

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 janvier 2016

L'avis adopté par la commission de la Transparence le 16 décembre 2015 a fait l'objet d'observations examinées lors de la Commission du 6 janvier 2016. L'avis ci-après a été adopté.

bortézomib

VELCADE 1 mg, poudre pour solution injectable en flacon

B/ 1 (CIP : 34009 386 657 9 6)

VELCADE 3,5 mg, poudre pour solution injectable en flacon

B/ 1 (CIP : 34009 564 957 3 3)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	L01XX32 (agent antinéoplasique)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« VELCADE, en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée. »

SMR	Important.
ASMR	Considérant l'absence de démonstration à ce jour d'un effet du bortézomib sur la survie globale mais le gain absolu d'environ 10 mois en survie sans progression et le profil de tolérance moins, favorable que son comparateur, la Commission de la transparence considère que VELCADE en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (VcR-CAP) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, l'association VELCADE (bortézomib), rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone est un protocole de première intention.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 26/04/2006 (procédure centralisée) ; Extension d'indication : 30/01/2015 (cf. tableau face/face en annexe 2 pour les modifications de RCP relatives à cette extension d'indication).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Prescription hospitalière et réservée aux spécialistes et services en cancérologie, hématologie et oncologie médicale. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XX Autres antinéoplasiques L01XX32 bortézomib

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription aux seules collectivités de la spécialité VELCADE (bortézomib) dans l'extension d'indication : « en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traités au préalable, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée ».

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

- « 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.
- VELCADE en association au melphalan et à la prednisone est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- VELCADE, en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide, est indiqué pour le traitement d'induction des patients adultes atteints de myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- **VELCADE, en association au rituximab, au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée. »**

04 POSOLOGIE

Patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable (LCM) :

Traitement en association au rituximab, au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone VELCADE poudre pour solution injectable est administré par injection intraveineuse (VELCADE 1 mg), ou par injection intraveineuse ou sous-cutanée (VELCADE 3,5 mg) à la posologie recommandée de 1,3 mg/m² de surface corporelle, 2 fois par semaine pendant 2 semaines, les jours 1, 4, 8 et 11, suivie d'une période d'arrêt de 10 jours les jours 12 à 21. Cette période de 3 semaines est considérée comme un cycle de traitement. 6 cycles de traitement par VELCADE sont recommandés, bien que pour les patients ayant une première réponse documentée au cycle 6, 2 cycles supplémentaires de VELCADE peuvent être administrés. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre 2 doses consécutives de VELCADE.

Les médicaments suivants sont administrés en perfusion intraveineuse au jour 1 de chaque cycle de traitement par VELCADE de 3 semaines : rituximab à la dose de 375 mg/m², cyclophosphamide à la dose de 750 mg/m² et doxorubicine à la dose de 50 mg/m².

La prednisone est administrée par voie orale à la dose de 100 mg/m² les jours 1, 2, 3, 4 et 5 de chaque cycle de traitement par VELCADE.

Adaptation posologique pendant le traitement chez les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable :

Avant d'initier un nouveau cycle de traitement :

- Le taux de plaquettes doit être $\geq 100\ 000$ cellules/ μ l et le taux de polynucléaires neutrophiles doit être ≥ 1500 cellules/ μ l.
- Le taux de plaquettes doit être $\geq 75\ 000$ cellules/ μ l chez les patients avec une infiltration de la moelle osseuse ou une séquestration splénique.
- Le taux d'hémoglobine doit être ≥ 8 g/dL.
- Les toxicités non hématologiques doivent être réduites au grade 1 ou à l'état initial.

Le traitement par VELCADE doit être interrompu en cas d'apparition de toute toxicité non hématologique de grade ≥ 3 liée à VELCADE (à l'exception des neuropathies) ou de toute toxicité hématologique de grade ≥ 3 (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Pour les adaptations posologiques, se référer au Tableau ci-dessous.

Des facteurs de croissance granulocytaires peuvent être administrés pour les toxicités hématologiques, conformément aux standards de pratique locale. L'utilisation prophylactique de facteurs de croissance granulocytaires doit être envisagée en cas de retard répété dans l'administration des cycles. Une transfusion de plaquettes pour le traitement d'une thrombopénie doit être envisagée lorsqu'elle est cliniquement appropriée.

Tableau : adaptation posologique pendant le traitement chez les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable

Toxicité	Modification de la posologie ou report de dose
<i>Toxicité hématologique</i>	
- Neutropénie de grade ≥ 3 accompagnée de fièvre, neutropénie de grade 4 durant plus de 7 jours, taux de plaquettes $< 10\ 000$ cellules/ μ l	Le traitement par Velcade doit être interrompu jusqu'à 2 semaines, jusqu'à ce que le patient ait un taux de polynucléaires neutrophiles ≥ 750 cellules/ μ l et un taux de plaquettes $\geq 25\ 000$ cellules/ μ l. <ul style="list-style-type: none"> • Si, après que Velcade ait été interrompu, la toxicité n'a pas disparu, comme définie ci-dessus, alors Velcade doit être arrêté • Si la toxicité disparaît, c'est-à-dire si le patient a un taux de polynucléaires neutrophiles ≥ 750 cellules/μl et un taux de plaquettes $\geq 25\ 000$ cellules/μl, Velcade peut être réinstauré à une dose réduite d'un niveau (de 1,3 mg/m² à 1 mg/m², ou de 1 mg/m² à 0,7 mg/m²)
- Si, le jour de l'administration de Velcade (autre que le jour 1 du cycle), le taux de plaquettes est $< 25\ 000$ cellules/ μ l, ou que le taux de polynucléaires neutrophiles est < 750 cellules/ μ l	Le traitement par Velcade ne doit pas être administré

<p><i>Toxicités non hématologiques de grade ≥3 considérées comme étant liées à Velcade</i></p>	<p>Le traitement par Velcade doit être interrompu jusqu'à la réduction des symptômes de la toxicité au grade 2 ou moins. Velcade peut être ensuite réinstauré à une dose réduite d'un niveau (de 1,3 mg/m² à 1 mg/m² ou de 1 mg/m² à 0,7 mg/m²). Pour les douleurs neuropathiques et/ou neuropathies périphériques liées à Velcade, interrompre et/ou modifier la dose de Velcade tel que décrit dans le Tableau 1</p>
--	--

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une forme rare de lymphome malin non-Hodgkinien (LMNH), qui affecte les lymphocytes B dans la région du ganglion lymphatique nommée « zone du manteau ». Son diagnostic repose sur l'immunophénotypage et la démonstration de la présence de la translocation entre les chromosomes 11 et 14, avec surexpression de la cycline D1. Le LCM est caractérisé par une évolution rapide, une résistance aux traitements et des rechutes itératives. Il représente l'entité la plus agressive des lymphomes non hodgkiniens (LNH) dits « indolents ». Le traitement de première intention réside dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques précédée d'une chimiothérapie intensive. Lorsque la greffe est impossible (âge, comorbidités, refus ...), les recommandations préconisent notamment l'instauration du protocole R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) ou R-bendamustine (rituximab, bendamustine) considéré comme moins agressif, suivi d'un traitement d'entretien par rituximab seul (hors AMM)¹.

Toutefois, ces chimiothérapies ne permettent pas à ce jour d'envisager une guérison, les LCM restant des pathologies de mauvais pronostic avec une médiane de survie de 3-4 ans quel que soit l'âge des patients². Disposer d'un médicament ayant démontré sa supériorité en terme de survie globale sur le protocole R-CHOP ou R-bendamustine chez des patients non éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques permettrait de mieux répondre à ce besoin thérapeutique.

¹ Dreyling M et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25: iii83-iii92

² Société Française d'hématologie. Référentiel. 2009

[http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009\(1\).pdf](http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009(1).pdf) page consultée le 02/11/2015

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Dans l'étude clinique à l'appui de cette demande d'inscription, le protocole VcR-CAP (bortézomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone) a été comparé au protocole R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone). Le comparateur de VELCADE en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone dans cette indication est donc ONCOVIN (vincristine) tous deux en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone.

NOM (DCI) Laboratoire	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ONCOVIN (vincristine) EG labo	[...] En polychimiothérapie : <ul style="list-style-type: none">• leucémies aiguës lymphoblastiques ;• maladie de Hodgkin ;• lymphomes non hodgkiniens ;• cancer du poumon ;• cancer du sein ;• cancer du col utérin ;• myélome ;• rhabdomyosarcomes ;• neuroblastomes ;• néphroblastomes ;• tumeurs embryonnaires de l'enfant ;• sarcomes d'Ewing ;• ostéosarcomes.	13/09/2000 (réévaluation)	Important	Sans objet	Oui

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Le comparateur cité est cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	OUI/NON Si non pourquoi	Libellé
Pays membres de l'EMA	30/01/2015	VELCADE, en association au rituximab, au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée.
USA	08/10/2014*	VELCADE est indiqué chez les patients non préalablement traités atteints d'un lymphome à cellules du manteau.
Suisse	Evaluations en cours	/
Russie		
Israël		
Japon		

* Disposait auparavant d'une indication dans le LCM en rechute

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Périmètre et conditions particulières
Autriche	oui	Population de l'AMM
Chypre		
Danemark		
Finlande		
Allemagne		
Grèce		
Luxembourg		
Norvège		
Suisse		
Suède		
Turquie		
Belgique		
Italie		
Espagne		
Royaume-Uni	Non	/
Hongrie*		
Pologne		
Portugal*		
Roumanie		
Serbie		
Slovaquie		
Slovénie		

* La prise en charge dans ces pays sera prochainement demandée par le laboratoire.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le laboratoire a versé au dossier les résultats d'une étude de phase III comparative, randomisée, en ouvert, détaillée ci-dessous :

	Etude LYM-3002 (Robak T et al ³)
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'association rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, bortézomib et prednisone (VcR-CAP) sur l'association rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP) chez des patients atteints d'un LCM (stade II, III ou IV) non traités au préalable et non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
Méthode	Etude de supériorité, randomisée, en ouvert.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge > 18 ans ; - LCM non préalablement traité confirmé par histologie avec au moins une localisation mesurable de la maladie ; - patient non éligible à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (amendement)⁴ ; - score ECOG ≤ 2 ; - neutrophiles ≥ 1500/μl, - plaquettes ≥ 100 000/ μl (≥ 75 000 / μl si thrombopénie secondaire au lymphome) ; - ALAT et ASAT ≤ 3 fois la norme ; - bilirubine ≤ 1,5 fois la norme ; - clairance à la créatinine ≥ 20 ml/min - femme ménopausée, stérile, ou sous contraception (et test de grossesse négatif).
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - antécédent de traitement du LCM ou par le bortézomib ; - chirurgie majeure dans les deux semaines précédant la randomisation ; - neuropathie périphérique, ou douleur neuropathique de grade 2 ou plus ; - autre pathologie maligne ; - infection systémique active nécessitant un traitement, infection par le HIV ou hépatite B active ; - antécédent d'hypersensibilité au bore , mannitol ou hydroxybenzoates ; - antécédent de réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité de type IgE aux protéines murines ou à un composé du rituximab ; - maladie grave non contrôlée ; - traitement par un autre médicament à l'essai.
Groupes de traitement	<p><u>Les patients ont été randomisés en deux groupes :</u></p> <p>1) <u>Groupe VcR-CAP</u> : 6 cycles de 21 jours (ou 8 cycles si réponse documentée au 6^{ème} cycle) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - bortézomib (IV) 1,3 mg/m² à J1 J4 J8 et J11 - rituximab (IV) 375 mg/m² à J1, - cyclophosphamide (IV) 750 mg/m² à J1, - doxorubicine 50 mg/m² (IV) à J1, - prednisone (voie orale) 100 mg/m² à de J1 à J 5 <p>2) <u>Groupe R-CHOP</u> : 6 cycles de 21 jours (ou 8 cycles si réponse documentée au 6^{ème} cycle) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - rituximab (IV) 375 mg/m² à J1, - cyclophosphamide (IV) 750 mg/m² à J1, - doxorubicine 50 mg/m² (IV) à J1, - vincristine (IV) 1,4 mg/ m² (maximum de 2 mg) à J1 - prednisone (voie orale) 100 mg/m² à de J1 à J 5 <p>Les différentes posologies ont pu être adaptées en fonction de la tolérance.</p>

³ Robak T et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2015; 372: 944-53

⁴ Amendement au protocole n°2 (26/02/2009, 74 patients inclus à cette date) : restriction aux patients inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques sur avis de l'investigateur. Les patients pour lesquels la greffe était impossible pour d'autres raisons (coût ou greffe impossible au site d'investigation) ne pouvaient plus être inclus dans cette étude.

Déroulement de l'étude	Tous les 2 cycles puis toutes les 6 à 8 semaines pendant la période de suivi, un scanner de contrôle a été réalisé. Ces résultats radiologiques ont été évalués en aveugle par un comité indépendant.
Critère de jugement principal	Survie sans progression (temps entre la randomisation et la date de décès ou de progression de la maladie) déterminée par un comité indépendant. La survie sans progression a également été analysée par l'investigateur, ce résultat ayant pour objectif de supporter l'analyse du critère principal.
Parmi les critères de jugement secondaires	L'analyse des critères de jugement secondaires a été réalisée de manière séquentielle et hiérarchisée de la façon suivante : 1) Temps jusqu'à progression défini comme le temps médian jusqu'à progression ou rechute après obtention d'une réponse complète ; 2) Délais de recours à un nouveau traitement ; 3) Pourcentage de réponse complète ; 4) Survie globale (analysée même en cas de négativité des autres critères).
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été basé sur l'hypothèse que la médiane de survie sans progression serait de 18 mois dans le groupe R-CHOP et que le traitement par VcR-CAP l'améliorerait de 40% (25 mois). Selon cette hypothèse, la survenue de 295 événements (progression de la maladie ou décès) devait permettre de détecter cette différence avec une puissance de 80% au risque d'erreur 5%. Avec une période de recrutement de 24 mois et un suivi de 18 mois, il était nécessaire de recruter de 243 patients par groupe.
Analyse statistique	L'analyse de critères de jugement a été réalisée sur la population ITT. La survie sans progression (critère principal) a été estimée avec la méthode de Kaplan-Meier, et un modèle de Cox a été utilisé pour estimer le hazard ratio.

RESULTATS :

1) Population de l'étude et suivi

Un total de 487 patients a été inclus dans cette étude (244 dans le groupe R-CHOP et 243 dans le groupe VcR-CAP), l'âge médian des patients a été de 66 ans et environ 74% étaient des hommes. La majorité des patients (environ 76%) avait une maladie à un stade avancé (IV). Les caractéristiques cliniques et histologiques ont été comparables entre les deux groupes de traitement. Environ 15% des patients (n=73) sur avis de l'investigateur, et 16% des patients (n=80) sur avis du comité indépendant étaient éligibles à une greffe de cellules souches (inclus avant l'amendement au protocole), les autres étant majoritairement inéligibles en raison de leur âge (73%) ou de comorbidités (15%).

La durée médiane de suivi des patients a été de 39,4 mois dans le groupe VcR-CAP et de 40,3 mois dans le groupe R-CHOP. Le nombre d'arrêts prématurés de traitement a été similaire dans les deux groupes (environ 18%), la raison principale étant la survenue d'événements indésirables.

2) Critère de jugement principal

Le temps médian de survie sans progression, évalué par un comité indépendant, a été de 751 jours (24,7 mois) dans le groupe VcR-CAP contre 437 jours (14,4 mois) dans le groupe R-CHOP, HR=0,63 IC 95% = [0,50 ; 0,79], soit un gain absolu de 10,3 mois (cf. tableau 1 pour l'ensemble des résultats sur ce critère).

