

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 mai 2016

Date d'examen par la Commission : 16 mars 2016

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 6 avril 2016
a fait l'objet d'une audition le 25 mai 2016.*

carfilzomib

KYPROLIS 60 mg, poudre pour solution pour perfusion

Boîte de 1 flacon (CIP : 3400955015017)

Laboratoire AMGEN SAS

Code ATC	L01XX45 (antineoplasiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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. »

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, <p>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.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La spécialité KYPROLIS, associée au lénalidomide et à la dexaméthasone est une nouvelle option thérapeutique à privilégier par rapport à l'association lénalidomide/dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins une ligne de traitement antérieur.</p> <p>La Commission rappelle qu'une surveillance de la fonction cardiaque est indispensable en cas de traitement par KYPROLIS en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, en particulier chez les patients ayant déjà des affections cardiaques.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	<p><u>Date initiale</u> : 19 novembre 2015 (procédure centralisée)</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> <p><u>ATU</u> nominatives accordées entre février 2014 et mars 2016 pour 259 patients.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament orphelin (3 juin 2008)</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>2014</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

Il s'agit de la demande d'inscription de KYPROLIS sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication du myélome multiple, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, chez les patients ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement antérieur.

Le principe actif de KYPROLIS est le carfilzomib, un inhibiteur du protéasome.

Des ATU nominatives ont été octroyées pour 132 patients entre février 2014 et mars 2016 dont plus de 200 en post-AMM.

03 INDICATION THÉRAPEUTIQUE

« 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. »

04 POSOLOGIE

« Kyprolis est administré en perfusion intraveineuse de 10 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). 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 toléré, la dose doit être augmentée à une dose de 27 mg/m² (dose maximale : 60 mg) le jour 8 du cycle 1. Le traitement peut être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Le traitement par Kyprolis en association

avec le lénalidomide et la dexaméthasone pendant plus de 18 cycles doit s'appuyer sur une évaluation individuelle du bénéfice/risque car les données de tolérance et de toxicité du carfilzomib au-delà de 18 cycles sont limitées (voir rubrique 5.1 du RCP).

La dose est calculée en fonction de la surface corporelle (SC) du patient avant le traitement. 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 ≤ 20 %. À partir du cycle 13, les doses de Kyprolis des jours 8 et 9 ne sont pas administrées. »

Tableau 1. Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone. (source : RCP)

	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	Jours 23 à 28
Kyprolis (mg/m²) :	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexaméthasone	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lénalidomide	25 mg par jour.									-	-
	Cycles 2 à 12										
	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	Jours 23 à 28
Kyprolis (mg/m²) :	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexaméthasone	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lénalidomide	25 mg par jour.									-	-
	Cycles 13 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	Jours 23 à 28
Kyprolis (mg/m²) :	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexaméthasone	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lénalidomide	25 mg par jour.									-	-

« Médicaments concomitants

Une prophylaxie antivirale doit être envisagée chez les patients traités par Kyprolis afin de diminuer le risque de réactivation du virus varicelle-zona. [...]

Surveillance de l'hydratation et de l'équilibre hydro-électrolytique

Une hydratation adéquate est requise avant l'administration du traitement au cycle 1, en particulier chez les patients présentant un risque élevé de syndrome de lyse tumorale ou de toxicité rénale. Tous les patients doivent être surveillés pour détecter des signes de surcharge hydrique et les besoins hydriques doivent être adaptés au cas par cas pour chaque patient. 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 (voir rubrique 4.4 du RCP).

L'hydratation recommandée comprend à la fois des liquides par voie orale (30 mL/kg/jour pendant 48 heures avant le jour 1 du cycle 1) et des solutés intraveineux (250 mL à 500 mL d'un soluté intraveineux approprié avant l'administration de chaque dose pendant le cycle 1). Administrer un volume supplémentaire de 250 mL à 500 mL de soluté intraveineux si nécessaire après la

perfusion de Kyprolis au cycle 1. L'hydratation par voie orale et/ou intraveineuse doit être poursuivie selon les besoins, lors des cycles suivants.

Le taux de potassium sérique doit être surveillé chaque mois, ou plus fréquemment pendant le traitement par Kyprolis selon le tableau clinique, la fréquence de la surveillance dépendra du taux de potassium sérique mesuré avant l'initiation du traitement, des traitements concomitants (par exemple médicaments connus pour accroître le risque d'hypokaliémie), et des comorbidités associées.

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 2. Le passage de 27 mg/m² à 20 mg/m² ou de 20 mg/m² à 15 mg/m² est considéré comme une réduction de dose d'un palier. »

Tableau 2. Modifications posologiques pendant le traitement par Kyprolis. (source : RCP)

Toxicité hématologique	Action recommandée
<ul style="list-style-type: none"> Polynucléaires neutrophiles < 0,5 x 10⁹/L (voir rubrique 4.4) 	<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.
<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) 	<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.
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) 	<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 ≥ 25 % de la valeur avant le traitement ; envisager la reprise en diminuant la dose d'un palier. 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) 	<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.

05 BESOIN THÉRAPEUTIQUE

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 2014¹, 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^{2,3} et le myélome multiple a fait l'objet d'un référentiel établi par la Société Française d'Hématologie en 2009⁴. De nouvelles thérapeutiques sont désormais disponibles, telles que la famille des IMiD (immunomodulateurs : thalidomide, lénalidomide, pomalidomide), les inhibiteurs du protéasome dont le bortézomib et les inhibiteurs d'histones désacétylases (panobinostat).

