

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

VELCADE (bortézomib), inhibiteur de protéasome

Pas d'avantage clinique démontré, en monothérapie ou associé à la dexaméthasone, dans le myélome multiple en rechute chez les patients ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques

Intérêt clinique insuffisant en association à la doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX)

L'essentiel

- ▶ Cette mise au point concerne uniquement les indications de l'AMM de VELCADE dans le traitement du myélome en rechute, c'est-à-dire chez des patients ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
Il est indiqué en 2^{ème} ligne en monothérapie ou en association à la dexaméthasone ou à CAELYX.
Il est aussi indiqué en 3^{ème} ligne en monothérapie.
- ▶ Les données disponibles et l'absence de donnée comparative versus les alternatives recommandées (comprenant REVLIMID associé à la dexaméthasone) ne permettent pas de démontrer un avantage clinique dans la stratégie thérapeutique actuelle du myélome multiple en rechute.
- ▶ Sa place en monothérapie ou en association à la dexaméthasone se restreint, en particulier en monothérapie aux patients ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs.
- ▶ Selon les experts, son association à CAELYX n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique du myélome multiple en rechute ayant reçu au moins une ligne de traitement.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité ou non du patient à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette approche thérapeutique a significativement prolongé la survie des patients âgés de moins de 65 ans. Après une autogreffe, le recours à une chimiothérapie de consolidation, puis à un éventuel traitement d'entretien reste discuté et est en cours d'investigation.
- Chez les patients préalablement non traités, éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, plusieurs protocoles d'induction, comportant notamment du VELCADE, sont recommandés. VELCADE, en association à la dexaméthasone et au thalidomide, est un traitement de référence.
- Chez les patients âgés de 65 ans ou plus ou inéligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et non préalablement traités, la prise en charge repose sur des schémas thérapeutiques à base de Melphalan et Prednisone (MP) en association à un des médicaments suivants : thalidomide (association MPT) ou bortézomib (association MPV).
REVLIMID (lénalidomide), administré en association à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie, représente une nouvelle option thérapeutique. En l'absence de donnée comparative, la place du thalidomide et du lénalidomide vis-à-vis de VELCADE n'est pas connue.
La bendamustine (LEVACT) associée à la prednisone est un autre schéma qui dispose d'une AMM chez les patients présentant une neuropathie clinique au moment du diagnostic, chez qui l'utilisation de thalidomide selon le schéma MPT ou du bortézomib selon le schéma VMP n'est pas possible.
Le traitement des rechutes dépend notamment de la durée de la réponse au traitement initial, de l'existence ou non d'une neuropathie ou d'une insuffisance rénale. Si la durée de la première réponse est élevée, le traitement de 1^{ère} ligne pourra être à nouveau utilisé. Il est habituel d'administrer un immuno-modulateur chez un patient qui aura reçu de VELCADE et réciproquement.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
Au fur et à mesure de l'utilisation plus précoce de 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 chez des patients ayant déjà reçu au moins 2 traitements antérieurs se restreint.

Données cliniques

- L'AMM initiale de VELCADE, obtenue en 2004, dans le traitement du myélome multiple en 3^{ème} ligne a été successivement élargie à la 2^{ème} ligne et à la 1^{ère} ligne chez les patients non éligibles à la greffe, et enfin au traitement d'induction.
- Chez les patients ayant déjà bénéficié ou inéligibles à une greffe, l'efficacité de VELCADE en I.V. a été évaluée, en termes de :
 - pourcentage de réponse, en monothérapie de troisième ligne ou plus dans une étude non comparative portant sur 202 patients traités par 1,3 mg/m² de bortézomib en I.V. après échec d'au moins 2 traitements précédents. Le pourcentage de réponse globale avait été de 35% (67/193). Considérant l'évolution de la stratégie thérapeutique depuis l'obtention de l'AMM de VELCADE en 2004 avec notamment son introduction dès la 1^{ère} ligne depuis 2008 et l'utilisation des immuno-modulateurs, ces données ne permettent plus de quantifier l'apport thérapeutique de VELCADE en monothérapie à ce stade de la maladie.
 - temps jusqu'à progression en 2^{ème} ligne ou plus,
 - en monothérapie dans une étude de phase III, randomisée ouverte ayant comparé VELCADE à la dexaméthasone à forte 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 avait été prolongé de 2,7 mois sous VELCADE en comparaison à la dexaméthasone seule : 6,2 mois contre 3,5 mois (p<0,0001).
 - en association à la doxorubicine liposomale pégylée, dans une étude ayant comparé l'association doxorubicine liposomale pégylée/bortézomib au bortézomib seul chez des patients en échec ou en rechute à au moins un traitement antérieur et n'ayant pas reçu de bortézomib. Les résultats issus d'une analyse intermédiaire planifiée ont montré un gain modeste en termes de médiane de temps jusqu'à progression de +2,8 mois en faveur du groupe doxorubicine liposomale pégylée/bortézomib (+9,3 mois) versus 6,5 mois dans le groupe bortézomib seul. Lors de cette analyse, la survie globale a été comparable dans les 2 groupes. Les effets indésirables ont été plus fréquents lors de l'ajout du CAELYX. En plus de la toxicité neurologique liée au bortézomib, l'association doxorubicine liposomale pégylée/bortézomib a induit une toxicité hématologique, (neutropénie et thrombopénie de grades 3-4 dans moins d'un tiers des cas).
- L'association VELCADE/Dexaméthasone, en 2^{ème} ligne ou plus, n'a pas été évaluée dans une étude comparative. Faute de comparaison directe versus les comparateurs disponibles (dont REVLIMID/Dexaméthasone), il est difficile de les hiérarchiser dans la stratégie thérapeutique.
- Le profil de tolérance de VELCADE est principalement marqué par sa toxicité hématologique, les neuropathies périphériques (principalement sensitives), l'hypotension artérielle et sa toxicité gastro-intestinale.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par VELCADE reste important en monothérapie ou en association à la dexaméthasone et est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale en association à CAELYX, pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression, ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Dans le cadre de la prise en charge du myélome multiple en rechute et au regard :
 - des données déjà évaluées, non comparatives, en monothérapie, chez des patients en 3^{ème} ligne (naïfs de VELCADE) dont le profil ne correspond plus à celui d'aujourd'hui,
 - du niveau de preuve faible des données portant sur l'association à la dexaméthasone,
 - de l'absence de donnée comparative versus les alternatives recommandées,la Commission considère que VELCADE, en monothérapie ou en association à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle, comprenant REVLIMID associé à la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Avis favorable au maintien de la prise en charge à l'hôpital pour VELCADE en monothérapie ou en association à la dexaméthasone. Avis défavorable au maintien de la prise en charge à l'hôpital pour l'association VELCADE + CAELYX.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 02 mars 2016 (CT-14872)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »