survie globale, observé également dans d'autres études où le produit a été administré selon un schéma proche de celui de son AMM actuelle c'est-à-dire jusqu' à progression de la maladie, la Commission considère qu'en l'état actuel des données, REVLIMID conserve l' <u>ASMR modérée (niveau III)</u> qui lui a été attribuée en 2007, dans le cadre de la prise en charge des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement.	Oui
NINLARO (Ixazomib) <i>Takeda</i>	Oui	NINLARO en association avec le légalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	05/07/2017 (Inscription)	Important	Compte-tenu : - d'une différence en survie sans progression en faveur de NINLARO en association au légalidomide et à la dexaméthasone par rapport à cette même association administrée seule, observée lors de l'évaluation par le comité indépendant de relecture avec toutefois une absence de différence selon l'évaluation effectuée par les investigateurs, - du caractère peu robuste de cette survie sans progression (absence de différence entre les deux groupes sur le critère de jugement principal, notée lors d'une seconde analyse non prévue au protocole), la Commission considère que NINLARO, en association au légalidomide et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association légalidomide et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.	Non

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
DARZALEX (daratumumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	DARZALEX est indiqué en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.	22/11/2017 (Inscription)	Important	Compte tenu : - des résultats d'efficacité fondés principalement sur la survie sans progression et le taux de réponse, - sans toutefois de gain démontré en survie globale et en qualité de vie, la Commission considère que dans l'attente des résultats sur la survie globale, DARZALEX, en association à une bithérapie par lénalidomide/dexaméthasone, ou par bortézomib/dexaméthasone apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à chacune de ces bithérapies utilisées seules dans le traitement du myélome multiple après au moins un traitement antérieur.	Non
KYPROLIS (carfilzomib) <i>Amgen SAS</i>	Oui	Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	25/05/2016** (Inscription)	Important**	Compte tenu de : - l'efficacité de KYPROLIS en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone en termes de gain sur la survie sans progression par rapport à l'association lénalidomide/dexaméthasone, - l'absence à ce jour de démonstration d'une amélioration significative de la survie globale par rapport à cette association, - la toxicité, notamment cardiaque, de l'association de ces trois molécules, la Commission considère que KYPROLIS, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV**) par rapport à l'association du lénalidomide et de la dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.	Evaluation en cours

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
A partir de la 3^{ème} ligne de traitement						
VELCADE (bortézomib) <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	Traitement des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins deux traitements antérieurs et ayant présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement.	02/03/2016 (Rééval.)	Important	Dans le cadre de la prise en charge du myélome multiple en rechute et au regard : - des données déjà évaluées, non comparatives, en monothérapie, chez des patients en 3ème ligne (naïfs de VELCADE) dont le profil ne correspond plus à celui d'aujourd'hui, - du niveau de preuve faible des données portant sur l'association à la dexaméthasone (analyse post-hoc de 127 paires de patients traités par VELCADE seul ou par VELCADE associé à la dexaméthasone), - de l'absence de donnée comparative versus les alternatives recommandées (dont REVLIMID associé à la dexaméthasone), la Commission considère que VELCADE, en monothérapie ou en association à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle, comprenant REVLIMID associé à la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.	Oui
IMNOVID (pomalidomide) <i>Celgène</i>	Non	IMNOVID est indiqué, en association à la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	08/01/2014 (Inscription)	Important	IMNOVID, en association à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité dans la prise en charge du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
FARYDAK (panobinostat) <i>Novartis Pharma SAS</i>	Non	Farydak, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur.	13/04/2016 (Inscription)	Modéré	Compte tenu de la toxicité importante du protocole thérapeutique dans les essais cliniques et de l'absence de données d'efficacité robustes disponibles, FARYDAK en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur.	Non
DARZALEX (daratumumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	DARZALEX est indiqué en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.	22/11/2017 (Inscription)	Important	Compte tenu : - des données d'efficacité issues de sous-groupes de deux études de phase II, - de l'absence de données comparatives notamment versus le pomalidomide en troisième ligne, la Commission considère que DARZALEX en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.	Non

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
KYPROLIS (carfilzomib) <i>Amgen SAS</i>	Oui	Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	25/05/2016 ** (Inscription)	Important**	Compte tenu de : - l'efficacité de KYPROLIS en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone en termes de gain sur la survie sans progression par rapport à l'association lénalidomide/dexaméthasone, - l'absence à ce jour de démonstration d'une amélioration significative de la survie globale par rapport à cette association, - la toxicité, notamment cardiaque, de l'association de ces trois molécules, la Commission considère que KYPROLIS, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV**) par rapport à l'association du lénalidomide et de la dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.	Evaluation en cours

*classe pharmaco-thérapeutique

** Réévaluation en cours

07.2 Comparateurs non médicamenteux

Autogreffe de cellules souches chez les patients éligibles.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les données de prise en charge de la spécialité KYPROLIS sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Pays	Prise en charge	
	Oui (date de début) /Non/ Evaluation en cours	Périmètre/Conditions particulières
Allemagne	Oui (depuis novembre 2015)	Champ de l'indication actuelle
Royaume-Uni	Oui (juin 2017)	Carfilzomib in combination with dexamethasone is recommended as an option for treating multiple myeloma in adults, only if they have had only 1 previous therapy, which did not include bortezomib.
Suisse	Evaluation en cours	Sans objet
Australie		
Canada		

Cette spécialité a également obtenu une extension d'indication aux Etats-Unis, en Australie, au Canada et en Suisse avec un libellé superposable à celui en Europe.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni les données cliniques issues d'une étude pivot de phase III (étude ENDEAVOR³⁴) ayant évalué l'efficacité et la tolérance du carfilzomib en association à la dexaméthasone chez des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude ENDEAVOR

9.1.1.1 Méthode

Etude de phase III, randomisée en ouvert, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du carfilzomib en association à la dexaméthasone versus l'association bortézomib+dexaméthasone chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et ayant reçu un à trois traitements antérieurs.

Tableau 1. Méthodologie de l'étude ENDEAVOR

Référence	Etude ENDEAVOR ³
Dates et lieux	L'étude a débuté le 20 juin 2012. Un total de 198 centres dans 27 pays : Asie-Pacifique (60 centres), Europe de l'Est (45 centres), Amérique du Nord (26 centres), Brésil (7 centres), Europe de l'Ouest (60 centres dont 11 en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- âge ≥18 ans- myélome multiple symptomatique- maladie mesurable à l'inclusion⁵- en rechute ou en progression de la maladie à l'inclusion dans l'étude⁶- ayant reçu 1 à 3 traitements antérieurs⁷- ayant été précédemment traités par du bortézomib ou du carfilzomib selon certaines conditions⁸- constantes biologiques hépatiques normales- FEVG ≥ 40%- constantes hématologiques : nombre absolu de neutrophiles (NAN) ≥ 1000/mm³, Hb ≥ 8,0 g/dL, plaquettes ≥ 50,000/mm³

³ 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. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : 27-38.

⁴ Moreau P, Joshua D, Chng W-J 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 : 115-22.

⁵ La maladie mesurable à l'inclusion était définie par au moins une des caractéristiques suivantes évaluée par un laboratoire centralisé dans les 21 jours avant la randomisation :

- o taux de protéine sérique M ≥ 0,5 g/dl, ou
- o taux de protéine M urinaire ≥ 200 mg/24 heures, ou
- o concentration sérique de chaîne légère libre ≥100 mg/L et un ratio de chaînes légères libres sériques kappa/lambda anormal, ou
- o myélome multiple à IgA : concentration en IgA sérique ≥ 0,75 g/dL

⁶ Les patients doivent avoir eu au moins une réponse partielle à au moins une ligne de traitement antérieure documentée. La documentation de la réponse partielle pouvait être basée sur l'évaluation de l'investigateur.

⁷ Un traitement d'induction suivi par une greffe de cellules souches et un traitement d'entretien était considéré comme une unique ligne de traitement.

⁸ Les patients ayant été traités par du bortézomib ou du carfilzomib dans l'étude ont été inclus à condition :

- o d'avoir eu au moins une réponse partielle au bortézomib (ou au carfilzomib)
- o de ne pas avoir arrêté le bortézomib (ou le carfilzomib) pour cause de toxicités
- o de respecter une période d'au moins 6 mois sans traitement par bortézomib (ou carfilzomib) avant la première dose de l'étude. Pendant cette période de 6 mois, les patients pouvaient recevoir un traitement de maintenance par une molécule n'appartenant pas à la classe des inhibiteurs du protéasome.

