

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
2 mars 2016

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	Réévaluation du Service Médical Rendu et l'Amélioration du Service Médical Rendu suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 9 juillet 2015 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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. »

SMR	Reste <u>important</u> dans le myélome multiple non préalablement traité chez les patients : - non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en association au melphalan et à la prednisone ; - éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques en traitement d'induction, en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide.
ASMR	Dans le cadre du traitement du myélome multiple non traité au préalable, la Commission considère que VELCADE conserve une amélioration du service médical rendu modérée (<u>ASMR III</u>) chez les patients : - non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en association au melphalan et à la prednisone (schéma MPV) ; - éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques en traitement d'induction, en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide (schéma VTD).
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans la prise en charge du myélome multiple non traité au préalable, VELCADE constitue un traitement de référence, chez les patients : - non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en association au melphalan et à la prednisone (schéma MPV) ; - éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques en traitement d'induction, en association à la dexaméthasone et au thalidomide (schéma VTD).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale : 26/04/2004 : traitement du myélome multiple chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs et ayant présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement Dates des extensions d'indications : - 20/04/2005 : traitement de deuxième ligne, - 29/08/2008 : traitement de première ligne du myélome multiple en association au melphalan et à la prednisone chez les patients non éligibles à une greffe de moelle osseuse, - 18/12/2013 : traitement du myélome multiple, en association à la doxorubicine liposomale pégylée ou à la dexaméthasone, chez des patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur, - 31/07/2013 : traitement d'induction, en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide, chez des patients non traités au préalable, éligibles à une greffe, - 30/01/2015 : traitement du lymphome du manteau.
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

Dans le cadre de la réalisation des travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Offre de Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de spécialités, dont la spécialité VELCADE, poudre pour solution injectable en flacon, objet du présent avis.

La spécialité VELCADE 3,5 mg a été inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics par la décision du 8 mars 2005 publiée au Journal Officiel du 8 mars 2005. Par l'arrêté du 11 mai 2005, publié au Journal Officiel du 10 mai 2005, cette spécialité a été inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières.

La spécialité VELCADE 1 mg a été inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics par la décision du 15 octobre 2008 publiée au Journal Officiel du 15 octobre 2008. Par l'arrêté du 5 décembre 2008, publié au Journal Officiel du 4 décembre 2008, cette spécialité a été inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières.

Le présent avis concerne la réévaluation de VELCADE dans le myélome multiple non traité au préalable :

- en association au melphalan et à la prednisone, chez les patients non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide pour le traitement d'induction des patients éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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 1 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, 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.»

04 POSOLOGIE

A noter que la présentation de VELCADE 1 mg ne doit être administrée que par injection intraveineuse tandis que la présentation à 3,5 mg peut être administrée soit par injection intraveineuse soit par injection sous-cutanée depuis le rectificatif d'AMM du 20/09/2012.

« Posologie pour les patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques »

Traitement en association au melphalan et à la prednisone

VELCADE 1 mg poudre pour solution injectable est administré par injection intraveineuse et VELCADE 3,5 mg poudre pour solution injectable est administré soit par injection intraveineuse soit par injection sous-cutanée en association au melphalan par voie orale et à la prednisone par voie orale, tel que décrit dans le Tableau 2. Une période de 6 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Au cours des cycles 1 à 4, VELCADE est administré deux fois par semaine les jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32. Au cours des cycles 5 à 9, VELCADE est administré une fois par semaine les jours 1, 8, 22 et 29. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de VELCADE. Le melphalan et la prednisone doivent être administrés par voie orale les jours 1, 2, 3 et 4 de la première semaine de chaque cycle de traitement par VELCADE. Neuf cycles de traitement par cette association médicamenteuse sont administrés.

Tableau 2 : Schéma posologique recommandé de VELCADE en association au melphalan et à la prednisone

VELCADE deux fois par semaine (Cycles 1-4)											
Semaine	1				2		3	4		5	6
Vc (1,3 mg/m ²)	J1	--	--	J4	J8	J11	Période sans traitement	J22	J25	J29	J32
M(9 mg/m ²) P(60 mg/m ²)	J1	J2	J3	J4	--	--	Période sans traitement	--	--	--	--
VELCADE une fois par semaine (Cycles 5-9)											
Semaine	1				2	3	4	5	6		
Vc (1,3 mg/m ²)	J1	--	--	--	J8	période sans traitement	J22	J29	période sans traitement		
M(9 mg/m ²) P(60 mg/m ²)	J1	J2	J3	J4	--	période sans traitement	--	--	période sans traitement		

Vc = VELCADE ; M = melphalan, P = prednisone
[...]

Posologie pour les patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (traitement d'induction)

Traitement en association à la dexaméthasone

VELCADE 3,5 mg poudre pour solution injectable est administré soit par injection intraveineuse soit par injection 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 d'un cycle de traitement de 21 jours. Cette période de 3 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de VELCADE.

La dexaméthasone est administrée par voie orale à la dose de 40 mg les jours 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 et 11 du cycle de traitement par VELCADE.

Quatre cycles de traitement par cette association médicamenteuse sont administrés.

Traitement en association à la dexaméthasone et au thalidomide

VELCADE 3,5 mg poudre pour solution injectable est administré soit par injection intraveineuse soit par injection 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 d'un cycle de traitement de 28 jours. Cette période de 4 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de VELCADE.

La dexaméthasone est administrée par voie orale à la dose de 40 mg les jours 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 et 11 du cycle de traitement par VELCADE.

Le thalidomide est administré par voie orale à la dose quotidienne de 50 mg les jours 1 à 14 et s'il est bien toléré la dose est augmentée à 100 mg les jours 15 à 28, puis elle peut être ensuite de nouveau augmentée à 200 mg par jour à partir du cycle 2 (voir Tableau 4).

Quatre cycles de traitement par cette association médicamenteuse sont administrés. Il est recommandé que les patients ayant au moins une réponse partielle reçoivent 2 cycles supplémentaires.

Tableau 4 : Posologie du traitement en association avec VELCADE pour les patients atteints d'un myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Vc+ Dx	Cycles 1 à 4				
	Semaine	1	2	3	
	Vc (1,3 mg/m ²)	Jour 1, 4	Jour 8, 11	Période sans traitement	
	Dx 40 mg	Jour 1, 2, 3, 4	Jour 8, 9, 10, 11	-	
Vc+Dx+ T	Cycle 1				
	Semaine	1	2	3	4
	Vc (1,3 mg/m ²)	Jour 1, 4	Jour 8, 11	Période sans traitement	Période sans traitement
	T 50 mg	Quotidiennement	Quotidiennement	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Quotidiennement	Quotidiennement
	Dx 40 mg	Jour 1, 2, 3, 4	Jour 8, 9, 10, 11	-	-
	Cycles 2 à 4 ^b				
	Vc (1,3 mg/m ²)	Jour 1, 4	Jour 8, 11	Période sans traitement	Période sans traitement
	T 200 mg ^a	Quotidiennement	Quotidiennement	Quotidiennement	Quotidiennement
	Dx 40 mg	Jour 1, 2, 3, 4	Jour 8, 9, 10, 11	-	-

Vc=VELCADE; Dx=dexaméthasone; T=thalidomide

- a La dose de thalidomide est augmentée à 100 mg à partir de la semaine 3 du cycle 1 seulement si la dose de 50 mg est tolérée, puis à 200 mg à partir du cycle 2 si la dose de 100 mg est tolérée.
- b Jusqu'à 6 cycles peuvent être administrés aux patients ayant obtenus au moins une réponse partielle après 4 cycles.

[...] »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le myélome multiple est une maladie rare, caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse hématopoïétique qui est 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) ; l'évolution vers un myélome est de l'ordre de 1 % par an. Selon le rapport de l'INCa de 2014¹, le nombre de cas incidents de myélome multiple/plasmocytome est estimé à environ 4 900 patients en France en 2012, avec en moyenne 2 700 décès par an.

Différentes recommandations ont décrit la stratégie de prise en charge de la maladie^{2,3} et le myélome multiple a fait l'objet d'un référentiel établi par la Société Française d'Hématologie en 2009⁴. De nouvelles thérapeutiques sont désormais disponibles, telles que la famille des IMiD (immunomodulateurs : thalidomide, lénalidomide, pomalidomide), les inhibiteurs du protéasome (bortézomib, carfilzomib) et les inhibiteurs d'histones désacétylases (panobinostat).

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

¹ Institut National du Cancer. Les cancers en France, édition 2014. 1.2 Focus sur les Hémopathies Malignes *Collection Les données INCa*. Janvier 2015 : 24-5

² National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple myeloma, version 4.2016. Accessible à l'adresse : <http://www.nccn.org>

³ Moreau P, San Miguel J, Ludwig H and al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;2:133-7

⁴ Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Accessible à l'adresse : <http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009%281%29.pdf>

on recommande généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques⁵ (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.

