

VELCADE[®] (Bortezomib)

2015 : 208 cas en indications hors référentiel, soit 6,4 % de toutes les indications hors référentiel de toutes les spécialités confondues

2016 : 183 cas en indications hors référentiel, soit 3,3 % de toutes les indications hors référentiel de toutes les spécialités confondues

INDICATIONS HORS REFERENTIELS 2015 et 2016 (hors AMM et RTU)

Toute prescription dans une indication hors référentiel doit être justifiée et documentée dans le dossier patient

Données 2015 CBUS 2016 : 208 cas au total, 2 indications sélectionnées représentant 140 cas, soit 67% de toutes les indications hors référentiel de la spécialité

Données 2016 CBUS 2017 : 183 cas au total, 2 indications sélectionnées (identiques à 2015, avec apparition de deux nouveaux protocoles ou associations dans le myélome) représentant 138 cas, soit 76% de toutes les indications hors référentiel de la spécialité

Le pourcentage global de prescription hors référentiel de cette spécialité était de 18 % en 2015 et de 21 % en 2016 (source OPALE).

Méthodologie utilisée :

A partir des données extraites des rapports CBUS renseignés par les différents établissements de l'AP-HP, les indications les plus fréquentes (plus de 10 cas sur l'ensemble de l'AP-HP) hors référentiels (hors AMM et RTU) ont été identifiées. Pour chaque indication, une recherche et une analyse bibliographique du niveau de preuve a été réalisée avec utilisation du grade HAS (de la publication) et d'autre part, l'émission d'un avis COMEDIMS après avis et consultations des référents Juste Prescription des PUI et d'experts médecins spécialistes des indications concernées.

Un document de synthèse sous forme de tableau résume l'ensemble de ces données avec en fin de document, la bibliographie citée.

Cotation des indications selon la HAS] 4 niveaux de preuve 1 2 3 et 4 pour 3 grades A B et C ;

Grade A : preuve scientifiquement établie (méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, études de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, analyse médico-économique de décision fondée sur des études bien menées) NIVEAU DE PREUVE 1;

Grade B : présomption scientifique (études de niveau de preuves intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ; NIVEAU DE PREUVE 2

Grade C : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : cas témoin) NIVEAU DE PREUVE 3 ; séries de cas, consensus d'experts NIVEAU DE PREUVE 4

Libellé des avis COMEDIMS

SIGLE	AVIS COMEDIMS	Définition	Nouvelle classe PHEDRA
V	Indication validée	Niveau de preuve suffisant (indication II Juste Prescription) : démonstration acquise d'un rapport bénéfice-risque favorable	II
SAS	Sursis à statuer	Avis non encore émis en attente de la publication d'autres études, d'avis d'experts spécialistes et collégiales concernées ou de conclusions de groupes experts dédiés	--
NRC	Non recommandé	Ne pas prescrire (indications III Juste Prescription) pour inefficacité, bénéfice risque défavorable, non supériorité aux autres alternatives existantes, absence d'études publiées	III
IdD	Insuffisance de données	Niveau de preuve encore faible avec seulement présomption de bénéfice (indications IV Juste Prescription)	IV

