

**Avis sur l'utilisation du bortézomib (Velcade®, PS-341)
dans le traitement du myélome multiple**

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
(CÉPO)
Juin 2005

Direction de la lutte contre
le cancer



Avis sur l'utilisation du bortézomib (Velcade®, PS-341) dans le traitement du myélome multiple

RÉSUMÉ

Le myélome multiple (MM) est une maladie morbide et mortelle représentant 10 % des cancers hématologiques. Pour l'année 2005, la Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada estiment que 490 nouveaux cas de MM seront diagnostiqués au Québec et que 320 décès y seront attribués.

Le protéasome est une structure cellulaire intracytoplasmique impliquée dans la dégradation des protéines intracellulaires. L'inhibition de l'activité protéolytique du protéasome mène ultimement à une perturbation des processus cellulaires normaux et à l'induction d'une mort cellulaire. Le bortézomib (Velcade®, PS-341) est un inhibiteur réversible et sélectif du protéasome.

Le 13 mai 2003, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine accordait une approbation accélérée pour l'utilisation du bortézomib dans le traitement du MM chez les patients ayant reçu au préalable au moins deux intentions de traitements et chez lesquels une progression de la maladie était observée à la suite du dernier traitement. Santé Canada a par la suite emboîté le pas à la FDA en publiant un avis de conformité avec conditions le 17 décembre 2004. Le bortézomib a été approuvé par Santé Canada pour le traitement de patients atteints de MM, lesquels ont fait une rechute après la thérapie de première intention et sont réfractaires à leur toute dernière thérapie.

Une revue de la littérature scientifique a été effectuée pour une période s'échelonnant de janvier 2000 à mai 2005 inclusivement. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études de phases II et III, aux abrégés de communication présentés à l'*American Society of Clinical Oncology* ou à l'*American Society of Hematology* (années 2002 à 2004) et aux organismes effectuant des recommandations pour la pratique clinique selon les données probantes ou selon un regroupement d'experts.

Trois études principales ont été recensées : SUMMIT, CREST et APEX. Ces études ont respectivement démontré que le bortézomib, administré à un dosage de 1,3 mg/m², a induit une réponse (au moins minimale) chez 35 %, 50 % et 38 % des patients. Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CÉPO) recommande :

Indications

- 1) que le bortézomib en monothérapie soit une option thérapeutique lors d'une maladie récidivante ou encore réfractaire (recommandation de grade B) et, dans certaines circonstances particulières, puisse être considéré comme traitement dès la première récurrence (recommandation de grade D) ;
- 2) que le bortézomib ne soit pas utilisé en première intention, seul ou en combinaison, en dehors d'un contexte de recherche (recommandation de grade B) ;
- 3) l'ajout de dexaméthasone lorsque la maladie demeure progressive après deux cycles ou que la maladie demeure stable après quatre cycles de bortézomib (recommandation de grade B) ;
- 4) que les combinaisons autres que celles avec la dexaméthasone soient utilisées dans un contexte de recherche (recommandation de grade B) ;

Utilisation

- 5) que l'utilisation initiale de bortézomib se fasse à dosage standard de 1,3 mg/m² aux jours 1, 4, 8 et 11, chaque 21 jours, pour un total de huit cycles (recommandation de grade B).

1. QUESTION

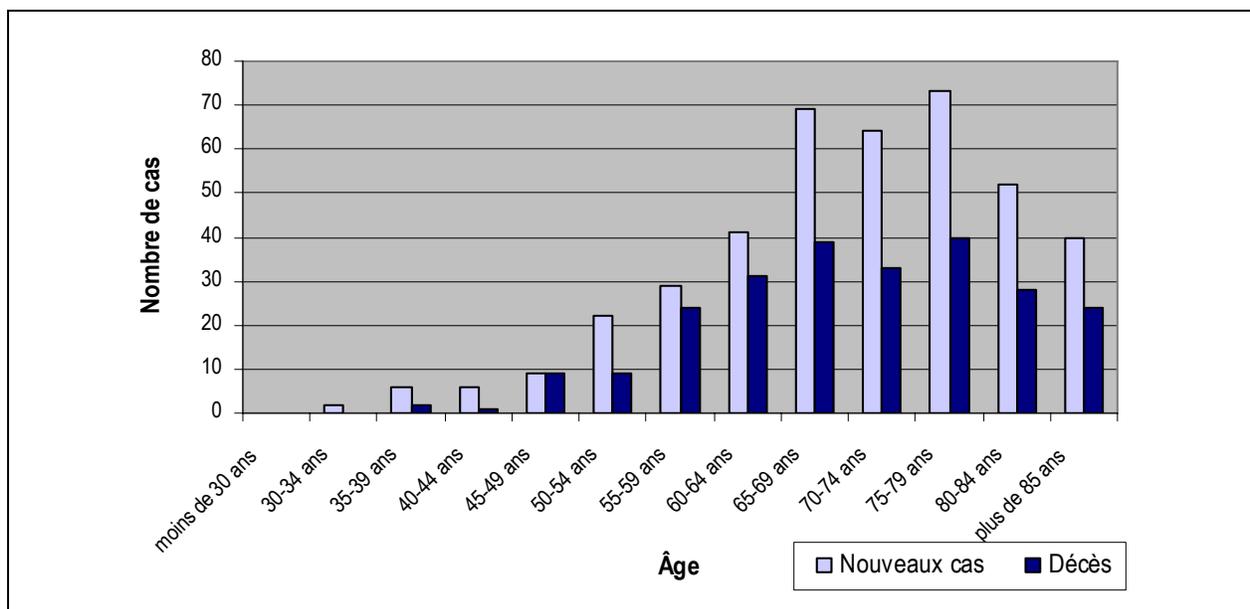
Déterminer la valeur thérapeutique du bortézomib dans le traitement du myélome multiple.

2. INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) est un cancer hématologique caractérisé par une accumulation et une prolifération anarchique de cellules plasmocytaires anormales au sein de la moelle osseuse. Les conséquences de cette maladie sont nombreuses. Le MM est particulièrement caractérisé par une atteinte osseuse axiale, une insuffisance rénale, une anémie et une accumulation excessive d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale (IgG, IgA ou, plus rarement, IgM, IgD ou IgE) (1).

Le MM est une maladie morbide et mortelle représentant 10 % des cancers hématologiques et 1 % de tous les cancers. L'incidence augmente avec l'âge et 98 % des personnes atteintes ont plus de 40 ans (Figure 1). Au Québec, en 1998, 413 nouveaux cas de MM ont été déclarés (194 femmes et 219 hommes) et 240 personnes sont décédées des suites de leur maladie (106 femmes et 134 hommes) (2). Pour l'année 2005, la Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada estiment que 490 nouveaux cas de MM seront diagnostiqués au Québec (220 femmes et 270 hommes) et que 320 décès y seront attribués (150 femmes et 170 hommes) (3).

Figure 1. Nombre de nouveaux cas et décès dus au MM au Québec en 1998 (2)



Bien que des traitements de chimiothérapie conventionnelle possèdent une certaine efficacité pour ces patients, la maladie récidive dans la totalité des cas, entraînant une survie totale médiane ne dépassant pas trois années pour les stades avancés (4). La chimiothérapie à hautes doses avec support de cellules souches hématopoïétiques autologues augmente le taux de réponse complète (RC) jusqu'à près de 50 % (5, 6). Malgré une augmentation de la survie de 12 % à 52 % à cinq ans, une rechute de la maladie est observée dans la plupart des cas. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques représente une option thérapeutique avec un potentiel de curabilité. Peu de patients sont admissibles à ce type de thérapie myéloablative en raison de leur âge, de l'absence d'un donneur

compatible ou de la présence de co-morbidités. L'utilisation de greffes allogéniques non myéloablatives s'accompagne d'une morbidité et d'une mortalité beaucoup moindres que celles observées à la suite de greffes myéloablatives, et semble très prometteuse. Cette technique de greffe peut être offerte jusqu'à l'âge de 70 ans et les résultats préliminaires démontrent un taux de RC d'environ 50 % (7, 8). Devant ces constatations, un besoin de nouvelles modalités thérapeutiques se fait sentir pour améliorer l'espérance de vie de même que la qualité de vie de ces patients.

Le bortézomib (Velcade®, PS-341; Millennium Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA) est un acide boronique dipeptidyl modifié (N-(2,3-pyrazine) carbonyl-L-phenylalanine-L-leucine). Le médicament est fourni sous forme d'ester boronique de mannitol. Il s'agit d'un inhibiteur réversible et sélectif du protéasome au niveau de l'activité protéolytique de la sous-unité 20S. Les protéasomes sont des structures cellulaires intracytoplasmiques impliquées dans la dégradation des protéines intracellulaires (notamment celles affectant la régulation du cycle cellulaire, la présentation antigénique de classe I, les voies de signalisation intracellulaire de la prolifération cellulaire et l'apoptose). L'inhibition de l'activité protéolytique du protéasome mène par conséquent à une perturbation de ces processus cellulaires normaux et à l'induction d'une mort cellulaire (9).

Dans le MM, le facteur de transcription NF- κ B joue un rôle physiopathologique central en régulant la transcription d'interleukine-6, de molécules d'adhésion cellulaire de même que certaines protéines du cycle cellulaire (cycline D1) et anti-apoptotiques (IAPs, Bcl-x_L). Or, le bortézomib inhibe la dégradation protéasomique de I κ B α , une protéine cytoplasmique qui lie le NF- κ B et empêche sa translocation nucléaire, inhibant du même coup des facteurs nécessaires à la prolifération et la survie des cellules myélomateuses (10).

Le 13 mai 2003, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a accordé une approbation accélérée pour l'utilisation du bortézomib dans le traitement du MM chez les patients ayant reçu au préalable au moins deux intentions de traitements et chez lesquels une progression de la maladie est observée à la suite du dernier traitement (11-14). Santé Canada a par la suite emboîté le pas à la FDA en publiant un avis de conformité avec conditions (AC-C; *Notice of Compliance with Conditions*, NOC/c) le 17 décembre 2004 (15). Le bortézomib a été approuvé par Santé Canada pour le traitement de patients atteints de MM, lesquels ont fait une rechute après la thérapie de première intention et sont réfractaires à leur toute dernière thérapie. Par conséquent, le présent document traite de l'utilisation du bortézomib dans le traitement du MM, qu'il soit récidivant ou réfractaire.

3. MÉTHODE

Une revue de la littérature scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés *multiple myeloma* et *bortezomib*, *Velcade*, *PS-341* ou *PS341* dans l'outil de recherche *PubMed*. La période couverte par cette revue de la littérature s'est étendue de janvier 2000 jusqu'à mai 2005 inclusivement. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études de phases II et III, dont les résultats ont été rapportés soit en français soit en anglais. Les études à caractère économique n'ont pas été retenues. Les abrégés de communication produits par l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) ou l'*American Society of Hematology* (ASH) ont également été répertoriés pour les années 2002 à 2004 inclusivement. De plus, la bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la documentation scientifique. Dans ce contexte, toutes les publications disponibles ont été examinées.

Par ailleurs, les organismes effectuant des recommandations pour la pratique clinique selon les données probantes ou selon un regroupement d'experts ont également été pris en compte. Notamment, les organismes internationaux et agences de cancer suivants ont été consultés : l'ASCO, l'ASH, le *British*

Committee for Standards in Haematology, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la National Guideline Clearinghouse, le National Institute for Clinical Excellence, la British Columbia Cancer Agency, le Scottish Intercollegiate Guidelines Network et Cancer Care Ontario.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'*European Society for Medical Oncology* ont servi de référence pour la rédaction des recommandations émises dans ce guide (Annexe I).

4. RÉSULTATS

4.1. Résultats de la recherche documentaire

La revue de la documentation scientifique a permis d'identifier trois articles originaux (16-18) et neuf abrégés de communication (19-27) portant sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du bortézomib dans le traitement du MM en première intention ou bien lors d'une maladie récidivante ou réfractaire (Annexes II et III). Toutefois, tous les articles originaux recensés, de même que six des neuf abrégés de communication ne portent au total que sur trois études, à savoir deux études de phase II (études SUMMIT et CREST) (16-18, 22-25, 27), ainsi qu'une étude de phase III (étude APEX) (26). De plus, des recommandations pour la pratique clinique émises par le NCCN ont également été répertoriées (28).

4.2. Résultats de la revue de données probantes

4.2.1. Traitement de première intention (abrégés de communication seulement)

4.2.1.1. Bortézomib en monothérapie

Dans un abrégé de communication, Richardson *et al.* ont publié les résultats d'une première étude de phase II, multicentrique mais non randomisée, ayant évalué l'effet d'un traitement de première intention avec le bortézomib à posologie standard chez 28 patients atteints d'un MM symptomatique (données probantes de niveau IV) (19). À leur entrée dans l'étude, la majorité des patients (52 %) présentait une maladie de stade III. L'analyse de la meilleure réponse au traitement, à la suite d'au moins deux cycles de traitement, a démontré que 5 % (1/22) des 22 patients évaluable ont obtenu une RC, 36 % (8/22) une réponse partielle (RP) et 23 % (5/22) une réponse minimale (RM). Par ailleurs, le MM est demeuré stable chez 27 % (6/22) de ces patients, alors qu'il a progressé chez 9 % (2/22) de ceux-ci. Au total, un seul patient (4 %) a dû arrêter son traitement pour une neuropathie périphérique de grade 3. Une réduction de la dose a été nécessaire chez 14 % (4/28) des patients. Les principaux effets indésirables observés ont été la fatigue, des symptômes gastro-intestinaux, des éruptions cutanées et des neuropathies périphériques de grade ≥ 2 (21 % [6/28] au total, dont 4 % [1/28] de grade 3).

Une seconde étude non randomisée de phase II, publiée en abrégé par Jagannath *et al.*, a évalué l'effet du bortézomib dans le traitement du MM nouvellement diagnostiqué chez 38 patients (données probantes de niveau IV) (20). Le bortézomib a été administré à dose standard, avec ajout de dexaméthasone s'il y avait moins qu'une RP après deux cycles ou moins qu'une RC après quatre cycles de traitement. L'âge médian des 38 patients recrutés a été de 63 ans, l'indice de performance selon l'échelle de Karnofsky (*Karnofsky performance score*, KPS) médian de 90 (50-100), la présence d'IgG a été notée chez 61 % des patients et 36 % d'entre eux avaient un MM de stade IIIA. Des 23 patients qui avaient alors complété l'étude,

13 % (3/23) ont obtenu une RC¹, 17 % (4/23) une réponse presque complète (*near complete response*, nRC), 52 % (12/23) une RP et 13 % (3/23) une RM. La meilleure réponse au traitement a été obtenue chez 43 % des patients après deux cycles, 39 % après quatre cycles et 13 % après six cycles. Une thérapie combinée à la dexaméthasone a été nécessaire chez 61 % des patients, dont 39 % ayant présenté une amélioration de leur réponse. Le bortézomib n'a pas eu d'impact négatif sur la collecte des cellules souches hématopoïétiques ou la sortie d'aplasie lors de la transplantation chez certains de ces patients. Au total, dix patients ont arrêté prématurément leur traitement : sept patients pour effets indésirables et un pour maladie progressive, alors que deux patients se sont retirés de l'étude. Un décès de cause infectieuse a été noté. Finalement, 56 % des patients ont présenté une neuropathie périphérique, 56 % de la fatigue, 44 % de la diarrhée, 38 % de la constipation et 12 % des douleurs neuropathiques (tous de grades 1 à 3). La toxicité hématologique a été moindre avec un seul patient présentant une neutropénie de grade 4.

4.2.1.2. Bortézomib en combinaison

Une seule étude non randomisée de phase II, également publiée sous forme d'abrégé par Harousseau *et al.*, a rapporté l'effet combiné du bortézomib et de la dexaméthasone à dose standard pour quatre cycles dans le traitement du MM non préalablement traité (données probantes de niveau IV) (21). Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient également être candidats pour une transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques. L'objectif premier de cette étude était l'obtention d'une rémission complète après quatre cycles de traitement. L'âge médian des 53 patients recrutés était de 54 ans (38-71 ans) à leur entrée dans l'étude. Les résultats préliminaires ont démontré que, parmi les patients chez lesquels la réponse tumorale a été évaluée (30/53), 17 % (5/30) ont obtenu une rémission complète², 13 %

¹ Pour cette étude, de même que pour les études SUMMIT, CREST et APEX, la réponse au traitement ainsi que la progression de la maladie ont été évaluées selon les critères du *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) :

Réponse complète (RC) : absence de l'immunoglobuline monoclonale sérique et urinaire par électrophorèse et immunofixation (la présence de bandes oligoclonales compatibles avec une reconstitution immune est compatible avec une RC), [Ca²⁺] sérique normale, < 5 % de plasmocytes médullaires (aspiration et biopsie), aucune progression ou nouvelles lésions lytiques (une fracture par compression n'exclue pas une RC) et disparition des plasmocytomes des tissus mous. S'il y a disparition de la gammopathie monoclonale durant six semaines, il n'est pas nécessaire de répéter l'aspiration médullaire (répéter l'aspiration après ≥ six semaines s'il s'agit d'un MM non sécrétant); réponse presque complète (*near complete response*, nRC) : tous les critères de RC, à l'exception d'une immunofixation positive pour l'immunoglobuline monoclonale; réponse partielle : ↓ > 50 % du niveau de l'immunoglobuline monoclonale sérique et ↓ > 90 % de la protéinurie de chaînes légères par 24 heures ou < 200 mg/jour, [Ca²⁺] sérique normale, aucune progression ou nouvelles lésions lytiques (une fracture par compression n'exclue pas une RP) et ↓ > 50 % des plasmocytes des tissus mous (radiologique ou clinique). Si MM non-sécrétant seulement, ↓ ≥ 50 % des plasmocytes médullaires à l'aspiration; réponse minimale (RM) : ↓ de 25-49 % du niveau de l'immunoglobuline monoclonale et ↓ de 50-89 % de la protéinurie de chaînes légères par 24 heures (si demeure > 200 mg/jour), [Ca²⁺] sérique normale, aucune progression ou nouvelles lésions lytiques (une fracture par compression n'exclue pas une RM) et ↓ de 25-49 % des plasmocytes des tissus mous (radiologique ou clinique). Si MM non-sécrétant seulement, ↓ de 25-49 % des plasmocytes médullaires à l'aspiration. Afin d'obtenir une réponse positive, tous les critères doivent être respectés lors de deux analyses subséquentes effectuées à six semaines d'intervalle.

Maladie progressive : ↑ > 25 % de l'immunoglobuline monoclonale sérique (↑ > 5 g/L) ou de la protéinurie de chaînes légères par 24 heures (↑ > 200 mg/jour) confirmée sur une analyse subséquente, ↑ > 25 % des plasmocytes médullaires ou biopsiques (↑ absolue > 10 %), développement d'une hypercalcémie ([Ca²⁺] > 2,8 mmol/L) sans autre cause apparente ou ↑ convaincante des lésions osseuses ou des plasmocytomes (une fracture pathologique n'est pas un critère de progression).

² Pour cette étude, une rémission complète correspond à une électrophorèse négative, une très bonne rémission partielle à une ↓ de 90 % de l'immunoglobuline monoclonale, et une rémission partielle à une ↓ de 50 % de l'immunoglobuline monoclonale sérique ou de 90 % de l'immunoglobuline monoclonale urinaire.

(4/30) une très bonne rémission partielle, 43 % (13/30) une rémission partielle et 7 % (2/30) une RM. Une maladie stable ou progressive a été observée chez 17 % (5/30) des patients et un décès a été rapporté. Les quatre cycles de traitement ont été complétés par 75 % (27/36) des patients. La collecte de cellules souches hématopoïétiques s'est effectuée sans complication pour 81 % (29/36) des patients. Neuf pour cent (9 %) de neuropathies périphériques de grade 3 et 9 % de toxicités gastro-intestinales ont été observées.

Comme précédemment mentionné, 61 % (14/23) des patients de l'étude de Jagannath *et al.* portant sur la monothérapie au bortézomib en première intention ont reçu de la dexaméthasone à la suite d'une réponse inadéquate au bortézomib seul (Section 4.2.2.1.) (20). L'ajout de dexaméthasone a contribué à l'amélioration de la réponse chez neuf de ces 14 patients : six patients sont passés d'une RM à une RP et trois d'une maladie stable à une RP.

4.2.2. Traitement de deuxième intention ou plus

4.2.2.1. Bortézomib en monothérapie

4.2.2.1.1 Étude SUMMIT

Publiée en 2003 par Richardson *et al.*, l'étude de phase II *Study of Uncontrolled Multiple Myeloma managed with proteasome Inhibition Therapy* (SUMMIT) est à la base de l'approbation du bortézomib par la FDA (données probantes de niveau IV) (16). Cette étude multicentrique, non randomisée, a évalué l'effet du bortézomib dans le traitement du MM récidivant et réfractaire à la dernière thérapie. Les 202 patients recrutés ont dû recevoir un minimum de deux traitements (nombre médian de traitements = 6 [2-15]) et leur MM devait être progressif à la suite du dernier traitement. À leur entrée dans l'étude, l'âge moyen des patients était de 60 ans (34-84 ans), la concentration sérique médiane de β_2 -microglobuline de 3,5 mg/L, près de 80 % (40/196) avaient un KPS supérieur à 70 et 72 % étaient atteints d'un MM de stade III.

