

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 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. »

SMR	- Reste <u>important</u> en monothérapie ou en association à la dexaméthasone, 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 ». - Est <u>insuffisant</u> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale en association à la doxorubicine liposomale pégylée, 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.
ASMR	Dans le cadre de la prise en charge du myélome multiple en rechute et au regard : - des données déjà évaluées, non comparatives, en monothérapie, chez des patients en 3ème ligne (naïfs de VELCADE) dont le profil ne correspond plus à celui d'aujourd'hui, - du niveau de preuve faible des données portant sur l'association à la dexaméthasone (analyse post-hoc de 127 paires de patients traités par VELCADE seul ou par VELCADE associé à la dexaméthasone), - de l'absence de donnée comparative versus les alternatives recommandées (comprenant REVLIMID associé à la dexaméthasone), la Commission considère que VELCADE, en monothérapie ou en association à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle, comprenant REVLIMID associé à la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Il est rappelé que cette appréciation concerne uniquement les indications validées par l'AMM de VELCADE, c'est-à-dire chez des patients ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques et ayant reçu au moins : - 2 traitements antérieurs (troisième ligne) : en monothérapie ; - 1 traitement antérieur (deuxième ligne) : en monothérapie ou en association à la dexaméthasone. Pour les usages hors AMM cités dans les recommandations cliniques en vigueur, la commission de la Transparence n'est pas habilitée à se prononcer.
Place dans la stratégie thérapeutique	VELCADE est utilisé (hors AMM) en association (notamment aux immuno-modulateurs, au cyclophosphamide) dans le traitement du myélome multiple en rechute. Il demeure un traitement du myélome multiple en rechute, au même titre que les alternatives dont REVLIMID en association à la dexaméthasone. Néanmoins, au fur et à mesure de l'utilisation plus précoce du VELCADE (AMM en 1ère ligne en 2008) dans la stratégie thérapeutique actuelle et compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'arrivée d'alternatives, sa place notamment en monothérapie (conformément au libellé d'indication validé par l'AMM) chez des patients ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs se restreint. Selon les experts, l'association bortézomib (VELCADE) / doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX) n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique évolutive du myélome multiple en rechute à au moins une ligne de traitement.
Recommandation	La Commission précise qu'il est difficile d'exclure VELCADE des différentes lignes de traitement dans le cadre de la prise en charge du myélome multiple en rechute.

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 du myélome multiple en monothérapie, - 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.

Dans le cadre de ses missions, la commission de la Transparence ne peut réévaluer VELCADE que dans les indications validées par l'AMM. Le présent avis porte sur le myélome multiple en rechute chez des patients ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques et ayant reçu au moins :

- 2 traitements antérieurs (troisième ligne) : en monothérapie ;
- 1 traitement antérieur (deuxième ligne) : en monothérapie ou en association à la dexaméthasone ou à la doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX).

Pour l'indication de VELCADE en association à la doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX), se reporter à l'avis relatif à la réévaluation du 2 mars 2016 de CAELYX dans le myélome multiple.

Les autres indications de VELCADE en première ligne validées par l'AMM sont évaluées dans un avis séparé.

VELCADE, associé à d'autres médicaments, est couramment utilisé hors AMM dans le traitement du myélome en rechute. L'évaluation de ces indications ne fait pas partie des missions¹ de la commission de la Transparence. Par conséquent, la Commission ne peut apprécier VELCADE dans ces usages.

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.»
Cette indication n'est pas concernée par le présent avis. Pour prendre connaissance des conclusions de la Commission, se reporter à l'avis en date du 06/01/2016).

¹ Conformément à l'article R163-18 du décret n°2004-1398 du 23 décembre 2004 (JORF 26 décembre 2004) qui stipule notamment que l'avis porte distinctement sur chacune des indications thérapeutiques mentionnées par l'autorisation de mise sur le marché.

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 le traitement du myélome multiple en progression (patients ayant reçu au moins un traitement antérieur)** »

Monothérapie

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 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.

Il est recommandé que les patients reçoivent 2 cycles de VELCADE après confirmation de la réponse complète. Il est également recommandé que les patients répondeurs mais n'obtenant pas une rémission complète reçoivent un total de 8 cycles de traitement par VELCADE. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de VELCADE. [...]

