



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

ANALYSE DESCRIPTIVE DE L'UTILISATION DU BORTÉZOMIB DANS LES CHU DU QUÉBEC

PROGRAMME DE
GESTION THÉRAPEUTIQUE DES
MÉDICAMENTS

*Analyse descriptive
Rapport PGTM*

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



Approuvé par le PGTM le 19 février 2015

AVIS

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de la 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 aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au mois de février de l'année 2015. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou de retirer les documents qui apparaissent sur son site à la suite de la publication de nouvelles données.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	4
SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	6
1.1 BUTS ET OBJECTIFS.....	6
1.2 MÉTHODOLOGIE	6
SECTION 2. RÉSULTATS : DESCRIPTION DE LA POPULATION.....	8
SECTION 3. RÉSULTATS : INDICATIONS DU BORTÉZOMIB.....	10
SECTION 4. RÉSULTATS : UTILISATION DU BORTÉZOMIB POUR LE TRAITEMENT DU MYÉLOME MULTIPLE.....	12
4.1 UTILISATION DU BORTÉZOMIB POUR LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION DES PATIENTS ADMISSIBLES À UNE GREFFE	13
4.2 UTILISATION DU BORTÉZOMIB POUR LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION DES PATIENTS NON ADMISSIBLES À UNE GREFFE	20
4.3 UTILISATION DU BORTÉZOMIB POUR LE TRAITEMENT DU MYÉLOME MULTIPLE RÉCIDIVANT OU RÉFRACTAIRE	27
4.4 EFFETS INDÉSIRABLES SUBIS PAR LES PATIENTS RECEVANT LE BORTÉZOMIB POUR LE MYÉLOME MULTIPLE.....	34
SECTION 5. RÉSULTATS : UTILISATION DU BORTÉZOMIB POUR DIVERSES INDICATIONS (AUTRES QUE MYÉLOME MULTIPLE).....	36
SECTION 6. ANALYSE ET COMMENTAIRES	42
6.1 GÉNÉRALITÉS.....	42
6.2 RÉSUMÉ DES RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	42
6.2.1 LE BORTÉZOMIB UTILISÉ POUR LE TRAITEMENT DU MYÉLOME MULTIPLE	42
6.2.2 BORTÉZOMIB UTILISÉ POUR DES INDICATIONS AUTRES QUE LE MYÉLOME MULTIPLE	46
6.3 LIMITES DE L'ÉTUDE.....	46
SECTION 7. CONCLUSION.....	48
SECTION 8. AUTEURS ET RÉVISEURS	49
SECTION 9. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES.....	50

RÉSUMÉ

Contexte

Le bortézomib (Velcade^{md}) est un inhibiteur réversible du protéasome 26S, responsable de la dégradation des protéines qui régissent la croissance cellulaire. Il s'agit d'un antinéoplasique dont l'utilisation ne cesse d'augmenter. Plusieurs indications officielles se sont ajoutées depuis son homologation au Canada, et la littérature médicale ne cesse de rapporter des essais (rapports de cas, séries de cas) portant sur le traitement de plusieurs pathologies.

Le bortézomib est officiellement indiqué au Canada pour le traitement d'association des patients atteints d'un myélome multiple qui n'a pas été traité antérieurement, qu'ils soient ou non admissibles à une greffe de cellules souches. Cette molécule est également indiquée pour le traitement du myélome multiple lors de rechute ou réfractaire. En juin 2008, on a aussi approuvé le bortézomib pour le traitement des patients atteints d'un lymphome du manteau, qui rechutent ou sont réfractaires à au moins un traitement antérieur. En 2012, l'administration sous-cutanée de cette molécule a obtenu l'approbation de Santé Canada¹.

Au Québec, le bortézomib figure sur la *Liste de médicaments – Établissements* de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) à titre de médicament d'exception pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire, de même qu'en première intention pour les personnes qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches dans le cadre d'un traitement d'association avec le melphalan et la prednison².

Le Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) a publié deux documents concernant le bortézomib, dont le plus récent traite de son utilisation pour le traitement de première intention du myélome multiple (disponibles sur le site internet www.pgtm.qc.ca)³⁻⁴. À la suite de ces travaux et en raison de l'utilisation de plus en plus importante de la molécule, le PGTM a voulu procéder à une analyse descriptive de la manière dont on prescrit le bortézomib dans les centres hospitaliers universitaires (CHU) du Québec.

Méthodologie et but

Une analyse rétrospective a été réalisée afin de décrire et de comparer l'utilisation du bortézomib dans les CHU du Québec, particulièrement pour le traitement du myélome multiple. Les patients pris en compte devaient avoir reçu au moins une dose de bortézomib entre le 1^{er} juin 2012 et le 31 mai 2013.

La collecte de données rétrospective a été effectuée au cours de l'été 2013 à partir des informations retrouvées dans les dossiers médicaux des patients. Rappelons qu'une analyse descriptive permet de dresser un portrait comparatif de l'utilisation du médicament dans les CHU, sans toutefois en établir la conformité par rapport à des critères établis.

Résumé

Au total, 232 épisodes de traitement au bortézomib ont été analysés, portant sur 227 patients provenant des quatre CHU du Québec qui offrent des services à la population adulte atteinte de cancer.

Cette analyse descriptive a permis de décrire les indications pour lesquelles le bortézomib a été prescrit au cours d'une année (entre le 1^{er} juin 2012 et le 31 mai 2013) dans les CHU du Québec. Quatre-vingt-six pour cent des patients (n = 201) ont reçu le bortézomib pour le traitement du myélome multiple; 128 patients en première intention et 73 pour le traitement d'une récurrence ou d'un myélome réfractaire. Parmi les autres indications qui ont motivé l'usage du bortézomib figure l'amyloïdose pour 17 patients et le lymphome lymphoplasmocytaire pour 12 patients de notre cohorte. Deux patients ont reçu le bortézomib pour le traitement du lymphome du manteau récidivant ou réfractaire.

Avec les limites que comporte une analyse rétrospective et à la lumière des résultats obtenus par cette analyse descriptive, le PGTM a émis les recommandations suivantes :

Recommandations scientifiques du PGTM

À la lumière des résultats obtenus pour la population recevant le bortézomib, le PGTM recommande que :

- les résultats de cette analyse descriptive soient diffusés et soumis à la discussion auprès des équipes traitantes;
- des algorithmes de traitement du myélome multiple soient développés puis implantés dans nos CHU autant en première intention que pour le traitement d'une maladie réfractaire ou récidivante;
- les régimes de traitement utilisés soient standardisés à l'intérieur d'un même CHU. À cet effet, l'ordonnance pré imprimée est une mesure facilitant la prescription uniforme des protocoles ou régimes de chimiothérapie;
- soit optimisée l'utilisation du bortézomib parmi l'ensemble des agents thérapeutiques disponibles au Québec en termes de séquence de traitement d'un myélome multiple récidivant;
- soit déterminée la place du bortézomib pour le traitement des maladies pour lesquelles cette molécule n'a pas d'indication officielle, notamment le lymphome lymphoplasmocytaire et l'amyloïdose. À cet effet, le groupe d'experts québécois du CEPO (Comité de l'évolution de la pratique en oncologie) pourrait être consulté pour qu'ils émettent leurs recommandations.

SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

1.1 Buts et objectifs

Décrire l'utilisation du bortézomib dans les quatre CHU du Québec traitant une population adulte atteinte de cancer. Les objectifs plus précisément visés sont les suivants :

- description de la population adulte ayant reçu le bortézomib dans les CHU du Québec;
- recueil d'information sur les diverses indications justifiant le recours au bortézomib et plus spécifiquement son utilisation pour le traitement du myélome multiple;
- spécification de la dose administrée, de la voie et de la fréquence d'administration, et du régime utilisé;
- spécification du nombre de doses et du nombre de cycles administrés (la durée ou le temps d'exposition);
- recueil d'information sur les effets indésirables et leurs conséquences;
- évaluation rétrospective de la réponse au traitement.

1.2 Méthodologie

Se reporter au protocole disponible sur le site <http://www.pgtm.qc.ca>.

Population

- Patients adultes traités dans l'un des quatre CHU et ayant reçu au moins une dose de bortézomib entre le 1^{er} juin 2012 et le 31 mai 2013 inclusivement. Cette période nous permettait en outre de décrire l'utilisation récente de cette molécule par voie sous-cutanée.
- Tous les patients ont été inclus dans l'étude à l'exception de ceux dont l'administration des doses avait été effectuée à l'extérieur du centre hospitalier universitaire.
- Au CHU de Québec, les dossiers des patients étudiés proviennent exclusivement de l'Hôpital Saint-François d'Assise et de l'Hôtel-Dieu de Québec, puisque la fusion avec l'Hôpital de l'Enfant-Jésus et l'Hôpital Saint-Sacrement n'était pas achevée à ce moment-là.

Échantillonnage

Aucun.

Période de collecte

Les patients pris en compte devaient avoir reçu au moins une dose de bortézomib entre le 1^{er} juin 2012 et le 31 mai 2013.

Collecte de données

La collecte de données rétrospective a été effectuée à partir des informations retrouvées dans le dossier du patient. Outre le dossier médical (papier ou électronique le cas échéant), les notes cliniques parallèles des divers intervenants (pharmaciens, infirmières), les résultats de tests de laboratoire ainsi que tout document pertinent ont pu être consultés pour le recueil d'information. La colligation des renseignements recueillis dans les dossiers a eu lieu sur un formulaire papier. Par la suite, la saisie des données a été effectuée localement dans la base de données Access.

Analyse

L'analyse des informations saisies par chacun des CHU et rassemblées dans le fichier Access a fourni les résultats présentés dans ce rapport.

Confidentialité

Les informations de chacun des CHU ont été transmises de façon anonymisée au centre responsable de l'analyse (se reporter au protocole disponible sur le site du PGTM).

Le rapport de cette étude rendu public ne contient que les données agglomérées des quatre CHU. Chacun des CHU a reçu un rapport individuel contenant ses données accompagnées des résultats globaux.

Note

Dans les rapports individuels destinés à chaque CHU, la désignation des CHU apparaît sous les appellations suivantes :

CHU QC : CHU de Québec

CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal

CHUS : Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

CUSM : Centre universitaire de santé Mc Gill

SECTION 2. RÉSULTATS : DESCRIPTION DE LA POPULATION

Au total, 232 épisodes de traitement ont fait l'objet d'une analyse dans l'ensemble des CHU. Ces épisodes sont survenus chez 227 patients différents, identifiés à l'aide d'une requête informatique de la pharmacie de chaque CHU. Ainsi, les résultats rapportés dans ce rapport en termes d'épisodes de traitement entraînent dans certains cas une duplication des données provenant d'un même patient lorsque ce dernier a reçu le bortézomib plus d'une fois pour des indications différentes au cours de la période étudiée.

Globalement, la proportion d'hommes s'est établie à 53 % contre 47 % de femmes. L'âge médian était de 68 ans et l'intervalle interquartile, de 61 à 75 ans (population âgée entre 37 et 87 ans). À la fin de la collecte des données au 31 mai 2013, 36 patients étaient décédés; 15 d'entre eux étaient en cours de traitement au bortézomib. Au même moment, on comptait 58 patients qui avaient achevé le traitement et 78 patients dont le traitement avait été interrompu. Par ailleurs, 81 patients recevaient encore le bortézomib à la fin de l'étude. Parmi les principales raisons d'interruption du traitement au bortézomib, on signale une progression de la maladie ou encore un arrêt des traitements en raison de la présence d'effets indésirables pour plus de la moitié de la population. La rémission ou la stabilisation de la maladie, l'hospitalisation, un nouveau diagnostic ou le retrait du patient figurent parmi les autres raisons motivant l'arrêt du traitement (tableaux 1 et 2).