Patients symptomatiques

Le traitement en première 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 accru la survie des patients âgés de moins de 65-70 ans⁶.

Patients éligibles à une greffe

Le traitement standard du myélome multiple nouvellement diagnostiqué repose sur une chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches périphériques en fonction de l'âge des patients (≤ 65 ans) et de leur état général.

Historiquement, le protocole d'induction de référence était le protocole vincristine + doxorubicine + dexaméthasone (VAD). Cependant, les protocoles d'induction ont fortement évolué depuis plus d'une décennie. Sont ainsi proposés des associations à base de bortézomib dans les recommandations européennes et américaines dans le cadre du traitement d'induction. Malgré ces avancées, les pourcentages de réponse complète aux traitements d'induction restent relativement faibles.

Selon les recommandations, chez les patients âgés de 65 ans ou moins, le schéma de référence associe^{1,7} :

- une chimiothérapie d'induction de 3 ou 4 cycles qui comporte en première intention du bortézomib et de la dexaméthasone, fréquemment associé à un 3^{ème} médicament : un alkylant (cyclophosphamide, schéma VCD), un immuno-modulateur (thalidomide : schéma VTD, ou lenalidomide), une anthracycline (doxorubicine, schéma PAD)
- puis un prélèvement par cytophérèse de cellules souches hématopoïétiques autologues (cellules souches du sang périphérique ou CSP),
- puis melphalan à forte posologie (habituellement 200 mg/m²) suivie de la réinjection des CSP (autogreffe de CSP ou ASCP).

Chez les patients âgés inéligibles à une greffe, le schéma de référence comporte une chimiothérapie sans intensification par autogreffe par melphalan/prednisone associé au thalidomide (MPT), au bortézomib (MPV). L'association de la dexaméthasone au lenalidomide (schéma venant d'obtenir une AMM en première ligne) ou au bortézomib est une alternative.

Chez les patients âgés de plus de 65 ans ou non éligibles à la greffe, au thalidomide ou au bortézomib en raison d'une neuropathie, l'association bendamustine/prednisone est une alternative en 1^{ère} ligne aux traitements de référence.

⁵ 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)

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

⁷ Haute Autorité de Santé. Guide Affection de Longue Durée Myélome Multiple, décembre 2010. Accessible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1021524/fr/ald-n-30-guide-medecin-sur-le-myelome-multiple

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 En 1^{ère} ligne chez les patients non éligibles à une greffe

DCI (spécialité) Laboratoire	CPT *	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge
Thalidomide (THALIDOMIDE CELGENE) Celgene	Non	en association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans atteints de myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie haute dose	16/07/08	Important	Thalidomide Pharmion associé au melphalan et à la prednisone apporte une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) en termes d'efficacité par rapport à l'association melphalan prednisone seule , dans le traitement de première intention des patients âgés de plus de 65 ans atteints de myélome multiple ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie haute dose.	Oui
Lénalidomide (REVLIMID) Celgene	Non	traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe				
		en association à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie	Demande retirée par le laboratoire			Non
		en association au melphalan et à la prednisone suivis d'une monothérapie d'entretien	Remboursement non sollicité par le laboratoire			Non
Bendamustine (LEVACT) Mundi Pharma	Non	en association à la prednisone, pour le traitement de première ligne du myélome multiple (stade II en progression ou III de la classification de Durie et Salmon), chez des patients de plus de 65 ans non éligibles à la greffe autologue de cellules souches et qui présentent une neuropathie au moment du diagnostic excluant l'utilisation du thalidomide ou du bortézomib	6/10/10	Important	Compte tenu de la faible qualité de la démonstration (étude arrêtée prématurément, choix non pertinent du critère principal et absence de comparaison directe aux traitements de référence), la Commission considère que LEVACT en association avec la prednisone n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge thérapeutique habituelle du myélome multiple en première ligne. Néanmoins, du fait de son absence de neurotoxicité, la Commission considère que cette spécialité représente un moyen thérapeutique supplémentaire utile chez des patients de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles à une greffe autologue et à un traitement comportant du thalidomide ou du bortézomib.	Oui

*CPT : Classe pharmaco-thérapeutique

Conclusion

Chez les patients atteints d'un myélome multiple non préalablement traités et non éligibles à une greffe, les comparateurs cliniquement pertinents de VELCADE en association au melphalan et à la prednisone (VMP) sont les associations MPT (melphalan / prednisone / thalidomide) et REVLIMID/dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie.

6.1.2 En 1^{ère} ligne de traitement d'induction des patients éligibles à une greffe

Les comparateurs cliniquement pertinents du bortézomib (VELCADE) en association à la dexaméthasone (protocole VcD ou VD), ou à la dexaméthasone et au thalidomide (protocole VcTD ou VTD), sont les autres protocoles d'induction recommandés, notamment le protocole thalidomide + dexaméthasone (TD) ou lenalidomide + dexaméthasone.

A noter que les spécialités THALIDOMIDE CELGENE (thalidomide) et REVLIMID (lénalidomide) ne disposent pas d'AMM dans cette indication.

06.2 Autres technologies de santé

Néant

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

VELCADE est pris en charge dans la plupart des pays de l'union européenne pour le myélome multiple non traité au préalable éligible ou non à la greffe.

Pays	Première ligne non éligible à la greffe	Première ligne éligible à la greffe
Afrique du Sud	Oui	Non
Allemagne	Oui	Oui
Autriche	Oui	Oui
Belgique	Oui	Oui
Bulgarie	Oui	Oui
Chypre	Non	Non
Croatie	Non	Non
Danemark	Oui	Oui
Espagne	Oui	Oui
Estonie	Oui	Non
Finlande	Oui	Oui
Grèce	Oui	Oui
Hongrie	Oui	Oui
Irlande	Oui	Oui
Italie	Oui	Oui
Lettonie	Non	Non
Lituanie	Oui	Non
Luxembourg	Oui	Oui
Malte	Au cas par cas	Non
Norvège	Oui	Oui
Pays-Bas	Oui	Oui
Pologne	Non	Oui
Portugal	Oui	Oui
Rép. Tchèque	Oui	-
Roumanie	Oui	Oui
Royaume-Uni	Oui	Oui
Serbie	Oui	Oui
Slovaquie	Oui	Oui
Slovénie	Oui	Oui
Suède	Oui	Oui
Suisse	Oui	Oui
Turquie	Oui	Oui

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DANS LE MYELOME MULTIPLE NON TRAITE AU PREALABLE

08.1 En 1^{ère} ligne chez les patients non éligibles à une greffe

Date de l'avis (motif de la demande)	10/06/2009 (1 et 3,5 mg) Extension d'indication en 1^{ère} ligne
Indication	VELCADE est indiqué <u>en association au melphalan et à la prednisone</u> pour le traitement des patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse.
SMR	Important
ASMR	« VELCADE en ajout à l'association melphalan et prednisone apporte une <u>amélioration du service médical rendu modérée (de niveau III)</u> en termes d'efficacité par rapport à l'association melphalan et prednisone seule dans le traitement de première intention des patients atteints de myélome multiple non éligibles à une chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse. »

08.2 En 1^{ère} ligne de traitement d'induction chez les patients éligibles à une greffe

Date de l'avis (motif de la demande)	22/01/2014 (1 et 3,5 mg) Extension d'indication dans le traitement d'induction
Indication	VELCADE, <u>en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide</u> , 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.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	« VELCADE, en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité, 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. »

08.3 Dans toutes les indications

Date de l'avis (motif de la demande)	18/12/2013 (3,5 mg) Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP
Indications	Toutes les indications du RCP
Modifications apportées (libellé)	Les modifications du RCP concernent les paragraphes suivants : - Posologie et mode d'administration - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi - Effets indésirables (Différences notables dans le profil de tolérance de VELCADE administré en monothérapie selon la voie d'administration sous-cutanée versus voie intraveineuse)
Conclusions	La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni un rappel des données cliniques déjà évaluées par la Commission ainsi que des nouvelles données.

9.1.1 En 1^{ère} ligne chez les patients non éligibles à une greffe

9.1.1.1 Rappel des données cliniques initiales (avis du 10/06/2009)

Cet avis de la Commission comprenait les résultats issus d'une analyse intermédiaire de l'étude VISTA (n=682).

« L'efficacité et la tolérance de VELCADE en traitement de première ligne du myélome multiple chez des patients âgés de plus de 65 ans ont été évaluées dans une étude ouverte de phase III, randomisée, ayant comparé l'association Melphalan-Prednisone (MP) à l'association VELCADE-Melphalan-Prednisone (VMP).

