



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

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.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	KYPROLIS (carfilzomib) en association au daratumumab et à 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>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de supériorité du protocole associant KYPROLIS (carfilzomib) à DARZALEX (daratumumab) et à la dexaméthasone (protocole KdD) par rapport au protocole associant KYPROLIS (carfilzomib) à la dexaméthasone (protocole Kd), en termes de survie sans progression dans l'étude CANDOR, avec un gain considéré comme cliniquement pertinent, - mais l'impossibilité de déterminer l'apport thérapeutique de KYPROLIS (carfilzomib), en association, au vu du schéma de l'étude CANDOR : <ul style="list-style-type: none"> * qui comportait KYPROLIS (carfilzomib) dans les deux groupes de traitement, * et qui permet donc d'évaluer l'intérêt d'ajouter du daratumumab à carfilzomib plus dexaméthasone, <p>la Commission considère par défaut que KYPROLIS, en association à DARZALEX et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) DANS LA STRATEGIE.</p> <p>Au vu du schéma de l'étude CANDOR, la Commission serait uniquement en mesure d'évaluer l'apport de DARZALEX (daratumumab), en association à carfilzomib et à dexaméthasone, ce qui n'est pas l'objet de la demande.</p>
ISP	KYPROLIS (carfilzomib), en association, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission rappelle que l'étude CANDOR comportait KYPROLIS (carfilzomib) dans les 2 groupes de traitements, ce qui ne permet pas d'évaluer 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.</p> <p>Bien qu'il soit impossible d'évaluer l'efficacité et les effets indésirables de KYPROLIS (carfilzomib) en association 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 ; <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.

	<p>Néanmoins, la Commission souligne les incertitudes sur la place du protocole KdD par rapport aux protocoles actuellement utilisés, considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 2ème 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 lignes de traitement antérieures reçues par les patients. <p>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.</p>
Population cible	<p>La population cible incidente de KYPROLIS, en association à DARZALEX (daratumumab) et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en 2ème ligne et plus est au maximum de 3 240 patients par an.</p>
Recommandations	<p>Au regard du schéma de l'étude CANDOR, qui permet uniquement d'évaluer l'intérêt d'ajouter DARZALEX (daratumumab) en association à KYPROLIS (carfilzomib) et dexaméthasone, la Commission souhaite que le laboratoire exploitant de DARZALEX (daratumumab) dépose une demande d'AMM en Europe, à l'instar de l'AMM obtenue aux États-Unis dans cette indication, afin que l'apport de DARZALEX (daratumumab) puisse être reconnu à juste titre.</p> <p>La Commission se tient prête à évaluer DARZALEX (daratumumab) dans cette indication dès qu'une AMM aura été obtenue.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de KYPROLIS (carfilzomib) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association avec le daratumumab et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur ». KYPROLIS (carfilzomib) a obtenu l'AMM le 17 décembre 2020 dans cette indication.

KYPROLIS (carfilzomib) a obtenu une AMM initiale le 19 novembre 2015 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 (avis de la Commission de la Transparence (CT) du 25 mai 2016 et du 21 février 2018, SMR important, ASMR III (modérée) par rapport à l'association lénalidomide plus dexaméthasone).

Puis une extension d'indication a ensuite été obtenue le 29 juin 2016 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 de la CT du 24 janvier 2018, SMR important, ASMR IV (mineure) par rapport à l'association bortézomib et dexaméthasone).

Le carfilzomib (KYPROLIS) est un inhibiteur du protéasome (IP), comme le bortézomib (VELCADE) et l'ixazomib (NINLARO).

Le daratumumab (DARZALEX), avec lequel il est associé avec la dexaméthasone dans cette indication, est un anticorps monoclonal anti-CD38, ayant déjà été évalué par la CT dans plusieurs indications dans le traitement du myélome multiple et notamment chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur. Il est souligné que l'AMM de DARZALEX (daratumumab) ne comporte pas l'indication « en miroir » en association à KYPROLIS (carfilzomib).

En revanche une triple association de DARZALEX (daratumumab) avec un autre IP (bortézomib) et la dexaméthasone, a déjà été évaluée par la CT chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur (avis de la CT du 21 février 2018, SMR important, ASMR IV par rapport à la bithérapie bortézomib plus dexaméthasone utilisée seule)¹.

02 INDICATIONS

« **Kyprolis en association avec le daratumumab et la dexaméthasone**, avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou 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 Résumé des Caractéristiques du Produit). »

03 POSOLOGIE

« La dose est calculée en fonction de la surface corporelle (SC) initiale 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 avec le daratumumab et la dexaméthasone

Lorsqu'il est associé au daratumumab et 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

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21/02/2018 pour **DARZALEX en association** au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou **au bortézomib et à la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur**.

17 à 28) tel qu'indiqué dans le tableau 3. 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.

La dexaméthasone est administrée à la dose de 20 mg par voie orale ou intraveineuse les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16, et à la dose de 40 mg par voie orale ou intraveineuse le jour 22 de chaque cycle de 28 jours. Pour les patients âgés de plus de 75 ans, la dexaméthasone est administrée à la dose de 20 mg par voie orale ou intraveineuse une fois par semaine après la première semaine. La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes à 4 heures avant Kyprolis.

Le daratumumab est administré par voie intraveineuse à la dose de 16 mg/kg de poids corporel ; avec une dose fractionnée de 8 mg/kg les jours 1 et 2 du cycle 1. Ensuite, le daratumumab est administré à la dose de 16 mg/kg une fois par semaine les jours 8, 15 et 22 du cycle 1 et les jours 1, 8, 15 et 22 du cycle 2, puis toutes les 2 semaines durant 4 cycles (cycles 3 à 6), puis toutes les 4 semaines durant les cycles suivants ou jusqu'à la progression de la maladie.

Les jours où plusieurs de ces médicaments sont administrés, l'ordre d'administration recommandé est le suivant : dexaméthasone, prémédication avant la perfusion de daratumumab (voir rubrique Médicaments concomitants), carfilzomib, daratumumab puis médication post-perfusion de daratumumab (voir rubrique Médicaments concomitants).

Se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit de daratumumab et de la dexaméthasone pour des informations supplémentaires concernant l'administration.

Tableau 3. Kyprolis en association avec la dexaméthasone et le daratumumab^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)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-

	Cycle 2											
	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)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Cycles 3 à 6											
	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)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	Cycles 7 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)^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

b. Pour les patients âgés de plus de 75 ans, la dexaméthasone est administrée à la dose de 20 mg par voie orale ou intraveineuse une fois par semaine après la première semaine.

04 BESOIN MEDICAL

Le myélome multiple est une maladie rare, caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse hématopoïétique et le plus souvent 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). Le myélome peut être responsable d'une maladie osseuse douloureuse, éventuellement associée à une hypercalcémie ou des complications neurologiques compressives (atteinte de la moelle épinière ou de la queue de cheval). Plus rarement les complications liées à la synthèse de l'immunoglobuline monoclonale peut être observées et notamment une insuffisance rénale, un syndrome d'hyperviscosité, des atteintes

d'organe liée à une amylose AL. Finalement l'insuffisance médullaire caractérisée par des cytopénies plus ou moins sévères, ou une immunodépression à médiation humorale peuvent se manifester par des infections parfois graves au diagnostic ou lors des poussées évolutives. Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018². Selon le rapport de l'INCa de 2014, le nombre de décès moyen était de 2 700 par an.³

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 il est recommandé généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques⁴ (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités^{5,6}.

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1^{ère} ligne 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 amélioré la durée de survie des patients âgés de moins de 65-70 ans⁷. Récemment DARZALEX (daratumumab) a intégré la stratégie thérapeutique en 1^{ère} ligne, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ASCP, en association à des protocoles comportant un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID (lénalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome (IP) (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan^{8,9,10}.

Il n'existe pas de traitement standard d'une première rechute ou d'une progression du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie¹¹. 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 du patient et des comorbidités.

Au cours de la dernière décennie, des médicaments ont été intégrés dans l'arsenal thérapeutique à partir de la 2^{ème} ligne de traitement tels que le daratumumab (DARZALEX), l'ixazomib (NINLARO), le carfilzomib (KYPROLIS) ou le pomalidomide (IMNOVID), en association au bortézomib (VELCADE) ou au lénalidomide (REVLIMID) et à la dexaméthasone^{12,13,14,15}. L'IMWG recommande en première rechute de tenir compte du statut réfractaire ou non au lénalidomide et de l'exposition préalable au daratumumab en première ligne¹⁶.

² Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <http://www.santepubliquefrance.fr/>

³ Institut National du Cancer 2014 - Les cancers en France, édition 2014. 1.2 Focus sur les Hémopathies Malignes Collection Les données INCa. Janvier 2015 : 24-5

⁴ 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).

⁵ Dimopoulos MA, Moreau P et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021; 32: 309-322.

⁶ National Comprehensive Cancer Network. Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 4. 2021. December 2020.

⁷ Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008 ; 111 : 2521-6

⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020 pour DARZALEX en association au protocole VTD.

⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020 pour DARZALEX en association au protocole Rd.

¹⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020 pour DARZALEX en association au protocole MPV.

¹¹ Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Disponible sur le site :

<http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009%281%29.pdf> (consulté le 10/10/2020)

¹² HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21/02/2018 pour DARZALEX en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur.

¹³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 5/07/2017 et du 21/02/2018 pour NINLARO en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

¹⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21/02/2018 pour KYPROLIS en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour IMNOVID en association au bortézomib et à la dexaméthasone chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide.

¹⁶ Moreau P, Kumar S, San Miguel J. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol 2021; 22: e105-18.

Ces médicaments utilisés en trithérapie ont démontré un gain en survie sans progression par rapport aux associations bortézomib/dexaméthasone (Vd) ou lénalidomide/dexaméthasone (Rd).

KYPROLIS (carfilzomib) en association à Rd est à ce jour le seul traitement à avoir démontré un gain en survie globale (+7,9 mois) par rapport au protocole Rd administré seul. Par ailleurs, KYPROLIS (carfilzomib) en association à la dexaméthasone (bithérapie) a démontré un gain en survie sans progression (+9,3 mois) par rapport au protocole Vd¹⁷.

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 ultérieures¹⁸.

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^{19,20}.

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 IP²¹.

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 traitement²².

Au regard des options thérapeutiques disponibles dans le traitement des patients atteints de myélome multiple, le besoin est partiellement couvert chez les patients en rechute ou en progression ou réfractaire après au moins un traitement antérieur. Disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie et la qualité de vie de ces patients permettrait de mieux répondre à ce besoin thérapeutique.

¹⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 24/01/2018 pour l'inscription de KYPROLIS 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.

¹⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020 pour IMNOVID en association à la dexaméthasone.

¹⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/11/2017 pour DARZALEX.

²⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 17/04/2019 pour DARZALEX.

²¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 18/11/2020 pour SARCLISA.

²² HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 16/12/2020 pour BLENREP.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de KYPROLIS (carfilzomib), en association à DARZALEX (daratumumab) et à la dexaméthasone, sont les autres médicaments, utilisés dans le cadre de protocole, ou toute autre thérapeutique, utilisés chez les patients adultes ayant un myélome multiple et ayant reçu au moins un traitement antérieur (2ème ligne et plus).

05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
A partir de la 2^{ème} ligne						
VELCADE (bortézomib) Janssen-Cilag et génériques	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> (<u>Insuffisant</u> en association à la doxorubicine liposomale pégylée) (pas d'ISP)	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 (coll)
REVLIMID (lénalidomide) Celgene	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 (pas d'ISP)	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'ASMR modérée (niveau III) qui lui a été attribuée en 2007,	Oui (coll)

					dans le cadre de la prise en charge des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement.	
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.	21/02/2018 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	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.	Oui (coll)
NINLARO (Ixazomib) <i>Takeda</i>	Oui	NINLARO 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.	09/09/2020 (Réévaluation)	Important (pas d'ISP)	Compte-tenu : - des précédentes données n'ayant permis qu'une démonstration peu robuste d'une différence en survie sans progression en faveur de NINLARO en association au lénalidomide et à la dexaméthasone par rapport à cette même association administrée seule, observée lors de l'évaluation par le comité indépendant de relecture et d'une absence de différence selon l'évaluation effectuée par les investigateurs, - des nouvelles données de tolérance à moyen et long terme ne mettant pas en évidence de nouveau signal, - des nouvelles données d'efficacité sur la survie globale, immatures, ne permettant pas de tirer de conclusions sur ce critère, la Commission considère que NINLARO, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.	Oui (coll + SS)
IMNOVID (pomalidomide) <i>Celgene-BMS</i>	Non	IMNOVID, en association au bortézomib et à la dexaméthasone, est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide.	19/02/2020 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	Compte tenu de : - la supériorité de IMNOVID (pomalidomide) en association au bortézomib et à la dexaméthasone par rapport à cette même association administrée seule, en termes de survie sans progression (gain absolu de 4,1 mois), dans une étude réalisée en ouvert chez des patients en rechute ou réfractaire au lénalidomide, - sans toutefois de gain démontré sur la survie globale, - de l'absence de données robustes sur la qualité de vie des patients, - et du besoin médical partiellement couvert, la Commission considère que IMNOVID, en association au bortézomib et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du	

					service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association bortézomib/dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement incluant le lénalidomide.
A partir de la 3^{ème} ligne					
IMNOVID (pomalidomide) Celgene-BMS	Non	IMNOVID, en association avec la dexaméthasone, est indiqué 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.	19/02/2020 (Réévaluation)	Important (pas d'ISP)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données disponibles avec IMNOVID en association avec la dexaméthasone issues de l'étude pivot MM-003, déjà évaluées par la Commission, montrant un gain modeste en termes d'efficacité notamment sur la survie sans progression, par rapport à un comparateur [dexaméthasone à forte dose] devenu non cliniquement pertinent, - des nouvelles données d'efficacité et de tolérance issues d'une analyse intermédiaire d'une étude observationnelle, non comparative (étude MIROIR), qui suggère une cohérence des résultats avec ceux de l'étude pivot MM-003 en termes de survie sans progression sous IMNOVID en association avec la dexaméthasone, - de l'absence de donnée comparative versus les autres traitements désormais disponibles en troisième ligne, - de la non transposabilité des résultats de l'étude de phase III MM-003 et de l'étude MIROIR aux patients traités selon la prise en charge actuelle en raison de l'évolution récente de la stratégie thérapeutique du myélome multiple, - du besoin médical partiellement couvert en troisième ligne avec l'intégration de nouveaux médicaments, <p>la Commission considère qu'IMNOVID (pomalidomide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de 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.</p>
SARCLISA (isatuximab) Sanofi-Aventis France	Non	SARCLISA est indiqué en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.	18/11/2020 (inscription)	Important (pas d'ISP)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'ajout de SARCLISA (isatuximab) à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (protocole Isa-Pd) par rapport à l'association IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (Pd), en termes de survie sans progression (critère de jugement principal), avec un gain médian de + 5 mois (HR = 0,596 ; IC95 % [0,436- 0,814]), après un suivi médian de 11,6 mois, jugé cliniquement pertinent, - et du profil de tolérance, cohérent avec celui connu pour les anticorps anti-CD38, marqué notamment par les infections et les neutropénies fébriles, <p>mais :</p>

