



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

BORTÉZOMIB (PS-341, VELCADE^{MD})

Évaluation complète

Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 22 septembre 2005

Le PGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	3
SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION	4
SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT	5
SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	6
3.1 MÉCANISME D'ACTION	6
3.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
3.2.1 Dose adulte : 2 régimes ont été étudiés	6
3.2.2 Administration	6
SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES	7
4.1 PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	7
SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE	8
5.1 ÉTAT DE LA LITTÉRATURE DANS LE MYÉLOME MULTIPLE	8
5.2 ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ DU BORTÉZOMIB DANS LE MYÉLOME MULTIPLE RÉCIDIVANT	8
SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ	11
6.1 EFFETS INDÉSIRABLES SÉRIEUX	11
6.2 PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS	12
6.2.1 Précautions.....	12
6.2.2 Contre-indications.....	12
6.2.3 Données dans la grossesse et l'allaitement.....	12
SECTION 7. ÉVALUATION DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES	13
SECTION 8. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES	14
8.1 COÛTS	14
8.2 DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES	14
SECTION 9. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS	15
SECTION 10. AUTEURS ET RÉVISEURS	16
SECTION 11. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	17
ANNEXE 1 QUESTION D'INTÉRÊT ET CRITÈRES D'INCLUSION/EXCLUSION	18
ANNEXE 2 MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE DE LITTÉRATURE ET RÉFÉRENCES	19
ANNEXE 3 ÉTUDES DE PHASES II	20
ANNEXE 4 ÉTUDES DE PHASES III	21
ANNEXE 5 LEXIQUE	22

RÉSUMÉ

- ◆ Le myélome multiple est une forme de cancer de la moelle osseuse dont la survie avec la thérapie conventionnelle est estimée à 3 à 4 ans. Aucun traitement curatif n'est disponible. Au Canada en 2004, on dénombrait 1850 nouveaux cas de myélome multiple¹. Le ratio décès /cas déclarés est estimé à 0.68.
- ◆ Le bortézomib est le premier agent inhibiteur du protéasome, un traitement innovateur issu d'une nouvelle technologie. L'efficacité dans le myélome multiple récidivant ou réfractaire, un stade de la maladie au pronostic pauvre, est encourageante.
- ◆ Deux études de phase II ont mené à l'approbation du bortézomib dans le traitement du myélome multiple aux États-Unis et au Canada.. Indication : traitement du myélome multiple chez des patients ayant reçu au moins une ligne de traitements préalable et ayant récidivé ou progressé lors du dernier traitement. Le taux de réponse globale se situe entre 33 et 50% dans une étude, et 35% dans l'autre; la durée de la réponse est estimée à 12 mois^{2,3}. Cette réponse au bortézomib est indépendante du sexe, du type de myélome, de la présence ou non de la microglobuline beta2 sérique ou des traitements reçus précédemment. Les patients âgés de plus de 65 ans ont démontré un taux de réponse plus faible (19% versus 32%, p=0.06)³. Les patients ayant plus de 50% de cellules plasmocytaires dans la moelle osseuse au moment du début du bortézomib ont aussi eu une réponse plus faible (20% versus 35%, p=0.03)³. Environ 33% des patients requièrent une diminution de dose et 63% ont au moins un traitement retardé en raison de la toxicité, notamment neuropathies et diarrhée. Le taux d'abandon est élevé (environ 20%).
- ◆ Le bortézomib n'est pas un traitement curatif, les résultats des études publiées n'avaient pas pour objectif l'évaluation de la survie, mais plutôt la réponse globale.
- ◆ L'effet additif de la dexaméthasone au bortézomib n'est pas clairement établi. Dans les études pré cliniques, il y aurait une possibilité de synergie entre les deux agents.
- ◆ Une étude de phase III, comparant l'effet du bortézomib et de la dexaméthasone en deuxième ligne du myélome multiple récidivant démontre une légère supériorité du bortézomib (étude APEX)^{4,5}. Le temps écoulé jusqu'à l'évolution de la maladie à l'analyse finale était de 6,2 mois versus 3,5 mois pour le groupe dexaméthasone, soit un gain de 2,7 mois. On note une différence significative dans la survie à 1 an. La FDA a modifié l'indication en mars 2005 suite à l'analyse de cette étude en faveur de l'utilisation du bortézomib en deuxième ligne du myélome multiple.
- ◆ D'autres études en cours devraient permettre de mieux connaître la place de cet agent dans tous les stades du myélome multiple.

Recommandation PGTM :

Le PGTM recommande l'utilisation du bortézomib dans le myélome multiple récidivant ou résistant, ainsi :

- ◆ En monothérapie lors d'une maladie récidivante ou encore réfractaire.
- ◆ Le bortézomib ne doit pas être utilisé en première intention, seul ou en combinaison, en dehors d'un contexte de recherche.
- ◆ Le traitement devrait être tenté pour deux cycles. Une réévaluation de la réponse devra ensuite être faite pour évaluer la pertinence de la poursuite du traitement ou de l'ajout de la dexaméthasone. L'ajout de la dexaméthasone lorsque la maladie demeure progressive après deux cycles ou que la maladie demeure stable après quatre cycles de bortézomib est recommandé.
- ◆ L'utilisation initiale de bortézomib devrait être au dosage standard de 1,3 mg/m² aux jours 1, 4, 8 et 11, chaque 21 jours, pour un total de huit cycles.

SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION

Le myélome multiple représente une forme de cancer, survenant en moyenne vers l'âge de 68 ans. Il n'existe aucun traitement curatif pour cette maladie et la survie, malgré le traitement de première ligne avec la chimiothérapie, est d'environ 4 ans.

Le bortézomib est un agent anti-tumoral de nouvelle génération, inhibiteur du protéasome, nouvellement commercialisé au Canada. Il est indiqué dans le traitement du myélome multiple, récidivant ou résistant à la chimiothérapie.⁶

Des études de phase III sont en cours ainsi que des études pharmacologiques et pharmacocinétiques. La description de la question d'intérêt sur laquelle porte l'évaluation est disponible à l'annexe 1. Le but du présent document est d'évaluer les données probantes sur l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation du bortézomib dans le myélome multiple récidivant ou réfractaire.

SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Nom générique	Bortézomib
Nom commercial	VELCADE^{md}
Dose(s) et forme(s) pharmaceutique(s) disponible(s)	Poudre lyophilisée pour injection
Nom du manufacturier	Canada : Jansen Ortho/Ortho Biotech États-Unis et Europe : Millenium Pharmaceutiques
Classe pharmacologique	Antinéoplasique (AHFS 10:00)

Statut et indication selon les agences gouvernementales	Direction des produits thérapeutiques (DPT) de Santé Canada:	Information médicale du manufacturier indication(s) officielle(s) au Canada	Food and Drug Administration (FDA) www.fda.gov/cder/foi/label/2005	Communauté Européenne (CE) : www.emea.eu.int/index/indexh1.htm	RAMQ	BC Cancer Agency ⁷	Cancer Care Ontario
Myélome multiple récidivant ou récalcitrant		myélome multiple récidivant ou résistant (2 et 3 ^{ième} ligne)	2 ^{ième} ligne (après une première ligne de traitement)	3 ^{ième} ligne	∅	3 ^{ième} ligne	∅
Date d'approbation	27 janvier 2005		25 mars 2005	26 avril 2004		Août 2004	

SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

3.1 Mécanisme d'action⁸

Le bortézomib est un inhibiteur sélectif et spécifique du protéasome-26S. Le protéasome-26S exerce un effet sur un grand nombre de protéines régulatrices qui jouent un rôle dans la croissance tumorale⁹. En dégradant les protéines endommagées, la croissance des cellules cancéreuses est diminuée, l'inactivation des gènes et protéines essentielles aux cellules cancéreuses est ainsi obtenue¹⁰⁻¹². Le bortézomib exerce un effet stabilisateur sur la dégradation des protéines et court-circuite la prolifération cellulaire. Le bortézomib cible les cellules du myélome multiple en régularisant à la hausse les molécules impliquées dans la cascade proapoptique et en régularisant à la baisse la transcription des molécules qui encourage la croissance et la survie des cellules malignes⁸. Le bortézomib affecte également le NF- κ B, qui est un modulateur de la croissance cellulaire aussi affecté par le protéasome. Les études in vitro ont démontré que l'inhibition du protéasome empêche le NF- κ B d'exprimer la résistance aux médicaments antinéoplasiques, d'où la synergie escomptée avec certains agents tels la doxorubicin, le melphalan et la dexaméthasone⁸. Le bortézomib est le premier agent inhibiteur du protéasome utilisé chez l'humain¹³.

3.2 Posologie et administration⁶

3.2.1 Dose adulte : 2 régimes ont été étudiés

- ♦ 1,3 mg/m² en bolus iv (3-5 secondes) aux jours 1,4,8,11 d'un cycle de 21 jours pour un maximum de 8 cycles. Ce régime est le mieux documenté.³
- ♦ 1 mg/m² en bolus iv aux jours 1,4,8,11 d'un cycle de 21 jours pour un maximum de 8 cycles.²

3.2.2 Administration

La fiole de 3,5 mg doit être reconstituée avec 3,5 ml de NaCl 0,9% pour obtenir une solution à 1mg/mL. Une fois reconstituée, la solution peut être conservée pour au plus 8 heures à 25°C. La solution peut être conservée en seringue pendant 3 heures.¹⁴ Une récente étude a évalué la stabilité du bortézomib lorsque dilué et a conclu à une stabilité chimique adéquate jusqu'à 5 jours après la dilution²⁰. Injecter IV directe en 3-5 secondes. Notons la perte possible de 30 à 50% de la fiole à chaque fois si pas d'autres doses prévues dans les 5 jours suivant la dilution.

SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

4.1 Paramètres pharmacocinétiques ¹¹

La FDA a procédé à l'approbation rapide du bortézomib en 2003, exigeant cependant des essais pharmacologiques et pharmacocinétiques de la part du manufacturier américain Millenium. Les résultats de ces études doivent être rendus publics en 2005. Santé Canada a approuvé le produit sous condition que le fabricant publie des résultats d'études de phase III allant dans le même sens que les études de phases II.

Paramètres	Valeurs normales
T ½ élimination	9 -15 hres
Durée de l'inhibition des protéasomes	48-72 hres
Liaison protéine plasmatique	83%
Volume distribution	Extensif
Métabolisme	Hépatique
Isoenzymes du CYP-450 impliqués	3A4, 2D6, 2C19, 2C9, 1A2
Excrétion	Urine et bile

SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE

5.1 *État de la littérature dans le myélome multiple*¹⁵

Le myélome multiple est un cancer des cellules plasmocytaires où la moelle osseuse est envahie de tumeurs qui produisent des anticorps anormaux qui s'accumulent dans le sang ou dans l'urine. Le myélome multiple demeure à ce jour incurable. La maladie récidive dans la majorité des cas, ce qui contribue à une survie totale médiane ne dépassant pas 3 années avec la chimiothérapie conventionnelle. La survie dépend de l'âge au moment du diagnostic.

Le traitement actuel est destiné à prévenir et soulager les symptômes, détruire les cellules plasmocytaires anormales, et ralentir la progression de la maladie. La chimiothérapie de première ligne inclut soit un agent alkylant seul (melphalan ou cyclophosphamide) combiné ou non à un corticostéroïde (prednisone), ou un régime combiné contenant plusieurs agents de chimiothérapie comme le « VAD » (vincristine, doxorubicine, dexaméthasone). Les traitements sont palliatifs et améliorent les symptômes, sans toutefois améliorer la survie.

Le traitement de deuxième ligne comprend la greffe autologue de cellules souches, option souvent limitée par l'état de santé du patient, la thalidomide (avec ou sans dexaméthasone) ou la reprise de chimiothérapie. Les options thérapeutiques pour les patients qui rechutent après la greffe autologue de cellules souches associées à la chimiothérapie et la prise de thalidomide se limitent pratiquement aux soins de confort¹².

5.2 *Évaluation de l'efficacité du bortézomib dans le myélome multiple récidivant*

Six études cliniques de phase I impliquant le bortézomib dans des cancers hématologiques ont été complétées ou sont en cours. Dans les études de phase I, le bortézomib était administré à raison d'une dose ou deux doses hebdomadaires jusqu'à 4 semaines consécutives. L'hypotension et les syncopes augmentaient proportionnellement aux augmentations de doses. La diarrhée et les neuropathies étaient les effets indésirables reliés à la dose aux posologies bihebdomadaires¹⁶.

Deux études cliniques de phase II ont conduit à l'approbation du bortézomib dans le myélome multiple récidivant ou résistant à la chimiothérapie (2 et 3^{ème} ligne)^{2,3}.

La première étude de Jagannath et al (CREST) a testé 54 patients randomisés entre deux régimes posologiques. Les patients étaient en rechute après une première ligne de traitement ou réfractaires à la thérapie. La durée du myélome multiple depuis le moment du diagnostic était de deux ans. Les patients pouvaient se faire prescrire de la dexaméthasone ou non. Le taux de réponse complète et partielle varie entre 19 et 50% (tableau 1).² La durée de la réponse globale pour le groupe 1.3 mg/m² était de 13.7 mois et de 9.5 mois pour le groupe 1.0 mg/m². La survie médiane pour le groupe 1 mg/m² est de 26.7 mois mais n'était pas calculable pour le groupe 1.3 mg/m² après 26 mois de suivi.

Les patients de l'étude de Richardson et al (SUMMIT) souffraient d'un myélome multiple dont la durée moyenne depuis le diagnostic était de 4 années, et l'étude a regroupé 202 patients avec myélome multiple récidivant ou résistant³. Les patients avaient été traités plus agressivement que dans l'étude de Jagannath avec en moyenne 6 traitements préalables à l'essai du bortézomib. Les auteurs ont utilisé le « Blade response criteria » pour évaluer la réponse (CR+PR) au bortézomib, échelle non validée mais utilisée pour évaluer la réponse à la transplantation de moelle osseuse, et également reconnue par la FDA. Le taux de réponse globale observé (CR+PR) est de 35%. Ce taux de réponse a été corrigé à 27,7% par la FDA après exclusion de certains patients, pour manque de

données. La durée moyenne de la réponse est de 12 mois, pour les 67 (de 202 au départ) patients avec réponse. Les données sur l'évolution de la qualité de vie (globale et physique) semblent démontrer une amélioration chez les répondants (réponse complète ou partielle N=49), mais une détérioration chez les non répondants (avec maladie progressive N=23). Les données statistiques ne sont cependant pas disponibles. La proportion des patients qui n'ont pu être évalués pour cette variable est forte (39%). Ces données de qualité de vie ne sont pas retenues dans l'analyse.

Un faible pourcentage de patients (4%) a expérimenté une réponse complète, ce qui constitue une amélioration similaire à ce qu'on s'attend avec un traitement de melphalan à haute dose.^{2,3}

Tableau-1 : Résumé de 2 études de phase II ayant mené à l'approbation du bortézomib

	CREST Jagannath (n=54)		SUMMIT Richardson (n=193)	Commentaires
	1mg/m ²	1.3 mg/m ²	1.3 mg/m ²	
Réponse globale		50%	35%	
Réponse complète objectivée par immunofixation			4%	
Réponse partielle	19%	35% (46%*)	18%	* : 46% en combinaison avec Dexa
T écoulé jusqu'à évolution de la maladie			7 mois	
Durée de réponse	9.5 mois	13.7 mois	12 mois	Summit : IC : 1,3 à 16,7 mois
Survie médiane	26.7 mois	Non calculable à 26 mois	16 mois	
Dexaméthasone ajoutée	57%	46%	37%	
Réduction de doses	11%	35%		
Abandon pour E ²		22%	18%	
Abandon pour progression		20%	27%	

Les résultats très attendus de l'étude multicentrique randomisée de phase III APEX sont maintenant publiés¹⁹.

Les patients étaient porteurs d'un myélome multiple réfractaire à 1 à 3 lignes de traitement antérieur. Ils étaient randomisés à recevoir du bortézomib à raison de 1,3 mg/m² iv les jours 1, 4, 8 et 11 pour les 8 premiers cycles de 21 jours puis aux jours 1, 8, 15, 22 pour les 3 cycles suivants, ou encore de la dexaméthasone 40 mg po les jours 1-4, 9-12 et 17-20 pour les 4 premiers cycles de 35 jours puis aux jours 1-4 des cycles 5 à 9. L'objectif primaire de l'étude était de comparer le temps écoulé jusqu'à l'évolution de la maladie. Les multiples objectifs secondaires tentaient d'évaluer la survie globale et la survie à 1 an, le taux de réponse (réponses complètes et partielles), la durée de la réponse, le temps pour confirmer les premiers signes de réponse, le temps pour une première infection de grade 3 ou plus, l'incidence d'une infection de grade 3 ou plus et le temps pour une première atteinte osseuse. La randomisation a été stratifiée pour le nombre de traitements antérieurs (1 ou >1), le temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie du dernier traitement reçu (< 6 mois ou > 6 mois) et les valeurs

de β -microglobulines. Les 2 groupes de patients étaient similaires à la base. Trente-huit pourcent des patients n'avaient reçu qu'une première ligne de traitement et 67% des patients avaient reçu une greffe de cellules souches.

Le temps écoulé jusqu'à l'évolution de la maladie était de 6.2 mois pour le groupe bortézomib et de 3.5 mois pour le groupe dexaméthasone (RR 0.55, $p < 0.001$). Le taux de réponse n'inclut pas tous les patients de l'étude. Le taux de réponse incluant les réponses complètes et partielles était de 38% dans le groupe bortézomib et de 18% pour le comparateur. La survie globale à un an était de 80% pour le groupe bortézomib et de 66% pour le groupe dexaméthasone ($p = 0.003$). L'analyse de survie globale inclut les 147 patients du groupe de dexaméthasone (44%) ayant progressé et qui ont par la suite reçu du bortézomib. Il n'y avait pas de différences significatives entre les 2 groupes pour les événements osseux ou pour l'incidence des infections de grade 3 ou plus. Le temps écoulé pour une première atteinte osseuse n'a pas pu être évalué. Les résultats des analyses de sous-groupes sont présentés dans le tableau plus bas.

Tableau-2 Aperçu de l'étude APEX ¹⁹

	Bortézomib	Dexaméthasone	RR	P
Efficacité	(n=333)	(n=336)		
Temps écoulé jusqu'à l'évolution de la maladie, mois	6.2	3.5	0.55	<0.0001
1 ligne de traitement préalable (mois)	7.0 (n=132)	5.6 (n=119)	0.56	0.002
> 1 ligne de traitement préalable	4.9 (n=200)	2.9 (n=217)	0.55	<0.001
Survie à 1 an, %	80%	66%		0.003
Survie à 1 an lorsqu'une ligne de traitement préalable, %	89%	72%	0.57	0.001
Survie à 1 an lorsque > 1 ligne de traitement préalable, %	73%	62%		0.01
Réponse complète, (RC) % (n/N)	6 (20/315)	1 (2/312)		0.0001
RC 1 ligne de traitement préalable	6 (8/128)	2 (2/110)		0.08
> 1 ligne de traitement préalable, %	6 (12/187)	0 (0/202)		0.0002
CR/réponse partielle (RP)% (n/N)	38 (121/315)	18 (56/312)		<0.0001
1 ligne de traitement préalable, %	45 (57/128)	26 (29/110)		0.003
> 1 ligne de traitement préalable, %	34 (64/187)	13 (27/202)		<0.0001
Délai avant réponse (jours)	43	43		NC
Durée de la réponse	8 mois	5.6 mois		

RR : Rapport de risque

NC : non calculé

Une grille résumée des études publiées est disponible à l'annexe III du présent document.

SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ

6.1 Effets indésirables sérieux

Dans l'étude APEX, les effets indésirables de grade 3 ont été statistiquement et cliniquement plus importants avec le bortézomib qu'avec la dexaméthasone. Trente-sept pourcent des patients du groupe bortézomib ont dû quitter l'étude à cause des effets indésirables sérieux (entre autres la neuropathie périphérique, la thrombocytopénie et la fatigue).

Effets indésirables ¹⁹	Bortézomib		Dexaméthasone	
	Incidence globale ^{3,19}	Évènements de grade 3 [*]	Incidence globale ^{3,19}	Évènements de grade 3 [*]
Effets hématologiques				
Thrombocytopénie	35%	26%	11%	5%
Leucopénie	19%	12%		1%
Anémie	26%	9%	22%	10%
Effets au système nerveux central				
Céphalées	26%	1%	13%	1%
Neuropathie périphérique	36%	7%	9%	<1%
Douleurs des extrémités	15%	2%	7%	1%
Fatigue	42%	5%	32%	4%
Paresthésies	21%	2%	8%	0
Effets gastro-intestinaux				
Nausée	57%	2%	14%	0
Diarrhée	57%	7%	21%	2%
Constipation	42%	2%	15%	1%
Vomissement	35%	3%	6%	1%
Anorexie	23%	3%	4%	<1%
Déshydratation	10%			
Effets respiratoires				
Dyspnée	21% 20%	1% 5%	11% 17%	1% 3%
Effets cardio-vasculaires				
hypotension	12%			
œdème	25%			
Autres ³				
Effets cutanés : rash	18%	1%	6%	0
Fièvre	35%	2%	16%	1%
Insomnie	18%	<1%	27%	2%

* National Cancer Institute Common toxicity criteria : lien disponible à l'annexe 4

Tableau de modification des doses si toxicité : Bortézomib et effets indésirables¹⁴

Sévérité des symptômes	
Toxicité NON hématologique de grade 3 (excepté les neuropathies)	-Suspension du traitement ad résolution toxicité -Ré initier la thérapie après diminution de 25% de la dose, ainsi : 1,3 mg/m ² diminué à 1 mg/m ² 1 mg/m ² diminué à 0,7 mg/m ²
Toxicité hématologique de grade 4	-Suspension du traitement ad résolution toxicité -Ré initier la thérapie après diminution de 25% de la dose.
Neuropathie périphérique	
Grade 1 (paresthésie et/ou perte de réflexe) sans douleur ou perte de fonction	-aucune modification
Grade 2 avec douleur ou diminution de fonctionnalité	-réduire la dose de 25%.
Grade 3 (interférence avec AVQs*)	Suspension du traitement ad résolution toxicité, ensuite réintroduire à la dose de 0,7 mg/m ² , <u>une</u> fois semaine
Grade 4 (perte sensorielle permanente)	Arrêt de la thérapie

Si neuropathie périphérique présente avant l'initiation du bortézomib, mesurer risques et bénéfices potentiels.

*AVQs : activités de la vie quotidienne

6.2 Précautions et contre-indications

6.2.1 Précautions

- ◆ pas de prémédication de routine
- ◆ Insuffisance rénale : n'existe pas d'information spécifique pour les insuffisants rénaux sévères ou l'hémodialyse. Des données limitées indiquent que l'inhibition des protéasomes n'est pas affectée si la créatinine sérique s'élève (220 µmol/L).
- ◆ Insuffisance hépatique : la clairance hépatique du bortézomib peut diminuer si insuffisance hépatique; monitorer de près.
- ◆ Réactivation de l'hépatite B : détection des HBsAg et HbcAb

6.2.2 Contre-indications

- ◆ Présence d'infection systémique active
- ◆ Vaccination : vaccins vivants contre-indiqués

6.2.3 Données dans la grossesse et l'allaitement

- ◆ Par manque de donnée, bien que le bortézomib n'ait pas démontré de propriétés tératogéniques chez les rats, on recommande aux hommes et aux femmes en âge de procréer d'utiliser un contraceptif pendant le traitement et dans les 3 mois suivant le traitement.
- ◆ Le bortézomib devrait être évité durant la grossesse à moins que les bénéfices ne surpassent les risques pour le fœtus.
- ◆ Le passage du bortézomib dans le lait maternel est inconnu. L'allaitement est déconseillé à moins que les bénéfices ne surpassent les risques pour le nourrisson.

SECTION 7. ÉVALUATION DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES

Les deux études de phase II présentées en annexe comprennent certains biais. Aucune comparaison directe n'est disponible, et les études n'ont pas été effectuées à l'aveugle. Compte tenu du pronostic pauvre (myélome multiple récidivant ou résistant), ces devis sont acceptables, comme c'est souvent le cas en oncologie.

L'étude de Richardson et al ³ comporte des biais de sélection et de confusion qui sont inhérents au devis (phase II, pas de comparatif pré-établi). Les abandons et les raisons d'abandon sont mentionnés dans le texte. Le biais de performance est possiblement présent par rapport à l'ajout de dexaméthasone, bien qu'une échelle valide ait été utilisée. Les traitements n'étaient pas administrés à l'insu. Les biais de détection et d'abandon sont négligeables. L'échelle Blade utilisé pour juger de la réponse globale n'est pas validée et est destinée à l'évaluation de la réponse lors de greffe de cellules souches. Cependant, la FDA et les experts s'entendent pour rejeter ce biais potentiel.¹⁴

L'étude de Jagannath et al ² comporte un biais de performance, puisque le traitement fut administré en simple insu. Une randomisation centrale a été effectuée pour les deux groupes. Le but de l'étude n'était cependant pas de comparer les deux schémas posologiques. Des différences dans les populations de chacun des bras sont notées malgré la randomisation, ne permettant pas d'éliminer un biais de confusion. Les biais de détection et les biais d'abandon sont jugés négligeables.

L'étude APEX comporte également un biais de performance, l'étude étant ouverte et l'un des médicaments étant administré iv et l'autre per os. De plus, les patients du groupe dexaméthasone rechutant en traitement (44% du groupe) pouvaient recevoir du bortézomib en thérapie de sauvetage. On note un biais d'abandon. Les patients de l'étude ne sont pas tous répertoriés dans les résultats. Un biais de confusion s'est glissé dans l'étude. Les groupes étaient similaires au début des traitements mais lors d'une analyse post hoc, les auteurs ont découvert que 60 patients auraient dû être classifiés comme étant réfractaires à la dexaméthasone et auraient dû être exclus de l'étude. Le biais de détection a été évité car les résultats ont été analysés par un panel indépendant de 3 personnes. Une autre limite de l'étude est due à la différence des durées de traitements entre les 2 groupes. Les patients dans le groupe bortézomib pouvaient être traités jusqu'à 11 cycles alors que les patients du groupe dexaméthasone ne pouvaient recevoir que 9 cycles, causant une différence dans l'intensité des doses reçues.

SECTION 8. COÛTS ET DONNÉES PHARMACÉCONOMIQUES

8.1 Coûts

Au Canada, il coûtera 1651\$ pour acheter une fiole de 3.5 mg. Une dose moyenne est estimée à 2.2 mg ($1.73\text{m}^2 \times 1.3 \text{ mg/m}^2$), pour un coût d'environ 1050\$ par dose. Toutefois, à cause de la faible stabilité du médicament dilué, il en coûtera 1651\$ par dose si on ne peut pas récupérer le reste de la fiole. Ainsi, un cycle de 4 doses coûtera environ 6604\$ par patient. Une étude récemment publiée a démontré une stabilité chimique du médicament dilué allant jusqu'à 5 jours²⁰. Cette nouvelle donnée pourrait engendrer des économies sur le montant actuellement estimé. La deuxième ligne de traitement étant actuellement la thalidomide, les coûts d'acquisition de la thalidomide sont mentionnés à titre informatif.

Coût d'acquisition des médicaments:

Médicament	Format	Coût d'acquisition par format
Bortézomib	3.5 mg par fiole	1651.00\$
Thalidomide	50 mg par comprimé	29,97 \$ US ou 37\$ canadiens

Coût d'un traitement :

Traitement d'un cycle de 4 doses pour un patient moyen ayant une surface corporelle de 1.73m^2	Coût (\$)
Bortézomib 1.3 mg/m^2 jour 1,4,8,11 aux 21 jours	6604\$
Nombre de cycles	6 à 11 maximum : 8 cycles + 3 cycles (optionnels si répondant ^{4,5})
Thalidomide (dose moyenne de 400 mg par jour)	240.00\$US par jour ou 296.00\$ can. par jour* ou 6216.00\$ pour 21 jours

* taux de change en date du 20050622 de 0,81 \$US pour 1 \$ canadien.

8.2 Données pharmacoéconomiques

Une étude pharmacoéconomique, supportée par Millennium Pharmaceutique, suggère que l'utilisation du bortézomib procure une option de traitement « coût efficace » lorsque comparée à la thérapie de support et à la thalidomide¹⁷ pour le myélome multiple récidivant ou résistant. Le bortézomib pour le ratio « coût/année de vie gagnée » serait la meilleure option parmi les thérapies actuellement disponibles dans le myélome multiple de deuxième et troisième ligne. Cette conclusion ne peut être entérinée, puisque cette étude est fortement biaisée par sa méthodologie, à savoir l'extrapolation des données de survie basée sur l'opinion de 6 experts anonymes et dont l'affiliation n'est pas connue. La dose de maintien de la thalidomide (comparateur) n'est pas standardisée dans la littérature¹⁵. Les trois variables utilisées dans l'analyse pharmacoéconomique sont la survie estimée à l'aide des données des études présentées en annexe 2, les coûts d'acquisition des traitements et les coûts des traitements associés aux effets secondaires estimés. Les données provenant de l'étude APEX sont utilisées pour un complément d'information économique puisque c'est la seule étude présentant des données comparatives.

Variables	Bortézomib	Dexaméthasone	Différence
Temps écoulé jusqu'à l'évolution de la maladie	6,2 mois	3,5 mois	2,7 mois
Coût / patient (estimé à 8 cycles)	52 832\$	160 \$	52 672\$

Coûts estimés dans chaque CHUs selon le nombre de patients à traiter par année (8 cycles) :

	CHUM	CHUQ	CHUS	CUSM	Total des 4 CHUs
Nombre de patients / année	12	10	10	44	76
Coûts	12 X 52 832= 633 984 \$	10 X 52 832= 528 320 \$	10 X 52 832= 528 320 \$	44 X 52 832= 2 324 608 \$	4 015 232 \$

SECTION 9. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

Le myélome multiple est caractérisé par une prolifération de cellules plasmocytaires dans la moelle osseuse. La totalité des patients vont rechuter en raison de la résistance des cellules tumorales aux diverses thérapies. Ces résistances sont reliées soit à une résistance inhérente aux cellules soit au micro environnement de la moelle osseuse. Avec la thérapie conventionnelle on estime la survie moyenne à 3 à 4 ans.

Le bortézomib est le premier agent inhibiteur du protéasome 26S utilisé en clinique.

Les objectifs primaires des études de phases II ont porté sur la réponse globale au traitement. La survie médiane était un objectif secondaire. Dans le myélome multiple réfractaire, le bortézomib provoque une réponse complète ou partielle d'une durée moyenne de 12 mois chez environ 35% des patients qui ont reçu au moins deux lignes de traitements auparavant et ayant progressé lors du dernier traitement. L'efficacité est basée sur les taux de réponse qui reflète le bénéfice clinique. La FDA a exclu de l'analyse certains patients de l'étude de Richardson et al (9/193), et recalculé le taux de réponse à 28%. Un faible pourcentage de patients (4%) ayant atteint une réponse complète, cela constitue une amélioration inespérée dans ce stade du myélome multiple.

L'étude de phase III, APEX, a évalué le temps écoulé jusqu'à l'évolution de la maladie (TTP). Les résultats démontrent un avantage statistiquement significatif mais de faible ampleur (2.7 mois) pour le groupe bortézomib par rapport au groupe dexaméthasone, chez des patients souffrant de myélome multiple ayant reçu au moins une ligne de traitement au préalable. La survie à 1 an était significativement supérieure pour le groupe bortézomib. Les effets indésirables de grade 3 et 4 sont très importants avec le bortézomib. La FDA a modifié l'indication suite à l'analyse des données de APEX^{4,5}.

Plusieurs études sont en cours actuellement, soit 43 impliquant le bortézomib en date du 12 janvier 2005¹⁸. Neuf de ces études portent sur le myélome multiple.

Recommandation PGTM :

Le PGTM recommande l'utilisation du bortézomib dans le myélome multiple récidivant ou résistant, ainsi :

- ◆ En monothérapie lors d'une maladie récidivante ou encore réfractaire.
- ◆ Le bortézomib ne doit pas être utilisé en première intention, seul ou en combinaison, en dehors d'un contexte de recherche.
- ◆ Le traitement devrait être tenté pour deux cycles. Une réévaluation de la réponse devra ensuite être faite pour évaluer la pertinence de la poursuite du traitement ou de l'ajout de la dexaméthasone. L'ajout de la dexaméthasone lorsque la maladie demeure progressive après deux cycles ou que la maladie demeure stable après quatre cycles de bortézomib est recommandé.
- ◆ L'utilisation initiale de bortézomib devrait être au dosage standard de 1,3 mg/m² aux jours 1, 4, 8 et 11, chaque 21 jours, pour un total de huit cycles.