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels on recommande généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques⁵ (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.

Patients symptomatiques

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 65-70 ans⁶.

Patients éligibles à une greffe

Le traitement standard du myélome multiple nouvellement diagnostiqué repose sur une chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches périphériques en fonction de l'âge des patients (≤ 65 ans) et de leur état général.

Historiquement, le protocole d'induction de référence était le protocole vincristine + doxorubicine + dexaméthasone (VAD). Cependant, les protocoles d'induction ont fortement évolué depuis plus d'une décennie. Sont ainsi proposées des associations à base de bortézomib dans les recommandations européennes et américaines dans le cadre du traitement d'induction. Malgré ces avancées, les pourcentages de réponse complète aux traitements d'induction restent relativement faibles.

¹ Institut National du Cancer. Les cancers en France, édition 2014. 1.2 Focus sur les Hémopathies Malignes *Collection Les données INCa*. Janvier 2015 : 24-5

² National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple myeloma, version 4.2016. Accessible à l'adresse: <http://www.nccn.org>

³ Moreau P, San Miguel J, Ludwig H and al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;2:133-7

⁴ 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>

⁵ Ces atteintes organiques correspondent aux critères CRAB (classification internationale du myélome multiple) : hypercalcémie > 2,75 mmol/L (110 mg/L) ou 0,25 mmol/L au-dessus des valeurs normales ; insuffisance rénale : créatininémie > 173 mmol/L (>20 mg/L) ; anémie : hémoglobine < 10g/dL ou au moins 2g/dL en-dessous de la limite inférieure de la normale ; lésions osseuses lytiques ou ostéopénie et fractures compressives (définie avec l'imagerie)

⁶ Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood*. March 2008; 111, : 2521-6

Selon les recommandations, chez les patients âgés de 65 ans ou moins, le schéma de référence associe^{1,7} :

- une chimiothérapie d'induction de 3 ou 4 cycles qui comporte en première intention du bortezomib et de la dexaméthasone, fréquemment associé à un 3^{ème} médicament : un alkylant (cyclophosphamide, schéma VCD), un immuno-modulateur (thalidomide : schéma VTD, ou lenalidomide), une anthracycline (doxorubicine, schéma PAD)
- puis un prélèvement par cytophérèse de cellules souches hématopoïétiques autologues (cellules souches du sang périphérique ou CSP),
- puis melphalan à forte posologie (habituellement 200 mg/m²) suivie de la réinjection des CSP (autogreffe de CSP ou ASCP).

Chez les patients âgés inéligibles à une greffe, le schéma de référence comporte une chimiothérapie sans intensification par autogreffe par melphalan/prednisone associé au thalidomide (MPT) ou au bortézomib (MPV). L'association de la dexaméthasone au lenalidomide (schéma venant d'obtenir une AMM en première ligne) ou au bortézomib est une alternative.

Chez les patients âgés de plus de 65 ans ou non éligibles à la greffe, au thalidomide ou au bortézomib en raison d'une neuropathie, l'association bendamustine/prednisone est une alternative en 1^{ère} ligne aux traitements de référence.

Première rechute

Il n'existe pas de traitement standard d'une rechute ou d'une progression du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des comorbidités. Sont proposés :

- soit une auto- ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les jeunes patients après traitement de rattrapage,
- soit la dexaméthasone associée au bortézomib et/ou à un immuno-modulateur (lénalidomide ou thalidomide), et parfois à un 3^{ème} médicament, notamment un alkylant (cyclophosphamide).

A partir de la seconde rechute

Le choix dépend des mêmes paramètres que précédemment notamment de l'efficacité, et de la tolérance des traitements antérieurs.

Des combinaisons incluant les immuno-modulateurs, les corticoïdes, les anthracyclines, les alkylants, sont encore possibles chez des patients ayant reçu 2 ou 3 lignes de traitement.

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, réfractaires, les options thérapeutiques sont limitées et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique. Dans ce contexte, chez les patients ayant déjà été traités par le bortézomib et la lenalidomide, le pomalidomide en association à la dexaméthasone représente un traitement de recours⁸.

Un inhibiteur d'histones désacétylases, le panobinostat, est en cours d'évaluation par la Commission dans l'indication du myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un immunomodulateur, en association au bortézomib et à la dexaméthasone.

⁷ Haute Autorité de Santé. Guide Affection de Longue Durée Myélome Multiple, décembre 2010. Accessible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1021524/fr/ald-n-30-guide-medecin-sur-le-myelome-multiple

⁸ Avis de la Commission de la transparence pour IMNOVID du 8 janvier 2014

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de KYPROLIS sont les médicaments ayant l'AMM à partir de la deuxième ligne de traitement du myélome multiple (Tableau 3).

Tableau 3. Comparateurs de KYPROLIS

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
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.	2 mars 2016 (Rééval.)	Monothérapie ou association à la dexaméthasone : 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 3 ^{ème} 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
				Association à la doxorubicine liposomale pégylée : Insuffisant	-	Non

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
REVLIMID (lénalidomide) <i>Celgène</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.	10 oct. 2007 (Inscript.)	Important	La commission regrette que REVLIMID n'ait pas été comparé à VELCADE. Cependant, le bénéfice thérapeutique semble comparable à celui de VELCADE. Dans ces conditions, elle attribue à REVLIMID, en association à la dexaméthasone, une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans le cadre de la prise en charge des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement.	Oui
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.	2 mars 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 3 ^{ème} 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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
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.	8 janv. 2014 (Inscript.)	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 léna-lidomide et le bortézomib, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	Oui
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 avril 2016 (Inscript.)	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

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Tous les comparateurs sont cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La spécialité KYPROLIS a obtenu une AMM dans l'indication évaluée dans les pays suivants : Union Européenne, Suisse, Australie, et Canada.

Tableau 4. AMM et prise en charge de KYPROLIS au niveau international.

Pays	AMM		Prise en charge
	Date	Indication	
Allemagne	19/11/2015	AMM	oui
Espagne		AMM	non
Italie		AMM	non
Royaume-Uni		AMM	non
Suisse	23/11/2015	AMM	non
Australie	Evaluation en cours		
Etats-Unis	Oui AMM initiale : 20 juillet 2012	En association avec le lénalidomide ou la dexaméthasone dans le traitement des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ayant reçu une à trois lignes de traitement.	Prise en charge par les régimes d'assurances publiques (MEDICARE/ MEDICAID) et privées
Canada	15/01/2016	En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement des patients atteints de myélome multiple ayant reçu une à trois lignes de traitement.	Secteur privé : oui Secteur public : en cours d'évaluation

08 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Pour la demande d'inscription de KYPROLIS, le laboratoire a fourni les données des études suivantes :

- l'étude de phase III ASPIRE PX-171-009⁹, randomisée, en ouvert, ayant comparé le protocole carfilzomib/lénalidomide/dexaméthasone au protocole lénalidomide/ dexaméthasone chez des patients ayant un myélome multiple en rechute et ayant reçu entre une et trois lignes de traitement antérieures ;
- l'étude de phase III ENDEAVOR (2011-03) randomisée en ouvert, ayant comparé le protocole carfilzomib/dexaméthasone au protocole bortézomib/dexaméthasone chez des patients ayant un myélome multiple en rechute et ayant reçu entre une et trois lignes de traitement antérieures.

Seule l'étude ASPIRE correspondant à l'indication de l'AMM est développée dans cet avis.

⁹Stewart AK, Rajkumar V, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. N Engl J Med 2015;372:142-52.

08.1 Efficacité

L'étude ASPIRE est une étude de phase III randomisée en ouvert dont l'objectif principal était de comparer la survie sans progression avec le protocole carfilzomib/lénalidomide/dexaméthasone (KRd) versus le protocole lénalidomide/dexaméthasone (Rd) chez des patients ayant un myélome multiple en rechute. L'étude de la survie globale faisait partie des objectifs secondaires.

8.1.1 Méthodologie

La méthodologie de cette étude est décrite dans le tableau 5.

Tableau 5. Méthodes de l'étude ASPIRE.

	Etude ASPIRE
Dates et lieux	129 centres dans 20 pays dont 9 centres en France, 22 aux Etats-Unis. Du 14 juillet 2010 au 16 juin 2014.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patients âgés de plus de 18 ans, - myélome multiple symptomatique - myélome en rechute ou en progression après traitement ou au cours d'un traitement antérieur (excepté sous bortézomib ou sous lénalidomide/dexaméthasone, voir critères de non-inclusion) - de 1 à 3 lignes de traitement reçues - réponse obtenue à au moins un des traitements antérieurs (diminution \geq 25% du taux de M-proteine) - paramètres mesurables : taux de M-protéine sérique \geq 10 g/L et/ou urinaire \geq 200 mg/24 h, - score de performance ECOG \leq 2, - constantes biologiques dans les normes fixées par le protocole dans les 3 semaines précédant l'instauration du traitement.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patients réfractaires au bortézomib - patients réfractaires à l'association lénalidomide/dexaméthasone : progression au cours des 3 premiers mois de traitement ou à tout moment s'il s'agissait de la ligne précédente - syndrome POEMS : polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, protéine monoclonale, et affections cutanées - myélome à Ig M ou macroglobulinémie de Waldenström - chimiothérapie dans les 3 semaines précédentes, anticorps monoclonaux dans les 6 semaines, radiothérapie dans les 28 jours précédents ou corticothérapie à dose équivalant $>$ 4mg/j de dexaméthasone dans les 3 semaines précédentes - affections concomitantes cliniquement significatives.
Traitements administrés	<p>Les patients ont été randomisés en 2 groupes selon le schéma 1 :1 et traités par cycle de 28 jours jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable :</p> <ul style="list-style-type: none"> • groupe carfilzomib/lénalidomide/dexaméthasone (KRd) : <ul style="list-style-type: none"> - jusqu'au 18^{ème} cycle : les patients recevaient les trois molécules (carfilzomib à la dose de 20 mg/m² jusqu'à 27 mg/m², dexaméthasone 40 mg/dose et lénalidomide 25 mg/j) selon le schéma posologique présenté dans le RCP (voir rubrique « 4. Posologie ») - à partir du 19^{ème} cycle, ils recevaient l'association lénalidomide/dexaméthasone uniquement • groupe lénalidomide/dexaméthasone (Rd) : selon le même schéma posologique que précédemment <p>La randomisation a été stratifiée sur le taux de β2-microglobuline, sur l'administration antérieure de bortézomib ou non et de lénalidomide ou non. En cas de mauvaise toxicité, des réductions de dose étaient possibles avant décision d'arrêt du traitement.</p>
Critère de jugement principal	Survie sans progression, définie comme l'intervalle entre la date de la randomisation et la date de survenue d'un événement marqueur de progression ¹⁰ , ou du décès.

¹⁰ Les critères de jugement sont basés sur les critères de réponse définis par l'IMWG-URC (International Myeloma Working Group – Uniform Response Criteria) et sont présentés dans la rubrique « Annexe » en fin de ce document.

Etude ASPIRE	
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Survie globale : intervalle entre la date de randomisation et la date du décès (toute cause). - Taux de réponse globale : pourcentage de patients avec une réponse complète stricte¹¹, complète, presque complète, une très bonne réponse partielle ou une réponse partielle pendant l'étude. - Taux de contrôle de la maladie : pourcentage de patients avec réponse complète stricte, complète, presque complète, une très bonne réponse partielle, une réponse partielle, une réponse minimale¹¹ ou une maladie stable \geq 8 semaines. - Durée de la réponse : durée entre la date de 1^{ère} réponse (au moins une réponse partielle) et la date de 1^{ère} progression documentée, ou de décès. - Qualité de vie évaluée par le questionnaire général EORTC QLQ-C30, le questionnaire spécifique au myélome QLQMY-20.
Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)	<p>Au total, 526 événements pour la survie sans progression permettraient de détecter, avec une puissance de 90 %, un hazard ratio de 0,75, en faveur du bras KRd par rapport au bras Rd (respectivement, 14,9 mois vs. 11,2 mois), correspondant à une réduction du risque de progression ou de décès de 25 % en faveur du bras carfilzomib. Ainsi, 700 patients sont nécessaires pour obtenir 526 événements de survie sans progression sur 36 mois (correspondant à une période de recrutement de 18 mois et une période de suivi des patients de 18 mois).</p>
Analyse statistique	<p>Après une première analyse intermédiaire destinée à vérifier l'hypothèse de recrutement des patients, deux analyses successives de la survie sans progression ont été réalisées, 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 analyse intermédiaire, après la survenue de 420 événements (seuil de significativité : $\alpha=0,0127$) ; en cas de significativité de ce test, cette analyse était considérée comme l'analyse finale pour ce critère. - une analyse finale (en cas d'absence de significativité du test lors de l'analyse intermédiaire), après la survenue de 526 événements (seuil de significativité : $\alpha=0,0123$) <p>Deux analyses ont également été prévues pour la survie globale (critère secondaire) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une analyse intermédiaire, lors de l'atteinte d'une différence significative pour la survie sans progression (seuil de significativité pour cette analyse intermédiaire : $\alpha=0,0051$) - une analyse finale, après la survenue de 510 décès (seuil de significativité : $\alpha=0,0199$) <p>L'analyse statistique a été conduite selon une procédure hiérarchisée, à savoir que la survie globale (critère secondaire) n'était testée que si l'analyse intermédiaire ou finale de la survie sans progression retrouvait une différence statistiquement significative. Il en était de même pour les critères secondaires suivants, dont l'ordre d'analyse était : taux de réponse globale, puis taux de contrôle de la maladie, et échelle QLQ-C30).</p>

8.1.2 Résultats

8.1.2.1 Exposition au traitement de l'étude

Au total, 792 patients ont été randomisés en deux groupes parmi lesquels 781 ont été traités, soit 392 dans le groupe carfilzomib/lénalidomide/dexaméthasone (groupe KRd) et 389 dans le groupe lénalidomide/dexaméthasone (groupe Rd).

Les analyses présentées ci-après proviennent des données disponibles au 16 juin 2014. A cette date, 25,8 % des patients (n=204) étaient encore sous traitement, soit 29,8 % dans le groupe KRd et 21,7 % dans le groupe Rd. Les motifs d'arrêt les plus fréquents ont été la progression de la maladie (39,4 % dans le groupe KRd versus 49,2 % dans le groupe RD) et la survenue d'un événement indésirable (15,2 % versus 17,4 % respectivement).

8.1.2.2 Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients ainsi que les antécédents de traitement étaient similaires entre les groupes de traitement à l'inclusion. L'âge médian des patients était de 64 ans ($\pm 9,1$), et près de 50 % des patients avaient 65 ans ou plus. Environ 56 % des patients étaient des hommes. La

¹¹ La réponse minimale a été déterminée à partir des critères définis par l'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) ; ce critère est présenté dans la rubrique « Annexe » en fin de ce document.

plupart des patients inclus avaient un statut ECOG de 0 à 1 (90,5 %). Les caractéristiques de la maladie sont décrites dans le tableau 6.

Tableau 6. Caractéristiques de la maladie chez les patients inclus dans l'étude ASPIRE (population ITT).