					<ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de démonstration à ce jour d'un bénéfice en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans deux analyses intermédiaires en l'attente de l'analyse finale de la survie globale, - et de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie, <p>la Commission considère que SARCLISA (isatuximab) en association à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (protocole Isa-Pd), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone dans le traitement des patients adultes ayant un myélome multiple en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.</p>	
FARYDAK (panobinostat) <i>Novartis Pharma</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 (pas d'ISP)	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 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 (pas d'ISP)	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - 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, <p>la Commission considère que Darzalex en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.</p>	Oui (Coll)

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que : la spécialité SARCLISA (isatuximab) (AMM le 30/05/2020) n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de KYPROLIS (carfilzomib) en association à DARZALEX (daratumumab) (date de début d'inclusion : 13 juin 2017) compte tenu d'un développement concomitant. De même la trithérapie associant IMNOVID (pomalidomide) au bortézomib et à la dexaméthasone (AMM le 13/05/2019) n'était pas non plus disponible à la date de réalisation de l'étude de KYPROLIS (carfilzomib) en association à DARZALEX (daratumumab).

Les trithérapies comportant DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, ont obtenu une AMM dans cette indication en avril 2017 et étaient donc disponibles à la date de réalisation de l'étude de KYPROLIS (carfilzomib) en association à DARZALEX (daratumumab).

La trithérapie associant NINLARO (ixazomib) au lénalidomide et à la dexaméthasone, a obtenu une AMM en novembre 2016 et était donc disponible également à la date de réalisation de l'étude.

A noter que KYPROLIS (carfilzomib) est aussi indiqué à partir de la 2^{ème} ligne en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (avis de la Commission de la Transparence du 25 mai 2016 – réévaluation en date du 21 février 2018) et 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 de la Commission du 24 janvier 2018), cf. chapitre 7 Rappel des précédentes évaluations. Ces deux protocoles peuvent donc être utilisés au même stade de la maladie que l'association KYPROLIS (carfilzomib) plus DARZALEX (daratumumab), objet de la présente évaluation.

La spécialité EMPLICITI (élotuzumab) dispose d'une AMM européenne depuis le 11/05/2016 en association au lénalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple et ayant reçu au moins une ligne de traitement, et a obtenu une extension d'indication le 23/08/2019 « en association au pomalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement. » mais n'a pas été évaluée par la CT à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement (dans ces indications) par le laboratoire Bristol-Myers Squibb. Elle est retenue comme un CCP de KYPROLIS (carfilzomib) dans l'indication examinée sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

Enfin, d'autres traitements sont indiqués dans le myélome multiple mais ne sont pas considérés comme des CCP :

- La spécialité BLENREP (belantamab mafodotin) est indiquée chez les patients 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 (cf. avis de la CT du 16 décembre 2020²²). Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique (BLENREP est indiqué chez les patients réfractaires à un anti CD38), ce médicament n'est pas considéré comme un CCP de KYPROLIS (carfilzomib) dans l'indication examinée.
- La spécialité NEXPOVIO (selinexor) a reçu une opinion favorable du CHMP en Janvier 2021 dans l'indication « en association à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes ayant un myélome multiple et ayant reçu au moins quatre traitements antérieurs, et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps anti-CD38 et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement ». Cependant NEXPOVIO (selinexor) ne se situe pas au même stade de la stratégie thérapeutique (NEXPOVIO est indiqué chez les patients réfractaires à un anti CD38). Au total ce médicament n'est pas considéré comme un CCP de KYPROLIS (carfilzomib) dans l'indication examinée.
- les spécialités à base de dexaméthasone (DECTANCYL, NEOFORDEX) disposent également d'une AMM dans le traitement du myélome multiple. La corticothérapie par dexaméthasone à forte dose a été considérée comme une des options thérapeutiques dans le traitement du myélome multiple en rechute (référentiel SFH 2009) et a été comparateur dans des essais d'enregistrement du bortézomib, du lénalidomide et du pomalidomide dans le myélome multiple en rechute.^{1,23,24} Suite aux avancées thérapeutiques réalisées dans cette maladie, la dexaméthasone haute dose en monothérapie n'est plus citée désormais dans les recommandations internationales (ESMO et NCCN) du myélome multiple. Elle n'est donc plus considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

²³ Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, *et al.* Extended follow-up of a phase III trial in relapsed multiple myeloma: Final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*. 2007; 110: 3557-3560.

²⁴ Weber D, Dimopoulos M, Chen C, *et al.* Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007 ; 357 :2133-42.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Autogreffe de cellules souches chez les patients éligibles en 2^{ème} ligne de traitement et soins de support.

► Conclusion

Les CCP de KYPROLIS (carfilzomib) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau, ainsi que la spécialité EMPLICIT (elotuzumab) non évaluée par la CT, et l'autogreffe de cellules souches et les soins de support.

A noter qu'à la date de réalisation de l'étude, la spécialité SARCLISA (isatuximab) n'était pas disponible, ni le protocole associant IMNOVID (pomalidomide) au bortézomib et à la dexaméthasone (protocole PVd). Compte tenu d'un développement concomitant, il n'est pas attendu de comparaison directe avec SARCLISA (isatuximab) et avec IMNOVID (pomalidomide) dans le cadre du protocole PVd à la date de la présente évaluation.

Pour rappel, KYPROLIS (carfilzomib) a l'AMM en 2^{ème} ligne de traitement en association à la dexaméthasone (Kd) ou au lénalidomide et à la dexaméthasone (KRd). La comparaison du nouveau protocole de KYPROLIS (carfilzomib) présentement évalué aux protocoles utilisant KYPROLIS (carfilzomib) (protocole Kd avec dexaméthasone²⁵ ou protocole KRd avec lénalidomide et dexaméthasone, est pertinente en termes de définition de stratégie thérapeutique, mais ne permettra pas d'apprécier l'ajout de KYPROLIS (carfilzomib) aux autres molécules.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité KYPROLIS (carfilzomib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis **en association** avec lénalidomide et dexaméthasone, dexaméthasone, ou **daratumumab et dexaméthasone (depuis août 2020)**, avec un libellé légèrement différent (précision du nombre de lignes de traitement antérieures) :

"Kyprolis is indicated for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received one to three lines of therapy in combination with:

- *Lenalidomide and dexamethasone; or*
- *Dexamethasone; or*
- *Daratumumab and dexamethasone.*

A noter que KYPROLIS est aussi indiqué aux USA en monothérapie chez les patients ayant un myélome multiple en rechute ou réfractaire après au moins une ligne de traitement (pas d'indication en monothérapie en Europe).

► Prise en charge dans l'extension d'indication

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non	-
Allemagne	Non	-
Pays-Bas	Non	-
Belgique	Non	-
Espagne	Non	-
Italie	Non	-

²⁵ Ce protocole a été utilisé dans l'étude CANDOR évaluée dans cet avis.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 25 mai 2016 (Inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités)
Indication	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 (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	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.
ASMR (libellé)	Compte tenu de : <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, 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.
Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 24 janvier 2018 (Extension d'indication)
Indication	KYPROLIS en association avec la dexaméthasone seule est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Considérant les données, KYPROLIS, en trithérapie, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, 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/m ² les jours 1 et 2 du cycle 1 puis de 56 mg/m ² les jours suivants des cycles pour la bithérapie et de 20 mg/m ² les jours 1 et 2 du cycle 1 puis de 27 mg/m ² 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.
ASMR (libellé)	Compte tenu : <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,

	<p>- 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> <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>
--	--

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 21 février 2018 (Réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire)
Indication	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 (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Considérant les données, KYPROLIS, en trithérapie, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, est un traitement de deuxième ligne chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute.</p> <p>Pour rappel, la posologie de KYPROLIS en trithérapie est de 20 mg/m² les jours 1 et 2 du cycle 1 puis 27 mg/m² les jours suivants des cycles et la posologie de KYPROLIS en bithérapie est de 20 mg/m² les jours 1 et 2 du cycle 1 puis 56 mg/m² les jours suivants des cycles.</p> <p>A ce jour, KYPROLIS en association (bi- ou trithérapie) est le seul à avoir montré un gain en survie globale par rapport aux associations de deuxième ligne bortézomib plus dexaméthasone et lénalidomide plus dexaméthasone. Le choix entre l'instauration des deux schémas posologiques repose notamment sur la prise en compte des résultats en survie globale mis au regard de la toxicité cardiaque.</p> <p>Par ailleurs, compte-tenu des événements d'intérêt particulier relevés lors des études pivots, la Commission préconise une surveillance cardiaque pour tous les patients traités par KYPROLIS, quel que soit le schéma posologique et ce, conformément au RCP de ce produit.</p>
ASMR (libellé)	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la supériorité de la trithérapie associant KYPROLIS (20 mg/m² à J1 et J2 du cycle 1 puis 27 mg/m² les jours suivants) au lénalidomide et à la dexaméthasone par rapport à l'association lénalidomide plus dexaméthasone en termes de survie sans progression avec un gain absolu de 8,7 mois, - de la supériorité désormais montrée par rapport à l'association lénalidomide plus dexaméthasone en termes de survie globale avec un gain absolu de 7,9 mois, - du profil de tolérance de KYPROLIS en association au lénalidomide et à la dexaméthasone avec des événements indésirables d'intérêt particulier de type insuffisance cardiaque (6,4 % dont 3,1 % ≥ grade 3 versus 4,1 % dont 0,8 % ≥ grade 3), <p>la Commission considère que KYPROLIS, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.</p>

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de KYPROLIS (carfilzomib), en association à DARZALEX (daratumumab) et à la dexaméthasone, repose sur une étude clinique de phase III réalisée chez des patients ayant un myélome multiple et ayant reçu au moins un traitement antérieur (étude CANDOR)²⁶. Il s'agit d'une étude contrôlée versus l'association carfilzomib plus dexaméthasone, randomisée, ouverte, réalisée chez 466 patients dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de la trithérapie associant KYPROLIS (carfilzomib) et la dexaméthasone au DARZALEX (daratumumab) (protocole KdD) par rapport à la bithérapie associant KYPROLIS (carfilzomib) et la dexaméthasone (protocole Kd) en termes de survie sans progression.

Le laboratoire a également déposé une étude de comparaison indirecte par rapport à deux protocoles utilisés en 2^{ème} ligne et plus, comportant un IP et pas de lénalidomide :

- protocole DVd (associant daratumumab, bortézomib et dexaméthasone) ;
- protocole PomVd (associant pomalidomide, bortézomib et dexaméthasone).

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude CANDOR

Référence	Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase III study. Lancet. 2020; 396:186-97.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT 03158688
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'association de daratumumab plus carfilzomib plus dexaméthasone (protocole KdD) par rapport à l'association de carfilzomib plus dexaméthasone (protocole Kd) en termes de survie sans progression.
Type de l'étude	Étude de phase 3 de supériorité multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupe parallèles, versus comparateur actif (protocole Kd). L'étude est stratifiée sur les critères suivants : 1. Score ISS au moment de l'inclusion (stades 1 et 2 vs stade 3) 2. Exposition préalable à un inhibiteur du protéasome (oui vs non) 3. Nombre de lignes antérieures de traitement (1 vs ≥ 2) 4. Antécédent de traitement par un anticorps anti-CD38 (oui vs non)
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 13 juin 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale de la survie sans progression et 1 ^{ère} analyse intermédiaire de la survie globale : 14 juillet 2019 Date de l'extraction des données pour la deuxième analyse intermédiaire de la survie globale : 15 juin 2020 Etude conduite dans 102 centres dans 19 pays (dont 8 centres en France ayant inclus 22 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Âge ≥ 18 ans ;- Myélome multiple en rechute ou en progression après le dernier traitement ;- Ayant reçu 1 à 3 lignes de traitements antérieurs (une phase d'induction suivie d'une greffe de cellules souches et d'une phase de consolidation/entretien étaient considérées comme une ligne de traitement) ;- Traitement préalable par carfilzomib autorisé du moment que le patient présentait au moins une réponse partielle au traitement le plus récent par carfilzomib, qu'il n'avait pas été exclu à cause de la toxicité, qu'il n'avait pas rechuté dans les 60 jours après l'arrêt du traitement, et qu'il avait une période de 6 mois au moins sans traitement par carfilzomib entre la dernière dose reçue et l'initiation du traitement de l'étude. (Les patients peuvent recevoir un traitement d'entretien par

²⁶ Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase III study. Lancet. 2020; 396:186-97.

