

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **VELCADE** (bortézomib), inhibiteur de protéasome

#### **Progrès thérapeutique modéré chez les patients ayant un myélome multiple préalablement non traité, éligibles ou non à une greffe de cellules souches hématopoïétiques**

#### L'essentiel

- ▶ Dans la prise en charge du myélome multiple préalablement non traité, VELCADE est un traitement de référence, chez les patients :
  - éligibles à la chimiothérapie intensive, accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques en traitement d'induction, en association à la dexaméthasone et au thalidomide (schéma VTD).
  - non éligibles à la chimiothérapie intensive, accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en association au melphalan et à la prednisone (schéma MPV).
- ▶ Faute de donnée comparative entre VELCADE en association aux produits cités ci-dessus et les autres traitements de référence actuels, notamment MPT (Melphalan/Prednisone/Thalidomide) et plus récemment l'association de REVLIMID (lénalidomide) à la dexaméthasone jusqu'à progression chez les patients non éligibles à la greffe et non prétraités, la place du thalidomide et du lenalidomide vis-à-vis de VELCADE n'est pas établie.

#### Stratégie thérapeutique

- Le traitement de première 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 accru 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.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
- Chez les patients non traités au préalable, 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 Melphalan/Prednisone/Thalidomide (MPT)
  - bortézomib : association Melphalan/Prednisone/VELCADE (MPV).REVLIMID (lénalidomide), administré en association à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie, représente une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints d'un myélome multiple non préalablement traités et non éligibles à la greffe.  
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, excluant l'utilisation du thalidomide selon le schéma MPT ou du bortézomib selon le schéma VMP.

## Données cliniques

- Chez les patients non éligibles à la greffe et préalablement non traités, un prolongement du temps jusqu'à progression de 5,7 mois avait été démontré avec l'ajout de VELCADE à l'association Melphalan/Prednisone (VMP) par rapport au Melphalan/Prednisone (MP) lors d'une analyse intermédiaire d'une étude (20,7 mois versus 15,0 mois; HR = 0,540, p=0,000002).  
Une actualisation des données de survie globale, qui était un critère de jugement secondaire, a montré un allongement de la médiane de survie globale d'environ un an avec l'association VMP par rapport à MP seul : 56,4 mois versus 43,1 mois, HR=0,69, IC<sub>95%</sub> [0,57-0,85], p<0,001, après un suivi médian de 5 ans.
- Chez les patients éligibles à la greffe et non traités au préalable, une augmentation du pourcentage de réponse complète en post-induction et en post-greffe avait été démontrée avec l'ajout de VELCADE versus des protocoles de traitement d'induction : VAD (vincristine, doxorubicine et dexaméthasone) ou TD (thalidomide et dexaméthasone) dans 3 études. Il n'existe pas de donnée démontrant un impact de VELCADE sur la survie globale.
- Ces études pivots avaient été comparées à des protocoles de chimiothérapie qui ne sont plus la référence de traitement, depuis l'évolution de la prise en charge du myélome en première ligne.  
On ne dispose pas de donnée comparative entre VELCADE en association à d'autres produits et les autres traitements de référence, notamment MPT (Melphalan/Prednisone/Thalidomide) et plus récemment l'association du Lénalidomide/Dexaméthasone, jusqu'à progression chez les patients non éligibles à la greffe et non prétraités.
- La tolérance de VELCADE est principalement marquée par sa toxicité hématologique, les neuropathies périphériques (sensitives surtout), l'hypotension artérielle et la toxicité gastro-intestinale.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par VELCADE reste important.
- Dans le cadre du traitement du myélome multiple non traité au préalable, VELCADE conserve une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les patients :
  - éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques en traitement d'induction, en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide (schéma VTD).
  - non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en association au melphalan et à la prednisone (schéma MPV) ;
- Avis favorable au maintien de la prise en charge à l'hôpital.



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-15114) disponible sur [www.has-sante.fr](http://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 »