



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 AVRIL 2020

thalidomide
THALIDOMIDE ACCORD 50 mg, gélule

Mise à disposition d'un générique

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en association au melphalan et à la prednisone, dans le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose (service médical rendu désormais faible).

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport au princeps THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité THALIDOMIDE ACCORD 50 mg, gélule, générique de la spécialité de référence THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule, en association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose. Cette indication est identique à celle du princeps.

Pour rappel, dans son avis du 16 juillet 2008, la Commission a octroyé à THALIDOMIDE CELGENE un service médical rendu important dans la même indication.¹

Depuis l'examen de THALIDOMIDE CELGENE en 2008, la stratégie thérapeutique dans le myélome multiple en 1^{ère} ligne chez les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques a évolué, notamment la place du protocole MPT associant le melphalan à la prednisone et au thalidomide. En effet, le protocole Rd associant REVLIMID (lénalidomide) à la dexaméthasone a supplanté le protocole MPT en raison de sa supériorité en termes de survie globale (étude FIRST², avis de la Commission du 25/01/2017³). Les protocoles à base de bortézomib ont également intégré la stratégie thérapeutique chez les patients inéligibles à la greffe : le protocole MPV associant VELCADE (bortézomib) au melphalan et à la prednisone pour une durée fixe⁴ et plus récemment le protocole D-MPV avec utilisation de DARZALEX (daratumumab)⁵. Par ailleurs, DARZALEX (daratumumab) a récemment obtenu une AMM en association au protocole Rd chez les patients inéligibles à la greffe (AMM du 19/11/2019, indication non encore évaluée par la Commission). Enfin, le protocole RVd associant REVLIMID (lénalidomide), VELCADE (bortézomib) et la dexaméthasone chez les patients non préalablement traités et non éligibles à une greffe (AMM du 13/05/2019) est en cours d'évaluation par la Commission.

A noter que le thalidomide est actuellement utilisé dans le traitement du myélome multiple en dehors du cadre de son AMM, en association au bortézomib et à la dexaméthasone (protocole VTd), chez les patients éligibles à la chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (indication figurant dans l'AMM de VELCADE (bortézomib), évaluée par la Commission dans son avis du 2 mars 2016⁶).

Le thalidomide fait également partie d'une nouvelle combinaison récemment autorisée pour DARZALEX (daratumumab), en association à VELCADE (bortézomib) et à la dexaméthasone (protocole D-VTd) dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches, indication non encore évaluée par la Commission (AMM du 20/01/2020).

Enfin, une recommandation temporaire d'utilisation⁷ du thalidomide octroyée en 2015 est en cours dans les indications suivantes :

- aphtoses sévères, y compris chez les patients HIV positifs et dans la maladie de Behçet, en cas d'échec aux traitements de 1^{ère} intention (traitements locaux et colchicine) ;
- formes cutanées du lupus érythémateux, y compris la maladie de Jessner-Kanof, en 2^{ème} ligne après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et chloroquine) ;
- formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II) ;

¹ HAS. Compte rendu de la réunion du 16 juillet 2008. Disponible sur le site : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-03/compte-rendu_ct_16-07-08.pdf (consulté le 20/01/2020)

² Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med 2014; 371:906-17.

³ HAS. Avis de la commission de la Transparence de REVLIMID en date du 25/01/2017.

⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence de VELCADE en date du 10/06/2009, confirmé en date du 02/03/2016.

⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence de DARZALEX en date du 17/04/2019.

⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence de VELCADE en date du 02/03/2016.

⁷ ANSM. Recommandation temporaire d'utilisation de THALIDOMIDE CELGENE. Disponible sur le site : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant-l-objet-d-une-RTU/THALIDOMIDE-CELGENE-50-mg-gelule>

- maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants de plus de 6 ans qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par corticoïde, immunosuppresseur ou anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

La seule indication figurant dans le RCP de THALIDOMIDE ACCORD est la suivante : « THALIDOMIDE ACCORD est indiqué, en association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose. THALIDOMIDE ACCORD doit être prescrit et délivré conformément au Programme de Prévention de la Grossesse de THALIDOMIDE ACCORD (voir rubrique 4.4). »

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

03.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le myélome multiple est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement du myélome multiple à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de THALIDOMIDE ACCORD en association au melphalan et à la prednisone en 1^{ère} ligne du traitement du myélome multiple chez des patients âgés de plus de 65 ans ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie haute dose est désormais faible.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Le thalidomide en association au melphalan et à la prednisone (indication de l'AMM) n'est plus recommandé dans la stratégie thérapeutique du myélome multiple. Le thalidomide est actuellement utilisé en 1^{ère} ligne de traitement du myélome multiple chez des patients éligibles à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches, en association avec le bortézomib (VELCADE) et la dexaméthasone (protocole VTd).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du myélome multiple, maladie évolutive qui engage le pronostic vital,
- du nombre de cas incidents de myélome multiple qui a été estimé à environ 5 442 patients en France en 2018,⁸
- du besoin médical partiellement couvert en 1^{ère} ligne de traitement,
- de l'absence de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié dans l'indication de l'AMM,

THALIDOMIDE ACCORD n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par THALIDOMIDE ACCORD est faible dans l'indication de l'AMM : « en association au melphalan et à la prednisone, dans le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose ».

⁸ Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=my%C3%A9lome>

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un générique qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité princeps THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule déjà inscrite.

04 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Autre demande

La Commission souligne que le thalidomide est actuellement utilisé dans le traitement du myélome multiple en dehors du cadre de son AMM, notamment en association au bortézomib (VELCADE) et à la dexaméthasone (protocole VTd), chez les patients non prétraités et éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le thalidomide fait également partie d'une nouvelle combinaison récemment autorisée pour DARZALEX (daratumumab), en association à VELCADE (bortézomib) et à la dexaméthasone (protocole D-VTd) dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches, indication non encore évaluée par la Commission (AMM du 20/01/2020).

La Commission recommande en ce sens que l'AMM de THALIDOMIDE ACCORD soit mise à jour au regard de son utilisation actuelle dans la stratégie thérapeutique du myélome multiple.

Par ailleurs la Commission rappelle qu'une RTU du thalidomide est en cours dans plusieurs indications.

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission souhaite réévaluer la spécialité princeps, THALIDOMIDE CELGENE.

05 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 15 avril 2020
Présentations concernées	<u>THALIDOMIDE ACCORD 50 mg, gélule</u> Boîte de 2 plaquettes de 14 gélules (CIP : 34009 550 696 4 5)
Demandeur	ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 14/11/2019 (décentralisée) Plan de gestion de risques
Code ATC	L04AX02