	<ul style="list-style-type: none"> - clairance de la créatinine calculée ≥ 15 mL/min - score de performance ECOG ≤ 2
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - myélome multiple à IgM - traitement par glucocorticoïdes dans les 14 jours précédant la randomisation. - syndrome POEMS⁹, leucémie plasmocytaire ou plasmocytes circulants $\geq 2 \times 10^9/L$, macroglobulinémie de Waldenstrom, amyloïdose ou syndrome myélodysplasique - chimiothérapie dans les 21 jours précédant la randomisation ou radiothérapie (focale dans les 7 jours précédant la randomisation ou à champ élargi impliquant un volume significatif de moelle osseuse dans les 21 jours précédant la randomisation) - immunothérapie dans les 21 jours précédant la randomisation. - chirurgie majeure dans les 28 jours précédant la randomisation. - insuffisance cardiaque congestive active (NYHA III ou IV), ischémie symptomatique, ou anomalies de conduction incontrôlées par une intervention conventionnelle. Infarctus du myocarde dans les 4 mois précédant la randomisation. - infection connue par le VIH, le VHC et/ou le VHB (à l'exception des patients présentant des Ag de surface du VHB ou recevant des Ac et répondant aux antiviraux anti-VHB) ou infection aiguë active nécessitant la prise systémique d'antibiotiques, antiviraux ou antifongiques dans les 14 jours précédant la randomisation. - cirrhose - tumeur maligne secondaire au cours des 3 dernières années, à l'exception de : <ul style="list-style-type: none"> • carcinome basocellulaire ou squameux bien traité, • carcinome in situ du col utérin, • cancer de la prostate avec un score de Gleason < 6 et des antigènes spécifiques de la prostate stables depuis 12 mois, • cancer du sein in situ avec résection complète, • cancer de la thyroïde papillaire ou médullaire traité. - neuropathie significative dans les 14 jours précédant la randomisation. - réaction du greffon contre l'hôte en cours. - effusions pleurales nécessitant une ponction du thorax ou ascites nécessitant une paracentèse dans les 14 jours précédant la randomisation
Déroulement de l'étude et traitements administrés	<p>Les patients ont été randomisés en deux groupes selon le schéma 1 : 1 et ont été traités jusqu'à progression de la maladie, décision du praticien, toxicité inacceptable, retrait du consentement ou décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe Kd : les patients ont reçu pour chaque cycle de 28 jours : <ul style="list-style-type: none"> - carfilzomib 20 mg/m^2 à J1 et J2 et, 56 mg/m^2 à J8, J9, J15 et J16 pour le cycle 1 puis 56 mg/m^2 à J1, J2, J8, J9, J15 et J16 pour les cycles suivants administré par voie intraveineuse (IV) - dexaméthasone 20 mg à J1, J2, J8, J9, J15, J16, J22 et J23 administrée par voie IV ou PO - Groupe Vd : les patients ont reçu pour chaque cycle de 21 jours : <ul style="list-style-type: none"> - bortézomib $1,3 \text{ mg/m}^2$ à J1, J4, J8 et J11, administré par voie IV ou sous-cutanée (SC) - dexaméthasone : 20 mg à J1, J2, J4, J5, J8, J9, J11 et J12, administrée par voie IV ou PO <p>La randomisation des patients a été stratifiée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le statut naïf versus exposé à un inhibiteur du protéasome, - le nombre de lignes de traitement antérieures : une versus deux ou trois lignes, - les stades 1 versus 2 ou 3, selon le système international de stadification (ISS¹⁰) - la voie d'administration du bortézomib : IV versus SC
Critère de jugement principal	Survie sans progression définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de survenue d'un événement de progression de la maladie¹¹ ou de décès.

⁹ Syndrome POEMS : polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale, et affections cutanées

¹⁰ Le stade ISS est déterminé selon les taux mesurés en $\beta 2$ -microglobuline et en albumine. Le stade I correspond à une $\beta 2$ -microglobuline sérique $< 3,5 \text{ mg/L}$ et à un taux d'albumine $\geq 3,5 \text{ g/dL}$. Le stade III correspond à une $\beta 2$ -microglobuline sérique $\geq 5,5 \text{ mg/L}$. Le stade II ne correspond ni à un stade I, ni à un stade III.

<p>Critères secondaires de jugement</p>	<ul style="list-style-type: none"> - la survie globale définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de survenue du décès, - le taux de réponse globale (réponse partielle, très bonne réponse partielle, réponse complète et réponse complète stricte)¹² - la durée de la réponse définie comme le temps entre la date de la première documentation de la réponse (au moins partielle) et la date de première documentation d'un événement de progression¹² - la tolérance incluant l'incidence des événements neuropathiques de grade ≥ 2 <p>Le critère de qualité de vie était considéré comme un critère exploratoire dans cette étude.</p>
<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires</p>	<p>Il a été estimé que 526 événements de survie sans progression permettraient de détecter, avec une puissance de 90% et un risque alpha unilatéral de 0,025, un hazard ratio de 0,75 à l'analyse intermédiaire réalisée à 75% du nombre d'événements de survie sans progression planifiés selon la méthode de O'Brien Fleming.</p> <p>Ainsi, un total de 888 patients est nécessaire afin d'obtenir 526 événements de survie sans progression sur 22 mois (correspondant à une période de recrutement de 9 mois et une période de suivi des patients de 8 mois). Les autres hypothèses incluses dans le calcul du nombre de sujets nécessaires ont été la distribution exponentielle de la survie sans progression, une médiane de survie sans progression de 13,3 mois dans le groupe Kd versus 10,0 mois dans le groupe Vd et un taux de perdus de vue de 3%.</p> <p>L'analyse finale de la survie globale devait être réalisée lorsque 496 décès étaient répertoriés. Un total de 496 décès permettrait de détecter, avec une puissance de 69%, un hazard ratio de 0,8, correspondant à une réduction du risque de décès de 20% en faveur du groupe Kd par rapport au groupe Vd avec un risque alpha unilatéral de 0,025 et deux analyses intermédiaires planifiées. Les autres hypothèses incluses dans le calcul du nombre de sujets nécessaires ont été la distribution exponentielle de la survie globale, une médiane de survie globale de 29,8 mois dans le groupe Vd et un taux de perdus de vue de 2%.</p>

¹¹ L'événement de progression a été déterminé selon les critères IMWG et évalué de manière centralisée par un comité indépendant de relecture. La survie sans progression a également été évaluée par les investigateurs et le sponsor (analyses de sensibilité).

¹² Les critères de jugement de réponse et de progression de la maladie sont basés sur les critères définis par l'IMWG - URC (International Myeloma Working Group – Uniform Response Criteria) et sont présentés dans la rubrique « Annexe » en fin de ce document.

Analyse statistique	<p>Une analyse séquentielle hiérarchisée avec gestion de l'inflation du risque α pour le critère principal (survie sans progression) et les critères secondaires (survie globale, taux de réponse globale et événements neuropathiques) a été réalisée par la méthode de Lan-Demets O'Brien-Flemming. Les critères secondaires portant sur la durée de réponse et la tolérance n'ont pas été inclus dans cette analyse séquentielle hiérarchisée.</p> <p><u>Critère de jugement principal (survie dans progression)</u> : deux analyses successives de la survie sans progression ont été planifiées, avec gestion de l'inflation du risque α (lié à la multiplicité des tests) par la méthode de O'Brien-Flemming</p> <ul style="list-style-type: none"> - une première analyse intermédiaire, après la survenue de 395 événements (seuil de significativité $\alpha = 0,0096$) ; en cas de significativité de ce test, cette analyse était considérée comme l'analyse finale pour ce critère - une deuxième analyse finale (en cas d'absence de significativité du test lors de la première analyse intermédiaire), après la survenue de 526 événements (seuil de significativité unilatéral $\alpha = 0,0135$) ; en cas de non significativité de ce test, l'étude était considérée comme en échec ; en cas de significativité, l'étude était poursuivie. <p><u>Critères de jugement secondaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - survie globale : deux analyses intermédiaires et une analyse finale ont été planifiées avec respectivement 246, 394 et 496 événements de décès et des seuils de significativité α unilatéral correspondants de 0,0001, 0,0118 et 0,0131 respectivement. - taux de réponse globale : la comparaison entre les deux groupes a été réalisée par un test du chi2 de Cochran-Maentel-Haenszel selon les facteurs de stratification à la randomisation - durée de réponse : aucun test statistique n'a été réalisé entre les deux groupes. La distribution entre les deux groupes a été estimée par une méthode de Kaplan Meier. <p>L'analyse statistique a été réalisée selon une procédure hiérarchisée, à savoir que les critères secondaires (survie globale, taux de réponse globale et événements neuropathiques) n'étaient testés que si l'analyse intermédiaire ou finale de la survie sans progression retrouvait une différence statistiquement significative. L'inflation du risque alpha pour la multiplicité des tests pour les critères secondaires a été contrôlée par une méthode séquentielle de Bonferroni-Holm.</p>
----------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

9.1.1.2 Résultats

Exposition au traitement

Au total, 929 patients ont été randomisés dans les deux groupes de traitement parmi lesquels 464 dans le groupe carfilzomib associé à la dexaméthasone (Kd) et 465 dans le groupe bortézomib associé à la dexaméthasone (Vd).

Au 10 novembre 2014, date de la première analyse intermédiaire de la survie sans progression, 33 % des patients (n=305) étaient encore sous traitement, soit 43 % dans le groupe Kd et 23 % dans le groupe Vd. Les deux raisons principales d'arrêt de traitement ont été la progression de la maladie (25 % dans le groupe Kd et 36 % dans le groupe Vd) et la survenue d'événements indésirables (14 % versus 16 % respectivement).

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients ainsi que les antécédents de traitement étaient comparables entre les deux groupes.

L'âge médian était de 65 (30-89) ans dans les deux groupes et 53 % des patients avaient plus de 65 ans. La moitié des patients (51%) était des hommes. Environ 93 % des patients avaient un score de performance ECOG de 0 à 1 et environ la moitié (49,9%) des patients était en deuxième ligne de traitement et près du tiers étaient en troisième ligne de traitement. Parmi les traitements antérieurs reçus, 54% avaient déjà été exposés à du bortézomib (dont 4 % réfractaires), 0,3 % à du carfilzomib et près de la moitié n'avaient pas reçu au préalable un traitement par inhibiteur de protéasome (ni bortézomib, ni carfilzomib). Le délai médian entre un traitement antérieur par inhibiteur du protéasome et le début du traitement dans l'étude a été de 22,7 mois dans le groupe

Kd et de 21,0 mois dans le groupe Vd. La majorité des patients (87%) avait été exposée à un IMID (lénalidomide ou thalidomide).

La majorité des patients (76 %) était en stade I-II de la classification ISS¹⁴ et 58 % des patients avaient déjà reçu une greffe de cellules souches.

Les caractéristiques de la maladie sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques de la maladie chez les patients inclus dans l'étude ENDEAVOR (population ITT)

	Groupe Kd N=464	Groupe Vd N=465	Total N=929
Statut de performance PS ECOG, n (%)			
0	221 (47,6)	232 (49,9)	453 (48,8)
1	211 (45,5)	203 (43,7)	414 (44,6)
2	32 (6,9)	30 (6,5)	62 (6,7)
Délai depuis le diagnostic initial du myélome multiple (mois)			
Médiane (min-max)	44,3 (4,0 ; 246,6)	43,3 (5,4 ; 306,2)	44,0 (4,0 ; 306,2)
Stade de la maladie à l'inclusion (Classification ISS¹¹), n (%)			
I	212 (45,7)	205 (44,1)	417 (44,9)
II	138 (29,7)	151 (32,5)	289 (31,1)
III	114 (24,6)	109 (23,4)	223 (24,0)
Risque cytogénétique à l'entrée dans l'étude selon la méthode FISH*, n (%)			
Haut risque	97 (20,9)	113 (24,3)	210 (22,6)
<i>del (17p)</i>	40 (8,6)	52 (11,2)	92 (9,9)
<i>t (14;16)</i>	10 (2,2)	9 (1,9)	19 (2,0)
<i>t (4;14)</i>	50 (10,8)	61 (13,1)	111 (11,9)
Risque standard	284 (61,2)	291 (62,6)	575 (61,9)
Risque inconnu	83 (17,9)	61 (13,2)	144 (15,5)
Antécédents de greffes de cellules souches, n(%)	266 (57,3)	272 (58,5)	538 (57,9)
Présence de lésions osseuses lytiques, n(%)	348 (75,0)	340 (73,1)	688 (74,1)
Isotypes des protéines-M, n (%)			
IgG	286 (61,6)	284 (61,1)	570 (61,4)
IgA	90 (19,4)	105 (22,6)	195 (21,0)
IgD	6 (1,3)	4 (0,9)	10 (1,1)
Inconnue	82 (17,7)	72 (15,5)	154 (16,6)
Niveau de β2-microglobuline, n (%)			
< 3,5 g/dL	220 (47,4)	216 (46,5)	436 (46,9)
≥ 3,5 g/dL	244 (52,6)	249 (53,5)	493 (53,1)
Clairance de la créatinine calculée (mL/min)			
Médiane, mL/min (min-max)	73,0 (14,0 ; 185,0)	72,0 (12,0 ; 208,0)	73,0 (12,0 ; 208,0)
Clairance de la créatinine, n(%)			
< 30 mL/min	28 (6,0)	28 (6,0)	56 (6,0)
≥ 30 et < 50 mL/min	57 (12,3)	71 (15,3)	128 (13,8)
≥ 50 et < 80 mL/min	186 (40,1)	177 (38,1)	363 (39,1)
≥ 80 mL/min	193 (41,6)	189 (40,6)	382 (41,1)
Nombre de lignes de traitement antérieur reçues, n (%)			
1	232 (50,0)	232 (49,9)	464 (49,9)
2	157 (33,8)	145 (31,2)	302 (32,5)
3	75 (16,2)	87 (18,7)	162 (17,4)
4	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)
Exposition antérieure à un IMID, n (%)			
lénalidomide	177 (38,1)	177 (38,1)	354 (38,1)
en 1 ^{ère} ligne	74 (15,6)	68 (14,6)	142 (15,3)

	Groupe Kd N=464	Groupe Vd N=465	Total N=929
en 2 ^{nde} ligne	89 (19,2)	88 (18,9)	177 (19,1)
en 3 ^{ème} ligne	27 (5,8)	33 (7,1)	60 (6,5)
thalidomide	211 (45,5)	247 (53,1)	458 (49,3)
en 1 ^{ère} ligne	173 (37,3)	202 (43,4)	375 (40,4)
en 2 ^{nde} ligne	54 (11,6)	62 (13,3)	116 (12,5)
en 3 ^{ème} ligne	15 (3,2)	14 (3,0)	29 (3,1)
Exposition antérieure à un inhibiteur du protéasome, n (%)			
carfilzomib	2 (0,4)	1 (0,2)	3 (0,3)
en 1 ^{ère} ligne	2 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,2)
en 2 ^{nde} ligne	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)
bortézomib	250 (53,9)	252 (54,2)	502 (54,0)
en 1 ^{ère} ligne	169 (36,4)	171 (36,7)	340 (36,6)
en 2 ^{nde} ligne	83 (17,8)	81 (17,4)	164 (17,6)
en 3 ^{ème} ligne	21 (4,5)	32 (6,9)	53 (5,7)
ni carfilzomib, ni bortézomib	212 (45,7)	212 (45,6)	424 (45,6)
Patients réfractaires** à un précédent traitement par bortézomib, n (%)			
Oui	15 (3,2)	19 (4,1)	34 (3,7)
Non	449 (96,8)	446 (95,9)	895 (96,3)

ISS : International Staging System

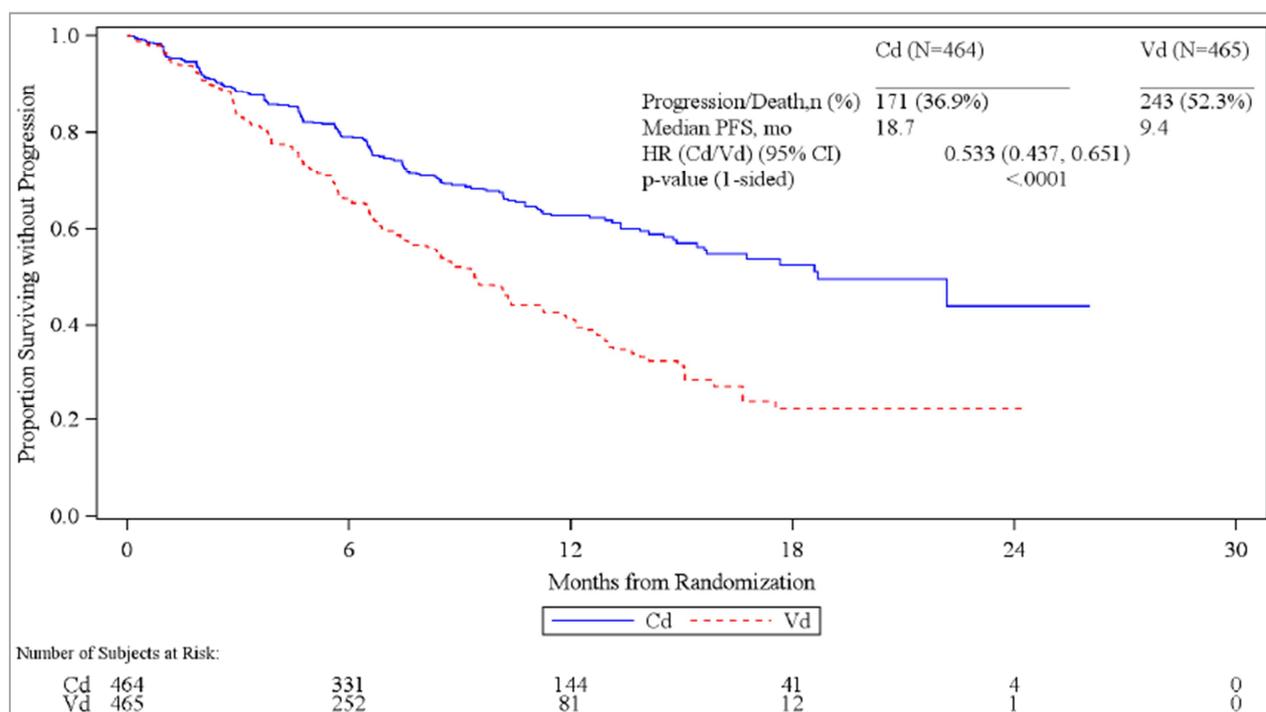
** Un patient était qualifié de réfractaire lorsqu'il n'obtenait pas au moins une réponse minimale avec une progression de la maladie sous traitement ou dans les 60 jours suivant la dernière dose de traitement

Résultats d'efficacité

Critère de jugement principal

L'analyse finale (comité indépendant de relecture) de la survie sans progression a été réalisée après un suivi médian de 11,9 mois dans le groupe Kd et de 11,1 mois dans le groupe Vd. La médiane de survie sans progression a été de 18,7 mois dans le groupe Kd et de 9,4 mois dans le groupe Vd soit un gain absolu de 9,3 mois (HR=0,533 ; IC₉₅ % [0,437 ; 0,651] ; p<0,0001).

Figure 1. Résultats sur le critère de jugement principal à l'analyse finale du 10 novembre 2014 par le comité indépendant de relecture : courbes de Kaplan-Meier de survie sans progression (population ITT)



Analyse en sous-groupes

Les données de survie sans progression issues des analyses en sous-groupes sont présentées dans le tableau 3 incluant les analyses portant sur les 4 sous-groupes stratifiés :

- le statut naïf versus exposé à un inhibiteur du protéasome,
- le nombre de lignes de traitement antérieures : une versus deux ou trois lignes,
- les stades 1 versus 2 ou 3, selon le système international de stadification (ISS)
- la voie d'administration du bortézomib : IV versus SC

Tableau 3 : Survie sans progression dans les sous-groupes à l'analyse finale du 10 novembre 2014 par le comité indépendant de relecture (population ITT)

Sous-groupes	Survie sans progression médiane (mois) [IC _{95%}]		Hazard ratio (Kd/Vd)* [IC _{95%}]	p** (unilateral)
	Groupe Kd (N = 464)	Groupe Vd (N = 465)		
Sous-groupes stratifiés				
Exposition à un inhibiteur du protéasome				
Exposé (n=517)	15,6 [13,13 ; NE]	8,4 [6,61 ; 10,13]	0,56 [0,43, 0,72]	< 0,0001
Naïf (n=412)	NE	10,4 [9,31 ; 13,03]	0,49 [0,36, 0,67]	< 0,0001
Lignes de traitement antérieur				
1 (n=460)	22,2 [17,66 ; NE]	10,3 [8,75 ; 12,93]	0,45 [0,33, 0,61]	< 0,0001
2 ou 3 (n=469)	14,5 [10,76 ; NE]	8,4 [6,55 ; 10,16]	0,60 [0,47, 0,78]	< 0,0001
Stade ISS				
1 (n= 409)	NE	12,2 [10,30 ; 13,65]	0,45 [0,32, 0,63]	< 0,0001
2 ou 3 (n=520)	14,1 [11,12 ; 18,68]	7,0 [6,02, 8,75]	0,57 [0,45, 0,72]	< 0,0001
Voie d'administration du bortézomib				
SC (n=713)	NE	9,5 [8,36 ; 11,22]	0,57 [0,46, 0,72]	< 0,0001
IV (n=216)	22,2 [15,69 ; NE]	9,4 [6,55 ; 12,17]	0,41 [0,27, 0,62]	< 0,0001
Autres sous-groupes				
Âge				
18-65 ans (n= 474)	NE	9,5 [7,96 ; 12,14]	0,56 [0,43 ; 0,74]	< 0,0001
> 65 ans (n=455)	17,7 [14,11 ; NE]	9,4 [7,40 ; 10,39]	0,49 [0,37 ; 0,66]	< 0,0001
Clairance de la créatinine (mL/min)				
< 30 (n=56)	8,6 [6,64 ; 22,17]	12,6 [3,36 ; NE]	0,99 [0,459 ; 2,158]	0,4949
≥ 30 et < 50 (n=128)	17,7 [13,13 ; NE]	6,1 [4,90 ; 9,31]	0,35 [0,202 ; 0,600]	<,0001
≥ 50 et < 80 (n=363)	18,6 [12,93 ; NE]	9,4 [6,74 ; 10,30]	0,48 [0,351 ; 0,653]	<,0001
≥ 80 (n=382)	NE	12,2 [8,78 ; 14,90]	0,60 [0,434 ; 0,827]	0,0008
Antécédents de greffes de cellules souches				
Oui (n=538)	NE	10,2 [8,49 ; 12,17]	0,61 [0,47 ; 0,79]	< 0,0001
Non (n=391)	17,7 [14,11 ; NE]	8,5 [6,55 ; 10,16]	0,43 [0,32 ; 0,59]	< 0,0001
Exposition au bortézomib				
Exposé (n=502)	15,6 [12,93 ; NE]	8,1 [6,58 ; 9,54]	0,56 [0,44 ; 0,73]	< 0,0001
Naïf (n=427)	NE	11,2 [9,38 ; 12,83]	0,48 [0,36 ; 0,66]	< 0,0001
Exposition au légalidomide				
Exposé (n=354)	12,9 [8,78 ; 15,63]	7,3 [6,41 ; 10,16]	0,69 [0,52 ; 0,92]	0,0052
Naïf (n=575)	22,2 [18,68 ; NE]	10,2 [8,75 ; 12,14]	0,43 [0,32 ; 0,56]	< 0,0001
Exposition au thalidomide				
Exposé (n=458)	17,7 [14,51 ; NE]	9,0 [7,96 ; 10,16]	0,54 [0,41 ; 0,71]	< 0,0001
Naïf (n=471)	NE	10,2 [7,53 ; 12,93]	0,53 [0,40 ; 0,71]	< 0,0001
Réfractaire à un traitement antérieur par bortézomib				
Oui (n=34)	14,9 [6,94 ; NE]	5,7[2,04 ; NE]	0,37 [0,13, 1,08]	0,0290
Non (n=895)	18,7 [15,63 ; NE]	9,5 [8,49 ; 10,39]	0,54 [0,44, 0,66]	<0,0001
Réfractaire à un traitement antérieur par légalidomide				
Oui (n=235)	8,6 [6,61 ; 11,25]	6,6 [5,23 ; 7,53]	0,80 [0,57 ; 1,11]	0,0891
Non (n=694)	NE	10,4 [9,31 ; 12,17]	0,44 [0,34 ; 0,56]	<0,0001

Les facteurs de randomisation stratifiée ont été : l'exposition antérieure à un inhibiteur du protéasome, le nombre de ligne de traitements antérieurs, le stade ISS et la voie d'administration du bortézomib

* hazard ratio et intervalles de confiance à 95% correspondants estimés selon un modèle de régression de Cox stratifié ou non stratifié selon les critères spécifiés.

** p calculé selon un test de log-rank stratifié ou non stratifié selon les critères spécifiés.

Cette analyse a suggéré une absence de différence entre Kd et Vd dans les 3 sous-groupes suivants :

- clairance de la créatinine < 30 mL/min (n=56),
- réfractaires à un traitement antérieur par lénalidomide (n=235),
- réfractaires à un traitement par bortézomib (n=34).

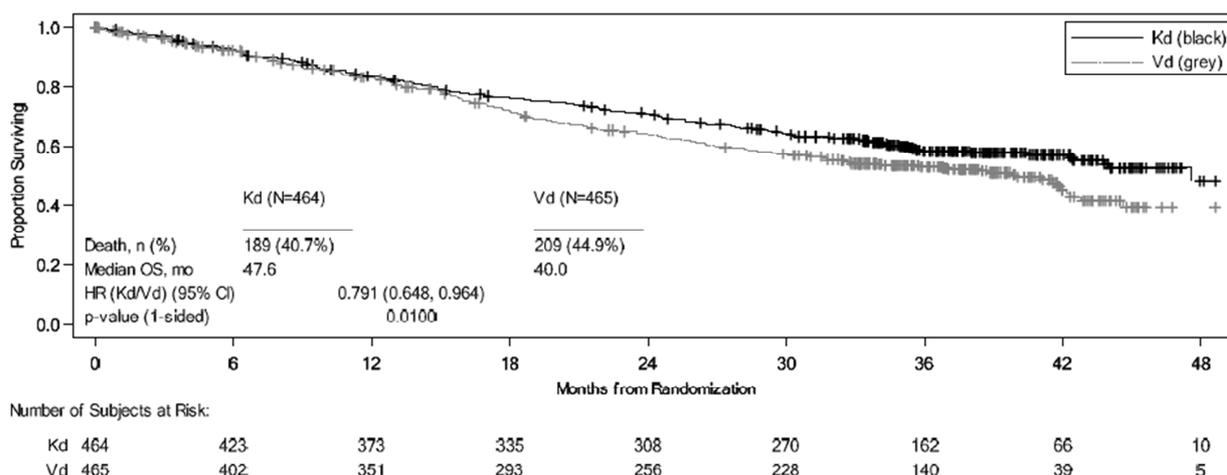
Critères de jugement secondaires

Lors de l'analyse principale pour le critère de jugement de survie sans progression, une analyse intermédiaire de la survie globale a été réalisée. A cette date, seulement 33% (163/496) des événements pré-spécifiés ont été enregistrés et la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe Kd et a été de 24,3 mois dans le groupe Vd.

La deuxième analyse intermédiaire (réalisée le 3 janvier 2017) de la survie globale a été réalisée avec 80% (398/496) de décès. Elle a montré, à l'issue d'un suivi médian de 37,5 mois dans le groupe Kd et de 36,9 mois dans le groupe Vd, une réduction du risque de décès de 21% (HR=0,791 ; IC₉₅ % [0,648 ; 0,964] ; p=0,0100). Cette analyse est devenue l'analyse finale de la survie globale.

La comparaison des valeurs médianes de la survie globale (47,6 mois dans le groupe Kd et 40,0 mois dans le groupe Vd) n'est pas informative compte tenu de l'observation d'un plateau des 2 courbes de Kaplan-Meier se situant autour de la médiane et par conséquent l'estimation de l'effet du traitement ne peut pas être retenue par cette mesure.

Figure 2. Résultats sur le critère de jugement secondaire à l'analyse finale du 3 janvier 2017 : courbes de Kaplan-Meier de survie globale (population ITT)

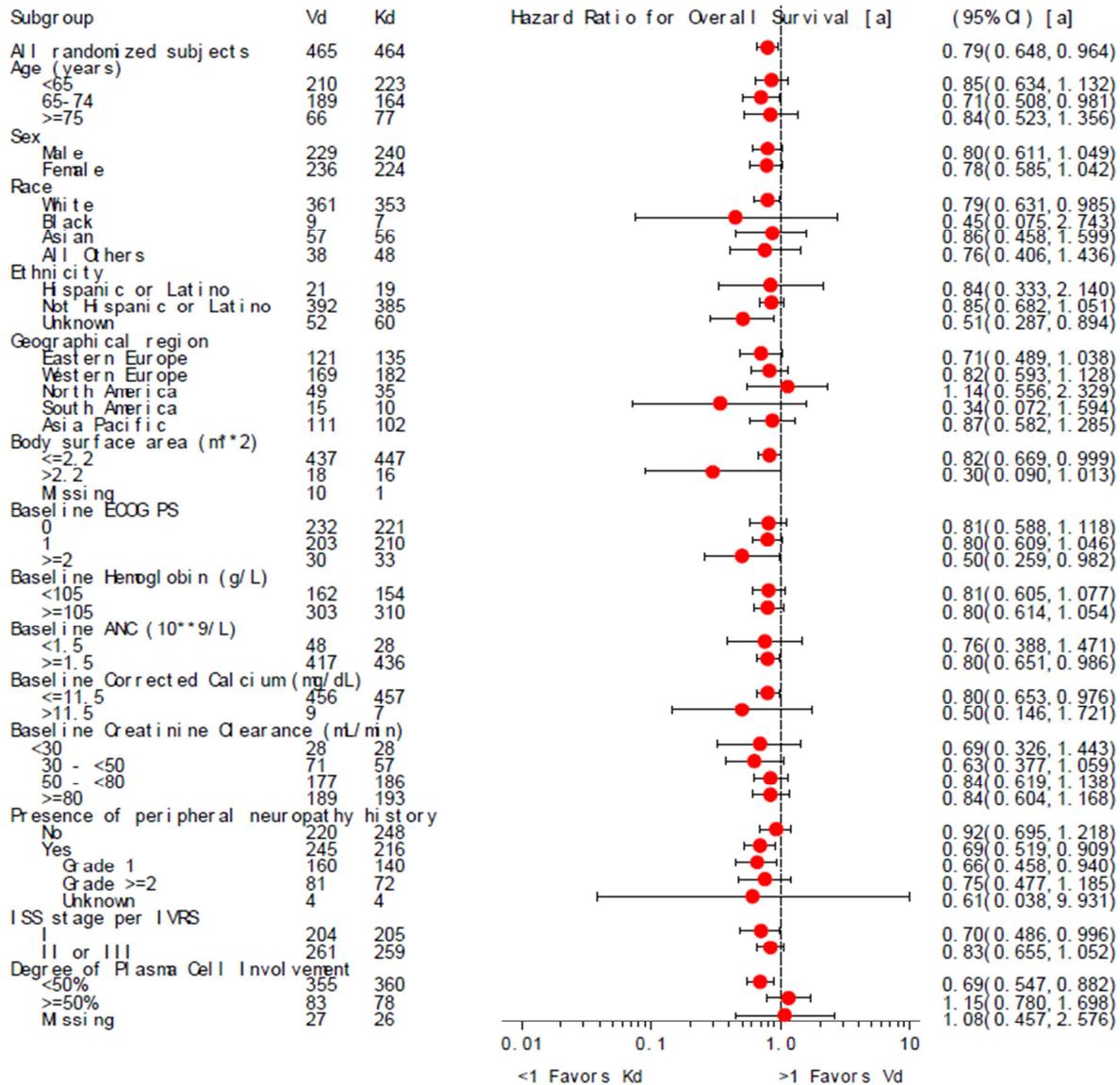


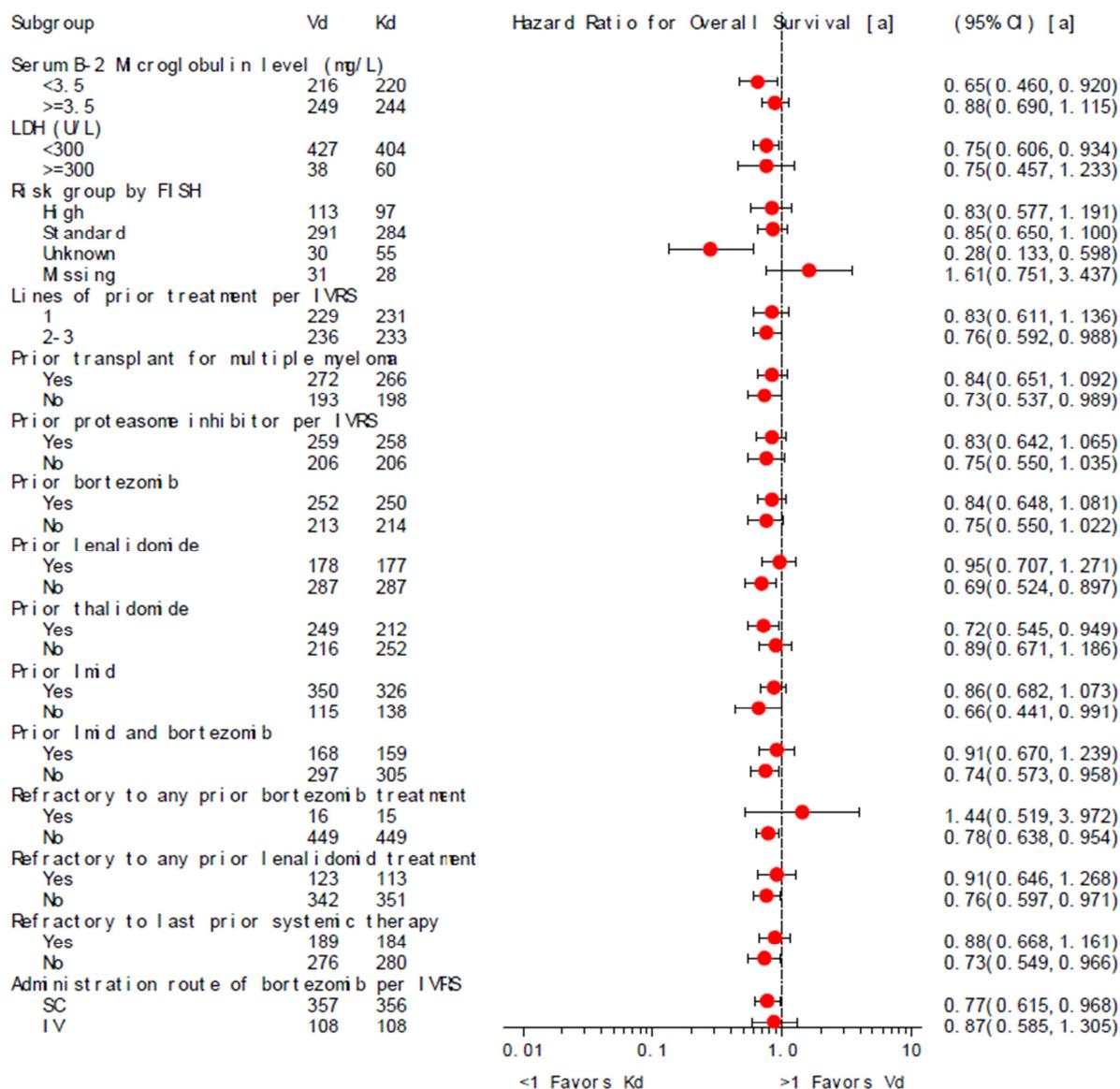
HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; Kd = carfilzomib plus dexaméthasone; KM = Kaplan-Meier; OS = overall survival; Vd = bortézomib plus dexaméthasone

Truncated the curve at the time point when there are only 10 subjects (Vd and Kd combined) at risk.

