



Pour plus d'informations concernant les génériques/hybrides de ce médicament, se référer au document veille JP.

INDICATIONS AMM

- **Myélome multiple (MM) en progression, en monothérapie**, chez des patients adultes ayant reçu **au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles** à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

AMM	■ Velcade® (AMM centralisée) : 26/04/2004
Avis HAS/CT :	■ Velcade® : <u>02/03/2016</u>
Agrément aux collectivités	■ Velcade® : Inscription d'office (JO 08/03/2005)
Liste en sus	■ Velcade® : JO <u>10/05/2005</u>

Place dans la stratégie thérapeutique : Velcade® est utilisé (hors AMM) en association (notamment aux immunomodulateurs, au cyclophosphamide) dans le traitement du MM en rechute. Il demeure un traitement du MM 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**.

Pertinence scientifique :

► **Etude M34100-025** (Richardson et al. 2003) : phase II, multicentrique, en ouvert, évaluant le bortezomib dans le MM après échec d'au moins 2 traitements antérieurs. Le taux de réponse globale a été de 35% (67/193) dont 3,6% (7/193) de réponse complète avec disparition de la protéine monoclonale à l'immunofixation. La médiane de survie était de 16 mois.

► **Etude APEX ou M34101-039** (Richardson et al. 2005a) : phase III, randomisée ouverte ayant évalué 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. 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) à la première évaluation (Richardson et al. 2005b). Les données complémentaires de suivi à 22 mois (Richardson et al. 2007) a montré que 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%).

► **Etude VESUVE** (Fourrier-Réglat et al. 2014) est une **étude de cohorte observationnelle** (n= 793) incluant 60 centres (France). Le myélome au moment du diagnostic était le plus souvent de stade III. Le traitement par Velcade® correspondait le plus souvent à un traitement de 3^{ème} ligne (33,2%), 4^{ème} ligne (21,2%) ou 2^{ème} ligne (17,7%). En moyenne, 5 cycles de tt (+/-3,5) ont été administrés.

Objectifs :

- évaluer la survie et la réponse des patients traités ;
- décrire la population de patients débutant un traitement (données sociodémographiques, traitements antérieurs, indication) ;
- décrire les conditions d'utilisation (posologie, nombre et rythme des cycles de traitements).

Survie globale à 24 et 36 mois, **survie sans progression** à 24 mois et **survie sans échec du traitement** à 24 mois **comparables quelle que soit la ligne de traitement** des patients. 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.

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 (SMR important, ASMR II).



► **Etude RETRIEVE (MMY-2036)** (Petrucci et al. 2013): phase II en ouvert, à bras unique (n= 130), évaluant le retraitement par Velcade®(monothérapie ou association à la dexaméthasone) chez des patients ayant eu précédemment au moins une réponse partielle avec un traitement comprenant Velcade®. Le taux global de meilleure réponse (CR+PR) au retraitement (critère primaire) était de 38,5% (IC_{95%}: 30,1; 47,4).

► Revue Cochrane (Scott et al. 2016) sur le bortezomib (BTZ) dans le traitement du myélome multiple: 16 essais cliniques randomisés identifiés (n=5626) dont 12 ont été pris en compte dans la méta-analyse

- Avec un **niveau de preuve jugé modéré**, le **BTZ prolonge la survie globale** et la **survie sans progression** (lors de l'analyse d'études comparant des protocoles incluant BTZ vs mêmes protocoles n'incluant pas le BTZ).

- Avec un **niveau de preuve jugé important**, le BTZ prolonge la **survie globale** (lors de l'analyse d'études comparant des combinaisons de traitement différentes incluant le BTZ et d'études comparant le BTZ à d'autres agents).

- Les patients traités par BTZ présentent un risque accru de thrombopénie, neutropénie, toxicités gastro-intestinales, neuropathies périphériques, infection et fatigue (niveau de preuve variable) et de troubles cardiaques (niveau de preuve élevé).

« Au final, le BTZ apporte aux patients traités un bénéfice en termes de survie globale, survie sans progression et taux de réponse. Ceci a un coût en termes d'effets indésirables. Des études supplémentaires sont cependant nécessaires pour évaluer l'amélioration de la qualité de vie des patients, tandis que les nouveaux inhibiteurs du protéasome doivent continuer à être évalués afin de savoir s'ils présentent un meilleur rapport bénéfice/risque».

- **Myélome multiple en progression**, en association à la **doxorubicine liposomale pégylée**, chez des patients adultes ayant reçu **au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles** à une greffe de CSH

AMM

■ Caelyx®: 14/12/2007 ; Velcade® (AMM centralisées) : 18/12/2013

Avis HAS / CT

■ Caelyx® : [13/05/2009](#) ; [02/03/2016](#) / Velcade® : [02/03/2016](#) = SMR insuffisant ne justifiant pas une prise en charge par la solidarité nationale.

Agrément aux collectivités

■ Inscription d'office (JO 08/03/2005)

Liste en sus

■ Radiation le 01/09/2016 (JO [03/08/2016](#))

Pertinence scientifique :

► Etude DOXIL (MMY-3001) (Orlowski et al. 2007) : Phase III, multicentrique, en ouvert, randomisée, en groupes parallèles, comparant doxorubicine liposomale pégylée (DLP)+ bortezomib (BTZ) (n=324) vs BTZ en monothérapie (n=322).

Une analyse intermédiaire a déclenché l'**arrêt précoce** de l'étude, l'efficacité ayant été démontrée, avec une **réduction du risque de 45%** (IC_{95%} [**29-57%**]) sur le critère du temps jusqu'à progression (critère principal) chez les patients traités par BTZ + DLP. Le **temps médian jusqu'à progression était de 6,5** mois dans le bras BTZ et **9,3** mois dans le bras BTZ-DLP (HR = 1,82 ; IC_{95%} [1,41 ; 2,35]).

Aucune différence significative n'a été observée en terme de survie globale lors de l'analyse finale (critère secondaire) après une durée médiane de suivi de 8,6 ans : médiane de survie de 30,8 mois (IC_{95%} [25,2-36,5 mois]) dans le bras BTZ vs 33,0 mois (IC_{95%} [28,9-37,1 mois]) dans le bras BTZ-DLP.

► Revue Cochrane (Scott et al. 2016) sur le BTZ dans le traitement du myélome multiple : 16 essais cliniques randomisés identifiés (n=5626) dont 12 ont été pris en compte dans la méta-analyse

- Avec un **niveau de preuve jugé modéré**, le **BTZ prolonge la survie globale** et la **survie sans progression** (lors de l'analyse d'études comparant des protocoles incluant BTZ vs mêmes protocoles n'incluant pas le BTZ).



- Avec un **niveau de preuve jugé important**, le BTZ prolonge la **survie globale** (lors de l'analyse d'études comparant des combinaisons de traitement différentes incluant le BTZ et d'études comparant le BTZ à d'autres agents).

- Les patients traités par BTZ présentent un risque accru de thrombopénie, neutropénie, toxicités gastro-intestinales, neuropathies périphériques, infection et fatigue (niveau de preuve variable) et de troubles cardiaques (niveau de preuve élevé).

« Au final, le BTZ apporte aux patients traités un bénéfice en termes de survie globale, survie sans progression et taux de réponse. Ceci a un coût en termes d'effets indésirables. Des études supplémentaires sont cependant nécessaires pour évaluer l'amélioration de la qualité de vie des patients, tandis que les nouveaux inhibiteurs du protéasome doivent continuer à être évalués afin de savoir s'ils présentent un meilleur rapport bénéfice/risque».

- **Myélome multiple en progression**, en association à la **dexaméthasone**, chez des patients adultes ayant reçu **au moins 1 traitement antérieur** et ayant **déjà bénéficié** ou étant **inéligibles** à une greffe de CSH.

AMM

■ Velcade® (AMM centralisée) : 18/12/2013.

