

AVIS DE LA COMMISSION

13 octobre 2004

VELCADE 3,5 mg, poudre pour solution injectable
Boîte de 1 flacon

JANSSEN CILAG

bortézomib

Liste I

Réserve hospitalière

Le traitement doit être débuté et administré sous le contrôle d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des agents chimiothérapeutiques.

AMM européenne : 26 avril 2004

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1 -CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

bortézomib

1.2 Originalité

Le bortézomib est un inhibiteur du protéasome 26S, qui est responsable de la dégradation des protéines sur lesquelles est fixée l'ubiquitine. La voie ubiquitine-protéasome joue un rôle essentiel dans l'organisation du renouvellement des protéines spécifiques. L'inhibition du protéasome 26S empêche cette protéolyse ciblée et affecte de multiples cascades de signaux à l'intérieur de la cellule, entraînant la mort de la cellule cancéreuse.

1.3 Indication

Velcade est indiqué dans le traitement des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins deux traitements antérieurs et ayant présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement.

1.4 Posologie

La posologie initiale recommandée de bortézomib est de 1,3 mg/m² de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines (jours 1, 4, 8 et 11), suivies d'une période de 10 jours sans traitement (jours 12 – 21). 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.

Il est recommandé que les patients en réponse complète confirmée reçoivent 2 cycles supplémentaires de VELCADE après confirmation de la réponse. 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.

Actuellement les données sur la réadministration de VELCADE sont limitées.

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement dans la classification ATC 2003

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	:	Antinéoplasiques
L01X	:	Autres antinéoplasiques
L01XX	:	Autres antinéoplasiques
L01XX32	:	Bortézomib

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique :

- melphalan (ALKERAN)
- cyclophosphamide (ENDOXAN ASTA)
- vincristine (ONCOVIN)
- carmustine (BICNU)
- interféron alfa 2a (INTRONA)
- thalidomide (THALIDOMIDE LAPHAL 100 mg, gélules) utilisé dans le cadre d'une ATU de cohorte en cours depuis 28/02/2002 avec l'indication « Traitement des myélomes réfractaires et/ou en rechute après au moins une ligne thérapeutique ayant comporté des alkylants lorsque aucune alternative thérapeutique n'existe »

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

3 -ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Deux études de phase II, non comparatives, ont été déposées dans le dossier : étude M34100-024 et étude M34100-025. L'étude M34100-024 étant une étude de recherche de dose réalisée chez des patients en rechute ou réfractaires à une seule chimiothérapie (qui n'est pas l'indication de l'AMM), seuls ses principaux résultats seront présentés.

3.1 Efficacité

Etude M34100-024

Etude de phase II non comparative réalisée chez 54 patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaires à une seule chimiothérapie. Deux doses de VELCADE ont été étudiées : 1 et 1,3 mg/m².

L'objectif de cette étude était de comparer les taux de réponse globale [réponse complète (RC), réponse partielle (RP) ou réponse mineure (RM)] observés sous traitement par VELCADE 1 mg/m² et 1,3 mg/m².

Résultats :

Une réponse globale a été observée chez 9 des 27 patients traités par 1 mg/m² et chez 13 patients des 26 traités par 1,3 mg/ m². La disparition de la protéine monoclonale et une immunofixation négative ont été observées chez 1 patient par groupe.

Etude M34100-025

Etude non comparative ayant inclus 202¹ patients atteints de myélome en rechute et réfractaires, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs et ayant présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement.

Les patients ont reçu initialement VELCADE seul. En cas de progression de la maladie après deux cycles de traitement, ou de stabilité des lésions après quatre cycles, Velcade a été associé à la dexaméthasone.

Posologie : VELCADE 1,3 mg/m² aux jours 1, 4, 8, et 11 au cours d'un cycle de 21 jours avec un maximum de 8 cycles.

critère principal : taux de réponse global [réponse complète (RC), réponse partielle (RP) ou réponse mineure (RM)].

Les critères de réponse ont été ceux du groupe Européen de Transplantation de Moelle Osseuse. Une catégorie supplémentaire de réponse complète avec immunofixation positive (RC IF+) a été aussi prise en considération. Les réponses ont été contrôlées par un comité indépendant de 3 experts dans le domaine du diagnostic et du traitement du myélome.

critères secondaires : délai de progression de la maladie, réduction du taux plasmatique et/ou urinaire de paraprotéine, délai de réponse, durée de la réponse, survie globale et qualité de vie.

Résultats :

Principales caractéristiques des patients inclus dans l'étude

Age médian	59 ans (34-84)
Ancienneté du diagnostic (médiane, en année)	4,0
stade avancé (IIIa/IIIb de la classification de Durie-Salmon)	133 /185 (72%)
Protéine monoclonale	
IgG	60%
IgA	24%
Chaînes légères	14%

¹l'étude a été faite sur 2 cohortes successives : 78 patients étaient initialement prévus dans le protocole (cohorte 1). 124 patients supplémentaires ont été inclus (cohorte 2) suite à un amendement au protocole.

IgD	<1%
IgM	<1%
Bêta2 microglobuline sérique (médiane, mg/l)	3,5
≥ 4mg/l	43%
> 6 mg/l	26%
Hémoglobine < 10 g/l	44%
nombre de plaquettes < 75x10 ⁹	21%
Délétion du chromosome 13	15%
Traitements antérieurs :	
- corticoïdes	201 (100%)
- agents alkylants	186 (92%)
- anthracyclines	163 (81%)
- thalidomide	168 (83%)
- autogreffe	129 (64%)

La survie globale et le délai médian avant progression ont été analysés sur 202 patients. Cependant l'analyse de la réponse au traitement n'a porté que sur 193 patients car 9 patients présentant des lésions non mesurables en ont été exclus.