The survival curves in this plot and the median OS in this plot are derived by Kaplan-Meier method, while other statistics reported in the figure are from Cox proportional hazards model stratified by randomization stratification factors.

Figure 3. Forest-plots des analyses en sous-groupes de la survie globale (population ITT)





Les résultats sur les critères de jugement secondaires sont présentés dans le tableau 4. Les résultats sur les critères secondaires de la tolérance dont l'incidence des événements neuropathiques de grades ≥ 2 sont présentés en rubrique tolérance (chapitre 9.2 de cet avis). Enfin les résultats sur le critère de durée de réponse n'ayant pas été inclus dans l'analyse hiérarchisée sont présentés à titre descriptif.

Le taux de négativation de la maladie résiduelle (MRD) chez les patients ayant une réponse complète confirmée, réponse complète stricte ou très bonne réponse partielle était un critère exploratoire de l'étude et à la date d'analyse du 10 novembre 2014, aucune donnée de MRD n'était disponible pour l'analyse et de ce fait, ces données n'ont pas été incluses dans le rapport d'étude.

Tableau 4. Résultats de l'étude ENDEAVOR sur les critères de jugement (population ITT)

	Groupe Kd N=464	Groupe Vd N=465	Valeur de p	HR [IC95%]
Critère de jugement principal : survie sans progression				
Analyse finale du 10 novembre 2014				
Médiane de survie sans progression (issue du comité indépendant de relecture) (mois), n [IC _{95%}]	18,7 [15,6 ; NE]	9,4 [8,4 ; 10,4]	p<0,0001**	HR = 0,533* [0,437 ; 0,651]
Critère de jugement secondaire: survie globale				
Analyse finale du 3 janvier 2017				
Patients décédés (survie globale), n (%)	189 (40,7)	209 (44,6)	p=0,0100**	HR=0,791* [0,648 ; 0,964]
Médiane de survie globale (mois), n	47,6 [42,5, NE]	40,0 [32,6, 42,3]		
Autres critères de jugement secondaires (analyse finale du 10 novembre 2014)				
Taux de réponse globale, n (%)	357(76,9)	291 (62,6)	p<0,0001** *	OR = 2,032*** [1,519 ; 2,718]
Dont réponse complète stricte	8 (1,7)	9 (1,9)		
Dont réponse complète	50 (10,8)	20 (4,3)		
Dont très bonne réponse partielle	194 (41,8)	104 (22,4)		
Dont réponse partielle	104 (22,4)	157 (33,8)		
Dont réponse partielle minimale	24 (5,2)	53 (11,4)		
Dont maladie stable	40 (8,6)	53 (11,4)		
Dont maladie en progression	25 (5,4)	31 (6,7)		
Non évaluable	19 (4,1)	38 (8,2)		
Durée de réponse, médiane (mois), IC_{95%}	21,3 [21,3 ; NE]	10,4 [9,3 ; 13,8]		

NE : non estimable, IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%

* hazard ratio basé sur un modèle de régression stratifiée de Cox ajusté selon l'exposition antérieure à un inhibiteur du protéasome, le nombre de ligne de traitements antérieurs, le stade ISS et la voie d'administration du bortézomib

**test du log-rank stratifié ajusté selon l'exposition antérieure à un inhibiteur du protéasome, le nombre de ligne de traitements antérieurs, le stade ISS et la voie d'administration du bortézomib

*** Odds ratio et valeur de p calculés à partir d'une méthode de Cochrane-Mantel-Haenszel stratifiée ajustée selon l'exposition antérieure à un inhibiteur du protéasome, le nombre de ligne de traitements antérieurs, le stade ISS et la voie d'administration du bortézomib

09.2 Qualité de vie

En raison du caractère ouvert de l'étude, aucune conclusion ne peut être retenue sur l'évaluation de la qualité de vie.

09.3 Tolérance

9.3.1 Données issues de l'étude ENDEAVOR

A la date d'analyse du 3 janvier 2017, la durée médiane d'exposition au traitement était de 48,0 semaines dans le groupe Kd et 27,0 semaines dans le groupe Vd. Le pourcentage de patients ayant un événement indésirable (EI) lié au traitement a été de 89 % dans le groupe Kd et 90 % dans le groupe Vd ; les EI les plus fréquents ont été rapportés dans le tableau 5.

Tableau 5. Evénements indésirables les plus fréquents survenus chez les patients traités dans le groupe Kd et le groupe Vd dans l'étude ENDEAVOR à la date du 3 janvier 2017 (population de tolérance)

	Groupe Kd N=463 n (%)	Groupe Vd N=456 n (%)
Anémie	197 (42,5)	129 (28,3)
Diarrhée	168 (36,3)	185 (40,6)
Fatigue	149 (32,2)	140 (30,7)
Dyspnée	149 (32,2)	62 (13,6)
Pyrexie	150 (32,4)	70 (15,4)

	Groupe Kd N=463 n (%)	Groupe Vd N=456 n (%)
Hypertension	149 (32,2)	45 (9,9)
Toux	128 (27,6)	72 (15,8)
Insomnies	125 (27,0)	122 (26,8)
Infections des voies respiratoires hautes	119 (25,7)	83 (18,2)
Œdèmes périphériques	116 (25,1)	87 (19,1)
Bronchite	108 (23,3)	48 (10,5)
Asthénie	107 (23,1)	79 (17,3)
Douleurs dorsales :	107 (23,1)	81 (17,8)
Maux de tête	95 (20,5)	49 (10,7)
Spasmes musculaires	92 (19,9)	28 (6,1)
Vomissements	77 (16,6)	45 (9,9)
Constipation	75 (16,2)	127 (27,9)
Neuropathie périphérique	49 (10,6)	130 (28,5)

Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquents ont été : une anémie (16 % dans le groupe Kd versus 10 % dans le groupe Vd), une hypertension (15 % versus 3 %), une thrombopénie (9 % dans les deux groupes), une pneumonie (9 % dans les deux groupes) et une diarrhée (4 % versus 9 %).

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 59 % dans le groupe Kd et 40 % dans le groupe Vd. Les EI graves les plus fréquents ont été la pneumonie (8 % dans le groupe Kd versus 9 % dans le groupe Vd), la pyrexie (4 % versus 0,7 %), la dyspnée (4 % versus 0,2 %), l'insuffisance rénale aiguë (2 % dans les deux groupes), l'embolie pulmonaire (2 % versus 0,7 %), les infections des voies respiratoires (2 % versus 1 %) et les diarrhées (1 % versus 2 %).

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 29 % dans le groupe Kd et de 26 % dans le groupe Vd. Dans le groupe Kd, les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été l'insuffisance cardiaque (n=8 patients), l'asthénie (n=5 patients), la diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (n=5 patients) avec des diminutions de l'ordre de 12 à 35 %, l'insuffisance rénale aiguë (n= 5 patients) et la dyspnée (n=4 patients).

Selon l'EPAR, à l'issu d'un suivi complémentaire de 120 jours après la première analyse intermédiaire, les événements indésirables cardiaques d'intérêt particulier ont été :

- les arythmies cardiaques plus fréquentes dans le groupe Kd que dans le groupe Vd : 17,3 % (2,8% \geq grade 3) versus 10,1 % (4,4% \geq grade 3), parmi lesquelles, des tachycardies (4,8 % versus 2,0 %), palpitations (4,8 % versus 0,9 %) et des tachycardies sinusales (2,6 % versus 0,9 %). En revanche, les torsades de pointes ont été moins fréquentes dans le groupe Kd que dans le groupe Vd (1,9 % versus 5 %).
- les insuffisances cardiaques ont été plus fréquentes dans le groupe Kd : 8,6 % (5,2 % \geq grade 3) versus 3,3 % (2,0 % \geq grade 3) avec des diminutions de fraction d'éjection ventriculaire de 2,4 % versus 0,9 %.
- les cardiomyopathies ont concerné 3,5 % des patients dans le groupe Kd (dont 1,9% \geq grade 3) versus 1,3 % des patients dans le groupe Vd (dont 0,4% \geq grade 3).
- l'incidence des maladies cardiaques ischémiques a été de 3 % dans le groupe Kd (dont 1,7% \geq grade 3) et 2 % dans le groupe Vd (dont 1,5 % \geq grade 3)

9.3.2 Données issues du RCP

« Les événements indésirables les plus graves pouvant survenir pendant le traitement par Kyprolis sont : toxicité cardiaque, toxicités pulmonaires, hypertension pulmonaire, dyspnée, hypertension incluant des crises hypertensives, insuffisance rénale aiguë, syndrome de lyse tumorale, réactions à la perfusion, thrombopénie, hépatotoxicité, SEPR et PTT/SHU. Dans les études cliniques de Kyprolis, les cas de toxicité cardiaque et de dyspnée sont survenus au début du traitement par Kyprolis (voir rubrique 4.4 du RCP). Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez > 20

% des patients) étaient : anémie, fatigue, diarrhée, thrombopénie, nausées, pyrexie, dyspnée, infection des voies respiratoires, toux et oedème périphérique.

