

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale

Carfilzomib

Nom commercial

KYPROLIS®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2023

Version : 6

Création : 07/2018

Révision : 01/2023

INDICATIONS AMM

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003790/WC500197692.pdf

- En **trithérapie**, 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**.

Date AMM

■ 19/11/2015

Avis de la Transparence

■ 25/05/2016; 22/11/2017 (nouveaux dosages) ; 21/02/2018 (réévaluation/demande du labo)

Agrément aux collectivités

■ 18/07/2018

Liste en sus

■ 18/07/2018

SMR : important

ASMR : III (modérée) 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, compte-tenu :

- de la supériorité de la **trithérapie** (KYPROLIS® + lénalidomide + dexaméthasone) par rapport à l'association lénalidomide + dexaméthasone en termes de **survie sans progression** (gain absolu de 8,7 mois),

- de la supériorité désormais montrée par rapport à l'association lénalidomide + dexaméthasone en termes de **survie globale** (gain absolu de 7,9 mois),

- du profil de tolérance de la trithérapie, 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).

KYPROLIS® en trithérapie est un traitement de 2^{ème} ligne chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute. 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 2^{ème} ligne (bortézomib + dexaméthasone et lénalidomide + dexaméthasone)**. Le choix entre l'instauration des 2 schémas posologiques repose notamment sur la prise en compte des **résultats en survie globale mis au regard de la toxicité cardiaque**. 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.

Pertinence scientifique

► **Etude ASPIRE/PX-171-009** (Stewart AK et al, 2015 ; Siegel DS et al, 2018) : essai de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, ayant inclus **792** patients adultes et dont l'objectif principal était de comparer le protocole carfilzomib/lénalidomide/dexaméthasone (KRd) au protocole lénalidomide/dexaméthasone (Rd) en termes de **survie sans progression** chez des patients ayant un **myélome multiple en rechute** (environ 43 % de patients traités en L2 et 33 % en L3). Cette étude démontre une réduction statistiquement significative du **risque de progression ou de décès** de 31% (HR=0,690 ; IC à 95 % : [0,570 ; 0,834], p=0,0001) en faveur de KRd vs Rd, ce qui correspond à une **amélioration de la durée médiane de SSP de +8,7 mois** en valeur absolue en faveur de KRd (respectivement médianes de survie sans progression de 26,3 mois versus 17,6 mois). Lors de **l'analyse finale de la survie globale**, 129 patients (32,6 %) du groupe KRd et 98 patients (24,7 %) du groupe Rd étaient encore en vie. L'analyse a montré une **médiane de survie globale** (IC à 95 %) de 48,3 mois [42,4 ; 52,8] pour le groupe KRd et de 40,4 mois [33,6 ; 44,4] pour le groupe Rd, **soit un gain absolu de +7,9 mois** (HR=0,794, IC à 95 % : [0,667 ; 0,945], p=0,0045).

Données concernant les effets indésirables (EI) : Interruptions de traitement pour EI : 19,9% (KRd) et 21,5% (Rd). EI de **grade ≥ 3** : 87,0% (KRd) et 83,3% (Rd). EI de **grade ≥ 3** d'intérêt (KRd vs Rd) : insuffisance rénale aiguë (3,8% vs 3,3%), insuffisance cardiaque (4,3% vs 2,1%), ischémie myocardique (3,8% vs 2,3%), hypertension (6,4% vs 2,3%), thrombocytopenie (20,2% vs 14,9%) et neuropathie périphérique (2,8% vs 3,1%).

► **Recommandations EHA/ESMO (2021)**

- 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**.

Date AMM	■ 29/06/2016
Avis de la Transparence	■ <u>24/01/2018</u>
Agrément aux collectivités	■ <u>18/07/2018</u>
Liste en sus	■ <u>18/07/2018</u>

SMR : important

ASMR : 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.

Pertinence scientifique

► **Etude ENDEAVOR/2011-003** (Dimopoulos MA et al, 2016 & 2017) : essai de phase III, multicentrique, randomisé, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance de la bithérapie associant le carfilzomib avec la dexaméthasone (Kd) vs l'association VELCADE® et dexaméthasone (Vd), chez **929** patients adultes souffrant d'un **myélome multiple en rechute** préalablement traités par 1 à 3 traitements antérieurs. L'analyse finale de la **survie sans progression** a été réalisée après un suivi médian de 11,9 mois dans le groupe Kd et de 11,1 mois dans le groupe Vd. La **médiane de survie sans progression** a été de 18,7 mois dans le groupe Kd et de 9,4 mois dans le groupe Vd. L'étude montre ainsi une augmentation de la survie sans progression dans le groupe Kd, **avec un gain absolu de +9,3 mois** (HR=0,533, IC95 % [0,437 ; 0,651], p<0,0001). L'analyse finale de la **survie globale** (critère secondaire) a quant à elle été réalisée avec 80% (398/496) de décès. Elle a montré une **médiane de survie globale** de 47,6 mois [42,5 ; NE] pour le groupe Kd et de 40,0 mois [32,6 ; 42,3] pour le groupe Vd, soit un **gain absolu de +7,6 mois** (HR=0,791, IC à 95 % : [0,648 ; 0,964], p=0,01) et une **réduction du risque de décès de 21%** (HR=0,791, IC95 % [0,648 ; 0,964], p=0,0100).

Données concernant les effets indésirables (EI) (bras KD vs bras Vd) : EI de **grade ≥ 3** rapportés chez 81% vs 71%, EI **graves** rapportés chez 59% vs 40%. EI de grade ≥ 3 les plus fréquents : anémie (16% vs 10%), hypertension (15% vs 3%), pneumonie (9% vs 9%), thrombocytopénie (9% vs 9%), fatigue (7% vs 8%), dyspnée (6% vs 2%), lymphopénie (6% vs 2%), diarrhée (4% vs 9%) et neuropathie périphérique (1% vs 6%). Le nombre de patients ayant un EI menant à l'arrêt d'au moins un traitement d'étude est similaire entre les 2 bras : 92 patients dans le bras Kd (19,9%) et 95 patients dans le bras Vd (20,8%).

► **Recommandations EHA/ESMO (2021)**

- En **trithérapie**, 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**.

AMM européenne	■ 17/12/2020
Avis HAS/CT	■ <u>05/05/2021</u>
Agrément aux collectivités	■ <u>17/03/2022</u>
Inscription liste en sus	■ <u>17/03/2022</u>

SMR important, ASMR V octroyée par défaut dans la stratégie considérant :

- la démonstration de supériorité du protocole associant carfilzomib à daratumumab et à la dexaméthasone (protocole KdD) par rapport au protocole associant 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 carfilzomib**, en association, au vu du schéma de l'étude CANDOR :

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale

Carfilzomib

Nom commercial

KYPROLIS®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2023

Version : 6

Création : 07/2018

Révision : 01/2023

- * qui comportait carfilzomib dans les deux groupes de traitement,
- * et qui permet donc d'évaluer l'intérêt d'ajouter du daratumumab à carfilzomib plus dexaméthasone

Place dans la stratégie thérapeutique :

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 inhibiteur de protéasome 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.

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 1^{ère} ligne, ainsi que le niveau de preuve et le profil de toxicité.

La Commission souligne également que les anticorps anti-CD38, tels que daratumumab, 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, ont de moins en moins de place en situation de rechute après une 1^{ère} 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.

Pertinence scientifique :

► Etude 20160275-CANDOR (Dimopoulos et al), étude de supériorité de phase 3 multicentrique randomisée en ouvert [Kyprolis, dexaméthasone et daratumumab (KdD) versus Kyprolis et dexaméthasone (Kd)], chez les patients présentant un myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçus un à 3 traitements antérieurs. Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP). 466 patients ont été inclus : 312 bras KdD et 154 bras Kd. L'amélioration de la SSP a été démontrée dans le bras KdD par rapport au bras Kd (HR = 0,630 ; IC 95 % [0,464, 0,854] ; p = 0,0014), soit une diminution de 37 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par KdD. Au moment de l'analyse primaire de la SSP, la SSP médiane n'était pas estimable pour le bras KdD et était de 15,8 mois dans le bras Kd.

INDICATIONS AMM MIROIR

AMM attribuée à une spécialité en association au carfilzomib. Ces indications ne sont pas mentionnées dans les RCP de carfilzomib à ce jour.

Concernant la prise en charge de carfilzomib cf. « Notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus » (Notice ministérielle, octobre 2020 et document explicatif OMEDIT IDF)

- AMM Sarclisa® (isatuximab) : **Myélome multiple** chez les patients adultes **ayant reçu au moins un traitement antérieur, association isatuximab carfilzomib et dexaméthasone**

AMM européenne

■ Sarclisa® : 15/04/2021

Avis de la transparence

■ Sarclisa® : 20/10/2021

Agrément aux collectivités

■ Sarclisa® : 12/01/2023

Liste en sus

■ Sarclisa® : 12/01/2023

SMR important/ ASMR IV de l'association isatuximab + carfilzomib + dexaméthasone (Isa-Kd) par rapport à l'association carfilzomib + dexaméthasone (Kd) compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ajout d'isatuximab à carfilzomib plus dexaméthasone par rapport à l'association carfilzomib plus dexaméthasone, en termes de survie sans progression (critère de jugement principal), avec néanmoins une différence absolue non quantifiable lors de l'analyse principale (HR = 0,531 ; IC_{99%} [0,318 -0,889]), après un suivi médian de 20,7 mois,

- et du profil de tolérance, cohérent avec celui connu pour les anticorps anti-CD38, marqué notamment par les infections et les neutropénies fébriles,

Mais :

- de l'absence de démonstration à ce jour d'un bénéfice en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans l'attente de l'analyse finale de la survie globale,

- et de l'absence de données robustes sur la qualité de vie.

Place dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de la supériorité du protocole Isa-Kd démontrée par rapport à l'association Kd en termes de survie sans progression et dans l'attente des résultats finaux en termes de survie globale, **l'association Isa-Kd est une option de traitement à privilégier** par rapport à l'association Kd chez les patients adultes ayant un MM, qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

La place du protocole Isa-Kd, par rapport aux protocoles actuellement recommandés à partir de la 2^{ème} ligne, en particulier les protocoles incluant l'autre anticorps anti-CD38 daratumumab et un inhibiteur du protéasome, comme le protocole KdD (carfilzomib, daratumumab et dexaméthasone) et le protocole DVd (daratumumab, bortézomib et dexaméthasone) ou un immunomodulateur comme le protocole DRd (daratumumab, lénalidomide et dexaméthasone), n'est pas connue. 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 1^{ère} ligne, les caractéristiques du patient (âge, comorbidités) ainsi que le niveau de preuve et le profil de toxicité. Du fait du mécanisme d'action similaire, ciblant le récepteur CD38, et de la non-inclusion dans l'étude IKEMA de patients réfractaires à un anticorps anti-CD38 reçu dans une ligne de traitement antérieure (critère de non-inclusion), la Commission ne recommande pas l'utilisation d'isatuximab chez les patients réfractaires à un anticorps anti-CD38. Par ailleurs, aucune donnée robuste ne permet d'étayer l'intérêt de la ré-utilisation d'isatuximab chez les patients prétraités par un anticorps anti-CD38 mais non réfractaires à un anticorps anti-CD38.

Pertinence scientifique :

- Eude IKEMA (EFC15246, (Moreau et al. 2020)) de phase III, multicentrique, internationale, randomisée, en ouvert.

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale

Carfilzomib

Nom commercial

KYPROLIS®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2023

Version : 6

Création : 07/2018
Révision : 01/2023

Références bibliographiques :

- Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A et al ; ENDEAVOR Investigators ; Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016 Jan;17(1):27-38.
- Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R et al, Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Oct;18(10):1327-1337.
- Moreau, Philippe, Meletios A. Dimopoulos, Kwee Yong, Joseph Mikhael, Marie-Laure Risse, Gaëlle Asset, and Thomas Martin. 2020. "Isatuximab plus Carfilzomib/dexamethasone versus Carfilzomib/dexamethasone in Patients with Relapsed/refractory Multiple Myeloma: IKEMA Phase III Study Design." *Future Oncology (London, England)* 16 (2): 4347–58. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0431>.
- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al, ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv52-iv61.
- Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H et al, Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 10;36(8):728-734.
- Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al ; ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015 Jan 8;372(2):142-52.