Sur le critère principal, la proportion de patients ayant présenté une réponse globale a été de 35% (67/193). Une réponse complète a été observée chez 19 patients (10%) dont 7 (3,6%) avec disparition de la protéine monoclonale et immunofixation négative. Chez les 12 autres patients on a observé une disparition de la protéine monoclonale à l'électrophorèse mais une immunofixation positive.

Une évaluation réalisée par la FDA sur 188 des 193 cas analysés ci-dessus a identifié 5 réponses complètes avec disparition de la protéine monoclonale et immunofixation négative, ce qui représente un taux de RC de 2,7%, (IC95% : 1-6%).

74 patients évaluable ayant présenté une réponse suboptimale ont reçu de la dexaméthasone en association au VELCADE : 18 (24%) ont eu une réponse améliorée (réponse mineure dans 11% des cas, réponse partielle dans 7% des cas).

Le délai médian de réponse a été de 38 jours et le délai médian de progression de 7 mois.

La survie médiane a été estimée à 478 jours (16 mois) pour l'ensemble des patients inclus (67% des patients étaient encore en vie au moment de l'analyse). Elle a été de 244 jours (8 mois) pour les 87 patients non répondeurs.

Un suivi post-AMM a montré que la médiane de survie pour l'ensemble des patients a été de 17,5 mois. Pour les 58 patients ayant présenté une réponse complète ou presque complète, la médiane de survie n'était toujours pas atteinte à 15 mois.

En analyse multivariée, le taux de réponse a été indépendant du type de myélome, du score de performances, de la délétion du chromosome 13 ou du nombre de traitements antérieurs reçus.

Il n'a pas été observé de différence significative entre les taux de réponse chez les patients âgés de plus de 65 ans (19%) et chez les moins de 65 ans (32%) ($p=0,06$). En revanche, une différence significative a été notée sur les taux de réponse en défaveur des patients ayant plus de 50% de plasmocytes dans la moelle osseuse (20%) par rapport à ceux en ayant moins de 50% (35% ; $p=0,030$).

En ce qui concerne la qualité de vie, une amélioration de certains items notamment le score global de la qualité de vie, le score physique et le score social a été observée sur 2 des trois échelles utilisées (échelle QLQ-C30, module EORTC-QLQ MY24). La variation des scores de l'échelle FACIT-Fatigue score n'a pas été statistiquement significative ($p=0,0613$).

Tolérance

L'analyse de la tolérance est issue des deux essais de phase II (M34100-024 et M34100-025).

Les événements indésirables les plus fréquemment observés (fréquence $\geq 10\%$) ont été :

- asthénie
- thrombocytopénie, anémie, neutropénie
- neuropathie périphérique
- nausées, diarrhée, vomissements, constipation
- myalgies
- pneumonie
- altération de la vision
- zona

Conclusion

Dans une étude 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.

4 -CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

Le myélome multiple est une hémopathie presque toujours fatale dont la survie médiane est courte (3 à 5 ans). Cette pathologie engage le pronostic vital ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Il s'agit d'un traitement à visée palliative ;

Il s'agit d'un traitement de troisième intention après échec d'au moins deux traitements antérieurs ;

A ce stade de la maladie, les seules alternatives médicamenteuses sont les traitements palliatifs (bisphosphonates, corticoïdes et antalgiques).

Le service médical rendu par VELCADE 3,5 mg, poudre pour solution injectable est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

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 amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) 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).

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement du myélome multiple est basé sur l'utilisation de quatre classes thérapeutiques : les corticoïdes, les agents alkylants, les anthracyclines et la thalidomide (actuellement sous ATU).

En première intention, le traitement traditionnel est l'association de melphalan et de prednisone. Néanmoins, le protocole VAD (vincristine, adriamycine, dexaméthasone), a pris une place importante dans le traitement du myélome, non parce qu'il améliore la survie, mais parce qu'il permet l'obtention de réponses sans altérer les cellules souches hématopoïétiques, ce qui présente un intérêt majeur chez les patients candidats à une greffe de cellules souches. En cas d'échec de ces traitements, l'interféron alfa ou la thalidomide peuvent être utilisés.

VELCADE constitue une option thérapeutique chez les patients en échec à au moins 2 traitements antérieurs.

4.4 Population cible

En 2000, l'incidence du myélome et du plasmocytome a été de l'ordre de 3 000 cas (3 111 cas de myélome et de plasmocytome selon l'enquête FRANCIM et 2868 cas de myélome selon GLOBOCAN 2000).

En faisant les hypothèses suivantes :

- le plasmocytome solitaire ne représente qu'une très faible proportion parmi les tumeurs plasmocytaires
- les pourcentages des patients survivants entre 1, 2, 3, 4, et 5 ans et recevant une troisième ligne de traitement sont respectivement de 7%, 12%, 12%, 13%, et de 9% (Kumar et Coll, 2000),

la population cible de VELCADE serait de l'ordre de 1 600 cas par an.

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La Commission demande la réalisation d'une étude de suivi de cohorte des patients mis sous traitement qui prévoie notamment :

- le recueil des données sur le nombre de cycles réalisés
- les données de survie.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement n'est pas adapté aux conditions de prescription. Le flacon de 3,5 mg excède largement les besoins pour une injection à la posologie de 1,3 mg/m² chez un adulte moyen (1,73 m² de surface corporelle, soit 2,25 mg). La solution une fois reconstituée a un délai de conservation de 8 heures selon les recommandations du RCP. La Commission demande qu'un conditionnement mieux adapté soit mis à disposition des patients.