

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Bortezomib (Velcade<sup>md</sup>)

### dans le traitement de première intention du myélome multiple

#### - Résumé -

Le bortezomib est utilisé dans le traitement du myélome multiple (MM) récidivant ou réfractaire au Canada depuis son arrivée sur le marché en 2005. Depuis, des dizaines d'études ont été effectuées pour tenter de lui trouver une place plus tôt dans la thérapie. La publication de l'étude VISTA en 2009 a démontré des résultats intéressants dans le traitement de première intention des patients atteints de MM, non admissibles à la greffe autologue de cellules souches. D'autres études sont actuellement en cours. Ce document évalue la place du bortezomib dans le traitement de première intention du MM.

**Recommandation :** Le PGTM recommande que le bortezomib, en association avec le melphalan et la prednisone, soit une option de traitement de première intention pour les patients atteints d'un MM, non admissibles à une chimiothérapie intensive suivie d'une greffe autologue de cellules souches.

Le PGTM recommande d'attendre la publication de l'étude de Harousseau avant de statuer sur la place du bortezomib en première intention de traitement (traitement d'induction) avant la chimiothérapie intensive et la greffe autologue de cellules souches. Le poids des données actuellement publiées est moins important (absence de données de phase III, quelques études de phase II) pour pouvoir statuer sur cette indication.

## SECTION 1. CONTEXTE

On estime que le myélome multiple (MM) représentait au Canada, en 2009, moins de 2 % des cancers diagnostiqués chez les hommes et les femmes, soit environ 2200 cas. C'est le 3<sup>e</sup> cancer hématologique le plus fréquent après les lymphomes et les leucémies. L'âge moyen au diagnostic est d'environ 70 ans. Moins de 10 % des patients atteints d'un MM seront âgés de moins de 40 ans.

La survie médiane que laissent espérer les traitements conventionnels est d'environ trois à quatre ans. La greffe autologue de cellules souches peut prolonger la survie jusqu'à cinq ou sept ans. Cependant, seulement certains patients bien choisis seront admissibles à une greffe autologue.

Le bortezomib, utilisé depuis 2005 dans le traitement du MM récidivant, a été étudié en première intention de traitement, en combinaison avec le melphalan et la prednisone, pour des patients non admissibles à la greffe. La publication de l'étude VISTA a entraîné l'utilisation plus précoce du bortezomib(1). Ce document consiste donc en une révision de la littérature scientifique, qui comprend les études visant les traitements de première intention du MM avec le bortezomib appliqués à des patients non admissibles et admissibles à la greffe autologue de cellules souches.

## SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

### 2.1 Indications - agences réglementaires

#### Santé Canada

Indiqué en association depuis septembre 2008 pour le traitement de première intention du MM des patients pour qui la transplantation n'est pas une option(2). Le

bortezomib était auparavant indiqué dans le traitement de 2<sup>e</sup> intention ou plus du MM.

**FDA** (États-Unis) : En juin 2008, la FDA a approuvé l'utilisation du bortezomib en première intention de traitement, en combinaison avec le melphalan et la prednisone. La FDA a donc élargi l'indication précédente, et le label indique depuis que l'utilisation du bortezomib est approuvée dans le traitement du MM(3).

**EMEA** (Agence européenne) : Le bortezomib est indiqué en association au melphalan et à la prednisone pour le traitement des patients atteints de MM, qui n'ont pas reçu de traitement au préalable et ne sont pas admissibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse(4).

Le bortezomib est indiqué en monothérapie pour le traitement du MM en progression chez des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà bénéficié d'une greffe ou qui ne sont pas admissibles à une greffe de moelle osseuse.

### 2.2 Formulaires provinciaux et autres organismes

**Liste de médicament Québec** (RAMQ) : Indiqué en première intention de traitement, en association avec le melphalan et la prednisone, pour les personnes qui ne sont pas candidates à la greffe de cellules souches. Également approuvé pour le traitement d'un MM, récidivant ou réfractaire aux thérapies conventionnelles(5).

**Common Drug Review** (CDR, ACMTS) : Non évalué.

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Bortezomib (Velcade<sup>md</sup>)

### dans le traitement de première intention du myélome multiple

**NICE (NHS) :** L'évaluation du bortezomib et de la thalidomide en première intention de traitement du MM est actuellement en cours. NICE a émis un avis préliminaire le 2 juin 2010 et recommande l'utilisation du bortezomib en association avec le melphalan et prednisone en première intention de traitement du myélome multiple(6). Le bortezomib est aussi recommandé depuis 2007 dans le traitement du MM récidivant ou réfractaire administré à des patients ayant reçu au moins une autre intention de traitement.

### SECTION 3. DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Deux options s'offrent habituellement aux patients atteints de MM. D'une part, les patients plus jeunes, qui n'ont pas de comorbidités importantes et qui ont un bon statut de performance, se voient offrir une chimiothérapie intensive accompagnée de réinfusion de cellules souches, communément appelée autogreffe ou greffe autologue de cellules souches. À ces patients, on offre d'abord une thérapie d'induction, généralement à base de chimiothérapie, de dexaméthasone ou de thalidomide. (Le bortezomib a été étudié dans cette indication, voir section 5). On évite habituellement à ce moment les agents alkylants, qui nuiraient à la collecte de cellules souches. La chimiothérapie intensive consiste ensuite en du melphalan à haute dose, suivi de la réinfusion de cellules souches. Ces traitements sont agressifs et comportent plusieurs effets indésirables et des risques importants de complications.

Le MM étant une maladie qui apparaît surtout chez les gens âgés de plus de 60 ans, la greffe n'est pas une option de thérapie pour plusieurs de ces patients. À ce moment-là, on offre aux patients différents schémas de chimiothérapie conventionnelle. On utilise depuis des décennies le melphalan et la prednisone, thérapie per os qui est généralement bien tolérée. La dexaméthasone à haute dose ou la chimiothérapie de type VAD sont également des options de traitements. Une récente étude a démontré que l'association melphalan-prednisone-thalidomide était supérieure à la combinaison melphalan-prednisone seule. L'accès limité de la thalidomide au Canada restreint toutefois cette utilisation.

### SECTION 4. PHARMACOLOGIE

**Mécanisme d'action :** Pour obtenir plus de détails sur la molécule, se référer à l'évaluation complète du bortezomib dans le traitement du MM récidivant, publiée par le PGTm en 2005.

**Posologie de l'étude VISTA :** Melphalan (9 mg/m<sup>2</sup>) et prednisone (60 mg/m<sup>2</sup>) par voie orale une fois par jour aux jours 1 à 4, en combinaison avec bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>) IV aux jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32 d'un cycle de six semaines pour les cycles 1 à 4, puis aux jours 1, 8, 22 et 29 des cycles 5 à 9(1).

**Insuffisance rénale :** Utilisation avec précautions pour les patients en insuffisance rénale. Aucun ajustement recommandé. Le bortezomib a même été utilisé chez des patients dialysés. Une sous-analyse de l'étude Vista a été publiée et concernait les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée. Quarante-quatre pour cent (44 %) de ces patients ont vu une amélioration de leur fonction rénale(7).

**Insuffisance hépatique :** Le bortezomib est métabolisé au foie. Le temps de demi-vie peut être prolongé en cas d'insuffisance hépatique. On recommande de commencer les traitements par une dose plus faible (0,67 mg/m<sup>2</sup>) si la bilirubine dépasse de plus de 1,5 fois la limite normale supérieure.

#### Interactions médicamenteuses :

Le bortezomib est un substrat du **CYP3A4** et du **CYP 2C19**. Les patients recevant des inhibiteurs ou inducteurs de ces substrats devraient être suivis de près pour la toxicité et l'efficacité des traitements. Le bortezomib pourrait inhiber le CYP 2C19 et augmenter les effets des substrats de ce dernier.

La consommation de **thé vert** a entraîné une diminution marquée de l'effet du bortezomib et est à éviter(8).

### SECTION 5. ÉTUDES CLINIQUES – REVUES SYSTÉMATIQUES

La recherche de littérature a permis de trouver des études, qui ont ensuite été classées en deux catégories (voir annexe 3) : patients non admissibles à la greffe autologue de cellules souches (5.1), et patients admissibles à la greffe (5.2).

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Bortezomib (Velcade<sup>md</sup>)

### dans le traitement de première intention du myélome multiple

#### 5.1 Pour les patients non admissibles à la greffe autologue

La recherche de littérature a permis d'identifier une étude de phase III randomisée à répartition aléatoire, comparative et publiée (cf. tableau en annexe) (1,9-12). Une étude de phase III est en cours, et des résultats ont été présentés à l'annexe 1.

##### 5.1.1 Études cliniques : Étude de phase III

**San Miguel et coll.** (étude VISTA) ont évalué des patients atteints d'un MM nouvellement diagnostiquée et non traité, symptomatique avec une maladie mesurable. Ils ne pouvaient recevoir une chimiothérapie intensive avec le soutien de cellules souches à cause de l'âge ou de la présence de comorbidités (1,12).