	<p>des traitements n'étant pas des inhibiteurs du protéasome ou des anticorps anti-CD38 pendant ces 6 mois de traitement excluant le carfilzomib) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement préalable par anticorps anti-CD38 autorisé du moment que le patient présentait au moins une réponse partielle au traitement le plus récent par anticorps anti-CD38, qu'il n'avait pas été exclu à cause de la toxicité, qu'il n'avait pas rechuté dans les 60 jours après traitement intensif (au moins une semaine sur deux) par anticorps anti-CD38, et qu'il avait une période de 6 mois au moins sans traitement par anticorps anti-CD38 entre la dernière dose reçue et l'initiation du traitement de l'étude.
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent d'asthme persistant modéré ou sévère sur les deux dernières années ; - Antécédent de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec VEMS < 50% de la valeur théorique ; - Insuffisance cardiaque congestive active (classe NYHA III à IV), ischémie symptomatique, arythmies non contrôlées, anomalies significatives à l'électrocardiogramme (ECG), allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc) de > 470 msec, péricardite, infarctus du myocarde dans les 4 mois précédant la randomisation.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Ab = antibody, CD38 = cluster differentiation antigen 38; CR = complete response; d = dexamethasone; D = daratumumab; ISS = International Staging System; K = carfilzomib; MRD = minimal residual disease; MRD[-]CR = minimal residual disease negative-complete response; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PI = proteasome inhibitor.</p> <p>* For patients with baseline chronic hepatic impairment (mild, moderate), the starting and subsequent doses of carfilzomib were reduced by 25% (ie, 15 mg/m² day 1 and 2 of cycle 1 and 42 mg/m² day 8 cycle 1 and thereafter).</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :</p> <p>Groupe KdD :</p> <ul style="list-style-type: none"> - carfilzomib : 20 mg/m² à J1 et J2 puis 56 mg/m² à J8, J9, J15 et J16 pour le cycle 1 puis 56 mg/m² 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 de chaque cycle puis 40mg* à J22 de chaque cycle, administrée par voie IV ou PO ; - daratumumab : 8 mg/kg à J1 et J2 du cycle 1, puis 16 mg/kg à J8, J15 et J22 du cycle 1, J1, J8, J15 et J22 du cycle 2, J1 et J15 des cycles 3 à 6 et J1 pour les cycles suivants, administré par voie IV. <p><i>*chez les patients âgés de plus de 75 ans, la dexaméthasone était administrée à 20 mg hebdomadaires.</i></p> <p>Groupe Kd :</p> <ul style="list-style-type: none"> - carfilzomib : 20 mg/m² à J1 et J2 puis 56 mg/m² à J8, J9, J15 et J16 pour le cycle 1 puis 56 mg/m² 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 puis 40mg* à J22, administrée par voie IV ou PO. <p><i>*chez les patients âgés de plus de 75 ans, la dexaméthasone était administrée à 20 mg hebdomadaires.</i></p> <p>Aucune justification pour la randomisation déséquilibrée entre les deux groupes (2 :1) n'a été retrouvée dans le dossier.</p>

	<p>La durée d'un cycle de traitement était de 28 jours. La durée du traitement était de maximum 4 ans ou jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, retrait du consentement ou décès (selon l'événement survenant le premier).</p> <p>Des interruptions de traitement par carfilzomib ou daratumumab étaient possibles en cas de mauvaise tolérance, selon des conditions définies au protocole. Il était également possible de réduire les doses de carfilzomib en cas de mauvaise tolérance, ainsi que de retarder l'administration du daratumumab jusqu'à 4 ou 8 semaines en cas de mauvaise tolérance.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Antiviral pendant toute la durée du traitement par carfilzomib ; - Inhibiteur de la pompe à protons (oméprazole ou équivalent) lors de l'administration de la dexaméthasone.
Critère de jugement principal	<p>Survie sans progression (SSP), évaluée en population ITT (intention-to-treat) en aveugle par un comité indépendant et définie par le délai entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès.</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Taux de réponse globale (ORR, overall response rate)²⁷: réponse partielle, très bonne réponse partielle, réponse complète et réponse complète stringente, évalué par un comité indépendant ; 2. Taux de négativation de la maladie résiduelle minimale (MRD[-]CR) à 12 mois, évalué par un comité indépendant chez les patients ayant obtenu une réponse complète ou réponse complète stringente. Le taux était évalué à 12 mois par la méthode de Next Generation Sequencing (NGS) à un seuil de 10⁻⁵ ; 3. Survie globale (SG), définie par le délai entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause. <p><u>Autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés (exploratoires) :</u></p> <p>9 critères de jugements secondaires non hiérarchisés ont été définis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tolérance ; - Durée de la réponse, définie, chez les patients ayant obtenu une réponse au moins partielle, par le délai entre la date de première réponse et la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause ; - Délai jusqu'au traitement suivant, défini par le délai entre la randomisation et la prise d'une ligne ultérieure de traitement pour le myélome multiple ; - Temps jusqu'à progression, défini par le délai entre la randomisation et la progression documentée de la maladie ; - Délai de réponse, définie, chez les patients ayant obtenu une réponse au moins partielle, par le délai entre la randomisation et la date de réponse ; - Persistance de la négativation de la MRD, définie par la proportion de patients présentant une maladie résiduelle négative pendant 12 mois ou plus après avoir obtenu une négativation de la maladie résiduelle (MRD[-]CR) ; - Taux de réponse complète, défini par la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète ou une réponse complète stringente ; - Taux de négativation de la maladie résiduelle minimale (MRD[-]), défini par la proportion de patients présentant une maladie résiduelle négative au seuil de 10⁻⁵ à 12 mois et évalué par la méthode NGS ; - Qualité de vie des patients évaluée selon une échelle spécifique : EORTC QLQ-C30²⁸.

²⁷ 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)

²⁸ Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est un auto-questionnaire validé de 30 questions, qui a été conçu pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer. Il est composé de 3 échelles de scores :

- une échelle de scores sur 5 dimensions fonctionnelles qui évalue la capacité physique, la capacité à travailler, l'état cognitif, l'état émotionnel et le fonctionnement social. Une augmentation du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie dans ces dimensions ;

- une échelle de scores sur 9 symptômes qui évalue l'asthénie, la douleur, les nausées/vomissements, la dyspnée, les troubles du sommeil, la perte d'appétit, la constipation, la diarrhée et l'impact financier de la maladie et du traitement pour le patient. Une diminution du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie au vu des symptômes concernés ;

- une échelle de scores représentant la qualité de vie globale (2 items). Une augmentation du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie globale.

<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille de l'échantillon a été estimée sur la base de la SSP (critère de jugement principal). Afin de mettre en évidence un hazard ratio égal à 0,60 pour la survie sans progression en faveur du groupe KdD, correspondant à une médiane de SSP de 18 mois dans le groupe Kd et 30 mois dans le groupe KdD, avec une puissance de 90% et un risque alpha unilatéral de 0,025, un total de 188 événements de progression ou décès était requis.</p> <p>Au total, afin de tenir compte de possibles sorties d'étude, le nombre de patients nécessaires a été évalué à 450 (300 dans le groupe KdD et 150 dans le groupe Kd). Les analyses d'efficacité ont été conduites en population ITT.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Une analyse séquentielle hiérarchisée avec gestion de l'inflation du risque alpha pour le critère principal (survie sans progression) et les critères secondaires (dans l'ordre hiérarchique : taux de réponse globale, taux de négativation de la MRD à 12 mois et survie globale) a été utilisée.</p> <p>La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour décrire la survenue des événements au cours du temps (survie sans progression, survie globale, durée de la réponse, délai jusqu'au traitement suivant, temps jusqu'à progression).</p> <p><u>Analyse du critère de jugement principal (SSP) :</u> L'étude prévoyait une seule analyse de la SSP (analyse principale) après la survenue d'environ 188 événements (seuil de significativité unilatéral $\alpha = 0,025$). La comparaison entre les deux groupes a été réalisée par un test du Log-Rank selon les facteurs de stratification à la randomisation. Un modèle à risques proportionnels de Cox, stratifié sur les facteurs de stratification à la randomisation, a été utilisé pour estimer les <i>hazard ratios</i> (HR) et leur intervalle de confiance à 95%. La SSP a fait l'objet d'analyses en sous-groupes pré-spécifiés (stratifiés et non-stratifiés) au protocole.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés (ORR, MRD[-]ICR à 12 mois et SG) :</u> Si l'analyse principale de la SSP était significative, il était prévu une analyse de l'ORR et de la MRD[-]ICR à 12 mois au même seuil de significativité unilatéral ($\alpha = 0,025$). La comparaison entre les deux groupes a été réalisée par un test de Cochran-Maentel-Haenszel selon les facteurs de stratification à la randomisation.</p> <p>Si les analyses de la SSP, de l'ORR et de la MRD[-]ICR à 12 mois étaient significatives, il était prévu une analyse de la SG selon la même méthode que celle décrite pour la SSP (test du Log-Rank et modèle à risques proportionnels de Cox).</p> <p>Quatre analyses ont été prévues pour la survie globale (cf. amendement 4 au protocole) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 1^{ère} analyse intermédiaire au moment de l'analyse principale de la SSP (seuil de significativité unilatéral $\alpha = 0,001$), après la survenue de 110 événements ; 2. 2^{ème} analyse intermédiaire prévue environ 36 mois après la première inclusion, après la survenue de 161 événements (seuil de significativité unilatéral $\alpha = 0,007$) ; 3. 3^{ème} analyse intermédiaire prévue environ 48 mois après la première inclusion, après la survenue de 202 événements (seuil de significativité unilatéral $\alpha = 0,014$) ; 4. Analyse finale réalisée lors de la survenue de 230 décès, ou jusqu'à ce que le premier patient inclus ait été suivi 5 ans, selon l'événement survenant le premier (seuil de significativité unilatéral $\alpha = 0,02$). <p>Le risque alpha global pour les analyses de la survie globale a été contrôlé en utilisant la méthode de O'Brien-Fleming.</p> <p>Les critères secondaires ont fait l'objet d'analyses en sous-groupes pré-spécifiés (stratifiés et non-stratifiés) au protocole.</p>

Autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés : ces critères n'ont pas fait l'objet d'un contrôle du risque alpha. Ils sont donc considérés comme exploratoires.

Analyse de tolérance : les analyses de la tolérance ont été conduites en population de tolérance (définie ci-après). Elles ont été conduites en fonction de l'incidence, de la sévérité, de la gravité, et des changements depuis l'inclusion, pour chacun des paramètres pertinents (événements indésirables, décès, tests en laboratoire et signes vitaux).

Principaux amendements au protocole : au total, 5 amendements ont été apportés au protocole. Les amendements les plus importants sont reportés ci-après :

- Amendement 1 (15/02/2017) : ajout des objectifs et critères de tolérance comme des objectifs et critères secondaires additionnels ; mise à jour et clarification de l'IMWG-URC ; ajout de critères d'exclusion additionnels ;
- Amendement 2 (09/06/2017) : modification des analyses des critères principal et secondaires afin d'inclure des analyses en sous-groupes par traitement ; clarification concernant le moment auquel il était nécessaire d'avoir une confirmation de la progression de la maladie ;
- Amendement 4 (17/05/2019) : ajout de 2 analyses intermédiaires de la SG à 36 et 48 mois après la première inclusion (ayant entraîné une modification du plan d'analyse statistique), ajout de détails sur les méthodes pour les analyses et clarification du calendrier de l'analyse finale de la SG.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 466 patients ont été randomisés dans l'étude (312 dans le groupe KdD et 154 dans le groupe Kd).

A la date d'analyse principale (au 14/07/2019), 41,3% (129/312) des patients du groupe KdD étaient toujours traités par carfilzomib versus 29,9% (46/154) dans le groupe Kd. Les raisons les plus fréquentes d'arrêt du traitement par carfilzomib ont été : la progression du myélome multiple (25,6% dans le groupe KdD versus 39,0% dans le groupe Kd) et les événements indésirables (16,7% dans le groupe KdD versus 18,2% dans le groupe Kd).

Environ 50 % (157/312) des patients étaient toujours sous traitement par daratumumab. La raison la plus fréquente d'arrêt du traitement par daratumumab était la progression du myélome multiple chez 28,2% des patients. Il n'est pas indiqué dans le rapport d'étude combien de patients du groupe KdD étaient toujours traités à la fois par carfilzomib et daratumumab.

Déviations majeures au protocole

Dans la population ITT, 28,3% (132/466) des patients ont eu au moins une déviation majeure au protocole, dont 31,1% (97/312) des patients du groupe KdD et 22,7% (35/154) des patients du groupe Kd. Les déviations majeures les plus fréquentes (10,7%) étaient dues à des informations manquantes (12,2% dans le groupe KdD versus 7,8% dans le groupe Kd).

Pour le diagramme de répartition des patients, cf. annexe 1.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient globalement similaires entre les groupes (Tableau 1). Les patients de l'étude CANDOR étaient âgés de 64 ans en médiane, avec un score ISS²⁹ à l'inclusion de I ou II pour 81% d'entre eux. Près de 46% des patients avaient reçu une seule ligne de traitement antérieure. Environ 92% des patients avaient reçu un inhibiteur du protéasome (et 33% étaient réfractaires à un traitement antérieur incluant un IP) et 42% des patients avaient reçu du lénalidomide (et 33% étaient réfractaires à un traitement antérieur incluant du lénalidomide).