1. TABLEAU SYNTHÈSE NIVEAUX DE PREUVE BIBLIOGRAPHIQUE

Indications rencontrées dans 10 cas au moins	Proposition Avis COMEDIMS	Grade référence	Références bibliographiques Nom auteur, année (type de document)	Commentaires et/ou informations complémentaires (indication présente ou proche justificatif JP IdF, ...)	Nb de cas AP-HP 2015/2016	Prix moyen traitement (en € pour 70 kg) posologie
Amylose				<p>RTU obtenue en avril 2015 pour l'indication Amylose à chaînes légères (AL) non IgM de l'adulte en association à une autre chimiothérapie (protocoles disponibles centre de référence Limoges)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une étude récente multicentrique rétrospective (Gatt 2016) sur 73 patients en première ligne a montré <u>une réponse hématologique significative chez 77% des patients (33% bonne réponse partielle, 19% réponse complète)</u> ; cette amélioration hématologique était meilleure si le sujet était d'âge inférieur à 70 ans, en l'absence d'atteinte cardiaque ou neurologique, et /ou la coadministration d'un agent alkylant (cyclophosphamide le plus souvent). <u>La survie était significativement améliorée</u> chez les patients survivant après les premiers 6 mois d'induction. • L'association recommandée dans les formes sévères par le groupe français des amyloses est bortezomib-cyclophosphamide-dexaméthasone 	38/44	NR dans l'abstract
Myélome En association avec d'autres protocoles que ceux de l'AMM : - +bendamustine +dexaméthasone en deuxième ligne ou plus	IdD	B	Rodon 2015 Une étude de phase II en deuxième ligne sur 73 patients en rechute ou réfractaires a montré <u>après 4 cycles, dans 57,6% des cas, au moins déjà une réponse</u>	<p>AMM</p> <p>Première ligne :</p> <ul style="list-style-type: none"> - +melphalan prednisone - +dexaméthasone - +dexaméthasone thalidomide (induction) <p>Deuxième ligne :</p>	102/95	10 750 € 1,3 mg/m ² J1 J8 J15 J22 pendant au moins 4 cycles mensuels

<p>- +cyclophosphamide +dexamethasone : 1) en première ligne en induction chez patients éligibles à la greffe</p>	<p>IdD</p>	<p><u>partielle</u> (réponse complète dans 10,9% des cas, bonne réponse partielle dans 16,5% des cas et réponse partielle dans 39,7% des cas) ; <u>avec un suivi moyen de 15,7 mois la survie moyenne sans progression était de 10,8 mois.</u> La toxicité était contrôlable.</p> <p>B Ludwig 2014 Une étude de phase II chez 79 patients en rechute ou réfractaires a montré <u>un taux de réponse globale de 60,8%</u> ; <u>la survie sans progression était de 9,7 mois et la survie globale de 25,6 mois.</u> Des thrombopénies de grade 3/4 sont survenues dans 38% des cas et des infections de grade 3/4/5 dans 23%.</p> <p>C Laubach 2016 (recommandations internationales) : niveau d'évidence II, grade de recommandation B</p> <p>A Leiba 2014 (MA) Une métaanalyse comparant bortezomib/thalidomide/ dexamethasone (VTD, n=515)) vs bortezomib/cyclophosphamide/ dexamethasone (VCD, n=157) sur 672 patients a montré une supériorité de VTD avec un meilleur <u>taux de réponse (34% vs 6%, p= 0,002) et</u></p>	<p>- <i>monothérapie</i> - <i>+dexamethasone</i> - <i>+doxorubicine liposomale pégylée (dans le GHS)</i></p> <p><i>Troisième ligne :</i></p> <p>- <i>+panobinostat dexamethasone</i></p>	<p>21 500 € <i>1,3 mg/m² J1 J4 J8 J11 pendant 8 cycles mensuels</i></p>
--	-------------------	---	--	---

<p>- +lenalidomide +dexamethasone (RVD)</p> <ul style="list-style-type: none"> • première ligne (induction et/ou consolidation) 	V	<p>C Laubach 2016 (recommandations internationales): niveau d'évidence II, grade de recommandation B (prednisone au lieu de dexamethasone)</p> <p>A Attal 2017 (ERC) Une étude randomisée sur 700 patients en induction première ligne a comparé en consolidation après RVD, RVD + melphalan et greffe autologue vs RVD seul. La survie sans progression s'est élevée à 50 mois avec l'autogreffe contre 36 mois avec RVD (p <0,001). Le taux de réponse complète était plus élevé avec la greffe (59% vs 48%, p=0,03). Par contre, la survie globale à 4 ans était finalement similaire (81% vs 84%). Les effets indésirables de grade 3 et 4 de type neutropénie étaient plus importants pour</p>		<p><i>J8 J11 pendant 3 cycles mensuels + 1,6 mg/m² J1 8 15 22 pendant 3 cycles mensuels</i> <i>Maintenance : 1,3 mg/m² toutes les deux semaines pendant 1 an</i></p> <p>21500 € <i>Groupe RVD seul : 8 cycles à 1,3 mg/m² J1/4/8/11</i></p> <p>13440 € <i>Groupe RVD + autogreffe : 5 cycles au total</i></p>
--	---	---	--	--