Les patients ont été assignés aléatoirement à recevoir le melphalan et la prednisone par voie orale une fois par jour aux jours 1 à 4, seuls ou en combinaison avec le bortezomib (VMP) (voir détails à la section posologie). L'objectif principal consistait en une évaluation du laps de temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie. Les objectifs secondaires visaient le taux de réponse complète, la durée de la réponse, le temps écoulé avant le traitement suivant du MM et la survie globale. Trois cent quarante-quatre (344) patients ont été répartis aléatoirement dans le groupe bortezomib et 338, dans le groupe témoin. Les caractéristiques des patients étaient bien équilibrées dans les deux groupes. Le laps de temps médian jusqu'à la progression de la maladie était de 24 mois pour le groupe bortezomib et de 16,6 mois pour le groupe témoin (Hazard ratio (HR) : 0,48,  $p < 0,001$ ), selon les investigateurs. Les taux de réponse complète ont été de 30 % et de 4 % pour les groupes bortezomib et témoin respectivement ( $p < 0,001$ ). Le laps de temps médian avant une deuxième thérapie pour le MM a été de 20,8 mois pour les patients du groupe témoin mais n'a pas été atteint pour le groupe bortezomib ( $p < 0,001$ ). Après un suivi médian de 16,3 mois, la survie médiane n'avait pas encore été atteinte par les deux groupes, mais il semble y avoir un avantage en faveur du bortezomib (HR = 0,61,  $p = 0,008$ ). Les auteurs ont publié une mise à jour des résultats en 2010. Après un suivi médian de 36,7 mois, la survie globale n'était toujours pas atteinte dans le groupe bortezomib et était de 43 mois pour le groupe témoin.

Cette étude a utilisé un protocole de recherche solide et exempt de biais importants. Les caractéristiques des patients étaient équilibrées entre les deux groupes et représentaient bien la population âgée atteinte de MM.

##### 5.1.2 Résumé d'étude (Abstract) / Étude clinique – résultats non publiés

**Palumbo et al** ont présenté, au congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH) en 2008, les résultats préliminaires de leur étude évaluant l'ajout de thalidomide au protocole VMP, selon l'étude VISTA menée préalablement(13). Dès la publication de l'étude VISTA, Palumbo a fait du VMP le bras standard de son étude suivante. Ainsi, il a mené une étude de phase III, à répartition aléatoire, comparative, multicentrique, évaluant l'ajout ou non de thalidomide au VMP. L'objectif primaire consistait à évaluer la survie sans progression. Le taux de survie sans progression à deux ans était de 83,9 % vs 75,7 %,  $p = 0,35$ . Le taux de très bonnes réponses partielles était de 55 % pour le VMPT et de 42 % pour le VMP ( $p = 0,02$ ). Le taux de réponses complètes était de 31 % pour le VMPT et de 16 % pour le VMP ( $p = 0,03$ ). L'incidence d'effets indésirables de grade 3-4 était la même dans les deux groupes. En cours d'étude, un amendement a modifié la dose de bortezomib pour une fréquence hebdomadaire (jours 1, 8, 15, 22) d'un cycle de cinq semaines. Cet amendement a permis de réduire le taux de neuropathies de grade 3 et 4.

Cette étude n'a pas encore été publiée, et l'analyse approfondie de la méthodologie n'a pu être effectuée.

#### 5.2 Pour les patients admissibles à la greffe autologue

Aucune étude de phase III n'est actuellement publiée, mais plusieurs sont en cours, et les résultats sont rapportés dans le tableau à l'annexe 1(14).

##### 5.2.1 Études cliniques : Étude de phase III

Aucune étude de phase III n'a été publiée à ce jour. L'étude Harousseau (voir annexe 1) est actuellement sous presse(14).

##### 5.2.2 Résumé d'étude (Abstract) / Étude clinique – résultats non publiés

Trois études importantes sont actuellement en cours, et les résultats préliminaires ont déjà été présentés

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Bortezomib (Velcade<sup>md</sup>)

#### dans le traitement de première intention du myélome multiple

dans des congrès. Les études devraient être publiées sous peu, l'une étant déjà sous presse.

**Cavo et coll.(15)** : ont présenté en 2007 les résultats préliminaires de leur étude de phase III, à répartition aléatoire, comparative, multicentrique, comparant la combinaison bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) à la combinaison thalidomide-dexamethasone (TD), en première intention de traitement de patients atteints d'un MM, non traités, admissibles à une greffe autologue. Le taux de réponses complètes et presque complètes après l'induction et avant la greffe était de 38 % pour le VTD et 7 % pour TD ( $p < 0,001$ ). Le taux de très bonnes réponses complètes était de 60 % pour le VTD et de 25 % pour le TD ( $p < 0,001$ ). Les effets indésirables de grade 2 et 3 étaient similaires entre les deux groupes.