Tableau 1 : Survie sans progression (population ITT)

	Groupe R-CHOP N=244	Groupe VcR-CAP N=243
Evaluation par un comité indépendant		
Evénements (progression de la maladie ou décès), n (%)	165 (67,6)	133 (54,7)
Censures, n (%)	79 (32,4)	110 (45,3)
Médiane, jours [IC 95%]	437,0 [365,0 ; 513,0]	751,0 [604,0 ; 969,0]
Hazard ratio [IC 95%]	/	0,63 [0,50 ; 0,79]
Evaluation de l'investigateur		
Evénements (progression de la maladie ou décès), n (%)	179 (73,4)	128 (52,7)
Censures, n (%)	65 (26,6)	115 (47,3)
Médiane, jours [IC 95%]	490,0 [427,0 ; 561,0]	934,0 [763,0 ; 1136,0]
Hazard ratio [IC 95%]	/	0,51 [0,41 ; 0,65]

L'analyse de la survie sans progression selon l'avis de l'investigateur ainsi que les analyses de sensibilité (rapportées en annexe 1) confortent les conclusions sur la supériorité du protocole VcR-CAP versus R-CHOP en termes de survie sans progression.

3) Critères de jugement secondaires

- Critères de jugement secondaires hiérarchisés (sur avis du comité indépendant)

Le temps médian jusqu'à progression ou rechute après réponse complète, a été significativement plus long dans le groupe VcR-CAP (30,5 mois) que dans le groupe R-CHOP (16,1 mois). Le délai médian de recours à un autre traitement a également été significativement plus long dans le groupe VcR-CAP (44,5 mois) que dans le groupe R-CHOP (24,8 mois). Enfin, le pourcentage d'obtention d'une réponse complète a été plus important dans le groupe VcR-CAP (53,3%) que dans le groupe R-CHOP (41,7%) (cf. tableau 2 pour détails).

Tableau 2 : résultats inhérents aux critères secondaires de jugements (population ITT)

	Groupe R-CHOP N=244	Groupe VcR-CAP N=243	HR ou OR [IC 95%]
Temps médian jusqu'à progression ou rechute, jours (mois)	490 (16,1)	929 (30,5)	0,58 [0,45 ; 0,74]
Délai médian de recours à un autre traitement, jours (mois)	756 (24,8)	1 353 (44,5)	0,50 [0,38 ; 0,65]
Pourcentage de réponse complète*, n %	95 (41,7)**	122 (53,3)**	1,69 [1,15 ; 2,48]

* Analyse réalisée sur la population évaluable : n=228 dans le groupe R-CHOP et n=229 dans le groupe VcR-CAP

** Dont 16 patients (7%) dans chaque groupe chez qui la réponse complète n'a pas été confirmée par biopsie médullaire ou taux de LDH sérique.

- Survie globale

En date de cette analyse, après un suivi médian de 40 mois, la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe VcR-CAP et était de 1 714 jours (56,3 mois) dans le groupe R-CHOP (HR = 0,8 IC 95% [0,59 ; 1,10]). A titre informatif, après un suivi médian de 40 mois, 158 décès sont survenus dans l'étude : 87 dans le groupe R-CHOP (36%) et 71 dans le groupe VcR-CAP (29%).

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude LYM-3002

L'analyse des données de tolérance issue de l'étude de phase III a été effectuée sur l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement soit 242 patients dans le groupe R-CHOP et 204 dans le groupe VcR-CAP.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins 1 événement indésirable (EI) a été similaire entre les deux groupes (99,2% dans le groupe VcR-CAP versus 98,3% dans le groupe R-CHOP). Cependant, plus de patients dans le groupe VcR-CAP que dans le groupe R-CHOP ont eu au moins 1 EI grave (37,5% versus 29,8%) et au moins un EI de grade 3 ou plus (92,9% versus 85,1%). Chez les patients âgés (≥ 75 ans), les traitements ont été de manière générale moins bien tolérés, on notera toutefois que dans cette population, le nombre d'EI grave a également été plus important dans le groupe VcR-CAP que dans le groupe R-CHOP (68% versus 42%).

Le nombre d'arrêt de traitement en raison d'un EI (8,8% versus 7,0%) et le nombre d'EI ayant entraîné le décès (7,4% versus 7,1%) ont été similaires entre les deux groupes, cf. tableau 3 pour l'ensemble de ces résultats.

Tableau 3 : données de tolérance de l'étude LYM-3002

	Groupe R-CHOP N=244	Groupe VcR-CAP N=243
Population analysée, n	242	240
Au moins 1 EI, n (%)	238 (98,3)	238 (99,2)
Au moins 1 EI grave, n (%)	72 (29,8)	90 (37,5)
Au moins 1 EI de grade 3 ou plus, n (%)	206 (85,1)	223 (92,9)
Arrêt prématuré de traitement en raison d'un EI, n (%)	17 (7,0)	21 (8,8)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	18 (7,4)	17 (7,1)

Les EI de grade 3 ou + les plus fréquents (>5%) sont résumés dans le tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4 : EI de grade 3 ou + observés dans l'étude LYM-3002

	Groupe R-CHOP N=244	Groupe VcR-CAP N=243
Population analysée, n	242	240
Affections hématologiques et du système lymphocytaire, n (%)	185 (76,4)	218 (90,8)
Neutropénie	162 (66,9)	203 (84,6)
Thrombopénie	14 (5,8)	136 (56,7)
Leucopénie	71 (29,3)	105 (43,8)
Lymphopénie	21 (8,7)	67 (27,9)
Anémie	33 (13,6)	37 (15,4)
Neutropénie fébrile	33 (13,6)	36 (15,0)
Infections et infestations, n (%)	33 (13,6)	51 (21,3)
Pneumonie	11 (4,5)	17 (7,1)
Affections du système nerveux, n (%)	13 (5,4)	34 (14,2)
Neuropathie périphérique sensitive	6 (2,5)	12 (5,0)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration, n (%)	20 (8,3)	33 (13,8)
Fatigue	6 (2,5)	15 (6,3)
Affections gastro-intestinales, n (%)	13 (5,4)	26 (10,8)
Diarrhée	5 (2,1)	12 (5,0)

8.2.2 Données issues du RCP

« Le profil de sécurité de VELCADE chez 240 patients atteints d'un LCM traités par VELCADE à la dose de 1,3 mg/m² en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (VcR-CAP), versus 242 patients traités par rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, et prednisone [R-CHOP] était relativement similaire à celui observé chez les patients atteints d'un myélome multiple, avec comme principales différences celles décrites ci-dessous. Les effets indésirables supplémentaires identifiés avec l'utilisation de l'association VcR-CAP ont été l'infection par le virus de l'hépatite B (<1%) et l'ischémie myocardique (1,3%). Les fréquences similaires de ces événements dans les deux bras de traitement indiquent que ces effets indésirables ne sont pas attribuables à VELCADE seul. Les différences notables dans la population de patients atteints d'un LCM par rapport aux patients inclus dans les études conduites dans le myélome multiple ont été une fréquence plus élevée d'au moins 5 % des effets indésirables hématologiques (neutropénie, thrombopénie, leucopénie, anémie, lymphopénie), des neuropathies périphériques sensibles, de l'hypertension, des pyrexies, des pneumonies, des stomatites et des troubles de la pilosité. [...] »

Selon le RCP les EI les plus fréquents ($\geq 1/10$) observés avec le bortézomib dans le LCM sont les suivants : pneumonie, thrombopénie, neutropénie fébrile, neutropénie, leucopénie, anémie, lymphopénie, diminution de l'appétit, neuropathie périphérique sensitive, dysthésie, névralgie, symptômes de nausées et vomissements, diarrhées, stomatite, constipation, trouble de la pilosité, pyrexie, fatigue et asthénie.

8.2.3 Données issues du PGR

Risques identifiés	Neuropathie périphérique (incluant des paralysies) Neuropathie du système nerveux autonome Thrombocytopénie et thrombocytopénie avec saignement* Neutropénie et neutropénie associée à une infection* Zona Insuffisance cardiaque Pathologie pulmonaire infiltrante aiguë Hypersensibilité aiguë Syndrome de lyse tumorale Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible Neuropathie ophtalmique et différents degrés de déficience visuelle (jusqu'à la cécité) Hépatotoxicité Hypertension pulmonaire Maladie du péricarde
Risques potentiels	Leucoencéphalopathie multifocale progressive Anomalies rythmiques ventriculaire Autres anomalies du système nerveux central Erreur de médication/dispensation
Informations manquantes	Sécurité chez les patients maladie cardiaque ou NYHA III ou IV Sécurité chez les patients ECOG>2 pathologie maligne secondaire à une chimiothérapie intensive par VcR-CAP

* ajouté au PGR suite à cette extension d'indication.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance du bortézomib dans le traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM) ont principalement été évaluées dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert. L'objectif de cette étude a été de démontrer la supériorité en termes de survie sans progression du protocole VcR-CAP (bortézomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, prednisone) par rapport à l'un des protocoles de référence (R-CHOP : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) chez 487 patients atteints d'un LCM non traités au préalable et non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le critère d'inclusion d'inéligibilité à la greffe étant issu d'un amendement au protocole, 80 patients (16%) inclus avant cet amendement étaient éligibles à une telle intervention et ne correspondent donc pas à la population de l'AMM. Par ailleurs, l'utilisation systématique du bortézomib par voie intraveineuse dans cette étude peut limiter la transposabilité des résultats à la pratique française où la voie sous-cutanée est largement privilégiée. Toutefois, aucune différence pertinente en termes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie n'a été observée entre ces deux voies d'administration dans les autres indications du bortézomib (myélome multiple)⁵.

Le bortézomib, en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (VcR-CAP), a démontré sa supériorité versus R-CHOP sur le critère principal de jugement : après un suivi médian de 40 mois environ, la survie sans progression (évaluée en aveugle par un comité

⁵ European Medicines Agency. Assessment report EMA/74029/2015 du 18 décembre 2014

indépendant) a été de 751 jours (24,7 mois) dans le groupe VcR-CAP contre 437 jours (14,4 mois) dans le groupe R-CHOP (HR=0,63 IC 95% = [0,50 ; 0,79]) soit un gain absolu de 10,3 mois. La supériorité du protocole VcR-CAP versus R-CHOP a également été démontrée sur des critères secondaires (hiérarchisés) tel que le temps médian jusqu'à progression de la maladie ou rechute (30,5 mois versus 16,1 mois, HR = 0,58 [0,45 ; 0,74]), le délai médian de recours à un autre traitement (44,5 mois versus 24,8 mois HR=0,50 [0,38 ; 0,65]) et le pourcentage de réponse complète (53,3% versus 41,7% OR=1,69 [1,15 ; 2,48]). En date de l'analyse, la médiane de survie globale (autre critère secondaire) n'avait pas été atteinte dans le groupe VcR-CAP, et était de 1 714 jours (56,3 mois) dans le groupe R-CHOP (HR = 0,8 IC 95% [0,59 ; 1,10]). A titre informatif, à cette même date, 71 décès dans le groupe VcR-CAP et 87 dans le groupe R-CHOP ont été constatés.

Concernant la tolérance, plus de patients du groupe VcR-CAP que du groupe R-CHOP ont eu au moins 1 événement indésirable grave (37,5% versus 29,8%), et au moins un événement indésirable de grade 3 ou plus (92,9% versus 85,1%). Ces événements indésirables de grade 3 ou plus ont été majoritairement hématologiques (neutropénies : 84,6% versus 66,9%, thrombopénies : 56,7% versus 5,8%, leucopénies : 43,8% versus 29,3%, lymphopénies : 27,9% versus 8,7%, anémies : 15,4% versus 13,6%, total : 90,8% versus 76,4% %). Le nombre d'arrêts de traitement en raison d'un événement indésirable (8,8% versus 7,0%) et le nombre d'événements indésirables ayant entraîné le décès (7,4% versus 7,1%) ont eux été comparables dans les deux groupes. Le profil de tolérance du bortézomib dans le LCM est légèrement différent de celui du bortézomib dans le myélome multiple, avec des incidences supérieures ($\geq 5\%$) des neuropathies périphériques et des événements hématologiques en particulier. Ces données de tolérance dans le LCM ont notamment conduit à la modification du PGR du bortézomib (cf. paragraphe 8.2.3).

Au total, ces données suggèrent une efficacité supérieure, en termes de survie sans progression, du protocole VcR-CAP par rapport au protocole de référence R-CHOP. Malgré le caractère ouvert de l'étude, l'analyse en aveugle des données radiologiques par un comité indépendant et les analyses de sensibilité confortent la portée de ce résultat. Ce bénéfice de survie sans progression a toutefois été au détriment d'un profil de tolérance moins favorable, notamment au niveau hématologique. Les données de survie globale ne sont pas à ce jour matures, il est en conséquence difficile d'apprécier pleinement le bénéfice clinique et la quantité d'effet du bortézomib en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone dans la prise en charge des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traités au préalable et non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Dans cette pathologie souvent de mauvais pronostic, l'obtention de ces données de survie globale finales apparaît indispensable.

08.4 Programme d'études

Néant.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge du LCM dépend de son caractère agressif. En première intention, dans les rares stades I et II de Ann Harbor, une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie, est habituellement indiquée pour obtenir une longue rémission. Dans les stades plus évolués, il n'existe pas de traitement curatif, à l'exception de la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette procédure est limitée aux patients les plus jeunes et sans comorbidités, elle est donc en pratique très restreinte en raison de l'âge des patients atteints.

Lorsque la greffe est inadaptée, les chimiothérapies conventionnelles habituellement utilisées ne permettent pas d'envisager une guérison. De nombreuses publications et avis de sociétés savantes font état de différentes stratégies de prise en charge thérapeutique dont les plus utilisées

sont le R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), ou encore R-bendamustine (rituximab, bendamustine). Le taux de réponses du R-CHOP est proche de 90%, avec environ 35% de rémissions complètes^{6 7}. Les recommandations NCCN⁸ citent le protocole VcR-CAP comme une alternative thérapeutique de première intention sans toutefois hiérarchiser les différentes possibilités de traitement. Les recommandations françaises datant de 2009⁹ et européennes de 2014¹ ne mentionnent pas à ce jour de protocole utilisant le VELCADE en première intention.

Bien que retardée, la rechute semble cependant inévitable à ce jour. Chez ces patients en rechute ou réfractaires, un traitement par la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib) est recommandé.

Place de VELCADE dans la stratégie thérapeutique :

Chez les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, l'association VELCADE (bortézomib), rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone est un protocole de première intention.

⁶ Lenz G et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol 2005; 23: 1984-92

⁷ Kluin-Nelemans HC et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2012; 367: 520-31

⁸ NCCN clinical practice guidelines in oncology. Non-Hodgkin's lymphomas. Version 1.2015

⁹ Référentiel d'hématologie ONCOMIP. Lymphomes de l'adulte. Actualisation février 2014.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le lymphome à cellules du manteau, caractérisé par une évolution rapide, une résistance aux traitements et des rechutes itératives, représente l'entité la plus agressive des lymphomes non hodgkiniens indolents.
- ▀ Il s'agit d'une spécialité à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans cette indication.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

▀ Intérêt de santé publique :

Malgré leur sévérité, le poids des lymphomes à cellules du manteau sur la santé est faible compte tenu des faibles effectifs de la population concernée.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique du lymphome du manteau constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies [Loi de santé publique 2004, Plan Cancer].