L'analyse intermédiaire effectuée à 16,3 mois de suivi médian a démontré que l'association VMP a permis d'obtenir une augmentation du temps médian jusqu'à progression (critère principal) de 5,7 mois : 20,7 mois dans le groupe VMP versus 15,0 mois dans le groupe MP (HR = 0,540 ; p = 0,000002).

Le pourcentage de réponse globale a été de 71% dont 30% de réponse complète dans le groupe VMP et de 35% dont 4% de réponse complète dans le groupe MP ($p < 10^{-10}$).

L'estimation du taux de survie à 2 ans a été de 82,6% dans le groupe VMP et de 69,5% dans le groupe MP (HR = 0,607 ; p=0,00782).

Deux types de toxicités non hématologiques ont été plus fréquents dans le groupe VMP :

- des troubles gastro-intestinaux de grade ≥ 3 (16% vs 3%),
- et une neuropathie périphérique de grade ≥ 3 (13% vs 0%). »

9.1.1.2 Nouvelles données fournies : actualisation de l'étude VISTA⁸

Dans cette indication, le laboratoire a fourni :

- une actualisation des données de survie globale de l'étude VISTA⁸,
- une analyse de l'étude VISTA portant sur l'impact d'une dose cumulative élevée de VELCADE sur la survie globale qui ne sera pas retenue du fait du caractère rétrospectif⁹.

Le laboratoire a fourni les données de survie globale qui était un critère de jugement secondaire. Après un suivi médian de 5 ans (60,1 mois), 51,2% (176/344) des patients du groupe VMP et 62,4% (211/338) du groupe MP étaient décédés. La médiane de survie globale a été de 56,4 mois dans le groupe VMP et de 43,1 mois le groupe MP, HR=0,695, IC_{95%} [0,567-0,852], p<0,001. Au total, 63% (215/344) des patients du groupe VMP et 73% (246/338) du groupe MP ont reçu un traitement ultérieur, notamment thalidomide (30% versus 36%) et lénalidomide (24% versus 19%) et VELCADE (22% versus 43%).

9.1.2 En 1^{ère} ligne de traitement d'induction chez les patients éligibles à une greffe

9.1.2.1 Rappel des données cliniques initiales (avis du 22/01/2014)

« Trois études randomisées (IFM 2005-01, MMY-3010 et MMY-3006) ont évalué l'intérêt de l'ajout du bortézomib (VELCADE) à des protocoles de chimiothérapie utilisés lors d'un traitement d'induction (le protocole VAD, associant la vincristine, la doxorubicine et la dexaméthasone ou le protocole TD, associant thalidomide à la dexaméthasone). Les résultats de ces études montrent, de façon concordante, une amélioration en faveur des protocoles de chimiothérapie ayant inclus VELCADE (bortézomib) en termes de pourcentage de réponse complète ou presque complète à la fois en post-induction (gain absolu de 8 à 31% selon l'étude) et en post-transplantation (gain absolu de 14 à 20% selon l'étude).

La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des groupes des trois études et les estimations de survie globale réalisées n'ont pas mis en évidence de différence entre les protocoles, avec ou sans bortézomib sur ce critère.

La principale toxicité notée après ajout du bortézomib (VELCADE) aux différents protocoles de chimiothérapie a été la neurotoxicité. Dans les trois études présentées, l'incidence de la neurotoxicité de grades > 2 a été variable, de 10% (VCD), 21% (VCAD) et 31% (VcTD). »

9.1.2.2 Nouvelles données fournies : 2 méta-analyses

Aucune nouvelle étude comparative évaluant l'efficacité de VELCADE en traitement d'induction n'a été fournie par le laboratoire. Le laboratoire a déposé :

- 2 méta-analyses^{10,11}
- une publication¹² et un abstract¹³ portant sur des analyses en sous-groupe chez les patients à haut risque cytogénétique ; du fait notamment du caractère rétrospectif, ces analyses ne seront pas présentées.