Traitement en association à la doxorubicine liposomale pégylée

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 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 doxorubicine liposomale pégylée est administrée à la dose de 30 mg/m² au jour 4 du cycle de traitement par VELCADE, en perfusion intraveineuse d'1 heure, après l'injection de VELCADE.

Jusqu'à 8 cycles de cette association médicamenteuse peuvent être administrés tant que le patient tolère le traitement et que sa maladie n'a pas progressé. Les patients ayant obtenu une réponse complète peuvent poursuivre le traitement pendant au moins 2 cycles après les premiers signes de réponse complète, même si cela implique un traitement de plus de 8 cycles. Les patients dont le taux de paraprotéine continue à diminuer après 8 cycles peuvent également poursuivre le traitement aussi longtemps qu'il est toléré et qu'ils continuent à y répondre. [...]

Traitement en association à la dexaméthasone

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 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 20 mg les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 du cycle de traitement par VELCADE.

Les patients ayant obtenu une réponse ou une stabilisation de leur maladie après 4 cycles de cette association médicamenteuse peuvent continuer à recevoir la même association pour un maximum de 4 cycles supplémentaires. »

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 2014², 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^{3,4} et le myélome multiple a fait l'objet d'un référentiel établi par la Société Française d'Hématologie en 2009⁵. De nouvelles thérapeutiques sont désormais disponibles, telles que la famille des IMiD (immunomodulateurs : thalidomide, légalidomide, 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 on recommande généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques⁶ (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 ans⁷.

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^{1,8} :

- 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),

² 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

³ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple myeloma, version 4.2016. Accessible à l'adresse: <http://www.nccn.org>

⁴ 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

⁵ 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>

⁶ 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)

⁷ 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

⁸ 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

- 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 lénalidomide (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.

Première rechute

Il n'existe pas de traitement standard d'une rechute ou d'une progression du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des comorbidités. Sont proposés :

- soit une auto- ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les jeunes patients après traitement de rattrapage,
- soit la dexaméthasone associée au bortézomib et/ou à un immuno-modulateur (lénalidomide ou thalidomide), et parfois à un 3^{ème} médicament, notamment un alkylant (cyclophosphamide).

Depuis le 19/11/2015, l'inhibiteur du protéasome, KYPROLIS (carfilzomib) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone a obtenu une AMM dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur (*en cours d'instruction par la CT*).

A partir de la seconde rechute

Le choix dépend des mêmes paramètres que précédemment notamment de l'efficacité, et de la tolérance des traitements antérieurs.

Des combinaisons incluant les immuno-modulateurs, les corticoïdes, les anthracyclines, les alkylants, sont encore possibles chez des patients ayant reçu 2 ou 3 lignes de traitement.

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, réfractaires, les options thérapeutiques sont limitées et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique. Dans ce contexte, chez les patients ayant déjà été traités par le bortézomib et la lénalidomide, le pomalidomide en association à la dexaméthasone représente un traitement de recours⁹.

L'inhibiteur d'histones désacétylase, FARYDAK (panobinostat), en association au bortézomib et à la dexaméthasone est un traitement disposant d'une AMM depuis le 28/08/2015 chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un immunomodulateur (en cours d'évaluation par la Commission).

⁹ Avis de la Commission de la transparence pour IMNOVID du 8 janvier 2014

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe pas de traitement standard en cas de rechute ou de progression du myélome multiple. Les spécialités suivantes disposent d'une AMM dans le myélome multiple sans précision de la ligne de traitement :

- ALKERAN (melphalan)
- ENDOXAN ASTA (cyclophosphamide)
- ONCOVIN (vincristine)
- BICNU (carmustine).

Les corticoïdes (prednisone ou dexaméthasone) à forte dose sont utilisés seuls ou en association aux cytotoxiques mentionnés ci-dessus.

