

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
19 octobre 2016***Date d'examen par la Commission : 20 juillet 2016*

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 20 juillet 2016
a fait l'objet d'une audition le 5 octobre 2016.
L'avis ci-après a été adopté le 19 octobre 2016.*

dexaméthasone**NEOFORDEX 40 mg comprimé**

Boîte de 10 (CIP : 34009 300 489 3 1)

Laboratoire CTRS

Code ATC	H02AB02 (Glucocorticoïdes)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Neofordex est indiqué chez l'adulte, en association, dans le traitement du myélome multiple symptomatique. »

SMR	Important.
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la réduction du nombre de prises par rapport à DECTANCYL (dexaméthasone 0,5 mg), - bien que cette réduction du nombre de prise n'ait pas démontré d'avantage clinique, <p>la commission considère que NEOFORDEX 40 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à DECTANCYL (dexaméthasone 0,5 mg) dans le cadre de protocoles thérapeutiques du myélome multiple symptomatique.</p>
ISP	NEOFORDEX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>L'usage de la corticothérapie est établi depuis de nombreuses décennies dans les hémopathies malignes et, notamment, dans le myélome multiple. La spécialité NEOFORDEX 40 mg en comprimé, offre un dosage de dexaméthasone adapté par rapport aux autres formes de dexaméthasone disponibles.</p>
Recommandation	<p>Dans le cadre des protocoles thérapeutiques du myélome multiple symptomatique comportant de la dexaméthasone associée à une chimiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - per os (tels que les immuno-modulateurs), - et/ou par voie injectable (par exemple le bortezomib) avec une administration orale de la dexaméthasone poursuivie au-delà de la sortie de l'hôpital, <p>l'inscription de NEOFORDEX sur la liste sécurité sociale a pour but de faciliter l'accessibilité du médicament à des patients non hospitalisés, la prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie garantissant par ailleurs l'encadrement de l'utilisation de ce médicament.</p> <p>Dans ce contexte, la Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, sous réserve d'une demande d'inscription sur la liste Sécurité Sociale, dans l'indication « NEOFORDEX est indiqué chez l'adulte, en association, dans le traitement du myélome multiple symptomatique » et aux posologies de l'AMM.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	16 mars 2016 (procédure centralisée) Disponible en France depuis le 19 avril 2010 sous ATU de cohorte
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	2015 H Hormones à usage systémique H02 Corticostéroïdes à usage systémique H02A Corticostéroïdes à usage systémique non associés H02AB Glucocorticoïdes H02AB02 Dexaméthasone

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités de la spécialité NEOFORDEX dont le principe actif est la dexaméthasone enregistrée selon une procédure hybride (article 10.2.b de la directive 2001/83/EC). DECTANCYL 0,5 mg, comprimé est le produit de référence.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Neofordex est indiqué chez l'adulte, en association, dans le traitement du myélome multiple symptomatique. »

04 POSOLOGIE

« La dose et la fréquence d'administration varient en fonction du protocole thérapeutique et du (ou des) traitement(s) associé(s). L'administration de Neofordex doit être réalisée conformément aux instructions relatives à l'administration de dexaméthasone, lorsqu'elles sont décrites dans le résumé des caractéristiques du produit du (ou des) traitement(s) associé(s). Lorsque ce n'est pas le cas, il convient de suivre les lignes directrices ou les protocoles thérapeutiques en vigueur au plan local ou international. Les médecins prescripteurs doivent évaluer avec soin la dose de dexaméthasone à utiliser, en tenant compte de la pathologie et du stade de la maladie du patient. La posologie de la dexaméthasone est en général de 40 mg une fois par jour. »

05 BESOIN MEDICAL

Le myélome multiple est caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse hématopoïétique qui est à l'origine de la sécrétion en quantité importante de tout ou partie d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang et/ou les urines. Selon le rapport de l'INCa de 2014, le nombre de cas incidents de myélome multiple/plasmocytome est estimé à environ 4 900 patients en France en 2012, avec en moyenne 2 700 décès par an .

Différentes recommandations ont décrit la stratégie de prise en charge de la maladie , et le myélome multiple a fait l'objet d'un référentiel établi par la Société Française d'Hématologie en 2009. De nouvelles thérapeutiques sont désormais disponibles, telles que la famille des IMiD (immunomodulateurs : thalidomide, lénalidomide, pomalidomide) ou les inhibiteurs du protéasome (bortézomib et carfilzomib) et les inhibiteurs d'histones désacétylases (panobinostat).