²⁹ ISS (International Staging System) : Stade I = bêta2-microglobuline sérique < 3,5 mg/L et albumine sérique > 35 g/L / Stade II = bêta2-microglobuline < 3,5 mg/L et albumine < 35 g/l ou bêta2-microglobuline comprise entre 3,5 et 5,5 mg/L / Stade III = bêta2-microglobuline sérique > 5,5 mg/L

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CANDOR

	Groupe Kd (n=154)	Groupe KdD (n=312)	Total (n=466)
Âge (ans)			
Moyenne (écart-type)	64,3 (9,6)	62,9 (10,0)	63,4 (9,9)
Médiane	64,5	64,0	64,0
Extrêmes	35 – 83	29 – 84	29 – 84
≤ 75, n (%)	136 (88,3)	287 (92,0)	423 (90,8)
> 75, n (%)	18 (11,7)	25 (8,0)	43 (9,2)
Sexe, n (%)			
Homme	91 (59,1)	177 (56,7)	268 (57,5)
Femme	63 (40,9)	135 (43,3)	198 (42,5)
Statut de performance ECOG, n (%)			
0 ou 1	147 (95,5)	295 (94,6)	442 (94,8)
2	7 (4,5)	15 (4,8)	22 (4,7)
Manquant	0 (0,0)	2 (0,6)	2 (0,4)
Risque cytogénétique selon la méthode FISH^a, n (%)			
Haut risque	26 (16,9)	48 (15,4)	74 (15,9)
Risque standard	52 (33,8)	104 (33,3)	156 (33,5)
Risque inconnu	76 (49,4)	160 (51,3)	236 (50,6)
Stade selon classification ISS, n (%)			
Stade I ou II	127 (82,5)	252 (80,8)	379 (81,3)
Stade III	27 (17,5)	60 (19,2)	87 (18,7)
β2-Microglobuline, (mg/L)			
n	154	311	465
Moyenne (écart-type)	4,17 (2,76)	4,19 (2,76)	4,18 (2,76)
Médiane	3,25	3,40	3,40
Extrêmes	1,4 – 18,0	1,2 – 21,7	1,2 – 21,7
Niveau de β2-Microglobuline, n (%)			
< 3,5 mg/L	83 (53,9)	158 (50,6)	241 (51,7)
≥ 3,5 à < 5,5 mg/L	44 (28,6)	92 (29,5)	136 (29,2)
≥ 5,5 mg/L	27 (17,5)	61 (19,6)	88 (18,9)
Inconnu	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,2)
Nombre de lignes de traitements antérieurs reçus, n (%)			
1	70 (45,5)	144 (46,2)	214 (45,9)
2	46 (29,9)	99 (31,7)	145 (31,1)
3	37 (24,0)	69 (22,1)	106 (22,7)
> 3	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,2)
Traitement antérieur par un IMiD			
Oui	110 (71,4)	206 (66,0)	316 (67,8)
Réfractaires à tout traitement antérieur incluant un IMiD	65 (42,2)	130 (41,7)	195 (41,8)
Non réfractaires à tout traitement antérieur incluant du lénalidomide	45 (29,2)	76 (24,4)	121 (26,0)
Non	44 (28,6)	106 (34,0)	150 (32,2)
Traitement antérieur par lénalidomide, n (%)			
Oui	74 (48,1)	123 (39,4)	197 (42,3)
Réfractaires à tout traitement antérieur incluant du lénalidomide	55 (35,7)	99 (31,7)	154 (33,0)
Non réfractaires à tout traitement antérieur incluant du lénalidomide	19 (12,3)	24 (7,7)	43 (9,2)
Non	80 (51,9)	189 (60,6)	269 (57,7)
Traitement antérieur par un inhibiteur du protéasome, n (%)			
Oui	139 (90,3)	290 (92,9)	429 (92,1)
Réfractaires à tout traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome	55 (35,7)	102 (32,7)	157 (33,7)
Non réfractaires à tout traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome	84 (54,5)	188 (60,3)	272 (58,4)

	Groupe Kd (n=154)	Groupe KdD (n=312)	Total (n=466)
Non	15 (9,7)	22 (7,1)	37 (7,9)
Antécédent de traitement par un anticorps anti-CD38, n (%)			
Oui	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,2)
Non	154 (100,0)	311 (99,7)	456 (99,8)
Antécédent d'autogreffe de cellules souches, n (%)			
Oui	75 (48,7)	195 (62,5)	270 (57,9)
Non	79 (51,3)	117 (37,5)	196 (42,1)

► **Critère de jugement principal : survie sans progression (SSP), évaluée en aveugle par un comité indépendant, population ITT**

Au 14/07/2019, lors de l'analyse principale (Tableau 2, figure 1), après observation de 178 événements de décès ou progression, avec un suivi médian de 16,9 mois pour le groupe KdD et 16,3 mois pour le groupe Kd, la médiane de survie sans progression a été non atteinte dans le groupe KdD (IC95% [non estimable – non estimable]) et de 15,8 mois dans le groupe Kd (IC95% [12,1 – non estimable]) (HR = 0,630 ; IC95 % [0,464- 0,854] ; p = 0,0014 inférieur au seuil de risque alpha de 0,025 unilatéral prédéfini pour la significativité statistique, différence statistiquement significative).

Tableau 2. Survie sans progression évaluée en aveugle par un comité indépendant (critère de jugement principal), étude CANDOR (population ITT, analyse principale du 14/07/2019)

	Groupe Kd (N=154)	Groupe KdD (N=312)
n événements, n (%)	68 (44,2)	110 (35,3)
Progression	62 (40,3)	82 (26,3)
Décès	6 (3,9)	28 (9,0)
n de patients censurés, n (%)	86 (55,8)	202 (64,7)
Durée médiane de suivi (mois)	16,3	16,9
Médiane de SSP, mois [IC95%]	15,8 [12,1 ; NE]	NE [NE ; NE]
HR [IC95%]	0,630 [0,464 ; 0,854]	
p	0,0014	
Taux de SSP, % [IC95%] : à 12 mois	60,3 [51,4 ; 68,2]	69,6 [64,0 ; 74,5]

NE = non estimable

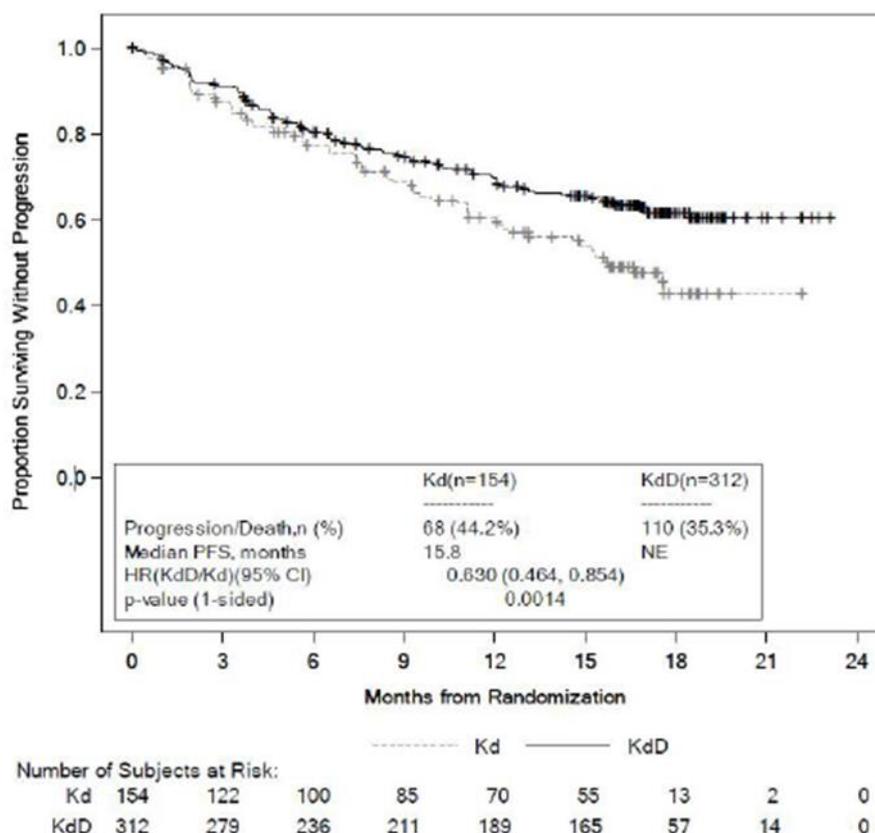


Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par un comité indépendant en aveugle (population ITT, analyse du 14/07/2019)

A la date de la deuxième analyse intermédiaire de la SG (critère secondaire hiérarchisé) (analyse du 15/06/2020, avec un suivi médian de 28 mois), l'actualisation des données de SSP a été cohérente avec les résultats de l'analyse principale de la SSP (HR=0,590 ; IC95% [0,449 ; 0,776]). La médiane de SSP a été de 28,6 mois (IC95% [22,7 ; NE]) dans le groupe KdD et de 15,2 mois (IC95% [11,1 ; 19,9]) dans le groupe Kd, soit **un gain absolu de 13,4 mois en faveur du protocole KdD**. Aucun rapport d'étude clinique n'est cependant disponible pour cette analyse, qui est néanmoins reprise dans l'EPAR.

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en sous-groupes planifiées, excepté dans le sous-groupe des patients de plus de 75 ans et des patients avec ISS stade III à l'inclusion. Cf. annexe 2.

► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (hiérarchisation)

- Taux de réponse globale** évalué par un comité indépendant : le taux de réponse globale a été de 84,3% (IC95% [79,8 ; 88,1]) dans le groupe KdD versus 74,7% (IC95% [67,0 ; 81,3]) dans le groupe Kd (OR=1,925 (IC95% [1,184 ; 3,129]) ; p=0,004, inférieur au seuil de risque alpha unilatéral de 0,025 défini dans le protocole, différence statistiquement significative).

Tableau 3. Réponse globale (critère secondaire de jugement hiérarchisé), étude CANDOR (population ITT, analyse principale du 14/07/2019)

	Groupe Kd (n=154)	Groupe KdD (n=312)
Meilleure réponse globale, n (%)		
Réponse complète	16 (10,4)	89 (28,5)
Dont réponse complète avec maladie résiduelle négative MRD[-] ^a	5 (3,2)	43 (13,8)
Très bonne réponse partielle	59 (38,3)	127 (40,7)

	Groupe Kd (n=154)	Groupe KdD (n=312)
Réponse partielle	40 (26,0)	47 (15,1)
Maladie stable	18 (11,7)	19 (6,1)
Progression	4 (2,6)	4 (1,3)
Non évaluable	17 (11,0)	26 (8,3)
Taux de réponse globale ^c		
Nombre de patients présentant une réponse globale	115	263
Taux de réponse globale (IC95%)	74,7 [67,0 ; 81,3]	84,3 ([9,8 ; 88,1])

a : proportion de patients présentant une réponse complète selon les critères de l'IMWG-URC et présentant une maladie résiduelle négative à 10^{-5} (statut MRD[-]) tel qu'évalué par la méthode NGS à tout moment de l'étude.

b : il n'a pas été possible d'établir une différenciation avec la réponse complète stringente du fait d'une absence de distribution kappa/lambda par immunohistochimie.

c : réponse partielle, très bonne réponse partielle, réponse complète et réponse complète stringente

2. Taux de négativation de la maladie résiduelle minimale (MRD[-]CR) à 12 mois, évalué par un comité indépendant chez les patients ayant obtenu une réponse complète (la réponse complète stringente ne pouvait être différenciée du fait d'une absence de distribution kappa/lambda par immunohistochimie) : le taux de négativation de la maladie résiduelle minimale à 12 mois a été de 12,5% (IC95% [9,0 ; 16,7]) dans le groupe KdD versus 1,3% (IC95% [0,2 ; 4,6]) dans le groupe Kd (OR=11,329 (IC95% [2,703 ; 47,476] ; $p < 0,0001$, inférieur au seuil de risque alpha unilatéral de 0,025 défini dans le protocole, différence statistiquement significative).

3. Survie globale (SG) :

- à la date de la première analyse intermédiaire de la SG, au moment de l'analyse principale pour la survie sans progression au 14/07/2019, les données de SG n'étaient pas mures. Au total, 95 patients étaient décédés : 59 (18,9%) dans le groupe KdD et 36 (23,4%) dans le groupe Kd. Les médianes étaient non atteintes dans les deux groupes, avec un HR = 0,745 (IC95% [0,491 ; 1,131], $p = 0,0836$, supérieur au seuil de risque alpha unilatéral de 0,001 défini dans le protocole, différence non statistiquement significative).
- à la date de la deuxième analyse intermédiaire de la SG au 15/06/2020, après un suivi médian de 28 mois, les données de survie globale n'étaient toujours pas mures. Au total, 140 patients étaient décédés : 89 (28,5%) dans le groupe KdD et 51 (33,1%) dans le groupe Kd, avec un HR de 0,758 (IC95% [0,536 ; 1,073], $p=0,0590$, supérieur au seuil de risque alpha unilatéral de 0,007 défini dans le protocole, différence non statistiquement significative). La médiane de survie globale dans le groupe Kd a été atteinte (33,2 mois, IC95% non disponible). Aucun rapport d'étude clinique n'est disponible pour cette analyse.
- une troisième analyse intermédiaire de la SG est prévue environ 48 mois après la première inclusion (soit en juin 2021) et l'analyse finale est prévue après la survenue d'environ 230 décès ou 58 mois (environ 5 ans, soit en avril 2022) après l'inclusion du premier patient.