Les autres spécialités ayant une indication dans le myélome multiple, en rechute, sont citées dans le tableau ci-dessous :

DCI (spécialité) <i>Laboratoire</i>	CPT*	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge
lénaïdomide (REVLIMID) <i>Celgene</i>	Non	en association à la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu <u>au moins un traitement antérieur</u>	10/10/2007	Important	La Commission regrette que REVLIMID n'ait pas été comparé à Velcade. Cependant, le bénéfice thérapeutique semble comparable à celui de Velcade. Dans ces conditions, elle attribue à Revlimid, en association à la dexaméthasone, une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans le cadre de la prise en charge des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement.	Oui
			06/06/2012 (réévaluation ASMR)	Important	En prenant en compte à la fois : - d'un sur-risque de seconds cancers primitifs constitués de cancers invasifs et non invasifs (carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes) observé sous REVLIMID par rapport au placebo, - mais d'un apport thérapeutique en termes de survie sans progression et de survie globale, observé également dans d'autres études où le produit a été administré selon un schéma proche de celui de son AMM actuelle c'est-à-dire jusqu' à progression de la maladie, la Commission considère qu'en l'état actuel des données, REVLIMID conserve l'ASMR modérée (niveau III) qui lui a été attribuée en 2007, dans le cadre de la prise en charge des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement.	

carfilzomib (KYPROLIS) <i>Amgen</i>	Oui	en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu <u>au moins un traitement antérieur</u>	En cours d'évaluation AMM du 19/11/2015			
pomalidomide (IMNOVID) <i>Celgene</i>	Non	en association à la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu <u>au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib</u> et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement	08/01/2014	Important	IMNOVID, en association à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité dans la prise en charge du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	Oui
panobinostat (FARYDAK) <i>Novartis Pharma</i>	Non	en association au bortézomib et à la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu <u>au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur</u>	En cours d'évaluation AMM du 28/08/2015			

► Conclusion

Chez les patients atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur et non éligibles à une greffe, les médicaments cités sont tous des comparateurs de VELCADE en monothérapie ou en association à la doxorubicine liposomale pégylée ou à la dexaméthasone, à l'exception du :

- pomalidomide (IMNOVID) en association à la dexaméthasone dont l'indication est restreinte aux patients en échec au lénalidomide (REVLIMID) et au bortézomib (VELCADE) ;
- panobinostat (FARYDAK) dont l'indication est validée par l'AMM en association au bortézomib (VELCADE) et à la dexaméthasone.

06.2 Autres technologies de santé

Néant

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

VELCADE est pris en charge dans les pays de l'union européenne pour le myélome multiple en progression.

Pays	Myélome Multiple en rechute / réfractaire
Afrique du Sud	Oui
Allemagne	Oui
Autriche	Oui
Belgique	Oui
Bulgarie	Oui
Chypre	Oui
Croatie	Oui
Danemark	Oui
Espagne	Oui
Estonie	Oui
Finlande	Oui
Grèce	Oui
Hongrie	Oui
Irlande	Oui
Italie	Oui
Lettonie	Oui, en 3ème ligne
Lituanie	Oui
Luxembourg	Oui
Malte	Au cas par cas
Norvège	Oui
Pays-Bas	Oui
Pologne	Oui
Portugal	Oui
Rép. Tchèque	Oui
Roumanie	Oui
Royaume-Uni	Oui
Serbie	Oui
Slovaquie	Oui
Slovénie	Oui
Suède	Oui
Suisse	Oui
Turquie	Oui

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DANS LE MYELOME MULTIPLE PRETRAITE

08.1 En 3^{ème} ligne chez les patients non éligibles à une greffe

Date de l'avis (motif de la demande)	13/10/2004 (3,5 mg) Primo-inscription en 3^{ème} ligne
Indication	VELCADE est indiqué dans le traitement des patients atteints de myélome multiple ayant reçu <u>au moins deux traitements antérieurs</u> et ayant présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement.
SMR	Important
ASMR	« Chez les patients en échec à au moins deux traitements antérieurs et par rapport à la prise en charge habituelle, la Commission attribue à VELCADE une <u>amélioration du service médical rendu importante (de niveau II)</u> en termes d'efficacité. Toutefois la Commission conditionne cette ASMR à la réalisation d'une étude de suivi de cohorte (cf recommandations de la Commission). »
Etudes demandées	« La Commission demande la réalisation d'une étude de suivi de cohorte des patients mis sous traitement qui prévoient notamment : - le recueil des données sur le nombre de cycles réalisés - les données de survie. »

Date de l'avis (motif de la demande)	29/04/2015 (1 et 3,5 mg) Nouvel examen suite au dépôt de résultats d'une étude post-inscription
Indication	Traitement des patients atteints de myélome multiple ayant reçu <u>au moins deux traitements antérieurs</u> et ayant présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement.
Conclusions	« Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 13 octobre 2004. »