Les patients présentant une maladie progressive après deux cycles de bortézomib ou une maladie stable après quatre cycles étaient admissibles à l'ajout de dexaméthasone. Des 202 patients recrutés, 193 ont pu être évalués pour l'efficacité du traitement. L'étude SUMMIT a démontré une RC chez 4 % (7/193) des patients, une nRC chez 6 % (12/193), une RP chez 18 % (34/193) et une RM chez 7 % (14/193) à la suite d'un traitement au bortézomib. Le taux de réponse global s'élève donc à 35 % (67/193) et cette réponse est indépendante du nombre ainsi que du type de traitements précédemment reçus. La durée médiane du traitement avec le bortézomib a été de 3,8 mois et 60 % des patients ont reçu au moins quatre cycles, dont 39 % en ont reçu huit. Le temps médian de réponse au traitement a été de 1,3 mois et la durée médiane de réponse de 12 mois (n = 67). Lorsque seuls les 19 patients ayant obtenu une RC ou une nRC ont été considérés, la durée médiane de réponse s'est élevée à 15 mois. Par ailleurs, 24 % (46/193) de maladies stables et 41 % (80/193) de maladies progressives ont été observées. Parmi les 78 patients ayant reçu de la dexaméthasone à la suite d'une maladie stable ou encore progressive, 74 ont pu être évalués. Dix-huit pour cent (18 %, 13/78) de ces patients ont présenté une amélioration de leur réponse (RP ou RM), parmi lesquels six d'entre eux avaient été jugés préalablement réfractaires à la corticothérapie.

Pour la population totale (n = 202), la survie médiane a été de 16 mois, alors que le temps médian sans progression a été de sept mois. Une analyse non planifiée a démontré que l'obtention d'une RC ou d'une RP après deux cycles de bortézomib est associée à une amélioration de la survie (p = 0,007). Également, 89 % et 72 % des 53 patients ayant répondu au traitement (RC ou RP) ont augmenté leur taux d'hémoglobine à au moins 1 g/dL et 2 g/dL, respectivement. Ces mêmes patients n'ont pas eu besoin de

recourir à une transfusion après quatre cycles de bortézomib. De plus, la réponse au traitement a été associée à une augmentation du décompte plaquettaire, une augmentation du niveau d'Ig normale et une amélioration du KPS. Une analyse multivariée a démontré que seuls l'âge (< 65 ans) et le pourcentage d'atteinte de la moelle osseuse par les cellules plasmocytaires (< 50 %) sont des facteurs prédictifs d'une meilleure réponse au traitement ($p < 0,05$), alors que de faibles KPS ($p = 0,007$) et niveaux d'albumine ($p = 0,003$) ont été associés à une courte durée de réponse (22). De même, la survie totale semble diminuée lorsqu'on est en présence d'une atteinte d'au moins 50 % de la moelle osseuse par les cellules plasmocytaires ($p = 0,04$), ainsi que de faibles décomptes plaquettaires ($p = 0,004$) ou niveaux d'albumine ($p = 0,0002$).

Au total, 49 % des patients ont eu un arrêt de traitement en raison d'effets indésirables (22 %, 45/202) ou d'une progression de leur MM (27 %, 54/202). De plus, 34 % des patients ont eu une diminution du dosage, alors que 64 % d'entre eux ont eu au moins un arrêt temporaire du traitement. Quatorze pour cent des patients ont présenté des effets indésirables de grade 4. Toutefois, aucune neuropathie périphérique de grade 4 n'a été répertoriée dans l'étude SUMMIT. Les principaux effets indésirables de grades ≥ 3 ont été les suivants : thrombocytopénie (31 %), neutropénie (14 %), fatigue (12 %), neuropathie périphérique (12 %), vomissement (8 %), anémie (8 %), diarrhée (8 %), douleur osseuse (7 %), déshydratation (7 %), nausée (6 %) et faiblesse (5 %). Lorsque tous les effets indésirables sont regroupés (grades 1 à 4), 55 % des patients ont eu de la nausée, 44 % de la diarrhée, 41 % de la fatigue, 40 % une thrombocytopénie et 31 % une neuropathie périphérique. Finalement, les décès de deux patients sur 202 seraient attribuables au bortézomib, mais l'étiologie n'est pas spécifiée.

4.2.1.2 Étude CREST

Une seconde étude de phase II publiée par Jagannath *et al.*, la *Clinical Response and Efficacy Study of bortezomib in the Treatment of relapsing multiple myeloma* (CREST), est une étude multicentrique où les patients ont été randomisés par rapport au dosage de bortézomib reçu (1 mg/m² versus 1,3 mg/m², pour un total de huit cycles, administrés selon les mêmes modalités que dans l'étude SUMMIT) (données probantes de niveau IV) (17). Le principal critère de sélection de l'étude CREST a été la présence d'un MM récidivant ou réfractaire à une chimiothérapie de première intention. Cinquante-quatre patients ont été inclus dans cette étude (n = 28 dans le groupe 1 mg/m², n = 26 dans le groupe 1,3 mg/m²), dont 53 ont été évalués pour la réponse au traitement. Les patients présentant une maladie progressive après deux cycles ou une maladie stable après quatre cycles étaient admissibles à l'ajout de dexaméthasone. Avant le début de l'étude, les 54 patients avaient reçu un traitement de première intention comportant un nombre médian de trois traitements (médicament en monothérapie ou combinaison de médicaments). En début d'étude, pour les groupes 1 mg/m² et 1,3 mg/m² respectivement, l'âge moyen était de 64 ans (39-82 ans) et 60 ans (30-84 ans), 58 % et 48 % des patients avaient une concentration sérique de β_2 -microglobuline d'au moins 4 mg/L, 89 % et 85 % des patients présentaient un KPS supérieur à 70, et 56 % et 62 % étaient atteints d'un MM de stade III.

L'administration d'un dosage de 1 mg/m² de bortézomib a induit une RC chez 4 % (1/27) des patients, une nRC chez 7 % (2/27), une RP chez 19 % (5/27) et une RM chez 4 % (1/27). Pour les patients ayant reçu un dosage de 1,3 mg/m² de bortézomib, une RC a été observée chez 4 % (1/26) d'entre eux, une RP chez 35 % (9/26) et une RM chez 12 % (3/26). Globalement, le taux de réponse a été de 33 % (9/27) pour le groupe 1 mg/m² et de 50 % (13/26) pour le groupe 1,3 mg/m² de bortézomib seul. La durée moyenne du traitement a été de 4,7 mois (1 mg/m²) et 3,8 mois (1,3 mg/m²), le temps médian de réponse de 1,3 mois (1 mg/m²) et 1,5 mois (1,3 mg/m²), et la durée médiane de réponse de 9,5 mois (1 mg/m²) et 13,7 mois (1,3 mg/m²) pour les patients ayant reçu le bortézomib seul ou en association avec de la

dexaméthasone. Également, 14 % (1 mg/m²) et 15 % (1,3 mg/m²) des patients ont obtenu une rémission³, alors que 26 % (1 mg/m²) et 19 % (1,3 mg/m²) de maladies stables, et 41 % (1 mg/m²) et 31 % (1,3 mg/m²) de maladies progressives ont été observées. Des patients nécessitant l'ajout de dexaméthasone, deux des neuf patients étant préalablement jugés corticoréfractaires ont présenté une amélioration de leur réponse comparativement au bortézomib seul.

À la suite d'un suivi médian de 26 mois, la survie médiane n'a pas été atteinte par la population totale de même que par les 26 patients du groupe 1,3 mg/m², alors qu'elle a été de 26,7 mois pour le groupe 1 mg/m². Quant au temps médian sans progression, il a été de sept mois (1 mg/m²) et 11 mois (1,3 mg/m²).

Vingt-deux pour cent (22 %, 12/54) des patients ont eu un arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables, alors que 20 % (11/54) d'entre eux ont dû arrêter le traitement car ce dernier s'est avéré inefficace. Parmi le groupe 1 mg/m², 11 % (3/28) des patients ont eu une diminution du dosage, alors que ce pourcentage s'est élevé à 35 % (9/26) dans le groupe 1,3 mg/m². Pour les groupes 1 mg/m² et 1,3 mg/m² respectivement, 61 % et 27 % des patients ont complété les huit cycles de traitement au bortézomib. Parmi les 9 % (5/54) des patients ayant présenté des effets indésirables de grade 4, les effets observés chez 5 % (2/54) d'entre eux ne seraient pas attribuables au bortézomib. Pour le groupe 1 mg/m², les principaux effets indésirables de grades ≥ 3 ont été : thrombocytopénie (29 %), neutropénie (11 %), douleur (11 %), hyponatrémie (11 %), lymphopénie (11 %) et neuropathie périphérique (8 %). Pour le groupe 1,3 mg/m², ces principaux effets indésirables ont été les suivants : neutropénie (23 %), thrombocytopénie (23 %), neuropathie périphérique (15 %), pneumonie (15 %), lymphopénie (12 %), faiblesse (12 %), douleur osseuse (8 %) et hyponatrémie (8 %). Les principaux effets indésirables de grades 1 à 4 pour la population totale ont été la fatigue (70 %), la nausée (54 %), la diarrhée (44 %), la neuropathie périphérique (41 %), la pyrexie (41 %), la constipation (37 %), l'arthralgie (35 %), l'insomnie (35 %), la céphalée (31 %), la douleur osseuse (31 %), la thrombocytopénie (30 %) et l'infection des voies aériennes supérieures (30 %).

4.2.2.1.3 Regroupement des patients des études SUMMIT et CREST

Trois analyses *post hoc* de certains sous-groupes de patients provenant des études SUMMIT et CREST ont été effectuées (données probantes de niveau IV). L'effet d'une fonction rénale altérée sur la réponse tumorale au traitement et les effets indésirables a été évaluée par analyses de sous-groupes pour les 256 patients des études SUMMIT et CREST (18). Tous ces patients ont été classés en fonction de leur niveau de clairance de la créatinine : clairance supérieure à 80 ml/minute, entre 50 ml/minute et 80 ml/minute et inférieure à 50 ml/minute. Les taux de réponse globaux (RC + RP + RM) ont été, pour chacun de ces trois groupes, de 45 % (45/101), 33 % (31/93) et 25 % (13/52), respectivement. De même, 28 %, 22 % et 38 % des patients ont dû arrêter leur traitement au bortézomib et 41 %, 51 % et 60 % des patients ont subi des effets indésirables graves (grade ≥ 3). Ces effets ont principalement été la thrombocytopénie, la neutropénie, la neuropathie périphérique et la fatigue. De tous les effets indésirables observés, seule la dyspnée a été statistiquement plus fréquente chez les patients ayant une faible clairance comparativement aux patients avec une meilleure clairance ($p = 0,01$).

Par ailleurs, parmi les 228 patients des études SUMMIT et CREST ayant reçu un dosage de 1,3 mg/m² de bortézomib, une étude *post hoc* a démontré que plus le décompte plaquettaire des patients est bas en début d'étude, plus leur risque de développer une thrombocytopénie est augmenté (24). De même, le

³ Pour l'étude CREST, la rémission de la maladie a été évaluée selon les critères du *Southwest Oncology Group* (SWOG) : Rémission : ↓ de l'immunoglobuline monoclonale sérique de 75 % et urinaire de 90 %.

risque de développer une thrombocytopénie de grade 4 est plus important si les patients avaient en début d'étude un décompte plaquettaire inférieur à $70 \times 10^9/L$.

Des 256 patients recrutés pour les études SUMMIT et CREST, une neuropathie périphérique a été observée chez 90 d'entre eux (35 %) (25). Parmi les patients qui n'avaient aucune évidence de neuropathie périphérique en début d'étude ($n = 60$), seulement 3 % ont développé une neuropathie périphérique de grade 3 comparativement à 16 % pour les patients ayant manifesté cette affection en début d'étude. Au total, l'apparition de neuropathies périphériques a engendré une diminution du dosage chez 12 % des patients et un arrêt complet du traitement chez 5 % d'entre eux.

4.2.2.1.4 Étude APEX

Richardson *et al.* ont publié sous forme d'abrégé les résultats de l'étude de phase III *Assessment of Proteasome inhibition for Extending remissions* (APEX) (données probantes de niveau IV) (26). Cette étude, multicentrique et randomisée, a comparé un traitement au bortézomib avec un traitement à la dexaméthasone. Afin d'être admis dans l'étude APEX, les patients devaient être atteints d'un MM récidivant et avoir préalablement reçu entre un et trois traitements. Les patients dont la maladie était réfractaire à un traitement à base de dexaméthasone ont été exclus.

Six cent soixante-neuf (669) patients ont été recrutés, dont 333 patients ont été traités avec le bortézomib et 336 avec la dexaméthasone, avec un suivi médian de 8,3 mois. L'objectif principal de cette étude visait à déterminer le temps médian sans progression. Une différence de 78 % en faveur du groupe bortézomib a été observée pour le temps médian de progression de la maladie (6,2 mois *versus* 3,5 mois, $p < 0,0001$). Par ailleurs, cette différence est passée à 25 % (7 mois *versus* 5,6 mois, $p = 0,0021$) et 69% (4,9 mois *versus* 2,9 mois, $p < 0,0001$) lorsque le bortézomib et la dexaméthasone ont été administrés en traitement de deuxième intention ou en traitement de troisième intention ou plus, respectivement.

Au total, 6 % (20/315) de RC ont été observées dans le groupe bortézomib comparativement à 1 % (2/312) dans le groupe dexaméthasone ($p = 0,0001$). Lorsque les résultats sont stratifiés selon que le traitement a été administré en deuxième ou en troisième intention et plus, les taux de RC sont devenus respectivement de 6 % (8/128) *versus* 2 % (2/110, $p < 0,0842$) et 6 % (12/187) *versus* 0 % ($p = 0,0002$). Le taux combiné total de RC et de RP a quant à lui été de 38 % dans le groupe bortézomib (121/315) comparativement à 18 % (56/312, $p < 0,0001$) dans le groupe dexaméthasone. De même, lorsque les résultats ont été stratifiés selon le moment d'administration du traitement, les taux combinés de RC et de RP ont été de 45 % (57/128) *versus* 26 % (29/110, $p = 0,0035$) en traitement de deuxième intention, ainsi que de 34 % (64/187) *versus* 13 % (27/202, $p < 0,0001$) en traitement de troisième intention et plus. Treize pour cent (13 %) des patients du groupe bortézomib ont obtenu soit une RC soit une nRC comparativement à 2 % des patients du groupe dexaméthasone. Pour les deux groupes, le temps médian de réponse a été de 43 jours.

La survie à un an a été de 80 % pour les patients traités avec le bortézomib comparativement à 66 % pour les patients traités avec la dexaméthasone ($p = 0,0005$). La survie à un an est passée à 89 % *versus* 72 % ($p = 0,0098$) lorsque le bortézomib et la dexaméthasone ont été administrés en traitement de deuxième intention, et à 73 % *versus* 62 % ($p = 0,0109$) pour le traitement de troisième intention et plus.

4.2.2.2 Bortézomib en combinaison

Tel que mentionné précédemment, au cours des études SUMMIT et CREST, tous les patients présentant une maladie progressive après deux cycles de bortézomib, de même que ceux dont le MM est demeuré stable après quatre cycles, ont reçu de la dexaméthasone. Des 202 patients de l'étude SUMMIT, 78 patients ont reçu un traitement simultané de bortézomib et de dexaméthasone. Parmi ces patients, 18 %

(13/78) ont obtenu une RP ou une RM. De plus, de ces 13 patients, six avaient déjà été réfractaires à un traitement aux corticostéroïdes. En ce qui concerne l'étude CREST, 28 des 54 patients ont reçu de la dexaméthasone en combinaison avec leur traitement au bortézomib : 57 % (16/28) pour le groupe 1 mg/m² et 46 % (12/26) pour le groupe 1,3 mg/m². Parmi ces patients ayant reçu les deux médicaments à la fois, le taux de réponse (RC + RP + RM) a été de 44 % dans le groupe 1 mg/m² et de 62 % dans le groupe 1,3 mg/m². Plus particulièrement, un effet additif de la dexaméthasone sur le taux de réponse (réponse atteinte ou amélioration de la réponse au bortézomib seul) a été observé chez 21 % (6/28) des patients ayant reçu un traitement de bortézomib et de dexaméthasone (groupes 1 mg/m² et 1,3 mg/m² confondus) (23).

4.3. Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique

En 2005, le NCCN a publié un guide de pratique clinique en oncologie portant sur le MM (28). Le bortézomib apparaît dans ce guide comme étant un traitement de dernier recours à considérer dans le traitement du MM à la fois récidivant et réfractaire aux traitements de première intention. La posologie indiquée est celle approuvée par la FDA, soit 1,3 mg/m², en injection intraveineuse d'une durée de trois à cinq secondes, aux jours 1, 4, 8 et 11 (cycle de 21 jours) pour huit cycles (11-14).

5. DISCUSSION

L'état actuel des données probantes ne permet pas de recommander l'utilisation du bortézomib en première intention dans le traitement du MM. En effet, seuls quelques abrégés de communication ont été publiés sur le sujet, dans lesquels la méthodologie des études a été très peu décrite (19-21). Toutefois, les résultats préliminaires découlant de ces études de phase II semblent prometteurs, bien que les patients recrutés pour ces études soient peu nombreux, que le suivi soit court et que plusieurs patients n'ont pu être évalués (réponse non évaluable ou interruption du traitement). L'évolution des patients souffrant d'un MM est plus favorable chez ceux obtenant une RC. Ainsi, des efforts sont entrepris afin d'augmenter le pourcentage de gens obtenant une RC. Toutefois, il est moins certain que ces efforts puissent avoir un impact réel sur la survie ou la qualité de vie des patients. La meilleure évolution des patients obtenant une RC peut provenir simplement d'un biais de sélection de patients ayant un pronostic favorable dès le départ. Ainsi, recommander le bortézomib, seul ou en combinaison, en première ligne de traitement du MM serait prématuré.

Plusieurs autres études de phase I/II sont en cours, utilisant le bortézomib notamment en association avec la doxorubicine et la dexaméthasone (29) ou avec la thalidomide et la dexaméthasone (30) en première intention de traitement chez les patients atteints de MM. Des données préliminaires ont été présentées. Malgré des résultats prometteurs, le nombre limité de patient de même que le suivi très court ne permettent pas actuellement, encore une fois, de tirer des conclusions sérieuses de ces études.

Tel que mentionné dans l'introduction, la chimiothérapie à hautes doses avec soutien de cellules souches hématopoïétiques autologues est un traitement standard, souvent de première intention, après une cytoréduction tumorale. Bien que la majorité des études suggèrent l'innocuité de l'utilisation du bortézomib avant la mobilisation et la collecte de cellules souches hématopoïétiques (21, 31), certaines autres ont des réserves quant à une éventuelle possibilité de nuire tant à la mobilisation et la collecte des cellules souches qu'à la prise du greffon avec retard potentiel de la sortie d'aplasie (32, 33). Il s'agit d'un argument supplémentaire qui incite à la prudence sur l'utilisation du bortézomib en première intention chez les patients où il y a possibilité de transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Les résultats des études SUMMIT (16), CREST (17) et APEX (26) démontrent un réel bénéfice sur la réponse au traitement et la survie quant à l'utilisation du bortézomib en deuxième intention ou plus dans le traitement du MM récidivant ou réfractaire. Ces études d'envergure internationale ont évalué au total 925 patients. Respectivement, le bortézomib a provoqué une réponse (au moins minimale) chez 35 %, 42 % et 38 % des patients évalués au cours de ces trois études, d'une durée médiane d'environ sept à 12 mois. Les patients de l'étude SUMMIT avaient une médiane de six séries de traitements précédant leur entrée dans l'étude et 10 % d'entre eux ont obtenu soit une RC soit une nRC à la suite d'un traitement au bortézomib. De plus, pour 12 de ces 19 patients qui ont répondu au traitement (RC ou nRC), cette réponse au bortézomib a été la meilleure réponse qu'ils ont eue, tous traitements confondus. Ainsi, le bortézomib représente une modalité thérapeutique supplémentaire lors de récurrence ou de maladie réfractaire chez ces patients dont la maladie est incurable. Le moment optimal pour proposer le bortézomib est toutefois incertain. L'approbation par Santé Canada sur l'indication du bortézomib est calquée sur celle de la FDA, à savoir en traitement de troisième intention lors d'une maladie récidivante et réfractaire à la dernière thérapie. Les neuropathies périphériques sont une cause importante de limitation de l'utilisation du bortézomib. Or, seulement un faible pourcentage de patients vont développer une neuropathie périphérique cliniquement significative, par opposition à une exacerbation significativement plus fréquente des neuropathies périphériques chez des patients présentant déjà ces manifestations (25). Plusieurs médicaments ayant une efficacité dans le MM sont neurotoxiques (thalidomide, vincristine). L'étude de

phase III APEX incluait des patients ayant préalablement reçu de un à trois traitements avant l'utilisation de bortézomib. Il n'y a toutefois pas eu d'analyse de sous-groupe afin d'évaluer la fréquence et l'intensité des neuropathies périphériques selon le nombre de séries de traitement préalablement reçu ainsi que le nombre de cycles pour chacun. De plus, les résultats de l'étude ne sont disponibles que sous forme d'abrégé.