Tableau 1. *Caractéristiques générales de l'ensemble de la population ayant reçu le bortézomib dans un CHU du Québec entre le 1^{er} juin 2012 et le 31 mai 2013*

STATUT	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=232)*
Femme (%)	108 (46,6 %)
Homme (%)	124 (53,4 %)
Âge médian (intervalle)	68 ans (61-75)
Surface corporelle médiane (intervalle)	1,80 m ² (1,66-1,95)
Nombre de décès à la fin de la période de collecte (31 mai 2013) (%)	36 (15,5 %)

*5 patients sont comptés deux fois

Tableau 2. Statut des patients à la fin de la période de collecte des données (au 31 mai 2013)

STATUT	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=232)
Traitement en cours	81 (34,9 %)
Traitement cessé, car patient décédé en cours de traitement	15 (6,5 %)
Traitement complété (terminé)	58 (dont 28 inductions de greffe) (25 %)
Traitement interrompu	78 (33,6 %)
RAISON DE L'INTERRUPTION DU TRAITEMENT	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=78)
Progression de la maladie/traitement non efficace	25 (32,1 %)
Rémission	4 (5,1 %)
Retrait du patient	7 (8,9 %)
Arrêt pour effets indésirables	29 (37,2 %)
Raison inconnue	2 (2,6 %)
Autres*	11 (14,1 %)

***Autres raisons d'interruption du traitement (PGTM) :**

- Maladie stable ou réponse ayant atteint un plateau : 5
- Autres diagnostics (problème / insuffisance cardiaque) : 2
- Disponibilité d'une nouvelle médication : 1
- Hospitalisation : 3

SECTION 3. RÉSULTATS : INDICATIONS DU BORTÉZOMIB

La figure 1 ainsi que le tableau 3 présentent la répartition des raisons pour lesquelles le bortézomib a été prescrit au cours d'une année dans les CHU du Québec. Quarante-vingt-six pour cent des patients (201 patients) ont reçu le bortézomib pour le traitement du myélome multiple, dont 128 en première intention et 73 pour le traitement d'une récurrence ou d'un myélome réfractaire. Aucun patient n'a reçu le bortézomib comme traitement d'entretien. Les autres indications qui ont motivé l'usage du bortézomib font l'objet de la discussion à la section 5. Parmi ces autres indications figure l'amyloïdose pour 17 patients et le lymphome lymphoplasmocytaire (maladie de Waldenström) pour 12 patients de notre cohorte. Deux patients ont reçu le bortézomib pour le traitement du lymphome du manteau récidivant ou réfractaire.

Figure 1. Indications de traitement de l'ensemble de la population ayant reçu le bortézomib dans un CHU du Québec entre le 1^{er} juin 2012 et le 31 mai 2013

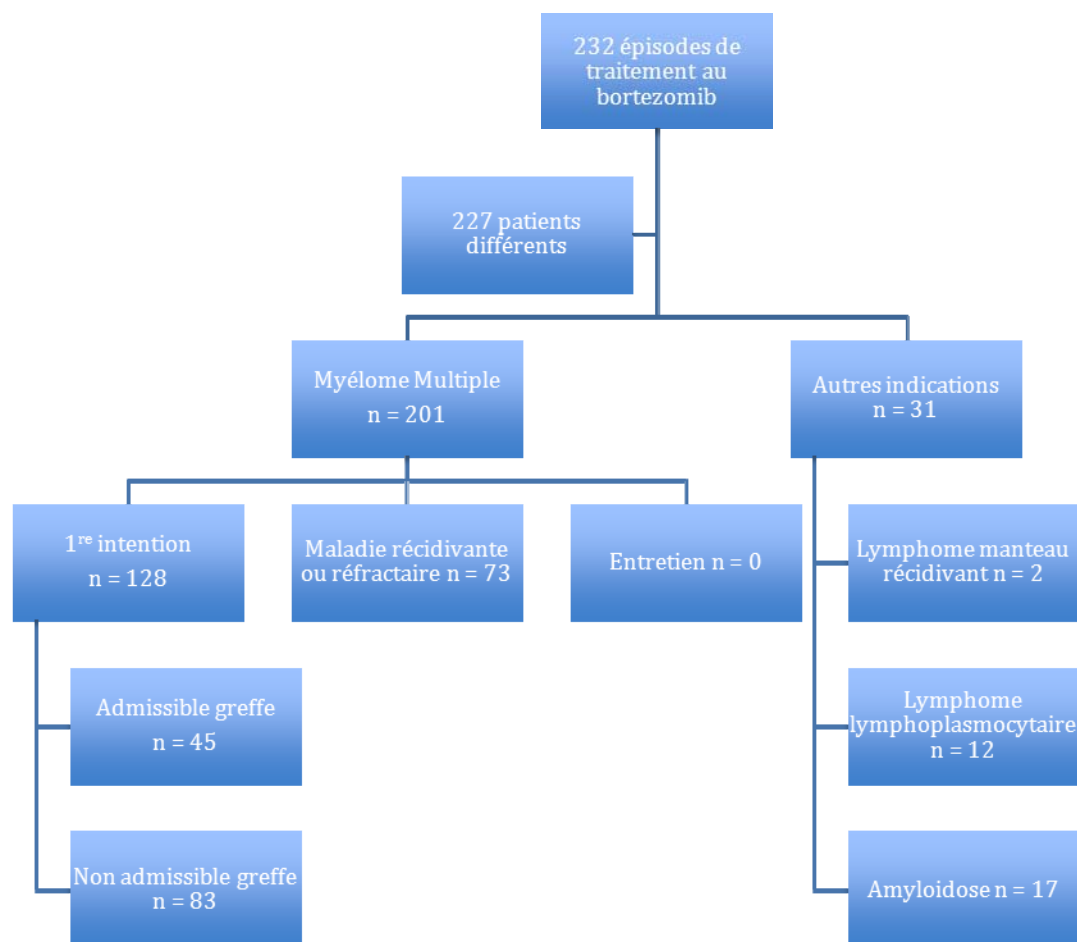


Tableau 3. Répartition des indications du bortézomib dans l'ensemble de la population

RÉPARTITION EN % DES INDICATIONS LORS DE L'UTILISATION DU BORTÉZOMIB	
INDICATIONS	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=232)
Myélome multiple (PGTM=201 patients)	
Myélome multiple en première intention, patient admissible à une greffe	45 (19,4 %)
Myélome multiple en première intention, patient non admissible à une greffe	83 (35,8 %)
Myélome multiple récidivant ou réfractaire	73 (31,5 %)
Myélome multiple en entretien/maintien	0
Autres indications (PGTM=31 patients)	
Lymphome du manteau récidivant ou réfractaire	2 (0,9 %)
Lymphome lymphoplasmocytaire en première intention	3 (1,3 %)
Lymphome lymphoplasmocytaire récidivant ou réfractaire	9 (3,8 %)
Amyloïdose	17 (7,3 %)

SECTION 4. RÉSULTATS : UTILISATION DU BORTÉZOMIB POUR LE TRAITEMENT DU MYÉLOME MULTIPLE

L'âge médian de la sous-population de patients atteints de myélome multiple était de 68 ans, et 53,7 % étaient des hommes. À la fin de la période de collecte des données, au 31 mai 2013, 30 patients sur les 201 que comptait la cohorte étaient décédés.

Les patients atteints de myélome multiple (MM) se répartissaient selon les indications précisées au tableau 4. Les effets indésirables présentés par ces patients font l'objet de la discussion à la section 4.4.

Tableau 4. Répartition des indications du bortézomib dans la sous-population ayant reçu le bortézomib pour le traitement d'un myélome multiple

INDICATIONS DE TRAITEMENT	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=201)
MM en première intention, admissibles à une greffe	45 (22,4 %)
MM en première intention, non admissibles à une greffe	83 (41,3 %)
MM récidivant ou réfractaire	73 (36,3 %)
MM en traitement d'entretien ou de maintien	0

4.1 Utilisation du bortézomib pour le traitement de première intention des patients ADMISSIBLES à une greffe

Les patients admissibles à l'autogreffe traités en première intention sont âgés de 59 ans et sont des hommes dans une proportion de 62 %. Le taux de décès parmi cette clientèle à la fin de la période de collecte des données s'élève à 4,4 %, soit deux patients sur 45 (tableau 5). L'un est décédé au moment où le traitement d'induction au bortézomib était en cours alors que le second, finalement considéré inadmissible à la greffe en raison de la présence de comorbidités, est décédé en raison de la progression de la maladie après trois cycles de traitement.

Plus de la moitié des patients admissibles à la greffe présentaient un myélome multiple de stade III. Nous avons eu recours à la classification de *Durie-Salmon*, malgré le fait qu'elle est de moins en moins utilisée pour déterminer le stade de la maladie, puisque les résultats des tests de beta2-microglobuline et d'albumine n'étaient pas toujours disponibles dans les dossiers médicaux pour permettre l'utilisation du système international de classification *ISS*. La recherche a montré que certaines anomalies chromosomiques des plasmocytes tumoraux des patients atteints de myélome étaient associées à un pronostic défavorable, notamment la délétion du chromosome 13, la translocation *t(4;14)* et la délétion du bras court du chromosome 17. Dans notre analyse, 14 patients (31,1 % des patients admissibles à la greffe) présentaient une ou plusieurs anomalies cytogénétiques alors qu'il nous a été impossible d'en confirmer la présence ou l'absence chez 12 patients (26,7 %) de cette population (tableau 6). Malheureusement, aucun détail n'a été répertorié relativement à ce type d'anomalie lors de la collecte des données. En raison de l'efficacité du bortézomib pour les patients qui présentent certaines mutations génétiques ainsi qu'une insuffisance rénale (sous-classification B), il aurait été intéressant de mettre en perspective l'efficacité du traitement en fonction des anomalies cytogénétiques présentées par les patients (ex. : absence ou délétion du chromosome 13, remaniement ou translocation du chromosome 14).

Tableau 5. Caractéristiques des patients admissibles à une greffe, ayant reçu le bortézomib en première intention de traitement du myélome multiple

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=45)
Femme (%)	17 (37,8 %)
Homme (%)	28 (62,2 %)
Âge médian (intervalle)	59 ans (52-62)
Surface corporelle médiane (intervalle)	1,84 m ² (1,72-1,94)
Nombre de décès à la fin de la période de collecte (31 mai 2013) (%)	2 (4,4 %)

Tableau 6. Génétique et stade de la maladie des patients admissibles à une greffe, ayant reçu le bortézomib en première intention de traitement du myélome multiple

GÉNÉTIQUE ET STADE SELON DURIE-SALMON		NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=45)
Stade au moment du diagnostic	Stade IA	7 (15,6 %)
	Stade IIA	13 (28,9 %)
	Stade IIIA	22 (48,9 %)
	Stade IIIB	3 (6,6 %)
Anomalie cytogénétique	Oui	14 (31,1 %)
	Non	19 (42,2 %)
	Inconnu	12 (26,7 %)

Neuf patients étaient toujours en traitement au moment de la colligation des données. Toutefois, il est intéressant de noter que 28 patients ont pu subir une greffe de cellules souches. Un patient n'a pas reçu de greffe, puisqu'il a retiré son consentement malgré un traitement d'induction complet et efficace, et on ne connaît pas la raison pour laquelle l'autre patient, dont le traitement initial s'est également révélé efficace, n'a pas subi de greffe. Trois patients ont dû interrompre leur traitement en raison d'effets indésirables alors que deux patients ont cessé leur traitement en raison de la progression du myélome. Deux patients ont abandonné le traitement en cours de route (tableau 7).

Tableau 7. Au 31 mai 2013, statut des patients admissibles à une greffe, ayant reçu le bortézomib en première intention de traitement du myélome multiple

STATUT	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=45)
Traitement en cours	9 (20 %)
Arrêt du traitement en raison du décès du patient	1 (2,2 %)
Traitement terminé	28 (62,2 %) dont 26 inductions de greffe*
Interruption du traitement	7 (15,6 %)
RAISON DE L'INTERRUPTION DU TRAITEMENT	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=7)
Progression de la maladie ou inefficacité du traitement	2 (28,6 %)
Retrait du patient	2 (28,6 %)
Arrêt pour effets indésirables	3 (42,8 %) (2 patients ont été greffés)

*Un patient (PGTM) a refusé la greffe une fois le traitement d'induction achevé et l'autre patient, pour une raison inconnue

La dose initiale de bortézomib s'élevait à 1,3 mg/m² dans 68,9 % (n = 31) des cas et à 1,5 mg/m² pour 13 patients (28,9 %). Un seul patient dont la bilirubine était anormalement élevée a reçu une dose de 1 mg/m². La durée médiane d'exposition au bortézomib de l'ensemble de ces patients a été de 111 jours. On compte une moyenne de 4,6 cycles de traitement pour les patients ayant mené à terme leur traitement. Deux CHU ont administré respectivement quatre et six cycles de façon systématique à tous les patients admissibles à la greffe (tableau 8) alors que le nombre de cycles administrés aux patients d'une autre CHU a varié de quatre à six, en fonction du délai d'attente nécessaire pour procéder à une greffe.

Tableau 8. Dose de bortézomib, voie d'administration et durée du traitement du myélome multiple en première intention prodigué aux patients admissibles à une greffe

DOSE, VOIE, DURÉE D'EXPOSITION		NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=45)
Dose initiale	1,3 mg/m ²	31 (68,9 %)
	1,5 mg/m ²	13 (28,9 %)
	1,0 mg/m ²	1 (2,2 %)
Voie d'administration	IV	14 (31,1 %)
	SC	24 (53,4 %)
	IV puis SC	6 (13,3 %)
	SC puis IV	1 (2,2 %)*
Durée médiane d'exposition en jours (intervalle)		111 jours (61-199)
Nombre médian de cycles (intervalle)		4 cycles (2,5-5,5)
NOMBRE DE CYCLES MOYEN CHEZ PATIENTS AYANT COMPLÉTÉ LE TRAITEMENT		NOMBRE DE PATIENTS PGTM AYANT COMPLÉTÉ LE TRAITEMENT (N=28)
Nombre moyen de cycles (écart)		4,6 cycles (2-11)

***Voie SC puis IV (PGTM)** : Abandon de la voie d'administration SC du bortézomib pour la voie intraveineuse, en raison d'une éruption cutanée subie par un patient

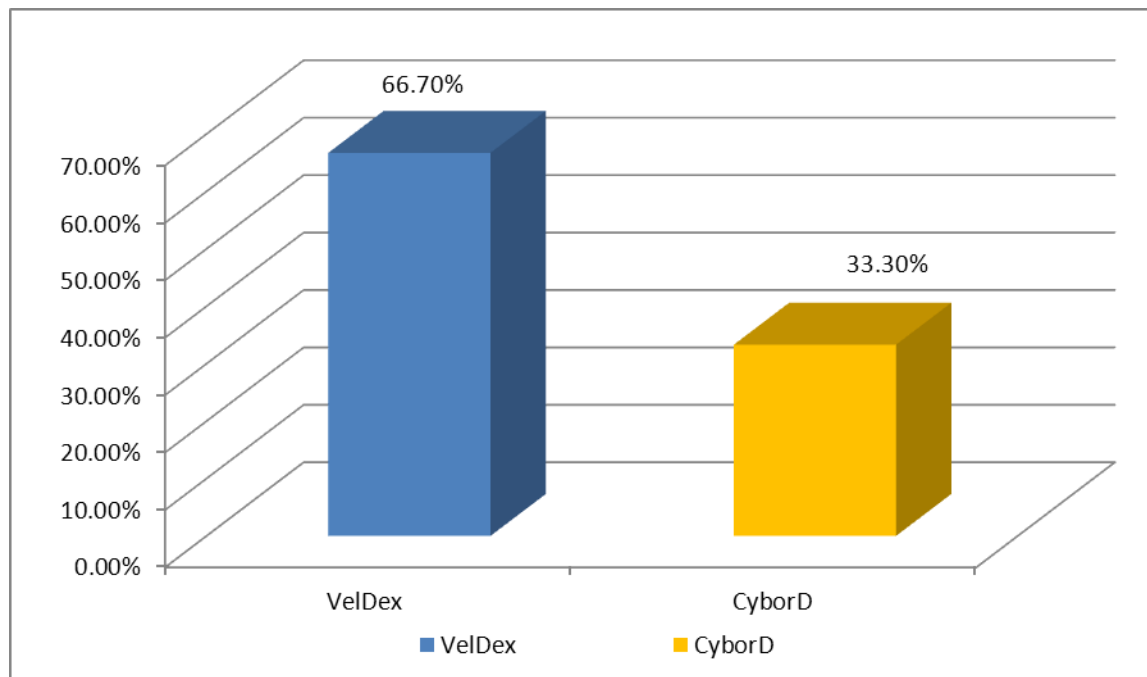
Environ 68 % (30/44) des patients traités en première intention en vue de subir une greffe ont reçu un régime initial composé d'une association de bortézomib et de dexaméthasone (VelDex), la plupart d'entre eux ont reçu le traitement bi hebdomadairement à raison d'un cycle toutes les trois semaines (21 patients), d'autres à raison d'une fois par semaine. Les quinze autres patients se sont vus prescrire le régime CyBorD (14 patients ont reçu le bortézomib à raison d'une seule dose hebdomadaire alors qu'un patient l'aurait reçu deux fois par semaine) et à une exception près, tous provenaient du même CHU (tableau 9). Parmi cette cohorte, huit patients sur 45 ont reçu deux régimes de traitement.

Tableau 9. Régime initial et fréquence d'administration du bortézomib utilisé pour le traitement du myélome multiple en première intention appliqué aux candidats à une greffe

RÉGIME INITIAL ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION DU BORTÉZOMIB	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=45)
VelDex jours 1, 4, 8, 11 (toutes les 3 semaines)	21 (46,7 %)
VelDex jours 1, 8, 15, 22 (toutes les 4 semaines)	5 (11,1 %)
VelDex jours 1, 8, 15 (toutes les 3 semaines)	1 (2,2 %)
VelDex (autres fréquences)	3 (6,7 %)
CyBorD jours 1, 8, 15, 22 (toutes les 4 semaines)	14 (31,1 %)
CyBorD jours 1, 4, 8, 11 (toutes les 3 semaines)	1 (2,2 %)

Légende : VelDex = bortézomib + dexaméthasone
CyBorD = cyclophosphamide + bortézomib + dexaméthasone

Figure 2. Régime initial pour le traitement du myélome multiple en **première intention** des patients admissibles à **une greffe**



Parmi les 45 patients traités pour un myélome multiple en première intention et admis à recevoir une greffe, 30 ont répondu au traitement alors que la maladie de deux patients a progressé. Il a été impossible d'évaluer l'efficacité du traitement de 13 patients, dont 9 qui poursuivaient encore le traitement à la fin de l'étude. Ainsi, le taux de réponse (excepté les traitements en cours) s'élève à 83,3 % (n = 30/36) (tableaux 10 A et B). Parmi les patients ayant répondu au traitement, 20 avaient reçu le régime VelDex alors que les 10 autres, provenant tous du même CHU, avaient reçu le protocole CyBorD.

Tableau 10A. Efficacité du bortézomib pour le traitement du myélome multiple en première intention appliqué aux patients admissibles à une greffe

EFFICACITÉ	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=45)	Patients PGTM qui ont terminé ou interrompu leurs traitements (N=36)
Réponse partielle, complète ou maladie stable	30 (66,7 %)	30/36 (83,3 %)
Maladie en progression	2 (4,4 %)	2/36 (5,6 %)
Nombre de patients dont on ne peut préciser la réponse en raison d'un traitement en cours	9 (20 %)	S.O.
Nombre de patients dont on ne peut pas préciser la réponse (information non disponible)	4 (8,9 %)	4/36 (11,1 %)

Tableau 10B. Efficacité du bortézomib en fonction du régime utilisé en première intention pour les patients admis à une greffe

RÉGIME	Nombre de patients PGTM dont la maladie a progressé	Nombre de patients PGTM ayant répondu au traitement	Nombre de réponses des patients PGTM qui ont terminé ou interrompu les traitements (N=36)
VelDex PGTM=30	1/30	20/30	20/24 (83,3 %)
CyBorD PGTM=15	1/15	10/15	10/12 (83,3 %)

4.2 Utilisation du bortézomib pour le traitement de première intention des patients NON ADMISSIBLES à une greffe

Quatre-vingt-trois patients traités en première intention, dont l'âge médian était de 73 ans, n'étaient pas admissibles à une greffe. Le nombre de femmes (43) est à peine plus élevé que celui des hommes (40). Le taux de décès de cette clientèle à la fin de la période de collecte de données s'élève à 13,3 %, soit onze patients, dont six sont décédés pendant le traitement (tableaux 11 et 12).

Tableau 11. *Caractéristiques des patients non admissibles à une greffe, ayant reçu le bortézomib en première intention de traitement du myélome multiple*

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=83)
Femme (%)	43 (51,8 %)
Homme (%)	40 (48,2 %)
Âge médian (intervalle)	73 ans (68-79)
Surface corporelle médiane (intervalle)	1,75 m ² (1,64-1,91)
Nombre de décès à la fin de la période de collecte (31 mai 2013) (%)	11 (13,3 %)

Plus de 40 % des patients (n = 35) étaient toujours en traitement au moment de la colligation des données alors que seuls 15 patients (18,1 %) avaient terminé leur traitement. Parmi les raisons ayant mené à une interruption du traitement, les effets indésirables figurent au premier rang (40,8 %). Les autres raisons sont mentionnées au tableau 12.

Tableau 12. Au 31 mai 2013, statut des patients **non admissibles** à une greffe, ayant reçu le bortézomib en première intention de traitement du myélome multiple

STATUT	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=83)
Traitement en cours	35 (42,2 %)
Arrêt du traitement en raison du décès du patient	6 (7,2 %)
Traitement terminé	15 (18,1 %)
Interruption du traitement	27 (32,5 %)
RAISON DE L'INTERRUPTION DU TRAITEMENT	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=27)
Progression de la maladie ou inefficacité du traitement*	2 (7,4 %)
Rémission	3 (11,1 %)
Retrait du patient	4 (14,8 %)
Arrêt pour effets indésirables	11 (40,8 %)
Raison inconnue	1 (3,7 %)
Autres**	6 (22,2 %)

* 2 patients PGTM ont progressé après 12 et 18 semaines de traitement avec VelDex et MPV respectivement

**Autres raisons d'interruption du traitement au bortézomib (PGTM) :

- Maladie stable ou réponse ayant atteint un plateau : 4
- Hospitalisation d'urgence ou pour problème cardiaque : 2

La majorité des patients qui n'étaient pas admissibles à l'autogreffe présentaient une maladie de stade III selon la classification Durie-Salmon (n = 47 patients soit 57 %). On a découvert des anomalies chromosomiques chez 17 patients, soit 20,5 %. Le statut cytogénétique de 45,8 % des patients demeurait cependant inconnu.

Tableau 13. *Génétique et stade de la maladie des patients non admissibles à une greffe, ayant reçu le bortézomib en première intention de traitement du myélome multiple*

GÉNÉTIQUE ET STADE SELON DURIE-SALMON		NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=83)
Stade au moment du diagnostic	Stade IA	7 (8,4 %)
	Stade IB	2 (2,4 %)
	Stade IIA	21 (25,3 %)
	Stade IIB	1 (1,2 %)
	Stade IIIA	31 (37,3 %)
	Stade IIIB	16 (19,3 %)
	Inconnu	5 (6,1 %)
Anomalie cytogénétique	Oui	17 (20,5 %)
	Non	38 (45,8 %)
	Inconnu	28 (33,7 %)

La majorité des patients qui n'étaient pas admissibles à une greffe de cellules souches ont reçu le bortézomib par la voie sous-cutanée, à raison de 1,3 mg/m²; la dose de 1,5 mg/m² ayant surtout été utilisée dans le régime CyBORd. La durée médiane d'exposition à la molécule de cette population a été de 118 jours. On compte une moyenne de 8,8 cycles de traitement pour les patients ayant terminé leur traitement (tableau 14).

Tableau 14. Dose de bortézomib, voie d'administration et durée de traitement du myélome multiple en première intention pour les patients non admissibles à une greffe

DOSE, VOIE, DURÉE D'EXPOSITION		NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=83)
Dose initiale	1,3 mg/m ²	67 (80,7 %)
	1,5 mg/m ²	10 (12,1 %)
	1,0 mg/m ²	6 (7,2 %)
Voie D'administration	IV	18 (21,7 %)
	SC	57 (68,7 %)
	IV puis SC	8 (9,6 %)
Durée médiane d'exposition en jours (intervalle)		118 jours (39-258)
Nombre médian de cycles (intervalle)		3 cycles (1-6)
Nombre moyen de cycles chez patients ayant complété le traitement		Nombre de patients PGTM ayant terminé le traitement (N=15)
Nombre moyen de cycles (écart)		8,8 cycles (1-13)

Conformément aux recommandations paraissant dans la littérature médicale, près de 55 % des patients non admissibles à une greffe (n = 45) ont reçu le régime MPV (ou VMP) en première intention de traitement du myélome. Parmi ceux-ci, 24 (29 %) et 14 patients (16,8 %) ont reçu respectivement les combinaisons VelDex et CyBorD (tableau 15 et figure 3).

Tableau 15. Régime initial et fréquence d'administration du bortézomib pour traiter le myélome multiple en première intention des patients non admissibles à une greffe

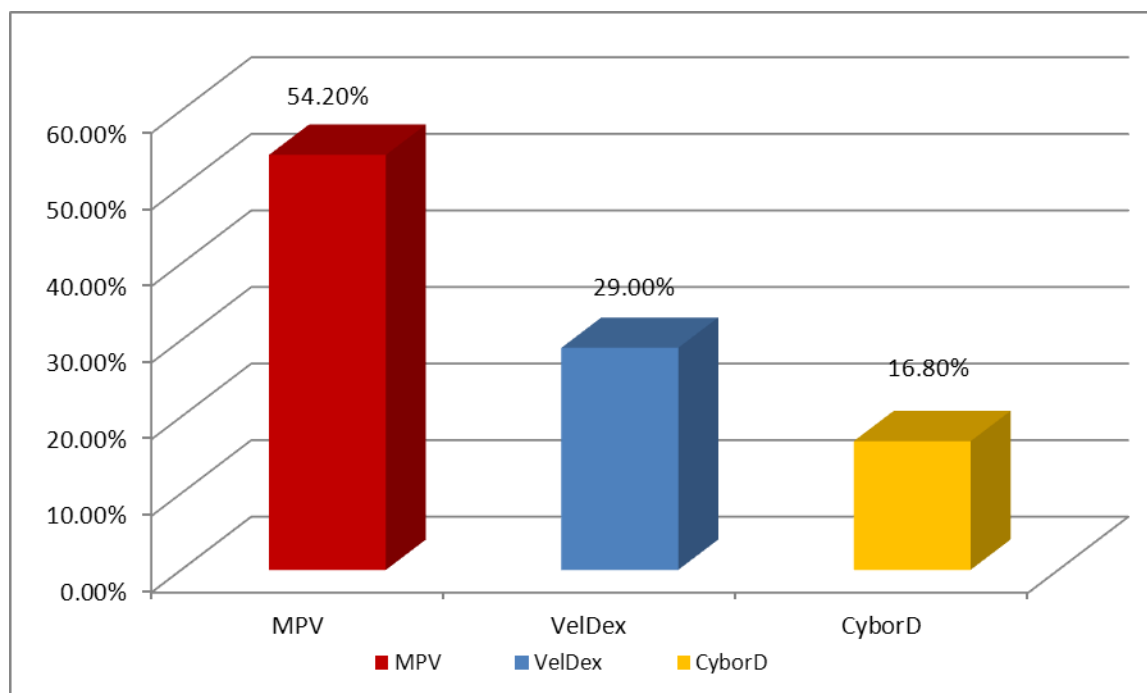
RÉGIME INITIAL ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION DU BORTÉZOMIB	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=83)
MPV jours 1, 8, 15, 22 (toutes les 5 semaines)	23 (27,7 %) *
MPV jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 puis jours 1, 8, 22, 29 (toutes les 6 semaines)	19 (22,9 %)
VelDex jours 1, 4, 8, 11 (toutes les 3 semaines)	12 (14,5 %)
VelDex jours 1, 8, 15, 22 (toutes les 4 à 5 semaines)	10 (12,1 %) **
CyBorD jours 1, 8, 15, 22 (toutes les 4 à 5 semaines)	9 (10,8 %)
CyBorD jours 1, 4, 8, 11 (toutes les 3 semaines)	3 (3,6 %)
CyBorD (autres fréquences)	2 (2,4 %)
VelDex (autres fréquences)	2 (2,4 %)
MPV (autres fréquences)	3 (3,6 %)

Légende : MPV= melphalan + prednisone + bortézomib

* **MPV jours 1, 8, 15, 22 (toutes les cinq semaines)** (PGTM) : un patient a reçu ce régime toutes les semaines et un autre l'a reçu toutes les six semaines.

** **VelDex jours 1, 8, 15, 22 (toutes les quatre à cinq semaines)** (PGTM) : un patient a reçu ce régime toutes les six semaines et un autre a reçu le protocole VTD, combinant la thalidomide à l'association de velcade et de dexaméthasone.

Figure 3. Régime initial du traitement du myélome multiple en première intention pour les patients non admissibles à une greffe



Parmi les 83 patients non admissibles à une greffe et traités pour un myélome multiple en première intention, 23 ont répondu au traitement, alors que la maladie de deux patients a progressé. Il a été impossible d'évaluer l'efficacité du traitement de 58 patients, dont 35 qui suivaient encore le traitement au moment de la cueillette des données et 23 en raison d'une interruption du traitement liée aux effets indésirables (n = 11), d'un retrait volontaire du patient (n = 4) ou d'une raison inconnue (n = 8). En excluant ces 35 patients, on note une efficacité du traitement dans 47,9 % des cas (n = 23/48) (tableaux 16A et B). Parmi les personnes ayant répondu au traitement, 20 avaient reçu le régime MPV et trois, le protocole VelDex.

Tableau 16 A. Efficacité du bortézomib pour le traitement du myélome multiple en première intention appliqué aux patients non admissibles à une greffe

EFFICACITÉ	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=83)	Patients PGTM qui ont terminé ou interrompu les traitements (N=48)
Réponse partielle, complète ou maladie stable	23 (27,7 %)	23/48 (47,9 %)
Maladie progressive	2 (2,4 %)	2/48 (4,2 %)
Nombre de patients dont on ne peut préciser la réponse en raison d'un traitement en cours	35 (42,2 %)	S.O.
Nombre de patients dont on ne peut pas préciser la réponse (information non disponible)	23 (27,7 %)	23/48 (47,9 %)

Tableau 16B. Efficacité du bortézomib en fonction du régime utilisé en première intention pour les patients non admissibles à une greffe

RÉGIME	Nombre de patients PGTM dont la maladie a progressé	Nombre de patients PGTM ayant répondu au traitement	Nombre de réponses des patients PGTM qui ont terminé ou interrompu les traitements (N=48)
MPV (PGTM=45)	1	20	20/28 (71,4 %)
VelDex (PGTM=24)	1	3	3/15 (20 %)
CyBorD (PGTM=14)	0	0	0/5

4.3 Utilisation du bortézomib pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire

L'âge médian des patients traités pour un myélome récidivant était de 69 ans. C'est dans cette population que le taux de décès est le plus élevé (23,3 %) (tableau 17). Trente-deux patients (43,8 %) ont dû interrompre leur traitement, la plupart en raison de la progression de leur maladie. Vingt-six patients (35,6 %) étaient toujours en cours de traitement au 31 mai 2013 (tableau 18). On note une proportion légèrement plus élevée de patients initialement non admissibles à une greffe comparativement à ceux qui l'étaient (22 patients sont d'anciens greffés). On a d'ailleurs pu procéder à une greffe de cellules souches chez un patient de cette sous-population.

Dans cette population, 14 % des patients (n = 10/73) avaient déjà reçu plus de trois intentions de traitement pour leur maladie récidivante. Vingt-neuf patients avaient reçu un seul traitement de première intention (dont 22 avec un régime comportant du bortézomib). Au total, 49 patients (67 %) avaient déjà été exposés au bortézomib lors d'un traitement antérieur (dont 27 pour une maladie récidivante). Trente pour cent (n = 22) des patients atteints d'un myélome récidivant ou réfractaire avaient déjà subi une greffe.

Tableau 17. Caractéristiques des patients ayant reçu du bortézomib pour le traitement d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=73)
Femme (%)	33 (45,2 %)
Homme (%)	40 (54,8 %)
Âge médian (intervalle)	69 ans (62-76)
Surface corporelle médiane (intervalle)	1,80 m ² (1,64-1,92)
Nombre de décès à la fin de la période de collecte (31 mai 2013) (%)	17 (23,3 %)

Tableau 18. Au 31 mai 2013, statut des patients ayant reçu du bortézomib pour le traitement d'un myélome multiple **récidivant ou réfractaire**

STATUT	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=73)
Traitement en cours	26 (35,6 %)
Arrêt du traitement en raison du décès du patient	6 (8,3 %)
Traitement terminé	9 (12,3 %) dont 1 induction de greffe
Interruption du traitement	32 (43,8 %)
RAISON DE L'INTERRUPTION DU TRAITEMENT	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=32)
Progression de la maladie ou inefficacité du traitement*	19 (59,4 %)
Arrêt pour effets indésirables	8 (25 %)
Autres**	5 (15,6 %)

* 2 patients recevant MPV ont progressé après 7 semaines et 8 mois de traitement respectivement; 2 patients recevant VelDex + lénalidomide ont progressé après 3 et 8 semaines; 5 patients recevant VelDex ont progressé après 3, 6, 7, 13 semaines et 17 mois de traitement. Quant aux patients recevant CyBorD, la moitié d'entre eux ont progressé après plus d'un an de traitement (écart 14 mois à 2 ans et 9 mois) alors que les autres ont progressé après 6 semaines et 3, 4, 5 et 9 mois de traitement.

****Autres raisons d'interruption :**

- Maladie stable ou réponse ayant atteint un plateau : 3
- Autre diagnostic (insuffisance cardiaque) : 1
- Disponibilité d'une nouvelle médication : 1

Parmi les 73 patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire, 39 présentaient une maladie de stade III, dont quatre avec atteinte rénale (stade IIIB). Par ailleurs, il est impossible de tirer des conclusions en relation avec la présence d'anomalies cytogénétiques pour ces patients, comme l'explique la discussion présentée plus haut (tableau 19).

Tableau 19. *Génétique et stade de la maladie des patients ayant reçu du bortézomib pour le traitement d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire*

GÉNÉTIQUE ET STADE SELON DURIE-SALMON		NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=73)
Stade au moment du diagnostic	Stade IA	6 (8,2 %)
	Stade IB	2 (2,7 %)
	Stade IIA	15 (20,6 %)
	Stade IIIA	35 (47,9 %)
	Stade IIIB	4 (5,5 %)
	Inconnu	11 (15,1 %)
Anomalie cytogénétique	Oui	15 (20,6 %)
	Non	27 (36,9 %)
	Inconnu	31 (42,5 %)

La dose initiale de bortézomib destinée aux patients présentant une maladie réfractaire ou récidivante variait. C'est pour cette indication qu'on retrouve la plus faible proportion de patients ayant reçu la dose de 1,3 mg/m². Le nombre de cycles de traitement pour les patients ayant terminé leur traitement (7 cycles; écart 4-9) de même que la durée d'exposition médiane pour l'ensemble des patients (124 jours; intervalle 57-223) étaient également très variables (tableau 20). Au 31 mai, le nombre de cycles administrés ne dépassait pas onze en général. Toutefois, sept patients d'un même CHU avait à ce moment déjà reçu plus de 12 cycles (écart : 14-50).

Tableau 20. Dose initiale de bortézomib, voie d'administration et durée de traitement d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire

DOSE, VOIE, DURÉE D'EXPOSITION		NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=73)
Dose initiale	1,3 mg/m ²	43 (58,9 %)
	1,5 mg/m ²	23 (31,5 %)
	1,0 mg/m ²	5 (6,9 %)
	Autres doses*	2 (2,7 %)
Voie d'administration	IV	20 (27,4 %)
	SC	43 (58,9 %)
	IV puis SC	10 (13,7 %)
Durée médiane d'exposition en jours (intervalle)		124 jours (57-223)
Nombre médian de cycles (intervalle)		4 cycles (2-7)
Nombre moyen de cycles chez patients ayant complété le traitement		Nombre de patients PGTM ayant terminé le traitement (N=9)
Nombre moyen de cycles (écart)		7 cycles (4-9)

* Autres doses (PGTM) : 1,1 mg/m² et 1,6 mg/m²

Près de la moitié des patients (n = 36) ont reçu le régime CyBorD pour le traitement de leur maladie récidivante ou réfractaire (figure 4). Les autres ont reçu respectivement les régimes VelDex (22 patients, soit 30,2 %), MPV (11 patients, soit 15 %) ou le bortézomib en monothérapie (2 patients, soit 2,7 %). Le tableau 21 montre les variantes des protocoles utilisés.

Tableau 21. Régime initial et fréquence d'administration du bortézomib utilisé pour le traitement d'un myélome multiple *récidivant ou réfractaire*

RÉGIME INITIAL ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION DU BORTÉZOMIB	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=73)
MPV jours 1, 8, 15, 22 (toutes les 5 semaines)	6 (8,2 %)*
MPV jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 puis jours 1, 8, 22, 29 (toutes les 6 semaines)	5 (6,8 %)
VelDex jours 1, 4, 8, 11 (toutes les 3 semaines)	10 (13,7 %) **
VelDex jours 1, 8, 15, 22 (toutes les 4 à 5 semaines)	9 (12,4 %)
CyBorD jours 1, 8, 15, 22 (toutes les 4 à 5 semaines)	26 (35,7 %) ***
CyBorD jours 1, 8, 15 (toutes les 4 semaines)	4 (5,5 %)
CyBorD (autres fréquences)	6 (8,2 %)
VelDex (autres fréquences)	3 (4,1 %)
Velcade monothérapie hebdomadaire toutes les 4 semaines ou bihebdomadaire toutes les 3 semaines	2 (2,7 %)
Autres régimes****	2 (2,7 %)

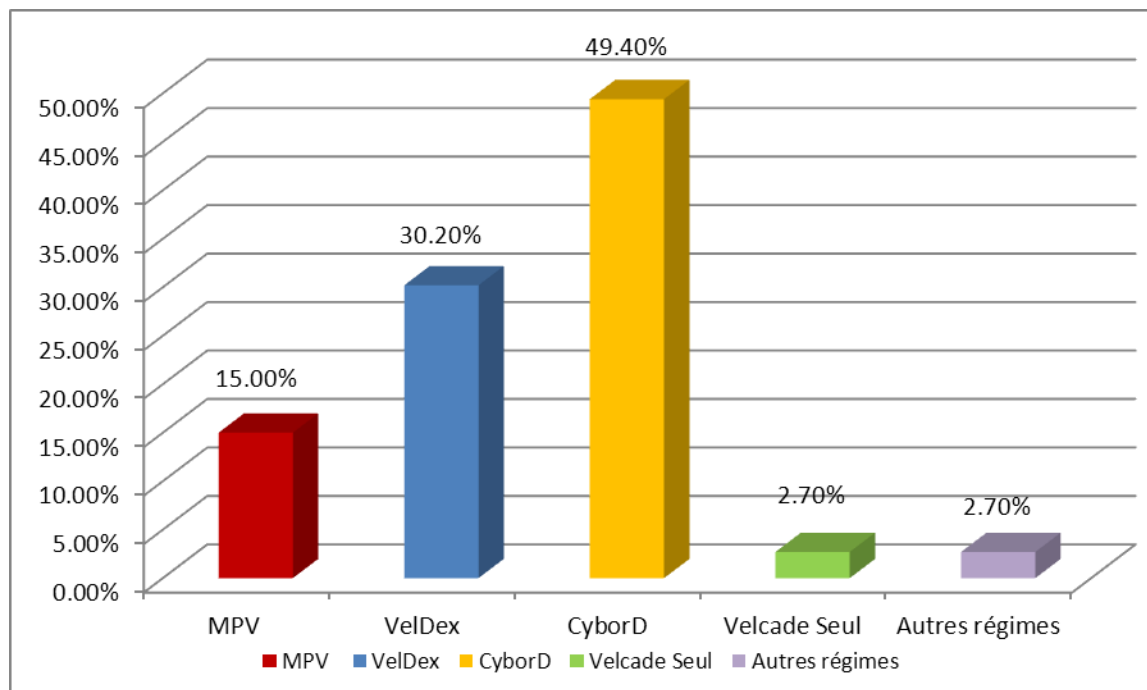
***MPV jours 1, 8, 15, 22 (toutes les cinq semaines)** (PGTM) : un patient a reçu ce régime toutes les six semaines.

****VelDex jours 1, 4, 8, 11 (toutes les trois semaines)** (PGTM) : un patient a reçu la prednisone en remplacement de la dexaméthasone.

*****CyBorD jours 1, 8, 15, 22 (toutes les quatre à cinq semaines)** (PGTM) : deux patients ont reçu ce régime toutes les six semaines.

******Autres régimes** (PGTM) : deux patients ont reçu le protocole VelDex en association avec lénalidomide.

Figure 4. Régime initial pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire



Des 73 patients traités pour un myélome multiple récidivant ou réfractaire, 14 (19,2 %) ont répondu au traitement alors que la maladie de 19 (26 %) personnes a progressé. Le taux de réponse s'élève à 29,8 % lorsqu'on exclut les patients en cours de traitement. Il a été impossible d'évaluer l'efficacité du traitement de plus de la moitié des patients, dont 26 pour lesquels le traitement n'était pas terminé au moment de collecter les données (tableaux 22A et B).

Tableau 22 A. Efficacité du bortézomib pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire

EFFICACITÉ	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=73)	Patients PGTM qui ont terminé ou interrompu les traitements (N=47)
Meilleure réponse (réponse partielle, complète ou maladie stable)	14 (19,2 %)	14/47 (29,8 %)
Maladie en progression	19 (26 %)	19/47 (40,4 %)
Nombre de patients dont on ne peut préciser la réponse en raison d'un traitement en cours	26 (35,6 %)	S.O.
Nombre de patients dont on ne peut pas préciser la réponse (information non disponible)	14 (19,2 %)	14/47 (29,8 %)

Tableau 22 B. Efficacité du bortézomib pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire à la suite d'une révision des dossiers après le 31 mai 2013

EFFICACITÉ	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=73)
Meilleure réponse (réponse partielle, complète ou maladie stable)	24 (32,9 %)
Maladie en progression	27 (37 %)
Nombre de patients dont on ne peut pas préciser la réponse (information non disponible)	22 (30,1 %)

Tableau 22 C. Efficacité du bortézomib en fonction du régime utilisé pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire à la suite d'une révision des dossiers après le 31 mai 2013

RÉGIME UTILISÉ EN MALADIE RÉCIDIVANTE	Nombre de patients PGTM dont la maladie a progressé	Nombre de patients PGTM ayant répondu au traitement	Nombre de réponses des patients PGTM qui ont terminé ou interrompu les traitements (N = 47)
CyBorD (36 patients)	10	4	4/19 (21,1 %)
VelDex (22 patients)	5	6	6/16 (37,5 %)
MPV (11 patients)	2	4	4/9 (44,4 %)
Autres (4 patients)	2	0	0/3

4.4 Effets indésirables subis par les patients recevant le bortézomib pour le myélome multiple

Le tableau 23 résume l'ensemble des effets indésirables mentionnés au dossier des patients traités pour un myélome multiple. Les effets indésirables ont été répertoriés dans les dossiers médicaux par les médecins, les pharmaciens, les infirmières et d'autres professionnels. La collecte n'était pas nécessairement systématique à chaque cycle.

Tableau 23. Effets indésirables présentés par l'ensemble des patients recevant du bortézomib pour le traitement d'un myélome multiple

EFFETS INDÉSIRABLES	Nombre de patients PGTM avec mention d'EFFETS INDÉSIRABLES (N=201)
Thrombocytopénie de grade 2 ou supérieur	57 (28,4 %)
Toxicité hématologique de grade 2 ou supérieur (autre que la thrombocytopénie)	86 (42,8 %)
Neuropathies (tous grades confondus)	100 (49,8 %)
Hypotension lors de l'administration	15 (7,5 %)
Effets gastro-intestinaux	90 (44,8 %)
Autres effets indésirables que ceux mentionnés	121 (60,2 %)
Ne sait pas	5 (2,5 %)
Aucun effet indésirable	22 (10,9 %)

Parmi les 17 patients qui ont dû être hospitalisés en raison d'effets indésirables, trois souffraient d'une thrombocytopénie, quatre d'une toxicité hématologique de grade 2 ou supérieur, trois présentaient des effets gastro-intestinaux, un patient faisait de l'hypotension et sept avaient été admis pour des effets indésirables non répertoriés, autres que ceux mentionnés au tableau 23.

Parmi l'ensemble des patients traités pour un myélome multiple ayant interrompu leur traitement, 22 l'ont fait en raison d'un effet indésirable, soit six pour une toxicité hématologiques de grade 2 ou supérieur, quatre pour des neuropathies (tous grades confondus), un pour de l'hypotension, deux pour des effets gastro-intestinaux, six pour une combinaison d'effets indésirables et trois pour d'autres effets indésirables non répertoriés.

Tous les patients pour lesquels on a dû reporter le traitement présentaient une toxicité hématologique de grade 2 ou supérieur (dont 25/42 présentaient une thrombocytopénie) à l'exception de sept patients. Ces derniers présentaient pour la plupart une combinaison d'effets indésirables (cinq d'entre eux présentaient des neuropathies).

Dans la population traitée pour un myélome multiple, 14 patients ont nécessité une diminution de la dose de bortézomib en raison de neuropathies, quatre en raison d'une toxicité hématologique de grade 2 ou supérieur, et deux patients pour d'autres effets indésirables (tableau 24).

Tableau 24. Conséquences en relation avec les effets indésirables présentés par les patients recevant du bortézomib pour le traitement d'un myélome multiple

CONSÉQUENCES	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=201)
Hospitalisation	17 (8,5 %)
Arrêt du traitement	22 (10,9 %)
Report du traitement	42 (20,9 %)
Diminution de dose	20 (10 %)

SECTION 5. RÉSULTATS : UTILISATION DU BORTÉZOMIB POUR DIVERSES INDICATIONS (AUTRES QUE MYÉLOME MULTIPLE)

L'étude sur une période d'une année de tous les patients ayant reçu du bortézomib a permis de déterminer les raisons d'utilisation de la molécule autres que pour le traitement du myélome multiple. Parmi celles-ci figure le traitement de l'amyloïdose pour 17 patients ainsi que du lymphome lymphoplasmocytaire pour 12 patients de notre cohorte. Deux patients ont reçu du bortézomib pour le traitement du lymphome du manteau récidivant ou réfractaire.

Le tableau 25 décrit la cohorte de patients (n = 31) ayant reçu du bortézomib pour le traitement du lymphome du manteau, du lymphome lymphoplasmocytaire ou pour l'amyloïdose. Au PGTM, l'âge médian des patients atteints d'un lymphome du manteau ou d'une amyloïdose est de 68 ans, et de 69 ans pour ceux du groupe lymphome lymphoplasmocytaire. L'amyloïdose est le seul diagnostic pour lequel on observe un nombre beaucoup plus élevé de femmes (64,7 contre 35,3 %). À la fin de la collecte de données au 31 mai 2013, le taux de mortalité s'élevait à près de 20 % (6 décès sur 31 patients) parmi la population ayant reçu un diagnostic autre que le myélome multiple. La majorité des traitements au bortézomib ont été administrés par la voie sous-cutanée. Cependant, c'est dans cette sous-population que l'on retrouve le pourcentage le plus élevé d'administrations par la voie intraveineuse (n = 7 soit 22,6 %) (tableau 26).

Tableau 25. Répartition des indications du bortézomib dans la sous-population ayant reçu du bortézomib pour une indication autre que le myélome multiple

INDICATIONS	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N=31)
Lymphome du manteau récidivant ou réfractaire	2 (6,5 %)
Lymphome lymphoplasmocytaire*	12 (38,7 %)
Amyloïdose	17 (54,8 %)

***Lymphome lymphoplasmocytaire** (PGTM) : 3 patients en première intention et 9 patients avec maladie réfractaire ou récidivante.

Tableau 26. Caractéristiques de la population ayant reçu du bortézomib pour le traitement d'un lymphome du manteau, d'un lymphome lymphoplasmocytaire ou d'une amyloïdose

INDICATION	CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION	Nombre de patients PGTM (N=2)
Lymphome du manteau récidivant ou réfractaire	Femme (%)	0
	Homme (%)	2 (100 %)
	Âge médian (intervalle)	68ans (62-75)
	Surface corporelle médiane (intervalle)	1,73 m ² (1,59-1,86)
	Nombre de décès à la fin de la période de collecte (31 mai 2013) (%)	1 (50 %)
INDICATION	CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION	Nombre de patients PGTM (N=12)
Lymphome lymphoplasmocytaire	Femme (%)	4 (33,3 %)
	Homme (%)	8 (66,7 %)
	Âge médian (intervalle)	69 ans (65-79)
	Surface corporelle médiane (intervalle)	1.91 m ² (1,76-2,05)
	Nombre de décès à la fin de la période de collecte (31 mai 2013) (%)	2 (16,7 %)
INDICATION	CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION	Nombre de patients PGTM (N=17)
Amyloïdose	Femme (%)	11 (64,7 %)
	Homme (%)	6 (35,3 %)
	Âge médian (intervalle)	68 ans (58-69)
	Surface corporelle médiane (intervalle)	1,73 m ² (1,67-1,97)
	Nombre de décès à la fin de la période de collecte (31 mai 2013) (%)	3 (17,6 %)

Tableau 27. Voie d'administration du bortézomib pour le traitement d'un lymphome du manteau, d'un lymphome lymphoplasmocytaire ou d'une amyloïdose

INDICATION	Voie d'administration initiale du bortézomib	NOMBRE DE PATIENTS PGTM
		(N=2)
Lymphome du manteau récidivant ou réfractaire	IV	1 (50 %)
	IV puis SC	1 (50 %)
		(N=12)
Lymphome lymphoplasmocytaire	IV	1 (8,3 %)
	SC	9 (75 %)
	IV puis SC	2 (16,7 %)
		(N=17)
Amyloïdose	IV	5 (29,4 %)
	SC	7 (41,2 %)
	IV puis SC	3 (17,6 %)
	SC puis IV	2 (11,8 %)

Les deux patients atteints d'un lymphome du manteau récidivant ont reçu le rituximab en association avec le bortézomib (l'un avec et l'autre sans dexaméthasone). Dans les deux cas, la dose initiale de bortézomib utilisée était de 1,3 mg/m². Un patient a vu sa dose augmentée à 1,5 mg/m² au 5^e cycle. Ce même patient a d'ailleurs subi plus de neuf mois de traitement qui a été arrêté ensuite en raison d'une légère progression de la maladie. L'autre patient est décédé des suites de la progression de la maladie après moins de deux mois de traitement (tableaux 27 et 28).

Plus de la moitié des patients (n = 7/12) atteints d'un lymphome lymphoplasmocytaire ont également reçu du rituximab en association avec un protocole contenant du bortézomib. Trois patients étaient traités en première intention alors que neuf souffraient d'un lymphome récidivant. Les patients recevaient du bortézomib à raison de 1,3 (n = 7); 1,5 (n = 4) ou 1,6 mg/m² (n = 1). Six patients ont dû interrompre leur traitement notamment en raison d'un effet indésirable (n = 3), de la progression de leur maladie (n = 2) ou d'une cause inconnue (n = 1). La durée médiane de traitement variait de un à trois mois. On compte deux décès parmi ces patients (tableaux 27 et 28). Le nombre de cycles administrés à cette population n'a pas été comptabilisé, mais la durée de traitement des deux patients ayant terminé leur traitement au moment de la colligation des données atteignait respectivement trois et six mois.

En ce qui concerne le traitement de l'amyloïdose, au moment de la collecte des données, sept patients recevaient encore leur traitement, quatre l'avaient terminé, et on avait interrompu le traitement de cinq patients. Outre un décès en cours de traitement, les autres raisons d'interruption étaient liées à des effets indésirables (n = 2), une hospitalisation d'urgence (n = 1) et un patient avait retiré son consentement au

traitement. Au total, on compte trois décès dans ce groupe. Parmi les régimes utilisés pour le traitement de l'amyloïdose, un nombre équivalent de patients ont reçu le protocole CyBorD (associant la cyclophosphamide par voie orale, le bortézomib et la dexaméthasone) ou l'association de bortézomib et de dexaméthasone alors qu'un patient a reçu du bortézomib en monothérapie (tableau 27). La dose utilisée était généralement de 1,3 ou 1,5 mg/m² sauf pour deux patients. La majorité des patients atteints d'amyloïdose ont reçu du bortézomib par voie sous-cutanée à l'exception de deux patients pour lesquels la voie d'administration sous-cutanée a été délaissée au profit de l'intraveineuse. Dans le premier cas, on croyait qu'une administration intraveineuse était plus efficace pour cette indication, et dans l'autre cas, le patient présentait une atteinte cutanée, et on suspectait une diminution de l'absorption du médicament par la voie sous-cutanée. Quatre patients avaient terminé leur traitement à la fin de notre étude : la durée de traitement de ces patients a varié entre quatre jours et quatorze mois. La population totale atteinte d'amyloïdose a subi une exposition médiane au bortézomib de 139 jours (intervalle interquartile 43-173).

Tableau 28. Régime initial et fréquence d'administration du bortézomib pour le traitement d'un lymphome du manteau, d'un lymphome lymphoplasmocytaire ou d'une amyloïdose

Indication	Régime initial et fréquence d'administration du bortézomib	Nombre de patients PGTM (N=2)
Lymphome du manteau récidivant ou réfractaire	VelDex jours 1, 8, 15, 22 + Rituxan jour 1 (toutes les 4 semaines)	1 (50 %)
	Bortézomib jours 1, 4, 8, 11 + Rituxan jour 1 (toutes les 3 semaines)	1 (50 %)
		(N=12)
Lymphome lymphoplasmocytaire	Bortézomib (Velcade) monothérapie jours 1, 8, 15 (toutes les 4 semaines)	1 (8,3 %)
	VelDex jours 1, 8, 15, 22 + Rituxan jour 1 (toutes les 5 semaines)	1 (8,3 %)
	VelDex jours 1, 4, 8, 11 + Rituxan jour 1 (toutes les 3 semaines)	1 (8,3 %)
	CyBorD jours 1, 8, 15, 22 (toutes les 4 semaines)	1 (8,3 %)
	Vel-Dex jours 1, 8, 15 + Rituxan jour 1 (toutes les 4 semaines)	2 (16,8 %)
	Vel-Dex jours 1, 8, 15, 22 (toutes les 5 semaines)	3 (25 %)
	Bortézomib (Velcade) jours 1, 8, 15 + Rituxan jour 1 (toutes les 4 semaines)	3 (25 %)
		(N=17)
Amyloïdose	Bortézomib (Velcade) monothérapie jours 1, 8, 15 (toutes les 4 semaines)	1 (5,9 %)
	VelDex jours 1, 8, 15, 22 (toutes les 4 à 5 semaines)	3 (17,6 %)
	VelDex jours 1, 4, 8, 11 (toutes les 3 semaines)	4 (23,5 %)
	MPV jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32 cycles 1 à 4 puis jours 1, 8, 22, 29 cycles 5 à 9	1 (5,9 %)
	CyBorD jours 1, 8, 15, 22 (toutes les 4 à 6 semaines)	7 (41,2 %)*
	CyBorD jours 1, 8, 15 (toutes les 4 semaines)	1 (5,9 %)

* **CyBorD jours 1, 8, 15, 22 (toutes les 4 à 5 semaines)** (PGTM) : deux patients ont reçu de la prednisone en remplacement de la dexaméthasone.

Tableau 29. Dose et durée de traitement au bortézomib pour le traitement d'un lymphome du manteau, d'un lymphome lymphoplasmocytaire ou d'une amyloïdose

INDICATION	Dose initiale de bortézomib utilisée	NOMBRE DE PATIENTS PGTM	Durée médiane d'exposition PGTM (jours)
		(N=2)	
Lymphome du manteau	1,3 mg/m ²	2 (100 %)	171 jours (49-294)
		(N=12)	
Lymphome lymphoplasmocytaire	1,3 mg/m ²	7 (58,3 %)	70 jours (28-108)
	1,5 mg/m ²	4 (33,3 %)	
	1,6 mg/m ²	1 (8,4 %)	
		(N=17)	
Amyloïdose	1,3 mg/m ²	9 (52,9 %)	139 jours (43-173)
	1,5 mg/m ²	6 (35,3 %)	
	Autres*	2 (11,8 %)	

*Autres doses initiales (PGTM) : Un patient a reçu 1 mg/m² et l'autre a reçu 1,4 mg/m²

SECTION 6. ANALYSE ET COMMENTAIRES

6.1 Généralités

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est caractérisé par la prolifération au sein de la moelle osseuse de plasmocytes malins clonaux qui s'accompagne de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète⁵. En phase pré-tumorale, la MGUS (gammopathie monoclonale de signification indéterminée) est la plus fréquente et est responsable de plus de 30 % des myélomes multiples. L'âge moyen de survenue d'un myélome se situe classiquement aux alentours de 65 à 70 ans, mais au moment du diagnostic, 40 % des patients ont moins de 65 ans et environ 2 % ont moins de 40 ans. L'âge médian de notre cohorte de patients atteints d'un myélome multiple a été évalué à 68 ans.

Les MGUS sont asymptomatiques et ne justifient pas de traitement immédiat mais plutôt une surveillance attentive du pic monoclonal ou des chaînes légères. Lorsqu'un patient devient symptomatique et qu'il répond aux critères d'un diagnostic de myélome multiple, un traitement est requis. Outre le bortézomib, on emploie couramment plusieurs catégories d'agents pour traiter la maladie, dont des agents alkylants (ex. : melphalan, cyclophosphamide), des corticostéroïdes (ex. : dexaméthasone, prednisone), de même que des modulateurs biologiques, comme la thalidomide, le lénalidomide et le pomalidomide.

Au Québec, il n'existe actuellement pas de lignes directrices claires quant à l'algorithme de traitement du myélome multiple. Les traitements administrés en première intention comportent différentes variantes des régimes VelDex et CyBorD pour les patients admissibles à une greffe alors que le protocole MPV s'ajoute à ces deux régimes pour ceux qui ne sont pas admissibles à une greffe. Comme traitement de la maladie réfractaire ou récidivante, les protocoles utilisés varient d'un centre à l'autre et même à l'intérieur d'un même CHU, tel que nous l'avons constaté dans les résultats inscrits dans les rapports individuels. Au cours des derniers mois, un groupe de travail conjoint entre le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) et le Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ) et réunissant plusieurs experts a été formé dans le but d'établir un consensus pour le traitement du myélome multiple. Un algorithme de traitement harmonisé pour l'ensemble de la province devrait donc être proposé au cours de la prochaine année.