08.2 En 2^{ème} ligne chez les patients non éligibles à une greffe

Date de l'avis (motif de la demande)	12/04/2006 (3,5 mg) Extension d'indication en 2^{ème} ligne
Indication	VELCADE est indiqué <u>en monothérapie</u> pour le traitement du myélome multiple en progression chez des patients ayant reçu <u>au moins 1 traitement antérieur</u> et qui ont déjà bénéficié ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.
SMR	Important
ASMR	« Compte tenu du caractère critiquable des modalités d'utilisation du comparateur dans l'étude APEX et de l'existence d'alternatives thérapeutiques d'efficacité comparable en deuxième ligne, VELCADE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>niveau V</u>) dans la stratégie thérapeutique. »

Date de l'avis (motif de la demande)	28/03/2007 (3,5 mg) Réévaluation du niveau d'ASMR
Indication	VELCADE est indiqué en monothérapie pour le traitement du myélome multiple en progression chez des patients ayant reçu <u>au moins 1 traitement</u>

	<u>antérieur</u> et qui ont déjà bénéficié ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.
ASMR	« VELCADE apporte une <u>ASMR mineure (niveau IV)</u> par rapport à la dexaméthasone dans le cadre du traitement du myélome multiple en deuxième ligne. »

Date de l'avis (motif de la demande)	16/07/2008 (1 mg) Inscription du complément de gamme à 1 mg
Indication	VELCADE est indiqué en monothérapie pour le traitement du myélome multiple en progression chez des patients ayant reçu <u>au moins 1 traitement antérieur</u> et qui ont déjà bénéficié ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.
SMR	Important
ASMR	« cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (V). »

Date de l'avis (motif de la demande)	01/04/2015 (1 et 3,5 mg) Modification des conditions d'inscription
Indication	VELCADE, <u>en association à la doxorubicine liposomale pégylée ou à la dexaméthasone</u> , est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression, ayant reçu <u>au moins 1 traitement antérieur</u> et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
SMR	- <u>en association à la doxorubicine liposomale pégylée</u> (cf avis CAELYX 13/05/2009) : important avec un rapport efficacité /effets indésirables moyen - <u>en association à la dexaméthasone</u> : non disponible
ASMR	- <u>en association à la doxorubicine liposomale pégylée</u> (cf avis CAELYX 13/05/2009) : « L'association de CAELYX au bortézomib n'apporte <u>pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)</u> par rapport au bortézomib seul dans le traitement du myélome multiple en progression après au moins un traitement antérieur et non éligible à une greffe de moelle osseuse. Cette association constitue un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la stratégie thérapeutique. » - <u>en association à la dexaméthasone</u> : non disponible

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.

09.1 Efficacité

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

9.1.1 En 3^{ème} ligne chez les patients non éligibles à une greffe : en monothérapie

9.1.1.1 Rappel des données cliniques initiales (cf. avis d'inscription du 13/10/2004)

« Dans une étude [M34100-025] portant sur 202 patients traités par 1,3 mg/m² de bortézomib après échec d'au moins 2 traitements précédents, le taux de réponse globale (réponse complète, réponse partielle ou réponse mineure) a été de 35% (67/193) dont 3,6% (7/193) de réponse complète avec disparition de la protéine monoclonale à l'immunofixation.

La survie médiane a été de 17,5 mois pour l'ensemble des patients inclus. Cette survie a été améliorée de 8,5 à 11,5 mois par rapport à celle observée dans une population similaire de patients, d'après les données de la littérature. »

La Commission a octroyé une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) en termes d'efficacité et a toutefois conditionné cette ASMR à la réalisation d'une étude de suivi de cohorte (étude VESUVE) afin de recueillir des données sur le nombre de cycles réalisés et des données de survie qui sont présentées ci-après (avis de la Commission du 29/04/2015).

« L'étude post-inscription VESUVE a permis de répondre à la demande de la Commission de la transparence formulée dans son avis du 13 octobre 2004.

Dans cette étude, le nombre de cycles a été de 5 en moyenne par patient. La survie globale des patients de la cohorte a été de 61,7% (IC 95% = [58,2 ; 65,1]) à 12 mois, de 42,8% (IC 95% = [39,2 ; 46,2]) à 24 mois et de 31,4% (IC 95% = [28,1 ; 34,7]) à 36 mois avec une médiane de survie de 19,6 mois (IC 95% = [16,6 ; 22,2]).

