



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHÈSE D'AVIS

5 MAI 2021

carfilzomib

KYPROLIS 10 mg, poudre pour solution pour perfusion

KYPROLIS 30 mg, poudre pour solution pour perfusion

KYPROLIS 60 mg, poudre pour solution pour perfusion

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en association au daratumumab et à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

► Quel progrès ?

Le design de l'étude CANDOR ne permet pas de quantifier l'apport de KYPROLIS (carfilzomib) en trithérapie dans la mesure où celui-ci était présent dans les deux groupes de l'essai.

Cette étude permet uniquement d'évaluer l'ajout de daratumumab au sein de la trithérapie.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Au cours de la dernière décennie, de nombreux médicaments ont été intégrés dans l'arsenal thérapeutique de prise en charge du myélome multiple en 2^{ème} ligne et plus de traitement tels que : le daratumumab (DARZALEX), l'ixazomib (NINLARO), le carfilzomib (KYPROLIS) ou le pomalidomide (IMNOVID), toujours en association. Le choix entre ces traitements doit prendre en compte le statut réfractaire ou non au lénalidomide et l'exposition préalable au daratumumab en première ligne, ainsi que le niveau de preuve et le profil de toxicité.

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par VELCADE (bortézomib) et REVLIMID (lénalidomide), IMNOVID (pomalidomide) dispose d'une AMM en association à la dexaméthasone. Néanmoins en raison de l'évolution de la stratégie thérapeutique dans le myélome multiple avec de nouveaux médicaments ayant intégré l'arsenal thérapeutique dans des lignes de traitement plus précoces, la place d'IMNOVID (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone est devenue restreinte. De plus l'utilisation plus précoce dès la seconde ligne d'IMNOVID (pomalidomide) dans le cadre d'une association avec le bortézomib et la dexaméthasone devrait réduire considérablement l'intérêt de la bithérapie pomalidomide-dexaméthasone dans les lignes ultérieures. FARYDAK (panobinostat) en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une autre option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un IMiD. DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible dès la 1^{ère} ligne) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures. Récemment SARCLISA (isatuximab), un nouvel anticorps anti-CD38 a intégré la stratégie thérapeutique en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP.

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, notamment ceux dont la maladie est réfractaire à au moins un IP, un IMiD et un anticorps monoclonal anti-CD38 comme daratumumab (DARZALEX), il n'existait pas jusqu'à récemment d'options thérapeutiques validées après échec d'un anticorps anti-CD38 et les patients étaient le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique. BLENREP (belantamab mafodotin) a récemment intégré la stratégie thérapeutique en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

Place du médicament

La Commission rappelle que l'étude CANDOR comportait KYPROLIS (carfilzomib) dans les 2 groupes de traitements, ce qui ne permet pas de définir l'intérêt de KYPROLIS (carfilzomib), en association aux deux autres molécules. L'étude permet uniquement d'évaluer l'intérêt d'ajouter DARZALEX (daratumumab) au carfilzomib et à la dexaméthasone.

Bien qu'il soit impossible d'évaluer l'efficacité et les effets indésirables de KYPROLIS (carfilzomib), en association aux deux autres molécules au regard du schéma de l'étude CANDOR, la Commission considère que le protocole KdD est une option de traitement des patients adultes ayant un myélome multiple et ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieur, considérant les éléments suivants :

- la démonstration de supériorité du protocole KdD par rapport au protocole associant KYPROLIS (carfilzomib) à la dexaméthasone (protocole Kd), comparateur considéré comme cliniquement pertinent à la date de réalisation de l'étude, en termes de survie sans progression évaluée par un comité indépendant en aveugle, dans l'étude en ouvert CANDOR, avec néanmoins une différence absolue non quantifiable lors de l'analyse principale après un suivi d'environ 17 mois ;
- l'intérêt des résultats sur la négativation de la maladie résiduelle (MRD) chez les patients ayant eu une réponse complète, avec une démonstration robuste de la supériorité du protocole KdD, bien que la MRD ne soit pas un critère de substitution à ce jour démontré de la survie globale.

Et malgré :

- L'absence de différence statistiquement significative en termes de survie globale dans deux analyses intermédiaires (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans l'attente d'une troisième analyse et d'une analyse finale prévues au protocole ;
- Le profil de tolérance spécifique du protocole KdD marqué notamment par des thrombocytopénies, des anémies, des diarrhées, de l'hypertension, des infections des voies respiratoires supérieures, une toxicité cardiaque, des réactions liées à la perfusion et des neuropathies périphériques, et avec un surcroît de décès liés à un événement indésirable, en particulier chez les patients de plus de 65 ans.

Néanmoins la Commission souligne les incertitudes sur la place du protocole KdD par rapport aux protocoles actuellement utilisés, considérant :

- Les données de comparaison indirecte qui ne permettent pas de tirer de conclusions de haut niveau de preuve quant à l'efficacité du protocole KdD par rapport aux protocoles DVd et PomVd, trithérapies pouvant être utilisées en 2^{ème} ligne et plus, comportant un IP et pas de lénalidomide.

- L'absence de donnée comparative par rapport aux trithérapies comportant du lénalidomide comme les protocoles KRd (carfilzomib, lénalidomide et dexaméthasone) ou DRd (daratumumab, lénalidomide et dexaméthasone) ou IRd (ixazomib, lénalidomide et dexaméthasone) alors que la population de l'étude comporte 58% de patients n'ayant pas reçu de lénalidomide.
- L'hétérogénéité de la population incluse dans l'étude CANDOR et notamment au regard du nombre de ligne de traitement antérieures reçues par les patients.

Le choix entre les différentes options thérapeutiques doit prendre en compte notamment le statut réfractaire ou non au lénalidomide et l'exposition préalable au daratumumab en première ligne, ainsi que le niveau de preuve et le profil de toxicité.

La Commission souligne également que les anticorps anti-CD38, tels que DARZALEX, maintenant recommandés dès la première ligne de traitement, quel que soit le statut d'éligibilité vis-à-vis de l'autogreffe de cellules souches périphériques, ont de moins en moins de place en situation de rechute après une première ligne de traitement. Cependant il subsiste encore une partie de patients n'ayant pas reçu d'anticorps anti-CD38 et susceptibles d'en recevoir dans une ligne ultérieure.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr