

Donna E. Reece M.D.
Associate Professor of Medicine
Director, Program for Multiple Myeloma and Related Diseases
Princess Margaret Hospital

Bortézomib ou dexaméthasone à dose élevée pour le traitement du myélome multiple récidivant? *

-Le bortézomib (Velcade®) montre une amélioration de la survie par rapport au traitement standard chez les patients atteints de myélome multiple récidivant

Les résultats d'une étude récente intitulée « *Bortézomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Myélome multiple?* » et publiée dans le prestigieux *New England Journal of Medicine** montrent que le bortézomib (VELCADE®) procure des résultats supérieurs au plan de la survie et du ralentissement de progression de la maladie chez les patients atteints de myélome multiple en rechute. Par ailleurs, le bortézomib offre un taux de réponse plus élevé que le traitement à dose élevée de dexaméthasone, un corticostéroïde généralement utilisé pour le traitement du myélome multiple récidivant.

Fait à noter, le bortézomib a montré des résultats si probants au plan de la prolongation du délai de récurrence de la maladie et de l'amélioration de la survie que les chercheurs ont interrompu l'étude un an avant la date prévue. Par ailleurs, l'avantage sur le plan de la survie a été maintenu chez les patients qui ont passé vers le traitement au bortézomib après avoir subi une progression de la maladie sous la dexaméthasone.

Le traitement du myélome multiple

Les nouveaux cas de myélome multiple sont traités en général avec une dose élevée de chimiothérapie suivie d'une transplantation de la moelle épinière (cellule-souche). Dans le cas des patients en rechute de la maladie, le traitement n'est pas bien établi, bien que la dexaméthasone à dose élevée soit souvent utilisée. Comme il n'existe pas de traitement qui guérisse la maladie, le but du traitement comme tel consiste à ralentir la progression de la maladie et à en contrôler les symptômes.

Lorsque le myélome multiple se montre réfractaire à au moins deux traitements, ce cancer devint l'un des plus difficiles à traiter. Les résultats de cette étude redonnent espoir aux patients atteints de myélome multiple.

Bortézomib ou dexaméthasone à dose élevée?

L'étude avait pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité d'une injection de bortézomib avec une dose élevée de dexaméthasone par voie orale chez des patients atteints de myélome multiple qui ont fait une rechute après avoir reçu un à trois traitements antérieurs. L'étude compare aussi le délai de progression de la maladie dans les deux groupes de patients, ainsi que la survie au-delà d'un an, le taux de réponse (complète ou partielle) et la durée de la réponse. Les délais d'infection et de fracture ou autre détérioration osseuse ont aussi été étudiés.

L'étude a été menée dans 93 centres aux États-Unis, au Canada, en Europe et en Israël. Un comité de révision indépendant a validé les résultats à l'aide des critères de l'European Blood and Marrow Transplantation.

On a pu évaluer la réponse de 627 patients qui avaient reçu un à trois traitements antérieurs et qui avaient rechuté par la suite: 315 avaient été traités au bortézomib et 312 à la dexaméthasone. Chaque patient avait reçu, sur une base aléatoire, soit du bortézomib en injection intraveineuse soit de la dexaméthasone par voie orale.

Comme dans toutes les études cliniques, une analyse provisoire a été menée aussitôt que l'on a constaté une progression de la maladie chez un nombre défini de patients, afin de s'assurer que ces patients reçoivent le meilleur traitement disponible. L'analyse a montré que les patients qui recevaient du bortézomib bénéficiaient d'une période de temps sensiblement plus longue avant que la maladie ne se remette à progresser, et que leur taux de survie était plus élevé en comparaison des patients qui recevaient la dexaméthasone. Par conséquent, tous les patients du groupe qui recevait la dexaméthasone ont pu se faire traiter avec du bortézomib.

Effets secondaires

Le nombre de patients qui ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables ou de la progression de la maladie est plus faible chez les patients qui ont reçu le bortézomib que chez les patients qui ont reçu la dexaméthasone. Néanmoins, au cours de l'étude, 37 % (121) des patients du groupe du bortézomib ont subi des effets indésirables nécessitant une interruption prématurée du traitement. Ces effets sont les suivants : neuropathie périphérique (par exemple engourdissement des mains et des pieds), thrombopénie, différents troubles gastro-intestinaux, fatigue, hypercalcémie et compression de la moelle épinière. Dans le groupe de la dexaméthasone, 29 % (96) des patients ont interrompu le traitement en raison des effets indésirables suivants : troubles psychotiques, hyperglycémie et thrombopénie.

Taux de réponse et de survie

Les patients traités avec le bortézomib ont affiché une amélioration statistiquement significative du taux de survie comparativement aux patients traités avec la dexaméthasone : le nombre de patients traités avec le bortézomib qui sont décédés en moins d'un an était 14 % moins élevé que dans le groupe de la dexaméthasone. Quarante-cinq pour cent des patients ont obtenu une réponse complète ou partielle avec le bortézomib, comparativement à 26 % avec la dexaméthasone. Le délai de progression médian s'est aussi amélioré de façon significative.

Traitement au stade précoce

Une analyse menée chez des patients qui avaient reçu seulement un traitement antérieur (38 % de l'ensemble des patients de l'étude) a révélé une amélioration significative des résultats. À la lumière de l'amélioration observée de l'issue de traitement lorsqu'on administrait du bortézomib aux patients plus tôt durant le traitement, les responsables de l'étude ont conclu que ce médicament devrait faire l'objet d'une étude au stade initial de traitement du myélome multiple.