Une partie des patients traités par VELCADE l'étaient dans des indications hors AMM, les rendant inéligibles à l'étude. Ainsi, sur les 122 patients non éligibles à l'étude, 62 (50,8%) étaient traités pour un syndrome lymphoprolifératif, dont 31 (25,4%) pour un lymphome du manteau, indication pour laquelle des essais cliniques étaient en cours.

Pour les patients traités pour un myélome multiple, VELCADE a été utilisé dans la quasi-totalité des cas après traitement antérieur, ce qui correspond bien à ses indications AMM de l'époque.

Cependant, pour certains patients (n=35) le traitement par VELCADE a été suivi d'une greffe, ce qui laisse supposer que l'indication AMM de l'époque n'a pas été respectée dans sa totalité puisqu'elle stipulait que les patients doivent avoir déjà bénéficié ou doivent être inéligibles à la greffe de moelle osseuse, toutefois, VELCADE obtiendra cette extension d'indication en 2013.

Les modalités d'utilisation (posologie, nombre de cycles) respectent globalement les recommandations, les anomalies rencontrées ont concerné le nombre d'injections par cycle (cycles tronqués) et des posologies inférieures à celles préconisées.

La survie globale, la survie sans progression et la survie sans échec du traitement ont été comparables quel que soit la ligne de traitement des patients.

Par ailleurs, près de 70% des patients ayant été également traités par dexaméthasone, les résultats en termes de survie globale ne peuvent pas être attribués à la seule spécialité VELCADE, mais à l'ensemble des traitements entrepris. »

9.1.1.2 Actualisation

Aucune nouvelle donnée clinique étayant l'utilisation de VELCADE en monothérapie en troisième ligne n'a été fournie par le laboratoire.

9.1.2 En 2^{ème} ligne chez les patients non éligibles à une greffe : en monothérapie ou en association à la dexaméthasone

9.1.2.1 Rappel des données cliniques précédentes

- **en monothérapie chez des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur**

Dans cette indication et dans son avis du 12/04/2006 la Commission disposait d'une analyse intermédiaire de l'étude APEX avec un suivi médian de 8 mois.

« Dans une étude de phase III, randomisée ouverte ayant comparé VELCADE à la dexaméthasone à haute dose chez 669 patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire, ayant reçu 1 à 3 lignes de traitement antérieures, le temps jusqu'à progression (critère principal) a été prolongé de 2,7 mois sous VELCADE en comparaison à la dexaméthasone seule : 6,2 mois contre 3,5 mois ($p < 0,0001$).

Le taux de survie estimé à 1 an a été de 80% dans le groupe VELCADE et de 66% dans le groupe dexaméthasone ($p = 0,002$).

Dans le sous-groupe de patients n'ayant reçu qu'une seule ligne de traitement (38%), le temps jusqu'à progression a été de 7 mois sous VELCADE contre 5,5 mois sous dexaméthasone.

Le profil de tolérance de VELCADE a été différent de celui de la dexaméthasone, notamment davantage de toxicité hématologique (thrombocytémie, neutropénie) et neurologique.

Dans l'étude présentée, la durée du traitement d'induction a été 1,2 fois plus longue pour le bortézomib que pour la dexaméthasone. De plus, celle-ci a été administrée en induction par cycles de 5 semaines pour l'induction, rythme qui ne correspond pas à celui habituellement utilisé en France (cycles de 4 semaines). »

Dans son avis du 28/03/2007, la Commission disposait de données complémentaires de suivi à 22 mois de l'étude APEX.

« La durée médiane de survie globale des patients du groupe Velcade a été de 29,8 mois (138 décès et 195 patients censurés) alors qu'elle a été de 23,7 mois dans le groupe dexaméthasone (dont la majorité des patients sont passés au Velcade).

Le taux de réponse globale dans le groupe Velcade (Réponse Complète + Réponse Partielle) est plus important que celui rapporté lors de l'analyse intermédiaire (43% versus 38%, RC 9% versus 6% et RP 34% versus 32%).

La durée médiane de réponse, définie par le délai entre le premier signe confirmé d'une réponse et la progression de la maladie, a été de 238 jours [209, 277] pour l'ensemble des patients en RC ou RP. »

« Ces nouvelles données apportent des informations sur des critères définis comme secondaires dans l'étude, notamment le taux de réponse globale qui est augmenté de 5% par rapport à celui rapporté lors de l'analyse intermédiaire (43% au lieu de 38%) et la médiane de survie globale qui est de l'ordre de 30 mois (au lieu de 16,6 mois). »

- **en association à la dexaméthasone, chez des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur**

Cette extension d'indication a été validée le 18/12/2013 pour la spécialité VELCADE et a fait l'objet d'un avis de la Commission en date du 1^{er} avril 2015.

En l'absence de comparaison directe entre VELCADE en monothérapie et VELCADE associé à la dexaméthasone, une analyse statistique sur des données appariées a été réalisée et a permis l'obtention de l'AMM de VELCADE en association avec la dexaméthasone. Cette analyse a été réalisée à partir de données issues des études :

- VELCADE en association à la dexaméthasone : étude de phase II MMY-2045 non randomisée
- VELCADE en monothérapie : études APEX et DOXIL-MMY-3001.

Il est précisé dans le RCP : « Cent vingt-sept paires de patients ont été identifiées. L'analyse a montré une amélioration du taux de réponse globale (RC+RP) (Odds ratio 3,769; IC à 95% 2,045-6,947; $p < 0,001$), de la survie sans progression (hazard ratio 0,511; IC à 95% 0,309-0,845; $p = 0,008$) et du temps jusqu'à progression (hazard ratio 0,385; IC à 95% 0,212-0,698; $p = 0,001$) pour VELCADE associé à la dexaméthasone comparé à VELCADE en monothérapie. »

9.1.2.2 Nouvelles données fournies : étude non comparative RETRIEVE

Le laboratoire a fourni des données concernant le retraitement par VELCADE :

- la méta-analyse de Knopf¹⁰ qui ne sera pas détaillée en raison de son caractère non comparatif (inclusion d'études non comparatives de phase 1, 1/2, 2 ou de séries de cas), du fait qu'une seule base de données bibliographiques a été utilisée ce qui ne permet pas de garantir l'exhaustivité de la recherche des études cliniques, de l'utilisation de VELCADE en association ne disposant pas d'une AMM, de l'absence d'information concernant la proportion de patients réfractaires à VELCADE dans 6 des 23 études incluses.
- une analyse de l'étude de phase II MMY-2036 (RETRIEVE) fournie uniquement sous forme d'abstract. Seuls les résultats décrits dans le RCP seront présentés ci-dessous.

Une analyse de l'étude de phase II MMY-2036 (RETRIEVE) fournit des données concernant le retraitement par VELCADE (cf RCP, rectificatif d'AMM du 31/07/2013) :

« L'étude de phase II MMY-2036 (RETRIEVE), en ouvert, à bras unique a été conduite pour déterminer l'efficacité et la tolérance d'un retraitement par VELCADE. Cent trente patients (≥ 18 ans) atteints d'un myélome multiple, ayant eu précédemment au moins une réponse partielle avec un traitement comprenant VELCADE, ont été retraités dès progression. Au moins 6 mois après le traitement précédent, VELCADE a été initié à la dernière dose tolérée, de $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n=93$) ou $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n=37$), et a été administré les jours 1, 4, 8 et 11 toutes les 3 semaines pendant 8 cycles au maximum soit en monothérapie soit en association à la dexaméthasone conformément au standard de traitement.

La dexaméthasone a été administrée en association à VELCADE chez 83 patients au cycle 1, et chez 11 patients supplémentaires au cours des cycles de retraitement par VELCADE.

Le critère primaire était la meilleure réponse confirmée au retraitement évaluée selon les critères de l'EBMT. Le taux global de meilleure réponse (CR+PR) au retraitement chez 130 patients était de 38,5% (IC à 95%: 30,1; 47,4). »

Les événements indésirables rapportés chez plus de 25% des patients ont été : thrombocytopénie (55%), neuropathie (40%), anémie (37%), diarrhée (35%) et constipation (28%). Les neuropathies périphériques ont été observées chez 40% des patients et celles de grade ≥ 3 chez 8,5%.

9.1.3 En 2^{ème} ligne chez les patients non éligibles à une greffe : en association à la doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX)

L'extension d'indication de VELCADE, en association à la doxorubicine liposomale pégylée dans 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, a été validée par l'AMM pour la spécialité VELCADE le 18/12/2013 et a fait l'objet d'un avis de la Commission en date du 1^{er} avril 2015.