Avis HAS / CT

■ Velcade® : 02/03/2016 **SMR important**, **ASMR V** dans la stratégie thérapeutique actuelle.

Agrément aux collectivités

■ Inscription d'office¹ (JO 08/03/2005)

Liste en sus

■ Inscription d'office² (JO 10/05/2005)

Pertinence scientifique :

► En l'absence de comparaison directe entre Velcade® et Velcade® + dexaméthasone (DXM), **une méta-analyse sur données appariées** (Voir EMA Assessment report p.25 à 28) a été conduite pour comparer les résultats du bras non randomisé de Velcade® + DXM (étude MMY-2045 en ouvert de phase II (Dimopoulos et al. 2013)) aux résultats obtenus dans les bras de Velcade® en **monothérapie** dans différentes études randomisées de phase III, APEX et DOXIL (Richardson et al. 2007; Orłowski et al. 2007) conduites dans la **même indication**. L'analyse a montré une amélioration du **taux de réponse globale (RC+RP)**, de la **survie sans progression** et du **temps jusqu'à progression** pour Velcade® + DXM comparé à Velcade® monothérapie.

► Revue Cochrane (Scott et al. 2016) sur le BTZ dans le traitement du myélome multiple : 16 essais cliniques randomisés identifiés (n=5626) dont 12 ont été pris en compte dans la méta-analyse

- Avec un **niveau de preuve jugé modéré**, le **BTZ prolonge la survie globale** et la **survie sans progression** (lors de l'analyse d'études comparant des protocoles incluant BTZ vs mêmes protocoles n'incluant pas le BTZ).

- Avec un **niveau de preuve jugé important**, le BTZ prolonge la **survie globale** (lors de l'analyse d'études comparant des combinaisons de traitement différentes incluant le BTZ et d'études comparant le BTZ à d'autres agents).

- Les patients traités par BTZ présentent un risque accru de thrombopénie, neutropénie, toxicités gastro-intestinales, neuropathies périphériques, infection et fatigue (niveau de preuve variable) et de troubles cardiaques (niveau de preuve élevé).

« Au final, le BTZ apporte aux patients traités un bénéfice en termes de survie globale, survie sans progression et taux de réponse. Ceci a un coût en termes d'effets indésirables. Des études supplémentaires sont cependant nécessaires pour évaluer l'amélioration de la qualité de vie des patients, tandis que les nouveaux inhibiteurs du protéasome doivent continuer à être évalués afin de savoir s'ils présentent un meilleur rapport bénéfice/risque ».

¹ Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus par spécialité (AMM antérieure à la LFSS 2014)



- **Myélome multiple non traité au préalable**, en association au **melphalan et à la prednisone**, chez des patients adultes **non éligibles** à la **chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de CSH**.

AMM	■ Velcade® (AMM centralisée) : 29/08/2008
Avis HAS / CT	■ Velcade® : <u>10/06/2009</u> ; <u>02/03/2016</u> ; SMR important, ASMR III . Traitement de référence dans cette indication.
Agrément aux collectivités	■ Inscription d'office ² (JO 08/03/2005)
Liste en sus	■ Inscription d'office ³ (JO <u>10/05/2005</u>)
Pertinence scientifique :	
▶ Etude VISTA (MMY-3002) (San Miguel et al. 2008) : phase III, n = 682, Adjonction du bortézomib à l'association MP = nouvelle modalité de prise en charge du myélome multiple en première ligne chez les patients âgés de plus de 65 ans ou présentant une contre-indication à de fortes doses de chimiothérapie. Le temps jusqu'à progression de la maladie chez les patients recevant le bortézomib, plus melphalan-prednisone est de 24,0 mois, contre 16,6 mois chez ceux recevant le melphalan-prednisone uniquement (HR pour le groupe bortézomib, 0,48; P <0,001). Après un suivi médian de 60,1 mois (<i>San Miguel et al. 2013</i>), le risque de mort était réduit de 31% avec VMP par rapport au MP (risque relatif [RR], 0,695; P <0,001; médiane survie globale de 56,4 v 43,1 mois).	
▶ Recommandations européennes sur l'évaluation et le traitement des patients nouvellement diagnostiqués (Engelhardt et al. 2014)	
▶ Revue Cochrane (Scott et al. 2016) sur le BTZ dans le traitement du myélome multiple : 16 essais cliniques randomisés identifiés (n=5626) dont 12 ont été pris en compte dans la méta-analyse	
- Avec un niveau de preuve jugé modéré , le BTZ prolonge la survie globale et la survie sans progression (lors de l'analyse d'études comparant des protocoles incluant BTZ vs mêmes protocoles n'incluant pas le BTZ).	
- Avec un niveau de preuve jugé important , le BTZ prolonge la survie globale (lors de l'analyse d'études comparant des combinaisons de traitement différentes incluant le BTZ et d'études comparant le BTZ à d'autres agents).	
- Les patients traités par BTZ présentent un risque accru de thrombopénie, neutropénie, toxicités gastro-intestinales, neuropathies périphériques, infection et fatigue (niveau de preuve variable) et de troubles cardiaques (niveau de preuve élevé).	
« Au final, le BTZ apporte aux patients traités un bénéfice en termes de survie globale, survie sans progression et taux de réponse. Ceci a un coût en termes d'effets indésirables. Des études supplémentaires sont cependant nécessaires pour évaluer l'amélioration de la qualité de vie des patients, tandis que les nouveaux inhibiteurs du protéasome doivent continuer à être évalués afin de savoir s'ils présentent un meilleur rapport bénéfice/risque».	

- **Myélome multiple non traité au préalable**, en association à la **dexaméthasone** ou à la **dexaméthasone + thalidomide**, en **traitement d'induction** des patients **éligibles** à la **chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de CSH**.

AMM	■ Velcade® (AMM centralisée) : 31/07/2013
Avis HAS / CT	■ Velcade® : <u>22/01/2014</u> ; <u>02/03/2016</u> ; SMR important, ASMR III . Traitement de référence dans cette indication.
Agrément aux collectivités	■ Inscription d'office ³ (JO 08/03/2005)
Liste en sus	■ Inscription d'office ⁴ (JO <u>10/05/2005</u>)
Pertinence scientifique : 3 études cliniques de phase III, randomisées, ouvertes :	
▶ Etude IFM (2005-01) (n=482) (Harousseau et al. 2010),	

² Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus par spécialité (AMM antérieure à la LFSS 2014)

³ Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus par spécialité (AMM antérieure à la LFSS 2014)



- ▶ **Etude PETHEMA** (MMY-3010) (n=384) (Rosiñol et al. 2012),
 - ▶ **Etude GIMEMA** (MMY-3006) (n=480) (Cavo et al. 2012, 2010).
 - ▶ Recommandations européennes sur l'évaluation et le traitement des patients nouvellement diagnostiqués (Engelhardt et al. 2014)
 - ▶ Revue Cochrane (Scott et al. 2016) sur le BTZ dans le traitement du myélome multiple : 16 essais cliniques randomisés identifiés (n=5626) dont 12 ont été pris en compte dans la méta-analyse
 - Avec un **niveau de preuve jugé modéré**, le **BTZ prolonge la survie globale** et la **survie sans progression** (lors de l'analyse d'études comparant des protocoles incluant BTZ vs mêmes protocoles n'incluant pas le BTZ).
 - Avec un **niveau de preuve jugé important**, le BTZ prolonge la **survie globale** (lors de l'analyse d'études comparant des combinaisons de traitement différentes incluant le BTZ et d'études comparant le BTZ à d'autres agents).
 - Les patients traités par BTZ présentent un risque accru de thrombopénie, neutropénie, toxicités gastro-intestinales, neuropathies périphériques, infection et fatigue (niveau de preuve variable) et de troubles cardiaques (niveau de preuve élevé).
- « Au final, le BTZ apporte aux patients traités un bénéfice en termes de survie globale, survie sans progression et taux de réponse. Ceci a un coût en termes d'effets indésirables. Des études supplémentaires sont cependant nécessaires pour évaluer l'amélioration de la qualité de vie des patients, tandis que les nouveaux inhibiteurs du protéasome doivent continuer à être évalués afin de savoir s'ils présentent un meilleur rapport bénéfice/risque».

- **Lymphome à cellules du manteau non traité au préalable**, en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone, chez les adultes pour lesquels une greffe de CSH est inadaptée.

AMM	■ Velcade® (AMM centralisée) : 30/01/2015
Avis HAS/CT	■ Velcade : <u>06/01/2016</u> : SMR important, ASMR mineure (IV) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau inéligibles à une greffe de CSH. Protocole de 1^{ère} intention.
Agrément aux collectivités	■ Velcade® : <u>JO 11/03/2016</u>
Liste en sus	■ Velcade® : NON

Pertinence scientifique :

▶ **Essai LYM-3002 : Phase III (n=487)**, randomisée en ouvert, comparant l'association bortezomib + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicine + prednisone (protocole VcR-CAP) vs + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicine + vincristine + prednisone (R-CHOP). **Résultats en faveur du protocole VcR-CAP.** Après un suivi médian de 82 mois (Robak et al. 2015 et Robak et al. 2018), la médiane de survie sans progression (selon un examen radiologique indépendant) était de 16,1 mois dans le groupe R-CHOP contre 30,7 mois dans le groupe VR-PAC (rapport de risque en faveur du groupe VR-PAC, 0,63; P <0,001). La médiane d'OS était de 90,7 mois pour le bras VcR-CAP, contre 55,7 mois pour le bras R-CHOP (HR = 0,66 ; p = 0,001). La différence médiane finale observée en termes de survie globale entre les 2 bras de traitement était de 35 mois.

INDICATIONS AMM MIROIR

AMM attribuée à une spécialité en association au bortezomib. Ces indications ne sont pas mentionnées dans les RCP de bortezomib à ce jour.

Concernant la prise en charge de bortezomib cf. « Notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus » (Notice ministérielle, Août 2021 et document explicatif OMEDIT IDF)



- **Myélome multiple (MM) en rechute et/ou réfractaire** chez des patients adultes **ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur** incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur, traitement **associant le panobinostat le bortézomib et la dexaméthasone** (AMM miroir Farydak®)

AMM européenne ■ Farydak® : 28/08/2015
Avis de la transparence ■ Farydak® : 13/04/2016
Agrément aux collectivités ■ Farydak® : NON
Liste en sus ■ Farydak® : NON (Farydak® est pris en charge dans le cadre du dispositif post-ATU à ce jour dans l'attente de la finalisation de son parcours administratif)

Avis HAS Farydak® : **SMR modéré, ASMR V** : toxicité importante du protocole thérapeutique dans les essais cliniques et absence de données d'efficacité robustes.

Place dans la stratégie thérapeutique : Farydak® en association au bortézomib et à la dexaméthasone est un traitement de dernier recours, 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. »

Pertinence scientifique :

► **Etude PANORAMA-1** (San-Miguel et al. 2014) : phase III, randomisée, en double aveugle, comparant le panobinostat (PAN ; n=387) vs placebo (n=381) chez des patients traités par l'association bortézomib (BTZ)/dexaméthasone (DEX) pour un MM, en rechute et/ou réfractaire à un précédent traitement autre que le BTZ et ayant reçu entre 1 et 3 traitements antérieurs. Après un suivi médian de 29 mois, la médiane de survie sans progression (critère principal) a été supérieure dans le groupe PAN/BTZ/DEX par rapport au groupe placebo/BTZ/DEX : 12,0 mois [10,3; 12,9] vs 8,1 mois [7,6; 9,2]. Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes en termes de survie globale : médianes de 40,3 mois vs 35,8 mois ; HR_{ajusté}=0,94 [0,78; 1,14] (analyse effectuée après recueil de 416 événements).

L'incidence des événements indésirables liés au traitement a été de 82,9 % dans le groupe PAN/BTZ/DEX vs 66,6 % dans le groupe placebo/BTZ/DEX. L'incidence des événements indésirables graves a été de 59,8 % dans le groupe PAN/BTZ/DEX et de 41,6 % dans le groupe placebo/BTZ/DEX ; il s'agissait le plus fréquemment d'une pneumonie (14,7 % vs 10,6 %), d'une diarrhée (11,3 % vs 2,4 %) et d'une thrombopénie (7,3 % vs 2,1 %). Ces événements indésirables étaient liés au traitement pour 34,9 % vs 15,1 % des patients.

Une analyse *post hoc* de l'efficacité dans le sous-groupe correspondant à la population de l'AMM (147 patients préalablement traités par bortézomib et un immunomodulateur et ayant reçu au moins 2 lignes de traitement antérieur) a été réalisée : médianes de survie sans progression de 12,5 mois dans le groupe PAN/BTZ/DEX vs 4,7 mois dans le groupe Placebo/BTZ/DEX et médianes de survie globale de 25,5 mois vs 19,5 mois.

► **Etude PANORAMA-2** (Richardson et al. 2013) : phase II, non comparative évaluant l'association panobinostat/bortézomib/dexaméthasone chez 55 patients atteints d'un myélome multiple, en rechute et réfractaire au bortézomib et ayant reçu 2 lignes de traitements dont un immunomodulateur, après 8 cycles de traitement. Le taux de réponse globale (critère principal) a été de 34,5% (n=19 dont 18 réponses partielles et aucune réponse complète). Le délai médian de réponse a été d'environ 1 mois et demi et la durée médiane de réponse d'environ 6 mois. La médiane de survie globale a été de 17,5 mois et la médiane de survie sans progression de 5,4 mois.

► **Revue Cochrane** (Scott et al. 2016) sur le BTZ dans le traitement du myélome multiple : 16 essais cliniques randomisés identifiés (n=5626) dont 12 ont été pris en compte dans la méta-analyse

- Avec un **niveau de preuve jugé modéré**, le **BTZ prolonge la survie globale** et la **survie sans progression** (lors de l'analyse d'études comparant des protocoles incluant BTZ vs mêmes protocoles n'incluant pas le BTZ).

- Avec un **niveau de preuve jugé important**, le BTZ prolonge la **survie globale** (lors de l'analyse d'études comparant des combinaisons de traitement différentes incluant le BTZ et d'études comparant le BTZ à d'autres agents).



- Les patients traités par BTZ présentent un risque accru de thrombopénie, neutropénie, toxicités gastro-intestinales, neuropathies périphériques, infection et fatigue (niveau de preuve variable) et de troubles cardiaques (niveau de preuve élevé).

« Au final, le BTZ apporte aux patients traités un bénéfice en termes de survie globale, survie sans progression et taux de réponse. Ceci a un coût en termes d'effets indésirables. Des études supplémentaires sont cependant nécessaires pour évaluer l'amélioration de la qualité de vie des patients, tandis que les nouveaux inhibiteurs du protéasome doivent continuer à être évalués afin de savoir s'ils présentent un meilleur rapport bénéfice/risque».

- **Myélome multiple ≥ L2** chez l'adulte, traitement **associant** le daratumumab, le bortezomib et la dexaméthasone (AMM miroir Darzalex®)

AMM européenne	■ Darzalex® : 28/04/2017 (IV), 03/06/2020 (SC)
Avis de la transparence	■ Darzalex® : 22/11/2017 (IV), réévaluation le 21/02/2018 (IV), 22/07/2020 (SC), réévaluation le 07/12/2022 (IV, SC)
Agrément aux collectivités	■ Darzalex® : 18/06/2019 (IV), 02/03/2021 (SC)
Liste en sus	■ Darzalex® : 18/06/2019 (IV), 02/03/2021 (SC)

Avis HAS Darzalex® : **SMR important, ASMR III** par rapport à chacune de ces bithérapies utilisées seules compte-tenu :

– de la supériorité de la trithérapie associant daratumumab au lénalidomide et à la dexaméthasone (DRd), ou au bortezomib et à la dexaméthasone (DVd), démontrée par rapport aux associations lénalidomide et dexaméthasone (Rd), ou bortezomib et dexaméthasone (Vd) en termes de survie sans progression dans les études CASTOR et POLLUX,

– de la supériorité désormais montrée par rapport à l'association Rd ou Vd en termes de survie globale avec un gain absolu de 11,1 mois dans l'étude CASTOR et de 15,8 mois dans l'étude POLLUX,

Et malgré :

– le profil de tolérance à long terme confirmant la fréquence plus élevée d'événements indésirables de grades 3-4, dans les groupes avec ajout du daratumumab, et marqué par des EI de type hématologique et infectieux,

– l'absence de données robustes sur la qualité de vie.

Le choix entre les différentes options thérapeutiques disponibles dans le traitement du myélome multiple à partir de la 2^{ème} ligne doit prendre en compte notamment le statut réfractaire ou non au lénalidomide et l'exposition préalable au daratumumab en 1^{ère} ligne, les caractéristiques du patient (âge, comorbidités) ainsi que le niveau de preuve et le profil de toxicité.

La Commission souligne que daratumumab, maintenant recommandé dès la 1^{ère} ligne de traitement, quel que soit le statut d'éligibilité vis-à-vis de l'autogreffe de cellules souches périphériques, a de moins en moins de place en situation de rechute après une 1^{ère} ligne de traitement et réduit considérablement son intérêt dans les traitements ultérieurs. Cependant il subsiste encore à ce jour, des patients n'ayant pas reçu daratumumab et susceptibles d'en recevoir dans une ligne ultérieure.

La Commission souhaite également souligner l'absence de comparaison directe à Kyprolis® (carfilzomib) en association à Rd, ce qui ne permet pas de situer le daratumumab par rapport à cette stratégie alternative dans un contexte où ce protocole a également démontré une amélioration de la survie globale.

Pertinence scientifique :

► **Etude Castor MMY3004** ((Palumbo et al. 2016)) : phase III, ouverte randomisée, multicentrique évaluant l'efficacité de l'association daratumumab/bortezomib/dexaméthasone (DVd, n=251) à celle de l'association bortezomib/dexaméthasone (Vd, n=247) chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire. La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 7,2 mois dans le groupe comparateur (IC_{95%} : [6,2 ; 7,9]) et non atteinte dans le groupe daratumumab (IC_{95%} : [12,3 ; non estimable]), HR = 0,39 ; IC à 95 % : 0,28 - 0,53 ; p < 0,0001.



Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale : la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes (HR= 0,77 ; (IC à 95% : [0,47 ;1,26]). L'estimation du taux de survie à 12 mois a été de 82% dans les deux groupes. La CT souligne le déséquilibre entre les schémas de traitement comparés dans cette étude. En effet, seuls les patients du groupe daratumumab ont bénéficié d'un traitement d'entretien (par daratumumab) à l'issue des 8 cycles de traitement.

- **Myélome multiple nouvellement diagnostiqué**, chez l'adulte **non éligible** à une autogreffe de cellules souches, traitement associant le **daratumumab**, le **bortezomib**, le **melphalan** et la **prednisone** (AMM miroir Darzalex®)

AMM européenne	■ Darzalex® : 31/08/2018
Avis de la transparence	■ Darzalex® : <u>17/04/2019</u> , <u>22/04/2020</u>
Agrément aux collectivités	■ Darzalex® : <u>02/03/2021</u> (IV/SC)
Liste en sus	■ Darzalex® : IV : <u>14/04/2021</u> (rectifie JO du <u>02/03/2021</u>), SC : <u>02/03/2021</u>

Avis HAS Darzalex® : **SMR important, ASMR III** par rapport au protocole bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de daratumumab au bortezomib, au melphalan et à la prednisone (protocole D-VMP) par rapport au protocole VMP, en termes de survie globale (réduction du risque de décès de 40 %, HR = 0,60 [IC_{95%} : 0,46 – 0,80]) après un suivi médian de 40 mois,
- de la confirmation d'un gain en survie sans progression (gain médian de 17 mois),

Et malgré :

- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- et la fréquence plus élevée d'EI graves avec le protocole D-VMP par rapport au protocole VMP (48 % versus 33 %), notamment davantage de pneumonies graves (12 % versus 3 %).

La commission souhaite réévaluer Darzalex® lorsque les résultats de l'analyse finale de l'étude seront disponibles.

Place dans la stratégie thérapeutique :

- Le protocole D-VMP est l'option de traitement à privilégier par rapport au protocole VMP en 1^{ère} ligne de traitement des patients ayant un MM non préalablement traité et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.

- Chez les patients **inéligibles** à une autogreffe de cellules souches, **deux protocoles différents à base de daratumumab disposent désormais d'une AMM** : D-VMP et D-Rd (association avec le lénalidomide et la dexaméthasone). **A ce jour, seul le protocole D-VMP a démontré un bénéfice en termes de survie globale** par rapport au protocole VMP. Aucune donnée comparative n'est disponible ou prévue pour évaluer ces deux protocoles à base de daratumumab. Le choix doit donc se faire en **prenant en compte le niveau de preuve de démonstration, le profil et les préférences des patients, les caractéristiques de la maladie et ses éventuelles complications et la tolérance des protocoles.**

- La Commission souhaite attirer l'attention des prescripteurs sur la nécessité d'une vigilance particulière vis-à-vis du **risque de déficit immunitaire** induit par l'administration de daratumumab au long cours. Un excès d'épisodes infectieux, notamment des voies respiratoires (y compris à germes opportunistes), parfois sévères est observé dans le bras de l'étude incluant daratumumab, également rapporté dans la littérature et d'après avis d'experts. La balance bénéfice/risque de la poursuite des injections de daratumumab au long cours doit ainsi être réévaluée régulièrement, avant chaque administration, et particulièrement en cas de survenue d'épisode infectieux.

- Dans la mesure où daratumumab dispose de plusieurs AMM en 1^{ère} et 2^{ème} ligne de traitement du MM, la Commission regrette qu'aucune étude en cours ne permette de définir la séquence de traitement optimale et encourage à la réalisation d'une telle étude.

Pertinence scientifique :



► Etude de phase III (ALCYONE, MMY-3007 (Mateos et al. 2018) (Mateos et al. 2020)), randomisée, ouverte, ayant pour objectif principal de démontrer la supériorité de l'ajout du daratumumab au protocole MPV pendant 9 cycles suivi d'un traitement d'entretien par daratumumab en monothérapie versus le protocole MPV administré seul pendant 9 cycles en terme de survie sans progression, chez 706 patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches. La médiane de survie sans progression (objectif principal) a été de 18,1 mois dans le groupe MPV (n=356 ; IC_{95%} = [16,5 ; 19,9]) et non atteinte dans le groupe D-MPV (n=350 ; IC_{95%} = [non estimable ; non estimable]) ; soit une réduction du risque de progression de 50% : HR = 0,50 ; IC_{95%} =[0,38 - 0,65].

- **Myélome multiple nouvellement diagnostiqué**, chez l'adulte **éligible à une autogreffe** de cellules souches, traitement associant le daratumumab, le **bortézomib**, la **thalidomide** et la **dexaméthasone** (AMM miroir Darzalex®)

AMM européenne ■ Darzalex® : 20/01/2020
Avis de la transparence ■ Darzalex® : 22/04/2020
Agrément aux collectivités ■ Darzalex® : 14/04/2021
Liste en sus ■ Darzalex® : JO 14/04/2021 (pour mémoire : remplaçant JO 02/03/2021 (IV : texte 12 / SC : texte 13) annulé par JO 14/04/2021)

Avis HAS Darzalex® : **SMR important, ASMR IV** par rapport au protocole bortézomib, thalidomide et dexaméthasone (VTd) compte tenu :

- de la démonstration de la **supériorité de l'ajout de daratumumab** au bortézomib, au thalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-VTd) par rapport au protocole VTd administré seul, à l'issue de 4 cycles d'induction suivis de 2 cycles de consolidation, en termes de **survie sans progression** (HR=0,47, IC_{95%} [0,33 – 0,67], gain médian non quantifiable à ce jour),
- des résultats obtenus sur la **maladie résiduelle minimale indétectable** (MRD, critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec D-VTd par rapport à VTd (64 % versus 44 %) même s'il n'est pas démontré à ce jour que la MRD est un critère de substitution de la survie globale,

Mais au regard :

- de l'**absence de gain** démontré en **survie globale** à la date de l'analyse,
- de l'**absence d'impact** démontré sur la **qualité de vie**,
- et de la **fréquence plus élevée d'événements indésirables de grades 3-4** dans le groupe traité par le protocole D-VTd, notamment les neutropénies sévères (28 % versus 15 %), lymphopénies sévères (17 % versus 10 %) et pneumonies graves (3,5 % versus 1,7 %).

Pertinence scientifique :

► Etude MMY3006 (Moreau et al. 2019) de phase III en deux parties, en ouvert, randomisée, contrôlée versus comparateur actif. La 1^{ère} partie a évalué le traitement d'induction et de consolidation par daratumumab en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone (D-VTd, n=543) par rapport au traitement par bortézomib, thalidomide et dexaméthasone (VTd, n=542) chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches. Dans la seconde partie de l'étude, les patients ayant obtenu au moins une réponse partielle (RP) au Jour 100 après la greffe faisaient l'objet d'une seconde randomisation avec un ratio 1 :1 entre daratumumab en entretien et observation seule.

La réponse complète stringente a été de 28,9% dans le bras D-VTD versus 20,3% dans le bras VTd (p=0,001). Les résultats de l'analyse de SSP en censurant les patients qui étaient randomisés pour daratumumab en entretien, lors de la seconde randomisation montrent un HR=0,50 ; IC_{95%}=[0,34, 0,75].



- **Myélome multiple** chez les patients adultes ayant reçu **au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide**, traitement associant pomalidomide, bortézomib et dexaméthasone (AMM miroir Imnovid®)

AMM européenne	■ Imnovid® : 13/05/2019
Avis de la transparence	■ Imnovid® : <u>19/02/2020</u>
Agrément aux collectivités	■ Imnovid® : <u>27/05/2020</u>
Liste en sus	■ Imnovid® : Non

Avis HAS Imnovid® : **SMR important. ASMR V** par rapport à l'association bortézomib / dexaméthasone compte tenu de :

- la supériorité du pomalidomide en association au bortézomib et à la dexaméthasone par rapport à cette même association administrée seule, en termes de survie sans progression (gain absolu de 4,1 mois), dans une étude réalisée en ouvert chez des patients en rechute ou réfractaire au lénalidomide,
- sans toutefois de gain démontré sur la survie globale,
- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie des patients,
- et du besoin médical partiellement couvert.

• **Pertinence scientifique :**

► Etude MM-007 (Richardson et al. 2019) de phase III, randomisée, comparative, ouverte, évaluant la supériorité de l'ajout de pomalidomide à l'association bortézomib / dexaméthasone (PVd, n=281) par rapport à l'association bortézomib / dexaméthasone seule (Vd, n=278) en terme de survie sans progression chez des patients ayant un myélome multiple en rechute ou réfractaire, ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement, dont le lénalidomide.

La médiane de survie sans progression (critère principal) dans le groupe PVd a été de 11,2 mois versus 7,1 mois dans le groupe Vd soit un gain de 4,1 mois (HR = 0,61 ; IC95% =[0,49 – 0,77]).

- **Myélome multiple en 1^{ère} ligne** chez l'adulte **non éligible à une greffe de CSH**, association lénalidomide, bortézomib et dexaméthasone (AMM miroir Revlimid®)

AMM européenne	■ Revlimid® : 05/2019
Avis de la transparence	■ Revlimid® : <u>01/04/2020</u>
Agrément aux collectivités	■ Revlimid® : Non
Liste en sus	■ Revlimid® : Non

Avis HAS Revlimid® : **SMR insuffisant.**

Pertinence scientifique :

► Etude SWOG S0777 ((Durie et al. 2017)) évaluant l'ajout du bortézomib à l'association de base de lénalidomide et dexaméthasone en traitement initial, suivi du traitement par l'association lénalidomide et dexaméthasone poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, chez des patients atteints d'un myélome multiple non préalablement traité qui étaient inéligibles à une greffe ou qui étaient éligibles à une greffe mais chez lesquels une greffe n'était pas prévue immédiatement.

Les résultats de survie sans progression (critère principal) ont montré une réduction de 24 % du risque de progression de la maladie ou de décès en faveur de l'association bortezomib+lénalidomide+dexaméthasone (RVd, n=263 ; RR=0,76 (IC_{95%} : 0,61-0,94)) par rapport à l'association lénalidomide+dexaméthasone (Rd, n=260). La SSP médiane globale était 42,5 mois (IC_{95%} : 34,0-54,8) dans le bras RVd contre 29,9 mois (IC_{95%} : 25,6-38,2) dans le bras Rd. Le bénéfice a été observé quelle que soit l'éligibilité à une greffe de cellules souches.

- **Amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée**, chez l'adulte en association avec **le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone**. (AMM miroir Darzalex SC®)

AMM européenne	■ Darzalex SC® : 23/06/2021
-----------------------	-----------------------------



Avis HAS/CT

Agrément aux collectivités

Inscription liste en sus

■ Darzalex SC® : 16/02/2022

■ Darzalex SC® : A compter du 01/01/23 : cf. arrêté du 03/06/22 et JO du 28/06/22.

■ Darzalex SC® : A compter du 01/01/23 : cf. arrêté du 15/06/22 et JO du 28/06/22

Pertinence scientifique :

► SC/Etude AMY3001, phase III, contrôlée, randomisée, en ouvert évaluant l'association daratumumab SC, bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (D-VCd, n=195) vs bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (VCd, n=193) seuls. Patients atteints d'amylose AL systémique nouvellement diagnostiquée.

La majorité (79%) des patients étaient atteints d'amylose à chaînes légères lambda ;

23% étaient atteints d'amylose AL de stade cardiaque clinique I, 40% de stade II, 35% de stade IIIA, et 2% de stade IIIB.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse complète hématologique (RC-Hém). Après un suivi médian de 11,4 mois, une amélioration de la RC-Hém dans le bras D-VCd comparée au bras VCd a été démontrée (53,3% vs 18,1% ; p<0,0001).

Données de la survie globale (SG) non matures. Un total de 56 décès a été observé [n = 27 (13,8%) dans le groupe D-VCd contre n = 29 (15%) dans le groupe VCd].

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

- **Amylose AL non IgM ou maladie de Randall des patients adultes, en association à une autre chimiothérapie⁴**

RTU

■ **02/03/2015** (Débutée le 02/04/2015), **reconduite le 05/04/2019**.

Le protocole de suivi des patients (ANSM) est consultable ici.

Le portail de suivi des patients est accessible via ce lien.

► **Prise en charge** : En attente de publication des nouveaux arrêtés de prise en charge.

Pour rappel : le JO Arrêté du 17 juillet 2015 prévoyait un financement **identique** à celui des indications AMM et était mis en œuvre pour une durée de **3 ans**. Pour chaque patient, l'opportunité médicale du maintien de la prescription devait être évaluée **au terme d'un délai de 3 mois à compter de la prescription initiale**.