► Critères de jugement secondaires, sans gestion de la multiplicité des analyses

Sept critères de jugement secondaires non hiérarchisés ont été définis (hormis la qualité de vie, cf. chapitre 08.2 et la tolérance, cf. chapitre 08.3). En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires. Les résultats obtenus lors de l'analyse principale avec un suivi médian de 16,9 mois pour le groupe KdD et 16,3 mois pour le groupe Kd sont présentés dans le tableau 3 ci-après :

Tableau 4. Critères de jugement secondaires exploratoires (non hiérarchisés et sans contrôle du risque alpha)

	Groupe Kd (N=154)	Groupe KdD (N=312)
Durée de la réponse, évaluée par le comité indépendant		
Nombre d'événements, n (%)	115 (74,7)	263 (84,3)
Médiane, mois [IC95%]	16,6 [13,9 ; NE]	NE [NE ; NE]
Délai jusqu'au traitement suivant		
Nombre d'événements, n (%)	70 (45,5)	74 (23,7)
Médiane, mois [IC95%]	17,3 [13,5 ; NE]	NE [NE ; NE]
Temps jusqu'à progression		
Nombre d'événements, n (%)	62 (40,3)	82 (26,3)
Médiane, mois [IC95%]	17,5 [13,2 ; NE]	NE [NE ; NE]
Délai de la réponse		
Nombre d'événements, n (%)	115 (74,7)	263 (84,3)
Médiane, mois [IC95%]	1 [1 ; 10]	1 [1 ; 14]
Persistance de la négativation de la MRD		
Données non disponibles (non matures à la date de l'analyse principale)		
Taux de réponse complète		
Cf. tableau 5 ci-dessus.		
Taux de négativation de la maladie résiduelle à 12 mois		
Nombre d'événements, n (%) [IC95%]	6 (3,9) [1,4 ; 8,3]	55 (17,6) [13,6 ; 22,3]

9.1.2 Etude de comparaison indirecte

Le laboratoire a réalisé une comparaison indirecte du protocole KdD par rapport à deux trithérapies pouvant être utilisées en 2^{ème} ligne et plus, comportant un IP et pas de lénalidomide:

- la trithérapie associant le daratumumab, le bortézomib et la dexaméthasone (protocole DVd);
- et la trithérapie associant le pomalidomide, le bortézomib et la dexaméthasone (protocole PomVd).

Ces protocoles sont généralement privilégiés en pratique en cas de 1^{ère} rechute après un IMiD en traitement d'induction en 1^{ère} ligne.

Aucune comparaison indirecte par rapport aux trithérapies comportant du lénalidomide pouvant être utilisées en 1^{ère} rechute comme les protocoles KRd (carfilzomib, lénalidomide et dexaméthasone) ou DRd (daratumumab, lénalidomide et dexaméthasone) ou IRd (ixazomib, lénalidomide et dexaméthasone) n'a été réalisée.

La méthodologie retenue pour ces comparaisons indirectes est celle de la *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) non ancrée. La faisabilité de l'approche par une méta-analyse en réseau (avec comparateur commun Vd) a été étudiée par le laboratoire mais non retenue en l'absence d'un réseau connecté robuste (notamment des différences dans le schéma d'administration du bortézomib et dans la proportion de patients exposés au bortézomib dans les études).

Les données d'efficacité avec le protocole KdD sont issues de l'étude CANDOR. Les données d'efficacité avec le protocole DVd sont issues de l'étude CASTOR³⁰. Les données d'efficacité avec le protocole PomVd sont issues de l'étude OPTIMISM³¹.

Le critère de jugement principal pour ces comparaisons a été la survie sans progression. Les résultats en termes de survie globale ont également été comparés.

³⁰ L'étude de phase 3 CASTOR a comparé le protocole DVd au protocole Vd.

³¹ L'étude de phase 3 OPTIMISM a comparé PomVd au protocole Vd.

La comparaison indirecte du protocole KdD avec le protocole DVd a été ajustée sur 10 des 13 facteurs pronostiques retenus par le laboratoire sur la base d'une analyse de la littérature et après avis d'experts : temps depuis le diagnostic, ISS, âge, clairance de la créatinine, statut ECOG, greffe antérieure, exposition au bortézomib, exposition au lénalidomide, réfractaire à la dernière ligne de traitement reçue, nombre de traitements antérieurs reçus (la MAIC n'a pas pu être ajustée sur les trois critères suivants : temps depuis la dernière rechute, le statut du risque cytogénétique et les niveaux de β 2-microglobuline).

La comparaison indirecte du protocole KdD avec le protocole PomVd a été ajustée sur 9 de ces 13 facteurs pronostiques : temps depuis le diagnostic, ISS, âge, clairance de la créatinine, statut ECOG, exposition au bortézomib, exposition au lénalidomide, réfractaire à la dernière ligne de traitement reçue, nombre de traitements antérieurs reçus.

Les comparaisons ont été réalisées dans des sous-groupes de patients de l'étude CANDOR :

- **Comparaison KdD versus DVd :**
 - o **dans le sous-groupe de patients de l'étude CANDOR non réfractaires à un inhibiteur du protéasome** soit **67%** (210/312 patients) de la population de l'étude (correspond à 100% de la population de l'étude CASTOR selon les critères d'inclusion). Par ailleurs, après « matching », la taille effective de l'échantillon de patients issus de l'étude CANDOR n'était plus que de 82/312 patients (soit **26%** des patients de l'étude CANDOR).
 - o **dans le sous-groupe des patients exposés au bortézomib** correspondant à **60%** (187/312 patients) de la population de l'étude CANDOR (avec une taille effective d'échantillon de 154/312 patients après « matching » soit **50%** de la population de l'étude CANDOR). A noter que les patients exposés au bortézomib représentaient **65%** des patients de l'étude CASTOR.
- **Comparaison KdD versus PomVd : dans le sous-groupe de patients de CANDOR ayant reçu du lénalidomide** soit **39%** (123/312 patients) de la population de l'étude (correspond à la population de l'étude OPTIMISMM selon les critères d'inclusion). Par ailleurs, après « matching », la taille effective d'échantillon de patients issus de l'étude CANDOR n'était plus que de 35/312 patients (soit **11%** des patients de l'étude CANDOR).

Les résultats suggèrent une différence statistiquement significative en faveur du protocole KdD par rapport aux protocoles DVd et PomVd en termes de survie sans progression et une absence de différence statistiquement significative en termes de survie globale (avec cependant une immaturité des données de survie globale dans l'étude CANDOR). Cependant ces comparaisons indirectes ne permettent pas une évaluation sans biais de la quantité d'effet du protocole KdD par rapport aux protocoles DVd et PomVd, même après l'utilisation d'une approche par modélisation statistique (ajustement par matching), en raison :

- D'une taille d'échantillon fortement diminuée dans l'étude CANDOR après « matching », parfois très faible, proche de 30, valeur en-dessous de laquelle il est recommandé ne pas faire de telles analyses. En effet, les performances sur de petits échantillons ont été montrées invalides par simulation ³²;
- Des incertitudes quant à une répartition identique des variables pronostiques et prédictives connues ou inconnues entre les études pouvant être à l'origine d'une hétérogénéité des effets thérapeutiques (certains facteurs de confusion pouvant être non observés ou non mesurables ou aucun ajustement n'a pu être effectué). Dans le cas de MAIC non ancrées, il est nécessaire de disposer d'estimation précise de l'effet étudié, avec ajustement sur tous les facteurs pronostiques, pour éviter tout biais de confusion résiduel lié à des différences non observées. Les cliniciens ont sélectionné 13 facteurs de confusion potentiels, mais ils ne sont pas tous retenus dans les analyses. Il serait important de connaître la force pronostique de ces variables pour quantifier le biais résiduel potentiel lié à l'absence de leur prise en compte.

³² Hastswell AJ, Freemantle N, Baio G et al. The effect of model misspecification in unanchored matching-adjusted indirect comparison (MAIC): results of a simulation study. *Value in Health* 2020.

Au total, ces comparaisons indirectes non ancrées sont sources de biais liés à la non prise en compte de facteurs de confusion ou d'interaction non mesurés ou avec déséquilibres résiduels, basées sur un nombre d'essais limité (ici, un par comparateur) et de petits effectifs (jusque une taille d'échantillon de 35 patients), rendant les résultats peu robustes. Elles sont pour ces raisons de faible niveau de preuve et ne permettent pas de tirer de conclusions 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. Aucune donnée comparative n'est disponible par rapport aux trithérapies pouvant être utilisées en 2^{ème} ligne et plus qui comportent du lénalidomide.

09.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CANDOR dans des analyses exploratoires à l'aide de l'échelle EORTC QLQ-C30. De plus l'étude CANDOR est une étude réalisée en ouvert, de ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère. En raison des limites méthodologiques (absence de double aveugle, absence de gestion de l'inflation du risque alpha), les résultats ne sont pas présentés.

09.3 Tolérance

9.3.1 Données issues de l'étude clinique CANDOR

Les données de tolérance rapportées ci-après sont celles de l'analyse principale du 14/07/2019, après un suivi médian de 16,9 mois pour le groupe KdD et 16,3 mois pour le groupe Kd. Au total, au 14/07/2019, 461 patients (308 dans le groupe KdD et 153 dans le groupe Kd), ont reçu au moins une dose d'un traitement de l'étude et constituent la population de tolérance.

La durée médiane de l'exposition à au moins un traitement de l'étude a été de 70,14 semaines dans le groupe KdD et de 40,29 semaines dans le groupe Kd. La durée médiane d'exposition au carfilzomib a été de 58,36 semaines dans le groupe KdD et de 40,29 semaines dans le groupe Kd, correspondant respectivement à un nombre médian de cycles de carfilzomib de 15 et 11 cycles. Dans le groupe KdD, la durée médiane d'exposition au daratumumab a été de 68,14 semaines, correspondant à un nombre médian de cycles de daratumumab de 17 cycles.

La quasi-totalité des patients a rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 99,4% (306/308) des patients dans le groupe KdD et 96,1% (147/153) des patients dans le groupe Kd. Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$) lors du traitement par KdD ont été par rapport à Kd : les thrombocytopénies (37,3% vs 29,4%), les anémies (32,8% vs 31,4%), les diarrhées (31,5% vs 14,4%), l'hypertension (30,5% vs 27,5%), les infections des voies respiratoires supérieures (29,2% vs 22,9%), les troubles psychiatriques (25,0 vs 21,6%) et la fatigue (24,4% vs 18,3%).

L'incidence des EI de grade 3 ou 4 a été de 82,1% dans le groupe KdD et 73,9% dans le groupe Kd. En particulier les EI de grade 3 ou 4 suivants ont été rapportés le plus fréquemment dans le groupe KdD par rapport au groupe Kd : thrombocytopénie (24,4% vs 16,3%), l'hypertension (17,5% vs 13,1%) et l'anémie (16,6% vs 14,4%). L'incidence des EI graves a été de 56,2% dans le groupe KdD et 45,8% dans le groupe Kd.

Un EI a conduit à l'arrêt du traitement par carfilzomib chez 21,1% des patients du groupe KdD et 21,6% des patients du groupe Kd. Des EI ont conduit à l'arrêt du traitement par daratumumab chez 9,1% des patients du groupe KdD.

Au total 38 décès ont été rapportés au cours de l'étude comme potentiellement liés à un EI survenu pendant le traitement : 30 décès dans le groupe KdD (9,7% des patients) et 8 décès dans le groupe Kd (5,2% des patients). Les causes de décès les plus fréquentes (fréquence $\geq 1\%$ dans l'un ou l'autre des deux groupes KdD versus Kd), rapportées par classe de systèmes d'organes (SOC) et termes préférentiels, ont été les chocs septiques (1,6% versus 0,7%), un myélome plasmocytaire

(1,3% versus 1,3%), un sepsis (1,0% versus 1,3%) et une pneumonie (1,3% versus 0,0%). Il est noté que si on considère les patients âgés de ≥ 65 ans, 20 patients (13,7%) du groupe KdD et 2 patients (2,6%) du groupe Kd ont eu des EI ayant entraîné le décès, en comparaison de 10 patients (6,2%) du groupe KdD et 6 patients (7,8%) du groupe Kd âgés de < 65 ans.

► Concernant les EI d'intérêt particulier

La **toxicité cardiaque** est un risque important identifié avec le carfilzomib (insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, ischémie myocardique, infarctus du myocarde et arrêt cardiaque). Pour rappel un surcroît de toxicité cardiaque de carfilzomib plus dexaméthasone par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone avec en particulier des insuffisances cardiaques, avait été observée dans l'étude ENDEAVOR³³. Il est souligné par ailleurs dans le RCP que l'incidence de certains événements indésirables (y compris l'insuffisance cardiaque) dans les études cliniques a été plus élevée chez les patients de 75 ans et plus, que chez les patients âgés de moins de 75 ans. La toxicité cardiaque ne semble pas augmentée avec l'ajout du daratumumab dans la population de tolérance, cependant les nombres d'événements sont faibles pour tirer des conclusions robustes (insuffisance cardiaque : 10,5% dans le groupe Kd vs 7,5% dans le groupe KdD, maladie cardiaque ischémique : 3,3% vs 4,2%, infarctus du myocarde : 0,7% vs 1,3%). En revanche l'hypertension est plus fréquente dans le groupe KdD, notamment l'hypertension de grade 3 ou 4 (17,5% dans le groupe KdD vs 13,1% dans le groupe Kd). A noter que selon le RCP « l'incidence globale des affections cardiaques (événements de tout grade) dans le sous-groupe de patients présentant des antécédents de maladies vasculaires ou d'hypertension était de 29,9 % versus 19,8 % (KdD versus Kd) et 30,6 % versus 18,1 %, respectivement ».