Au vu des données cliniques disponibles, issues d'une étude de phase III versus le protocole R-CHOP, montrant un gain absolu de 10,3 mois sur la survie sans progression mais sans bénéfice démontré sur la survie globale au détriment d'un profil de tolérance moins favorable, il est attendu un impact faible en termes de morbi-mortalité.

Bien que le bortézomib ait été administré exclusivement par voie intraveineuse et non sous-cutanée, la transposabilité des données à la pratique courante est acceptable. Trois hospitalisations supplémentaires étant nécessaires pour l'administration d'un cycle du protocole VcR-CAP par rapport au protocole R-CHOP, l'impact sur l'organisation du système de soins est potentiellement négatif.

Au total, dans cette indication, VELCADE apporte une réponse supplémentaire partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique de la spécialité VELCADE dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VELCADE est important en association au rituximab, au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone, dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant l'absence de démonstration à ce jour d'un effet du bortézomib sur la survie globale mais le gain absolu d'environ 10 mois en survie sans progression et le profil de tolérance, moins favorable que son comparateur, la Commission de la transparence considère que VELCADE en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (VcR-CAP) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

010.3 Population cible

La population cible de VELCADE dans cette indication est représentée par les patients adultes atteints d'un LCM non traités au préalable et pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée.

En 2012, l'incidence du LCM a été estimée à 659 nouveaux cas en France¹⁰. Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer précisément le pourcentage de patients inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Sur avis d'expert, la population relevant d'un traitement par VELCADE dans cette indication serait de l'ordre de 100 à 300 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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 rituximab, au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone, dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée » et aux posologies de l'AMM.

¹⁰ Monnereau A et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-des-cancers-en-France-entre-1980-et-2012> page consultée le 02/11/2015

ANNEXE 1 : Analyses de sensibilité du critère principal de jugement (survie sans progression) de l'étude de phase III randomisée, en ouvert.

	Total # of Events	Median (months) ^a			Hazard Ratio (95% CI) ^b	P-value ^c
		R-CHOP	VcR-CAP	Difference		
IRC: ITT						
Primary Analysis	298	14.4	24.7	10.3	0.63 (0.50, 0.79)	<0.001
Unstratified Analysis	298	14.4	24.7	10.3	0.62 (0.50, 0.79)	<0.001
No Censoring for Subsequent Antineoplastic Therapy	302	14.4	24.0	9.6	0.63 (0.50, 0.80)	<0.001
Censoring for PD after More than 1 Missing Adequate Tumor Assessment	291	14.4	25.8	11.4	0.62 (0.49, 0.78)	<0.001
Using IRC Alternative Assessments of Transient Fluid Collection/Transient Lesion as Basis for PD	288	14.8	28.5	13.7	0.56 (0.44, 0.71)	<0.001
IRC: Per-protocol	282	14.8	27.9	13.1	0.59 (0.46, 0.75)	<0.001
IRC: Confirmation of MCL	287	14.8	24.0	9.2	0.64 (0.50, 0.81)	<0.001
Investigator: ITT	307	16.1	30.7	14.6	0.51 (0.41, 0.65)	<0.001

^a Based on Kaplan-Meier product limit estimates.

^b Hazards ratio estimate is based on a Cox's model. A hazard ratio < 1 indicates an advantage for VcR-CAP.

^c Based on Log rank test.

ANNEXE 2 : modifications de RCP

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères **barrés**. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

Rubriques	RCP VELCADE 1 mg/3,5 mg	RCP VELCADE 1 mg/3,5 mg approuvé le 30/01/15																												
4.1 Indications thérapeutiques	[...]	[...] VELCADE, en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée.																												
4.2 Posologie et Mode d'administration	<p>[...] <i>Tableau 1 : Modifications recommandées* de la posologie en cas de neuropathie liée au bortézomib</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 35%;">Sévérité de la neuropathie</th> <th>Modification de la posologie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 1 (asymptomatique : perte des réflexes ostéotendineux ou paresthésie) sans douleur ou sans perte de fonction</td> <td>Aucune</td> </tr> <tr> <td>Grade 1 avec douleur ou Grade 2 (symptômes modérés ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne (Echelle ADL)**)</td> <td>Réduire VELCADE à 1,0 mg/m² ou Modifier le rythme d'administration de VELCADE à 1,3 mg/m² une fois par semaine</td> </tr> <tr> <td>Grade 2 avec douleur ou Grade 3 (symptômes sévères ; limitant l'autonomie selon l'échelle ADL***)</td> <td>Suspendre le traitement par VELCADE jusqu'à disparition des symptômes. Ré-initier alors le traitement par VELCADE, et réduire la dose à 0,7 mg/m² une fois par semaine.</td> </tr> <tr> <td>Grade 4 (conséquences sur le pronostic vital ; intervention urgente indiquée) et/ou neuropathie autonome sévère</td> <td>Arrêter VELCADE</td> </tr> </tbody> </table> <p>[...] <i>Adaptation posologique pendant le traitement et lors de la reprise du traitement pour le traitement en association avec melphalan et prednisone</i> Avant d'initier un nouveau cycle de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le taux de plaquettes doit être $\geq 70 \times 10^9/l$ et le taux de polynucléaires neutrophiles doit être $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • La toxicité non-hématologique doit être réduite au Grade 1 ou à l'état initial <p><i>Tableau 3 – Modifications de la posologie au cours des cycles suivants de traitement par VELCADE en association au melphalan et à la prednisone</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 35%;">Toxicité</th> <th>Modification ou report de dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><i>Toxicité hématologique au cours d'un cycle :</i></td> </tr> </tbody> </table>	Sévérité de la neuropathie	Modification de la posologie	Grade 1 (asymptomatique : perte des réflexes ostéotendineux ou paresthésie) sans douleur ou sans perte de fonction	Aucune	Grade 1 avec douleur ou Grade 2 (symptômes modérés ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne (Echelle ADL)**)	Réduire VELCADE à 1,0 mg/m ² ou Modifier le rythme d'administration de VELCADE à 1,3 mg/m ² une fois par semaine	Grade 2 avec douleur ou Grade 3 (symptômes sévères ; limitant l'autonomie selon l'échelle ADL***)	Suspendre le traitement par VELCADE jusqu'à disparition des symptômes. Ré-initier alors le traitement par VELCADE, et réduire la dose à 0,7 mg/m ² une fois par semaine.	Grade 4 (conséquences sur le pronostic vital ; intervention urgente indiquée) et/ou neuropathie autonome sévère	Arrêter VELCADE	Toxicité	Modification ou report de dose	<i>Toxicité hématologique au cours d'un cycle :</i>		<p>[...] <i>Tableau 1 : Modifications recommandées* de la posologie en cas de neuropathie liée au bortézomib</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 35%;">Sévérité de la neuropathie</th> <th>Modification de la posologie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 1 (asymptomatique : perte des réflexes ostéotendineux ou paresthésie) sans douleur ou sans perte de fonction</td> <td>Aucune</td> </tr> <tr> <td>Grade 1 avec douleur ou Grade 2 (symptômes modérés ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne (Echelle ADL)**)</td> <td>Réduire VELCADE à 1,0 mg/m² ou Modifier le rythme d'administration de VELCADE à 1,3 mg/m² une fois par semaine</td> </tr> <tr> <td>Grade 2 avec douleur ou Grade 3 (symptômes sévères ; limitant l'autonomie selon l'échelle ADL***)</td> <td>Suspendre interrompre le traitement par VELCADE jusqu'à disparition des symptômes. Ré-instaurer initier alors le traitement par VELCADE, et réduire la dose à 0,7 mg/m² une fois par semaine.</td> </tr> <tr> <td>Grade 4 (conséquences sur le pronostic vital ; intervention urgente indiquée) et/ou neuropathie autonome sévère</td> <td>Arrêter VELCADE</td> </tr> </tbody> </table> <p>[...] <i>Adaptation posologique pendant le traitement et lors de la reprise du traitement pour le traitement en association avec melphalan et prednisone</i> Avant d'initier un nouveau cycle de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le taux de plaquettes doit être $\geq 70 \times 10^9/l$ et le taux de polynucléaires neutrophiles doit être $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • La les toxicités non-hématologiques doivent être réduites au Grade 1 ou à l'état initial <p><i>Tableau 3 – Modifications de la posologie au cours des cycles suivants de traitement par VELCADE en association au melphalan et à la prednisone</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 35%;">Toxicité</th> <th>Modification ou report de dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><i>Toxicité hématologique au cours d'un cycle :</i></td> </tr> </tbody> </table>	Sévérité de la neuropathie	Modification de la posologie	Grade 1 (asymptomatique : perte des réflexes ostéotendineux ou paresthésie) sans douleur ou sans perte de fonction	Aucune	Grade 1 avec douleur ou Grade 2 (symptômes modérés ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne (Echelle ADL)**)	Réduire VELCADE à 1,0 mg/m ² ou Modifier le rythme d'administration de VELCADE à 1,3 mg/m ² une fois par semaine	Grade 2 avec douleur ou Grade 3 (symptômes sévères ; limitant l'autonomie selon l'échelle ADL***)	Suspendre interrompre le traitement par VELCADE jusqu'à disparition des symptômes. Ré- instaurer initier alors le traitement par VELCADE, et réduire la dose à 0,7 mg/m ² une fois par semaine.	Grade 4 (conséquences sur le pronostic vital ; intervention urgente indiquée) et/ou neuropathie autonome sévère	Arrêter VELCADE	Toxicité	Modification ou report de dose	<i>Toxicité hématologique au cours d'un cycle :</i>	
Sévérité de la neuropathie	Modification de la posologie																													
Grade 1 (asymptomatique : perte des réflexes ostéotendineux ou paresthésie) sans douleur ou sans perte de fonction	Aucune																													
Grade 1 avec douleur ou Grade 2 (symptômes modérés ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne (Echelle ADL)**)	Réduire VELCADE à 1,0 mg/m ² ou Modifier le rythme d'administration de VELCADE à 1,3 mg/m ² une fois par semaine																													
Grade 2 avec douleur ou Grade 3 (symptômes sévères ; limitant l'autonomie selon l'échelle ADL***)	Suspendre le traitement par VELCADE jusqu'à disparition des symptômes. Ré-initier alors le traitement par VELCADE, et réduire la dose à 0,7 mg/m ² une fois par semaine.																													
Grade 4 (conséquences sur le pronostic vital ; intervention urgente indiquée) et/ou neuropathie autonome sévère	Arrêter VELCADE																													
Toxicité	Modification ou report de dose																													
<i>Toxicité hématologique au cours d'un cycle :</i>																														
Sévérité de la neuropathie	Modification de la posologie																													
Grade 1 (asymptomatique : perte des réflexes ostéotendineux ou paresthésie) sans douleur ou sans perte de fonction	Aucune																													
Grade 1 avec douleur ou Grade 2 (symptômes modérés ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne (Echelle ADL)**)	Réduire VELCADE à 1,0 mg/m ² ou Modifier le rythme d'administration de VELCADE à 1,3 mg/m ² une fois par semaine																													
Grade 2 avec douleur ou Grade 3 (symptômes sévères ; limitant l'autonomie selon l'échelle ADL***)	Suspendre interrompre le traitement par VELCADE jusqu'à disparition des symptômes. Ré- instaurer initier alors le traitement par VELCADE, et réduire la dose à 0,7 mg/m ² une fois par semaine.																													
Grade 4 (conséquences sur le pronostic vital ; intervention urgente indiquée) et/ou neuropathie autonome sévère	Arrêter VELCADE																													
Toxicité	Modification ou report de dose																													
<i>Toxicité hématologique au cours d'un cycle :</i>																														