	Groupe KRd N=396 (%)	Groupe Rd N=396 (%)
Ancienneté du diagnostic (année), médiane [min;max]	3,0 [0,4;19,7]	3,2 [0,5;27,3]
Stade de la maladie à l'inclusion (classification ISS), n (%)		
I	167 (42,2)	154 (38,9)
II	148 (37,4)	153 (38,6)
III	73 (18,4)	82 (20,7)
Manquant	8 (2,0)	7 (1,8)
Délai depuis la dernière rechute (mois), médiane [min;max]	2,0 [0,3, 48,2]	2,2 [0,1;63,1]
Nombre de lignes de traitement antérieures reçues, n (%)		
1	184 (46,5)	157 (39,6)
2	120 (30,3)	139 (35,1)
3 et plus	92 (23,3)	100 (25,3)
Traitements antérieurs reçus, n (%)		
Bortézomib	261 (65,9)	260 (65,7)
Lénalidomide	79 (19,9)	78 (19,7)
Patients réfractaires*, n (%)		
à un traitement antérieur, n (%)	110 (27,8)	119 (30,1)
au bortézomib, n (%)	60 (15,2)	58 (14,6)
au lénalidomide, n (%)	29 (7,3)	28 (7,1)
Antécédents de greffes de cellules souches	217 (54,8)	229 (57,8)
Type de myélome, n (%)		
Ig G	275 (69,4)	281 (71,0)
Ig A	85 (21,5)	86 (21,7)
Autre ou non détecté	38 (9,9)	39 (10,3)
Type de chaîne légère, n (%)		
Kappa	271 (68,4)	256 (64,6)
Lambda	124 (31,3)	139 (35,1)
β2-microglobuline (IVRS), n (%)		
< 2,5 mg/L	68 (17,2)	71 (17,9)
≥ 2,5 mg/L	324 (81,8)	319 (80,6)
Risque cytogénétique selon la méthode FISH**, n (%)		
Haut risque	48 (12,1)	52 (13,1)
Risque standard	147 (37,1)	170 (42,9)
Risque inconnu	201 (50,8)	174 (43,9)
Présence de lésions osseuses, n (%)	300 (75,8)	304 (76,8)
Présence de plasmocytomes, n (%)	15 (3,8)	24 (6,1)

* réponse au traitement inférieure à la réponse minimale ou progression au cours du traitement ou dans les 60 jours après la fin du traitement

**Le groupe à haut risque inclut les patients avec les sous-types génétiques t(4 ; 14), t(14 ; 16), ou la délétion 17p chez ≥ 60% des cellules. Le groupe à risque standard inclut les patients sans les sous-types génétiques t(4 ; 14), t(14 ; 16), et ceux avec la délétion 17p chez < 60% des cellules.

8.1.2.3 Résultats sur les critères de jugement

Critère de jugement principal

L'analyse de la survie sans progression a été effectuée lors de l'analyse intermédiaire (prévue après recueil de 420 événements de progression ou décès), réalisée le 16 juin 2014. A cette date, à l'issue d'un suivi médian de 31,4 mois dans le groupe KRd et de 30,1 mois dans le groupe Rd, la survie sans progression (critère de jugement principal) a été supérieure dans le groupe KRd par rapport à celle du groupe Rd (HR=0,69 ; IC 95 % [0,57;0,83] ; p<0,0001) et la médiane de survie sans progression a été de 26,3 mois dans le groupe KRd et de 17,6 mois dans le groupe Rd (cf. Tableau 7). En considérant le seuil de significativité du test (p<0,0127), cette analyse a été considérée comme statistiquement significative et donc comme l'analyse finale de la survie sans progression.

Il est à noter que parmi les patients censurés, 9 % des patients du groupe KRd et 12 % du groupe Rd avaient commencé un nouveau traitement anticancéreux.

Critères de jugement secondaires

Lors de l'analyse intermédiaire prévue (réalisée le 16 juin 2014, suite aux résultats significatifs démontrés sur le critère de jugement principal), la survie globale a été de 143/396 (36,1%) dans le groupe KRd et de 162/396 (40,9 %) dans le groupe Rd. La différence entre les groupes n'est pas considérée comme significative, considérant le seuil de significativité fixé à $\alpha=0,0051$ pour cette analyse intermédiaire. Les médianes de survie globale n'ont pas été atteintes à cette date. Les résultats de l'analyse finale de la survie globale ne sont pas disponibles à la date de cet avis.

A la date du 16 juin 2014, la survie globale n'ayant pas été statistiquement différente entre les groupes lors de l'analyse intermédiaire, la séquence d'analyse hiérarchique des critères de jugement secondaires prévue a été interrompue. Par conséquent, les résultats des autres critères secondaires ne sont présentés qu'à titre descriptif (Tableau 7). En particulier, les résultats descriptifs de qualité de vie montrent au 18^{ème} cycle une différence moyenne de 4,8 points entre les deux groupes avec 63,4 points en moyenne pour le groupe KRd et 58,5 points pour le groupe Rd (sur un total de 100 points).

Tableau 7. Résultats de l'étude ASPIRE sur les critères de jugement (population ITT)

	Groupe KRd N=396 (%)	Groupe Rd N=396 (%)	p-value	HR ajusté IC 95 %
Critère de jugement principal : survie sans progression				
Patients avec événements de progression, rechute ou décès, n (%)	207 (52,3)	224 (56,6)	p<0,0001*	0,69* [0,57;0,83]
Dont progression de la maladie	167 (42,2)	200 (50,5)		
Dont décès	40 (10,1)	24 (6,1)		
Médiane de survie sans progression (mois), n [IC95%]	26,3 [23,3;30,5]	17,6 [15,0;20,6]		
Critère de jugement secondaire: survie globale				
Analyse intermédiaire du 16 juin 2014				
Patients décédés (survie globale), n (%)	143 (36,1)	162 (40,9)	NS (p>0,0051)	0,79* [0,63;0,99]
Médiane de survie globale (mois), n	NA***	NA***		
Autres critères de jugement secondaires				
Taux de réponse globale, n (%)	345 (87,1)	264 (66,7)		
Dont réponse complète stricte	56 (14,1)	17 (4,3)		
Dont réponse complète	70 (17,7)	20 (5,1)		
Dont très bonne réponse partielle	151 (38,1)	123 (31,1)		
Dont réponse partielle	68 (17,2)	104 (26,3)		
Taux de contrôle de la maladie n (%)	367 (92,7)	345 (87,1)		
Dont réponse globale (RCs, RC, TBRP, RP)	345 (87,1)	264 (66,7)		
Dont réponse minimale	15 (3,8)	38 (9,6)		
Dont maladie stable \geq 8 semaines	7 (1,8)	43 (10,9)		
Durée médiane de réponse (mois), n [IC95%]	28,6 [24,9;31,3]	21,2 [16,7;25,8]		