**Sonneveld et coll. (Hovon-65)(16)** ont présenté les résultats préliminaires de leur étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, comparative, évaluant le VAD conventionnel au PAD (bortezomib-doxorubicine et dexamethasone), chez des patients atteints d'un MM non traité, en première intention de traitement. Il est à noter que les patients recevaient aussi un traitement d'entretien à la thalidomide 50 mg po die (bras VAD) ou au bortezomib toutes les deux semaines (bras PAD) et ensuite pendant deux ans. Le taux de réponses après le traitement d'induction était de cinq réponses complètes pour le groupe PAD alors qu'aucune réponse complète n'a été rapportée avec le VAD. Le taux de très bonnes réponses complètes était de 41 % avec le PAD et de 17 % pour le VAD ( $p = 0,14$ ).

Finalement, **Harousseau et coll. (IFM2005-001)(14)** a présenté, à l'ASH en 2007 et à l'ASCO en 2008, les résultats de leur étude évaluant Vel-Dex vs VAD comme traitement de première intention du MM chez des patients admissibles à la greffe. Chacun des groupes était également divisé en deux et pouvait recevoir une chimiothérapie de consolidation à base de CDEP. Les taux de réponses complètes et presque complètes étaient de 19,3 % pour le Vel-Dex vs 7,8 % pour le VAD ( $p = 0,0004$ ), et les taux de très bonnes réponses partielles, de 46,6 % pour le Vel-Dex et de 19,2 % pour le VAD ( $p < 0,0001$ ). Après la première autogreffe, les taux de réponses complètes et presque complètes étaient de 35 % pour le Vel-Dex et de 23,3 % pour le VAD ( $p = 0,0063$ ) alors que les très bonnes réponses étaient de 63,2 % vs 43,8 % pour les mêmes groupes respectivement ( $p < 0,0001$ ). Les effets indésirables de grade 3 étaient similaires entre

les deux groupes. Seule la neuropathie a été plus fréquente dans le groupe Vel-Dex.

#### 5.3 Revue systématique

Plusieurs articles de revues très complets ont été publiés sur le traitement du MM mais sont de type qualitatif et ne seront pas étudiées dans ce document(17-22). Une revue systématique a été publiée par le groupe Cochrane, mais porte plutôt sur le rôle de la chimiothérapie intensive avec greffe autologue de cellules souches et ne fera donc pas l'objet de ce document(23).

#### Qualité des données probantes

L'étude VISTA est une étude de phase III, robuste, et elle a été bien menée. Les biais sont quasi inexistant, et les résultats sont concluants.

Les données des études de phase II sont intéressantes et vont dans un même sens. Le bortezomib a clairement établi son activité biologique en première intention de traitement avant la greffe autologue. Il faut toutefois attendre la publication des études à répartition aléatoire et comparatives pour permettre une meilleure appréciation et applicabilité des résultats.

### SECTION 6. EFFETS INDÉSIRABLES / CONTRE-INDICATIONS / MISE EN GARDE / PRÉCAUTIONS

#### Effets indésirables

Le bortezomib n'est pas dépourvu d'effets indésirables, et l'ajout de cet agent à une thérapie, comme le MP, les a potentialisés. Dans l'étude VISTA, un plus grand nombre de patients ont souffert d'effets indésirables dans le groupe bortezomib-MP que dans le groupe MP, dont entre autres : nausées, vomissements, diarrhée, constipation, infection à Herpes Zoster, neuropathie, neuralgie, fièvre, anorexie, insomnie, œdème périphérique, toux et rash. On ne mentionnait pas si la différence entre les groupes était statistiquement significative.

Dans les autres études, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés à la suite de l'ajout du bortezomib étaient la neurotoxicité et la toxicité hématologique.

#### Contre-indications

Le bortezomib est contre-indiqué pour les patients présentant une hypersensibilité au produit.

#### Mise en garde et précautions

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Bortezomib (Velcade<sup>md</sup>)

### dans le traitement de première intention du myélome multiple

Le bortezomib peut causer des neuropathies graves, des hémorragies, des hypotensions sévères et devrait être utilisé avec prudence pour certaines populations.

#### SECTION 7. PRISE DE POSITION D'ASSOCIATIONS OU DE GROUPES D'EXPERTS

##### Association d'experts

Le National Cancer Comprehensive Network (NCCN) recommande comme thérapie de première intention pour les patients non admissibles à la greffe autologue, et avec un degré de preuves de catégorie 1, des traitements, comme melphalan-prednisone, melphalan-prednisone-bortezomib, melphalan-prednisone-thalidomide. Pour les patients admissibles à une thérapie avec greffe autologue de cellules souches, on recommande des traitements d'induction, comme le Thal-Dex, Dex, Vel-Dex, Vel-Doxorubicine-Dex, Vel-Thal-Dex.

L'ESMO a émis des recommandations cliniques sur le traitement du MM, mais le document a été publié en 2008, et plusieurs études ont été publiées depuis. Ces recommandations n'ont donc pas été consultées.

#### SECTION 8. DONNÉES ÉCONOMIQUES

##### Coûts d'utilisation

Les patients sous MP seul se procuraient leurs médicaments dans leur pharmacie de quartier. Si l'on ajoute le bortezomib au MP, ce sera à la pharmacie d'oncologie des centres hospitaliers à fournir le MP en plus du bortezomib.

Médicaments	Coût (\$) * pour environ 3 semaines de traitement
Bortezomib seul	1155 \$ (4 doses)
Bortezomib-Melphalan-Prednisone	1204 \$
Melphalan-prednisone	49 \$
Melphalan-prednisone-thalidomide (PAS)	1299 \$
Thalidomide-Dexamethasone	2570 \$

\*Coûts selon Approvisionnement Montréal (prix coûtant pour les centres hospitaliers) pour traiter un patient ayant une surface corporelle moyenne de 1,73 m<sup>2</sup>.

#### SECTION 9. ANALYSE / RECOMMANDATIONS

##### Faits à considérer :

- ◆ Pour les patients non admissibles à une greffe autologue de cellules souches :

- La combinaison MP a longtemps été un standard de la thérapie de première intention dans le traitement des patients non admissibles à une greffe autologue.

- La combinaison MP + thalidomide a démontré un avantage intéressant dans la durée de la survie, mais la thalidomide n'est pas facilement disponible au Canada.

- Actuellement, les patients reçoivent le bortezomib en deuxième intention de traitement, après un échec du traitement au MP. L'étude VISTA permettrait d'administrer le bortezomib plus tôt dans la thérapie.

- ◆ Chez les patients admissibles à une greffe autologue de cellules souches :

- La combinaison VAD a longtemps été un standard de la thérapie de première intention pour le traitement des patients admissibles à une greffe autologue mais a été déclassée récemment avec l'étude portant sur la thalidomide-dexaméthasone.

- La thalidomide est difficile à obtenir au Canada.

##### Recommandation :

Le PGTM recommande que le bortezomib, en association avec le melphalan et la prednisone, soit une option de traitement de première intention pour les patients atteints d'un MM et non admissibles à une chimiothérapie intensive suivie d'une greffe autologue de cellules souches.

Le PGTM recommande d'attendre la publication de l'étude d'Harousseau, actuellement sous presse, avant de statuer sur la place du bortezomib en première intention de traitement (traitement d'induction) avant la chimiothérapie intensive et la greffe autologue de cellules souches. Le poids des données actuellement publiées est moins important (absence de données de phase III, quelques études de phase II) pour pouvoir statuer sur cette indication.

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Bortezomib (Velcade<sup>md</sup>)

### dans le traitement de première intention du myélome multiple

#### SECTION 10. RECHERCHE DE LITTÉRATURE

Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante :

- ♦ Recherche dans Pubmed en date du 10 mai 2010 à l'aide des mots clés suivants : bortezomib, multiple myeloma.
- ♦ Les références des articles de revues ont permis de trouver les études présentées dans des congrès d'envergure.
- ♦ **Critères d'inclusion des études :**
  - Études publiées de phase III
  - Abrégés publiés des études de phase III non publiées
  - Traitement d'induction du MM chez des patients non traités (première intention)
- ♦ **Critères d'exclusion des études :**
  - Études de phase I, phase I/II
  - Études de phase II
  - Maladie réfractaire ou récidivante

#### AUTEURS

##### Rédaction du document PGTM

Nathalie Letarte, B.Pharm., M.Sc., BCOP

Pharmacienne au CHUM, professeure adjointe de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

##### Révision du document PGTM

Nathalie Marcotte, pharmacienne CHUQ

##### Révision expert

Dr Bernard Lemieux, hématolog-oncologue, CHUM

##### Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 3 juin 2010

Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la préparation de ce document.

Disponible sur le site web du PGTM :

[www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)

#### AVIS

Le document émet des recommandations au regard d'un médicament donné, le tout, en respect des informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent ainsi aucune responsabilité pouvant résulter de leurs utilisations. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de tout dommage, de quelque nature que ce soit en regard à l'utilisation de ces recommandations pour les soins ou le diagnostic des individus.

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Bortezomib (Velcade<sup>md</sup>)

### dans le traitement de première intention du myélome multiple

#### RÉFÉRENCES

1. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008 Aug 28;359(9):906-17.
2. Santé., Canada. Avis de conformité du bortezomib. 2008 2008-09-02.
3. FDA. Approval of bortezomib for treatment of patients with multiple myeloma. 2008.
4. EMEA. Information sur le produit; velcade. 2010.
5. Régie., l'Assurance. d, maladie, Québec. d. Liste de médicaments - Établissements. Bibliothèque et Archives nationales du Québec. 2010 1 juin 2010.
6. NICE. Multiple myeloma (first line)- bortezomib and thalidomide: evaluation report. 2010 June 2 2010.
7. Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, Kastritis E, et al. VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20;27(36):6086-93.
8. Golden E, Lam P, Kardosh A. Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors. *Blood.* 2009;113(23):5927-37.
9. Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, Gutierrez NC, Palomera L, Fuertes M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood.* 2006 Oct 1;108(7):2165-72.
10. Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, Gutierrez NC, Palomera L, Fuertes M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica.* 2008 Apr;93(4):560-5.
11. Berenson JR, Yellin O, Woytowitz D, Flam MS, Cartmell A, Patel R, et al. Bortezomib, ascorbic acid and melphalan (BAM) therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma: an effective and well-tolerated frontline regimen. *Eur J Haematol.* 2009 Jun;82(6):433-9.
12. Mateos MV, Richardson P, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: Updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III Vista trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2259-66.
13. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Magarotto V, Di Raimondo F, Ria R, et al. A Prospective, Randomized, Phase III Study of Bortezomib, Melphalan, Prednisone and Thalidomide (VMPT) Versus Bortezomib, Melphalan and Prednisone (VMP) in Elderly Newly Diagnosed Myeloma Patients. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2008 November 16, 2008;112(11):652-.
14. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, Marit G, Caillot D, Mohty MMM, et al. VELCADE/Dexamethasone (Vel/D) Versus VAD as Induction Treatment Prior to Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): Updated Results of the IFM 2005/01 Trial. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2007 November 16, 2007;110(11):450-.
15. Cavo M, Patriarca F, Tacchetti P, Galli M, Perrone G, Petrucci MT, et al. Bortezomib (Velcade(R))-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) vs Thalidomide-Dexamethasone (TD) in Preparation for Autologous Stem-Cell (SC) Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM). *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2007 November 16, 2007;110(11):73-.

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Bortezomib (Velcade<sup>md</sup>)

### dans le traitement de première intention du myélome multiple

16. Sonneveld P, van der Holt B, Schmidt-Wolf IGH, Bertsch U, Jarari Le, Salwender H-J, et al. First Analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 Randomized Phase III Trial Comparing Bortezomib, Adriamycine, Dexamethasone (PAD) Vs VAD as Induction Treatment Prior to High Dose Melphalan (HDM) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM). ASH Annual Meeting Abstracts. 2008 November 16, 2008;112(11):653-.
17. Curran MP, McKeage K. Bortezomib: a review of its use in patients with multiple myeloma. Drugs. 2009;69(7):859-88.
18. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. Lancet. 2009 Jul 25;374(9686):324-39.
19. Conner TM, Doan QD, Walters IB, LeBlanc AL, Beveridge RA. An observational, retrospective analysis of retreatment with bortezomib for multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma. 2008 Jun;8(3):140-5.
20. Facon T, San Miguel J, Mateos MV, Hulin C. Frontline treatment in elderly patients with multiple myeloma. Semin Hematol. 2009 Apr;46(2):133-42.
21. Lonial S, Cavenagh J. Emerging combination treatment strategies containing novel agents in newly diagnosed multiple myeloma. Br J Haematol. 2009 Jun;145(6):681-708.
22. Reece DE. Recent trends in the management of newly diagnosed multiple myeloma. Curr Opin Hematol. 2009 Jul;16(4):306-12.
23. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2009 Jan 21;101(2):100-6.