<ul style="list-style-type: none"> en deuxième ligne (rechute et /ou réfractaire ou consolidation /maintenance) 	IdD	<p>A</p> <p>Durie 2016 (ERC) Une étude de phase III randomisée multicentrique en ouvert en première ligne sur 473 patients a comparé lénalidomide/ dexaméthasone avec ou sans bortezomib en induction avant consolidation par lénalidomide /dexaméthasone. <u>Le taux de réponse global a été supérieur pour la trithérapie 82 % vs 72% (p=0,02).</u> <u>La médiane de survie sans progression a atteint 43 mois vs 30 mois avec la bithérapie. La médiane de survie globale s'est élevée à 75 mois vs 64 mois.</u> L'addition du bortezomib n'a pas été associée à une augmentation de la toxicité hormis un risque augmenté de neuropathie.</p> <p>C</p> <p>Roussel 2014 Une étude de phase II multicentrique en ouvert sur 31 patients en induction maintenance et consolidation a montré un taux de très bonne réponse partielle <u>ou mieux de 58% à l'induction et de 87% à la consolidation. 58% des patients ont eu une réponse complète. Avec un suivi de 39 mois, la survie estimée à 3 ans, sans progression, était de 77% et la survie globale de 100%.</u></p>			<p>21500 € <i>1,3 mg/m² J1 J4 J8 J11 pendant 8 cycles de 21 jours</i></p> <p>13440 € <i>1,3 mg/m² J1 J4 J8 J11 pendant 3 cycles de 21 jours (induction) et 2 cycles de 21 jours (consolidation)</i></p>
--	-----	--	--	--	---

		<p>C Richardson 2014 Une étude de phase II prospective multicentrique sur 64 patients en rechute ou réfractaire a montré <u>une survie sans progression dans 75% des cas à 6 mois. Avec un suivi de 44 mois, la survie sans progression était de 9,5 mois et la survie globale de 30 mois.</u></p> <p>C Broijl 2016 Une étude de dose en phase I/II en première rechute sur 70 patients a montré <u>une survie sans progression de 19 mois et une survie globale de 42 mois. Le taux de réponse était de 89% avec 71% de très bonne réponse partielle ou mieux. 17% des patients ont présenté une polyneuropathie de grade 3-4.</u></p> <p>C lbata 2016 Une étude de phase II à faible dose de bortézomib, en consolidation maintenance après un premier traitement, sur 16 patients a montré <u>un taux de réponse globale de 100% et un taux de réponse complète de 43,8%. Avec un suivi moyen de 29,4 mois, le taux de survie sans progression à 2,5 ans était de 66,6% et celui de la survie globale de 77,3%.</u></p>			<p>21500 € <i>1,3 mg/m² J1 J4 J8 J11 pendant 8 cycles de 21 jours</i></p> <p><i>La dose maximale tolérée était de 1,6mg/m²</i></p> <p>8062 € au moins <i>1,3 mg/m² J1 et J15 pendant au moins 6 cycles mensuels (moyenne des cycles : 8)</i></p>
--	--	---	--	--	---

<ul style="list-style-type: none"> - pomalidomide dexamethasone - melphalan prednisone en rechute 	<p style="text-align: center;">NRC</p> <p style="text-align: center;">IdD</p>	<p style="text-align: center;">C</p> <p style="text-align: center;">C</p> <p style="text-align: center;">C</p>	<p>Laubach 2016 (recommandations internationales): en rechute: niveau d'évidence II, grade de recommandation A</p> <p style="color: red;">Absence de bibliographie</p> <p>Popat 2009 Une étude multicentrique de dose de melphalan et de safety de phase I/II avec dexamethasone sur 53 patients en rechute a montré pour les doses faibles de melphalan, <u>un taux de réponse complète de 68% (23% de réponse complète ou approchée)</u> ; avec un suivi de <u>17 mois la survie sans progression était de 10 mois et la survie globale de 28 mois.</u></p> <p>Petrucci 2013 Une étude de phase I/II sur 42 patients en rechute ou réfractaire a montré qu'une administration hebdomadaire de bortezomib chez les sujets âgés, sur un suivi de 21 mois, donnait <u>57% de réponse partielle au moins. Le temps moyen de progression était de 18 mois et la survie globale de 30 mois.</u> Une toxicité de grade</p>	<p style="text-align: center;">2 cas</p>	<p>21500 € <i>1,3 mg/m² J1 J4 J8 J11 pendant 8 cycles maximum de 28 jours</i></p> <p>21500 € <i>1,3 mg/m² J1 J8 J15 J22 pendant 8 cycles maximum de 28 jours</i></p>
---	---	---	--	---	--