Les résultats d'un traitement combiné avec le bortézomib et la dexaméthasone semblent également encourageants. *In vitro*, l'ajout de dexaméthasone augmente l'efficacité du bortézomib de façon additive (10). Les résultats provenant des études SUMMIT et CREST dénotent un effet supplémentaire de l'ajout de dexaméthasone au traitement initial de bortézomib. Par contre, ces résultats ne s'appuient pas sur la totalité des patients puisque seulement 41 % d'entre eux ont nécessité l'ajout de dexaméthasone. Il importe de rappeler que plusieurs de ces patients étaient jugés corticoréfractaires et que, malgré ce fait, l'ajout de la dexaméthasone a amélioré la réponse du bortézomib chez certains. Par ailleurs, l'étude APEX suggère un net avantage du bortézomib sur la dexaméthasone en monothérapie pour le traitement de patients atteints de MM récidivant. D'autres études en combinaison sont en cours, notamment avec une chimiothérapie comportant la doxorubicine liposomale et la thalidomide (34) ou l'adriamycine, la thalidomide et la dexaméthasone (35), mais le nombre de patient est faible, le suivi est court et la méthodologie est, encore une fois, très peu décrite.

Toutes les études évaluées ont fait mention d'effets indésirables non négligeables reliés à l'utilisation du bortézomib. Les principaux effets répertoriés, notamment la thrombocytopénie et la neuropathie périphérique, sont une préoccupation. Cependant, la thrombocytopénie apparaît être une complication transitoire. En effet, la thrombocytopénie qui survient à la suite des injections de bortézomib se résorbe graduellement au cours de la semaine du cycle où il n'y pas de bortézomib d'administré (24). De plus, selon les résultats des études SUMMIT et CREST, le bortézomib peut être administré seul, de façon sécuritaire, lorsque le décompte plaquettaire est aussi bas que $30 \times 10^9/L$. Par ailleurs, l'étude de phase II CREST suggère qu'il est possible de diminuer la dose de bortézomib pour cause de toxicité, tout en conservant un effet positif tangible quant à la réponse au traitement (33 %) comme l'a démontré l'utilisation du dosage plus faible de $1 \text{ mg}/\text{m}^2$. Tel que mentionné précédemment, de tous les patients ne présentant aucune neuropathie périphérique en début d'étude, seulement 3 % ont développé une neuropathie périphérique de grade 3, comparativement à 16 % pour ceux ayant une évidence de cette affection en début d'étude (25). L'utilisation du bortézomib plus précocement lors de la récidive peut possiblement diminuer l'incidence et la gravité de la neuropathie périphérique bien que ce ne soit pas bien démontré.

D'un autre côté, au cours des études SUMMIT et CREST, les patients ayant obtenu une réponse en deçà d'une RC, ou ceux dont le MM est demeuré stable, ont eu la possibilité de poursuivre un traitement au bortézomib (même posologie) dans une étude complémentaire qui a permis d'étendre le traitement à plus de huit cycles. Environ 300 cycles supplémentaires ont été administrés aux 57 patients recrutés pour cette étude extension, ce qui a donné une moyenne d'environ cinq cycles supplémentaires par patient (1-13 cycles) (27). Les auteurs avancent que le bortézomib peut être administré pour au moins 13 cycles consécutifs en obtenant un profil de sécurité similaire à celui obtenu après les huit cycles habituels. Cette étude d'extension ne présente toutefois pas de bénéfice thérapeutique supplémentaire et très peu d'études ont démontré un avantage thérapeutique cliniquement significatif au traitement de maintien.

6. CONCLUSION

Devant l'incurabilité des patients atteints de MM, le bortézomib, premier médicament prometteur de cette classe d'inhibiteurs sélectifs des protéasomes, représente un outil supplémentaire à l'arsenal thérapeutique de cette maladie. Il s'agit d'un médicament généralement bien toléré et qui a démontré une efficacité en maladie réfractaire ou récidivante. Par contre, des preuves supplémentaires sont nécessaires afin de juger de l'utilité du bortézomib introduit plus précocement dans la maladie. Plusieurs études sont en cours actuellement, lesquelles nous aideront à délimiter plus clairement les indications du bortézomib.

7. RECOMMANDATIONS

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CÉPO) recommande :

Indications

- 1) que le bortézomib en monothérapie soit une option thérapeutique lors d'une maladie récidivante ou encore réfractaire (recommandation de grade B) et, dans certaines circonstances particulières, puisse être considéré comme traitement dès la première récurrence (recommandation de grade D) ;
- 2) que le bortézomib ne soit pas utilisé en première intention, seul ou en combinaison, en dehors d'un contexte de recherche (recommandation de grade B) ;
- 3) l'ajout de dexaméthasone lorsque la maladie demeure progressive après deux cycles ou que la maladie demeure stable après quatre cycles de bortézomib (recommandation de grade B) ;
- 4) que les combinaisons autres que celles avec la dexaméthasone soient utilisées dans un contexte de recherche (recommandation de grade B) ;

Utilisation

- 5) que l'utilisation initiale de bortézomib se fasse à dosage standard de 1,3 mg/m² aux jours 1, 4, 8 et 11, chaque 21 jours, pour un total de huit cycles (recommandation de grade B).

8. RÉFÉRENCES

1. Sirohi, B and Powles, R. Multiple myeloma. *Lancet*, 2004. 363(9412):875-887.
2. Beaupré, M. Surveillance du cancer au Québec: nouveaux cas déclarés au fichier des tumeurs et mortalité par cancer de 1992 à 1998. Collection analyses et surveillance. Ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction générale de la santé publique, Direction de la santé et du bien-être. 2002, 205 p.
3. Société canadienne du cancer / Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2005. 2005, 118 p.
4. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol*, 1998. 16(12):3832-3842.
5. Attal, M, Harousseau, JL, Stoppa, AM, Sotto, JJ, Fuzibet, JG, Rossi, JF, *et al.* A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myelome. *N Engl J Med*, 1996. 335(2):91-97.
6. Attal, M, Harousseau, JL, Facon, T, Guilhot, F, Doyen, C, Fuzibet, JG, *et al.* Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2003. 349(26):2495-2502.
7. Maloney, DG, Molina, AJ, Sahebi, F, Stockerl-Goldstein, KE, Sandmaier, BM, Bensinger, W, *et al.* Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood*, 2003. 102(9):3447-3454.
8. Kroger, N, Schwerdtfeger, R, Kiehl, M, Sayer, HG, Renges, H, Zabelina, T, *et al.* Autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma. *Blood*, 2002. 100(3):755-760.
9. Adams, J. The proteasome: structure, function, and role in the cell. *Cancer Treat Rev*, 2003. 29(Suppl. 1):3-9.
10. Hideshima, T, Richardson, P, Chauhan, D, Palombella, VJ, Elliott, PJ, Adams, J, *et al.* The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res*, 2001. 61(7):3071-3076.
11. <http://www.asco.org/ac/1,1003,12-002523-0018-0031847-0019-0031848-0020-001,00.asp>.
12. Bross, P, Kane, R, Farrell, AT, Wang, YC, Cohen, M, and Pazdur, R. FDA report. Recently approved pharmaceutical agent. Velcade (bortezomib; PS-341). *ASCO News*, 2004. Jan:37-38.
13. Bross, PF, Kane, R, Farrell, AT, Abraham, S, Benson, K, Brower, ME, *et al.* Approval summary for bortezomib for injection in the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res*, 2004. 10(12 Pt 1):3954-3964.
14. Kane, RC, Bross, PF, Farrell, AT, and Pazdur, R. Velcade: U.S. FDA approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy. *Oncologist*, 2003. 8(6):508-513.
15. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/velcade_dhcpl_f.html.
16. Richardson, PG, Barlogie, B, Berenson, J, Singhal, S, Jagannath, S, Irwin, D, *et al.* A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*, 2003. 348(26):2609-2617.
17. Jagannath, S, Barlogie, B, Berenson, J, Siegel, D, Irwin, D, Richardson, PG, *et al.* A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol*, 2004. 127(2):165-172.
18. Jagannath, S, Barlogie, B, Berenson, JR, Singhal, S, Alexanian, R, Srkalovic, G, *et al.* Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. *Cancer*, 2005. 103(6):1195-1200.

19. Richardson, PG, Chanan-Khan, A, Schlossman, RL, Munshi, NC, Wen, P, Briemberg, H, *et al.* Phase II trial of single agent bortezomib (VELCADE) in patients with previously untreated multiple myeloma (MM). *Blood*, 2004. 104(11):abstract #336.
20. Jagannath, S, Brian, D, Wolf, JL, Camacho, E, Irwin, D, Lutzky, J, *et al.* A phase 2 study of bortezomib as first-line therapy in patients with multiple myeloma. *Blood*, 2004. 104(11):abstract #333.
21. Harousseau, J, Attal, M, Coiteux, V, Stoppa, A, Hulin, C, Benboubker, L, *et al.* Bortezomib (VELCADE) plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results of an IFM phase II study. *2005 ASCO Annual Meeting*, 2005:abstract #6653.
22. Richardson, PG, Barlogie, B, Berenson, J, Singhal, S, Jagannath, S, Irwin, D, *et al.* Prognostic factors for response parameters and overall survival in patients with multiple myeloma (MM) following treatment with bortezomib. *Blood*, 2003. 102(11):abstract #1629.
23. Jagannath, S, Richardson, P, Barlogie, B, Berenson, JR, Singhal, S, Irwin, D, *et al.* Phase II trials of bortezomib in combination with dexamethasone in multiple myeloma (MM): assessment of additional benefits to combination in patients with sub-optimal responses to bortezomib alone. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003. 22:582.
24. Lonial, S, Waller, EK, Richardson, PG, Jagannath, S, Francis, D, Lehman, M, *et al.* Evaluation of the degree of thrombocytopenia and associated risk factors following bortezomib therapy for relapsed multiple myeloma. *Blood*, 2003. 102(11):abstract #1632.
25. Richardson, PG, Briemberg, H, Jagannath, S, Barlogie, B, Berenson, J, Singhal, S, *et al.* Peripheral neuropathy following bortezomib (VELCADE™, formerly PS-341) therapy in patients with advanced multiple myeloma (MM): characterization and reversibility. *Blood*, 2003. 102(11):abstract #512.
26. Richardson, P, Sonneveld, P, Schuster, M, Irwin, D, Stadtmauer, E, Facon, T, *et al.* Bortezomib demonstrates superior efficacy to high-dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma: final report of the APEX study. *Blood*, 2004. 104(11):abstract #336.5.
27. Berenson, JR, Jagannath, S, Barlogie, B, Siegel, D, Alexanian, R, Irwin, D, *et al.* Experience with long-term therapy using the proteasome inhibitor, bortezomib, in advanced multiple myeloma (MM). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003. 22:581.
28. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf.
29. Cavenagh, JD, Popat, R, Curry, N, Stec, J, Morris, TC, Drake, M, *et al.* PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, adriamycin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Blood*, 2004. 104(11):abstract #1478.
30. Alexanian, R, Wang, LM, Weber, DM, and Delasalle, KB. VTD (velcade, thalidomide, dexamethasone) as primary therapy for newly-diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 2004. 104(11):abstract #210.
31. Uy, GL, Fisher, NM, Devine, SM, Khoury, HJ, Adkins, DR, Tomasson, MH, *et al.* Bortezomib given in sequence with anthracycline and thalidomide-containing regimens does not adversely affect stem cell mobilization and engraftment in patients with multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 2004. 104(11):abstract #541.
32. Cottler-Fox, M, Holley, D, Whigham, L, Stover, J, Rasmussen, E, Zangari, M, *et al.* Hematopoietic progenitor cell (HPC) mobilization after initial therapy of multiple myeloma including velcade: ability to collect HPC as a function of velcade dosing. *Blood*, 2004. 104(11):abstract #2884.
33. Badros, AZ, Bolaños-Meade, J, Rapoport, A, Ratterree, B, Natt, S, Rühle, K, *et al.* Effect of the proteasome inhibitor bortezomib in combination with "DT-PACE" on stem cell collection and engraftment in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients (Pts). *Blood*, 2004. 104(11):abstract #5007.