Réactions à la perfusion : une réaction à la perfusion a été rapportée pour DARZALEX (daratumumab) chez 18,2% des patients, dont 12,3% des patients ayant eu une réaction à la première perfusion. Les réactions à la perfusion rapportée avec carfilzomib ont par ailleurs été plus fréquentes dans le groupe KdD par rapport au groupe Kd (40,9% vs 28,1%).

Les **neuropathies périphériques** de grade 2 et plus ont aussi été plus fréquentes dans le groupe KdD (10,1 % vs 3,9 % dans le bras Kd).

9.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de KYPROLIS (carfilzomib) (version 12.0 en date du 1^{er} septembre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Toxicité cardiaque (insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, ischémie myocardique, infarctus du myocarde et arrêt cardiaque) - Toxicités pulmonaires - Hypertension pulmonaire - Dyspnée - Hypertension y compris crises d'hypertension - Insuffisance rénale aiguë - Micro-angiopathie thrombotique - Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) - Réactivation du virus de l'hépatite B
Risques importants potentiels	- Leucoencéphalopathie multifocale progressive
Informations manquantes	- Aucune

9.3.3 Données issues des PSUR

Les dernières données disponibles sont les données du **PBRER/PSUR n°10** du 14 Septembre 2020 couvrant la période du 20 janvier 2020 au 19 juillet 2020.

³³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 24/01/2018 pour l'inscription de KYPROLIS 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.

Un nouveau signal de tolérance, concernant la pancréatite aiguë, a été identifié au cours de cette période et le risque a été confirmé. Le RCP va être révisé prochainement pour inclure ce risque.

Un autre signal de tolérance, concernant l'arythmie cardiaque, est en cours d'évaluation par le PRAC.

9.3.4 Données issues du RCP

« 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

Affections cardiaques

Des cas d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque (par exemple insuffisance cardiaque congestive, œdème pulmonaire, diminution de la fraction d'éjection), d'une ischémie myocardique et d'un infarctus du myocarde ont été observés après l'administration de Kyprolis. Un décès dû à un arrêt cardiaque est survenu dans les 24 heures suivant l'administration de Kyprolis et des cas d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde d'issue fatale ont été rapportés. Pour les relations effet dose potentielles, voir rubrique 4.8.

Bien qu'une hydratation adéquate soit nécessaire avant la perfusion du cycle 1, tous les patients doivent être surveillés pour détecter des signes de surcharge hydrique, en particulier les patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque. 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 4.2).

En cas d'événements cardiaques de grade 3 ou 4, suspendre le traitement par Kyprolis jusqu'à résolution. La reprise du traitement à la dose réduite d'un palier ne sera envisagée qu'après une évaluation de la balance bénéfique/risque (voir rubrique 4.2).

Le risque d'insuffisance cardiaque est majoré chez les patients âgés (≥ 75 ans). Le risque d'insuffisance cardiaque est également majoré chez les patients asiatiques.

Une évaluation approfondie des facteurs de risque cardiovasculaire avant de débiter le traitement est recommandée.

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 cardiologique complète, avant de débiter le traitement par Kyprolis. Cette évaluation a pour objectif d'optimiser l'état du patient, avec une attention particulière portée au contrôle de la tension artérielle et à la gestion de l'hydratation. Par la suite, les patients doivent être traités avec précaution et rester sous surveillance étroite.

[...]

Hypertension pulmonaire

Une hypertension pulmonaire a été rapportée chez des patients traités par Kyprolis. Certains de ces événements ont été fatals. Procéder à une évaluation adaptée. En cas d'hypertension pulmonaire,

suspendre Kyprolis jusqu'à résolution ou retour aux valeurs initiales et envisager de reprendre le traitement par Kyprolis en fonction d'une évaluation de la balance bénéfice/risque (voir rubrique 4.2).

[...]

Hypertension

Des cas d'hypertension, notamment des crises et des urgences hypertensives, ont été observés avec Kyprolis. Certains de ces événements ont été fatals. Des cas d'hypertension ont été rapportés plus fréquemment chez des patients ayant reçu Kyprolis en association avec le daratumumab dans l'étude 20160275. Il est recommandé que l'hypertension soit contrôlée préalablement à l'initiation du traitement et pendant le traitement. Tous les patients traités par Kyprolis doivent faire l'objet d'une surveillance régulière de l'hypertension et d'un traitement si nécessaire. Si l'hypertension ne peut être maîtrisée, la dose de Kyprolis doit être réduite. En cas de crises hypertensives, suspendre Kyprolis jusqu'à résolution ou retour aux valeurs initiales et envisager de reprendre le traitement par Kyprolis en fonction d'une évaluation de la balance bénéfice/risque (voir rubrique 4.2).

[...]

Événements thromboemboliques veineux

Des cas d'événements thromboemboliques veineux, notamment de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires d'issue fatale, ont été rapportés chez les patients traités par Kyprolis.

Les patients présentant des facteurs de risque connus de maladie thromboembolique, notamment antécédent de thromboses, doivent être étroitement surveillés.

Une thromboprophylaxie doit être envisagée sur la base d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Hépatotoxicité

Des cas d'insuffisance hépatique, incluant des cas d'issue fatale, ont été rapportés. Kyprolis peut entraîner des élévations des transaminases sériques (voir rubrique 4.8). La dose doit être diminuée ou le traitement interrompu tel qu'approprié (voir rubrique 4.2). Les enzymes hépatiques et la bilirubine doivent être surveillées à l'initiation du traitement et chaque mois pendant le traitement par carfilzomib, quelles que soient les valeurs initiales.

[...]

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été rapportés chez des patients recevant Kyprolis.

Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été rapportés chez des patients recevant du carfilzomib.

Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'infection par le VHB avant l'initiation d'un traitement par carfilzomib. Pour les patients ayant une sérologie positive au VHB, une prophylaxie antivirale doit être envisagée. Une surveillance clinique et biologique des signes de réactivation du VHB doit être réalisée chez ces patients pendant le traitement et après l'arrêt du traitement. Un médecin spécialisé dans le traitement de l'infection par le VHB doit être consulté, si nécessaire. La sécurité de la reprise du traitement par carfilzomib, après que la réactivation du VHB a été contrôlée

de façon adéquate, n'est pas connue. Par conséquent, la reprise du traitement doit être discutée avec un médecin spécialisé dans la prise en charge du VHB.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés chez des patients recevant du carfilzomib et ayant reçu ou recevant un traitement immunosuppresseur. [...] »

09.4 Résumé & discussion

KYPROLIS (carfilzomib) a obtenu le 17/12/2020 une AMM dans une extension d'indication en association à DARZALEX (daratumumab) et à la dexaméthasone (KdD) pour le traitement des patients ayant un myélome multiple et ayant reçu au moins un traitement antérieur (2ème ligne de traitement et plus). Selon le RCP, la posologie initiale de KYPROLIS (carfilzomib) dans cette indication est de 20 mg/m² (pouvant être augmentée à 56 mg/m²), administrée par perfusion intraveineuse (IV), pendant deux jours consécutifs, chaque semaine pendant trois semaines suivies d'une période de repos sans traitement de 12 jours. Le traitement peut être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Le daratumumab (DARZALEX) est administré aussi par voie IV ; avec une dose fractionnée de 8 mg/kg les jours 1 et 2 du cycle 1, puis une fois par semaine les jours 8, 15 et 22 du cycle 1 et les jours 1, 8, 15 et 22 du cycle 2, puis toutes les 2 semaines durant 4 cycles (cycles 3 à 6), puis toutes les 4 semaines durant les cycles suivants ou jusqu'à la progression de la maladie. La dexaméthasone est administrée par voie orale ou intraveineuse.

La demande de prise en charge de KYPROLIS (carfilzomib) repose sur l'étude CANDOR, étude clinique de phase 3, contrôlée, randomisée, ouverte, de supériorité, réalisée chez 466 patients en rechute ou en progression, ayant reçu une à trois lignes de traitement antérieures. Son objectif principal était de démontrer la supériorité de l'association carfilzomib plus daratumumab plus dexaméthasone (protocole KdD) en termes de survie sans progression (SSP) par rapport à l'association carfilzomib plus dexaméthasone (protocole Kd).

► Efficacité (dont qualité de vie)

Au total, 466 patients ont été randomisés dans l'étude (312 dans le groupe KdD et 154 dans le groupe Kd). Dans l'étude CANDOR, l'âge médian des patients était de 64 ans, avec un score ISS à l'inclusion de I ou II pour 81% d'entre eux. Près de 46% des patients avaient reçu une seule ligne de traitement antérieure. Environ 92% des patients avaient reçu un inhibiteur du protéasome (et 33% étaient réfractaires à un traitement antérieur incluant un IP) et 42% des patients avaient reçu du lénalidomide (et 33% étaient réfractaires à un traitement antérieur incluant du lénalidomide). La proportion de patients ayant reçu un traitement antérieur incluant un IMiD a été de 67,8%. Les patients n'avaient pas reçu d'anticorps anti-CD38 antérieurement (sauf 1 patient).

Lors de l'analyse principale, avec un suivi médian de 16,9 mois pour le groupe KdD et 16,3 mois pour le groupe Kd, la médiane de SSP évaluée par un comité indépendant en aveugle a été non atteinte dans le groupe KdD (IC95% [non estimable – non estimable]) et de 15,8 mois dans le groupe Kd (IC95% [12,1 – non estimable]) (HR = 0,630 ; IC95 % [0,464- 0,854], différence statistiquement significative). Une actualisation des données de SSP est disponible à la date de la deuxième analyse intermédiaire de la SG (critère secondaire hiérarchisé), avec une médiane de SSP atteinte dans le groupe KdD de 28,6 mois (IC95% [22,7 ; NE] versus 15,2 mois (IC95% [11,1 ; 19,9]) dans le groupe Kd, soit un gain absolu de 13,4 mois en faveur du protocole KdD.

Trois critères de jugement secondaires hiérarchisés ont également été évalués lors de l'analyse principale dans cette étude :

- Le taux de réponse globale évalué par un comité indépendant a été de 84,3% (IC95% [79,8 ; 88,1]) dans le groupe KdD versus 74,7% (IC95% [67,0 ; 81,3]) dans le groupe Kd, soit une différence en valeur absolue de + 9,6% en faveur du groupe KdD (différence statistiquement significative).

- Le taux de négativation de la maladie résiduelle minimale (MRD[-]CR) à 12 mois, évalué par un comité indépendant chez les patients ayant obtenu une réponse complète, a été de 12,5% (IC95% [9,0 ; 16,7]) dans le groupe KdD versus 1,3% (IC95% [0,2 ; 4,6]) dans le groupe Kd, soit une différence en valeur absolue de 11,2% (différence statistiquement significative).
- La survie globale, avec des données non matures à la date de l'analyse principale (correspondant à la première analyse intermédiaire pour la SG) : les médianes étaient non atteintes dans les deux groupes, avec une différence non statistiquement significative.

Les données de qualité de vie des patients dans l'étude CANDOR étaient uniquement exploratoires.

Le laboratoire a de plus réalisé une comparaison indirecte du protocole KdD par rapport à deux trithérapies pouvant être utilisées en 2ème ligne et plus, comportant un IP et pas de lénalidomide:

- la trithérapie associant le daratumumab, le bortézomib et la dexaméthasone (protocole DVd) ;
- et la trithérapie associant le pomalidomide, le bortézomib et la dexaméthasone (protocole PomVd).

En raison des limites inhérentes à ces comparaisons indirectes de type MAIC, en particulier le biais potentiel dû à des facteurs de confusion non observés ou non mesurables, et compte tenu du faible nombre de patients issus de l'étude CANDOR considérés pour les comparaisons (analyses dans des sous-groupes, avec taille effective d'échantillon fortement réduite après « matching ») et de l'immaturation des données de survie globale dans l'étude CANDOR, les résultats 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 2ème ligne et plus, comportant un IP et pas de lénalidomide.

Aucune comparaison directe ou indirecte n'a été réalisée avec les trithérapies pouvant être utilisés en 2ème ligne et plus qui comportent du lénalidomide.

► Tolérance

La quasi-totalité des patients a rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 99,4% (306/308) des patients dans le groupe KdD et 96,1% (147/153) des patients dans le groupe Kd. Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$) lors du traitement par KdD ont été par rapport à Kd : les thrombocytopénies (37,3% vs 29,4%), les anémies (32,8% vs 31,4%), les diarrhées (31,5% vs 14,4%), l'hypertension (30,5% vs 27,5%), les infections des voies respiratoires supérieures (29,2% vs 22,9%), les troubles psychiatriques (25,0 vs 21,6%) et la fatigue (24,4% vs 18,3%).

L'incidence des EI de grade 3 ou 4 a été de 82,1% dans le groupe KdD et 73,9% dans le groupe Kd.

Un EI a conduit à l'arrêt du traitement par carfilzomib chez 21,1% des patients du groupe KdD et 21,6% des patients du groupe Kd. Des EI ont conduit à l'arrêt du traitement par daratumumab chez 9,1% des patients du groupe KdD.

Au total 38 décès ont été rapportés au cours de l'étude comme potentiellement liés à un EI survenu pendant le traitement : 30 décès dans le groupe KdD (9,7% des patients) et 8 décès dans le groupe Kd (5,2% des patients), avec notamment si on considère les patients âgés de ≥ 65 ans, 20 patients (13,7%) du groupe KdD et 2 patients (2,6%) du groupe Kd ayant eu des EI ayant entraîné le décès.