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels on recommande généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.

Patients symptomatiques

Le traitement en première intention est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Il est en effet établi que cette approche thérapeutique a significativement accru la survie des patients âgés de moins de 65-70 ans¹.

Chez les patients âgés inéligibles à une ACSP, le schéma de référence comporte une chimiothérapie sans intensification par autogreffe par melphalan/prednisone associé au thalidomide (MPT), au bortézomib (MPV) ou au lénalidomide. L'association de la dexaméthasone au lénalidomide (schéma venant d'obtenir une AMM en première ligne) ou au bortézomib est une alternative.

L'usage de la corticothérapie est établi depuis de nombreuses décennies dans les hémopathies malignes et, notamment, dans le myélome multiple. De ce fait, le besoin thérapeutique est couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs sont les spécialités à base de corticoïdes disponibles notamment :

- dexaméthasone (DECTANCYL, comprimé),
- prednisone (CORTANCYL, comprimé)
- prednisolone (SOLUPRED, comprimé)

Ces spécialités sont indiquées dans les hémopathies malignes et dans de nombreuses autres affections. Il s'agit de médicaments anciens et dont la date d'AMM est le 31/12/1997 pour la spécialité DECTANCYL (dexaméthasone), date précédée par un visa permettant son utilisation (19/08/1974).

Compte tenu de leur date d'inscription, l'ASMR n'a pas été qualifiée dans leur avis, néanmoins la Commission avait attribué un SMR important notamment pour la spécialité DECTANCYL dans toutes ses indications lors des derniers avis de renouvellement d'inscription.

¹ Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008; 111, : 2521-6.

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous pertinents. A noter que l'EMA a considéré que la spécialité DECTANCYL (dexaméthasone dosée à 0,5 mg) était le comparateur pertinent de NEOFORDEX (dexaméthasone dosée à 40 mg).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Le laboratoire n'a indiqué aucune prise en charge à l'international pour cette spécialité.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune étude d'efficacité et de tolérance clinique n'a été réalisée spécifiquement avec la spécialité NEOFORDEX dans le traitement du myélome multiple.

Le dossier de l'AMM s'est appuyé sur une étude de pharmacocinétique réalisée chez 24 sujets sains et qui permis d'établir une bioéquivalence de la dose de 20 mg de dexaméthasone orale dispensée sous forme de un demi comprimé de NEOFORDEX 40 mg versus DECTANCYL 0,5 mg, comprimé (dexaméthasone) à la même posologie.

08.1 Efficacité/Tolérance

L'efficacité et la sécurité des polythérapies incluant la dexaméthasone dans le myélome multiple ont été confirmées dans de nombreuses études cliniques datant de plusieurs décennies chez des patients atteints d'un myélome non prétraités ou en rechute ou réfractaire. Les populations de patients étudiées couvraient un large éventail d'âges, et incluaient des patients considérés comme éligibles ou non à une greffe autologue de cellules souches. La dexaméthasone orale à forte dose (40 mg ou 20 mg) a été étudiée dans le traitement du myélome multiple en association avec la chimiothérapie dans le cadre du protocole VAD (vincristine, adriamycine/doxorubicine et dexaméthasone), ou en association avec de nouveaux agents thérapeutiques, notamment la thalidomide et ses analogues ainsi que des inhibiteurs du protéasome. Dans des études contrôlées, la polythérapie associant la dexaméthasone a systématiquement donné de meilleurs résultats en termes de survie et de réponse que la dexaméthasone en monothérapie.

08.2 Résumé & discussion

Aucune étude d'efficacité et de tolérance clinique n'a été réalisée spécifiquement avec la spécialité NEOFORDEX dans le traitement du myélome multiple.

Le dossier de l'AMM s'est appuyé sur une étude qui a démontré la bioéquivalence de la dose de 20 mg de dexaméthasone orale dispensée sous forme d'un demi comprimé de NEOFORDEX 40 mg avec DECTANCYL 0,5 mg, comprimé (dexaméthasone) à la même posologie.

Dans le cadre de la procédure d'AMM, le laboratoire s'est engagé à mettre à disposition un comprimé dosé à 20 mg.

08.3 Programme d'études

Le laboratoire n'a pas indiqué d'étude en cours ou à venir.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'usage de la corticothérapie est établi depuis de nombreuses décennies dans les hémopathies malignes et, notamment, dans le myélome multiple.