## ANNEXE 1 : SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES

### Études portant sur des patients non admissibles à la greffe de cellules souches

#### Études de phase III

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats				Effets indésirables (EI) Commentaires				
<b>San Miguel JF. Étude VISTA 2008(1,12)</b>	682	Étude ouverte de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique.	Patients atteints d'un MM, non traités et non admissibles à la greffe autologue de cellules souches.	Melphalan (9 mg/m <sup>2</sup> ) et prednisone (60 mg/m <sup>2</sup> ) po die jours 1 à 4, +/- bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> ) IV jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32 d'un cycle de 6 semaines pour les cycles 1 à 4, puis jours 1, 8, 22 et 29 des cycles 5 à 9.	Résultats <sup>1</sup>	Bortezomib + MP (n=344)	MP (n=338)		<b>Bortezomib-MP vs MP</b> Effets indésirables : 46 % vs 36 % Neuropathies : 44 % vs 5 % Nausées 48 % vs 28 % Diarrhées 46 % vs 17 % Constipation 37 % vs 16 % Vomissements 33 % vs 16 %				
					Temps écoulé jusqu'à la progression <sup>*</sup>	24 mois	16,6 mois	p<0,001 HR=0,48					
					Taux de réponse ( <i>per protocol</i> ) <sup>‡</sup>	(n=337)	(n=331)	p<0,001					
					Réponse partielle et complète	71 %	35 %						
					Réponse complète	30 %	4 %	p<0,001					
					Durée de la réponse <sup>‡</sup>	(n=337) 19,9 mois	(n=331) 13,1 mois	NR					
HR : Rapport de risques (hazard ratio) ; NR : non rapporté					Temps écoulé avant une 2 <sup>e</sup> thérapie <sup>*</sup>	Non atteint	20,8 mois	p<0,001					
					Survie globale <sup>*</sup> (après un suivi médian de 36,7 mois)	Non atteinte	43,1 mois	P<0,001 HR=0,653					

\*: Résultats présentés selon l'intention de traiter, selon les critères de l'European Group for Blood and Marrow Transplantation ;

‡ : Résultats présentés par protocole (*per protocol analysis*), selon les critères de l'European Group for Blood and Marrow Transplantation.

## Études de phase III en cours - Abrégés et présentations à des congrès

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Palumbo (13)	393	Étude de phase III ouverte, multicentrique, à répartition aléatoire, comparative.	Patients atteints d'un MM, non traités et non admissibles à la greffe autologue de cellules souches.	VMPT (n=193) vs VMP (n=200) Melphalan (9 mg/m <sup>2</sup> ) et prednisone (60 mg/m <sup>2</sup> ) po die jours 1 à 4, + bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> ) IV jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32 d'un cycle de 6 semaines pour les cycles 1 à 4, puis jours 1, 8, 22 et 29 des cycles 5 à 9, +/- thalidomide 50 mg die jours 1-42. Amendement au protocole pendant l'étude. Le schéma d'administration du bortezomib est devenu 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de 5 semaines.	Analyse en intention de traiter : VMPT vs VMP  Objectif primaire : survie sans progression Survie sans progression à 2 ans : 83,9 % vs 75,7 % (HR=0,73, IC95 % (0,38-1,42), p=0,35 Survie sans progression à 2 ans (à la suite de l'amendement) : 86,8 % vs 78,1 % (HR=0,65, IC95 % (0,24-1,8), p=0,41  Taux de réponse VGPR : 55 % vs 42 % p=0,02 CR 31 % vs 16 % p=0,03  Avec schéma suite à l'amendement : VGPR : 59 % vs 37 % p=0,004 CR 28 % vs 10 % p=0,004	L'incidence d'effets indésirables de grade 3-4 était la même dans les 2 groupes.  VMPT vs VMP Neutropénie 36 % vs 31 % Thrombocytopénie 20 % vs 19 % Neuropathie périphérique 18 % vs 12 % Infections 14 % vs 10 %  Neuropathies de grade 3 et 4 réduites avec le schéma hebdomadaire de bortezomib après l'amendement.  Résultats préliminaires seulement; étude non publiée.

## Études portant sur des patients admissibles à la greffe de cellules souches

Aucune étude de phase III n'a été publiée à ce jour (L'étude de Harousseau est actuellement sous presse)

Études de phase III en cours - Abrégés et présentations à des congrès

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Cavo, 2007 (résultats préliminaires)(15)	234	Étude de phase III, multicentrique, comparative.	Patients atteints d'un MM, non traités, admissibles à une greffe autologue de cellules souches.	<p>VTD (n=92) vs TD (n=95) x 3 cycles en traitement d'induction pré-greffe</p> <p>VTD : Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> iv jours 1, 4, 8, et 11, + Dex, 40 mg jours 1-2,4-5,8-9,11-12; Thal 200 mg die jours 1-63 versus</p> <p>TD : Thal 200 mg die + Dex 40 mg jours 1-4, 9-12</p>	<p>Taux de réponse après l'induction et avant la greffe : CR+nCR :</p> <p>VTD 38 % vs 7 % TD (P&lt;0,001)</p> <p>VGPR :</p> <p>VTD 60 % vs 25 % TD (P&lt;0,001)</p> <p>Taux de réponse après la greffe</p> <p>CR (p=0,02)</p> <p>CR+nCR (p=0,05)</p>	<p>Prophylaxie avec acyclovir dans les 2 groupes.</p> <p>Effets indésirables de grade 2 et 3 similaires entre les 2 groupes.</p> <p><b>Analyse intérimaire seulement</b></p>