⁸ San Miguel J, Schlag R, Khuageva NK et al. Persistent Overall Survival Benefit and No Increased Risk of Second Malignancies With Bortezomib-Melphalan-Prednisone Versus Melphalan-Prednisone in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma, *J Clin Oncol*, 2013, 31 (4) : 448-55

⁹ Mateos MV, Richardson PG, Dimopoulos MA et al. Effect of cumulative bortezomib dose on survival in multiple myeloma patients receiving bortezomib-melphalan-prednisone in the phase III VISTA study., *Am J Hematol*, 2015, 90:314-9

¹⁰ Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L et al., Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized, controlled trials., *J Clin Oncol*, 2013, 31 : 3279-87

¹¹ Nooka AK, Kaufman JL, Behera M et al, Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients : A meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials, *Cancer* 2013, 119:4119-28

¹² Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al., Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p), *J Clin Oncol* , 2010(28) : 4630-34

► Méta-analyse de Sonneveld et al.¹⁰

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des associations comportant du bortézomib par rapport à d'autres protocoles en première ligne chez des patients éligibles à l'intensification. Les critères clés évalués étaient les pourcentages de réponse complète et presque complète post-greffe et la survie sans progression.

Cette méta-analyse a porté sur 4 études randomisées ouvertes déjà prises en compte par la Commission à l'exception de l'étude HOVON-65/GMMG-HD4 puisqu'elle a évalué le bortézomib dans le cadre d'une association non validée par l'AMM :

- étude IFM 2005-01 (bortézomib-dexaméthasone versus vincristine-doxorubicin-dexaméthasone [VAD]) ;
- étude PETHEMA GEM05MENOS65 (bortézomib-thalidomide-dexaméthasone versus thalidomide-dexaméthasone) ;
- étude GIMEMA MM-BO2005 (bortézomib-thalidomide-dexaméthasone versus thalidomide-dexaméthasone), non prise en compte pour la méta-analyse sur données individuelles ;
- étude HOVON-65/GMMG-HD4 (bortézomib-doxorubicine-dexaméthasone vs VAD).

Les analyses suggèrent :

- un pourcentage de réponse complète et réponse presque post-greffe complète (protocole d'induction avec VELCADE versus sans VELCADE) :
 - méta-analyse sur données individuelles : 38% (298/775) versus 24% (182/772), OR=2,05 IC_{95%} [1,64-2,56], p<0,001 ;
 - méta-analyse sur données résumées : 42% (428/1 011) versus 28% (280/1 010), OR=1,96 IC_{95%} [1,62-2,37], p<0,001 ;
- une médiane de survie sans progression (méta-analyse sur données individuelles) : 35,9 mois versus 28,6 mois, HR=0,75 IC_{95%} [0,65-0,85], p<0,001.

Les résultats de cette méta-analyse ne peuvent être considérés dans la mesure où :

- les critères de sélection des études ne sont pas précisés,
- la recherche exhaustive des études publiées et non publiées n'est pas renseignée,
- l'étude HOVON-65/GMMG-HD4 a porté sur une association non validée par l'AMM du VELCADE (bortézomib associé à la doxorubicine et à la dexaméthasone),
- des caractéristiques des études ont été hétérogènes avec notamment différents protocoles d'induction et d'entretien ce qui est susceptible de biaiser la comparaison des pourcentages de réponse post-greffe,
- elle n'est pas susceptible d'apporter une démonstration d'un gain en survie globale (car fondée sur des études dans lesquelles les données de survie globale n'étaient pas matures).

► Méta-analyse de Nooka et al.¹¹

Cette méta-analyse constitue une réplication très proche de la méta-analyse décrite ci-dessus, aussi bien en termes d'objectif, de méthode et de résultat. Compte tenu des réserves émises précédemment, elle ne sera pas détaillée.

09.2 Tolérance

► Données issues du RCP

« Les effets indésirables graves rapportés peu fréquemment pendant le traitement par VELCADE incluent insuffisance cardiaque, syndrome de lyse tumorale, hypertension pulmonaire, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, pneumopathie infiltrative diffuse aiguë et plus rarement neuropathies autonomes.

¹³ Cavo et al., Impact of Bortezomib Incorporated Into Autotransplantation On Outcomes of Myeloma Patients with High-Risk Cytogenetic s: An Integrated Analysis of 1894 Patients Enrolled in Four European Phase 3 Studies, Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), vol. 120, n°1 Abstract 749, p. 2012

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement par VELCADE sont nausée, diarrhée, constipation, vomissement, fatigue, pyrexie, thrombopénie, anémie, neutropénie, neuropathie périphérique (y compris sensorielle), céphalée, paresthésie, diminution de l'appétit, dyspnée, rash, zona et myalgie. »

■ Données issues du PGR

Le plan de gestion des risques porte l'attention sur :

