

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

KYPROLIS (carfilzomib), antinéoplasique



Intérêt clinique important en association à la dexaméthasone seule dans le myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement et progrès thérapeutique mineur par rapport à l'association bortézomib et dexaméthasone dans la stratégie thérapeutique.

L'essentiel

- ▶ KYPROLIS a l'AMM en association à la dexaméthasone seule dans le traitement du myélome multiple chez les adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Sa posologie en bithérapie est différente de celle de la trithérapie.
- ▶ La supériorité de la bithérapie associant KYPROLIS à la dexaméthasone par rapport à l'association bortézomib + dexaméthasone a été démontrée en termes de survie sans progression (gain absolu de 9,3 mois). Une réduction de risque de décès de 21% par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone a été observée.
- ▶ L'association KYPROLIS + dexaméthasone augmente le risque d'insuffisance cardiaque par rapport à l'association bortézomib + dexaméthasone : 8,6 % versus 3,3 % et en particulier une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire de 2,4 % versus 0,9 %.
- ▶ Un dépistage d'éventuels troubles cardiaques est nécessaire à l'instauration du traitement notamment par échocardiographie et 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.

Indication préexistante *

- KYPROLIS a initialement l'AMM en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans la même indication.

Stratégie thérapeutique

- En 1^e intention, 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 (CSP). Après une autogreffe, le recours à une chimiothérapie de consolidation, puis à un éventuel traitement d'entretien reste discuté.
- Il n'existe pas de traitement standard de la première rechute du myélome multiple. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de l'état général et des comorbidités. Chez les jeunes patients, après traitement de rattrapage, une autogreffe, ou plus rarement une allogreffe, de cellules souches hématopoïétiques est proposée. Dans les autres cas, plusieurs associations sont utilisées : VELCADE (hors AMM) dans le cadre d'associations, notamment aux immunomodulateurs (lénalidomide ou thalidomide) et au cyclophosphamide. Le lénalidomide (REVLIMID) 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 (NINLARO), le daratumumab (DARZALEX) ou le carfilzomib (KYPROLIS), tous trois devant être associés au lénalidomide et/ou à la dexaméthasone.

* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

En l'absence de comparaison entre ces nouvelles molécules disponibles 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.

■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

KYPROLIS, en association à la dexaméthasone seule, est un traitement du myélome multiple en rechute.

Données cliniques

- Une étude ouverte randomisée a évalué l'efficacité et la tolérance du carfilzomib en association à la dexaméthasone seule (groupe Kd) versus l'association bortézomib/dexaméthasone (groupe Vd) chez 929 patients atteints de myélome multiple en rechute ayant reçu entre 1 et 3 lignes de traitement antérieur.
- L'analyse finale de la survie sans progression (critère de jugement principal) après un suivi médian de 11,9 mois dans le groupe Kd et de 11,1 mois dans le groupe Vd a montré une médiane de survie sans progression 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).
L'analyse finale de la survie globale 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).
- Le pourcentage d'événements indésirables (EI) 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 EI graves ont 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 aigüe (2 %).
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 %.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux spécialistes et services d'hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KYPROLIS, en bithérapie est important.
- KYPROLIS apporte une amélioration du service médical rendu** (ASMR IV, mineure) par rapport à l'association bortézomib et dexaméthasone dans la stratégie thérapeutique.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 24 janvier 2018 (CT-16176)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »