

ÉVALUATION SOMMAIRE

Thalidomide (Thalomid^{md})

pour le traitement du myélome multiple

Résumé

Le myélome multiple (MM) est un cancer hématologique caractérisé par une prolifération médullaire de plasmocytes monoclonaux et défini par la présence d'une plasmocytose médullaire, de paraprotéines dans le sérum ou les urines et de manifestations témoignant d'une atteinte d'un organe cible (pour le MM symptomatique). Jusqu'à tout récemment, la combinaison de melphalan et de prednisone (MP) était un traitement standard du MM en première intention pour les patients qui ne pouvaient recevoir une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Bien que la majorité des patients obtiennent une réponse aux thérapies conventionnelles de première intention, une progression de la maladie est quasi inévitable. Des thérapies de deuxième ou troisième lignes peuvent entraîner des réponses cliniques, mais habituellement de plus courte durée que la première réponse. Ainsi, le MM demeure une maladie incurable pour la quasi-totalité des individus affectés. L'efficacité de la thalidomide est démontrée dans le traitement du MM, que celle-ci soit utilisée en traitement de première intention, en traitement d'entretien ou pour le traitement du MM réfractaire et récidivant. Sa place optimale dans la séquence d'utilisation des différentes modalités thérapeutiques de même que la dose idéale ne sont pas connues. Toutefois, la littérature médicale démontre clairement que la thalidomide a actuellement une place dans l'arsenal thérapeutique du MM⁽¹⁾.

SECTION 1. CONTEXTE

L'utilisation de la thalidomide dans le traitement du myélome multiple (MM) s'est répandue depuis 1999. Étant donné qu'elle n'est pas commercialisée au Canada mais grandement utilisée, le PGTM et le Comité d'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) ont eu comme mandat d'évaluer son rôle dans la thérapie du MM. Le PGTM a donc collaboré avec le CEPO dans l'élaboration du *Guide d'utilisation de la thalidomide dans le traitement du myélome multiple* publié en mars 2008.

(http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/cancer/index.php?id=18,29,0,0,1,0)⁽¹⁾

Ce document se veut un complément au *Guide* déjà publié par le CEPO.

SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

2.1 Indications - agences règlementaires

Santé Canada

Non approuvé. Disponible par l'intermédiaire du programme d'accès spécial.

FDA (États-Unis)

La thalidomide a été homologuée par la Food and Drug Administration (FDA) américaine le 25 mai 2006 pour le traitement de première intention du MM, en combinaison avec la dexaméthasone (DEX)⁽²⁾. Aux États-Unis, la prescription de la thalidomide requiert la participation des médecins, des pharmaciens et des patients au programme STEPS (*System for Thalidomide Education and Prescribing Safety*).

EMEA (Agence Européenne) :

La thalidomide a reçu la désignation de médicament orphelin en juillet 2001. En avril 2008, l'EMEA a autorisé l'utilisation de la thalidomide en association avec le melphalan et la prednisone en première intention de traitement des patients atteints de MM, âgés de 65 ans ou plus qui ne peuvent recevoir de chimiothérapie à haute dose.

2.2 Formulaire provinciaux et autres organismes

Liste de médicaments Québec (RAMQ) :

N/A

Common Drug Review (CDR, ACMTS):

N/A

NICE (NHS):

N/A

SECTION 3. DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Cf. guide du CEPO⁽¹⁾

SECTION 4. PHARMACOLOGIE

Mécanisme d'action :

La thalidomide est un dérivé de l'acide glutamique (acide α -(N-phthalimido)-glutarimide, C₁₃H₁₀N₂O₄) qui a été commercialisée en 1957. Elle a été initialement utilisée pour les femmes enceintes en raison de ses propriétés sédatives et antiémétiques. Toutefois, la thalidomide a dû être retirée du marché en 1961 en raison de ses effets tératogènes. Devant l'hypervascularisation médullaire associée au MM et l'effet anti-angiogénique de la thalidomide, ce médicament a été utilisé pour traiter cette maladie.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Thalidomide (Thalomid^{md})