		C	3-4 était observée dans 38% des cas. Berenson 2006 Une étude de phase I/II <u>sans corticoïde</u> sur 35 patients en rechute ou réfractaire a montré <u>un taux de réponse globale (minimale à complète) de 68% avec 6% de rémission complète. La survie sans progression était de 8 mois.</u>			16540 € <i>1 mg/m² J1 J4 J8 J11 pendant 8 cycles de 28 jours</i>
Nouveaux protocoles ou associations apparus pour le myélome en 2016						
Daratumumab en première ligne	NRC		Pas de bibliographie en première ligne. Bibliographie de grade A en rechute uniquement.	<i>mention d'un essai clinique en cours</i>	0/5	
Thalidomide + dexaméthasone (VTD) - en rechute ou réfractaire (en particulier si intolérance au lénalidomide)	V	A	Garderet 2012 (ERC) Une étude de phase III prospective multicentrique randomisée a comparé sur 269 patients le protocole VTD vs thalidomide dexaméthasone après greffe autologue. <u>Le temps moyen pour progression a été significativement supérieur (19,5 mois vs 13,8 mois, p=0,001) ; la réponse complète + réponse presque complète plus élevée (45% vs 21%, p=0,001) ; la durée moyenne de réponse plus longue (17,9 vs 13,4 mois,</u>			32250 € <i>1,3 mg/m² à J1/4/8/11 sur 12 cycles sur 1 an</i>

<p>En consolidation post greffe</p>	<p>V</p>	<p>C</p>	<p>p=0,04) ainsi que la survie à 24 mois (71% vs 65%, p= 0,093). Les neuropathies périphériques de grade 3 étaient par contre plus importante (29% vs 12%, p= 0,001) de même que les taux d'infection et thrombocytopenie de grade 3 et 4.</p> <p>Offidani 2011 Une étude de phase II sur 46 patients avec le protocole THaDD-V (thalidomide-dexamethasone-doxorubicine liposomale <u>pegylée</u> et bortezomib) a montré après induction suivie d'une consolidation par bortezomib dexamethasone et thalidomide dexamethasone et maintenance avec thalidomide <u>une réponse complète de 34,5%, une réponse presque complète de 34,5% et une réponse partielle de 4,5% (taux de réponse global de 76%)</u>. Sur un suivi de 31 mois, le temps moyen de progression était de 18,5 mois et la survie globale de 40 mois. Au niveau toxicité de neuropathie périphérique la diminution des posologies de bortezomib a réduit à 7,5% cette toxicité de grade 3.</p>		<p>0 /16</p>	<p>22170 € <i>Induction :</i> 6 cycles de 1,3mg/m² à J1/4/8/11 <i>Consolidation :</i> 3 cycles J1/4/11</p> <p>5375 € 3 cycles de 35</p>
		<p>A</p>	<p>Cavo 2012 (ERC)</p>			

		<p>C</p> <p>Une étude de phase III comparant VTD vs TD en induction puis en consolidation après double transplantation autologue a montré sur 236/238 patients que <u>la consolidation améliorait la réponse complète (60,6% vs 46,6%, p=0,012) et la réponse complète + presque réponse complète (73,1% vs 60,9%, p=0,02)</u>. Avec un suivi de 30,4 mois la survie sans progression à 3 ans était plus longue (60% vs 48%, p=0,042). Les neuropathies périphériques de grade 2 étaient plus fréquentes (8,1% vs 2,4%)</p> <p>Takashima 2014 Une étude rétrospective sur 24 patients de consolidation par VTD après autogreffe a montré <u>un taux de bonne partielle réponse était de 54% et celui de meilleure réponse de 79%</u>. La probabilité d'amélioration après consolidation était significative à p=0,041)</p>		<p><i>jours à 1,3 mg/m² à J1/8/15/22 après la double transplantation</i></p> <p>2690 € <i>1,3 mg/m² à J1/8/15/22 d'un cycle de 35 jours</i></p>
--	--	---	--	--