<ul style="list-style-type: none"> • En cas de neutropénie ou de thrombocytopénie prolongée de Grade 4, ou de thrombocytopénie avec saignement, observée au cours du cycle précédent • Si, le jour de l'administration de VELCADE (autre que le jour 1), le taux de plaquettes est $\leq 30 \times 10^9/l$ ou le taux de polynucléaires neutrophiles est $\leq 0,75 \times 10^9/l$ • Si plusieurs doses de VELCADE ne sont pas administrées lors d'un cycle (≥ 3 doses au cours d'une administration deux fois par semaine ou ≥ 2 doses au cours d'une administration hebdomadaire) 	<p>Envisager une réduction de la dose de melphalan de 25 % lors du cycle suivant.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de neutropénie ou de thrombocytopénie prolongée de Grade 4, ou de thrombocytopénie avec saignement, observée au cours du cycle précédent • Si, le jour de l'administration de VELCADE (autre que le jour 1), le taux de plaquettes est $\leq 30 \times 10^9/l$ ou le taux de polynucléaires neutrophiles est $\leq 0,75 \times 10^9/l$ • Si plusieurs doses de VELCADE ne sont pas administrées lors d'un cycle (≥ 3 doses au cours d'une administration deux fois par semaine ou ≥ 2 doses au cours d'une administration hebdomadaire) 	<p>Envisager une réduction de la dose de melphalan de 25 % lors du cycle suivant.</p>	<p>Envisager une réduction de la dose de melphalan de 25 % lors du cycle suivant.</p>
	<p>Le traitement par VELCADE ne sera pas administré</p>		<p>Le traitement par VELCADE ne sera doit pas être administré</p>	
	<p>La dose de VELCADE sera réduite d'un niveau (de 1,3 mg/m² à 1 mg/m², ou de 1 mg/m² à 0,7 mg/m²)</p>		<p>La dose de VELCADE sera réduite d'un niveau (de 1,3 mg/m² à 1 mg/m², ou de 1 mg/m² à 0,7 mg/m²)</p>	
<p><i>Toxicité non-hématologique de Grade ≥ 3</i></p>	<p>Le traitement de VELCADE sera suspendu jusqu'à la réduction des symptômes de la toxicité au Grade 1 ou à l'état initial. VELCADE peut être ensuite ré-initié à une dose réduite d'un niveau (de 1,3 mg/m² à 1 mg/m², ou de 1 mg/m² à 0,7 mg/m²). Pour des douleurs neuropathiques et/ou une neuropathie périphérique liées à VELCADE, suspendre et/ou modifier la dose de VELCADE tel que décrit dans le Tableau 1.</p>	<p><i>Toxicité non-hématologique de Grade ≥ 3</i></p>	<p>Le traitement par de VELCADE doit être interrompu, sera suspendu jusqu'à la réduction des symptômes de la toxicité au Grade 1 ou à l'état initial. VELCADE peut être ensuite ré-initié instauré à une dose réduite d'un niveau (de 1,3 mg/m² à 1 mg/m², ou de 1 mg/m² à 0,7 mg/m²). Pour des douleurs neuropathiques et/ou une neuropathie périphérique liées à VELCADE, suspendre et/ou modifier la dose de VELCADE tel que décrit dans le Tableau 1.</p>	
<p>[...]</p>		<p>[...]</p>	<p>Posologie pour les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable (LCM) <i>Traitement en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (VcR-CAP)</i> VELCADE 3,5 mg poudre pour solution injectable est administré par injection intraveineuse ou sous-cutanée à la posologie recommandée de 1,3 mg/m² de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines les jours 1, 4, 8 et 11, suivie d'une période d'arrêt de 10 jours les jours 12 à 21. Cette période de 3 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Six cycles de traitement par VELCADE sont recommandés, bien que pour les patients ayant une première réponse documentée au cycle 6, deux cycles supplémentaires de VELCADE peuvent être administrés. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de VELCADE. Les médicaments suivants sont administrés en perfusion intraveineuse au jour 1 de chaque cycle de traitement par VELCADE de 3 semaines: rituximab à la dose de 375 mg/m², cyclophosphamide à la dose de 750 mg/m² et doxorubicine à la dose de 50 mg/m². La prednisone est administrée par voie orale à la dose de 100 mg/m² les jours 1, 2, 3, 4 et 5 de chaque cycle de traitement par VELCADE.</p> <p><i>Adaptation posologique pendant le traitement chez les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable</i></p>	

- Avant d'initier un nouveau cycle de traitement :
- Le taux de plaquettes doit être $\geq 100\ 000$ cellules/ μl et le taux de polynucléaires neutrophiles doit être $\geq 1\ 500$ cellules/ μl
 - Le taux de plaquettes doit être $\geq 75\ 000$ cellules/ μl chez les patients avec une infiltration de la moelle osseuse ou une séquestration splénique
 - Le taux d'hémoglobine doit être ≥ 8 g/dL
 - Les toxicités non-hématologiques doivent être réduites au Grade 1 ou à l'état initial.