Les résultats de l'étude ont mis en évidence l'avantage du bortézomib au plan de la survie chez les patients atteints de myélome multiple récidivant. L'étude montre aussi que le bortézomib

peut améliorer la réponse au traitement s'il est administré au stade précoce de la maladie. D'ailleurs, environ 80 essais cliniques (en Europe, aux États-Unis et au Canada) portent actuellement sur l'utilisation du bortézomib à tous les stades du myélome multiple.

Tableau sommaire

	Bortézomib	Dexamethasone
Réponse complète ou partielle	38 %	18 %
Interruption prématurée en raison de la progression	29 %	52 %
Interruption prématurée en raison des effets indésirables	37 %	29 %
<i>Délai de progression médian de la maladie</i>		
Première rechute	7 mois	5,6 mois
Deuxième ou troisième rechute	4,9 mois	2,9 mois

Le myélome multiple

Le myélome multiple est un cancer des cellules plasmiques dans la moelle osseuse. Cette maladie se caractérise par la production en quantité excessive de globules blancs qui constituent normalement une partie importante du système immunitaire. Le myélome multiple est le deuxième cancer du sang en importance. Il représente environ 1 % de tous les cancers et 2 % de tous les décès attribuables à un cancer.

La prolifération des cellules plasmiques provoque souvent une détérioration des os et peut engendrer des fractures ainsi qu'une numération globulaire faible. Les cellules plasmiques sécrètent souvent des niveaux anormaux de protéines anticorps qui peuvent provoquer des problèmes au niveau des reins et accroître la susceptibilité aux infections. En 2004, on comptait 1 850 nouveaux cas de myélome multiple. Environ 6 200 Canadiens vivent avec le myélome multiple.

Le bortézomib

Le bortézomib (VELCADE®) offre un profil d'innocuité généralement prévisible. Dans la plupart des cas, les effets secondaires sont contrôlables avec une surveillance appropriée et, au besoin, un ajustement de la posologie. Le médicament est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au bortézomib, au bore ou au mannitol. Lors des essais cliniques, les événements indésirables qui ont été signalés le plus souvent étaient les suivants: fatigue, malaise et faiblesse, nausées, diarrhée, thrombopénie (diminution des plaquettes) et neuropathie périphérique (engourdissement des mains, bras, pieds ou jambes).

Le bortézomib est le seul médicament approuvé pour le traitement des patients atteints du myélome multiple qui ont fait une rechute après la thérapie de première intention et sont réfractaires à leur toute dernière thérapie. Le bortézomib offre une approche tout à fait nouvelle pour traiter le myélome multiple; il agit sur une cible unique à l'intérieur des cellules : le protéasome.

Au Canada, le bortézomib est indiqué pour le traitement des patients atteints du myélome multiple qui ont fait une rechute après la thérapie de première intention et qui sont réfractaires (sans réponse) à leur toute dernière thérapie.

Le bortézomib est actuellement remboursé sur une base individuelle par les régimes provinciaux au Canada, sauf en Ontario. Le Programme de médicaments de l'Ontario n'a pas encore rendu le médicament largement accessible pour les patients atteints de myélome multiple qui ont fait une rechute après la thérapie de première intention et qui ne répondent pas à leur toute dernière thérapie.

Bien qu'un diagnostic de myélome multiple puisse être dramatique, il faut se rappeler qu'il existe plusieurs nouveaux traitements prometteurs qui permettent aux patients de vivre plus longtemps et en meilleure santé.

NOTES DE RÉFÉRENCE

Le bortézomib a produit un taux de réponse (complète ou partielle) de 38 % comparativement à 18 % avec la dexaméthasone. Chez les patients qui n'avaient reçu qu'un traitement antérieur (i.e. première rechute), le délai de progression médian de la maladie était de 7 mois dans le groupe traité avec le bortézomib et de 5,6 mois dans le groupe traité avec la dexaméthasone. Chez les patients qui avaient reçu 2 ou 3 traitements antérieurs, le délai de progression médian était de 4,9 et 2,9 mois respectivement.

Comme il en a été fait mention plus haut, la progression de la maladie a forcé l'interruption prématurée du traitement chez 29 % (98) des patients qui recevaient le bortézomib et chez 52 % (174) des patients qui recevaient la dexaméthasone. Au cours de l'étude, 37 % (121) des patients du groupe traité au bortézomib ont ressenti des effets indésirables qui ont conduit à l'interruption prématurée du traitement. Ces effets sont les suivants: neuropathie périphérique (par exemple engourdissement des mains et des pieds), thrombopénie, différents troubles gastro-intestinaux, fatigue, hypercalcémie et compression de la moelle épinière. Dans le groupe de la dexaméthasone, 29 % (96) des patients ont interrompu le traitement en raison des effets indésirables suivants : troubles psychotiques, hyperglycémie et thrombopénie.

Un suivi médian de 8,3 mois a révélé un avantage statistiquement significatif sur le plan de la survie chez les patients traités au bortézomib. Cet avantage a été maintenu malgré le passage de 44 % des patients au bortézomib après avoir subi une progression de la maladie sous la dexaméthasone. Le bortézomib a produit un taux de réponse complète ou partielle de 38 %, comparativement à 18 % avec la dexaméthasone. On a également observé avec le bortézomib des taux plus élevés de réponse complète ou presque complète qui sont statistiquement significatifs comparativement à la réponse à la dexaméthasone (13 % par rapport à 2 %). Le délai de progression médian s'est amélioré de 78 % (6,2 mois avec le bortézomib et 3,5 mois avec la dexaméthasone).

*Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S et al. A phase two study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348:2609-2617.