34. Chanan-Khan, AA, Miller, KC, McCarthy, P, DiMiceli, LA, Yu, J, Bernstein, ZP, *et al.* A phase II study of velcade (V), doxil (D) in combination with low-dose thalidomide (T) as salvage therapy for patients (pts) with relapsed (rel) or refractory (ref) multiple myeloma (MM) and waldenstorm macroglobulinemia (WM): encouraging preliminary results. *Blood*, 2004. 104(11):abstract #2421.
35. Hollmig, K, Stover, J, Talamo, G, Fassas, A, Lee, CK, Anaissie, E, *et al.* Bortezomib (velcade) + adriamycin + thalidomide + dexamethasone (VATD) as an effective regimen in patients with refractory or relapsed multiple myeloma (MM). *Blood*, 2004. 104(11):abstract #2399.

9. ANNEXE I. Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO

Niveaux de données probantes*

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non-randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations*

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

*Adapté de : Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A et Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest 1992; 102 (4 Suppl): 305S-311S.

10. ANNEXE II. Bortézomib dans le traitement de première intention du myélome multiple

Auteurs	Étude	Dosage	n	Réponse tumorale	Survie	Effets indésirables (≥5 % des cas)
BORTÉZOMIB EN MONOTHÉRAPIE						
Richardson <i>et al.</i> , 2004 (19) <i>Abrégé</i>	Phase II multicentrique non randomisée MM symptomatique et non traité	A) bortézomib : 1,3 mg/m ² , i.v., jours 1, 4, 8 et 11 (cycle de 3 sem.)	28 (22) ¹	Après ≥ 2 cycles : RC ² : 5 % (1/22) RP : 36 % (8/22) RM : 23 % (5/22) Maladie stable : 27 % (6/22) Maladie progressive : 9 % (2/22)	Non documentée	Arrêt de tx : 4 % (1/28) ↓ dosage : 14 % (4/28) Effets indésirables principaux : fatigue, neuropathie périphérique de grade ≥ 2 (21 %, dont 4 % de grade 3), symptômes gastro- intestinaux et éruption cutanée
Jagannath <i>et al.</i> , 2004 (20) <i>Abrégé</i>	Phase II non randomisée MM nouvellement diagnostiqué	A) bortézomib : 1,3 mg/m ² , i.v., jours 1, 4, 8 et 11 (cycle de 3 sem.) x 6 cycles Si < RP après 2 cycles ou < RC après 4 cycles → DEX : 40 mg, p.o., jours 1-2, 4-5, 8-9 et 11-12 de chaque cycle	38 (23) ¹	RC ³ : 13 % (3/23) nRC : 17 % (4/23) RP : 52 % (12/23) RM : 13 % (3/23) Meilleure réponse obtenue après : >2 cycles chez 43 % >4 cycles chez 39 % >6 cycles chez 13 % Bortézomib + DEX : 61 % (14/23) – amélioration de la réponse chez (9/14)	Non documentée Décès : 4 % (1/23)	Arrêt de tx : 43 % (10/23) – dont 70 % (7/10) pour effets indésirables Grades 1-3 : Neuropathie périphérique (56 %), fatigue (56 %), diarrhée (44 %), constipation (38 %) et douleur neuropathique (12 %)
BORTÉZOMIB EN COMBINAISON						
Harousseau <i>et al.</i> , 2005 (21) <i>Abrégé</i>	Phase II non randomisée MM non traité, candidats pour transplantation autologue	A) bortézomib : 1,3 mg/m ² , i.v., jours 1, 4, 8 et 11 (cycle de 21 jours) x 4 cycles et DEX : 40 mg, p.o., jours 1-4 et 9-12 pour les cycles 1-2 puis jours 1-4 pour les cycles 3-4	53 (30) ¹	Rémission complète ⁴ : 17 % (5/30) Très bonne rémission partielle : 13 % (4/30) Rémission partielle : 43 % (13 /30) RM : 7 % (2/30) Maladie stable ou progressive : 17 % (5/30)	Non documentée Décès : 3 % (1/30)	Arrêt de tx : 3,8 % (2/53) – pour neuropathie de grade 3 et toxicité gastro- intestinale de grade 3-4 Grades 3-4 : Neuropathie périphérique (9 %), toxicité gastro- intestinale (9 %)
¹ Nombre de patients chez qui la réponse était évaluable. ² Barème d'évaluation de la réponse tumorale non spécifié. ³ Réponse tumorale évaluée selon les critères du <i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i> (EBMT). ⁴ Rémission complète : électrophorèse négative, très bonne rémission partielle : ↓ de 90 % de l'immunoglobuline monoclonale, rémission partielle : ↓ de 50 % de l'immunoglobuline monoclonale sérique ou ↓ de 90 % de l'immunoglobuline monoclonale urinaire.						
DEX : dexaméthasone; i.v. : intraveineux; n : nombre de patients; nRC : réponse presque complète (<i>near complete response</i>); p.o. : <i>per os</i> – par voie orale; RC : réponse complète; RM : réponse minimale; RP : réponse partielle; sem. : semaine; tx : traitement.						

11. ANNEXE III. Bortézomib dans le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire aux traitements conventionnels

Auteurs	Étude	Dosage	n	Réponse tumorale ¹	Survie	Effets indésirables (≥5 % des cas)
BORTÉZOMIB EN MONOTHÉRAPIE						
Richardson <i>et al.</i> , 2003 (16) ⇒ <i>SUMMIT</i>	Phase II multicentrique non randomisée MM récidivant et réfractaire au plus récent tx	A) bortézomib : 1,3 mg/m ² , i.v., jours 1, 4, 8 et 11 (cycle de 3 sem.) x 8 cycles Si maladie progressive après 2 cycles ou maladie stable après 4 cycles → DEX : 20 mg, p.o., jours 1-2, 4-5, 8-9 et 11-12 de chaque cycle	202 (193) ² DEX : 78 (74) ²	Suivi médian : 16 mois (n=202) Durée médiane tx : 3,8 mois Temps médian de réponse : 1,3 mois Durée médiane de réponse : 12 mois (RC+RP+RM); 15 mois (RC+nRC) Temps médian avant maladie progressive : 7 mois (n=202); 13 mois (RC+RP) RC : 4 % (7/193) nRC : 6 % (12/193) RP : 18 % (34/193) RM : 7 % (14/193) Maladie stable : 24 % (46/193) Maladie progressive : 41 % (80/193) Bortézomib + DEX : RM + RP : 18 % (13/78)	Survie médiane : 16 mois (n=202) Si RC ou RP après 2 cycles, amélioration de survie (p=0,007) Décès : 5 % (10/202) dont < 1 % (2/202) possiblement dus au bortézomib	Arrêt de tx : 49 % (99/202) – 22 % (45/202) pour effets indésirables et 27 % (54/202) pour maladie progressive Arrêt temporaire de tx : 64 % ↓ dosage : 34 % Effets de grade 4 chez 14 % Grade 3 : Thrombocytopénie (28 %), fatigue (12 %), neuropathie périphérique (12 %), neutropénie (11 %), vomissement (8 %), anémie (8 %), douleur (7 %), diarrhée (7 %), déshydratation (7 %), nausée (6 %) et faiblesse (5 %)
Jannagath <i>et al.</i> , 2004 (17) ⇒ <i>CREST</i>	Phase II multicentrique randomisée sans insu MM récidivant ou réfractaire à la suite de tx de première intention	A) bortézomib : 1 mg/m ² , i.v., jours 1, 4, 8 et 11 (cycle de 3 sem.) x 8 cycles B) bortézomib : 1,3 mg/m ² , i.v., jours 1, 4, 8 et 11 (cycle de 3 sem.) x 8 cycles Si maladie progressive après 2 cycles ou maladie stable après 4 cycles → DEX : 20 mg, p.o., jours 1-2, 4-5, 8-9 et 11-12 de chaque cycle	54 (53) ² A) 28 (27) ₂ B) 26 DEX : A) 16/28 B) 12/26	Suivi médian : 26 mois A) Durée moyenne tx : 4,7 mois Temps médian de réponse : 1,3 mois Durée médiane de réponse : 9,5 mois Temps médian avant maladie progressive : 7 mois RC : 4 % (1/27) nRC : 7 % (2/27) RP : 19 % (5/27) RM : 4 % (1/27) Rémission : 14 % (4/27) Maladie stable : 26 % (7/27) Maladie progressive : 41 % (11/27) B) Durée moyenne tx : 3,8 mois Temps médian de réponse : 1,5 mois Durée médiane de réponse : 13,7 mois Temps médian avant maladie progressive : 11 mois RC : 4 % (1/26) RP : 35 % (9/26) RM : 12 % (3/26) Rémission : 15 % (4/26) Maladie stable : 19 % (5/26) Maladie progressive : 31 % (8/26) Bortézomib + DEX : A) RC+RP+RM : 44 % B) RC+RP+RM : 62 %	Survie médiane : non atteinte pour la population totale A) 26,7 mois B) non atteinte	Arrêt de tx : 42 % (23/54) – 22 % (12/54) pour effets indésirables et 20 % (11/54) pour maladie progressive Effets de grade 4 chez 9 % (dont 5 % non reliés au bortézomib) A) Grade 3 : Thrombocytopénie (29 %), neutropénie (11 %), douleur (11 %), hyponatrémie (11 %) et lymphopénie (11 %) B) Grade 3 : Neutropénie (23 %), thrombocytopénie (19 %), neuropathie périphérique (15 %), pneumonie (15 %), lymphopénie (12 %), faiblesse (12 %), douleur (8 %) et hyponatrémie (8 %)