Le traitement par VELCADE doit être interrompu en cas d'apparition de toute toxicité non hématologique de Grade ≥ 3 liée à VELCADE (à l'exception des neuropathies) ou de toute toxicité hématologique de Grade ≥ 3 (voir également la rubrique 4.4). Pour les adaptations posologiques, se référer au Tableau 5 ci-dessous. Des facteurs de croissance granulocytaires peuvent être administrés pour les toxicités hématologiques conformément aux standards de pratique locale. L'utilisation prophylactique de facteurs de croissance granulocytaires doit être envisagée en cas de retard répété dans l'administration des cycles. Une transfusion de plaquettes pour le traitement d'une thrombopénie doit être envisagée lorsqu'elle est cliniquement appropriée.

Tableau 5 : Adaptation posologique pendant le traitement chez les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable

Toxicité	Modification de la posologie ou report de dose
<i>Toxicité hématologique</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie de Grade ≥ 3 accompagnée de fièvre, neutropénie de Grade 4 durant plus de 7 jours, taux de plaquettes $< 10\ 000$ cellules/μl 	<p>Le traitement par VELCADE doit être interrompu jusqu'à 2 semaines jusqu'à ce que le patient ait un taux de polynucléaires neutrophiles ≥ 750 cellules/μl et un taux de plaquettes $\geq 25\ 000$ cellules/μl.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si, après que VELCADE ait été interrompu, la toxicité n'a pas disparu, comme définie ci-dessus, alors VELCADE doit être arrêté. - Si la toxicité disparaît, c'est-à-dire si le patient a un taux de polynucléaires neutrophiles ≥ 750 cellules/μl et un taux de plaquettes $\geq 25\ 000$ cellules/μl, VELCADE peut être ré-instauré à une dose réduite d'un niveau (de $1,3\ \text{mg}/\text{m}^2$ à $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ ou de $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ à $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$)
<ul style="list-style-type: none"> • Si le jour de l'administration de VELCADE (autre que le jour 1 du cycle), le taux de plaquettes est $< 25\ 000$ cellules/μl ou le taux de polynucléaires neutrophiles est < 750 cellules/μl 	<p>Le traitement par VELCADE ne doit pas être administré.</p>

	<p><u>Populations particulières</u> <i>Sujets âgés</i> Il n'existe aucun élément suggérant que des adaptations de posologie soient nécessaires chez les patients âgés de plus de 65 ans. Il n'existe aucune étude sur l'utilisation de VELCADE chez les patients âgés atteints de myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être faite dans cette population.</p> <p><i>Insuffisance hépatique</i> Les patients présentant une insuffisance hépatique légère ne nécessitent pas d'adaptation posologique et doivent être traités à la dose recommandée. Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère doivent commencer VELCADE à une dose réduite de 0,7 mg/m² par injection pendant le premier cycle de traitement et une augmentation de la dose suivante à 1,0 mg/m² ou une diminution supplémentaire à 0,5 mg/m² pourront être envisagées en fonction de la tolérance du patient (voir Tableau 5 et rubriques 4.4 et 5.2). <i>Tableau 5 : Modifications recommandées des doses initiales de VELCADE chez les patients présentant une insuffisance hépatique</i> [...]</p>	<p><i>Toxicités non hématologiques de Grade ≥ 3 considérée comme étant liée à VELCADE</i></p>	<p>Le traitement par VELCADE doit être interrompu jusqu'à la réduction des symptômes de la toxicité au Grade 2 ou moins. VELCADE peut être ensuite ré-instauré à une dose réduite d'un niveau (de 1,3 mg/m² à 1 mg/m² ou de 1 mg/m² à 0,7 mg/m²). Pour les douleurs neuropathiques et/ou neuropathies périphériques liées à VELCADE, interrompre et/ou modifier la dose de VELCADE tel que décrit dans le Tableau 1.</p> <p>En outre, lorsque VELCADE est administré en association à d'autres médicaments chimiothérapeutiques, des diminutions posologiques appropriées pour ces produits doivent être envisagées en cas de toxicités, conformément aux recommandations de leur Résumé des Caractéristiques du Produit respectif.</p> <p><u>Populations particulières</u> <i>Sujets âgés</i> Il n'existe aucun élément suggérant que des adaptations de posologie soient nécessaires chez les patients âgés de plus de 65 ans atteints d'un myélome multiple ou d'un lymphome à cellules du manteau. Il n'existe aucune étude sur l'utilisation de VELCADE chez les patients âgés atteints de myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être faite dans cette population. Dans une étude conduite chez des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable, 42,9% et 10,4% des patients exposés à VELCADE avaient entre 65-74 ans et ≥ 75 ans, respectivement. Chez les patients âgés de ≥ 75 ans, les deux protocoles de traitement, VcR-CAP ainsi que R-CHOP, ont été moins bien tolérés (voir rubrique 4.8).</p> <p><i>Insuffisance hépatique</i> Les patients présentant une insuffisance hépatique légère ne nécessitent pas d'adaptation posologique et doivent être traités à la dose recommandée. Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère doivent commencer VELCADE à une dose réduite de 0,7 mg/m² par injection pendant le premier cycle de traitement et une augmentation de la dose suivante à 1,0 mg/m² ou une diminution supplémentaire à 0,5 mg/m² pourront être envisagées en fonction de la tolérance du patient (voir Tableau 6 5 et rubriques 4.4 et 5.2). <i>Tableau 6 5 : Modifications recommandées des doses initiales de VELCADE chez les patients présentant une insuffisance hépatique</i> [...] Si VELCADE est administré en association à d'autres médicaments, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de ces produits pour les modalités d'administration.</p>
Rubrique 4.4	[...]	[...]	[...]