Après l'administration d'une dose initiale de carfilzomib à 20 mg/m², la dose a été augmentée à 27 mg/m² dans l'étude PX-171-009 et à 56 mg/m² dans l'étude 2011-003 (voir rubrique 5.1 du RCP). Une étude comparant les effets indésirables survenus dans le bras Kyprolis et dexaméthasone (Kd) de l'étude 2011-003 vs le bras Kyprolis, lénalidomide et dexaméthasone (KRd) de l'étude PX-171-009, suggère qu'il pourrait y avoir une relation dose-dépendante potentielle pour les effets indésirables suivants : insuffisance cardiaque (Kd 8,2 %, KRd 6,4 %), dyspnée (Kd 30,9 %, KRd 22,7 %), hypertension (Kd 25,9 %, KRd 15,8 %), et hypertension pulmonaire (Kd 1,3 %, KRd 0,8 %). »

Par ailleurs, la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » mentionne les points suivants à propos de la tolérance cardiaque :

« Le risque d'insuffisance cardiaque est majoré chez les patients âgés (≥ 75 ans). Les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe III ou IV de la New York Heart Association (NYHA), ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou présentant des troubles de la conduction cardiaque non contrôlés par des traitements étaient exclus des études cliniques. Le risque de complications cardiaques peut être majoré chez ces patients. Les patients présentant des signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV NYHA, des antécédents récents d'infarctus du myocarde (au cours des 4 derniers mois), et les patients présentant une angine de poitrine ou des arythmies non contrôlées, doivent faire l'objet d'une évaluation médicale complète, avant de débiter le traitement par Kyprolis. Cette évaluation a pour objectif d'optimiser l'état du patient, avec une attention particulière portée à la tension artérielle et la gestion de l'hydratation. Par la suite, les patients doivent être traités avec précaution et rester sous surveillance étroite. »

9.3.3 Données issues du PSUR

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance issues du PSUR couvrant la période du 20 juillet 2016 au 19 janvier 2017). Aucun nouveau signal n'a été rapporté par rapport au profil de tolérance connu.

9.3.4 Données issues du PGR

KYPROLIS fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR). Depuis la dernière évaluation par la Commission en mai 2016, les hémorragies et les événements thromboemboliques veineux ont été ajoutés à la liste des risques identifiés importants. Les risques liés à l'utilisation du carfilzomib sont désormais :

- risques identifiés importants : Toxicité cardiaque (insuffisance cardiaque, ischémie myocardique, infarctus du myocarde et arrêt cardiaque), Toxicité pulmonaire, Hypertension pulmonaire, dyspnée, hypertension y compris crises d'hypertension, Insuffisance rénale aiguë, Syndrome de lyse tumorale, Réactions à la perfusion, Hémorragie et thrombopénie, événements thromboemboliques veineux, Toxicité hépatique, Micro-angiopathie thrombotique, Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), Neutropénie fébrile
- risques potentiels importants : Infections à l'herpès Zoster, Toxicité sur la reproduction et le développement.
- informations manquantes : Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, Utilisation chez les patients présentant des pathologies cardiovasculaires cliniquement significatives, y compris infarctus du myocarde récent (au cours des 4 mois précédents), Insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV, Angor non contrôlé et arythmie non contrôlée, Utilisation chez la femme enceinte et allaitante

09.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de KYPROLIS (carfilzomib) à une posologie de 20 mg/m² les jours 1 et 2 du cycle 1 puis 56 mg/m² les jours suivants des cycles en bithérapie, en association à la dexaméthasone seule, dans l'indication du myélome multiple en rechute chez les patients ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement antérieur, repose sur les résultats d'une étude (ENDEAVOR) ouverte randomisée versus l'association bortézomib/dexaméthasone.

KYPROLIS a été précédemment évalué par la Commission, en 2016, dans la même indication mais en trithérapie : association KYPROLIS + dexaméthasone + lénalidomide) et avec une posologie différente (20 mg/m² les jours 1 et 2 du cycle 1 puis 27 mg/m² les jours suivants des cycles). Cette indication est en cours de réévaluation par la Commission.

Un total de 929 patients atteints de myélome multiple et ayant reçu entre 1 et 3 lignes de traitement ont été randomisés : 464 dans le groupe carfilzomib/dexaméthasone (Kd) et 465 dans le groupe bortézomib/dexaméthasone (Vd).

Parmi les patients inclus, environ la moitié des patients était en deuxième ligne de traitement et près du tiers étaient en troisième ligne de traitement. Parmi les traitements antérieurs reçus, 54 % avaient déjà été exposés au bortézomib (dont 4 % de réfractaires). Le délai médian entre un traitement antérieur par inhibiteur du protéasome et le début du traitement dans l'étude était de 22,7 mois dans le groupe Kd et 21,0 mois dans le groupe Vd. Moins de 1 % (0,3%) des patients avaient reçu du carfilzomib et près de la moitié n'avaient pas reçu au préalable un traitement par inhibiteur de protéasome (ni bortézomib, ni carfilzomib). La majorité des patients (87%) avait été exposée à un IMiD (lénalidomide ou thalidomide).

L'analyse finale (comité indépendant de relecture) de la survie sans progression a été réalisée après un suivi médian de 11,9 mois dans le groupe Kd et de 11,1 mois dans le groupe Vd. Elle a montré une médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) de 18,7 mois dans le groupe Kd et de 9,4 mois dans le groupe Vd soit un gain absolu de 9,3 mois (HR=0,533 ; IC_{95 %} [0,437 ; 0,651] ; p<0,0001).

Il est à noter qu'il n'a pas été observé de différence entre les traitements comparés Kd et Vd dans les sous-groupes de patients ayant une clairance de la créatinine < 30 mL/min (n=56), réfractaires à un traitement antérieur par lénalidomide (n=235) et réfractaires à un traitement par bortézomib (n=34).

L'analyse finale de la survie globale (critère de jugement secondaire) a été réalisée avec 80% (398/496) d'événements rapportés. Elle a montré, à l'issue d'un suivi médian de 37,5 mois dans le groupe Kd et de 36,9 mois dans le groupe Vd, une réduction du risque de décès de 21% (HR=0,791 ; IC_{95 %} [0,648 ; 0,964] ; p=0,0100). La comparaison des valeurs médianes de la survie globale (47,6 mois dans le groupe Kd et 40,0 mois dans le groupe Vd) n'est pas informative compte tenu de l'observation d'un plateau des 2 courbes de Kaplan-Meier se situant autour de la médiane et par conséquent l'estimation de l'effet du traitement ne peut pas être retenue par cette mesure.

En termes de tolérance, le pourcentage d'événements indésirables liés au traitement a été similaire dans les deux groupes (90 %) avec comme EI le plus fréquent dans le groupe Kd : une anémie (43 %), des diarrhées (36 %), une fatigue (32 %), une dyspnée (32 %), une pyrexie (32 %) et une hypertension (32 %).

Les événements indésirables graves ont cependant été plus fréquents dans le groupe Kd (59 %) que dans le groupe Vd (40 %) tels que : pneumonie (8 %), pyrexie (4 %), dyspnée (4 %), et insuffisance rénale aiguë (2 %).

En ce qui concerne les événements indésirables cardiaques d'intérêt particulier, il est à noter notamment que les insuffisances cardiaques ont été plus fréquentes dans le groupe Kd : 8,6 % (5,2 % ≥ grade 3) versus 3,3 % (2,0 % ≥ grade 3) avec des diminutions de fraction d'éjection ventriculaire de 2,4 % versus 0,9 %.

Par ailleurs, le RCP suggère qu'il pourrait y avoir une relation dose-dépendante potentielle pour les effets indésirables suivants : insuffisance cardiaque (Kd 8,2 %, KRd 6,4 %), dyspnée (Kd 30,9 %, KRd 22,7 %), hypertension (Kd 25,9 %, KRd 15,8 %), et hypertension pulmonaire (Kd 1,3 %, KRd 0,8 %).

Le RCP mentionne également une mise en garde avec un risque d'insuffisance cardiaque majoré chez les patients âgés (≥ 75 ans) et les hémorragies et événements thromboemboliques veineux ont été ajoutés à la liste des risques identifiés importants dans le PGR.

09.5 Programme d'études

Deux études sont en cours dans l'indication du myélome multiple :

- étude de phase III chez des patients atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire recevant du carfilzomib en association à la dexaméthasone, comparant la posologie une fois par semaine à la posologie deux fois par semaine (ARROW) ;
- étude de phase I/II évaluant le carfilzomib une fois par semaine en association à la dexaméthasone dans le myélome multiple en progression (CHAMPION 1).