Parmi les EI particuliers :

- La toxicité cardiaque est un risque important identifié avec le carfilzomib (insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, ischémie myocardique, infarctus du myocarde et arrêt cardiaque), en particulier chez les patients de 75 ans et plus. La toxicité cardiaque ne semble pas augmentée avec l'ajout du daratumumab dans la population de tolérance, cependant les nombres d'événements sont faibles pour tirer des conclusions robustes. A noter que selon le RCP « l'incidence globale des affections cardiaques (événements de tout grade) dans le sous-groupe de patients présentant des antécédents de maladies vasculaires ou d'hypertension était de 29,9 % versus 19,8 % (KdD versus Kd) et 30,6 % versus 18,1 %, respectivement ».
- Les réactions à la perfusion : les réactions à la perfusion rapportée avec carfilzomib ont été plus fréquentes dans le groupe KdD par rapport au groupe Kd (40,9% vs 28,1%).

- Les neuropathies périphériques de grade 2 et plus ont aussi été plus fréquentes dans le groupe KdD (10,1 % vs 3,9 % dans le bras Kd).

Les risques importants identifiés avec KYPROLIS (carfilzomib) dans le PGR sont : toxicité cardiaque (insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, ischémie myocardique, infarctus du myocarde et arrêt cardiaque), toxicités pulmonaires, hypertension pulmonaire, dyspnée, hypertension y compris crises d'hypertension, insuffisance rénale aiguë, micro-angiopathie thrombotique, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) et réactivation du virus de l'hépatite B.

► Discussion

L'étude CANDOR a permis de démontrer la supériorité de l'association de KYPROLIS (carfilzomib) à DARZALEX (daratumumab) et à la dexaméthasone (protocole KdD) par rapport à l'association carfilzomib plus dexaméthasone (protocole Kd), 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 et estimée à +13,4 mois dans une analyse de suivi.

Le choix de ce comparateur, pertinent à la date de la réalisation de l'étude, permet uniquement, prenant compte les limites décrites ci-après, de positionner le protocole KdD par rapport au protocole Kd et de déterminer l'apport de DARZALEX (daratumumab).

La Commission regrette le choix de ce schéma d'étude qui ne permet pas de déterminer l'efficacité et les effets indésirables de KYPROLIS (carfilzomib) dans l'association aux deux autres molécules dexaméthasone et daratumumab. Seul l'apport du daratumumab peut être évalué au sein de cette trithérapie.

S'agissant de l'évaluation du protocole KdD par rapport au protocole Kd dans l'étude CANDOR, la portée des résultats est limitée par les éléments suivants :

- l'hétérogénéité de la population en termes de nombres de lignes antérieures de traitement reçues (1 à 3) et d'exposition antérieure à un IMiD (qui n'était pas un critère d'inclusion dans l'étude). A noter que dans l'étude ENDEAVOR ayant évalué Kd versus Vd (avis de la CT du 24 janvier 2018 pour KYPROLIS), la majorité des patients (87%) avait été exposée antérieurement à un IMiD (lénalidomide ou thalidomide) et près de la moitié n'avaient pas reçu au préalable un traitement par IP ;
- la pertinence clinique limitée des résultats sur la négativation de la maladie résiduelle (MRD) chez les patients ayant eu une réponse complète, malgré une démonstration robuste de la supériorité du protocole KdD, celui-ci n'étant pas un critère de substitution démontré de la survie globale à ce jour ;
- 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 ;
- les données de qualité de vie considérées comme non robustes (critère de jugement exploratoire, absence de double aveugle, absence de gestion de l'inflation du risque alpha) ;
- les données disponibles limitées chez les patients âgés (≥ 75 ans) avec 43 patients âgés de plus de 75 ans (25 patients dans le groupe KdD et 18 patients dans le groupe Kd), ne permettant pas d'exclure une moindre efficacité de KdD par rapport à Kd dans une analyse exploratoire de la SSP (HR = 1,459 (IC 95 % : 0,504 ; 4,223) et le risque d'événements indésirables fatals élevé chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Le RCP précise par ailleurs que KdD être utilisé avec prudence chez les patients âgés de 75 ans et plus après avoir soigneusement examiné le rapport bénéfice/risque potentiel pour chaque individu.

La Commission souligne de plus 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, avec un surcroît de décès liés à un EI dans le groupe KdD en particulier chez les patients de plus de 65 ans.

Enfin, il persiste des incertitudes sur la place du protocole KdD, par rapport aux protocoles actuellement recommandés 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 2ème 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.

Il est à noter que les anticorps anti-CD38, tels que le daratumumab, sont maintenant recommandés dès la 1^{ère} ligne de traitement, quel que soit le statut d'éligibilité vis-à-vis de l'autogreffe de cellules souches périphériques, cependant il subsiste encore une partie de patients n'ayant pas reçu d'anticorps anti-CD38 et susceptibles de recevoir un anticorps anti-CD38 dans une ligne ultérieure.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, KYPROLIS (carfilzomib) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert.

09.5 Programme d'études

9.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Aucune.

9.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement du myélome multiple en rechute ou réfractaire en association au lénalidomide et à la dexaméthasone		
ARROW 2 (NCT03859427)	Etude de Phase 3 randomisée, en ouvert, comparative. Carfilzomib/Lénalidomide/Dexaméthasone (hebdomadaire) versus Carfilzomib/Lénalidomide/Dexaméthasone (bi-hebdomadaire)	31/05/2022
Traitement du myélome multiple en 1ère ou 2ème rechute en association au pomalidomide et à la dexaméthasone		
SELECT (NCT04191616)	Etude de Phase 2 en ouvert, non comparative. Carfilzomib/pomalidomide/dexaméthasone (KPd)	08/07/2025

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1^{ère} ligne 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 amélioré la durée de survie des patients âgés de moins de 65-70 ans³⁴. Récemment DARZALEX (daratumumab) a intégré la stratégie thérapeutique en 1^{ère} ligne, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ASCP, en association à des protocoles comportant un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID (lénelidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome IP (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan^{35,36,37}.

Il n'existe pas de traitement standard d'une première rechute ou d'une progression du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie³⁸. 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 du patient et des comorbidités.

Au cours de la dernière décennie, des médicaments ont été intégrés dans l'arsenal thérapeutique à partir de la 2^{ème} ligne de traitement tels que le daratumumab (DARZALEX), l'ixazomib (NINLARO), le carfilzomib (KYPROLIS) ou le pomalidomide (IMNOVID), en association au bortézomib (VELCADE) ou au lénelidomide (REVLIMID) et à la dexaméthasone^{39,40,41,42}. L'IMWG recommande en première rechute de tenir compte du statut réfractaire ou non au lénelidomide et de l'exposition préalable au daratumumab en première ligne⁴³. Ces médicaments utilisés en trithérapie ont démontré un gain en survie sans progression par rapport aux associations bortézomib/dexaméthasone (Vd) ou lénelidomide/dexaméthasone (Rd). KYPROLIS (carfilzomib) en association à Rd est à ce jour le seul traitement à avoir démontré un gain en survie globale (+7,9 mois) par rapport au protocole Rd administré seul. Par ailleurs, KYPROLIS (carfilzomib) en association à la dexaméthasone (bithérapie) a démontré un gain en survie sans progression (+9,3 mois) par rapport au protocole Vd⁴⁴.

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par VELCADE (bortézomib) et REVLIMID (lénelidomide), 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 ultérieures⁴⁵. FARYDAK (panobinostat) en association au

³⁴ Brenner H, Gondas A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111: 2521-6

³⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020 pour DARZALEX en association au protocole VTD.

³⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020 pour DARZALEX en association au protocole Rd.

³⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020 pour DARZALEX en association au protocole MPV.

³⁸ Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Disponible sur le site :

<http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009%281%29.pdf> (consulté le 10/10/2020)

³⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21/02/2018 pour DARZALEX en association au lénelidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur.

⁴⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 5/07/2017 et du 21/02/2018 pour NINLARO en association avec le lénelidomide et la dexaméthasone chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

⁴¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21/02/2018 pour KYPROLIS en association avec le lénelidomide et la dexaméthasone chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

⁴² HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour IMNOVID en association au bortézomib et à la dexaméthasone chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénelidomide.

⁴³ Moreau P, Kumar S, San Miguel J. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2021 ; 22: e105-18.

⁴⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 24/01/2018 pour l'inscription de KYPROLIS 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.

⁴⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020 pour IMNOVID en association à la dexaméthasone.

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^{46,47}. 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 IP⁴⁸.

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 traitement⁴⁹.

Place de KYPROLIS (carfilzomib), en association à DARZALEX (daratumumab) et dexaméthasone, dans la stratégie thérapeutique :

La Commission rappelle que l'étude CANDOR comportait KYPROLIS (carfilzomib) dans les 2 groupes de traitements, ce qui ne permet pas d'évaluer 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 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.

⁴⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/11/2017 pour DARZALEX.

⁴⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 17/04/2019 pour DARZALEX.

⁴⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 18/11/2020 pour SARCLISA.

⁴⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 16/12/2020 pour BLENREP.

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 (daratumumab), 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.

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.

- ▮ La spécialité KYPROLIS (carfilzomib) est un médicament à visée curative.

- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de KYPROLIS (carfilzomib) dans le cadre de son association avec DARZALEX (daratumumab) et dexaméthasone (protocole KdD) est non établi au vu du schéma de l'étude CANDOR qui comportait KYPROLIS (carfilzomib) dans les 2 groupes de traitements (groupe carfilzomib + daratumumab + dexaméthasone versus carfilzomib + dexaméthasone). L'étude permet uniquement d'évaluer l'intérêt d'ajouter DARZALEX (daratumumab).

- ▮ Il existe des alternatives chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur, notamment en 2^{ème} ligne le daratumumab (DARZALEX), l'ixazomib (NINLARO) ou le pomalidomide (IMNOVID), en association au bortézomib (VELCADE) ou au lénalidomide (REVLIMID) et à la dexaméthasone, ainsi que les autres protocoles comportant KYPROLIS (carfilzomib) en association à la dexaméthasone ou au lénalidomide et à la dexaméthasone (cf. Rubrique 05).

- ▮ Bien qu'il soit impossible d'établir le rapport efficacité/effets indésirables de KYPROLIS (carfilzomib) au sein de cette triple association, le protocole KDd est une option de traitement chez les patients avec un myélome multiple en 2^{ème} ligne de traitement et plus. Néanmoins la Commission souligne les incertitudes sur la place du protocole KdD par rapport aux autres protocoles recommandés en raison de l'absence de donnée de comparaison robuste à ces protocoles. 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 (daratumumab), 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 (cf. Rubrique 09).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur,
- de l'absence de réponse au besoin identifié en raison :
 - o d'un impact non démontré sur la morbi-mortalité et la qualité de vie (cf. Rubrique 08.4 Résumé et discussion),
 - o de l'absence d'éléments permettant d'étayer un impact sur le parcours de soins et/ou de vie,

KYPROLIS (carfilzomib) en association à DARZALEX (daratumumab) et à la dexaméthasone n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KYPROLIS est important dans l'indication « 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. »

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant :

- la démonstration de supériorité du protocole associant KYPROLIS (carfilzomib) à DARZALEX (daratumumab) et à la dexaméthasone (protocole KdD) par rapport au protocole associant KYPROLIS (carfilzomib) à la dexaméthasone (protocole Kd), en termes de survie sans progression dans l'étude CANDOR, avec un gain considéré comme cliniquement pertinent,
- mais l'impossibilité de déterminer l'apport thérapeutique de KYPROLIS (carfilzomib), en association, au vu du schéma de l'étude CANDOR :
 - * qui comportait KYPROLIS (carfilzomib) dans les deux groupes de traitement,
 - * et qui permet donc d'évaluer l'intérêt d'ajouter du daratumumab à carfilzomib plus dexaméthasone,

la Commission considère par défaut que KYPROLIS, en association à DARZALEX et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie.

Au vu du schéma de l'étude CANDOR, la Commission serait uniquement en mesure d'évaluer l'apport de DARZALEX (daratumumab), en association à carfilzomib et à dexaméthasone, ce qui n'est pas l'objet de la demande.

011.3 Population cible

La population cible de KYPROLIS (carfilzomib) en association à DARZALEX (daratumumab) et la dexaméthasone (KdD) est représentée par les patients ayant un myélome multiple et ayant reçu au moins un traitement antérieur (2^{ème} ligne de traitement et plus). Selon une étude réalisée à partir des registres de cancers du réseau Francim, l'incidence nationale du myélome multiple est estimée à 5 442 patients en 2018.²

Le pourcentage de patients asymptomatiques relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 % et 20 %.^{50,51} Par conséquent, l'incidence des patients nécessitant un traitement est estimée entre 4 354 et 4 626 patients.

En considérant d'après une étude européenne⁵² que le recours à un traitement de 2^{ème} ligne concerne 60 à 70 % des patients traités, la population cible de KYPROLIS (carfilzomib) en 2^{ème} ligne de traitement peut être estimée entre 2 612 et 3 238 patients. Il existe aussi potentiellement des patients qui recevront le protocole KdD en troisième ligne et plus, cependant ce nombre de patients ne peut être quantifié.

La population cible de la trithérapie KdD est déjà incluse dans celle correspondant aux deux indications précédentes de KYPROLIS (carfilzomib) en 2^{ème} ligne et plus (KYPROLIS en association à la dexaméthasone seule (protocole Kd) et KYPROLIS (carfilzomib) en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (protocole KRd)).