Les données à l'appui de cette extension d'indication (étude MMY-3001) ont été initialement évaluées dans l'avis du 13/05/2009 relatif à CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée), suite à l'obtention de cette extension le 14/12/2007. Se reporter à l'avis relatif à la réévaluation du 2 mars 2016 de CAELYX dans le myélome multiple.

¹⁰ Knopf et al, Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Bortezomib Re-Treatment in Patients With Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2014;15:380-8

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.

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

Se reporter au paragraphe 9.1.1 pour la description de l'étude post-inscription VESUVE.

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

L'AMM initiale du VELCADE obtenue en 2004 dans le traitement du myélome multiple en troisième ligne a été successivement élargie à la deuxième ligne et à la première ligne chez les patients non éligibles à la greffe, et enfin au traitement d'induction.

Dans le cadre de la réévaluation du SMR et l'ASMR de VELCADE dans le traitement du myélome multiple préalablement traité, aucune nouvelle étude comparative n'a été fournie.

Les nouvelles données fournies sont limitées et issues d'une étude de phase II non comparative (RETRIEVE), ayant porté sur 130 patients retraités par VELCADE en monothérapie ou en association à la dexaméthasone.

Chez les patients ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe, l'efficacité de VELCADE en I.V. avait été évaluée, en termes de :

- pourcentage de réponse en monothérapie de troisième ligne ou plus dans une étude non comparative (M34100-025) portant sur 202 patients traités par 1,3 mg/m² de bortézomib en I.V. après échec d'au moins 2 traitements précédents. Le pourcentage de réponse globale (réponse complète, réponse partielle ou réponse mineure) avait été de 35% (67/193). Considérant l'évolution de la stratégie thérapeutique depuis l'obtention de l'AMM de VELCADE en 2004 avec notamment son introduction dès la 1^{ère} ligne depuis 2008 et l'utilisation des immuno-modulateurs, ces données ne permettent plus de quantifier l'apport thérapeutique de VELCADE en monothérapie à ce stade de la maladie ;
- temps jusqu'à progression en deuxième ligne ou plus, uniquement en
 - en monothérapie dans une étude (APEX) de phase III, randomisée ouverte ayant comparé VELCADE à la dexaméthasone à haute dose chez 669 patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire, ayant reçu 1 à 3 lignes de traitement antérieures. Le temps jusqu'à progression (critère principal) avait été prolongé de 2,7 mois sous VELCADE en comparaison à la dexaméthasone seule : 6,2 mois contre 3,5 mois (p<0,0001). l'apport thérapeutique de VELCADE ;
 - en association à la doxorubicine liposomale pégylée (MMY-3001) : se reporter à l'avis CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée).

L'association du VELCADE à la dexaméthasone, en deuxième ligne ou plus, n'a pas été évaluée dans une étude comparative. Faute de comparaisons directes versus les comparateurs disponibles (dont REVLIMID en association à la dexaméthasone), il est difficile de les hiérarchiser dans la stratégie thérapeutique actuelle.

Le profil de tolérance du VELCADE est principalement marqué par la 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 dans son dossier.

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 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, ou à la dexaméthasone et au thalidomide, constitue un traitement de référence de première intention.

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 (légalidomide), 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 VELCADE vis-à-vis du thalidomide et du lenalidomide 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 bortezomib selon le schéma VMP.

Le choix du traitement des rechutes dépend notamment de la durée de la réponse au traitement initial, de l'existence ou non d'une neuropathie ou d'une insuffisance rénale. De façon générale, si la durée de la première réponse est élevée, le traitement de première ligne pourra être à nouveau utilisé. Il est habituel d'administrer un immuno-modulateur chez un patient qui aura reçu du VELCADE et réciproquement.

VELCADE est utilisé (hors AMM) dans le cadre d'associations (notamment aux immuno-modulateurs, au cyclophosphamide) dans le traitement du myélome multiple en rechute. Il demeure un traitement du myélome multiple en rechute, au même titre que les alternatives dont REVLIMID en association à la dexaméthasone. Néanmoins, au fur et à mesure de l'utilisation plus précoce du VELCADE (AMM en 1^{ère} ligne en 2008) dans la stratégie thérapeutique actuelle et compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'arrivée d'alternatives, sa place notamment en monothérapie (conformément au libellé d'indication validé par l'AMM) chez des patients ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs se restreint.

