

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

12 avril 2006

VELCADE 3,5 mg, poudre pour solution injectable
1 flacon(s) en verre de 38,5 mg : 564 957-3

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.

JANSSEN CILAG

Date de l'AMM : : 26 avril 2004- Rectificatif du 26 avril 2005

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans l'extension d'indication en 2ème ligne de traitement du myélome.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

bortézomib

1.2. Indication

VELCADE est indiqué en monothérapie pour le traitement du myélome multiple en progression chez des patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et qui ont déjà bénéficié ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.

1.3. 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 ré-administration de VELCADE sont limitées.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

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

2.2. 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

3.1. Efficacité

Le dossier a comporté une seule étude (étude APEX)¹.

Etude de phase de phase III, randomisée ouverte ayant évaluée l'efficacité et la tolérance de VELCADE versus 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.

Les traitements évalués :

VELCADE 1,3 mg/m² (IV) jours 1, 4, 8, 11 ; 8 cycles de 3 semaines puis 3 cycles de 5 semaines.

dexaméthasone 40 mg (per os) jours 1 à 4, 9 à 12, 17 à 20 durant 4 cycles de 5 semaines puis les jours 1 à 4 durant 5 cycles de 4 semaines

Critère principal : temps jusqu'à progression de la maladie

Critères secondaires : survie globale, survie à 1 an, taux de réponse globale (réponse complète, réponse partielle), incidence et délai d'apparition d'infection de grade ≥ 3 et délai d'apparition d'un premier événement osseux.

Résultats :

98% des patients dans le groupe VELCADE et 98% dans le groupe dexaméthasone avaient reçu des corticoïdes.

38% (n=251) des patients étaient en échec à une seule ligne de traitement et correspondent donc aux patients de l'extension d'indication.

L'âge médian était de 62 ans dans le groupe VELCADE et de 61 ans dans le groupe dexaméthasone.

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 ($p < 0,0001$).

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

Le taux de réponse globale a été de 38% dans le groupe VELCADE et de 18% dans le groupe dexaméthasone. Dans le sous groupe de patients n'ayant reçu qu'une seule ligne de traitement, la réponse complète a concerné 8 patients parmi les 128 répondeurs dans le groupe VELCADE et 2 parmi les 110 répondeurs dans le groupe dexaméthasone.

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

La médiane de survie globale a été de 16,6 mois et n'a pas été estimée dans le groupe dexaméthasone. Selon les résultats de l'analyse intermédiaire prévue, le bras dexaméthasone a été suspendu sur la recommandation du comité de surveillance des données et tous les patients randomisés pour la dexaméthasone ont alors reçu VELCADE, quel que soit le stade de la maladie.

¹. Richardson Paul G et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma N Engl J Med 2005;352:2487-98

Le délai d'apparition d'un événement osseux et le taux d'infection de grade ≥ 3 n'ont pas différé entre les deux groupes.

La Commission note que :

- le taux global de réponse dans le groupe traité par dexaméthasone, 18%, est plus faible que le taux attendu au minimum de 25%².
- l'intensité du traitement a été différente dans les deux groupes. La dexaméthasone a été administrée par cycles de 5 semaines en induction, alors qu'habituellement sont utilisés des cycles de 4 semaines.
- le choix de passer au bortézomib après échec de la dexaméthasone aboutit à un délai de surveillance court, de l'ordre de 8,3 mois, car les patients ont été "censurés" lorsqu'ils passaient à ce traitement. Il en a été de même chaque fois qu'un patient recevait un autre traitement.

3.2. Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 37% sous VELCADE et de 29% sous dexaméthasone. La neuropathie périphérique (8%) a été la principale cause d'arrêt de traitement dans le groupe VELCADE ; dans le groupe comparateur, la fréquence de chacun des événements indésirables conduisant à un arrêt de traitement a été inférieure ou égale à 2%.

Le profil de tolérance de VELCADE observé dans cette étude a été comparable à celui déjà connu en 3^{ème} ligne de traitement avec notamment :

- fatigue, constipation (42% chacune)
- neuropathie périphérique (36%)
- paresthésies (21%)
- thrombocytopénie (35%)
- anémie (26%),
- neutropénie (19%)
- nausées, diarrhée (57%)
- vomissements (35%)
- myalgies

Les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe dexaméthasone ont été : insomnie (27%), fatigue (32%), anémie (22%), diarrhée (21%), dyspnée (17%), constipation (15%).

² Kyle R. A. Rajkumar S V. Drug Therapy : Multiple Myeloma. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1860-73.

3.3. Conclusion

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).

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) ;

Impact de Santé Public Attendu :

Le fardeau de santé publique représenté par les patients relevant de l'indication peut être considéré comme faible en raison du nombre limité de patients concernés.

Compte tenu du pronostic actuel de la maladie, il existe un besoin en termes de santé publique de disposer de nouveaux traitements du myélome multiple.

Par rapport à la prise en charge habituelle, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie des patients. De plus, la méthodologie de l'essai clinique restreint la possibilité de transposer ses résultats à la pratique clinique.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité VELCADE.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

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

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

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ;

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

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 (niveau V) dans la stratégie thérapeutique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Après la reprise évolutive qui suit la première rémission, il existe trois classes de traitements (en dehors du bortézomib) : les agents alkylants, les anthracyclines, et plus récemment un agent anti-angiogénique, le thalidomide (sous ATU). Les résultats de ces médicaments administrés en seconde ligne ont été récemment colligés par une équipe de la Mayo Clinic³.

La combinaison VBMCP qui comporte un agent alkylant obtient en seconde ligne 15% de réponses, mais il s'agit de patients ayant déjà reçu un alkylant. La proportion de réponses en seconde ligne est généralement plus élevée : 25-35% avec la dexaméthasone seule, 25-45% avec le thalidomide seule, 25-50% avec la combinaison VAD (vincristine, adriamycine, dexaméthasone), 50% avec l'association thalidomide-dexaméthasone, et jusqu'à 75% avec l'association cyclophosphamide-thalidomide-dexaméthasone.

VELCADE représente un moyen thérapeutique supplémentaire dans le traitement du myélome en seconde ligne.

³ Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. N Engl J Med 2004;351:1860-73

4.4. Population cible

La population cible de VELCADE dans cette extension d'indication est représentée par les patients traités pour myélome multiple en deuxième ligne.

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 prenant en considérations les données suivantes :

- le plasmocytome solitaire ne représente qu'une très faible proportion parmi les tumeurs plasmocytaires
- le recours à un traitement de deuxième ligne est constaté dans environ 60%⁴ des cas

La population cible de VELCADE dans cette extension d'indication serait de l'ordre de 1 900 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 dans l'extension d'indication en 2ème ligne de traitement du myélome multiple.

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 réitère sa demande d'une mise à disposition des patients d'un conditionnement mieux adapté.

⁴ Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2004;79:867-874.