pour le traitement du myélome multiple

Le mécanisme d'action de la thalidomide n'est pas totalement élucidé. Plusieurs mécanismes sont proposés. En plus de son effet anti-angiogénique, la thalidomide pourrait induire un stress oxydatif dans les cellules myélomateuses, causant ainsi une inhibition de leur croissance et une mort cellulaire. Toutefois, cette action ne semble pas être prépondérante, puisque la thalidomide présente très peu de toxicité directe sur la cellule myélomateuse. De plus, elle inhibe l'adhésion des cellules du myélome à la moelle osseuse, diminuant ainsi leur prolifération, leur survie et leur résistance médicamenteuse. La thalidomide modifie également l'activité de médiateurs tumoraux, ce qui contribue à son effet immunomodulateur et pro-apoptotique⁽³⁾.

Pharmacocinétique⁽⁴⁾ :

T _{max}	2,9 à 5,7 heures
T _{1/2}	5 à 7 heures
Biodisponibilité	67-93 %
Absorption	retardée par nourriture
VD	120 litres
Métabolisme	Inconnu Hydrolyse plasmatisque non enzymatique
Élimination	Rénale; 1,15 ml/min.

Posologie :

La posologie de la thalidomide est variable. Elle peut être utilisée seule ou en association avec la dexaméthasone ou d'autres molécules. Les doses habituelles sont : 100-400 mg po die selon la tolérance des patients (cf. guide du CEPO⁽¹⁾).

Insuffisance hépatique :

Pas d'ajustement recommandé⁽⁴⁾.

Insuffisance rénale :

L'ajustement des doses de thalidomide n'est pas nécessaire dans les cas d'insuffisance rénale ni en dialyse, et ce, même si la clairance des patients dialysés double^(3,5).

Interactions médicamenteuses^(3,6) :

Dexaméthasone : Augmentation du risque de thrombose veineuse. Augmentation des effets secondaires dermatologiques.

Érythropoïétine : Augmentation du risque de thrombose veineuse.

Chimiothérapie (particulièrement les anthracyclines) : Augmentation du risque de thrombose veineuse

Acide zolédronique : augmentation du risque d'insuffisance rénale.

La thalidomide peut augmenter l'effet dépressif du système nerveux central des barbituriques, benzodiazépines, éthanol et autres sédatifs.

Grossesse :

La thalidomide est tératogène et traverse le placenta⁽³⁾. Elle est classée dans la catégorie X par la FDA. Elle doit être utilisée avec précautions par les femmes en âge de procréer, qui doivent, au préalable, effectuer des tests de grossesse et utiliser deux moyens de contraception. Les hommes qui utilisent la thalidomide doivent utiliser un condom.

Allaitement :

Aucune étude n'a été effectuée sur l'impact de la thalidomide sur l'allaitement, et on ignore si ce produit se retrouve dans le lait maternel. Des études animales ont démontré des effets néfastes sur les petits. La thalidomide ne devrait donc pas être utilisée pendant l'allaitement^(3,4).

Pédiatrie :

L'efficacité et l'innocuité de la thalidomide n'ont pas été établies pour les enfants de moins de 12 ans. Cette substance a déjà été utilisée dans certains cas de lèpre, de maladie de greffon versus l'hôte et d'aptes buccaux^(3,4).

SECTION 5. ÉTUDES CLINIQUES – REVUES SYSTÉMATIQUES

- ◆ Cf. guide du CÉPO⁽¹⁾

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

Effets indésirables^(4,7)

- > 25 % : Fatigue, somnolence, thrombose veineuse (en association avec la chimiothérapie), constipation, neuropathie.
- > 10 % : céphalées, rash, œdème, nausées, thrombose veineuse (en association avec les corticoïdes).

Les effets thromboemboliques sont rapportés principalement durant les six premiers mois d'utilisation.

- Plus rarement, la thalidomide est associée à la bradycardie sinusale par dysautonomie, une diminution de la fonction thyroïdienne possiblement immune, à des cytopénies (anémie, neutropénie) habituellement légères et à l'hépatite.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Thalidomide (Thalomid^{md})

pour le traitement du myélome multiple

Contre-indications

- Grossesse ou incapacité à utiliser des méthodes contraceptives efficaces.

Mises en garde et précautions

- Mises en garde « black box » de FDA⁽²⁾.

