

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

KYPROLIS (carfilzomib), antinéoplasique



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

L'essentiel

- KYPROLIS a l'AMM en association au lénalidomide et à la dexaméthasone seule dans le traitement du myélome multiple chez les adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Sa posologie en trithérapie est différente de celle de la bithérapie.
- La supériorité de la trithérapie associant KYPROLIS au lénalidomide et à la dexaméthasone par rapport à l'association lénalidomide plus dexaméthasone a été démontrée en termes de survie sans progression (gain absolu de 8,7 mois) et de survie globale (gain absolu de 7,9 mois).
- Des troubles cardiaques (apparition et/ou aggravation d'insuffisance cardiaque, d'ischémie myocardique, et d'infarctus du myocarde), hématologiques (thrombopénie notamment), hydroélectrolytiques (hypokaliémie) et des événements thromboemboliques ont été plus fréquemment rapportés lors d'un traitement par carfilzomib/lénalidomide/dexaméthasone que celui par lénalidomide/dexaméthasone. L'incidence des insuffisances cardiaques est aussi plus fréquente avec l'association carfilzomib/lénalidomide/dexaméthasone que lénalidomide/dexaméthasone : 6,4 % versus 4,1 %.
- Une surveillance cardiaque des patients traités par KYPROLIS est recommandée, quel que soit le schéma posologique.

Indication préexistante *

KYPROLIS a également l'AMM en association avec la dexaméthasone seule dans la même indication.

Stratégie thérapeutique

- En 1^e intention, le traitement 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 au lénalidomide et à la dexaméthasone, 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 au lénalidomide et à la dexaméthasone (groupe KRd) versus l'association lénalidomide/dexaméthasone (groupe Rd) chez 781 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 31,4 mois dans le groupe KRd et de 30,1 mois dans le groupe Rd a montré une médiane de survie sans progression de 26,3 mois dans le groupe KRd et de 17,6 mois dans le groupe Rd soit un gain absolu de 8,7 mois (HR=0,69 ; IC 95 % [0,57;0,83] ; p<0,0001).
- L'analyse finale de la survie globale a montré, à l'issue d'un suivi médian de 67,1 mois dans chaque groupe, une médiane de survie globale de 48,3 mois dans le groupe KRd et de 40,4 mois dans le groupe Rd, soit un gain absolu de 7,9 mois (HR=0,794 ; IC95 % [0,667 ; 0,945] ; p=0,0045).
- Les pourcentages de patients avec événements indésirables (EI) 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), hématologiques (thrombopénie notamment), hydroélectrolytiques (hypokaliémie) et d'événements thromboemboliques. Les insuffisances cardiaques ont été plus fréquentes dans le groupe KRd que dans le groupe Rd : 6,4 % (3,1 % ≥ grade 3) versus 4,1 % (0,8 % ≥ grade 3).

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 trithérapie est important.
- KYPROLIS apporte une amélioration du service médical rendu** (ASMR III, modérée) par rapport à l'association lénalidomide 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 21 février 2018 (CT-16445)
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 »