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
<b>Sonneveld (HOVON-65)(16)</b> Résultats préliminaires	833	Étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, comparative.	Patients avec MM de stade Salmon & Durie (SD) II ou III, âgés de 18 à 65 ans, non traités, admissibles à une autogreffe.	<p><b>VAD</b> x 3 ou <b>PAD</b> x 3 en traitement d'induction</p> <p><b>VAD</b> : vincristine 0,4 mg, doxorubicine 9 mg/m<sup>2</sup> jours 1–4, dexamethasone 40 mg jours 1–4, 9–12, et 17–20</p> <p><b>PAD</b> : bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> jours 1,4,8,11, doxorubicine 9 mg/m<sup>2</sup> jours 1–4, dexamethasone 40 mg jours 1–4, 9–12, et 17–20</p>	<p>Résultats de la réponse après l'induction et la première greffe autologue (n=300)</p> <p>CR : 5 vs 0 % p=0,05 ≥VGPR : 41 % vs 17 % p=0,14 ≥ PR : 80 % vs 64 % p=0,01</p>	<p>Mobilisation de cellules souches avec cyclophosphamide 1 g/m<sup>2</sup> et filgrastim. Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> iv pour 1 ou 2 doses.</p> <p>Entretien de thalidomide 50 mg po die (bras VAD) ou de bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> iv q 2 semaines (bras PAD) ensuite pendant 2 ans.</p> <p>PAD vs VAD Neuropathie 38 % vs 21 % Fièvre 30 % vs 24 % Embolie pulmonaire 6 % vs 10 %</p>

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
<b>Harousseau 2007 + 2008 (Moreau 2010) IFM 2005-001(14)</b>	482	Étude de phase III, ouverte, multicentrique, à répartition aléatoire et comparative.	Patients atteints de MM, non traités, admissibles à une greffe autologue de cellules souches.	Vel-Dex vs VAD  Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> jours 1, 4, 8, 11 + Dex 40 mg po die jours 1-4, 9-12 versus Vincristine 0,4 mg jours 1-4, doxorubicine 9 mg/m <sup>2</sup> jours 1-4, Dex 40 mg jours 1-4, 9-12, 17-20.	(résultats des premiers 382 patients) Mis à jour lors d'une présentation ASCO 2008.  Vel-Dex vs VAD ; réponse à l'induction CR+nCR 19,3 % vs 7,8 % p=0,0004 ≥ VGPR : 46,6 % vs 19,2 % p<0,0001  Réponse à la 1 <sup>e</sup> autogreffe : CR + nCR 35 % vs 23,3 % p=0,0063 VGPR 63,2 % vs 43,8 % p<0,0001  Suivi de 18 mois Survie sans progression à un an : 90,7 % vs 87,5 %  Survie à un an : 95,3 % vs 91,7 %	L'article est présentement sous presse dans le JCO de 2010.  Il y avait en réalité 4 groupes. Les groupes Vel-Dex et VAD étaient divisés en deux et recevaient, ou non, une consolidation à base de cisplatin, étoposide et de cyclophosphamide.. L'ajout de DCEP a augmenté un peu le taux de réponse, mais VAD+DCEP est inférieur à Vel-Dex seul.  Vel-Dex > Vad chez tous les sous-groupes de patients, y compris les moins bons risques.  Effets indésirables de grade 3 similaires entre les 2 groupes : 38,2 % vs 40,6 %. Effets indésirables sérieux : 25,2 % vs 31 % Neuropathie 35,3 % vs 22,6 %.

## ANNEXE 2

### Définitions

Taux de réponse utilisés dans les études du MM, basés sur l'International Myeloma Working Group uniform response criteria<sup>1</sup>

Abréviation	Définition en anglais	Traduction libre en français
CR	<i>Complete response</i>	Réponse complète
nCR*	<i>Near complete response</i>	Réponse presque complète
PR	<i>Partial response</i>	Réponse partielle
VGPR	<i>Very good partial response</i>	Très bonne réponse partielle
PD	<i>Progressive disease</i>	Progression

\* : ancienne définition

<sup>1</sup> Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20(10).