La thalidomide est tératogène et devrait être utilisée avec précaution pour les femmes en âge de procréer.

La thalidomide a été mise en cause dans plusieurs cas de thromboembolie, lorsqu'elle est utilisée en association avec la dexaméthasone ou la chimiothérapie. Seule, la thalidomide est peu associée aux événements thromboemboliques.

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

Cf. guide du CEPO⁽¹⁾

SECTION 8. DONNÉES ÉCONOMIQUES

Cf. annexe 2 pour tableau détaillé

SECTION 9. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

Faits à considérer :

- ◆ La thalidomide n'est pas commercialisée au Canada mais est disponible par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial.
- ◆ La thalidomide a fait ses preuves dans des circonstances où d'autres solutions ne sont pas disponibles.

Recommandations :

Les recommandations suivantes sont tirées du *Guide d'utilisation de la thalidomide dans le traitement du myélome multiple* publié en mars 2008 par le CEPO. Elles sont accompagnées de leur « grade de recommandation » (cf. annexe III pour la signification de l'échelle de recommandations).

Les recommandations sont présentées par section selon le niveau d'évidence.

Les recommandations suivantes sont de grade A ou B :

1. Que la thalidomide, en combinaison avec la dexaméthasone, soit une option thérapeutique acceptable pour le traitement des patients atteints de MM symptomatique nouvellement diagnostiqué, que le patient soit admissible ou non à recevoir une greffe (recommandation de grade A) ;

2. Que la thalidomide, en association avec melphalan et prednisone, soit une option thérapeutique de première intention acceptable pour le traitement des patients âgés de 60 ans ou plus non admissibles à recevoir une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (recommandation de grade A) ;
3. Que la thalidomide soit considérée comme traitement d'entretien, après une ou deux (tandem) autogreffes de cellules souches hématopoïétiques pour le traitement des patients atteints de MM, dont la maladie n'a pas progressé deux mois après la greffe (recommandation de grade A) ;
4. Que la thalidomide, en monothérapie ou en combinaison avec la dexaméthasone, soit considérée comme une option thérapeutique acceptable pour les patients souffrant de MM récidivant ou réfractaire (recommandation de grade B).

Par ailleurs, bien que les recommandations ci-dessous soient de grade D, le PGTM reconnaît que la thalidomide pourrait être un choix raisonnable, par extension des données publiées, dans les situations suivantes :

1. Que la thalidomide, en association avec melphalan et prednisone, soit une option thérapeutique de première intention acceptable pour les patients âgés de moins de 60 ans, non admissibles à recevoir une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (recommandation de grade D) ;
2. Que la thalidomide soit considérée comme traitement d'entretien, après une ou deux (tandem) autogreffes de cellules souches hématopoïétiques, pour le traitement des patients atteints de MM en l'absence de délétion du chromosome 13 et si la réponse après la greffe est inférieure à une très bonne réponse partielle (recommandation de grade D).

Bien qu'il n'existe pas de données probantes pour appuyer cette recommandation, le PGTM est d'accord avec la recommandation suivante du CEPO :

1. Qu'une évaluation du risque thrombotique soit effectuée avant d'entreprendre un quelconque traitement comportant de la thalidomide (recommandation de grade D).

ÉVALUATION SOMMAIRE

Thalidomide (Thalomid^{md})

pour le traitement du myélome multiple

SECTION 10. RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE MÉDICALE

- ◆ Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante :
- cf. document du CEPO ⁽¹⁾
- Thalidomide, multiple myeloma, dans Medline de Pubmed
- Études cliniques et analyses pharmacoéconomiques

AUTEURS

Rédaction du document PGTM

Nathalie Letarte, pharmacienne Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Révision du document PGTM

Nathalie Marcotte, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Québec

Révision expert

Richard LeBlanc, médecin, Centre hospitalier universitaire de Québec

Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 30 octobre 2008

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

Disponible sur le site web du PGTM :

www.pgtm.qc.ca

Document du CEPO disponible au :

http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/cancer/index.php?id=18.29.0.0.1.0

AVIS

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

ÉVALUATION SOMMAIRE

Thalidomide (Thalomid^{md})

pour le traitement du myélome multiple

Références

1. CEPO. Guide d'utilisation de la thalidomide dans le traitement du myélome multiple. In: http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/cancer/index.php?id=18,29,0,0,1,0; 2008.
2. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021430s000,020785s031lbl.pdf>, consulté en ligne le 15 septembre 2006.
3. Klasco RK E. DRUGDEX® System: Thalidomid. Greenwood Village, Colorado; 2008.
4. Monographie américaine de la thalidomide (Thalomid^{MD}). <http://www.celgene.com> Site visité le 13 juin 2008.
5. Eriksson T, Hoglund P, Turesson I. Pharmacokinetics of thalidomide in patients with impaired renal function and while on and off dialysis. J Pharm Pharmacol 2003;55:1701-6.
6. Joglekar S, Levin M. The promise of thalidomide: evolving indications. Drugs Today (Barc) 2004;40(3):197-204.
7. British Columbia Cancer Agency. Thalidomid. site web: www.bccancer.bc.ca; visité le 9 juin 2008.
8. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. Lancet 2007;370(9594):1209-1218.
9. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, et al. Melphalan-prednisone-thalidomide (MP-T) demonstrates a significant survival advantage in elderly patients ≥ 75 years with multiple myeloma compared with melphalan-prednisone (MP) in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, IFM 01/01. Blood, ASH Annual Meeting Abstracts 2007;110(11):75.

ANNEXE 1 : SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES

Cf. guide du CEPO⁽¹⁾

ANNEXE 2 : COÛTS DES MÉDICAMENTS UTILISÉS EN MYÉLOME MULTIPLE

Médicament	Dose moyenne (1,73 m ²)	Coût par dose	Coût pour 1 cycle	Commentaires
Première intention de traitement (pré-greffe)				
VAD (vincristine+ doxorubicine + dexaméthasone)	Doxorubicine 16 mg die x 4 Vincristine 0,4 mg die x 4 Dexaméthasone 40 mg po die j1-4, j9-12, j17-20	Doxo 8,84 \$ par jour Vincristine = 1,09 par jour Dexaméthasone 40 mg = 2,05 \$	64,31 \$ tous les 28 jours	Nécessite une voie centrale pour administration des médicaments
Thalidomide + dexaméthasone	200 mg po die + dexaméthasone 40 mg po die j1-4, j9-12, j17-20	81,24 \$ can par jour* + Dexaméthasone 40 mg = 2,05 \$	2299,32 \$ pour 28 jours	N. B. Patient doit acheter HFPM
Deuxième intention ou plus ou si l'option de greffe n'est pas possible				
Bortezomib	2,25 mg iv j1,4,8,11 q 21 jours	1154,57 \$	4618,28 \$ tous les 21 jours	Quoique études disponibles, pas encore approuvé en première intention en date de publication du document du CEPO
Dexaméthasone seule	dexaméthasone 40 mg po die j1-4, j9-12, j17-20	Dexaméthasone 40 mg = 2,05 \$	24,60 \$ tous les 28 jours	
Melphalan + prednisone	Melphalan 16 mg po die x 4 jours + prednisone 100 mg po die x 4 jours	Melphalan 16 mg = 11,16 \$ + prednisone 100 mg = 0,18 \$	45,35 \$ tous les 28 jours	
Melphalan + prednisone + thalidomide	Melphalan 16 mg po die x 4 jours + prednisone 100 mg po die x 4 jours+ thalidomide 200 mg po die	Melphalan 16 mg = 11,16 \$ + prednisone 100 mg = 0,18 \$+ thalidomide 81,24 \$ can par jour	2320,07 \$ tous les 28 jours	Prouvé supérieur à l'autogreffe chez certains patients(8, 9)
Thalidomide	200 mg po die	19,75 \$ US/capsule de 50 mg* 81,24 \$ can par jour	2274,72 \$ pour 28 jours	

* : taux de change = 0,9726 le 13 juin 2008

ANNEXE 3 : NIVEAUX DES DONNÉES PROBANTES ET ÉCHELLE DE RECOMMANDATIONS TRADUITS DE L'ASCO

Niveaux des données probantes	
Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi expérimentaux bien conçus, tels essais sans répartition aléatoire (non randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus, tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapports de cas et d'exemples cliniques.
Échelle de recommandations	
Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.