

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

VELCADE (bortézomib), inhibiteur du protéasome 26S

Progrès thérapeutique modéré en association avec le melphalan et la prednisone en première intention dans le myélome multiple

L'essentiel

- ▶ VELCADE est désormais indiqué en association au melphalan et à la prednisone dans le traitement des patients atteints de myélome multiple, non éligibles à une chimiothérapie intensive suivie d'une greffe de moelle osseuse.
- ▶ Un progrès thérapeutique modéré en termes de temps jusqu'à progression et de taux de survie à 2 ans a été montré avec l'association VELCADE-melphalan-prednisone, par rapport à l'association melphalan-prednisone seule.

Indication préexistante

- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.
- VELCADE était déjà indiqué en monothérapie pour le traitement du myélome multiple en progression chez des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur et ayant bénéficié d'une greffe de moelle osseuse ou inéligibles à celle-ci.

Stratégie thérapeutique

- Pour les patients asymptomatiques, on se contente généralement d'une simple surveillance.
- Les patients symptomatiques (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitent une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.
 - Les patients de moins de 65 ans sont traités en première intention par une chimiothérapie intensive suivie d'une greffe de moelle osseuse. Après cette intensification, un traitement de consolidation peut accroître le taux de rémission, prolonger la durée de réponse et améliorer la survie.
 - Les patients de plus de 65 ans ou inéligibles à une chimiothérapie avec de fortes doses sont traités par des associations comportant au moins un alkylant comme le melphalan (M) et un corticoïde comme la prednisone (P). Ce schéma MP, donnant moins de 50 % de bonnes réponses (diminution du pic monoclonal > 50 %), a été amélioré en ajoutant le thalidomide (T). Le taux de bonnes réponses est ainsi passé à près de 80 %.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

L'adjonction du bortézomib à l'association MP constitue une 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. En l'absence de comparaison directe au thalidomide, la place du bortézomib reste à déterminer.

Données cliniques

L'efficacité et la tolérance de VELCADE en traitement de première ligne du myélome multiple chez des patients âgés de plus de 65 ans ont été évaluées dans une étude ouverte de phase III, randomisée, ayant comparé l'association melphalan-prednisone (MP) à l'association VELCADE-MP (VMP).

- L'analyse intermédiaire effectuée après un suivi médian de 16,3 mois a montré que l'association VMP augmentait le temps médian jusqu'à progression (critère principal) de 5,7 mois (20,7 *versus* 15 mois, $p = 0,000002$).
Le pourcentage de réponses globales a été plus élevé dans le groupe VMP (71 %, dont 30 % de réponses complètes) que dans le groupe MP (35 %, dont 4 % de réponses complètes), $p < 10^{-10}$.
L'estimation du taux de survie à 2 ans a été de 83 % dans le groupe VMP et de 69 % dans le groupe MP ($p = 0,0078$).
- Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours de cette étude ont été les atteintes du système hématologique et lymphatique (VMP : 82 % et MP : 77 %). Les troubles gastro-intestinaux de grade > 3 (16 % *vs* 3 %) et les neuropathies périphériques de grade > 3 (13 % *vs* 0 %) ont été également plus fréquents dans le groupe VMP.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière. Le traitement doit être commencé et administré sous le contrôle d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des agents chimiothérapeutiques.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par VELCADE est important.
- VELCADE, en ajout à l'association melphalan et prednisone, apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à l'association melphalan et prednisone dans le traitement de première intention des patients atteints de myélome multiple non éligibles à une chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* 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 solidarité nationale.

** 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 ».