6.2 Résumé des résultats et discussion

6.2.1 Le bortézomib utilisé pour le traitement du myélome multiple

Traitement du myélome multiple pour les patients admissibles à une greffe :

Le bortézomib a reçu en 2013 un avis de conformité de Santé Canada pour son utilisation en première intention de traitement du myélome multiple pour les personnes admissibles à une greffe, mais il ne figure pas à la liste établissement de la RAMQ pour cette indication; la compagnie n'ayant probablement pas soumis de demande de remboursement à cet effet. Cependant, pour les patients âgés de moins de 70 ans et admissibles à une greffe de cellules souches, on utilise en clinique depuis quelques années un traitement de première intention (induction) au bortézomib avec la dexaméthasone par voie orale. Cette association s'est montrée supérieure au traitement standard antérieure qu'était le protocole de chimiothérapie de type VAD (vincristine, adriamycine en perfusion continue et dexaméthasone)⁶. D'autres traitements d'induction combinant trois agents (par exemple, ajout de thalidomide ou de lénalidomide) ont également montré leur efficacité, mais au Québec, on refuse le remboursement du lénalidomide ou de la thalidomide lorsque ces derniers sont utilisés en combinaison avec le bortézomib⁷. Ainsi le protocole CyBorD

(combinaison de cyclophosphamide, de bortézomib et de dexaméthasone) a été graduellement privilégié par nos CHU, puisque les données cliniques montraient une efficacité et une tolérance similaires à un moindre coût⁸. Toutefois, ces régimes n'ont pas été comparés entre eux dans le cadre d'une étude clinique. La durée de traitement varie entre trois et six cycles. Par ailleurs, dans les autres provinces Canadiennes, le *pan Canadien Oncology Drug Review (pCODR)* a émis un avis favorable au remboursement du bortézomib dans le cadre des régimes VelDex ou CyborD chez la population admissible à la greffe. En Ontario, le *New Drug Funding Program (NDFP)* exige une autorisation pour le remboursement de doses supplémentaires après quatre cycles de traitement.

Au cours de la présente étude, 45 patients admissibles à une greffe ont reçu du bortézomib, et le taux d'efficacité a été évalué à plus de 80 % lorsqu'on exclut les patients dont le traitement était toujours en cours au moment de la collecte des données. Cependant, le calcul de notre taux de réponses inclut les patients qui présentaient une maladie stable. Or il aurait été préférable d'exclure ces patients afin d'être en mesure de comparer nos résultats avec ceux de la littérature scientifique, puisque l'objectif d'un traitement en première intention pour cette clientèle est d'obtenir une réponse réelle menant à l'autogreffe et non seulement de stabiliser la maladie. En ce qui concerne le protocole utilisé, plus de 65 % des patients ont reçu la combinaison bortézomib-dexaméthasone (VelDex), mais on a pu constater une pratique différente dans l'un des CHU qui avait déjà à ce moment-là adopté le protocole CyBorD comme standard de traitement pour ces patients. Les résultats obtenus ont démontré de nombreuses variantes dans la façon de prescrire ces deux régimes (VelDex et CyBorD). Le nombre moyen de cycles a été évalué à 4,6 pour les 28 patients ayant terminé leur traitement. (Écart : 2 à 11 cycles). Ces traitements ont permis à 28 patients de subir une greffe de cellules souches.

Traitement du myélome multiple en première intention pour les patients non admissibles à une greffe

Pour les patients symptomatiques qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches, le traitement de référence en première intention est composé de melphalan, de prednisone et de thalidomide (MPT) ou de melphalan, de prednisone et de bortézomib (MPV)⁹. Ces traitements ont démontré leur supériorité sur l'association habituelle melphalan-prednisone et sont disponibles au Québec ainsi qu'ailleurs au Canada. En Ontario, le *New Drug Funding Program (NDFP)* rembourse un nombre maximal de neuf cycles dans ce contexte.

Notre analyse a permis de recueillir des données portant sur 83 patients ayant reçu du bortézomib pour cette indication. Cinquante-quatre pour cent de ces patients ont reçu le protocole MPV. Dans la littérature médicale, on recommande une durée de traitement de neuf cycles. Seuls 15 patients avaient achevé leur traitement au moment de la colligation des données et ils avaient reçu une moyenne de 8,8 cycles (écart 6 à 13). Le taux de réponse a été établi à 47,9 % (soit 23 patients sur 48) si on exclue les patients en cours de traitement.

Traitement du myélome multiple réfractaire ou lors d'une rechute

Bien que la chimiothérapie conventionnelle soit efficace pour le traitement du myélome multiple, la maladie récidive dans la totalité des cas, ce qui entraîne une survie totale médiane ne dépassant pas trois ans pour les stades avancés⁴. Lors d'une première rechute, le bortézomib, le lénalidomide ou la thalidomide peuvent s'utiliser seuls ou en association avec la dexaméthasone ou la chimiothérapie. Ces trois molécules, de même que plus récemment le pomalidomide, sont également utilisées pour les patients lourdement traités et obtiennent un taux de réponse de 30 % en monothérapie (taux qui augmente autour de 40 à 50 % en combinaison avec la dexaméthasone)¹⁰⁻¹¹. Le choix dépend notamment des traitements reçus antérieurement. Au Québec, le bortézomib ainsi que l'association lénalidomide et dexaméthasone figurent sur la liste de la RAMQ pour le traitement du myélome récidivant ou réfractaire, mais il n'existe pas de traitement standard pour les patients traités à de multiples reprises. En effet, l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) a reconnu la valeur thérapeutique du pomalidomide

administré avec la dexaméthasone en troisième intention de traitement d'une maladie récidivante, mais a refusé son inscription sur la liste de médicaments pour des raisons pharmacoéconomiques. Toutefois, il semble que certains patients puissent avoir recours à cette molécule au moyen du programme *Patients d'exception* de la RAMQ ou par le biais d'une assurance privée alors qu'ailleurs au Canada, l'association pomalidomide avec la dexaméthasone figure à la liste des médicaments remboursés.

Au cours de notre analyse, 73 patients ont reçu du bortézomib pour un myélome multiple réfractaire ou lors d'une rechute. Vingt-deux patients avaient déjà été traités en première intention avec un régime comportant le bortézomib. En effet, un nouveau traitement de bortézomib est utile notamment lorsqu'une bonne réponse a été obtenue en première intention. Par ailleurs, près de 40 % des patients (27 patients sur 73) atteints d'une maladie réfractaire ou récidivante avaient été exposés au bortézomib lors d'un traitement de seconde, de troisième intention et plus. Or on ne connaît pas l'efficacité des multiples traitements au bortézomib. Parmi l'ensemble des 73 patients de ce groupe, 14 (19,2 %) ont présenté une réponse alors que la maladie a progressé chez 19 (26 %) d'entre eux. Le taux de réponse s'élève à 29,8 % lorsqu'on exclut les patients en cours de traitement. La majorité des patients ont reçu le protocole CyBorD (49,4 %) ou VelDex (30,2 %). Le nombre de cycles de nos neuf patients ayant terminé leur traitement a varié de 4 à 9 pour une moyenne de 7 cycles. Pour d'autres patients (n = 64), le nombre de cycles administrés ne dépassait pas onze. Toutefois, on a administré plus de 12 cycles à sept patients d'un même CHU (écart : 14-50). En effet, chez les patients qui répondent au traitement, mais pour lesquels on n'obtient pas de rémission complète, le traitement pourrait être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie; il devient alors important d'établir des critères d'évaluation rigoureux afin d'être en mesure d'identifier rapidement une maladie progressive.

Traitement d'entretien du myélome multiple

Généralement, le traitement d'entretien contre le myélome multiple est entrepris après une greffe, dans le but de prolonger la réponse. Or le bortézomib n'est pas indiqué pour le traitement d'entretien du myélome multiple et n'a pas été prescrit pour cette indication dans nos CHU. Cependant, on a noté que deux patients d'un même centre atteints de myélome multiple avec amyloïdose secondaire auraient bénéficié d'une forme d'entretien à l'aide de trois cycles du régime VelDex après un traitement de première intention. Une réponse a été obtenue, permettant à l'un des patients de subir une greffe de cellules souches alors que le traitement du second patient était toujours en cours au moment de la collecte des données.

Dose

La dose de départ de bortézomib recommandée dans la monographie est de 1,3 mg/m² lorsqu'il est utilisé en association. Soixante-dix pour cent des patients (141/201) ont reçu cette dose alors qu'une dose initiale s'élevant à 1,5 mg/m² a été utilisée pour environ 28 % des patients. En effet, 65 patients ont reçu le régime CyBorD et plusieurs études impliquant ce protocole ont utilisé le bortézomib à raison de 1,5 mg/m².

Voie d'administration

En général, les données sur l'innocuité étaient similaires pour les groupes de traitement sous-cutané et intraveineux. Dans l'étude de phase III portant sur le myélome multiple lors de rechute, qui comparait l'administration de bortézomib par voie intraveineuse à celle par voie sous-cutanée, les cas de neuropathie périphérique de grade ≥ 2 étaient de 24 % pour la voie sous-cutanée et de 41 % pour la voie intraveineuse¹². Notre étude s'est déroulée durant la période de changement de pratique des CHU, qui ont adopté la voie d'administration sous-cutanée, ce qui explique en partie l'usage significatif de la voie intraveineuse. Il n'a pas été possible de comparer le profil d'effets secondaires associé à une voie d'administration par rapport à l'autre. Nous avons toutefois observé trois patients ayant subi ce passage

de la voie d'administration sous-cutanée du bortézomib à la voie intraveineuse. Dans le premier cas, on croyait qu'une administration intraveineuse était plus efficace pour le traitement de l'amyloïdose et dans le second cas, le patient présentait une atteinte cutanée, et on suspectait une diminution de l'absorption du médicament. L'autre patient avait présenté une éruption cutanée après avoir reçu du bortézomib par voie sous-cutanée.

Effets indésirables

Les effets indésirables ont été recueillis à partir des dossiers médicaux, des dossiers parallèles pharmaceutiques ainsi que des notes du personnel infirmier. Cette méthode entraîne donc un biais étant donné la méthode rétrospective de la collecte d'information. De plus, comme le bortézomib est généralement combiné à d'autres agents selon l'indication, il aurait été pertinent de comparer le profil d'effets indésirables dans les différents sous-groupes de patients, selon le régime utilisé. Il aurait alors été possible de comparer la fréquence des effets indésirables survenus dans notre population à celle rapportée dans la littérature médicale.

Le traitement au bortézomib possède un profil de toxicité acceptable. Selon notre analyse, 22 patients (10,9 %) n'auraient présenté aucun effet indésirable à la suite de l'utilisation d'un protocole comportant du bortézomib. À l'inverse, un nombre égal de patients (10,9 %) ont dû cesser leur traitement en raison d'un effet indésirable. Le bortézomib peut être associé à une toxicité hématologique, dont la plus fréquente est la thrombopénie, qui est en général proportionnelle à la dose. On a noté un taux de plaquettes inférieur à $75 \times 10^9/L$ (grade 2 et supérieur) chez 28,4 % des patients inclus dans notre analyse (57/201 patients). Une toxicité hématologique de grade 2 ou supérieur (autre que la thrombopénie) a été observée chez 42,8 % de nos patients (globules blancs inférieurs à $3 \times 10^9/L$; neutrophiles inférieurs à $1,5 \times 10^9/L$ ou hémoglobine inférieure à 100 g/L). Si nous avions été en mesure de départager les effets indésirables selon le traitement reçu, la neutropénie aurait fort probablement été inférieure parmi la clientèle traitée en première intention (notamment avec le régime VelDex) par rapport aux patients traités pour une maladie réfractaire ou récidivante.