*test du log rank stratifié et ajusté sur le nombre de lignes de traitement antérieures, l'utilisation du bortezomib ou non et et du lénalidomide ou non.

**test de Cochran-Mantel-Haenzel

***médiane de survie non atteinte

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues de l'étude ASPIRE

Dans l'étude ASPIRE, 392 patients ont été traités par KRd avec une durée médiane d'exposition au carfilzomib de 16 mois environ, et 389 patients ont été traités par Rd.

Le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable a été de 97 % dans les deux groupes, dont :

- 84 % avec un événement indésirable de grade ≥ 3 dans le groupe KRd, et 60 % avec un événement indésirable grave ;
- 81 % avec un événement indésirable de grade ≥ 3 dans le groupe Rd, et 54 % avec un événement indésirable grave.

Le pourcentage de patients avec un événement indésirable lié au traitement a été de 85 % dans les deux groupes ; les plus fréquents ont été :

- une neutropénie : 34 % dans le groupe KRd versus 30 % dans le groupe Rd,
- une anémie : 25 % versus 24 %,
- de la fatigue : 22 % versus 21 %,
- une thrombocytopénie : 22 % versus 18 %,
- une diarrhée : 19 % versus 16 %,
- des spasmes musculaires : 18 % versus 14 %,
- une hypokaliémie : 11 % versus 4 %.

Les événements indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents ont été d'ordre hématologique : neutropénie (30 % des patients dans le groupe KRd versus 27 % dans le groupe Rd), anémie (18 % versus 17 %) et thrombocytopénie (17 % versus 12 %).

La pneumonie a été l'événement indésirable grave le plus fréquent (14 % des patients versus 11 %).

Le pourcentage de patients avec un événement indésirable menant à l'arrêt d'au moins un traitement de l'étude a été de 26 % dans le groupe KRd et de 25 % dans le groupe Rd. Dans le groupe KRd, 12 % des patients ont arrêté leur traitement par carfilzomib, le plus fréquemment en raison d'une pneumonie, d'un infarctus du myocarde ou d'une infection des voies respiratoires inférieures (n>3).

Au total, 30 patients (8 %) sont décédés dans les 30 jours suivant l'administration de tous les traitements dans le groupe KRd versus 33 patients (9 %) dans le groupe Rd, la majorité étant lié à un événement indésirable. Les événements cardiovasculaires ont été rapportés comme étant la principale cause de décès de 10 patients dans le groupe KRd et 7 dans le groupe Rd (maladies ischémiques, insuffisances cardiaques et arrêts cardiaques notamment dont un dans les 24 heures ayant suivi l'administration de KYPROLIS et du lénalidomide, et un ayant suivi l'administration du lénalidomide). Deux décès survenus dans le bras KRd ont été considérés comme étant liés à la fois au lénalidomide et au carfilzomib.

En ce qui concerne les événements indésirables d'intérêt particulier, il est à noter que :

- les insuffisances cardiaques (comprenant les œdèmes périphériques) ont été plus fréquentes dans le groupe KRd (30 % versus 25 %), y compris les insuffisances cardiaques de grade ≥ 3 (6 % versus 3 %) ;
- l'incidence des événements hépatiques a été de 9 % dans le groupe KRd et de 5 % dans le groupe Rd (principalement une hyperbilirubinémie)
- les événements thromboemboliques veineux ont concerné 15 % des patients dans le groupe KRd versus 9 % dans le groupe Rd ;
- une neuropathie périphérique a été rapportée pour 29,3 % des patients dans le groupe KRd et 27,2 % des patients dans le groupe Rd.

8.2.2 Données issues du RCP

Les événements indésirables rapportés dans le RCP proviennent des données de tolérance groupées des études cliniques (n=2 044) et ont été, selon leur fréquence, les suivants :

- très fréquents ($\geq 1/10$) : infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie, rhinopharyngite, thrombopénie, anémie, neutropénie, lymphopénie, diminution de l'appétit, hypokaliémie, hyperglycémie, insomnie, sensations vertigineuses, neuropathie périphérique, céphalées, hypertension artérielle, toux, dyspnée, diarrhée, nausée, vomissement, douleur

abdominale, constipation, dorsalgies, arthralgies, douleurs dans les extrémités, spasmes musculaires, augmentation de la créatininémie, réaction à la perfusion, fatigue, œdème périphérique, pyrexie, asthénie ;

- fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : sepsis, grippe, infection des voies urinaires, infection virale, bronchite, neutropénie fébrile, leucopénie, déshydratation, hyperkaliémie, hyperuricémie, hypo- et hypercalcémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, hypoalbuminémie, anxiété, paresthésie, hypoesthésie, cataracte, vision trouble, insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, thrombose veineuse profonde, hypotension artérielle, bouffée vasomotrice, embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, épistaxis, douleur oropharyngée, dysphonie, sifflement respiratoire, hypertension pulmonaire, dyspepsie, douleur dentaire, élévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, Gamma-GT), hyperbilirubinémie, rash, prurit, érythème, hyperhidrose, douleur musculo-squelettique (dont thorax), douleur osseuse, myalgie, faiblesse musculaire, insuffisance rénale (notamment aigue, diminution de la clairance de la créatinine, douleur thoracique, douleur, réaction au site de perfusion, frissons, augmentation de la CRP ;
- peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) : hypersensibilité médicamenteuse, SHU, syndrome de lyse tumorale, accident vasculaire cérébral, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, diminution de la fraction d'éjection, péricardite, épanchement péricardique, crise hypertensive, SDRA, insuffisance respiratoire aigue, syndrome interstitiel pulmonaire, pneumopathie, perforation gastro-intestinale, insuffisance hépatique, cholestase, défaillance multiviscérale ;
- rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) : PTT, microangiopathie thrombotique, SEPR, urgence hypertensive.

08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de KYPROLIS dans l'indication du myélome multiple en rechute chez les patients ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement antérieur, repose sur les données de l'étude de phase III ASPIRE, comparative et en ouvert.

Un total de 781 patients atteints de myélome multiple et ayant reçu entre 1 et 3 lignes de traitement ont été randomisés dans l'étude ASPIRE, et traités jusqu'à progression de la maladie : 392 ont reçu le protocole carfilzomib/lénalidomide/dexaméthasone (KRd) et 389 ont reçu le protocole lénalidomide/dexaméthasone (Rd). Parmi les patients inclus, 65 % avaient déjà reçu un autre inhibiteur du protéasome, le bortézomib et 15 % étaient réfractaires au bortézomib au cours d'un traitement antérieur. Il est à noter que le fait d'être réfractaire au bortézomib était un des critères de non-inclusion. Le schéma de cette étude ne permettait pas de répondre de façon fiable à la question de l'efficacité du carfilzomib chez les patients n'ayant pas reçu d'emblée un inhibiteur du protéasome et chez les patients réfractaires au bortézomib.

A la date d'analyse (16 juin 2014), le suivi médian était de 31,4 mois dans le groupe KRd et de 30,1 mois dans le groupe Rd. La survie sans progression (critère de jugement principal) a été supérieure dans le groupe KRd par rapport au groupe Rd (HR=0,69 ; IC 95 % [0,57;0,83] ; $p < 0,0001$) et la médiane de survie sans progression a été de 26,3 mois dans le groupe KRd et de 17,6 mois dans le groupe Rd (différentiel de 8,7 mois).

En termes de survie globale (critère secondaire), la différence retrouvée entre les groupes n'était pas considérée comme significative, compte tenu du seuil de significativité $\alpha = 0,0051$ choisi pour cette analyse qui se voulait intermédiaire (HR=0,79 ; IC 95 % [0,63;0,99]). La médiane de survie globale n'était pas atteinte lors de l'analyse. Les résultats de l'analyse finale de la survie globale ne sont pas disponibles au moment de cette évaluation.

En termes de tolérance, dans l'étude ASPIRE, les pourcentages de patients avec événements indésirables liés au traitement ont été similaires entre les groupes (85 %). Une toxicité plus importante a toutefois été rapportée dans le groupe KRd en termes de troubles cardiaques

(apparition et/ou aggravation d'insuffisance cardiaque, d'ischémie myocardique, et d'infarctus du myocarde), de troubles hématologiques (thrombopénie notamment), de troubles hydro-électrolytiques (hypokaliémie), et d'évènements thromboemboliques. Il est fait mention dans le RCP de KYPROLIS de précautions d'emploi en prévention de certaines de ces complications, notamment la surveillance de l'hydratation et de l'équilibre hydro-électrolytique.

08.4 Programme d'études

Un plan de gestion de risques (PGR) est prévu afin de contrôler certains aspects liés à la sécurité d'emploi (version du 18 septembre 2015). Les risques suivis sont :

- Risques identifiés importants : toxicité cardiaque (insuffisance cardiaque, ischémie myocardique, infarctus du myocarde et arrêt cardiaque), toxicité pulmonaire, hypertension pulmonaire, dyspnée, hypertension artérielle (dont crises hypertensives), insuffisance rénale aiguë, syndrome de lyse tumorale, réactions à la perfusion, thrombopénie, hépatotoxicité, micro-angiopathie thrombotique, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, neutropénie fébrile ;
- Risques potentiels importants : infections zostériennes, toxicité sur la reproduction et le développement ;
- Information importante manquante : utilisation chez les patients ayant des pathologies cardiovasculaires cliniquement significatives, ayant une insuffisance hépatique ou chez la femme enceinte ou allaitante.

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

- étude de phase III évaluant le protocole carfilzomib, melphalan, prednisone *versus* bortézomib, melphalan, prednisone chez les patients nouvellement diagnostiqués avec un myélome multiple (CLARION) ;
- étude 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 évaluant le carfilzomib une fois par semaine en association à la dexaméthasone dans le myélome multiple en progression (CHAMPION 1).

Quatre études sont en cours dans d'autres indications :

- étude 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 II du carfilzomib dans le traitement du lymphome du manteau 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.