- les risques importants identifiés : insuffisance cardiaque, hépatotoxicité, réaction d'hypersensibilité aiguë, syndrome de lyse tumorale, neuropathie périphérique motrice, neuropathie du système nerveux autonome, maladie du péricarde, hypertension pulmonaire, résurgence de zona, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, neuropathie optique et différents degrés de déficience visuelle (allant jusqu'à la cécité), neutropénie et thrombocytopénie ;
- les risques importants potentiels : anomalie du rythme ventriculaire, syndrome de Guillain-Barré, autres troubles du système nerveux central, les leucoencéphalopathies multifocales progressives, risque d'erreur médicamenteuse ;
- les informations manquantes importantes : la tolérance chez les patients avec une défaillance cardiaque ou un score NYHA à 3 ou 4, chez les patients avec un score ECOG >2, le risque de cancer secondaire lors de l'induction par VTD.

Des actions additionnelles de minimisation du risque ont été mises en place afin de minimiser le risque :

- lié aux éventuelles erreurs qui peuvent survenir lors de la reconstitution ou de l'administration de VELCADE du fait de l'existence de deux voies d'administration à savoir intraveineuse et sous cutanée pour lesquelles les concentrations à utiliser sont différentes ;
- de confusion entre les deux schémas thérapeutiques (VD ou VTD) pour le traitement d'induction chez les patients atteints de myélome multiple éligible à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Le laboratoire a fourni des données issues d'une enquête de marché qui ne seront pas détaillées dans la mesure où il n'est pas assuré que ces données reflètent complètement l'état de la pratique actuelle (médecins non sélectionnés par tirage au sort notamment à partir d'une base de spécialistes de la prise en charge du myélome multiple, données issues de pondération des cas patients en fonction du poids réels déclaré par les médecins de leurs patients dans chaque ligne de traitement, etc...).

09.4 Résumé & discussion

Dans le cadre de la réévaluation du SMR et de l'ASMR de VELCADE en association, dans le myélome multiple non traité au préalable, aucune nouvelle étude n'a été fournie.

Chez les patients non éligibles à la greffe et non traités au préalable, un prolongement du temps jusqu'à progression de 5,7 mois avait été démontré avec l'ajout de VELCADE à l'association Melphalan/Prednisone (VMP) par rapport au Melphalan/Prednisone (MP) lors d'une analyse intermédiaire de l'étude VISTA (20,7 mois versus 15,0 mois; HR = 0,540, p=0,000002).

Une actualisation des données de survie globale, qui était un critère secondaire, a montré un allongement de la médiane de survie globale d'environ un an avec l'association VMP par rapport au MP seul : 56,4 mois versus 43,1 mois, HR=0,695, IC_{95%} [0,567-0,852], p<0,001, après un suivi médian de 5 ans.

Chez les patients éligibles à la greffe et non traités au préalable, une augmentation du pourcentage de réponse complète en post-induction et en post-greffe avait été démontrée avec l'ajout de VELCADE versus des protocoles de traitement d'induction : VAD (vincristine,

doxorubicine et dexaméthasone) ou TD (thalidomide et dexaméthasone) dans les études IFM 2005-01, MMY-3010 et MMY-3006. Il n'existe pas de données démontrant un impact de VELCADE sur la survie globale.

Ces études pivots avaient été réalisées versus des protocoles de chimiothérapie qui ne sont plus la référence de traitement suite à l'évolution de la prise en charge actuelle du myélome en première ligne.

On ne dispose pas de donnée comparative entre VELCADE en association et les autres traitements de référence actuels, notamment MPT (Melphalan/Prednisone/Thalidomide) et récemment l'association du REVLIMID (lénalidomide) à la dexaméthasone jusqu'à progression chez les patients non éligibles à la greffe et non prétraités.

Le profil de tolérance du VELCADE est principalement marqué par sa toxicité hématologique, les neuropathies périphériques (principalement sensitives), l'hypotension artérielle et la toxicité gastro-intestinale.

09.5 Programme d'études

Le laboratoire n'a indiqué aucune étude en cours ou à venir.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{14,15}

Le traitement de première ligne est fonction de l'éligibilité ou non du patient à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Il est en effet établi que cette approche thérapeutique a significativement accru la survie des patients âgés de moins de 65 ans. Après une autogreffe, le recours à une chimiothérapie de consolidation, puis à un éventuel traitement d'entretien reste discuté et est en cours d'investigation.