Auteurs	Étude	Dosage	n	Réponse tumorale ¹	Survie	Effets indésirables (≥ 5 % des cas)
Richardson <i>et al.</i> , 2004 (26) ⇒ APEX Abrégé	Phase III multicentrique randomisée sans insu MM récidivant et ayant reçus entre 1 et 3 tx précédents	A) bortézomib : 1,3 mg/m ² , i.v., jours 1, 4, 8 et 11 (cycle de 3 sem.) x 8 cycles + 1,3 mg/m ² , i.v., jours 1, 8, 15 et 22 (cycle de 5 sem.) x 3 cycles B) dexaméthasone : 40 mg, p.o., jours 1-4, 9-12 et 17-20 (cycle de 5 sem.) x 4 cycles + 40 mg, p.o., jours 1-4 (cycle de 4 sem.) x 5 cycles	669 A) 333 B) 336	Suivi médian : 8,3 mois Temps médian de progression : A = 6,2 mois, B = 3,5 mois (p < 0,0001); en tx de 2 ^e intention : A = 7,0 mois, B = 5,6 mois (p = 0,0021); en tx > 2 ^e intention : A = 4,9 mois, B = 2,9 mois (p < 0,0001) Temps médian de réponse : 43 jours (A et B) RC : A = 6 % (20/315), B = 1 % (2/312, p = 0,0001); tx de 2 ^e intention : A = 6 % (8/128), B = 2 % (2/110, p < 0,0842); tx > 2 ^e intention : A = 6 % (12/187), B = 0 % (0/202, p = 0,0002) RC + nRC : A = 13 %, B = 2 % RC + RP : A = 38 % (121/315), B = 18 % (56/312, p < 0,0001); tx de 2 ^e intention : A = 45 % (57/128), B = 26 % (29/110, p = 0,0035); tx > 2 ^e intention : A = 34 % (64/187), B = 13 % (27/202, p < 0,0001)	Survie à 1 an : A) 80 % B) 66 % (p = 0,0005) Survie à 1 an en tx de 2 ^e intention : A) 89 % B) 72 % (p = 0,0098) Survie à 1 an en tx > 2 ^e intention : A) 73 % B) 62 % (p = 0,0109)	Arrêt de tx et incidence d'effets indésirables ≥ 3 similaires entre A) et B)

¹Réponse tumorale évaluée selon les critères du *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT). ²Nombre de patients chez qui la réponse était évaluable.
DEX : dexaméthasone; i.v. : intraveineux; n : nombre de patients; nRC : réponse presque complète (*near complete response*); p.o. : *per os* – par voie orale; RC : réponse complète; RM : réponse minimale; RP : réponse partielle; sem. : semaine; tx : traitement.

12. ANNEXE IV. Guide d'administration et fiche de conseils destinées aux patients

La présente section comprend le guide d'administration du bortézomib (Velcade) en monothérapie, ainsi que des feuillets d'information en français et en anglais destinés aux patients traités avec cet agent. Ces outils, préparés à l'intention des pharmaciens, ont été rédigés par des membres du Regroupement des pharmaciens en oncologie de l'Association des pharmaciens d'établissements de santé (APES). Ils sont disponibles sur le site Internet du Groupe d'étude en oncologie du Québec (GÉOQ; www.geoq.info).

Protocole : Bortézomib (Velcade)

Regroupement des pharmaciens en oncologie
Avril 2005

Préparé en collaboration avec :



- 1) Application thérapeutique
- 2) Guide d'administration
- 3) Guide d'ajustement posologique
- 4) Monitoring
- 5) Références

1) Application thérapeutique :

- Traitement en monothérapie des patients atteints de myélome multiple lors d'une maladie récidivante ou encore réfractaire et, dans certaines circonstances particulières, dès la première récidive¹.
- Visée palliative.

2) Guide d'administration :

2.1 – Description du protocole² :

- Le bortézomib s'administre par voie intraveineuse en bolus deux fois par semaine pendant deux semaines (jours 1, 4, 8 et 11) suivi d'une période de repos de dix jours (jours 12-21). Correspond à un cycle de 21 jours. Il faut prévoir une période d'au moins 72 heures entre deux doses consécutives de bortézomib.
- Nombre total de cycles :
 - Il est recommandé que les patients reçoivent deux cycles supplémentaires de bortézomib après confirmation d'une réponse complète.

2.2 – Schéma d'administration² :

Médicament	Dose*	Description
Bortézomib	1,3 mg/m ² /jour (jours 1, 4, 8 et 11)**	<ul style="list-style-type: none">• Par voie intraveineuse en bolus de trois à cinq secondes à une concentration de 1 mg/ml via une ligne primaire de NaCl 0,9%.***• Accès veineux central ou périphérique.

Répéter aux 21 jours.

*La dose ne doit pas être ajustée pour les patients obèses.
**L'intervalle de temps séparant deux doses doit être de 72 heures au minimum. Si le patient ne reçoit pas sa dose le jour prévu, il est suggéré de sauter la dose et de reprendre au prochain jour de traitement prévu.
***La stabilité de la solution reconstituée dans la fiole est de huit heures à 25 °C et celle de la solution en seringue est de trois heures².

2.3 – Thérapie de support² :

- **Hydratation** : aucune hydratation au préalable. Cependant, il est important de maintenir une bonne hydratation orale.
- **Antiémétiques** : potentiel émétique faible (< 30 %).
 - Pré chimiothérapie : aucune au préalable.
 - Post-chimiothérapie : prochlorpérazine ou métoclopramide au besoin si nausées ou vomissements.
- **Surveillance de l'hypotension orthostatique** :
 - Une hypotension orthostatique peut se manifester tout au long du cycle. Ce n'est pas une réaction aiguë et la majorité des cas nécessite un traitement pharmacologique, y compris une réhydratation ou l'ajustement posologique des médicaments anti-hypertenseurs.
- **Surveillance de la neurotoxicité** :
 - Une surveillance constante doit être exercée quant à l'apparition ou à l'exacerbation de neuropathies périphériques sensorielles, particulièrement chez les patients préalablement traités avec des médicaments neurotoxiques tels que la vincristine ou la thalidomide. Une réduction de la dose ou un arrêt temporaire du traitement est alors nécessaire, selon la gravité du symptôme.
- **Surveillance de la lyse tumorale** :
 - Le bortézomib peut tuer les plasmocytes malins rapidement. Il faut donc surveiller étroitement les patients et les encourager à maintenir une hydratation orale adéquate.

3) Guide d'ajustement posologique^{2,3} :

	Bortézomib
Fonction rénale	Aucun ajustement requis si clairance de la créatinine > 10 ml/minute ³ .
Fonction hépatique	Aucune donnée disponible.
Toxicité hématologique	Retarder le traitement si toxicité de grade 4 (neutrophiles < 0,5 x 10 ⁹ /L, Hb < 6,5 g/dl, plaquettes < 25,000/μl). Reprendre lorsque résolution de la toxicité et réduire la dose de un niveau.
Toxicité non hématologique (sauf toxicité neurologique)	Retarder le traitement à l'apparition de toute toxicité de grade 3 jusqu'à résolution des symptômes puis réduire la dose de un niveau.

Ajustement des doses selon la toxicité neurologique² :

Gravité de la neuropathie périphérique (signes et symptômes)	Modification de la posologie et du schéma thérapeutique
Grade 1 (paresthésie ou perte de réflexes) sans douleur ou perte de fonction	Maintenir la dose.
Grade 1 avec douleur ou grade 2 (perturbant la fonction mais non les activités de la vie quotidienne)	Réduire la dose à 1 mg/m ² .
Grade 2 avec douleur ou grade 3 (perturbant les activités de la vie quotidienne)	Suspendre le traitement jusqu'à disparition des symptômes de toxicité et réduire la dose à 0,7 mg/m ² et la fréquence d'administration à une fois par semaine.
Grade 4 (perte sensorielle permanente perturbant la fonction)	Cesser le traitement.

Critères communs de toxicité du NCI (*NCI Common Toxicity Criteria*).

Échelle des ajustements posologiques^{2,3} :

Médicament	Dose de départ	Niveau - 1	Niveau - 2	Niveau - 3
Bortézomib	1,3 mg/m ²	1 mg/m ²	0,7 mg/m ²	Arrêter le traitement

NB. La réponse est maintenue à une dose de 1 mg/m².

4) Monitoring :

4.1 - Effets indésirables :

- L'**asthénie** (y compris la fatigue, les malaises, la faiblesse, la fatigue aggravée et la léthargie) est l'effet secondaire le plus souvent signalé (65 %).
- Les **nausées** (64 %) et les **vomissements** (36 %) sont fréquents mais généralement de faible intensité et bien contrôlés par les anti-émétiques (Section 2.3 - [Thérapie de support](#)).
- La **diarrhée** (y compris les selles molles) est fréquente (55 %) et survient généralement en début de traitement et peut persister pendant plusieurs cycles. Cette diarrhée peut entraîner de la déshydratation. Le loperamide peut être utilisé pour contrôler les symptômes de diarrhée.
- La **constipation** (43 %) est fréquente et survient généralement en début de traitement et peut persister pendant plusieurs cycles. La constipation peut provoquer des cas d'iléus.
- Une **diminution de l'appétit** (y compris l'anorexie) peut survenir (43 %).
- La **thrombocytopénie** est la toxicité hématologique la plus fréquente (43 %). Elle est caractérisée par une baisse reliée à la dose de la numération plaquettaire pendant la période d'administration du bortézomib (jours 1-11). Elle se normalise pendant la période de repos (jours 12-21). La numération plaquettaire moyenne mesurée au nadir était d'environ 40 % du niveau de départ.
- L'**anémie** (29 %) et la **neutropénie** (33 %) peuvent survenir mais sont rarement de grade 4.
- La **neuropathie périphérique** (y compris la neuropathie périphérique sensorielle et la neuropathie périphérique aggravée) est un effet secondaire qui peut nécessiter l'arrêt du traitement.
- De la **pyrexie** peut survenir (36 %).
- Le bortézomib est **irritant** pour les veines (extravasation)².