La spécialité NEOFORDEX 40 mg en comprimé, offre un dosage de dexaméthasone adapté par rapport aux autres formes de dexaméthasone disponibles.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le myélome multiple est une hémopathie presque toujours fatale dont la médiane de survie est courte (3 à 5 ans).
- ▀ Il s'agit d'un traitement à visée palliative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques, constituées par les autres glucocorticoïdes.
- ▀ NEOFORDEX est un traitement de première ou deuxième intention, voire un traitement de recours, selon les lignes de traitement du myélome.

▀ Intérêt de santé publique attendu :

Le poids sur la santé publique du myélome multiple dans la population relevant de l'indication considérée est faible compte tenu du petit nombre de patients concernés.

Disposer de traitements permettant d'améliorer la survie des patients atteints de myélome multiple constitue un besoin de santé publique.

Toutefois, compte tenu des résultats d'une étude de pharmacocinétique ayant établi la bioéquivalence entre NEOFORDEX à la posologie de 20 mg par rapport à la dexaméthasone en comprimé de 0,5 mg dispensée à la même posologie, il n'est pas attendu de NEOFORDEX un impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie des patients.

La mise à disposition de ce dosage de dexaméthasone ne peut pas avoir un impact sur l'organisation du système de soins.

En conséquence, compte tenu des autres thérapeutiques disponibles, NEOFORDEX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NEOFORDEX est important dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la réduction du nombre de prises par rapport à DECTANCYL (dexaméthasone 0,5 mg),
- bien que cette réduction du nombre de prise n'ait pas démontré d'avantage clinique,

la commission considère que NEOFORDEX 40 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à DECTANCYL (dexaméthasone 0,5 mg) dans le cadre de protocoles thérapeutiques du myélome multiple symptomatique.

010.3 Population cible

La population cible de NEOFORDEX est représentée par les patients ayant un myélome multiple non traité au préalable ou en rechute dans le cadre de protocoles thérapeutiques incluant la dexaméthasone.

La population cible est estimée à partir des données et projections suivantes :

- une prévalence du myélome multiple estimée à partir de l'effectif de personnes au 31/12/2014 en affection longue durée (ALD 30) avec pour diagnostic d'entrée « myélome multiple et tumeur maligne à plasmocytes »² : 21 500 personnes,
- le myélome multiple étant l'affection prépondérante dans cette ALD.
- 10% de la population n'est pas prise en charge par le régime général de l'Assurance Maladie soit 2 150 patients supplémentaires susceptibles d'être atteints de myélome multiple,
- le pourcentage de patients non symptomatiques et donc relevant d'une simple surveillance est estimé comprise entre 15 et 20%^{[1],[2]}.
- La proportion de patients en rémission après un traitement spécifique du myélome et bénéficiant d'une simple surveillance ainsi que celle correspondant aux patients non éligibles à des traitements ultérieurs (altération de l'état général et/ou morbidités) ne sont pas connues. De ce fait, une déduction de 20% est appliquée à la population prévalente, soit entre 18 920 et 20 102 personnes.

Au total, la population cible prévalente de NEOFORDEX peut être estimée à un maximum compris entre 18 920 et 20 102 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Dans le cadre des protocoles thérapeutiques du myélome multiple symptomatique comportant de la dexaméthasone associée à une chimiothérapie :

- **per os (tels que les immuno-modulateurs),**
- **et/ou par voie injectable (par exemple le bortezomib) avec une administration orale de la dexaméthasone poursuivie au-delà de la sortie de l'hôpital,**

l'inscription de NEOFORDEX sur la liste sécurité sociale a pour but de faciliter l'accessibilité du médicament à des patients non hospitalisés, la prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie garantissant par ailleurs l'encadrement de l'utilisation de ce médicament.

Dans ce contexte, la Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, sous réserve d'une demande d'inscription sur la liste Sécurité Sociale, dans l'indication « NEOFORDEX est indiqué chez l'adulte, en association, dans le traitement du myélome multiple symptomatique » et aux posologies de l'AMM.

² Données relatives à l'ensemble des bénéficiaires du dispositif des ALD une année donnée. Personnes en ALD en 2014, par pathologie. Site de l'Assurance Maladie. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2014.php> [accédé le 10/10/2016]

^[1] Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. *Amer Soc Hematol; Hematology* 2005;2005:340-5.

^[2] He Y, Wheatley K, Clark O, Glasmacher A, Ross H, et al. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1