<p>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<p><u>Toxicité hématologique</u> Le traitement par VELCADE est très fréquemment associé à une toxicité hématologique (thrombocytopénie, neutropénie et anémie). Dans l'étude de phase III évaluant VELCADE (injecté par voie intraveineuse) versus dexaméthasone, la toxicité hématologique la plus fréquente était une thrombocytopénie transitoire. Dans une étude de Phase II, les plaquettes étaient au plus bas au jour 11 de chaque cycle de traitement par VELCADE.</p> <p>Il n'y avait pas de preuve de thrombocytopénie cumulative, y compris dans l'étude d'extension de phase II. La moyenne des nadirs des taux de plaquettes mesurés était approximativement de 40 % de la valeur initiale. Chez les patients atteints de myélome à un stade avancé, la sévérité de la thrombocytopénie était liée au taux de plaquettes avant traitement : pour un taux de plaquettes initial < 75 000/µl, 90 % des 21 patients avaient un taux ≤ 25 000/µl au cours de l'étude, dont 14 % < 10 000/µl ; à l'opposé, avec un taux de plaquettes initial > 75 000/µl, seulement 14% des 309 patients avaient un taux ≤ 25 x 10⁹/l au cours de l'étude.</p> <p>Avant chaque administration de VELCADE, le taux de plaquettes devra être surveillé. Le traitement par VELCADE devra être interrompu lorsque le taux de plaquettes est < 25 000/µl, ou, en association à la prednisone et au melphalan lorsque le taux de plaquettes est ≤ 30 000/µl et il pourra être ré-initié à une dose réduite après résolution (voir rubrique 4.2). Le bénéfice potentiel du traitement doit être soigneusement pesé par rapport aux risques, particulièrement en cas de thrombocytopénie modérée à sévère et de facteurs de risque de saignement. Par conséquent, les numérations de la formule sanguine (NFS), incluant une numération plaquettaire, doivent être fréquemment contrôlées pendant le</p>	<p><u>Toxicité hématologique</u> Le traitement par VELCADE est très fréquemment associé à des une toxicités hématologiques (thrombocytopénie, neutropénie et anémie). Dans l'étude de phase III évaluant VELCADE (injecté par voie intraveineuse) versus dexaméthasone, la toxicité hématologique la plus fréquente était une thrombocytopénie transitoire. Dans une étude de Phase II, les plaquettes étaient au plus bas au jour 11 de chaque cycle de traitement par VELCADE. Dans les études conduites chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute traités par VELCADE et chez des patients atteints d'un LCM non traité au préalable et ayant reçu VELCADE en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (VcR-CAP), une des toxicités hématologiques les plus fréquentes était la thrombopénie transitoire. Le taux de plaquettes était au plus bas au jour 11 de chaque cycle de traitement par VELCADE et est habituellement revenu à son taux initial au cycle suivant.</p> <p>Il n'y avait pas de preuve de thrombocytopénie cumulative, y compris dans l'étude d'extension de phase II. La moyenne des nadirs des taux de plaquettes mesurés était d'approximativement de 40 % de la valeur initiale, dans les études conduites dans le myélome multiple traité en monothérapie et 50 % la valeur initiale dans l'étude conduite dans le LCM. Chez les patients atteints de myélome à un stade avancé, la sévérité de la thrombocytopénie était liée au taux de plaquettes avant traitement: pour un taux de plaquettes initial < 75 000/µl, 90 % des 21 patients avaient un taux ≤ 25 000/µl au cours de l'étude, dont 14% un taux < 10 000/µl; à l'opposé, avec un taux de plaquettes initial > 75 000/µl, seulement 14% des 309 patients avaient un taux ≤ 25 x 10⁹/l 25 000/µl au cours de l'étude.</p> <p>Chez les patients ayant un LCM (étude LYM-3002), la fréquence des thrombopénies de Grade ≥ 3 était plus grande (56,7 % versus 5,8 %) dans le bras traité par VELCADE (VcR-CAP) comparée au bras non traité par VELCADE (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone [R-CHOP]). Les deux bras de traitement étaient similaires concernant la fréquence globale des saignements de tout grade (6,3% dans le bras VcR-CAP et 5,0% dans le bras R-CHOP) et des saignements de grade 3 ou plus (VcR-CAP : 4 patients [1.7%]; R-CHOP: 3 patients [1.2%]). Dans le bras traité par VcR-CAP, 22,5 % des patients ont reçu des transfusions de plaquettes comparé à 2,9 % des patients dans le bras R-CHOP.</p> <p>Des hémorragies gastro-intestinales et intracérébrales ont été rapportées avec le traitement par VELCADE. Avant chaque administration de VELCADE, le taux de plaquettes devra être surveillé. Le traitement par VELCADE devra être interrompu lorsque le taux de plaquettes est < 25 000/µl, ou, en dans le cas d'une association à la prednisone et au melphalan, lorsque le taux de plaquettes est ≤ 30 000/µl et il pourra être ré-initié à une dose réduite après résolution (voir rubrique 4.2). Le bénéfice potentiel du traitement doit être soigneusement pesé par rapport aux risques, particulièrement en cas de thrombocytopénie modérée à sévère et de facteurs de risque de saignement. Par conséquent, Les numérations de la formule sanguine (NFS), incluant une</p>
--	---	---

	<p>traitement par VELCADE.</p> <p><u>Réactivation du zona</u> Une prophylaxie antivirale doit être envisagée chez les patients traités par VELCADE. Dans l'étude de phase III conduite chez des patients atteints d'un myélome multiple non traité au préalable, la fréquence globale de réactivation du zona était plus importante chez les patients traités par VELCADE+Melphalan+Prednisone que chez les patients traités par Melphalan+Prednisone (14 % versus 4 % respectivement).</p> <p>[...]</p> <p><u>Syndrome de lyse tumorale</u> Dans la mesure où le bortézomib est un agent cytotoxique et peut rapidement tuer les plasmocytes malins, les complications d'un syndrome de lyse tumorale peuvent survenir. Les patients à risque de syndrome de lyse tumorale sont ceux ayant une forte masse tumorale avant le traitement. Ces patients doivent être surveillés étroitement et des précautions appropriées doivent être prises.</p> <p>[...]</p>	<p>numération plaquettaire, doivent être fréquemment contrôlées pendant le traitement par VELCADE. La transfusion de plaquettes doit être envisagée lorsqu'elle est cliniquement appropriée (voir rubrique 4.2).</p> <p>Chez les patients atteints d'un LCM, une neutropénie transitoire, réversible entre les cycles, a été observée, sans preuve de neutropénie cumulative. Les neutrophiles étaient au plus bas au jour 11 de chaque cycle de traitement par VELCADE et sont habituellement revenus à leur valeur initiale au cycle suivant. Dans l'étude LYM-3002, des facteurs de croissance ont été administrés à 78 % des patients du bras VcR-CAP et 61 % des patients du bras R-CHOP. Les patients avec une neutropénie ayant un risque augmenté d'infections, ces derniers doivent être surveillés afin de déceler tout signe et symptôme d'infection et être traités sans délai. Des facteurs de croissance granulocytaires peuvent être administrés pour une toxicité hématologique conformément aux standards de pratique locale. L'utilisation prophylactique de facteurs de croissance granulocytaires doit être envisagée en cas de retard répété dans l'administration des cycles (voir rubrique 4.2).</p> <p><u>Réactivation du zona</u> Une prophylaxie antivirale est recommandé doit être envisagée chez les patients traités par VELCADE. Dans l'étude de phase III conduite chez des patients atteints d'un myélome multiple non traité au préalable, la fréquence globale de réactivation du zona était plus importante chez les patients traités par VELCADE+Melphalan+Prednisone que chez les patients traités par Melphalan+Prednisone (14 % versus 4 % respectivement).</p> <p>Chez les patients atteints d'un LCM (étude LYM-3002), la fréquence d'infection par le zona était de 6,7 % dans le bras VcR-CAP et de 1,2 % dans le bras R-CHOP (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Réactivation et infection par le virus de l'hépatite B (VHB)</u> Lorsque le rituximab est utilisé en association à VELCADE, un dépistage du VHB doit toujours être réalisé avant l'initiation du traitement chez les patients à risque d'infection par le VHB. Les patients porteurs de l'hépatite B et les patients ayant un antécédant d'hépatite B doivent être étroitement surveillés pour déceler tout signe clinique et biologique d'une infection active par le VHB pendant et après le traitement par rituximab associé à VELCADE. Une prophylaxie antivirale doit être envisagée. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du rituximab pour plus d'information.</p> <p>[...]</p> <p><u>Syndrome de lyse tumorale</u> Dans la mesure où le bortézomib est un agent cytotoxique et peut rapidement tuer les plasmocytes malins et les cellules du LCM, les complications d'un syndrome de lyse tumorale peuvent survenir. Les patients à risque de syndrome de lyse tumorale sont ceux ayant une forte masse tumorale avant le traitement. Ces patients doivent être surveillés étroitement et des précautions appropriées doivent être prises.</p> <p>[...]</p>
--	---	---