Description des principaux effets indésirables du bortézomib² :

Effets indésirables	Incidence globale (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Asthénie	65	18	<1
Nausées	64	7	0
Diarrhée (selles molles)	55	7	1
Constipation	43	2	0
Thrombocytopénie	43	27	3
Anorexie	43	3	0
Neuropathie périphérique	37	14	0
Vomissements	36	7	<1
Pyrexie	36	4	0
Anémie	32	9	0
Dyspnée	29	4	<1
Arthralgie, raideur musculaire	28	5	0
Affections de la peau	28	<1	0
Céphalées	28	4	0

Effets indésirables	Incidence globale (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Insomnie	27	1	0
Douleur aux membres, crampes musculaires, myalgie	26	4-7	0
Neutropénie	24	13	3
Œdème périphérique, des membres inférieurs	21	1	0

*NCI : *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*

4.2 – Interactions cliniques significatives² :

- Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec le bortézomib. Le bortézomib est un substrat d'isoenzymes 3A4, 2D6, 2C19, 2C9 et 1A2 du cytochrome P450, ainsi qu'un faible inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2D6 et 3A4 et 2C19 du CYP. Vu le métabolisme important du bortézomib, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on l'administre en concomitance avec des agents dont on sait qu'ils exercent un puissant effet stimulateur et inhibiteur sur les isoformes CYP 3A4 et 2 C19.
- **Hypoglycémiantes oraux** : des hypoglycémies et hyperglycémies ont été rapportées durant les études cliniques. Il faut surveiller étroitement la glycémie des patients et ajuster la posologie de leurs médicaments antidiabétiques, si nécessaire.

4.3 – Suivi de laboratoire :

- **Bilan de base initial** : FSC, AST, ALT, bilirubine totale, phosphatase alcaline, BUN, créatinine sérique.
- **Hématologique** : suivi strict (FSC) avant chacune des doses (jours 1, 4, 8 et 11).
- **Fonction hépatique** : suivi selon l'évolution clinique.
- **Fonction rénale** : suivi selon l'évolution clinique.

5) Références :

1. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CÉPO). Avis sur l'utilisation du bortézomib (Velcade®, PS-341) dans le traitement du myélome multiple. Direction de la lutte contre le cancer. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Québec, 2005.
2. Janssen-Ortho Inc. Monographie du bortézomib (Velcade™). Toronto, 2005.
3. Richardson, PG, Barlogie, B, Berenson, J, Singhal, S, Jagannath, S, Irwin, D, *et al.* A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*, 2003. 348(26):2609-2617.

Références générales :

- Solimando, Jr DA, Waddell, JA. Bortezomib. *Hosp.Pharm*, 2003. 38(8):733-734.
- BC Cancer Agency, site Internet : www.bccancer.bc.ca, consulté le 9 mars 2005.

Feuillelet d'information destiné au patient

Protocole : BORTÉZOMIB

Préparé en collaboration avec :



MÉDICAMENT/TRAITEMENT	HORAIRE D'ADMINISTRATION
Bortézomib	Intraveineux en trois à cinq secondes Jour 1, 4, 8 et 11
<i>Le cycle est répété aux 21 jours.</i>	

Généralités associées à votre traitement :

- Le Bortézomib est utilisé pour empêcher la multiplication des cellules anormales et les détruire.
- Une **prise de sang** sera faite avant chaque traitement. La dose des médicaments pourra être ajustée ou le traitement retardé si nécessaire selon le résultat ou selon les effets indésirables survenus lors du traitement précédent.
- La prise d'un moyen de **contraception** pendant le traitement est fortement recommandée et puis pour une période de trois mois suivant la fin des traitements. Des effets nocifs au niveau de l'embryon pourraient survenir si le médicament est administré pendant la grossesse. L'allaitement est contre-indiqué pendant toute la durée de la chimiothérapie.
- Une **vie sexuelle** active n'est pas interdite durant vos traitements. La chimiothérapie ne présente aucun danger pour votre partenaire. Vos activités sexuelles ne l'exposeront pas aux effets de la chimiothérapie. Cependant, une diminution du désir peut survenir de façon temporaire durant cette période. Cela peut être influencé par plusieurs facteurs : fatigue, stress, etc.
- Une **diminution de l'appétit** peut survenir. Mangez plus souvent mais en petites quantités à la fois.
- La consommation d'**alcool** (en petite quantité) est considérée sécuritaire et n'affectera pas l'efficacité du traitement.
- Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez l'intention de consommer d'autres médicaments (même ceux ne nécessitant pas de prescription) ou des produits naturels. Certains pourraient provoquer une interaction avec votre traitement et en diminuer son efficacité.

Effets indésirables et mesures à prendre :

EFFETS INDÉSIRABLES	MESURES À PRENDRE
Des maux de cœur habituellement légers peuvent survenir surtout le jour même et le lendemain de votre traitement.	<ul style="list-style-type: none"> • Avant votre traitement, des médicaments pour prévenir les maux de cœur pourraient vous être prescrits. À la maison, vous pourriez aussi avoir des médicaments à prendre au besoin pendant une à deux journées ou plus, selon le cas. • Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des maux de cœur qui ne sont pas soulagés par vos médicaments.
Habituellement, aucune perte de cheveux ne se produit avec ce traitement.	
Une fatigue importante accompagnée de faiblesse peut survenir durant vos traitements. Ceci est habituellement temporaire et peut être relié à plusieurs facteurs (médication, stress, maladie, etc).	<ul style="list-style-type: none"> • Gardez un bon niveau d'activité mais reposez-vous lorsque vous en sentez le besoin.
De la diarrhée peut parfois survenir.	<ul style="list-style-type: none"> • Assurez-vous de boire beaucoup de liquide (à moins d'avis contraire de votre médecin). • Avisez-nous si vous présentez une diarrhée importante (plus de trois selles molles par jour) depuis plus de 24 à 48 heures.
Une diminution des plaquettes peut survenir pendant le traitement. Vous pourriez faire des bleus ou avoir tendance à saigner plus facilement qu'à l'habitude.	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisez une brosse à dents à poils souples. • Vérifiez auprès de votre pharmacien avant de consommer des médicaments contenant de l'Aspirine®, de l'ibuprofène ou d'autres anti-inflammatoires. • Consultez votre pharmacien ou votre médecin si des ecchymoses (bleus) se manifestent de façon inhabituelle ou si vous avez tendance à saigner facilement du nez ou des gencives.
De la constipation peut survenir.	<ul style="list-style-type: none"> • Faites de l'exercice si possible. • Buvez beaucoup de liquide (au moins huit verres par jour). • Mangez des aliments riches en fibres (céréales, fruits et légumes). • Consultez votre pharmacien ou votre médecin qui pourra vous conseiller des laxatifs appropriés si nécessaire.
Des engourdissements ou des picotements aux mains ou aux pieds peuvent survenir. Ce	<ul style="list-style-type: none"> • Si cet effet survient, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien lors de votre prochain

EFFETS INDÉSIRABLES	MESURES À PRENDRE
phénomène augmente habituellement avec le nombre de traitements reçus.	traitement.
De la fièvre peut survenir quelques heures après votre traitement.	<ul style="list-style-type: none"> • Parlez-en à votre pharmacien qui pourra vous indiquer des mesures à prendre.
Des douleurs aux muscles et aux os peuvent survenir quelques jours après le traitement.	<ul style="list-style-type: none"> • Si cela se produit, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien qui pourront alors vous conseiller un analgésique approprié.
Une diminution des globules blancs est peu probable mais pourrait survenir durant le traitement. Vous pourriez être plus à risque de contracter des infections durant cette période.	<ul style="list-style-type: none"> • Lavez-vous les mains souvent. • Durant cette période, évitez d'entrer en contact avec des gens qui ont des maladies contagieuses. • Signalez-nous rapidement tous signes d'infection (fièvre, frisson, toux, maux de gorge, douleur lorsque vous urinez, etc). • Consultez votre médecin ou présentez-vous immédiatement à l'urgence si vous faites de la fièvre (_____°C ou _____° F).

Considération spéciale liée à votre traitement :

Ce médicament peut entraîner une baisse de la tension artérielle susceptible de provoquer de la fatigue, des vertiges, une syncope ou une vision trouble. Ne conduisez pas et n'utilisez ni machines ni outils dangereux si vous ressentez de tels effets.

Pharmacien : _____

Téléphone : _____

entre ____ h ____ et ____ h ____ (du lundi au vendredi)

13. ANNEXE V

13.1. Rédaction

M. Martin Coulombe, M.Sc., M.A.P.

Dr Martin Gyger, hématologue et oncologue médical

M^{me} Mélanie Kavanagh, Ph.D.

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne

Dr Richard LeBlanc, hématologue et oncologue médical

M^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne

L'annexe IV (Guides d'administration et feuillets de conseils destinés aux patients) a été rédigée par des membres du Regroupement des pharmaciens en oncologie de l'Association des pharmaciens d'établissements de santé (APES), soit :

M^{me} Caroline Charest, pharmacienne

M^{me} Nathalie Demers, pharmacienne

M^{me} Andrée Ducharme, pharmacienne

M^{me} Annick Dufour, pharmacienne

M^{me} Danielle Ferron, pharmacienne

M^{me} Suzanne Frenette, pharmacienne

M^{me} Suzannne Goyette, pharmacienne

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne

M. Jean Morin, pharmacien, président

M. Yves Rousseau, pharmacien

M^{me} France St-Pierre, pharmacien

M^{me} Lucie Surprenant, pharmacien, vice-présidente

M. Marc-Alexandre Vincent, pharmacien

13.2. Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

Dr Normand Blais, hématologue et oncologue médical

M. Alain Bureau, pharmacien

M. Martin Coulombe, M.Sc., M.A.P., coordonnateur

Dr Félix Couture, hématologue et oncologue médical, président

Dr Normand Gervais, chirurgien

M^{me} Mélanie Kavanagh, Ph.D., méthodologiste

M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, Agence d'évaluation des technologies et des

modes d'intervention en santé

D^r Réal Lapointe, chirurgien, vice-président

D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Programme de gestion thérapeutique des médicaments

M. Jean Morin, pharmacien

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien

M^{me} Mireille Poirier, pharmacienne

D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical

M. Stéphane Roux, pharmacien, Conseil du médicament

D^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue

D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical

M^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne

D^r François Vincent, radio-oncologue

14. ANNEXE VI

14.1. Dégagement de responsabilité

Ce document a été préparé avec soin. Cependant, toute personne désirant le consulter ou utiliser l'information fournie doit faire preuve de jugement dans l'application clinique des données ou recourir à une personne qualifiée au besoin. Le présent rapport ne constitue pas les orientations du ministère de la Santé et des Services sociaux. Il représente l'opinion du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie et de ses collaborateurs, appuyée sur les données probantes. Son contenu n'engage que ses auteurs.

14.2. Cet avis s'adresse à :

Tous les médecins, pharmaciens et autres professionnels de la santé intéressés par l'utilisation optimale du bortézomib et le traitement du MM.

14.3. Conflits d'intérêts

Dr Richard LeBlanc est consultant clinique pour Ortho Biotech Canada. Dr Richard Leblanc, M^{me} Mireille Poirier et M^{me} Lucie Surprenant ont fait parti du comité aviseur de Ortho Biotech Canada.

14.4. Financement

La production de ce guide a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.