Trois études sont en cours dans d'autres indications :

- étude de phase Ib/II du carfilzomib en association à la dexaméthasone, mitoxantrone, PEG-asparaginase et vincristine chez des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique en rechute ou réfractaire ;
- étude de phase Ib/II du protocole carfilzomib, carboplatine et étoposide chez des patients atteints de cancer du poumon à petites cellules étendu non précédemment traité ;
- étude de phase Ib/II du carfilzomib dans le traitement des tumeurs solides, myélome multiple ou lymphome en rechute.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement en première intention est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Il est en effet établi que cette approche thérapeutique a significativement accru la survie des patients âgés de moins de 65 ans. Après une autogreffe, le recours à une chimiothérapie de consolidation, puis à un éventuel traitement d'entretien reste discuté et est en cours d'investigation.

Il n'existe pas de traitement standard de la première rechute du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie¹³. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, CSP, de l'état général et des comorbidités (existence ou non d'une neuropathie ou d'une insuffisance rénale). De façon générale, si la durée de première réponse est élevée avec une rechute tardive, le traitement de première ligne pourra être à nouveau utilisé.

Chez les jeunes patients, après traitement de rattrapage, une auto- ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est proposée.

Dans les autres cas, plusieurs associations sont utilisées : bortézomib est utilisé (hors AMM) dans le cadre d'associations, notamment aux immuno-modulateurs (lénalidomide ou thalidomide) et au cyclophosphamide. Le lénalidomide est utilisé en association à la dexaméthasone uniquement. Il est habituel d'administrer un immuno-modulateur chez un patient qui aura reçu du bortézomib en première ligne. Récemment d'autres médicaments ont été intégrés dans l'arsenal thérapeutique en traitement de deuxième ligne tels que l'ixazomib, le daratumumab ou le carfilzomib, tous deux devant être associés au lénalidomide et/ou à la dexaméthasone.

¹³ Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Accessible à l'adresse :

<http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009%281%29.pdf>

En l'absence de comparaison entre les nouvelles molécules disponibles (ixazomib, daratumumab, carfilzomib) chez les patients adultes atteints d'un myélome multiple et en rechute à au moins un traitement antérieur, le choix thérapeutique doit se faire notamment en fonction du profil clinique des patients, du profil de tolérance, de la nature des traitements antérieurs reçus et du délai de la rechute.

Considérant les données, KYPROLIS, en bithérapie, en association à la dexaméthasone seule, est un traitement de deuxième ligne chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute.

Pour rappel, la posologie de KYPROLIS en bithérapie est différente de celle en trithérapie.

Elle est de 20 mg/m² les jours 1 et 2 du cycle 1 puis de 56 mg/m² les jours suivants des cycles pour la bithérapie et de 20 mg/m² les jours 1 et 2 du cycle 1 puis de 27 mg/m² les jours suivants des cycles pour la trithérapie.

Au regard de la toxicité cardiaque observée dans les études, la Commission rappelle qu'un dépistage d'éventuels troubles cardiaques est nécessaire à l'instauration du traitement notamment par échocardiographie et que tous les patients doivent être surveillés au cours du traitement pour détecter des signes de surcharge hydrique, en particulier les patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le myélome multiple est une hémopathie grave engageant le pronostic vital.
- ▶ KYPROLIS est un traitement spécifique du myélome multiple à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important au regard des données d'efficacité. Il est rappelé que KYPROLIS en bithérapie à la dose de 20 mg/m² les jours 1 et 2 du cycle 1 puis 56 mg/m² les jours suivants des cycles présente une toxicité cardiaque qui pourrait être dose-dépendante d'après le RCP.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de deuxième ligne et plus.

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- la démonstration d'une amélioration sur la survie sans progression et un gain en survie globale par rapport à l'association bortézomib/dexaméthasone issue d'une étude en ouvert,
- l'absence de données robustes de qualité de vie,
- le profil de tolérance marqué par un surcroît de toxicité cardiaque qui pourrait avoir un impact négatif sur l'organisation des soins,

KYPROLIS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KYPROLIS est important en bithérapie, en association avec la dexaméthasone seule, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en bithérapie, en association à la dexaméthasone seule dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la supériorité de la bithérapie associant KYPROLIS (20 mg/m² à J1 et J2 du cycle 1 puis 56 mg/m² les jours suivants) à la dexaméthasone par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone en termes de survie sans progression (gain absolu de 9,3 mois),
- d'une réduction de risque de décès de 21% par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone (HR=0,791 ; IC95 % [0,648 ; 0,964]) ;
- de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie,
- d'un surcroît de toxicité cardiaque de KYPROLIS plus dexaméthasone par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone avec des EI d'intérêt particulier de type insuffisance cardiaque : 8,6 % (5,2 % ≥ grade 3) versus 3,3 % (2,0 % ≥ grade 3) dont des diminutions de fraction d'éjection ventriculaire de 2,4 % versus 0,9 %,

la Commission considère que KYPROLIS en association à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bortézomib et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.

011.3 Population cible

La population cible de KYPROLIS, en association à la dexaméthasone, est représentée par les patients atteints d'un myélome multiple en rechute ayant reçu au moins un traitement antérieur. En l'absence de données de prévalence, cette quantification se fera à l'aide des données incidentes.

Selon l'INCa, l'incidence estimée de myélome multiple était de 4 888 nouveaux cas en 2012.

Le pourcentage de patients non symptomatiques et donc relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20 %^{14,15}(soit 730 à 980 patients).

Considérant que le recours à un traitement de deuxième ligne concerne environ 70%¹⁶ des patients, la population cible incidente de KYPROLIS serait de l'ordre de 2 735 à 2 910 patients par an dans cette indication.

Il existe potentiellement des patients qui recevront KYPROLIS en troisième ligne et plus, cependant ce nombre de patients ne peut être quantifié.

Au total, la population cible incidente de KYPROLIS, en association à la dexaméthasone serait de l'ordre de 2 700 à 2 900 patients.

¹⁴ Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. *Amer Soc Hematol; Hematology* 2005;2005:340-5.

¹⁵ He Y, Wheatley K, Clark O, Glasmacher A, Ross H, et al. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1.

¹⁶ Raab MS, Cavo M, Delforge M et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol.* 2016 (175) : 66-76.

012 ANNEXE : DEFINITION DES TYPES DE REPONSES SELON L'INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP

Critères de réponse selon l'IMWG

Critères de réponse selon l'IMWG	Définition
Réponse complète stricte (RCs)	<ul style="list-style-type: none"> - Réponse complète comme décrite ci-dessous - associée à un ratio de chaînes légères libres (<i>ratio FLC – free light chain</i>) normal - et à l'absence de cellule clonale au myélogramme par immunohistochimie
Réponse complète (RC)	<ul style="list-style-type: none"> - Immunofixation du sérum et des urines négatives - et disparition de tout plasmocytome des tissus mous - et moins de 5 % d'infiltration plasmocytaire au myélogramme
Très bonne réponse partielle (TBRP)	<ul style="list-style-type: none"> - Immunoglobuline monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse - ou réduction de ≥ 90 % de l'immunoglobuline monoclonale sérique et l'immunoglobuline monoclonale dans les urines < 100 mg par 24 h
Réponse partielle (RP)	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction ≥ 50 % de l'immunoglobuline monoclonale sérique - et réduction ≥ 90 % de l'immunoglobuline monoclonale dans les urines ou < 200 mg par 24 h - Si l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable, une réduction ≥ 50 % de la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées est nécessaire à la place du critère sur l'immunoglobuline monoclonale. - Si l'immunoglobuline monoclonale et le niveau des chaînes légères ne sont pas mesurables, une réduction ≥ 50 % de l'infiltration plasmocytaire au myélogramme est nécessaire sous réserve que le pourcentage de base était ≥ 30 %. - En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de ≥ 50 % est nécessaire, si présents avant traitement.
Maladie stable (MS)	Ne répond pas aux critères des RC, RCs, TBRP ou RP
Maladie en progression	<p>Augmentation de 25 % par rapport à la valeur de réponse la plus basse pour au moins un des points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - immunoglobuline monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être $\geq 0,5$ g/100 mL) - immunoglobuline monoclonale dans les urines (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg par 24 h) - pour les patients dont l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou les urines : la différence entre le niveaux des chaînes légères impliquées et non impliquées (l'augmentation absolue doit être > 100 mg/L) - pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le pourcentage absolu doit être $\geq 10\%$) <p>Développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de la taille d'une lésion osseuse ou des tissus mous préexistants</p> <p>Développement d'une hypercalcémie (calcémie corrigée $> 11,5$ mg/100 mL) ne pouvant être attribué à une autre cause</p>

Définition de la réponse minimale selon l'EBMT

Critères de réponse selon l'EBMT	Définition
Réponse minimale	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction de 25 à 49% du taux sérique de protéine M et/ou réduction de 50 à 89% du taux urinaire de protéine sur 24 heures, qui excède 200 mg/24h, maintenue pendant un minimum de 8 semaines, - Pour les patients avec un myélome non sécrétant seulement, réduction de 25 à 49% des cellules plasmatiques sur une ponction de moelle osseuse et sur biopsie à l'aide d'une aiguille tréphine, en cas de réalisation d'une biopsie, maintenue pendant un minimum de 8 semaines, - Réduction de 25 à 49% de la taille des plasmocytomes des tissus mous (par radiographie ou évaluation clinique).