Légende : ERC (étude randomisée contrôlée), MA (méta analyse), CE (consensus experts), RS (revue systématique), Grade (niveau de preuve le plus élevé rencontré), prix aphp : coût du traitement selon le schéma posologique de l'étude (sur la base du prix AP-HP à ce jour 1mg= 304 €)

2 . LISTE REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Amylose :

Gatt M E et al. Outcomes of light-chain amyloidosis patients treated with first-line bortezomib: a collaborative retrospective multicenter assessment. **Eur J Haematol** 2016 Feb;96(2):136-43.

Myelome :

- **Recommandations internationales traitement première ligne chez patients éligibles à la greffe**

Laubach J et al. Management of Transplant-Eligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. **Cancer Treat Res** 2016;169:145-167.

- **Association bendamustine dexamethasone :**

Rodon P et al. II study of bendamustine, bortezomib and dexamethasone as second-line treatment for elderly patients with multiple myeloma: the Intergrupe Francophone du Myelome 2009-01 trial. **Haematologica** 2015 Feb;100(2):e56-9.

Ludwig H et al. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. **Blood** 2014 Feb 13;123(7):985-91.

- **Association cyclophosphamide dexamethasone :**

Mai E K et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. **Leukemia** 2015 Aug;29(8):1721-9.

Leiba M et al. Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) versus bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. **Br J Haematol** 2014 Sep;166(5):702-10.

Reeder CB et al. Long-term survival with cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. **Br J Haematol** 2014 Nov;167(4):563-5.

de Waal E G et al. Combination therapy with bortezomib, continuous low-dose cyclophosphamide and dexamethasone followed by one year of maintenance treatment for relapsed multiple myeloma patients. **Br J Haematol** 2015 Dec;171(5):720-5.

- **Association légalidomide dexamethasone :**

Attal M et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. **N Engl J Med** 2017 Apr 6;376(14):1311-1320.

Durie B et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. **Lancet** 2017 Feb 4;389(10068):519-527.

Roussel M et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome. **J Clin Oncol** 2014 Sep 1;32(25):2712-7.

Richardson P G et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. **Blood** 2014 Mar 6;123(10):1461-9..

Broijl A et al. Phase I/II trial of weekly bortezomib with lenalidomide and dexamethasone in first relapse or primary refractory myeloma. **Haematologica** 2016 Apr;101(4):e149-52.

Ibata S et al. A phase II trial of small-dose bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (sVRD) as consolidation/maintenance therapy in patients with multiple myeloma. **Cancer Chemother Pharmacol** 2016 Nov;78(5):1041-1049.

- **Association melphalan prednisone en rechute :**

Popat R et al. Bortezomib, low-dose intravenous melphalan, and dexamethasone for patients with relapsed multiple myeloma. **Br J Haematol** 2009 Mar;144(6):887-94.

Berenson J R et al. Phase I/II trial assessing bortezomib and melphalan combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. **J Clin Oncol** 2006 Feb 20;24(6):937-44.

Petrucci M T et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. **Br J Haematol** 2013 Mar;160(5):649-59.

- **Association thalidomide dexamethasone en rechute :**

Garderet L et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. **J Clin Oncol** 2012 Jul 10;30(20):2475-82.

Offidani M et al. Thalidomide, dexamethasone, Doxil and Velcade (ThaDD-V) followed by consolidation/maintenance therapy in patients with relapsed-refractory multiple myeloma. **Ann Hematol** 2011 Dec;90(12):1449-56.

- **Association thalidomide dexamethasone en consolidation :**

Cavo M et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. **Blood** 2012 Jul 5;120(1):9-19

Takashima S et al. Combination of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as a consolidation therapy after autologous stem cell transplantation for symptomatic multiple myeloma in Japanese patients. **Int J Hematol** 2014 Aug;100(2):159-64.