Chez les patients âgés de 65 ans ou plus ou inéligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et non préalablement traités, la prise en charge repose sur des schémas thérapeutiques à base de Melphalan et Prednisone (MP) en association à un des médicaments suivants :

- thalidomide : association Melphalan/Prednisone/Thalidomide (MPT)
- bortezomib : association Melphalan/Prednisone/VELCADE (MPV).

Depuis l'obtention de l'extension d'indication en février 2015, REVLIMID (lénalidomide), administré en association à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie, représente une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints d'un myélome multiple non préalablement traités et non éligibles à la greffe.

En l'absence de donnée comparative, la place du thalidomide et du lenalidomide vis-à-vis du VELCADE (bortézomib) n'est pas connue.

La bendamustine (LEVACT) associée à la prednisone est un autre schéma qui dispose d'une AMM chez les patients présentant une neuropathie clinique au moment du diagnostic excluant l'utilisation de thalidomide selon le schéma MPT ou bortézomib selon le schéma VMP.

¹⁴ Moreau P, San Miguel J., Ludwig H. et al. « Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,» *Annals of Oncology* 2013 ; 24 : 133-7

¹⁵ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Multiple Myeloma Version 2.2016

Chez les patients non traités au préalable, éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, plusieurs protocoles d'induction comportant notamment du VELCADE sont recommandés.

VELCADE, en association à la dexaméthasone et au thalidomide, constitue un traitement de référence.

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 affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▀ Il s'agit d'un traitement spécifique du myélome à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de VELCADE (bortézomib) en association, est important dans le traitement du myélome multiple non traité au préalable.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- ▀ En l'absence de nouvelles données pertinentes, l'intérêt de santé publique de VELCADE (bortézomib) dans le myélome multiple non traité au préalable reste faible chez les patients éligibles à la greffe et modéré chez les patients non éligibles.
- ▀ Il s'agit d'un traitement :
 - de première ligne chez les patients ayant un myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques,
 - d'induction des patients ayant un myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VELCADE reste important dans le myélome multiple non préalablement traité chez les patients :

- non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en association au melphalan et à la prednisone ;
- éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques en traitement d'induction, en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans le cadre du traitement du myélome multiple non traité au préalable, la Commission considère que VELCADE conserve une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les patients :

- non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en association au melphalan et à la prednisone (schéma MPV) ;
- éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques en traitement d'induction, en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide (schéma VTD).

011.3 Population cible

La population cible de VELCADE (bortézomib) est représentée par les patients ayant un myélome multiple non traité au préalable.

D'après les données de l'institut national de veille sanitaire (InVS)¹⁶, 4 888 nouveaux cas de myélome multiple/plasmocytome ont été estimés en France en 2012.

Le pourcentage de patients non symptomatiques et donc relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20%^{17,18} (soit 733 à 978 patients). Ainsi, entre 3 910 et 4 155 patients par an feraient l'objet d'une prise en charge médicamenteuse.

► en première ligne de traitement chez les patients éligibles à une greffe

D'après les données de l'INVS¹⁶, on estime à environ 28% (1 381/4 888) le nombre de patients nouvellement diagnostiqués âgés de moins de 65 ans.

La population cible de VELCADE dans cette indication serait de l'ordre de 1 095 à 1 163 patients par an.

► en première ligne de traitement chez les patients non éligibles à une greffe

D'après les données de l'INVS¹⁶, on estime à 72% (3 507/4 888) le nombre de patients nouvellement diagnostiqués âgés de plus de 65 ans.

La population cible de VELCADE dans cette indication serait de l'ordre de 2 815 à 2 992 patients par an.

Au total, la population cible de VELCADE, pour le myélome multiple non traité au préalable, peut être estimée entre 3 900 et 4 150 patients par an.

Pour information, à partir de la base PMSI MCO 2014, 14 500 séjours pour le traitement d'un myélome multiple ont été identifiés. Selon différentes hypothèses : environ 5 500 patients ont été pris en charge dans le cadre d'un traitement de première ligne et 9 000 dans le cadre d'un traitement de deuxième ligne ou plus. Environ 30% des patients étaient âgés de moins de 65 ans.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications suivantes et aux posologies de l'AMM :

- en association au melphalan et à la prednisone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple non préalablement traité, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- 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.

¹⁶ Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012, Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, Partie 2 – Hémopathies malignes, Synthèse, Septembre 2013

¹⁷ Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. Amer Soc Hematol; Hematology 2005;2005:340-5.

¹⁸ He Y, Wheatley K, Clark O, Glasmacher A, Ross H, et al. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1