Le traitement au bortézomib est souvent associé à des neuropathies périphériques, principalement sensitives ou motrices. Près de 50 % de nos patients ont présenté des neuropathies (tous grades confondus).

Des dérangements gastro-intestinaux, tels que nausées, diarrhée, constipation et vomissements, se produisent fréquemment lors de traitement au bortézomib. Ces effets sont survenus chez 44,8 % de nos patients ($n = 90$). De même, une hypotension orthostatique ou posturale peut survenir lors de l'administration de bortézomib. Dans les études de phases II et III sur le myélome multiple lors de rechute, l'incidence d'hypotension était respectivement de 11 et 12 % lorsque le bortézomib était administré par la voie intraveineuse. L'hypotension est survenue auprès de 7,5 % de l'ensemble de nos patients atteints de myélome multiple, indépendamment de la voie d'administration.

Parmi l'ensemble des patients traités pour un myélome multiple et ayant interrompu leur traitement, 22 l'ont fait en raison d'un effet indésirable, soit six patients pour une toxicité hématologique de grade 2 ou supérieur, quatre pour des neuropathies (tous grades confondus), un pour hypotension, deux pour des effets gastro-intestinaux, six pour une combinaison d'effets indésirables et trois pour des effets indésirables autres non répertoriés.

6.2.2 Bortézomib utilisé pour des indications autres que le myélome multiple

Près de 15 % des patients ont reçu du bortézomib pour le traitement d'une maladie autre que le myélome multiple (31/232 patients). Outre pour le traitement du lymphome du manteau, le bortézomib n'a pas obtenu d'avis de conformité au Canada pour ces indications.

Lymphome du manteau

Seuls deux patients inclus dans notre analyse étaient atteints d'un lymphome du manteau, que ce soit une rechute ou un cas réfractaire. Les résultats de l'étude PINNACLE menée par Goy et collaborateurs¹³ corroborent le fait que le bortézomib produit un effet bénéfique clinique sous la forme de réponses durables, ce qui retarde la progression de la maladie. Le bortézomib administré en monothérapie à la dose de 1,3 mg/m² deux fois par semaine aux jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de 21 jours serait donc une option acceptable. Cependant, les deux patients inclus dans notre analyse ont reçu le bortézomib à raison de 1,3 mg/m², mais en association avec le rituximab. Cette combinaison, qui a été explorée dans une étude de phase II menée par Baiocchi et collaborateurs auprès de patients atteints d'un lymphome du manteau, a également apporté des résultats bénéfiques¹⁴.

Lymphome lymphoblastique (maladie de Waldenström)

Le traitement de cette maladie devrait être entrepris pour des patients symptomatiques. Le but consiste à diminuer les symptômes et le risque de dommages causés aux organes. Les options incluent les agents alkylants, les analogues nucléosidés (cladribine fludarabine), le rituximab seul ou en combinaison avec la cyclophosphamide, le bortézomib, la thalidomide ou la bendamustine. La combinaison du bortézomib avec le rituximab et les corticostéroïdes a été jugée efficace par une étude menée auprès de 23 patients en première intention de traitement. On y a rapporté une réponse globale de 96 %, dont trois réponses complètes¹⁵. Selon les résultats de notre analyse descriptive, sept patients sur douze (58,3 %) ont reçu cette combinaison de traitement. La durée médiane de traitement variait de un à trois mois mais s'est échelonnée sur six mois pour un patient.

Amyloïdose

On dispose de peu de données sur l'utilisation du bortézomib pour les patients atteints d'amyloïdose à chaînes légères (diagnostic simultané ou non de myélome multiple). Il existe de nombreux consensus d'experts qui recommandent l'utilisation du bortézomib en association pour le traitement de l'amyloïdose¹⁶⁻¹⁷. Cependant, il n'existe pas de données suffisantes dans la littérature scientifique permettant de proposer un traitement optimal pour ces patients; on propose donc autant que possible qu'ils soient traités dans le contexte d'une étude clinique. Étant donné la durée de traitement observée dans notre analyse (la médiane d'exposition s'élevait à 139 jours – intervalle interquartile 43-173), les CHU sont invités à réviser les dossiers des patients traités pour une amyloïdose (n = 17) afin d'en établir le contexte d'utilisation ainsi que l'efficacité du traitement.

6.3 Limites de l'étude

Le caractère rétrospectif représente la principale limite de cette analyse descriptive, puisque la collecte d'information peut se révéler incomplète ou incertaine dans diverses situations. Par exemple, lorsque les renseignements ne figuraient pas clairement au dossier, la réponse ou non au traitement comprenant du bortézomib était difficile à évaluer, surtout dans le cadre d'une collecte de données rétrospective. Par ailleurs, plus de 30 % des patients à l'étude étaient en cours de traitement au moment de la collecte des données dans les dossiers médicaux.

Il est alors difficile de tirer des conclusions claires sur la survie et les taux d'efficacité du bortézomib, et le PGTM doit demeurer prudent dans l'analyse des données. Il en est de même pour l'évaluation de la sécurité du bortézomib étant donné les limites d'une collecte rétrospective d'effets indésirables à partir des dossiers médicaux des usagers.

Enfin, rappelons que l'Hôpital général juif Sir Mortimer B. Davis, l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont ainsi que l'Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec sont des centres qui traitent de nombreux patients souffrant de cancers hématologiques, comme le myélome multiple, mais dont les populations n'ont pas été incluses dans la collecte de données. Ainsi, cette étude ne permet pas de déterminer avec exactitude les pratiques actuelles dans l'ensemble de la province de Québec.

SECTION 7. CONCLUSION

Le bortézomib est une molécule couramment utilisée dans les quatre CHU du Québec qui offrent des traitements à la clientèle adulte atteinte de cancer. En 2013-14, on estimait à plus de 7,4 millions le budget annuel de l'ensemble des quatre CHU consacré à l'acquisition de cet antinéoplasique, en croissance de 1,9 millions de dollars par rapport à l'année financière précédente. Cela justifie que son utilisation soit optimisée, tant sur le plan de la sécurité des patients que de l'efficacité recherchée.

En ce qui concerne le traitement du myélome multiple, plusieurs régimes thérapeutiques sont utilisés. Malgré l'importance de l'individualisation du traitement en fonction des données pronostiques apportées par la génétique des patients, les CHU auraient avantage à harmoniser les algorithmes de traitement du myélome multiple, autant pour les traitements de première intention que pour ceux d'une maladie réfractaire ou récidivante. De même, les différents régimes de traitement utilisés pourraient être standardisés à l'intérieur de chacun des CHU. L'ordonnance pré-imprimée est une mesure facilitant l'harmonisation, puisque le régime de chimiothérapie, la dose ainsi que la durée prévue de traitement sont des paramètres qui apparaissent habituellement sur ces feuilles.

Cette analyse descriptive qui a étudié tous les patients ayant reçu du bortézomib dans les CHU du Québec pendant un an a permis de recenser l'utilisation de cette molécule pour plusieurs indications autres que le traitement du myélome multiple. Bien que ces indications ne touchent que 13,4 % de la population incluse dans notre analyse (31 patients dans l'ensemble des quatre CHU), il y aurait lieu d'envisager de situer la place du bortézomib pour le traitement des maladies pour lesquelles le bortézomib n'a pas d'indication officielle.

Recommandations scientifiques du PGTM

À la lumière des résultats obtenus pour la population recevant le bortézomib, le PGTM recommande que :

- les résultats de cette analyse descriptive soient diffusés et soumis à la discussion auprès des équipes traitantes;
- des algorithmes de traitement du myélome multiple soient développés puis implantés dans nos CHU autant en première intention que pour le traitement d'une maladie réfractaire ou récidivante;
- les régimes de traitement utilisés soient standardisés à l'intérieur d'un même CHU. À cet effet, l'ordonnance pré imprimée est une mesure facilitant la prescription uniforme des protocoles ou régimes de chimiothérapie;
- soit optimisée l'utilisation du bortézomib parmi l'ensemble des agents thérapeutiques disponibles au Québec en termes de séquence de traitement d'un myélome multiple récidivant;
- soit déterminée la place du bortézomib pour le traitement des maladies pour lesquelles cette molécule n'a pas d'indication officielle, notamment le lymphome lymphoplasmocytaire et l'amyloïdose. À cet effet, le groupe d'experts québécois du CEPO (Comité de l'évolution de la pratique en oncologie) pourrait être consulté dans le but d'obtenir leurs recommandations.

SECTION 8. AUTEURS ET RÉVISEURS

Rédaction du document PGTM

Auteure principale : Nathalie Marcotte, pharmacienne, CHU de Québec

Révision du document PGTM (membre du PGTM)

Ghislain Bérard, pharmacien, Centre hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Chantal Guévremont, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Révision expert

D^{re} Émilie Lemieux-Blanchard, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^r Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

D^r Michael Sébag, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Jean-Philippe Adam, pharmacien, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Nathalie Letarte, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Réviseurs (Membres du comité scientifique du PGTM)

Ghislain Bérard, pharmacien, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

D^{re} Louise Deschênes, CHU de Québec

D^r Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

D^r Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^r Pierre Gaudreault, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Chantal Guévremont, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Marie-Claude Michel, pharmacienne, CHU de Québec

Élaine Pelletier, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

D^r Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

France Varin, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Base de données et compilation des résultats :

Conception : Patricia Savoie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Extraction des données : Vincent Nault, Lumed

Collaboration à la collecte des données :

Sabrina Almassy (CHUS)

Mélissa Goyette (CHUS)

Charles Boudreau (CHUM)

Alice Mathieu-Bégin (CHUM)

Marylou Fournier-Tondreau (CHUM)

Noémie Rousse (CHU de Québec)

Justine Therin (CHU de Québec)

Joëlle Smith-Mallet (CHUM)

Camille Petit (CUSM)

Titre du document : *Analyse descriptive de l'utilisation du bortézomib dans les CHU du Québec*

Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le 19 février 2015

Un membre du comité scientifique du PGTM rapporte avoir reçu à quatre reprises des honoraires de la compagnie Janssen pour la présentation de quatre conférences destinées au personnel infirmier et avoir assisté à deux comités consultatifs sur le bortézomib en 2013-2014. Les autres membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.

Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM : Avril 2015

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

SECTION 9. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. Janssen inc. Monographie de bortézomib (Velcade^{md}). Toronto. 18 décembre 2012
2. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste de médicaments – Établissements. Octobre 2014
3. Letarte N. Évaluation sommaire PGTM – Bortézomib (Velcade^{md}) dans le traitement de première intention du myélome multiple. Juin 2010.
4. Letarte N. Évaluation complète PGTM – Bortézomib (Velcade^{md}) dans le traitement du myélome multiple. Septembre 2005.
5. Société canadienne du cancer. Myélome multiple. Page consultée le 10 décembre 2014. <https://www.cancer.ca/.../multiple-myeloma>.
6. Harousseau JL et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *JCO* 2010; 28(30): 4621-9.
7. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al: A phase III study of double autotransplantation incorporating bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) or thalidomide-dexamethasone (TD) for multiple myeloma: Superior clinical outcomes with VTD compared to TD. *Blood* 2009; 114 (abstract 351).
8. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V et al. Once-versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010; 115: 3416–3417.
9. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359(9): 906-17.
10. Richardson PG, Barlogie B, et al. A phase II study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348(25): 2609-17
11. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus highdose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(11):1055-66.
12. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncology* 2011; 12: 431-40.
13. Goy A et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time to event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann Oncol* 2009; 20: 520-5.
14. Baiocchi RA et al. Phase 2 trial of rituximab and bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell and follicular lymphoma. *Cancer* 2011; 117: 2441-51.
15. Treon SP et al. Primary therapy of waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *JCO* 2009; 27: 3830-5.
16. Mikhael JR et al. CyBorD produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012; 119: 4391-4.
17. Kastritis E et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic light chain amyloidosis. *JCO* 2010; 28: 1031-7.