Estimation

Au vu de ces éléments, la population cible incidente de KYPROLIS (carfilzomib), en association à DARZALEX (daratumumab) et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en 2^{ème} ligne et plus est au maximum de 3 240 patients par an.

012 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Autres demandes

Au regard du schéma de l'étude CANDOR, qui permet uniquement d'évaluer l'intérêt d'ajouter DARZALEX (daratumumab) en association à KYPROLIS (carfilzomib) et dexaméthasone, la Commission souhaite que le laboratoire exploitant de DARZALEX (daratumumab) dépose une demande d'AMM en Europe, à l'instar de l'AMM obtenue aux Etats-Unis dans cette indication, afin que l'apport de DARZALEX puisse être reconnu à juste titre.

La Commission se tient prête à évaluer DARZALEX (daratumumab) dans cette indication dès qu'une AMM aura été obtenue.

⁵⁰ Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. *Amer Soc Hematol; Hematology* 2005:340-345.

⁵¹ He Y, Wheatley K, Clark O, Glasmacher A, Ross H, Djulbegovic B. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1.

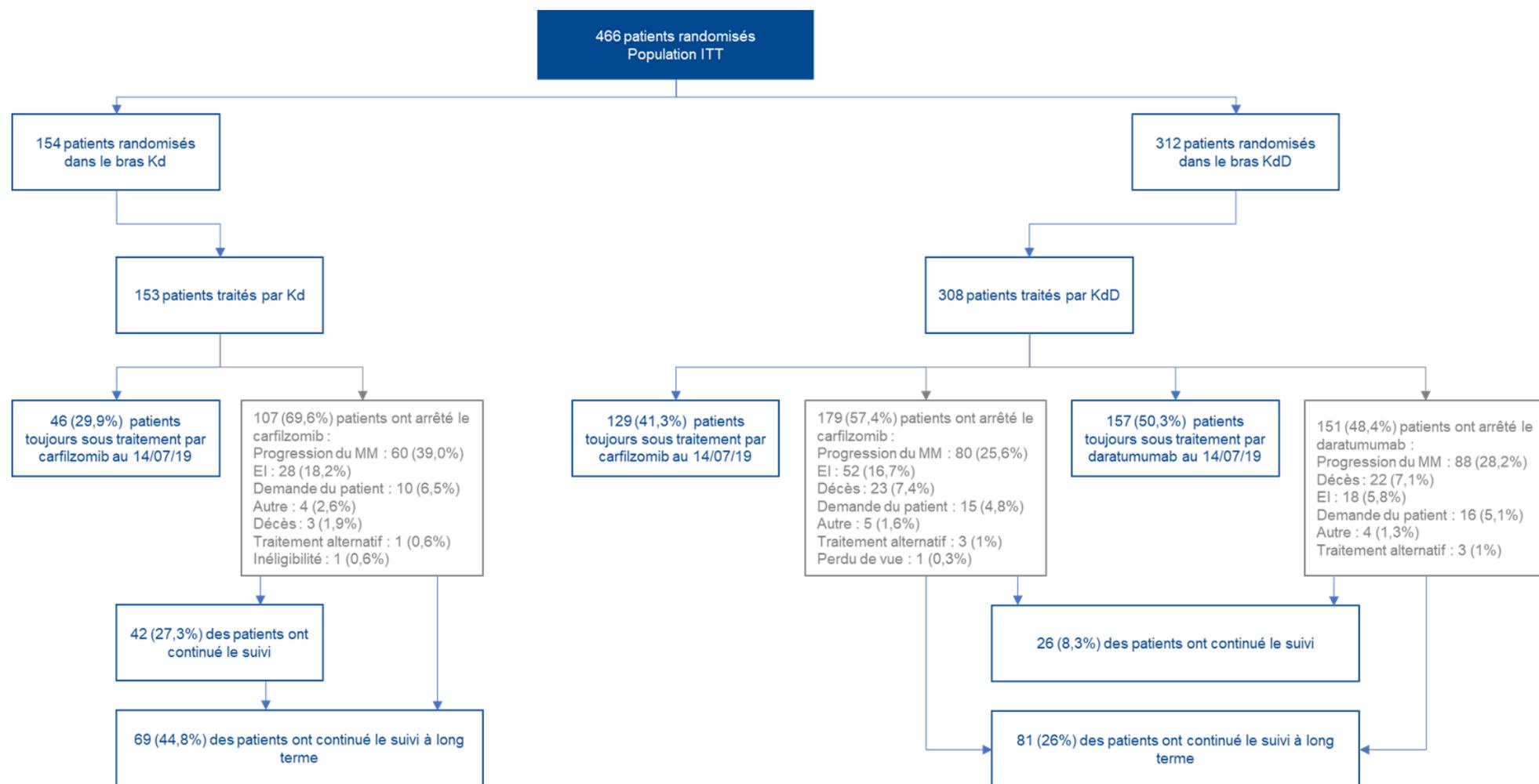
⁵² Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos MV, Schoen P, Yong K. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol.* 2016 Oct;175(1):66-76.

013 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

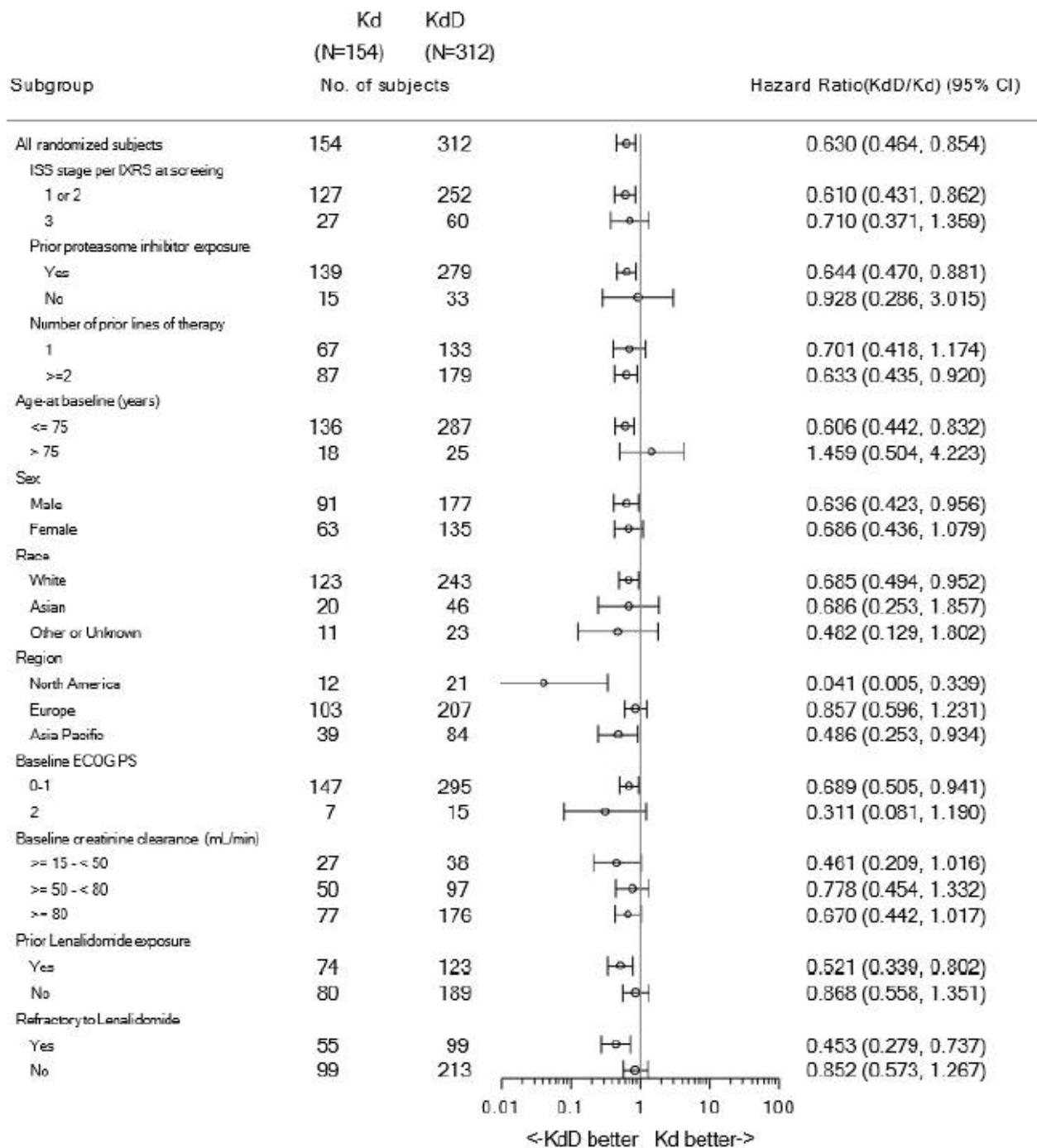
Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 5 février 2021 Date d'examen : 24 mars 2021 Date d'adoption : 7 avril 2021 Date d'audition du laboratoire : 5 mai 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>KYPROLIS 10 mg, poudre pour solution pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 10 mg (2 mg/mL) (CIP : 34009 550 264 2 6) <u>KYPROLIS 30 mg, poudre pour solution pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 30 mg (2 mg/mL) (CIP : 34009 550 264 3 3) <u>KYPROLIS 60 mg, poudre pour solution pour perfusion</u> 1 flacon(s) en verre (CIP : 34009 550 150 1 7)
Demandeur	AMGEN
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19 novembre 2015 Date des rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none">• Extension d'indication « en association à la dexaméthasone seule dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur » (29 juin 2016)• Extension d'indication « en association avec le daratumumab et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur » (17 décembre 2020) 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.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (3 juin 2008) Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux spécialistes et services d'hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01XX45

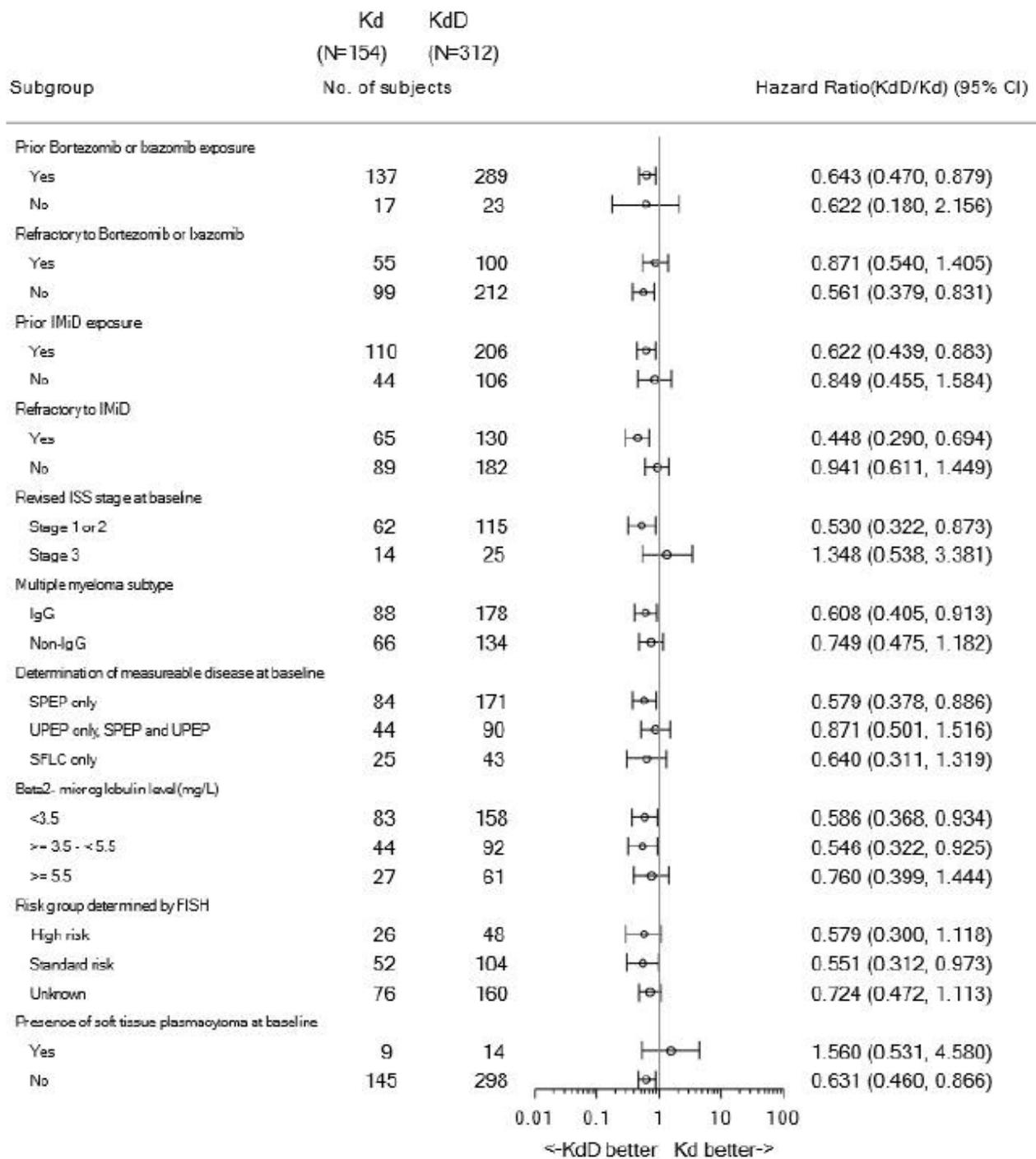
* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Annexe 1. Diagramme de répartition des patients, population ITT – étude CANDOR



Annexe 2. Analyses en sous-groupes de la SSP, population ITT, analyse du 14/07/2019 – étude CANDOR





0.000 0.500 1.000