Pertinence scientifique :

► **Amylose AL** = liée aux dépôts de chaînes légères monoclonales d'immunoglobulines, dans différents organes qui aboutissent à des dysfonctionnements sévères au niveau rénal et cardiaque. Seul traitement actuellement validé = agent alkylant (melphalan) + dexaméthasone à forte dose. Quatorze études ont été retenues dans l'argumentaire pour l'utilisation du bortézomib dans cette indication (cf. Annexe II du (« Protocole de suivi RTU - Velcade 1mg, 3,5mg - 02 mars 2015 » s. d.) : une **étude rétrospective comparative** en ouvert Revlimid® vs Velcade® (n=23), 8 **études prospectives ouvertes** (2 avec bortézomib en monothérapie et 6 avec bortézomib en association) et 5 **études rétrospectives** (bortézomib en association). Le bortézomib était utilisé **en première ligne** ou **après rechute(s)**. Les taux de réponses hématologiques étaient intéressants. A noter qu'une **étude récente** (Palladini et al. 2015) a porté sur l'**analyse rétrospective** d'une base de patients (n=230) nouvellement diagnostiqués et traités par le protocole **CyBorD** (cyclophosphamide-bortézomib-dexaméthasone) entre Août 2006 et Mars 2013 : même si les taux de réponse se sont avérés inférieurs à ceux précédemment rapportés

⁴ Les référentiels de traitement préconisés en association avec le bortézomib sont disponibles auprès du centre de référence de l'amylose AL et des autres maladies de dépôts d'immunoglobulines monoclonales - CHU de Limoges (Téléphone : 05 55 05 86 37)



(le taux de réponse hématologique a été de 60 %), le traitement s'est montré efficace chez les patients **sans atteintes cardiaques avancées** et a même amélioré la survie chez les patients de **stade IIIb**.

Une étude publiée dans le *Journal of Clinical Oncology* (Bochtler et al. 2015) montre qu'une **translocation** (t(11 ;14)) fréquemment trouvée chez les patients atteints d'une amylose à chaîne légère (amylose AL ou primitive) semble associée à **une mauvaise réponse** au bortezomib. Les auteurs estiment que la translocation devrait être considérée comme un facteur prédictif de mauvaise réponse au bortezomib mais pas comme un facteur de mauvais pronostic en soi.

► **Maladie de Randall** = liée au dépôt de fragments de chaînes légères ou lourdes d'Ig monoclonales notamment au niveau rénal. Quelques patients traités par bortezomib (monothérapie, + dexaméthasone ou + dexaméthasone + cyclophosphamide + thalidomide) ont montré une réponse hématologique rapide associée à une diminution des chaînes légères, de la protéinurie et de la créatinine notamment en cas d'insuffisance rénale ou de transplantation rénale.

**SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, HORS PTT
POUR LESQUELS UN EXAMEN DE LA LITTÉRATURE A ETE REALISE**

• **Lymphome du manteau (LCM) en échec ou en rechute d'une 2^{ème} ligne de chimiothérapie**

Situation clinique hors référentiel ■ RBU K hémato AD 07/2011

A NOTER : Une AMM dans le **lymphome à cellules du manteau non traité au préalable**, en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone, chez les adultes pour lesquels une greffe de CSH est inadaptée a été accordée le 30/01/2015 (SMR important, ASMR IV)

Pertinence scientifique :

► Le lymphome du manteau en rechute d'une 2^{ème} ligne de chimiothérapie (patients ayant donc reçu habituellement alkylants/anthracycline, cytarabine et éventuellement fludarabine ou autogreffe) est une situation clinique dont les essais mentionnés dans le référentiel de bon usage (ANSM 2011) rapportent des taux de réponse de l'ordre de 30 à 40% sur plus de 50 patients. Cependant, **les populations étudiées sont hétérogènes et les résultats ne sont pas analysés en sous-groupe.**

► Lymphome du manteau : actualisation 2017 des diagnostics, stratification du risque, et prise en charge clinique (Vose 2017): dans une phase II portant sur 141 patients ayant un LCM en rechute ou réfractaire (nombre de lignes de traitement antérieur de 1 à 3), le taux de réponse était de 33% dont 8% de réponse complète. La médiane du temps jusqu'à progression était de 6,7 mois et la médiane de survie globale de 23,5 mois (Fisher et al. 2006) (Goy et al. 2009) Le bortezomib a également été associé au rituximab et à la bendamustine avec une bonne efficacité (taux de réponse de 71%).

• **Maladie de Waldenström en association en 1^{ère} ligne ou en rechute**

Situation clinique hors référentiel ■ RBU K hémato AD 07/2011

Pertinence scientifique :

► Etude portant sur 23 (Treon et al. 2009) patients recevant en L1 rituximab + bortezomib + dexaméthasone = réponse globale de 96%. 3 patients atteignent une réponse complète et 18 patients sont sans maladie à 22,8 mois. Ces résultats ne sont pas comparés à un bras sans rituximab.

► Etude de phase II portant sur 26 (Ghobrial et al. 2010) patients recevant en L1 rituximab + bortezomib = une réponse globale de 88%. Le temps jusqu'à progression médian n'est pas atteint. La survie sans événement à un an s'élève à 79%.

► Deux études de phases II (n= 10 et 37 patients) (Agathocleous et al. 2010) en rechute ou réfractaire recevant rituximab + bortezomib = taux de réponse globale de 9/10 patients et de 81%.

• **Leucémie aiguë lymphoblastique en association à une chimiothérapie (population pédiatrique)**

Situation clinique hors référentiel ■ RBU K pédiatriques 05/2011

Pertinence scientifique :

► Etude IntReALL HR 2010 en cours : étude internationale pour le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant à **haut risque**. Cf. avis HAS du 29/08/2018 et JO du 08/01/2019 relatif à la prise en charge à titre dérogatoire de Velcade®.

► Deux phases I (Messinger et al. 2010; Horton et al. 2007) ont été menées pour étudier la dose limite



toxique du bortezomib dans les leucémies aiguës lymphoblastiques incluant une dizaine de patients chacun. Des effets indésirables sont observés à partir de la dose de 1,7mg/m². Une réponse complète est obtenue chez 67% des patients. **Données insuffisantes en 2011** pour conclure sur le rapport bénéfique/risque de cette situation.

► Essai de phase II, à bras unique évaluant l'ajout du bortezomib à une polychimiothérapie de réinduction chez les enfants et les jeunes adultes atteints d'hémopathies malignes lymphoïde (LAL pré-B, LAL T et lymphome lymphoblastiques à cellules T). Un protocole efficace de polychimiothérapie de réinduction a été administré au cours de 3 blocs, le bortezomib a été introduit dans les blocs 1 et 2.

Les données d'efficacité ont été considérées comme peu concluantes:

- Patients en rechute d'une LAL B dans les 18 mois suivant le diagnostic (n=27) : taux de réponse complète (RC⁵)=67% (IC_{95%} 46%-84%) ; taux de survie sans événement à 4 mois= 44% (IC_{95%} 26%-62%).

- Patients en rechute d'une LAL B dans les 18 mois à 36 mois suivant le diagnostic (n=33) : taux de RC²=79% (IC_{95%} 61%-91%) ; taux de survie sans événement à 4 mois= 73% (IC_{95%} 54%-85%).

- Patients en première rechute d'une LAL T (n=22) : taux de RC²=68% (IC_{95%} 45%-86%) ; taux de survie sans événement à 4 mois= 67% (IC_{95%} 42%-83%).

Les données de sécurité ont été évaluées sur 140 patients atteints de LAL ou de lymphome lymphoblastique (âge médian=10 ans, intervalle de 1 à 26 ans). Les effets indésirables suivants (grade ≥ 3) ont été observés avec une fréquence plus élevée dans le protocole de traitement contenant bortezomib : Dans le bloc 1, neuropathie périphérique sensitive (3 % vs 0 %) ; iléus (2,1 % vs 0 %) ; hypoxie (8 % vs 2 %). Des fréquences plus élevées ont également été observées concernant les infections associées à une neutropénie de grade ≥ 3 (24 % vs 19 % dans le bloc 1 et 22 % vs 11 % dans le bloc 2), l'augmentation du taux d'ALAT (17 % vs 8 % dans le bloc 2), l'hypokaliémie (18 % vs 6 % dans le bloc 1 et 21 % vs 12 % dans le bloc 2) et l'hyponatrémie (12 % vs 5 % dans le bloc 1 et 4 % vs 0 dans le bloc 2).

NB : Mention pédiatrique dans le RCP : la sécurité et l'efficacité de Velcade® chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été encore établies.

• Lymphomes folliculaires en rechute, en association au rituximab

RETRAIT DE LA DEMANDE D'AMM dans cette indication par le laboratoire JANSSEN en juillet 2012

Décision du CHMP en juillet 2012: Au vu des résultats de l'étude LYM-3001 (Coiffier et al. 2011), l'EMA avait mis en question la pertinence des résultats de cette étude: réserve vis-à-vis de la méthodologie d'analyse ; peu de différence sur la survie sans progression observée entre les 2 bras de traitements (1,8 mois); pas de sous groupe de patients tirant un bénéfice supérieur ; crainte d'observer plus d'effets indésirables avec Bortezomib+ Rituximab.

http://www.emea.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Medicine_QA/2012/07/WC500130471.pdf

• Encéphalite à anticorps anti-NMDAr en cas de forme sévère ou d'aggravation secondaire

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

■ **Oui**

Pertinence scientifique :

► **PNDS** « Encéphalites à anticorps anti-NMDAr » (12/2021) :

« Pour les tableaux sévères persistant malgré le Rituximab : Il n'y a aucun traitement codifié dans cette situation. Plusieurs molécules peuvent être discutées (bortezomib, tocilizumab, méthotrexate...) pour lesquelles le recul d'expérience est limité. Parce que le mode évolutif est souvent très lentement favorable, et que l'impact des différents immunosuppresseurs n'est pas connu, l'escalade thérapeutique doit être prudente et mesurée. Il est nécessaire de se laisser au moins deux mois avant de proposer une autre ligne immunosuppressive. Le dossier du patient doit être discuté avec le centre de référence et de façon collégial

⁵ La réponse complète a été évaluée à la fin du bloc 1



« Cas particulier des enfants : Des thérapeutiques telles que le bortezomib ou le tocilizumab peuvent être maintenant utilisées en 3^{ème} ligne après discussion auprès des centres de référence chez l'enfant. »

• **Cryoglobulinémies type I**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

■ **Oui**

Pertinence scientifique :

► **PNDS « Cryoglobulinémies » (06/2021).**

« Si le clone est lymphoplasmocytaire (le plus souvent isotype IgM) : le traitement repose sur l'association rituximab-agents alkylants ou rituximab-inhibiteur du protéasome, ou rituximab-inhibiteurs de la BTK ».

• **Vascularites cryoglobulinémiques mixtes non associées au virus de l'hépatite C**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

■ **Oui**

Pertinence scientifique :

► **PNDS « Cryoglobulinémies » (06/2021).**

Références

- Agathocleous, Agathoclis, Ama Rohatiner, Simon Rule, Hannah Hunter, Jonathan Paul Kerr, Susan M. Neeson, Janet Matthews, et al. 2010. « Weekly versus Twice Weekly Bortezomib given in Conjunction with Rituximab, in Patients with Recurrent Follicular Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma and Waldenström Macroglobulinaemia ». *British Journal of Haematology* 151 (4): 346-53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08340.x>.
- Bochtler, Tilmann, Ute Hegenbart, Christina Kunz, Martin Granzow, Axel Benner, Anja Seckinger, Christoph Kimmich, et al. 2015. « Translocation t(11;14) Is Associated with Adverse Outcome in Patients with Newly Diagnosed AL Amyloidosis When Treated with Bortezomib-Based Regimens ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (12): 1371-78. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.4947>.
- Cavo, Michele, Lucia Pantani, Maria Teresa Petrucci, Francesca Patriarca, Elena Zamagni, Daniela Donnarumma, Claudia Crippa, et al. 2012. « 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* 120 (1): 9-19. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-408898>.
- Cavo, Michele, Paola Tacchetti, Francesca Patriarca, Maria Teresa Petrucci, Lucia Pantani, Monica Galli, Francesco Di Raimondo, et al. 2010. « Bortezomib with Thalidomide plus Dexamethasone Compared with Thalidomide plus Dexamethasone as Induction Therapy Before, and Consolidation Therapy After, Double Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Randomised Phase 3 Study ». *Lancet (London, England)* 376 (9758): 2075-85. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61424-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61424-9).
- Coiffier, Bertrand, Evgenii A. Osmanov, Xiaonan Hong, Adriana Scheliga, Jiri Mayer, Fritz Offner, Simon Rule, et al. 2011. « Bortezomib plus Rituximab versus Rituximab Alone in Patients with Relapsed, Rituximab-Naive or Rituximab-Sensitive, Follicular Lymphoma: A Randomised Phase 3 Trial ». *The Lancet. Oncology* 12 (8): 773-84. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70150-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70150-4).
- Dimopoulos, Meletios A., Meral Beksac, Lotfi Benboubker, Huw Roddie, Nathalie Allietta, Esther Broer, Catherine Couturier, Marie-Andrée Mazier, Ralf Angermund, et Thierry Facon. 2013. « Phase II Study of Bortezomib-Dexamethasone Alone or with Added Cyclophosphamide or Lenalidomide for Sub-Optimal Response as Second-Line Treatment for Patients with Multiple Myeloma ». *Haematologica* 98 (8): 1264-72. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.084376>.



- Durie, Brian G. M., Antje Hoering, Muneer H. Abidi, S. Vincent Rajkumar, Joshua Epstein, Stephen P. Kahanic, Mohan Thakuri, et al. 2017. « 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 (London, England)* 389 (10068): 519-27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31594-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31594-X).
- Engelhardt, Monika, Evangelos Terpos, Martina Kleber, Francesca Gay, Ralph Wäsch, Gareth Morgan, Michele Cavo, et al. 2014. « European Myeloma Network Recommendations on the Evaluation and Treatment of Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma ». *Haematologica* 99 (2): 232-42. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.099358>.
- Fisher, Richard I., Steven H. Bernstein, Brad S. Kahl, Benjamin Djulbegovic, Michael J. Robertson, Sven de Vos, Elliot Epner, et al. 2006. « Multicenter Phase II Study of Bortezomib in Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 24 (30): 4867-74. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9665>.
- Fourrier-Réglat, Annie, Pernelle Noize, Thierry Facon, Jean-Paul Fermand, Olivier Fitoussi, Gérard Marit, Patrick Thomaré, et al. 2014. « Real-Life Patterns of Use and Effectiveness of Bortezomib: The VESUVE Cohort Study ». *Leukemia & Lymphoma* 55 (4): 848-54. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.806801>.
- Ghobrial, Irene M., Wanling Xie, Swaminathan Padmanabhan, Ashraf Badros, Meghan Rourke, Renee Leduc, Stacey Chuma, et al. 2010. « Phase II Trial of Weekly Bortezomib in Combination with Rituximab in Untreated Patients with Waldenström Macroglobulinemia ». *American Journal of Hematology* 85 (9): 670-74. <https://doi.org/10.1002/ajh.21788>.
- Goy, A., S. H. Bernstein, B. S. Kahl, B. Djulbegovic, M. J. Robertson, S. de Vos, E. Epner, et al. 2009. « Bortezomib in Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma: Updated Time-to-Event Analyses of the Multicenter Phase 2 PINNACLE Study ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 20 (3): 520-25. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn656>.
- Harousseau, Jean-Luc, Michel Attal, Hervé Avet-Loiseau, Gerald Marit, Denis Caillot, Mohamad Mohty, Pascal Lenain, et al. 2010. « Bortezomib plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine plus Doxorubicin plus Dexamethasone as Induction Treatment prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (30): 4621-29. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.9158>.
- Horton, Terzah M., Debananda Pati, Sharon E. Plon, Patrick A. Thompson, Lisa R. Bomgaars, Peter C. Adamson, Ashish M. Ingle, et al. 2007. « A Phase 1 Study of the Proteasome Inhibitor Bortezomib in Pediatric Patients with Refractory Leukemia: A Children's Oncology Group Study ». *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 13 (5): 1516-22. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2173>.
- Mateos, Maria-Victoria, Michele Cavo, Joan Blade, Meletios A. Dimopoulos, Kenshi Suzuki, Andrzej Jakubowiak, Stefan Knop, et al. 2020. « Overall Survival with Daratumumab, Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (ALCYONE): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial ». *Lancet (London, England)* 395 (10218): 132- 41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32956-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32956-3).
- Mateos, María-Victoria, Meletios A. Dimopoulos, Michele Cavo, Kenshi Suzuki, Andrzej Jakubowiak, Stefan Knop, Chantal Doyen, et al. 2018. « Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma ». *The New England Journal of Medicine* 378 (6): 518-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714678>.
- Messinger, Yoav, Paul Gaynon, Elizabeth Raetz, Raymond Hutchinson, Steven Dubois, Julia Glade-Bender, Richard Sposto, Jeannette van der Giessen, Elena Eckroth, et Bruce C. Bostrom. 2010. « Phase I Study of Bortezomib Combined with Chemotherapy in Children with Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): A Report from the Therapeutic



- Advances in Childhood Leukemia (TACL) Consortium ». *Pediatric Blood & Cancer* 55 (2): 254-59. <https://doi.org/10.1002/pbc.22456>.
- Moreau, Philippe, Michel Attal, Cyrille Hulin, Bertrand Arnulf, Karim Belhadj, Lotfi Benboubker, Marie C. Béné, et al. 2019. « Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone with or without Daratumumab before and after Autologous Stem-Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (CASSIOPEIA): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Study ». *Lancet (London, England)* 394 (10192): 29-38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31240-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31240-1).
- Orlowski, Robert Z., Arnon Nagler, Pieter Sonneveld, Joan Bladé, Roman Hajek, Andrew Spencer, Jesús San Miguel, et al. 2007. « Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin plus Bortezomib Compared with Bortezomib Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Combination Therapy Improves Time to Progression ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (25): 3892-3901. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.5460>.
- Palladini, Giovanni, Sajitha Sachchithanatham, Paolo Milani, Julian Gillmore, Andrea Foli, Helen Lachmann, Marco Basset, Philip Hawkins, Giampaolo Merlini, et Ashutosh D. Wechalekar. 2015. « A European Collaborative Study of Cyclophosphamide, Bortezomib, and Dexamethasone in Upfront Treatment of Systemic AL Amyloidosis ». *Blood* 126 (5): 612-15. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-620302>.
- Palumbo, Antonio, Asher Chanan-Khan, Katja Weisel, Ajay K. Nooka, Tamas Masszi, Meral Beksac, Ivan Spicka, et al. 2016. « Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma ». *The New England Journal of Medicine* 375 (8): 754-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038>.
- Petrucci, Maria T., Pilar Giraldo, Paolo Corradini, Adriana Teixeira, Meletios A. Dimopoulos, Igor W. Blau, Johannes Drach, et al. 2013. « A Prospective, International Phase 2 Study of Bortezomib Retreatment in Patients with Relapsed Multiple Myeloma ». *British Journal of Haematology* 160 (5): 649-59. <https://doi.org/10.1111/bjh.12198>.
- « Protocole de suivi RTU - Velcade 1mg, 3,5mg - 02 mars 2015 ». s. d. Consulté le 5 février 2016. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/dfd9380c74fece20685475c0059e7131.pdf.
- Richardson, Paul G., Bart Barlogie, James Berenson, Seema Singhal, Sundar Jagannath, David Irwin, S. Vincent Rajkumar, et al. 2003. « A Phase 2 Study of Bortezomib in Relapsed, Refractory Myeloma ». *The New England Journal of Medicine* 348 (26): 2609-17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030288>.
- Richardson, Paul G., Albert Oriol, Meral Beksac, Anna Marina Liberati, Monica Galli, Fredrik Schjesvold, Jindriska Lindsay, et al. 2019. « Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide (OPTIMISMM): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial ». *The Lancet. Oncology* 20 (6): 781-94. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30152-4).
- Richardson, Paul G., Robert L. Schlossman, Melissa Alsina, Donna M. Weber, Steven E. Coutre, Cristina Gasparetto, Sutapa Mukhopadhyay, et al. 2013. « PANORAMA 2: Panobinostat in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed and Bortezomib-Refractory Myeloma ». *Blood* 122 (14): 2331-37. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-481325>.
- Richardson, Paul G., Pieter Sonneveld, Michael Schuster, David Irwin, Edward Stadtmauer, Thierry Facon, Jean-Luc Harousseau, et al. 2007. « Extended Follow-up of a Phase 3 Trial in Relapsed Multiple Myeloma: Final Time-to-Event Results of the APEX Trial ». *Blood* 110 (10): 3557-60. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-036947>.
- Richardson, Paul G., Pieter Sonneveld, Michael W. Schuster, David Irwin, Edward A. Stadtmauer, Thierry Facon, Jean-Luc Harousseau, et al. 2005a. « Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma ». *The New England Journal of Medicine* 352 (24): 2487-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043445>.



- . 2005b. « Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma ». *The New England Journal of Medicine* 352 (24): 2487-98.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa043445>.
- Robak, Tadeusz, Huiqiang Huang, Jie Jin, Jun Zhu, Ting Liu, Olga Samoilova, Halyna Pylypenko, et al. 2015. « Bortezomib-Based Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma ». *The New England Journal of Medicine* 372 (10): 944-53.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412096>.
- Rosiñol, Laura, Albert Oriol, Ana Isabel Teruel, Dolores Hernández, Javier López-Jiménez, Javier de la Rubia, Miquel Granell, et al. 2012. « Superiority of Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone (VTD) as Induction Pretransplantation Therapy in Multiple Myeloma: A Randomized Phase 3 PETHEMA/GEM Study ». *Blood* 120 (8): 1589-96.
<https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-408922>.
- San-Miguel, Jesús F., Vânia T. M. Hungria, Sung-Soo Yoon, Meral Beksac, Meletios Athanasios Dimopoulos, Ashraf Elghandour, Wieslaw Wiktor Jedrzejczak, et al. 2014. « Panobinostat plus Bortezomib and Dexamethasone versus Placebo plus Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: A Multicentre, Randomised, Double-Blind Phase 3 Trial ». *The Lancet. Oncology* 15 (11): 1195-1206.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70440-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70440-1).
- San Miguel, Jesús F., Rudolf Schlag, Nuriet K. Khuageva, Meletios A. Dimopoulos, Ofer Shpilberg, Martin Kropff, Ivan Spicka, et al. 2008. « Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma ». *The New England Journal of Medicine* 359 (9): 906-17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801479>.
- . 2013. « Persistent Overall Survival Benefit and No Increased Risk of Second Malignancies with Bortezomib-Melphalan-Prednisone versus Melphalan-Prednisone in Patients with Previously Untreated Multiple Myeloma ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (4): 448-55.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.6180>.
- Scott, Kathleen, Patrick J. Hayden, Andrea Will, Keith Wheatley, et Imelda Coyne. 2016. « Bortezomib for the Treatment of Multiple Myeloma ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 4: CD010816. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010816.pub2>.
- Treon, Steven P., Leukothea Ioakimidis, Jacob D. Soumerai, Christopher J. Patterson, Patricia Sheehy, Marybeth Nelson, Michael Willen, et al. 2009. « Primary Therapy of Waldenström Macroglobulinemia with Bortezomib, Dexamethasone, and Rituximab: WMCTG Clinical Trial 05-180 ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (23): 3830-35. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.4677>.
- Vose, Julie M. 2017. « Mantle Cell Lymphoma: 2017 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Clinical Management ». *American Journal of Hematology* 92 (8): 806-13.
<https://doi.org/10.1002/ajh.24797>.