SECTION 10. AUTEURS ET RÉVISEURS

Auteurs principaux :

Sylvie Desgagné, B.Pharm., M.Sc., Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)
Nathalie Letarte, B.Pharm., M.Sc., Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Auteur section grossesse et allaitement :

Catherine Dehaut, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-SJ)

Réviseur principal :

Dr Richard Leblanc, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Réviseurs (comité scientifique PGTM) :

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-SJ)
Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
Catherine Dehaut, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-SJ)
Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)
Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
Dre Christine Gauthier, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Titre du document :

Bortézomib (VELCADE^{MD})

Version du :

Mise à jour le 22 septembre 2005

Approbation par le comité scientifique :

23 juin 2005, dernières modifications approuvées le 22 septembre 2005

Disponible sur le site web du PGTM à www.pgtm.qc.ca

SECTION 11. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. Statistiques canadiennes sur le cancer. 2004. (Accessed 12 janvier 2005, at www.cancer.ca)
2. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortézomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004;127(2):165-72.
3. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortézomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(26):2609-17.
4. Richardson P SP, Schuster MW, et al. Bortézomib vs. dexaméthasone in relapsed multiple myeloma: a phase 3 randomized study. New Orleans; 2004 June 5-8, 2004. Report No.: Abstract 6511.
5. Richardson P SP, Irwin D, et al. Bortézomib demonstrates superior efficacy to high-dose dexaméthasone in relapsed multiple myeloma: final report of the APEX study. In: Program and abstracts of the 46th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 4-7, 2004; San Diego, California; December 4-7, 2004. p. Abstract 336.5.
6. (NHSC) Nhsc. bortézomib for multiple myeloma. horizon scanning review january 2003.
7. Agency BC. Bortézomib site web: www.bccancer.bc.ca. In; 2004.
8. Richardson PG. A review of the proteasome inhibitor bortézomib in multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(6):1321-31.
9. Adams J. The proteasome: structure, function, and role in the cell. *Cancer Treat Rev* 2003;29 Suppl 1:3-9.
10. pharmacists AsoH-S. ASHP-Drug Information 2004. 2004 ed. Bethesda, MD: American Society of health-System pharmacists; 2004.
11. Adams J. Development of the Proteasome Inhibitor PS-341. *Oncologist* 2002;7(1):9-16.
12. Stanford BL, Zondor SD. Bortézomib treatment for multiple myeloma. *Ann Pharmacother* 2003;37(12):1825-30.
13. Kane RC, Bross PF, Farrell AT, Pazdur R. Velcade: U.S. FDA approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy. *Oncologist* 2003;8(6):508-13.
14. Bortézomib (Velcade). 2003. (Accessed at
15. Kumar A, Loughran T, Alsina M, Durie BG, Djulbegovic B. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncol* 2003;4(5):293-304.
16. Orłowski RZ, Stinchcombe TE, Mitchell BS, et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002;20(22):4420-7.
17. Mehta J, Duff SB, Gupta S. Cost effectiveness of bortézomib in the treatment of advanced multiple myeloma. *Manag Care Interface* 2004;17(9):52-61.
18. Registration of clinical trials. National Library of Medicine, 2005. (Accessed at www.clinicaltrials.gov.)
19. Richardson PG, Sonneveld P, Shuster MW et al. Bortézomib or High-Dose Dexaméthasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-98.
20. André P, Cistemino S, Chiadmi F et al. Stability of Bortezomib 1 mg/ml solution in plastic syringe and glass vial. *Ann Pharmacother* 2005;39(9):1462-6.

ANNEXE 1

QUESTION D'INTÉRÊT ET CRITÈRES D'INCLUSION/EXCLUSION

Question d'intérêt

Ce document est une évaluation des données probantes (efficacité, innocuité, coûts) de l'utilisation du bortézomib dans le myélome multiple récidivant ou réfractaire.

Les résultats d'intérêt sont :

- ◆ Survie
- ◆ Taux de réponse
- ◆ Temps écoulé jusqu'à l'évolution de la maladie
- ◆ Durée de la réponse
- ◆ Innocuité
- ◆ Qualité de vie
- ◆ Complications du traitement
- ◆ Évaluations pharmacoéconomiques

	Inclusion	Exclusion
Méthodologie	Étude prospective	Étude rétrospective
Type de communication	Publication complète	Abrégé
Patients	Myélome multiple réfractaire ou récidivant	Myélome multiple en première ligne de traitement
Type d'intervention	Bortézomib en monothérapie ou en combinaison (NOTE : spécifier avec quels médicaments ?)	
Langue	Français ou anglais	Autre langue que le français ou anglais

ANNEXE 2

MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE DE LITTÉRATURE ET RÉFÉRENCES

Les études ont été identifiées par une recherche des bases de données électroniques et par une revue des références des articles retenus

Méthode de recherche de la littérature :

La stratégie de recherche a été effectuée, à l'aide de PUBMED, dans la base de données suivantes:

- ◆ Medline 1966 to November 2004

Ainsi que dans Cochrane Library le 15 décembre 2004:

- ◆ Cochrane Central Register of Controlled Trials (0)
- ◆ Cochrane Database of Systematic Reviews (1)

- 1 bortézomib (218)
- 2 velcade (187)
- 3 myeloma (30109)
- 4 #1 or #2 (221)
- 5 #4 and #3 (111)
- 6 clinical trials and #5 (44)

Sélection des études pour la section efficacité clinique :

Le titre et l'abstract des études identifiées par les bases de données électroniques ont été révisés par l'auteur de cette évaluation afin de déterminer si elles répondaient aux critères de sélection. Compte tenu de la faible quantité d'études disponibles, toutes les études de phase I et II ont été retenues, de langue anglaise. Les abrégés des congrès de l'ASCO 2004 et de l'ASH 2004 ont aussi été retenus.

Les références de chacun des articles retenus ont été révisées par l'auteur et le réviseur de cette évaluation pour l'inclusion d'études non identifiées initialement lors de la recherche des bases de données électroniques. La monographie canadienne a été consultée. Les résultats finalement publiés de l'étude APEX répertoriée en abrégé ont été ajoutés avant d'aller sous presse.

ANNEXE 3 ÉTUDES DE PHASES II

Auteurs, année	biais	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats
Jagannath S et al 2004 ²	3/5 Confusion et de performance.	53	Étude ouverte de phase II Randomisation entre 2 régimes posologiques	>18 ans Myélome multiple : rechute ou réfractaire à la chimiothérapie de 1 ^{ière} ligne Statut Karnofsky > 60% Pronostic > 3 mois Médiane du MM : 2 ans	1 mg/m ² ou 1,3 mg/m ² en bolus IV (3-5 secondes) aux jours : 1, 4, 8,11 d'un cycle de 21 jours pour un maximum de 8 cycles. Dose réduite à 0,7 mg/m ² si toxicité. Si progression malgré bortézomib après 2 cycles OU, maladie stable après 4 cycles, ajout <i>possible</i> de la dexaméthasone 20 mg per os.	Survie médiane de 26.7 mois dans le groupe 1 mg/m ² Survie médiane non atteinte dans le groupe 1.3 mg/m ² pour un suivi de 26 mois
						<table border="1"> <thead> <tr> <th>Groupe 1mg/m²</th> <th>Groupe 1,3 mg/m²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RC : 4 % (1 patient) nRC : 7% RP : 19% RM : 4% Rémission : 14% MS : 26% MP : 41%</td> <td>RC : 4% (1 patient) nRC --- RP : 35% RM : 12% Rémission : 15% MS : 19% MP : 31%</td> </tr> </tbody> </table>
Groupe 1mg/m ²	Groupe 1,3 mg/m ²					
RC : 4 % (1 patient) nRC : 7% RP : 19% RM : 4% Rémission : 14% MS : 26% MP : 41%	RC : 4% (1 patient) nRC --- RP : 35% RM : 12% Rémission : 15% MS : 19% MP : 31%					
Richardson PG et al 2003 ³	2/5 sélection et de confusion Possiblement de performance	(202) 193	Étude observationnelle de phase II 3 ^{ième} ligne non randomisée	Myélome multiple : rechute à la chimiothérapie de 1 ^{ière} ligne et réfractaire à la thérapie de récupération. Médiane du MM : 4 ans	1,3 mg/m ² jours 1,4,8,11 d'un cycle de 21 jours pour un maximum de 8 cycles. Si progression malgré bortézomib après 2 cycles OU, maladie stable après 4 cycles, ajout <i>possible</i> de la dexaméthasone 20 mg per os	Survie médiane : 16 mois (N=202) Durée médiane du traitement= 3,8 mois Tmédian première réponse= 1,3 mois Temps écoulé jusqu'à l'évolution de la maladie = 7 mois Durée médiane de la réponse= 12 mois % de réponse au traitement : RC : 4% nRC : 6% RP : 18% RM : 7% Aucun changement (maladie stable) = 24% Maladie en progression : 41% Bortézomib+dexaméthasone : RM+RP : 18% Décès : 5%

MM : myélome multiple; MP : maladie en progression; MS : maladie stable; N : nombre de patients; nRC : réponse presque complète; RC : réponse complète; RM : réponse minimale; RP : réponse partielle

ANNEXE 4 ÉTUDES DE PHASES III

Auteurs, année	biais	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats			
							Bortézomib	Dexaméthasone	P
Richardson et al . 2005. APEX	2/5 confusion, performance et abandon.	669	Étude ouverte, randomisée, contrôlée, de phase III	Myélome multiple avec maladie progressive ayant reçu préalablement une à trois lignes de traitement	Bortézomib : 1,3 mg/m ² jours 1,4,8,11 d'un cycle de 21 jours pour 8 cycles, puis et jours 1,8,15,22 pour les cycles 9 à 11. Dexaméthasone : 40 mg po aux jours 1-4, 9-12, 17-20 pour 4 cycles puis aux jours 1-4 des cycles 5 à 9.				
						Temps écoulé jusqu'à l'évolution de la maladie :	6.2 mois	3.5 mois	<0.001
						Survie à 1 an	80%	66%	0.003
						RC	6%	1%	0.0001
						RC+RP	38%	18%	<0.0001

Traduction des termes couramment employés en oncologie :

ANGLAIS	FRANÇAIS
Complete response	Réponse complète
Disease-free survival	Survie sans récurrence
Event-free survival	Survie sans événements
Overall response rate	Taux global de réponse
Overall survival	Survie globale
Partial response	Réponse partielle
Progression-free survival	Survie sans évolution de la maladie
Remission duration	Durée de rémission
Response rate	Taux de réponse
Salvage therapy	Thérapie de récupération
Time to progression (TTP)	Temps écoulé jusqu'à l'évolution de la maladie
Time to treatment failure	Temps écoulé jusqu'à l'échec du traitement
Time to response (TTR)	Délai avant réponse

National cancer institute common toxicity criteria's: <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>