¹¹ 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

¹² National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Multiple Myeloma Version 2.2016

¹³ Laubach J., Garderet L., Mahindra A. Management of relapsed multiple myeloma : recommandations of the International Myeloma Working Group Leukemia 2016, 1-13

Selon les experts, l'association bortézomib (VELCADE) / doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX) n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique évolutive du myélome multiple en rechute à au moins une ligne de traitement.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu en monothérapie ou en association à la dexaméthasone

- ▀ 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, en monothérapie ou en association à la dexaméthasone, est important dans le myélome multiple préalablement traité.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
 - ▀ Intérêt de santé publique :
En l'absence de nouvelles données pertinentes, VELCADE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans ses indications de l'AMM.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de deuxième ligne ou plus chez ceux ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VELCADE reste important dans l'indication de l'AMM « en monothérapie ou en association à la dexaméthasone, 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 ».

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie ou en association à la dexaméthasone, 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 » et aux posologies de l'AMM.

011.2 Service Médical Rendu en association à la doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX)¹⁴

- ▀ Le myélome multiple est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▀ Il s'agit d'un traitement spécifique du myélome multiple à visée curative.
- ▀ Chez les patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, le rapport efficacité/effets

¹⁴ Cf avis de la commission de la Transparence du 2 mars 2016 relatif à CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée)

indésirables de VELCADE (bortézomib) en association à la doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX) est moyen.

▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

▀ L'association bortézomib (VELCADE) / doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX) n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique évolutive du myélome multiple en rechute à au moins une ligne de traitement.

▀ Intérêt de santé publique :

VELCADE (bortézomib), en association à la doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VELCADE en association à la doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX) est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « en association à la doxorubicine liposomale pégylée, 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 ».

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association à la doxorubicine liposomale pégylée, 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 » et aux posologies de l'AMM.

011.3 Amélioration du Service Médical Rendu en monothérapie ou en association à la dexaméthasone

Dans le cadre de la prise en charge du myélome multiple en rechute et au regard :

- des données déjà évaluées, non comparatives, en monothérapie, chez des patients en 3^{ème} ligne (naïfs de VELCADE) dont le profil ne correspond plus à celui d'aujourd'hui,
- du niveau de preuve faible des données portant sur l'association à la dexaméthasone (analyse post-hoc de 127 paires de patients traités par VELCADE seul ou par VELCADE associé à la dexaméthasone),
- de l'absence de donnée comparative versus les alternatives recommandées (comprenant REVLIMID associé à la dexaméthasone),

la Commission considère que VELCADE, en monothérapie ou en association à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle, comprenant REVLIMID associé à la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Il est rappelé que cette appréciation concerne uniquement les indications validées par l'AMM de VELCADE, c'est-à-dire chez des patients ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques et ayant reçu au moins :

- 2 traitements antérieurs (troisième ligne) : en monothérapie ;
- 1 traitement antérieur (deuxième ligne) : en monothérapie ou en association à la dexaméthasone.

Pour les usages hors AMM cités dans les recommandations cliniques en vigueur, la commission de la Transparence n'est pas habilitée à se prononcer.

011.4 Amélioration du Service Médical Rendu en association à la doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX)

Sans objet

011.5 Population cible

La population cible de VELCADE (bortézomib) est représentée par les patients traités pour 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.

D'après les données de l'institut national de veille sanitaire (InVS)¹⁵, 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%^{16,17} (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'INVS¹⁵, 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'INVS¹⁵, 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.

► en deuxième ligne

Considérant que le recours à un traitement de deuxième ligne concerne environ 60%¹⁸ des cas, la population cible incidente de VELCADE serait de l'ordre de 2 346 à 2 493 patients par an dans cette indication.

► au-delà de la deuxième ligne

Compte tenu de la place marginale de VELCADE dans la stratégie thérapeutique en 3^{ème} ligne et plus, la population cible n'est pas quantifiable.

Au total, la population cible de VELCADE dans le myélome préalablement traité peut être estimée au maximum entre 2 350 et 2 500 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

¹⁵ 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

¹⁶ Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. Amer Soc Hematol; Hematology 2005;2005:340-5.

¹⁷ 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

¹⁸ Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2004;79:867-874

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

► Recommandation pour la prise en charge

La Commission précise qu'il est difficile d'exclure VELCADE des différentes lignes de traitement dans le cadre de la prise en charge du myélome multiple en rechute.