09 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

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'Hématologie. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs,

de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de 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, 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 : VELCADE est utilisé (hors AMM) dans le cadre d'associations, notamment aux immuno-modulateurs (lénalidomide ou thalidomide) et au cyclophosphamide. Le lénalidomide (REVLIMID) est utilisé en association avec la dexaméthasone uniquement. Il est habituel d'administrer un immuno-modulateur chez un patient qui aura reçu du bortézomib en première ligne.

A partir de la seconde rechute, les choix dépendent des mêmes paramètres, notamment de l'efficacité et de la tolérance des traitements antérieurs. Des combinaisons incluant les immuno-modulateurs, les corticoïdes, les anthracyclines, les alkylants, sont encore possibles chez des patients ayant reçu 2 ou 3 lignes de traitement.

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, réfractaires, les options thérapeutiques sont limitées et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique. Dans ce contexte, chez les patients ayant déjà été traités par le bortézomib et la lénalidomide, le pomalidomide en association à la dexaméthasone représente un traitement de recours¹². Un inhibiteur d'histones désacétylases, le panobinostat, est en cours d'évaluation par la Commission dans l'indication du myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un immunomodulateur, en association au bortézomib et à la dexaméthasone.

L'efficacité de l'association de KYPROLIS (carfilzomib) avec le lénalidomide et la dexaméthasone, telle que définie dans l'AMM, a été supérieure en termes de survie sans progression par rapport à l'association lénalidomide/dexaméthasone chez des patients avec un myélome multiple ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieur. Toutefois, une toxicité plus importante en particulier cardiaque a été mise en avant avec ce protocole : apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque, d'une ischémie myocardique et d'un infarctus du myocarde, un décès dû à un arrêt cardiaque (dans les 24 heures suivant l'administration de KYPROLIS et du lénalidomide).

La spécialité KYPROLIS, associée au lénalidomide et à la dexaméthasone, est une nouvelle option thérapeutique à privilégier par rapport à l'association lénalidomide/dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins une ligne de traitement antérieur.

La Commission rappelle qu'une surveillance de la fonction cardiaque est indispensable en cas de traitement par KYPROLIS en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, en particulier chez les patients ayant déjà des affections cardiaques.

L'absence de donnée comparative de KYPROLIS (en association au lénalidomide et à la dexaméthasone selon l'AMM) avec le bortézomib ne permet pas de le positionner dans la stratégie thérapeutique par rapport à cet autre inhibiteur du protéasome.

¹² Avis de la Commission de la transparence pour IMNOVID du 8 janvier 2014

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le myélome multiple est une hémopathie presque toujours fatale dont la survie médiane est courte (3 à 5 ans).
- ▶ KYPROLIS est un traitement spécifique du myélome multiple à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ La spécialité KYPROLIS, associée au lénalidomide et à la dexaméthasone, est une nouvelle option thérapeutique à privilégier par rapport à l'association lénalidomide/dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins une ligne de traitement antérieur.

▶ Intérêt de santé publique :

Le poids du myélome multiple sur la santé publique peut être considéré comme modéré. Celui correspondant à la population, plus restreinte, relevant de l'indication (myélome en rechute après une première ligne de traitement) est faible.

L'amélioration de la prise en charge du myélome multiple constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies [Loi de santé publique 2004, Plan Cancer, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des maladies chroniques].

Un essai de phase III a montré une amélioration importante de la survie sans progression avec le protocole carfilzomib/lénalidomide/dexaméthasone par rapport au protocole lénalidomide/dexaméthasone. En l'absence de démonstration de supériorité en termes de survie globale et compte tenu de la toxicité cardiaque, non négligeable de l'association, l'impact sur la morbi-mortalité attendu ne peut être que faible.

La transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique ne peut être garantie compte tenu du nombre important de critères de non inclusion de l'essai clinique.

Il est attendu un impact faible mais négatif, sur l'organisation des soins compte tenu de l'administration de KYPROLIS en intraveineux, les autres traitements, dont le lénalidomide et la dexaméthasone, s'administrant per os ou par voie sous-cutanée.

Ainsi, la spécialité KYPROLIS en association à la dexaméthasone et au lénalidomide, chez les patients ayant déjà reçu une ligne de traitement, ne devrait apporter qu'une réponse très partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour KYPROLIS dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KYPROLIS est important dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

010.3 Population cible

La population cible de KYPROLIS est représentée par les patients atteints d'un myélome multiple en rechute ayant reçu au moins un traitement antérieur.

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%^{13, 14} (soit 730 à 980 patients).

Considérant que le recours à un traitement de deuxième ligne concerne environ 60%¹⁵ des patients, la population cible incidente de KYPROLIS serait de l'ordre de 2 346 à 2 493 patients par an dans cette indication.

Au-delà de la deuxième ligne, compte tenu des nombreux critères de non inclusion de l'étude ASPIRE quant à l'utilisation antérieure d'inhibiteurs du protéasome notamment, la population cible n'est pas quantifiable.

Au total, la population cible incidente de KYPROLIS serait de l'ordre de 2 350 à 2 500 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

¹³ Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. *Amer Soc Hematol; Hematology* 2005;2005:340-5.

¹⁴ 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.

¹⁵ Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2004;79:867-874

ANNEXE : DÉFINITION DES TYPES DE RÉPONSES SELON L'IMWG ET L'EBMT

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 négative - 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 niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées (l'augmentation absolue doit être > 100 mg/L) - pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le % 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).